

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

Jéssica Maria Luis Rosa

**BIS(ALQUILARIL, ARIL)PIRIDINA-2,6-DICARBOXIAMIDAS:
ESTRUTURA MOLECULAR, SUPRAMOLECULAR E
POLIMORFISMO**

Santa Maria, RS, Brasil
2020

Jéssica Maria Luis Rosa

**BIS(ALQUILARIL, ARIL)PIRIDINA-2,6-DICARBOXIAMIDAS: ESTRUTURA
MOLECULAR, SUPRAMOLECULAR E POLIMORFISMO**

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 título de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria. RS, Brasil
2020

Rosa, Jéssica Maria Luis
Bis(alquilaril, aril)piridina-2,6-dicarboxiamidas:
estrutura molecular, supramolecular e polimorfismo /
Jéssica Maria Luis Rosa.- 2020.
106 p.; 30 cm

Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. engenharia de cristais 2. cluster supramolecular
3. polimorfos 4. hidratos 5. cristalização I. Martins,
Marcos Antonio Pinto II. Título.

Jéssica Maria Luis Rosa

**BIS(ALQUILARIL, ARIL)PIRIDINA-2,6-DICARBOXIAMIDAS: ESTRUTURA
MOLECULAR, SUPRAMOLECULAR E POLIMORFISMO**

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 título de **Mestre em Química**.

Aprovado em 02 de Março de 2020



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



Manfredo Hörner, Prof. Dr. (UFSM)



Gabriela Fehn Fiss, Prof^ª. Dr^ª. (UFPB)

Santa Maria, RS, Brasil
Março de 2020

Ao Prof. Marcos A. P. Martins, pela orientação, confiança e principalmente por todos os ensinamentos, de química e em diversas outras áreas, e sua frase predileta: "...apesar do que possa ter acontecido, seguir em frente sempre..."

AGRADECIMENTOS

À Maria Eduarda e à Gibran, minha atual família, por me suportarem diariamente por tantos anos. Obrigada por aguentarem minhas mudanças bruscas de humor, pelas broncas dadas, por todos os livros trocados, os rolês de última hora, as discussões infinitas sobre séries/filmes/livros/jogos/animés. Passamos por muitas coisas juntos em João Pessoa e em Itambé/Pedras de Fogo, mas eu nunca imaginaria que continuaríamos essa caminhada juntos tão longe de casa, do outro lado do país.

Agradeço também as famílias que me acolheram, me ajudaram a continuar estudando e à seguir adiante. À família de Gibran, em especial à Dona Sônia e Seu Ramires. À (enorme) família de Maria Eduarda, principalmente Dona Madalena, Seu Mininho, Erika, Alexandre e Letícia. À família Henrique, em especial ao Dr. Marcos e Dona Zelma, que acreditaram no meu futuro e me abrigaram durante minha graduação, e ao Clistanes Lucas, pelo convívio, o cuidado e o carinho de irmão e amigo.

À minha irmã Carolline. Mesmo sem podermos nos criar juntas e termos convivido tão pouco, você consegue me ver como sua irmã mais velha e sua amiga. Muito obrigada.

À Dyego e Italo, sim. Se estou concluindo um mestrado, foi porquê vocês me convenceram que eu poderia iniciar uma graduação e me chamaram pra estudar com vocês. Dyego, por não parar de fazer propaganda da química e Italo, por me fazer lembrar do quando eu amava cálculo desde a época da escola, além de me ajudar a não desistir. Iniciamos e concluímos nossas graduações no mesmo dia. Embora tenhamos tomado caminhos muito diferentes no final, eu não esqueço da importante contribuição que vocês tiveram.

Ao Fellipe, pelo companheirismo, pelo tempo e vivência compartilhados nos últimos anos, desde que resolvemos dar o primeiro passo rumo à pós-graduação. Não dividimos mais o apartamento mas, por mim, pode continuar ouvindo música toda hora na salinha, eu gosto da absurda aleatoriedade da sua *playlist*.

João. Meu IC/kouhai favorito. Melhor IC-pós-DOC do laboratório. Um parágrafo só pra você. MUITÍSSIMO obrigada por se tornar meu amigo assim que cheguei, me ajudou a não enlouquecer (mais) nessa cidade de gente “normal”. Acho que te devo um café.

Ao professor Marcos Martins, pela oportunidade, orientação, confiança, insistência, conselhos, broncas, sabedoria e experiência. Por sempre buscar não só a formação científica, mas também a formação humana. Este trabalho só evoluiu tanto graças a você.

À professora Gabriela Fiss, pela enorme paciência e tempo dedicado, por sempre buscar me ensinar tanto, desde a química básica até sobre a vida, apesar de todas as minhas (muitas, muitíssimas) dificuldades.

E aos demais professores do NUQUIMHE, especialmente o professor Manfredo Hörner pelos ensinamentos em cristalochímica.

Agradeço enormemente ao Paulo, Tainára e ao João (de novo porque sim) por todo o esforço aplicado, principalmente nesses últimos tempos. Acreditem, eu reconheço muito o trabalho de vocês.

Agradeço também aos demais colegas e ex-colegas do NAPO/NUQUIMHE, Leandro, Gustavo, Darlon, Pedro, Ramon, Laura, Mariana, Priscila, Anderson, Alexandre, Geórgia, Caroline, Carmen, Vanessa, Mateus, Bruno, Bruna, Fabrício e Geovana, obrigada por toda a ajuda, conhecimento e conversas.

À Marcielli, pela amizade e pelo apoio nessa luta que é a vida acadêmica, obrigada.

Aos amigos de Santa Maria, que pude conhecer e conviver nesse período, Samuel, Lucas, Mathias, Andressa e Aryel.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM

Aos órgãos de fomento CAPES, o qual me concedeu a bolsa de mestrado, CNPq e FAPERGS.

RESUMO

BIS(ALQUILARIL, ARIL)PIRIDINA-2,6-DICARBOXIAMIDAS: ESTRUTURA MOLECULAR, SUPRAMOLECULAR E POLIMORFISMO

AUTORA: Jéssica Maria Luis Rosa
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Este trabalho apresenta o estudo das interações intermoleculares e o processo de associação molecular das bis(alquilaril, aril)piridina-2,6-dicarboxamidas, onde os substituintes alquilaril são (1) 2,2-difeniletil, (2) feniletil e (3) benzil, e os substituintes aril são (4) 4-fluorofenil, (5) 4-clorofenil e (6) 4-bromofenil, assim como o composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7). O *cluster* supramolecular, constituído por uma molécula central e as moléculas que compõem a primeira esfera de coordenação molecular, foi utilizado como demarcação de estudo. As piridina-2,6-dicarboxamidas 1-6 adotaram uma conformação curva, com os grupos NH voltados para a parte interna, enquanto que o composto (7) apresentou uma conformação linear. A bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (1) cristalizou na forma de três polimorfos conformacionais. Dados de difração de raios X mostraram que o composto 2 também é um hidrato. As sobreposições moleculares da parte central (CH-CH₂-NH-C(O)-2-py-6-C(O)-NH-CH₂-CH) entre os polimorfos do composto 1 indicaram maior semelhança molecular entre III e IIII. Cálculos da energia de estabilização molecular realizados para os polimorfos II-III indicaram que o polimorfo III tem uma conformação de quase 22 Kcal mol⁻¹ menos estável que o polimorfo II, enquanto o polimorfo IIII é 6 Kcal mol⁻¹ menos estável que o polimorfo II. Analisando dados de energia de estabilização supramolecular para os polimorfos, o composto III apresentou o maior valor total de energia de estabilização. Em relação aos polimorfos, foi observada uma eficiência do empacotamento cristalino de 0,864 para o composto II e 0,874 para o composto III. O composto IIII tem a menor eficiência de empacotamento (0,811). De acordo com os mecanismos de cristalização propostos para os compostos II-II e 3-6, há uma preferência pelo empilhamento através das amidas, que formam ligações de hidrogênio. Os compostos IIII e 7 formam blocos com crescimento preferencial em duas direções. O composto 2 forma dímeros no primeiro estágio de cristalização, apresentando a soma das contribuições de energia e área de contato normalizadas (N_{CG}%) igual a 19 neste estágio. O composto 7 se destaca por apresentar N_{CG}% = 78 no primeiro estágio. Para os compostos II-III e 3-6, o primeiro estágio de cristalização possui N_{CG}% em torno de 50. Os substituintes alquilaril e aril são relevantes ao final do processo de cristalização, onde o parâmetro geométrico geralmente domina. Os experimentos de RMN de ¹H em solução com variação de concentração realizados para os compostos 1 e 7 detectaram interações intermoleculares N-H...O=C e C-H...π, podendo ser correlacionadas com os respectivos mecanismos de cristalização. A partir da análise dos dados topológicos e energéticos, a formação dos hidratos II-III e 2 foi atribuída à presença dos grupos amida juntamente com o nitrogênio piridínico, interagindo com a molécula do solvente através de ligações de hidrogênio. A ocorrência dos polimorfos para o composto 1 foi atribuída à possibilidade de diferentes conformações para a molécula, possibilitando a formação de diferentes interações intermoleculares. Para os compostos II-III e 2, foi observado que a água está localizada na cavidade formada pelas outras moléculas e, portanto, estas não devem ser avaliadas isoladamente.

Palavras-chave: engenharia de cristais; *cluster* supramolecular; polimorfos; hidratos; cristalização.

ABSTRACT

BIS(ALKYLARYL, ARYL)PYRIDINE-2,6-DICARBOXYAMIDES: MOLECULAR, SUPRAMOLECULAR STRUCTURE AND POLYMORPHISM

AUTHOR: Jéssica Maria Luis Rosa
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

This work presents the study of intermolecular interactions and the molecular association process of bis (alkylaryl, aryl) pyridine-2,6-dicarboxamides, where the alkylaryl substitutes are (1) 2,2-diphenylethyl, (2) phenylethyl and (3) benzyl, and the aryl substitutes are (4) 4-fluorophenyl, (5) 4-chlorophenyl and (6) 4-bromophenyl, as well as the compound bis(2,2-diphenylethyl)isophthalamide (7). The supramolecular cluster, consisting of a central molecule and the molecules that make up the first sphere of molecular coordination, was used as a study demarcation. The pyridine-2,6-dicarboxamides **1-6** adopted a curved conformation, with the N-H groups facing inwards, while compound **7** presented a linear conformation. Bis(2,2-diphenylethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (**1**) crystallized as three conformational polymorphs. X-ray diffraction data showed that compound **2** is also a hydrate. The molecular overlays of the central part (CH – CH₂ – NH – C(O) – 2 – py – 6 – C(O) – NH – CH₂ – CH) between the polymorphs of compound **1** indicated a greater molecular similarity between **III** and **IIII**. Calculations of the molecular stabilization energy carried out for polymorphs **II-III** indicated that polymorph **III** has a conformation of almost 22 Kcal mol⁻¹ less stable than polymorph **II**, while polymorph **IIII** is 6 Kcal mol⁻¹ less stable than polymorph **II**. Analyzing supramolecular stabilization energy data for the polymorphs, the highest total stabilization energy value was presented for compound **III**. Regarding the polymorphs, a crystalline packaging efficiency of 0.864 was observed for compound **II** and 0.874 for compound **III**. Compound **IIII** has the lowest packaging efficiency (0.811). According to the crystallization mechanisms proposed for compounds **II-II** and 3-6, there is a preference for stacking through amides, which form hydrogen bonds. Compounds **IIII** and **7** form blocks with preferential growth in two directions. Compound **2** forms dimers in the first crystallization stage, presenting the sum of the normalized energy contributions and contact area (NCG%) equal to 19 in this stage. Compound **7** stands out for presenting NCG% = 78 in the first stage. For compounds **II-III** and 3-6, the first crystallization stage has NCG% around 50. The alkylaryl and aryl substitutes are relevant at the end of the crystallization process, where the geometric parameter usually dominates. The ¹H NMR experiments in solution with concentration variation performed for compounds **1** and **7** detected intermolecular interactions N-H ... O = C and C-H ... π, which can be correlated with the respective crystallization mechanisms. From the analysis of the topological and energetic data, the formation of hydrates **II-III** and **2** was attributed to the presence of the amide groups together with the pyridinic nitrogen, interacting with the solvent molecule through hydrogen bonds. The occurrence of polymorphs for compound **1** was attributed to the possibility of different conformations for the molecule, enabling the formation of different intermolecular interactions. For compounds **II-III** and **2**, it was observed that the water is positioned in the cavity formed by the other molecules and, therefore, they should not be evaluated in isolation.

Keywords: crystal engineering; supramolecular cluster; polymorphs; hydrates; crystallization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática das classificações presentes na química supramolecular	18
Figura 2 - Tipos de polimorfismo.....	19
Figura 3. Polimorfos conformacionais de [2]rotaxanos	20
Figura 4 – Exemplo de polimorfismo de empacotamento.....	20
Figura 5 – Exemplo de um cluster supramolecular com a molécula de referência M1 destacada pela superfície de Hirshfeld	22
Figura 6 - Possíveis rotas de cristalização, determinadas a partir da abordagem da retrocristalização e da demarcação do cluster supramolecular.....	25
Figura 7 – Proposta de mecanismo de cristalização para moléculas de [2]rotaxanos a partir de dados de energia de estabilização e área de contato normalizados	26
Figura 8 – Exemplo de experimentos de RMN de ¹ H com variação de concentração, destacando-se as variações no deslocamento químico	27
Figura 9 - Espectros de Raman obtidos para os polimorfos 1I , 1II e 1III , na forma de monocristais, utilizando comprimento de onda de 785 nm.....	30
Figura 10. Imagens de cristais dos compostos 1I , 1II , 1III e 7 , respectivamente	31
Figura 11 - ORTEP dos compostos 1I , 1II , 1III e 7 , com vibração térmica de 50% de probabilidade	32
Figura 12. Representação das diferenças conformacionais adotadas pelos compostos 1-7	35
Figura 13 - Ângulos torcionais adotados pelo composto 1 em cada fase polimórfica, medidos a partir do carbono da carbonila até o carbono CH entre as fenilas. Orientação das moléculas foi escolhida para auxiliar na identificação e diferenciação das estruturas.....	36
Figura 14 - Espaços vazios (volume acinzentado) presentes na cela unitária dos polimorfos 1I-III , representados na direção do eixo cristalográfico “b”	39
Figura 15 - Correlação linear dos valores de energia de estabilização obtidos dos clusters calculados por ω B97X-D/cc-pVDZ e por HF/3-21G para (a) moléculas de piridina-2,6-dicarboxamida e (b) moléculas de água dos polimorfos 1I-III	44
Figura 16 - Correlação linear dos valores de energia de estabilização obtidos para moléculas de piridina-2,6-dicarboxamida dos polimorfos 1I-III , calculados por HF/3-21G, com e sem a presença de água.....	45
Figura 17 - Correlação linear entre os valores de energia de estabilização para as moléculas de água nos clusters dos compostos 1I-III , calculadas dímero-a-dímero com a M1.....	46
Figura 18 - Clusters supramoleculares dos compostos 1I-III , construídos através do programa CrystalExplorer e contendo apenas moléculas de água que possuem contato com a molécula central M1.....	47
Figura 19 - Clusters supramoleculares dos compostos 1I-III com a adição das moléculas de água presentes nas centróides de cada molécula de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida, construídos através do programa CrystalExplorer.....	47
Figura 20 - Cluster supramolecular do composto 2 em diferentes orientações, com a adição das águas presentes nas centróides de cada molécula, através do programa CrystalExplorer .	48
Figura 21 - Representação das supermoléculas dos compostos 1I , 1II , 1III e 2 , respectivamente, e as superfícies de Hirshfeld das moléculas de piridina-2,6-carboxamidas selecionadas separadamente das moléculas de água	49

Figura 22 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3 . A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento.....	51
Figura 23 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4 . A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento.....	52
Figura 24 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 7 . A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento.....	53
Figura 25 - Espectros de RMN de ^1H com variação de concentração para o composto 7 e gráficos que relacionam o $\Delta\delta$ em função da concentração para os sinais de ^1H . O sinal do hidrogênio da amida é destacado em azul nos espectros, e os sinais dos demais hidrogênios são destacados em vermelho	54
Figura 26 – Correlação dos dados de RMN de ^1H com variação de concentração e os dados de difração de raios X de monocristal para o composto 7	55
Figura 27 - Mecanismos de cristalização para os polimorfos II-III . A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento.....	57
Figura 28 - Espectros de RMN de ^1H com variação de concentração para o composto 1 e gráficos que relacionam o $\Delta\delta$ em função da concentração para os sinais de ^1H . O sinal do hidrogênio da amida é destacado em azul nos espectros, e os sinais dos demais hidrogênios são destacados em vermelho	59
Figura 29 – Correlação dos dados de RMN de ^1H com variação de concentração e os dados de difração de raios X de monocristal para o composto 1	60
Figura 30 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 2 . A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento.....	61
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (1) em DMSO- d_6	73
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (1) em DMSO- d_6	74
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (1) em DMSO- d_6	75
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (1) em DMSO- d_6	76
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H do composto bis(2,2-difeniletil)isofetalamida (7) em DMSO- d_6	77
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto bis(2,2-difeniletil)isofetalamida (7) em DMSO- d_6	78
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC do composto bis(2,2-difeniletil)isofetalamida (7) em DMSO- d_6	79
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto bis(2,2-difeniletil)isofetalamida (7) em DMSO- d_6	80
Figura 39 - Espectro de massas (LC-MS/MS) do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (1).....	81

Figura 40 - Espectro de massas (LC-MS/MS) do composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7).	81
Figura 41 - Curva TG do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (1), obtida a 5 °C·min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	82
Figura 42 - Curva TG do composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7), obtida a 5 °C·min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	82
Figura 43 - Curva de DSC da fase II composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (1), obtida a 5 °C min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	83
Figura 44 - Curvas DSC dos três ciclos de aquecimento-resfriamento do polimorfo III à uma taxa de aquecimento de 5 °C min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	83
Figura 45 - Curva de DSC do composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7), obtida a 5 °C min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	84
Figura 46 - Curvas DSC dos três ciclos de aquecimento-resfriamento do composto 7 à uma taxa de aquecimento de 5 °C min ⁻¹ com atmosfera dinâmica de N ₂	84
Figura 47 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (II). ...	86
Figura 48 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (III). .	86
Figura 49 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (III).	87
Figura 50 - Cluster supramolecular do bis(feniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (2).	87
Figura 51 - Cluster supramolecular do bis(benzil)piridina-2,6-dicarboxamida (3).	88
Figura 52 - Cluster supramolecular do c bis(4-fluorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (4). ...	88
Figura 53 - Cluster supramolecular do bis(4-clorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (5).	88
Figura 54 - Cluster supramolecular do bis(4-bromofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (6).	89
Figura 55 - Cluster supramolecular do Bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7).	89
Figura 56 - Área de contato vs. Energia do composto II , completo.	90
Figura 57 - Área de contato vs. Energia do composto II , desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que 4,0 Å ²	90
Figura 58 - Área de contato vs. Energia do composto III , completo.....	91
Figura 59 - Área de contato vs. Energia do composto III , desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que 4,0 Å ²	91
Figura 60 - Área de contato vs. Energia do composto III , completo.	92
Figura 61 - Área de contato vs. Energia do composto III , desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que 4,0 Å ²	92
Figura 62 - Área de contato vs. Energia do composto 2 , completo.....	93
Figura 63 - Área de contato vs. Energia do composto 2 , desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que 4,0 Å ²	93
Figura 64 - Área de contato vs. Energia do composto 3	94
Figura 65 - Área de contato vs. Energia do composto 4	94
Figura 66 - Área de contato vs. Energia do composto 5	95
Figura 67 - Área de contato vs. Energia do composto 6	95
Figura 68 - Área de contato vs. Energia do composto 7	96
Figura 69 - Mecanismo de cristalização para o composto 5	97
Figura 70 - Mecanismo de cristalização para o composto 6	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estruturas e numeração dos compostos abordados neste trabalho	28
Tabela 2 - Experimentos de cristalização para o composto 1 . O sinal (-) indica que não foi observada a formação de monocristais para o respectivo solvente	30
Tabela 3 - Dados cristalográficos e de refinamento dos compostos 1I , 1II , 1III e 7	33
Tabela 4 - Sobreposição molecular entre os pares dos polimorfos 1I-III e os respectivos valores de RMS obtidos a partir da sobreposição da parte central (CH-CH ₂ -NH-C(O)-2-py-6-C(O)-NH-CH ₂ -CH) do composto 1 para cada polimorfo.....	36
Tabela 5 - Energia de estabilização molecular e supramolecular dos polimorfos 1I-III	38
Tabela 6 - Principais dados cristalográficos obtidos por difração de raios X de monocristal e os valores de EEC para os compostos 1I-III	40
Tabela 7 - Clusters supramoleculares dos polimorfos 1I-III , vistos a partir dos eixos cristalográficos a , b e c . As moléculas centrais M1 são apresentadas coloridas e no modo spacefill para melhor identificação	41
Tabela 8 - Dados de energia de estabilização e área de contato dos polimorfos 1I-III , obtidos a partir dos clusters supramoleculares. Os valores em vermelho, sublinhados, indicam os dímeros formados pela molécula M1 e pelas moléculas de água MN em cada cluster	42
Tabela 9 - Estrutura e numeração dos compostos	50
Tabela 10 - Área de contato e energia de estabilização normalizadas para cada dímero do cluster supramolecular dos compostos 1I , 1II , 1III e 2	98
Tabela 11 - Área de contato e energia de estabilização normalizadas para cada dímero do cluster supramolecular dos compostos 3-7	100
Tabela 12 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos 1I , 1II e 1III	102
Tabela 13 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos 2 , 3 e 4	103
Tabela 14 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos 5 , 6 e 7	104

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DFT-D	Teoria do Funcional da Densidade com Correção Empírica de Dispersão
EEC	Eficiência do Empacotamento Cristalino
M1	Molécula Central
MN	Molécula da Primeira Esfera de Coordenação
N	Número de Coordenação Molecular
NC	Área de Contato Normalizada
$N_{CG}\%$	[Soma da Contribuição Energética e Topológica Normalizada] %
NG	Energia de Estabilização Normalizada
ORTEP	Do inglês “ <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> ”
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>RMS</i>	Do inglês “ <i>Root Mean Square</i> ”
VDP	Poliedro de Voronoi-Dirichlet
δ	Deslocamento Químico
$\Delta\delta$	Varição de Deslocamento Químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	17
2.2. POLIMORFISMO	18
2.3. ENGENHARIA DE CRISTAIS	21
2.4. <i>CLUSTER</i> SUPRAMOLECULAR.....	22
2.5. INVESTIGAÇÃO DO PROCESSO DE CRISTALIZAÇÃO.....	24
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1. NOMENCLATURA E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	28
3.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 1 E 7	29
3.3. ESTUDO MOLECULAR DOS COMPOSTOS 1I , 1II E 1III	35
3.4. ESTUDO SUPRAMOLECULAR.....	39
3.4.1. Eficiência de empacotamento dos polimorfos 1I-III	39
3.4.2. Cluster supramolecular dos polimorfos 1I-III	41
3.4.3. Propostas de mecanismos de cristalização	50
3.4.3.1 <i>Propostas de mecanismos de cristalização para os compostos 3-7</i>	50
3.4.3.2. <i>Propostas de mecanismo de cristalização para os compostos 1I-III e 2</i>	56
4. CONCLUSÕES	62
5. MATERIAIS E MÉTODOS	64
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1 e 7	64
5.2 EQUIPAMENTOS	64
5.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	64
5.2.2. Cromatografia Líquida com Ionização por <i>electrospray</i> (ESI) acoplado à espectrometria de massas	65
5.2.3. Análise termogravimétrica (TGA)	65
5.2.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	65
5.2.5. Difração de raios X de monocristal	66
5.2.6. Espectroscopia Raman	66
5.2.7. Cálculos de mecânica quântica - DFT	67
5.2.8. Cálculos <i>Hartree-Fock</i>	67
5.2.9. Análise da Área de Contato	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXO I	72

ESPECTROS DE RMN DE ^1H, ^{13}C, HSQC (^1H-^{13}C) E HMBC (^1H-^{13}C)	73
ESPECTROS DE MASSAS	81
ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	82
CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	83
ANEXO II	85
CLUSTERS SUPRAMOLECULARES	86
GRÁFICOS DAS ENERGIAS DE ESTABILIZAÇÃO E ÁREAS DE CONTATO NORMALIZADAS	90
MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO	97
DADOS DE ENERGIA DE ESTABILIZAÇÃO E ÁREA DE CONTATO NORMALIZADOS	98
CÓDIGOS DE SIMETRIA	102

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

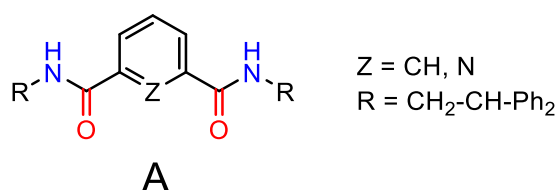
A engenharia de cristais é uma área da química supramolecular que busca entender os mecanismos de nucleação e crescimento dos cristais e os fatores que influenciam a organização das moléculas (DESIRAJU, 2007). As interações intermoleculares têm sido alvo de investigações frequentes, como as interações $\pi\cdots\pi$ e C-H $\cdots\pi$ (FRIZZO et al., 2015; MARTINS et al., 2016), interações com halogênio (MARTINS et al., 2018a) e ligações de hidrogênio (SALBEGO et al., 2019), na busca pela compreensão da arquitetura supramolecular.

O método de estudo das interações intermoleculares frequentemente utilizado consiste na análise sistemática de estruturas conhecidas, partindo da observação de padrões recorrentes das interações em uma estrutura cristalina para descrever características supramoleculares (DESIRAJU, 2007). No entanto, propriedades estruturais e funcionais emergentes de um determinado sistema molecular complexo não devem ser analisadas baseando-se apenas em um componente molecular (MARTINS et al., 2014, 2015).

Para que as interações intermoleculares pudessem ser abordadas de um modo mais completo, foi proposta a análise dos sólidos cristalinos utilizando como demarcação o “*cluster* supramolecular” (MARTINS et al., 2014). Essa abordagem se baseia no entendimento da formação de um cristal como um processo gradual, guiado pelas complementaridade e hierarquias das energias de estabilização e áreas de contato entre as moléculas. A partir disso, a formação dos cristais é avaliada em etapas, determinadas por mecanismos de cristalização propostos com base na “retrocristalização”, ou seja, na observação regressiva do cristal formado (MARTINS et al., 2015). Dessa forma, a realização de um estudo amplo, utilizando-se de diversos modelos moleculares, se faz necessária para uma melhor compreensão da atuação das interações intermoleculares no processo de formação de sólidos cristalinos. Nesse contexto, [2]rotaxanos vêm sendo modelos de grande interesse no estudo das interações intra- e intermoleculares (ORLANDO et al., 2018, 2019a, 2019b; SALBEGO et al., 2019). Estas moléculas são constituídas por uma estrutura linear com extremidades volumosas (eixo molecular) e um macrociclo em torno da estrutura linear (GAVINA; TATAY, 2010; XUE et al., 2015). Na síntese de [2]rotaxanos, pelo método *clipping* (ORLANDO et al., 2018, 2019a, 2019b; SALBEGO et al., 2019) a formação do macrociclo tetralactâmico em torno do eixo, ocorre a partir de uma reação multicomponente [1+4]. Nessa reação, há a necessidade de que

exista de interações entre 4 componentes que formarão o macrociclo e 1 componente (thread, ou eixo) através de ligações de hidrogênio, resultando na formação do [2]rotaxanos (SALBEGO et al., 2019).

O projeto inicial deste trabalho consistia na síntese de eixos moleculares que incluisse a porção dicarboxamida (estrutura A) para uma futura síntese de [2]rotaxanos. No entanto, com a observação da formação de polimorfos para o composto com $Z = N$ e $R = \text{CH}_2\text{-CH-Ph}_2$, o aprofundamento no estudo dos polimorfos obtidos se mostrou mais relevante. Isso porque polimorfos são uma classe de compostos de grande importância para a área de engenharia de cristais e química supramolecular, pois permitem uma investigação mais ampla da natureza das interações intermoleculares envolvidas na formação de sólidos cristalinos (MARTINS et al., 2016). Assim, o objetivo geral deste trabalho foi realinhado para o estudo dos polimorfos de hidratos obtidos para a bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida.



Para a realização desse objetivo geral, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- (i) Análise molecular dos polimorfos.
- (ii) Análise supramolecular e análise da magnitude das energias de interação intermolecular dos polimorfos.
- (iii) Proposta de mecanismos de cristalização para os polimorfos e para estruturas similares, com base na demarcação do *cluster* supramolecular.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

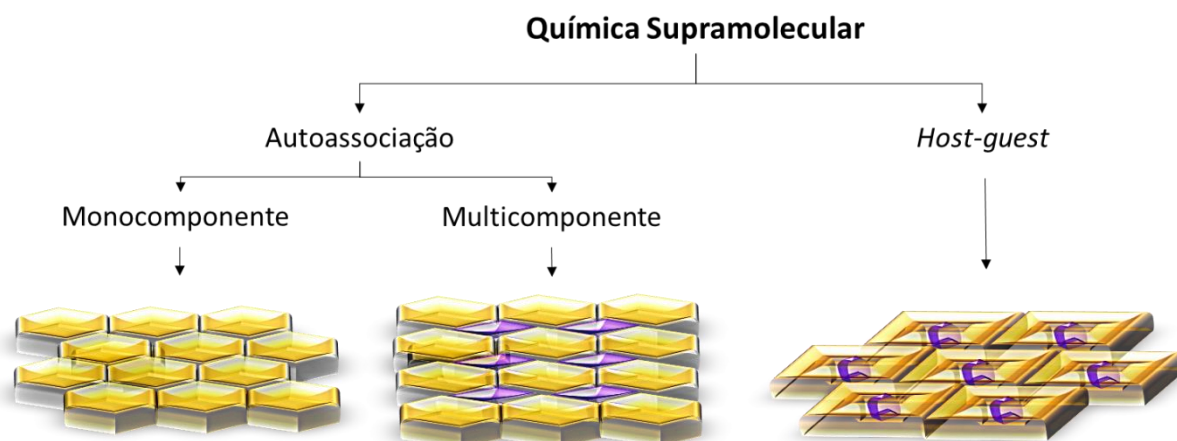
Conhecida como “a química além da molécula”, a química supramolecular se baseia no conceito que estruturas complexas, as “supermoléculas”, seriam resultado da organização entre duas ou mais moléculas a partir da formação de interações intermoleculares, de forma aditiva e cooperativa (LEHN, 2007). Essas supermoléculas possuem propriedades emergentes diferentes da simples soma das propriedades das moléculas individuais (LEHN, 1988).

A química supramolecular teve início com o desenvolvimento de sistemas moleculares complexos e funcionais, obtidos com base nas interações intermoleculares. Esses sistemas moleculares complexos seriam formados a partir de blocos de construção estratégicos de automontagem, de modo que seria necessário um número de etapas mais reduzido nesse processo (LEHN, 2007). A área da química supramolecular teve um rápido desenvolvimento, e diversos sistemas moleculares complexos foram reportados desde então, como, por exemplo, os sensores moleculares, as moléculas mecanicamente entrelaçadas e os sistemas de administração de medicamentos com liberação controlada (WANG; YANG, 2013).

A área da química supramolecular pode ser dividida em duas categorias principais, no que diz respeito ao estudo das interações intermoleculares (STEED; TURNER; WALLACE, 2007). A primeira é denominada *host-guest*, onde uma molécula menor (*guest*) é envolvida por uma molécula muito maior (*host*) através de sítios de interações complementares. A segunda categoria é chamada de autoassociação (*self-assembly*), em que não é observada uma diferença tão significativa de tamanho entre os componentes que produzem o agregado.

No estado sólido, o processo de autoassociação pode ser classificado de acordo com a forma de ocorrência. A associação que envolve um único tipo de molécula é chamada de autoassociação monocomponente. Quando há mais de um tipo de molécula presente, a autoassociação é denominada multicomponente. Esta última pode resultar na formação de sais, cocristais e/ou solvatos (GAVEZZOTTI; COLOMBO; LO PRESTI, 2016; SARCEVIČA et al., 2016). Essas classificações são apresentadas resumidamente na Figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática das classificações presentes na química supramolecular



Fonte: Autor

Cocristais são definidos como compostos cristalinos que apresentam duas moléculas diferentes em sua estrutura (BOND, 2007). A definição dos solvatos se difere dos cocristais devido à presença de, especificamente, solvente como um dos componentes do cristal. Quando o solvente é água, o cristal multicomponente costuma ser chamado de hidrato (BERNSTEIN, 2005). Em estudos referentes a cocristais, geralmente é observada a inclusão de elementos de *design* (sítios de interações intermoleculares específicos) nos blocos de construção que formam a estrutura cristalina (DESIRAJU, 1995).

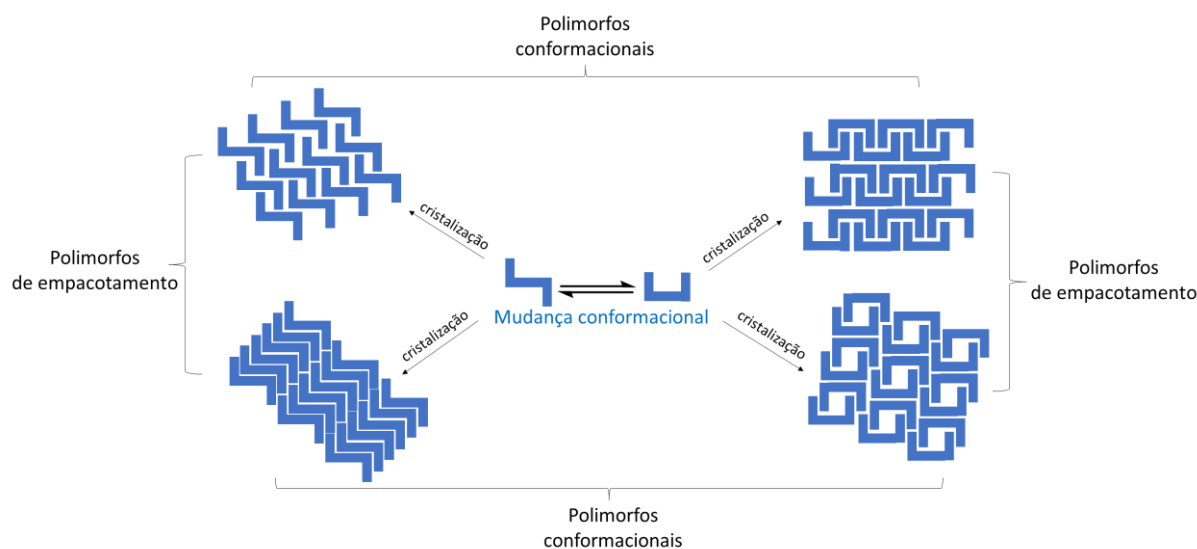
Devido à ausência de um elemento de *design* mais evidente na formação de solvatos, em comparação aos cocristais, a compreensão sobre as interações intermoleculares que direcionam a formação dessa classe de compostos se mostra menos desenvolvida (BERNSTEIN, 2005).

2.2. POLIMORFISMO

Estruturas supramoleculares podem sofrer variações em seu arranjo cristalino, de modo que os produtos obtidos podem apresentar propriedades distintas entre si. Quando essas variações resultam na obtenção de uma nova fase cristalina, estes compostos são definidos como polimorfos (COLES; THRELFALL; TIZZARD, 2014). Deve-se ter um cuidado pois pequenas mudanças estruturais como a contração ou a expansão do volume da cela unitária podem ocorrer sem necessariamente formar uma fase cristalina diferente, ou seja, um polimorfo (THRELFALL; GELBRICH, 2007).

Os polimorfos costumam ser classificados em dois grupos principais, os polimorfos conformacionais e os polimorfos de empacotamento (TAMURA; MIYATA, 2015), como mostra a Figura 2. Além disso, ambos os tipos de polimorfos podem ser obtidos concomitantemente, ou seja, podem cristalizar simultaneamente, no mesmo frasco, sob as mesmas condições de cristalização.

Figura 2 - Tipos de polimorfismo

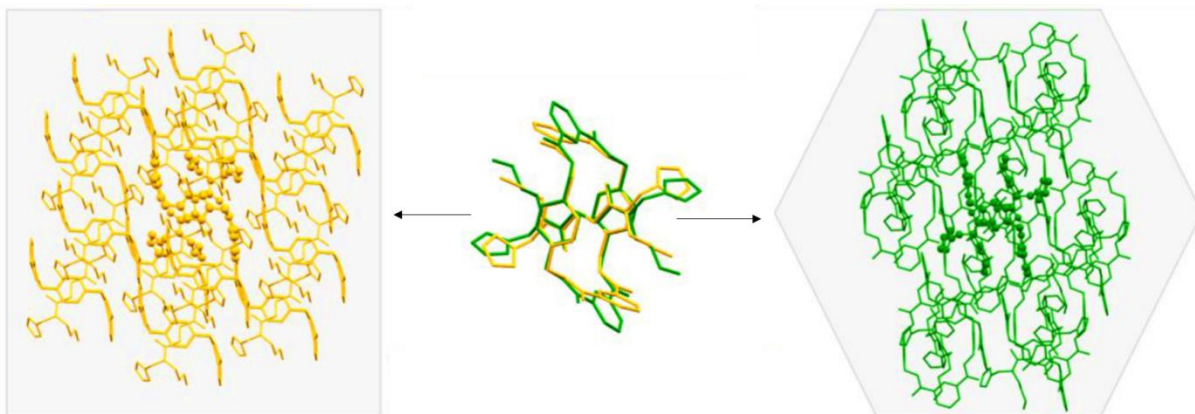


Fonte: autor

No polimorfismo conformacional é observada a presença de confôrmeros de uma mesma molécula em suas diferentes fases polimórficas. Este tipo de polimorfismo ocorre frequentemente em moléculas com maior grau de liberdade, em que as ligações podem adotar diferentes ângulos de torção no estado sólido (NANGIA, 2008; TAMURA; MIYATA, 2015). Essas mudanças conformacionais no estado sólido ocorrem como um resultado da atuação do empacotamento cristalino sobre as moléculas que formam o cristal (CRUZ-CABEZA; BERNSTEIN, 2014).

Polimorfos conformacionais de moléculas de [2]rotaxanos com macrociclo tetralactâmico foram obtidos recentemente, sendo o primeiro caso de polimorfismo reportado para essa classe de compostos (ORLANDO et al., 2019b). Na Figura 3, é possível observar as mudanças conformacionais do macrociclo e do eixo molecular entre as duas estruturas moleculares sobrepostas e o arranjo cristalino de cada uma.

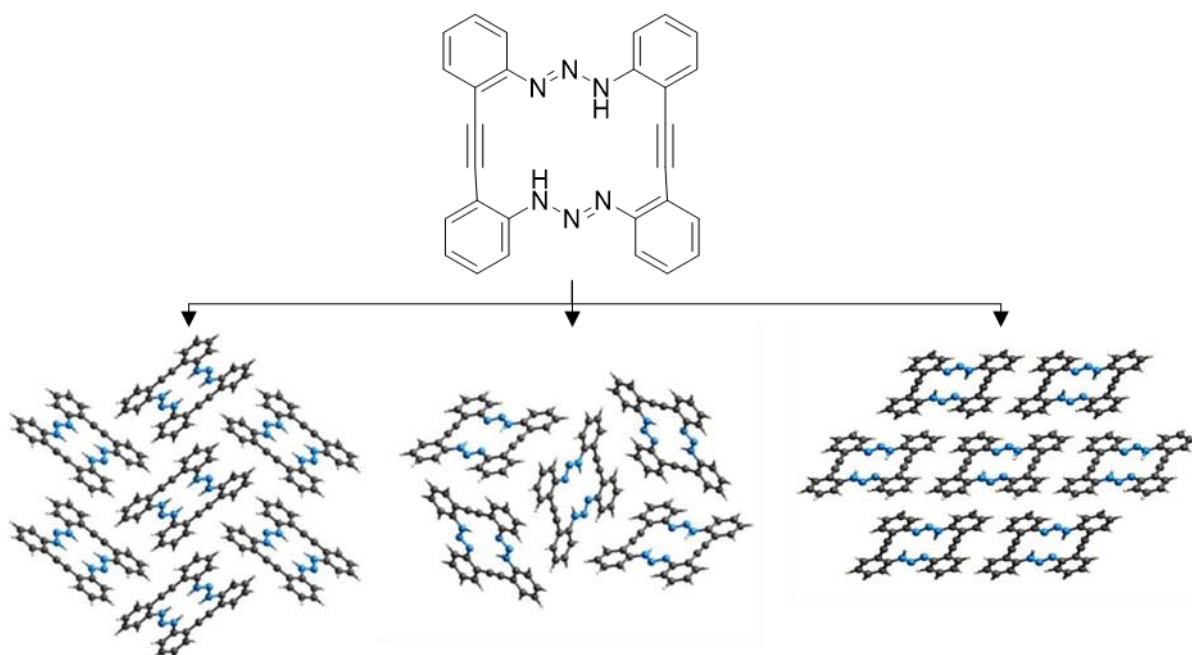
Figura 3. Polimorfos conformacionais de [2]rotaxanos



Fonte: adaptado de (ORLANDO et al., 2019b).

Polimorfos de empacotamento são mais comuns em moléculas rígidas ou com baixa flexibilidade conformacional. Para esses polimorfos, não são observadas diferenças significativas na conformação molecular, porém apresentam diferenças relevantes em seu empacotamento cristalino (TAMURA; MIYATA, 2015). Polimorfos de macrociclos de 18 membros (Figura 4) são um exemplo interessante de polimorfismo de empacotamento (MARTINS et al., 2016).

Figura 4 – Exemplo de polimorfismo de empacotamento



Fonte: adaptado de (MARTINS et al., 2016).

O estudo desses compostos mostram que a formação de polimorfos é resultado de um deslizamento, em maior ou menor grau, entre os anéis dos macrociclo. Essa possibilidade de deslizamento resulta das interações $\pi \cdots \pi$ entre os macrociclos, que permitem a variação do empacotamento cristalino sem grandes alterações na estabilidade das estruturas formadas (MARTINS et al., 2016).

Os polimorfos são de grande interesse nos estudos de novos materiais e de novos fármacos, pois as propriedades físicas e químicas de um composto costumam ser fortemente impactadas de acordo com a fase cristalina (CRUZ-CABEZA; REUTZEL-EDENS; BERNSTEIN, 2015). O polimorfismo também pode ser observado em cristais multicomponentes, formando polimorfos de cocrystal (DIEZ et al., 2018), solvatos e hidratos (BOBROVS; SETON; DEMPSTER, 2015; PUTRA et al., 2019). Dessa forma, os polimorfos se mostram como modelos importantes na investigação das interações intermoleculares.

2.3. ENGENHARIA DE CRISTAIS

A engenharia de cristais é um ramo da química supramolecular que busca compreender a relação entre as estruturas moleculares e o processo de agregação das moléculas em solução até a formação do cristal (DESIRAJU, 2002, 2013). O termo engenharia de cristais foi introduzido pela primeira vez em 1955, enquanto se buscava obter uma propriedade em um sistema cristalino baseando-se em propriedades moleculares (COHEN; SCHMIDT; SONNTAG, 1964; PEPINSKY, 1955).

Existem dois métodos principais, amplamente utilizados para o estudo das interações intermoleculares na engenharia de cristais. O primeiro método, baseado no *synthon* supramolecular, propõe que o processo de cristalização dos compostos é determinado pelas interações intermoleculares consideradas como as mais importantes, como ligações de hidrogênio, empilhamento $\pi \cdots \pi$ e ligações de halogênio, que se repetem em uma mesma direção ao longo da rede cristalina (DESIRAJU, 2007). Uma segunda abordagem consiste na definição de que o arranjo cristalino é dependente da eficiência do empacotamento, ou seja, na preferência pela obtenção de arranjos cristalinos com menos espaços vazios entre as moléculas (BLATOV, 2004). No entanto, nos estudos do processo de cristalização, considerar apenas alguns aspectos do cristal formado pode resultar na negligência de fatores potencialmente relevantes para a formação dos mesmos, como uma interação considerada mais “fraca”, por exemplo, podendo levar a erros de interpretação dos resultados (MARTINS et al., 2014, 2015).

Um estudo realizado com uma série de triazeno N-óxidos com substituintes H, F, Cl, Br e I demonstrou que interações envolvendo halogênios, geralmente consideradas fortes e direcionadoras, podem não ter grande relevância para o processo de nucleação (MARTINS et al., 2018a). Para esses compostos, foi observado que os halogênios contribuíram apenas nos estágios finais da cristalização, formando interações $X \cdots \pi$.

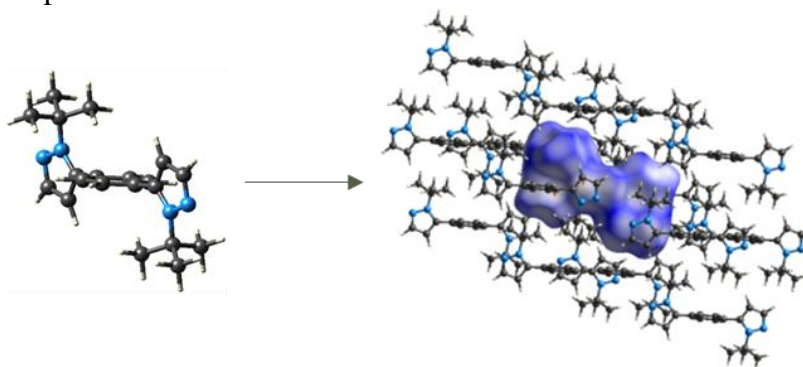
Levando em conta esse problema de demarcação no estudo das interações intermoleculares, foi desenvolvida a análise a partir da construção de um “*cluster* supramolecular”, de modo que fosse possível fornecer uma compreensão mais abrangente dos fatores envolvidos no processo de cristalização dos compostos (MARTINS et al., 2014).

2.4. CLUSTER SUPRAMOLECULAR

A abordagem do *cluster* supramolecular é definida como a análise da menor porção da rede cristalina que contém todas as informações (energéticas e topológicas) necessárias sobre as interações intermoleculares. A partir dessa demarcação, as informações obtidas podem ser utilizadas para a melhor compreensão dos processos de cristalização e das relações entre a estrutura molecular, o empacotamento cristalino e propriedades do cristal (MARTINS et al., 2014, 2015).

O *cluster* supramolecular consiste na demarcação em torno de uma molécula central M1 e todas as moléculas MN que possuem algum contato com esta M1, como apresentado na Figura 5 (MARTINS et al., 2014). Esse conjunto de moléculas é baseado no conceito de “primeira esfera de coordenação molecular”, de modo que o número de moléculas que envolve a M1 é chamado de número de coordenação molecular (N) (GAVEZZOTTI, 1990; PERESYPKINA; BLATOV, 2000).

Figura 5 – Exemplo de um *cluster* supramolecular com a molécula de referência M1 destacada pela superfície de Hirshfeld



Fonte: adaptado de (MARTINS et al., 2014).

Para cristais orgânicos monocomponentes, é mais frequente apresentarem N igual a 12 ou 14 (PERESYPKINA; BLATOV, 2000), embora possam ser encontrados compostos orgânicos com N entre 8 e 22. Em cristais multicomponentes, o N pode variar de acordo com a M1 escolhida e a relação de tamanho entre os componentes que formam o cristal, de modo que moléculas consideravelmente maiores em relação ao outro componente podem apresentar o N muito acima de 20, devido à maior superfície de contato.

Após a construção do *cluster* supramolecular, dados topológicos entre as moléculas que compõem cada dímero M1...MN, são determinados utilizando o poliedro de Voronoi-Dirichlet (do inglês *Voronoi-Dirichlet Polyhedron – VDP*) com o auxílio do software ToposPro (MARTINS et al., 2014). A partir dos dados da área de contato entre os dímeros, é determinada a área de contato de todo o *cluster*. A contribuição energética de cada dímero para a estabilização do composto é determinada empregando cálculos de mecânica quântica. O método de cálculo frequentemente empregado no estudo energético das interações intermoleculares é a teoria do funcional de densidade com correção de dispersão empírica (DFT-D), com nível de cálculo ω B97X-D/cc-pVDZ (GRIMME et al., 2010; JUREČKA et al., 2007).

As áreas de contato entre duas moléculas ($C_{M1...MN}$) são obtidas diretamente a partir do software TOPOS (BLATOV; SHEVCHENKO, [s.d.]). A energia de estabilização entre os dímeros ($G_{M1...MN}$) é obtida de acordo com a Equação 1, onde G_{M1+MN} é a energia calculada para o dímero, enquanto que G_{M1} e G_{MN} são as energias individuais das moléculas que compõem o dímero.

$$G_{M1...MN} = G_{M1+MN} - (G_{M1} + G_{MN}) \quad (1)$$

A área de contato total do cluster ($C_{cluster}$) e a energia total de estabilização do cluster ($G_{cluster}$) são obtidos a partir do somatório dos dados obtidos para cada dímero, conforme as Equações 2 e 3 a seguir.

$$C_{cluster} = \sum(C_{M1...MN}) \quad (2)$$

$$G_{cluster} = \sum(G_{M1...MN}) \quad (3)$$

Em uma estrutura cristalina ideal, todas as moléculas MN contribuiriam de forma equivalente para a energia de estabilização e área de contato total do cristal (MARTINS et al.,

2014). Para ser possível comparar a contribuição das áreas de contato ($C_{M1...MN}$) e das energias de estabilização das interações intermoleculares entre diferentes clusters de diferentes compostos cristalinos, é necessária a normalização dos dados energéticos (NG) e de área de contato (NC), conforme as Equações 4 e 5. Esta normalização leva em conta o número de coordenação molecular N obtido através da construção do *cluster* supramolecular para o composto analisado.

$$NC = N \times \frac{C_{M1...MN}}{\sum(C_{M1...MN})} \quad (4)$$

$$NG = N \times \frac{G_{M1...MN}}{\sum(G_{M1...MN})} \quad (5)$$

As interações intermoleculares entre as moléculas que compõem um *cluster* podem ser classificadas de acordo com relações entre energia e área de contato dos dímeros normalizados. Desta forma, esses dados podem ser utilizados na proposição e interpretação do processo de cristalização de compostos orgânicos, assim como no reconhecimento dos tipos de interações envolvidas (MARTINS et al., 2014). Esta classificação foi realizada analisando as estruturas cristalinas de diversas moléculas orgânicas que apresentam variedade de características energéticas e topológicas.

2.5. INVESTIGAÇÃO DO PROCESSO DE CRISTALIZAÇÃO

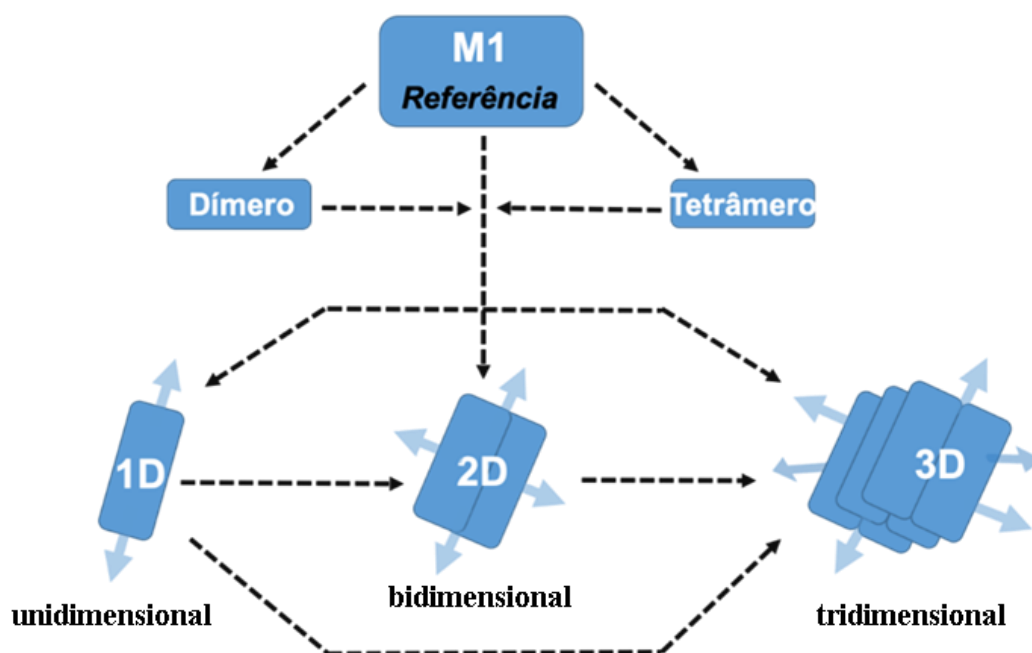
O processo de cristalização é descrito como processo de associação gradual entre as moléculas, formando os primeiros empacotamentos que são, sem seguida, empacotados por outras camadas de moléculas, aumentando a complexidade do sistema até formar o cristal, (STEED; TURNER; WALLACE, 2007). Essa associação gradual seria análoga à evolução Darwiniana, resultado da cooperação e da complementariedade entre as moléculas, além da competição pela formação de interações, aumentando a organização do agregado até a formação do cristal (KURAKIN, 2007).

Na busca pela compreensão mais detalhada sobre os fatores que levam à formação de um cristal, mecanismos de cristalização têm sido propostos com base na “retrocristalização”. Essa tratativa consiste na análise regressiva do processo de cristalização a partir do cristal já

formado, levando em conta a existência de uma hierarquia entre as energias de estabilização intermoleculares envolvidas (MARTINS et al., 2015).

Após a realização de diversos estudos com base na retrocristalização associado à demarcação do *cluster* supramolecular, foram observados padrões no processo de cristalização dos compostos orgânicos investigados até então (ORLANDO et al., 2019a). As rotas comumente observadas em um mecanismo de cristalização são representadas esquematicamente na Figura 6. O mecanismo de cristalização tem início a partir de um monômero M1, que ao decorrer da cristalização segue alguma das rotas apresentadas, aumentando gradualmente a complexidade dos núcleos formados até a obtenção do cristal (tridimensional).

Figura 6 - Possíveis rotas de cristalização, determinadas a partir da abordagem da retrocristalização e da demarcação do *cluster* supramolecular



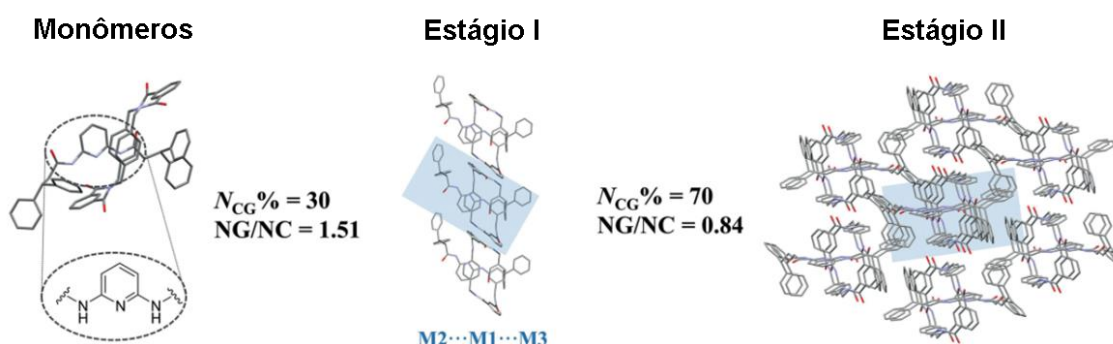
Fonte: adaptado de (ORLANDO et al., 2019a)

A rota de cristalização é determinada a partir da análise dos dados de energia de estabilização e área de contato normalizados, obtidos através do *cluster* supramolecular. Primeiramente, é realizada uma avaliação da magnitude das interações intermoleculares observadas para, então, serem definidos os principais estágios na formação do cristal.

Após a determinação dos estágios de cristalização principais, é possível obter outras informações relevantes sobre o processo de cristalização, como mostra o exemplo na Figura 7.

A dominância entre os parâmetros energéticos e topológicos pode ser estimada a partir da razão entre os dados de energia de estabilização e área de contato normalizados (NG/NC) relacionados ao estágio do mecanismo de cristalização (MARTINS et al., 2014). Valores de NG/NC acima de 1,0 indicam uma maior contribuição energética e valores abaixo de 1,0 indicam dominância do parâmetro topológico. Também pode haver um equilíbrio entre ambos os parâmetros, de modo que o valor apresentado é bastante próximo a 1,0. Dessa forma, é possível observar onde ocorrem as principais mudanças na influência dos parâmetros.

Figura 7 – Proposta de mecanismo de cristalização para moléculas de [2]rotaxanos a partir de dados de energia de estabilização e área de contato normalizados



Fonte: adaptado de (ORLANDO et al., 2019a).

A soma da contribuição energética e topológica ($N_{CG}\%$) para cada estágio do mecanismo de cristalização proposto pode ser determinada utilizando a Equação 6, a partir dos valores de energia de estabilização e área de contato referentes ao estágio analisado (MARTINS et al., 2014). Portanto, a soma total das contribuições energéticas e topológicas para o cluster deve ser no valor de 100%. Esse dado pode ajudar a indicar a etapa em que o processo de cristalização pode ser considerado definitivo, ou seja, onde o equilíbrio entre os núcleos desloca-se no sentido da formação do cristal final, sem retorno (MARTINS et al., 2018a).

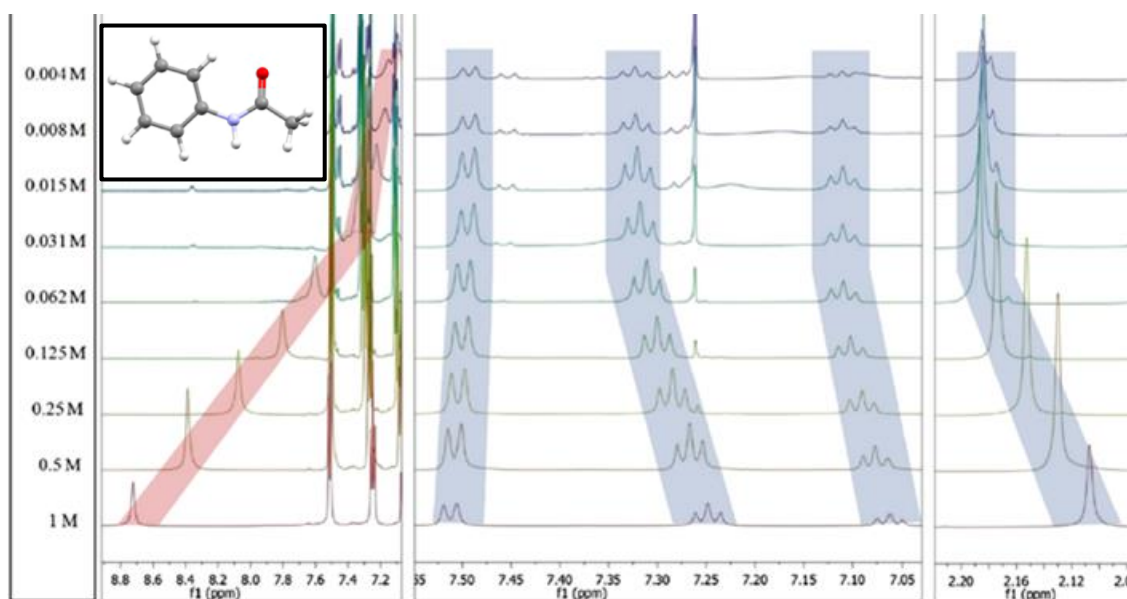
$$N_{CG}\% = 100 \times \frac{(NC + NG)}{2N} \quad (6)$$

Experimentos de RMN são bastante utilizados para a caracterização de compostos orgânicos. No entanto, também podem fornecer informações relevantes sobre as interações intra- e intermoleculares presentes em solução (HUNTER, MCCABE, SPITALERI, 2012; SPITALERI et al., 2004). Nos últimos anos, diversos estudos utilizando experimentos de

RMN de ^1H em solução vêm sendo utilizados para auxiliar na investigação do processo de cristalização molecular de diversos compostos como, por exemplo, os metilisoxazóis (MARTINS et al., 2015), os trifenilpirazoilbenzenos (MARTINS et al., 2018b) e as fenilamidas (PAGLIARI et al., 2018). Experimentos de RMN de ^1H também foram utilizados para explicar o efeito da autoassociação de componentes lineares (eixos moleculares) para a formação de [2]rotaxanos (MARTINS et al., 2017).

A tentativa para realizar uma análise de associação por RMN de ^1H em solução consiste em simular o processo de pré-nucleação. Para isso, é realizada uma variação gradual na concentração da solução analisada, reproduzindo os efeitos da evaporação do solvente (SPITALERI et al., 2004). Com a mudança na concentração da solução, mudanças também podem ocorrer em relação à formação de interações intra- e intermoleculares, podendo ser observadas através do monitoramento do deslocamento químico, como mostra a Figura 8.

Figura 8 – Exemplo de experimentos de RMN de ^1H com variação de concentração, destacando-se as variações no deslocamento químico



Fonte: Adaptado de (PAGLIARI et al., 2018)

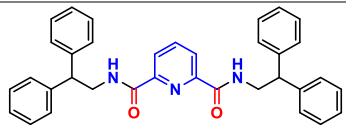
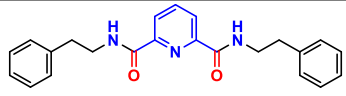
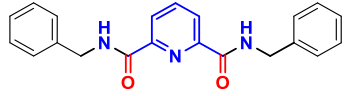
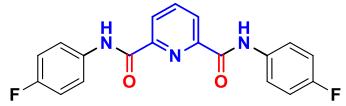
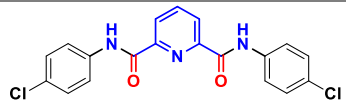
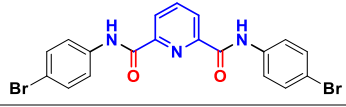
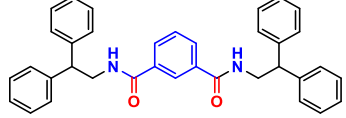
Esses experimentos são conduzidos com base que as interações intermoleculares formadas no início do processo de autoassociação molecular são mantidas até a finalização da cristalização (SPITALERI et al., 2004). Dessa forma, as interações envolvidas no início do processo de associação molecular podem ser detectadas por RMN de ^1H em solução dependentes da concentração e então, ser correlacionadas com as interações observadas no estado sólido.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. NOMENCLATURA E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS

Todos os compostos utilizados no estudo do processo de cristalização e os códigos utilizados para a identificação dos mesmos ao longo do texto encontram-se listados na Tabela 1. Os compostos **1** e **7** são inéditos e os dados de difração de raios X foram obtidos para este trabalho, enquanto que os dados cristalográficos dos demais compostos apresentados foram obtidos a partir de uma busca no banco de dados do *Cambridge Crystallographic Data Center* – *CCDC*. Estes compostos foram escolhidos por apresentarem a parte central de suas estruturas moleculares semelhante à bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**1**) sintetizada e mantendo o grupo fenila nas extremidades, visando ampliar a compreensão do processo de cristalização para uma série de compostos piridina-2,6-dicarboxamidas.

Tabela 1 - Estruturas e numeração dos compostos abordados neste trabalho

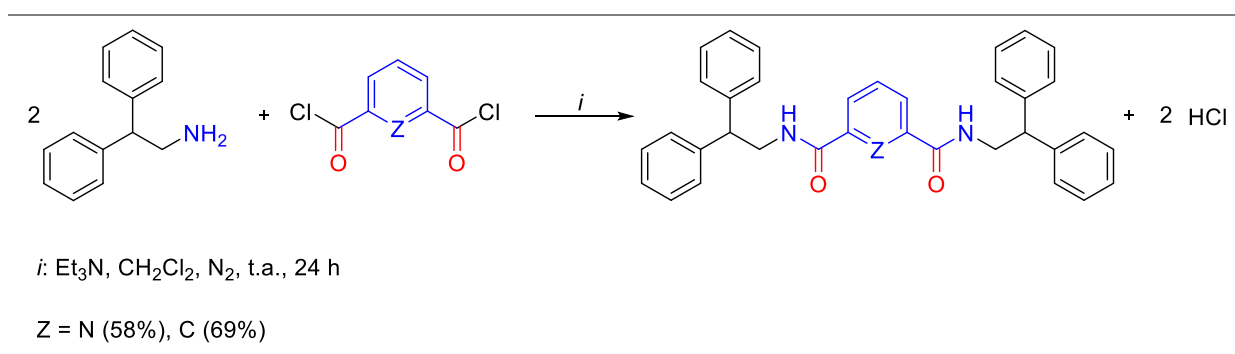
Nº	Estrutura Molecular	Nomenclatura	Referência
1^a		Bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida	Obtido nesta dissertação
2^b		Bis(fenetil)piridina-2,6-dicarboxamida	(MORIUCHI et al., 2000)
3^b		Bis(benzil)piridina-2,6-dicarboxamida	(LE BORGNE et al., 2003)
4^b		Bis(4-fluorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida	(CZERNY et al., 2015)
5^b		Bis(4-clorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida	(QI et al., 2007)
6^b		Bis(4-bromofenil)piridina-2,6-dicarboxamida	(WARIS et al., 2013)
7^a		Bis(2,2-difeniletil)isofaltamida	Obtido nesta dissertação

^a Compostos sintetizados, cristalizados e difratados neste trabalho.

^b Compostos obtidos pelo banco de dados do *CCDC*. As referências correspondem as publicações em que foram apresentados os dados cristalográficos.

3.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 1 E 7

As sínteses dos compostos **1** e **7** foram realizadas utilizando 2 equivalentes de difeniletilamina para 1 equivalente do cloreto ácido (cloreto de piridina-2,6-dicarbonila ou cloreto de isoftaloíla) em diclorometano. Os rendimentos obtidos em relação ao limitante cloreto ácido para o composto **1** foi de 58% e para o composto **7** foi de 69%, como apresentado no Esquema 1.



Esquema 1 – Reação de obtenção dos compostos **1** e **7**

A confirmação da obtenção dos compostos **1** e **7** foi obtida através da análise de RMN de ¹H e ¹³C em solução, utilizando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente. Para a atribuição correta dos sinais dos hidrogênios e dos carbonos, foram utilizadas as técnicas de correlação ¹H-¹³C HSQC e ¹H-¹³C HMBC. O ¹H-¹³C HSQC determina os sinais de hidrogênios diretamente ligados aos sinais de carbono, enquanto que o ¹H-¹³C HMBC mostra a correlação entre os sinais de hidrogênio e carbono em acoplamentos ²J e ³J. Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC e espectrometria de massas encontram-se no Anexo I.

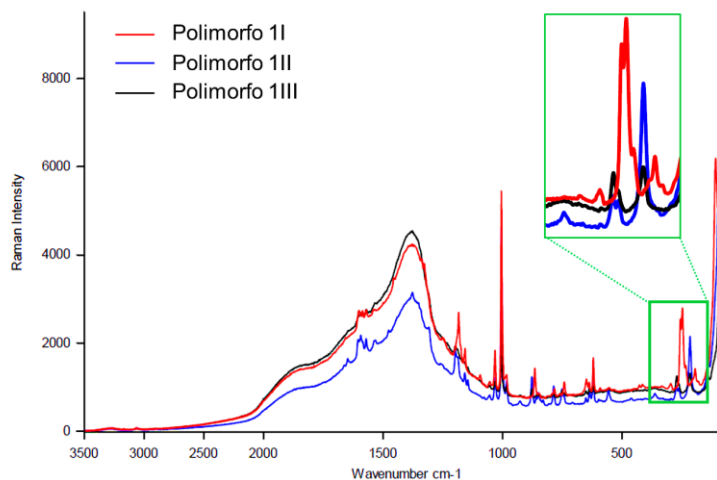
Testes de cristalização foram realizados para ambos os compostos **1** e **7**, utilizando 5 mg de cada composto em 1 mL de solvente seco pelo método de evaporação lenta do solvente em temperatura de 20-30 °C em recipiente aberto. Os solventes utilizados são apresentados na Tabela 2 a seguir. Os compostos sintetizados apresentaram baixa solubilidade para a maioria dos solventes utilizados. Dessa forma, alguns testes de cristalização foram realizados utilizando misturas de solvente com clorofórmio em proporção 1:1 (v/v). Para verificar inicialmente a ocorrência dos polimorfos em cada solvente nos testes de cristalização, foi utilizada a espectroscopia Raman. A relação entre os solventes utilizados e os polimorfos **II-III** identificados por espectroscopia Raman são listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Experimentos de cristalização para o composto **1**. O sinal (-) indica que não foi observada a formação de monocristais para o respectivo solvente

Solvente(s)	Composto		Solvente(s)	Composto	
	1	7		1	7
Acetona e Clorofórmio	II e III	I	Éter Dietílico e Clorofórmio	II	I
Acetonitrila e Clorofórmio	II	I	Hexano e Clorofórmio	II	I
Clorofórmio	-	I	Isopropanol e Clorofórmio	II e III	I
Diclorometano	II	I	Metanol e Clorofórmio	-	I
Dimetilformamida	-	-	Tetrahidrofurano	-	-
Dimetilsulfóxido	II	-	Tolueno e Clorofórmio	I	I
Etanol e Clorofórmio	II e III	I			

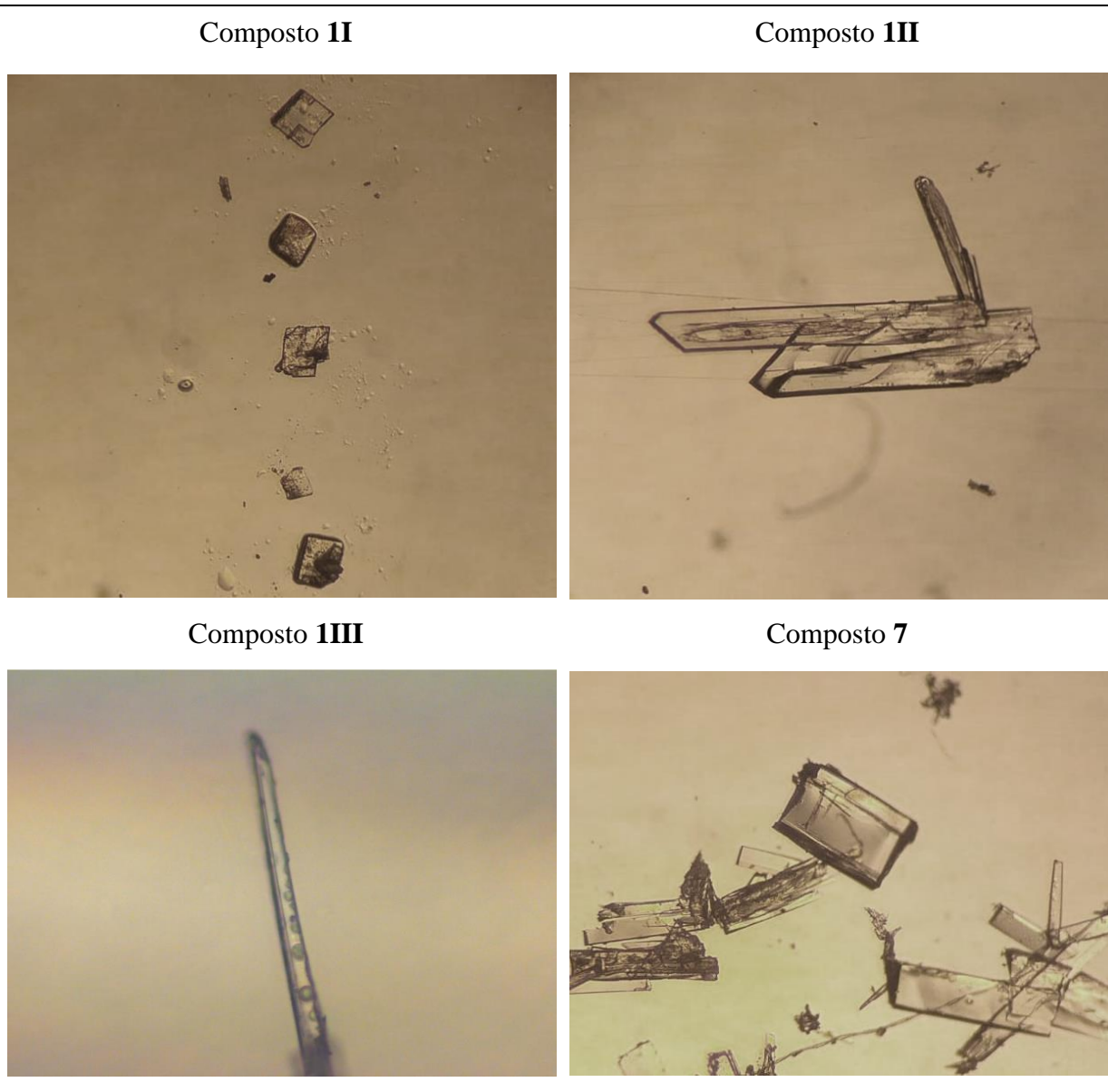
Para a espectroscopia Raman, primeiramente, foram obtidos os espectros de monocristais correspondentes à cada fase cristalina do composto **1**, previamente confirmadas por difração de raios X. Em seguida, buscou-se localizar picos de sinais nos espectros de Raman que pudessem ser utilizados na identificação dos polimorfos. Dessa forma, foi possível fazer uma análise prévia das fases polimórficas que podem ser encontradas em cada solvente utilizado. Os espectros obtidos por espectroscopia Raman para os polimorfos do composto **1**, realizados em $\lambda = 785$ nm, são mostrados em sobreposição na Figura 9, sendo destacada a região entre 350 cm^{-1} e 190 cm^{-1} , que apresenta sinais com diferenças mais significativas entre os espectros.

Figura 9 - Espectros de Raman obtidos para os polimorfos **1II**, **1III** e **1III**, na forma de monocristais, utilizando comprimento de onda de 785 nm



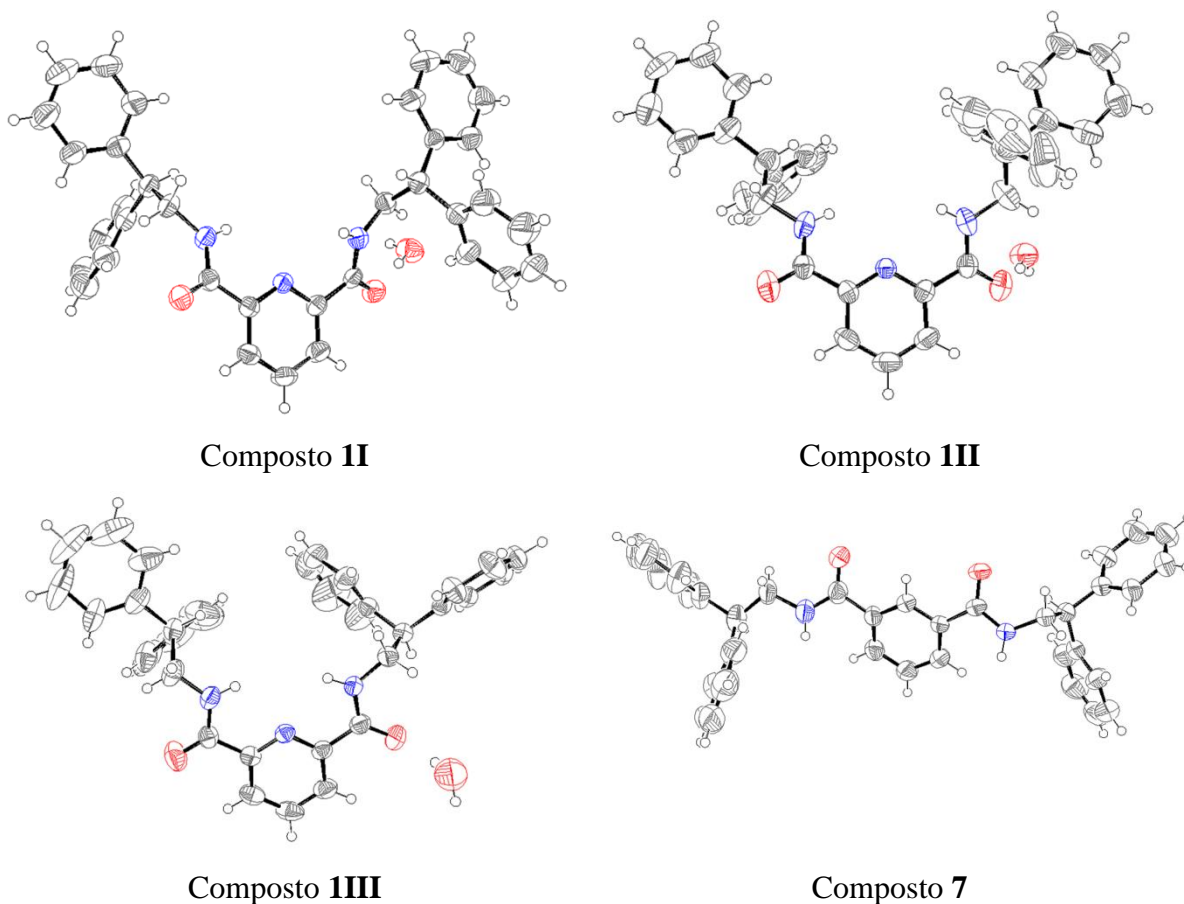
A partir de dados de difração de raios X de monocristal, foi observada a ocorrência de três formas cristalinas para o composto **1**, identificados por **I**, **II** e **III**, enquanto que para o composto **7** foi encontrada uma única estrutura cristalina. Imagens dos cristais dos compostos **II-III** e **7** são mostradas a Figura 10 a seguir.

Figura 10. Imagens de cristais dos compostos **II**, **III**, **1III** e **7**, respectivamente



A partir de dados de difração de raios X de monocristal, foi observado que todos os três polimorfos do composto **1** se apresentaram na forma de hidratos, ou seja, possuem moléculas de água na rede cristalina. A Figura 11 a seguir mostra os ORTEP dos polimorfos **II**, **III** e **1III** e do composto **7**, respectivamente.

Figura 11 - ORTEP dos compostos **II**, **III**, **III** e **7**, com vibração térmica de 50% de probabilidade



Os compostos **II** e **III** apresentaram uma molécula de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida e uma molécula de água na unidade assimétrica, com sistema cristalino tricliníco e grupo espacial $P-1$. No entanto, o polimorfo **III** apresenta meia molécula de dicarboxamida e meia molécula de água na unidade assimétrica, com sistema cristalino monocliníco, com grupo espacial $C2/c$. Para melhor visualização, o ORTEP do polimorfo **III** foi apresentado com o crescimento de sua parte equivalente na unidade assimétrica. Para o composto **7**, é observada a presença de apenas uma molécula na unidade assimétrica. O sistema cristalino desse composto é ortorrômbico e o grupo espacial é o $Pca2_1$. Os dados cristalográficos dos compostos **II-III** e **7** encontram-se na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Dados cristalográficos e de refinamento dos compostos **II**, **III**, **IIII** e **7**

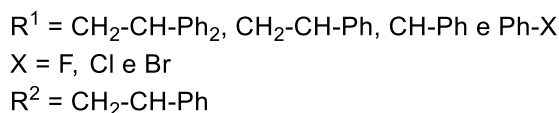
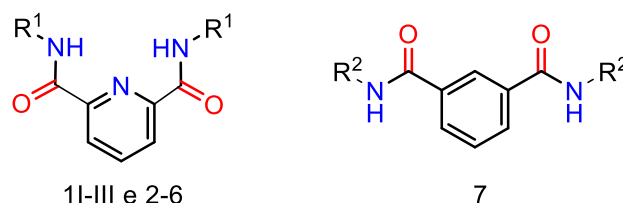
Composto	II	III	IIII	7
Fórmula molecular	C ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ · H ₂ O	C ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ · H ₂ O	C ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ · H ₂ O	C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₂
Peso molecular (g.mol ⁻¹)	543,64	543,64	543,64	524,63
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	295 (2)	296 (2)
Comprimento de onda (Å), fonte da radiação (K _α)	1,54178, Cu	1,54178 Å, Cu (K _α)	0,71073 Å, Mo (K _α)	1,54178 Å, Cu (K _α)
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, <i>P</i> -1	Monoclínico, <i>C</i> 2/ <i>c</i>	Triclínico, <i>P</i> -1	Ortorrômico, <i>Pca</i> 2 ₁
Métricas da cela unitária	a= 9,9034(3) Å b= 10,2530(3) Å c= 15,7302(4) Å α= 73,069(2) ° β= 73,084(2) ° γ= 81,142(2) °	a= 26.7655(8) Å b= 10.1104(3) Å c= 10.7595(3) Å α= 90 ° β= 100,463(2) ° γ= 90 °	a= 9.4270 (4) Å b= 11.3655 (5) Å c= 16.2310 (7) Å α= 91.511 (2) ° β= 100.4920 (10) ° γ= 114.1230 (10) °	a= 9,7745(3) Å b= 11,9197(4) Å c= 24,9699(9) Å α= 90 ° β= 90 ° γ= 90 °
Volume (Å ³)	1457,70(8)	2863,21(15) Å ³	1550.75 (12) Å ³	2909,22 (17) Å ³
<i>Z</i>	2	4	2	4
Densidade calculada (mg.m ⁻³)	1,239	1,261	1,164	1,198
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.631	0,643	0,075	0,579
<i>F</i> (000)	576	1152	576	1112
Dimensão do cristal (mm)	0,217 x 0.173 x 0,038	0,387 x 0,171 x 0,058	0,345 x 0,275 x 0,1	0,253 x 0,228 x 0,132
Região de varredura (°)	3,041 a 68,321	6,076 a 68,284	2,397 a 27,142	3,708 a 68,316.
Índice de limitação	-11<= <i>h</i> <=11 ; -12<= <i>k</i> <=11; -18<= <i>l</i> <=18	-32<= <i>h</i> <=32; -12<= <i>k</i> <=12; -12<= <i>l</i> <=12	-12<= <i>h</i> <=11; -14<= <i>k</i> <=14; -20<= <i>l</i> <=20	-11<= <i>h</i> <=11; -14<= <i>k</i> <=13; -29<= <i>l</i> <=30
Reflexões coletadas / independentes	14535 / 4827 [R (int) = 0,0536]	14278 / 2548 [R (int) = 0,0337]	47031 / 6837 [R (int) = 0,0396]	17364 / 5032 [R (int) = 0,0648]
Completeza do <i>Theta</i>	0,967	0,969	0,996	1,84/0,94
Correção da absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan

Transmissão máxima e mínima	0,6697 e 0,7531	0,6956 e 0,7531	0,7249 e 0,7455	0,6624 e 0,7531
Métodos de refinamento	Matriz completa de quadrados mínimos em F ²	Matriz completa de quadrados mínimos em F ²	Matriz completa de quadrados mínimos em F ²	Matriz completa de quadrados mínimos em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	4827 / 0 / 378	2548 / 191 / 0	6837 / 3 / 373	5032 / 1 / 352
S (<i>Goodness-of-fit on F²</i>)	1,035	1,471	1,632	1,021
Índice de discordância finais	R ₁ = 0,0528 wR ₂ = 0,1116	R ₁ = 0,1080 wR ₂ = 0,3019	R ₁ = 0,1152 wR ₂ = 0,3801	R ₁ = 0,0479 wR ₂ = 0,0908
Índice de discordância finais (total)	R ₁ = 0,0968 wR ₂ = 0,1309	R ₁ = 0,1232 wR ₂ = 0,3165	R ₁ = 0,1448 wR ₂ = 0,4034	R ₁ = 0,0997 wR ₂ = 0,1079
Coefficientes de extinção	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
$\Delta \rho_{\text{máx.}}$ e $\Delta \rho_{\text{min.}}$ (Å ³)	0,150 e -0,190	1,068 e -0,41	1,759 e -0,763	0,109 e -0,120

3.3 ESTUDO MOLECULAR DOS COMPOSTOS **1I**, **1II** E **1III**

Analisando os dados estruturais dos compostos **1-7**, é possível observar uma certa semelhança conformacional adotada pelas moléculas com a porção central piridina-2,6-carboxiamida. Para as moléculas **1-6**, incluindo os polimorfos, a estrutura molecular se apresenta curvada, com os grupos NH da amida posicionados em direção ao nitrogênio piridínico. Para o composto **7**, no entanto, a molécula adota uma conformação mais linear, e o grupo amida está posicionada para a direção inversa à dos demais compostos estudados (Figura 12). A diferença conformacional das estruturas moleculares pode ser visualizada de forma evidenciada através do ORTEP dos compostos **1I-III** e **7** na Figura 11.

Figura 12. Representação das diferenças conformacionais adotadas pelos compostos **1-7**



Para investigar as semelhanças e diferenças entre os polimorfos **1I-III** a nível molecular, inicialmente foram observadas as mudanças conformacionais entre as moléculas bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida em cada fase cristalina. Os ângulos torcionais $[\text{C}(\text{O})\text{-NH} \curvearrowright \text{CH}_2\text{-CH}]$ observados em cada polimorfo são apresentados na Figura 13.

Também foi realizada a sobreposição molecular dos polimorfos (Tabela 4), utilizando o programa *Mercury*, obtendo-se valores de *root mean square (RMS)* que representam a similaridade molecular. Valores mais próximos de zero indicam estruturas com maior similaridade.

Figura 13 - Ângulos torcionais $[C(O)-NH-CH_2-CH]$ adotados pelo composto **1** em cada fase polimórfica, medidos a partir do carbono da carbonila até o carbono CH entre as fenilas. Orientação das moléculas foi escolhida para auxiliar na identificação e diferenciação das estruturas

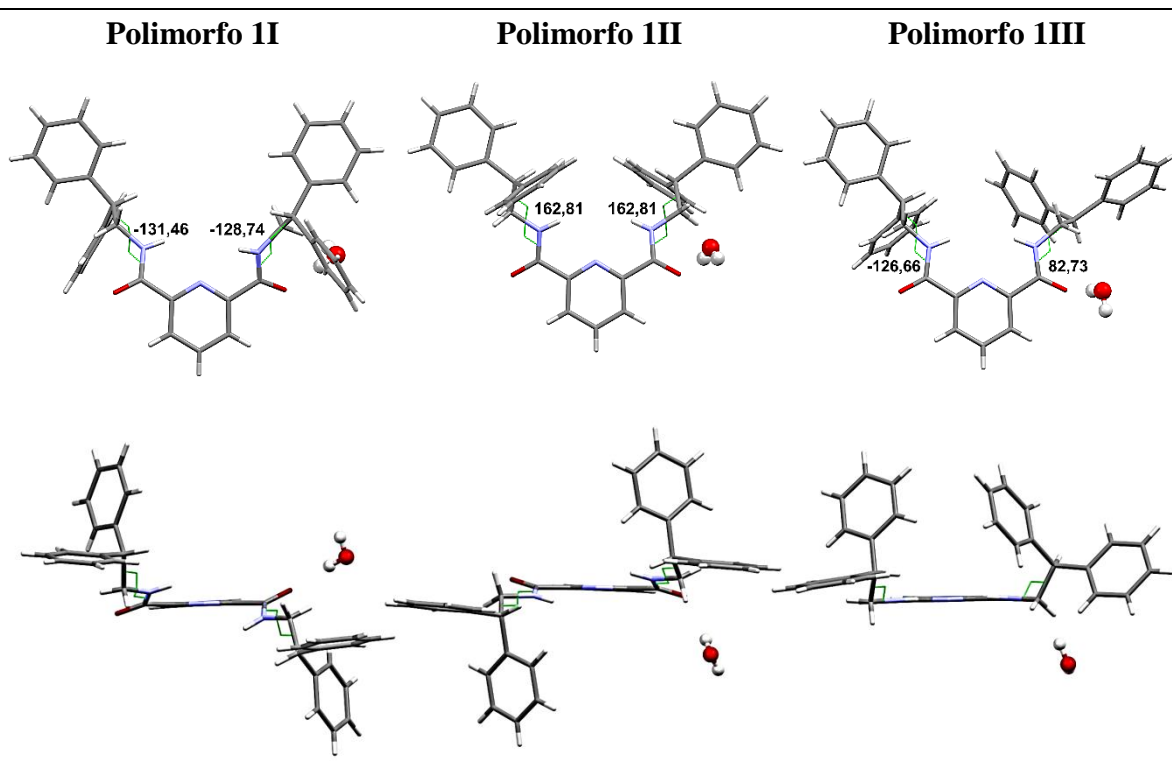
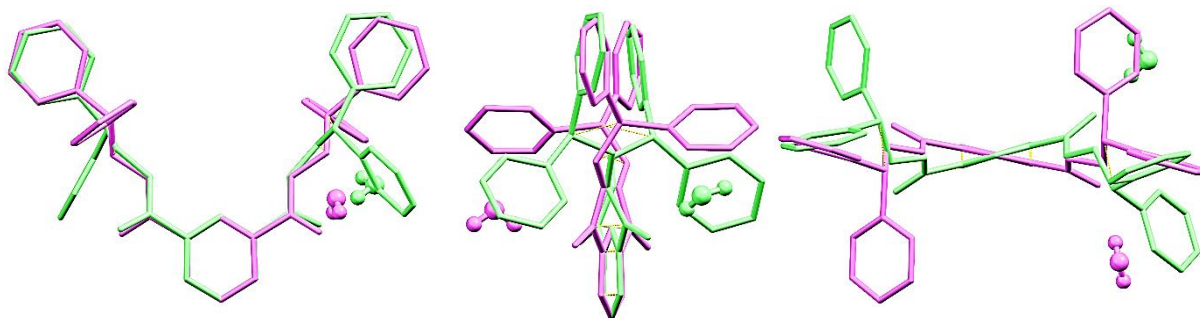


Tabela 4 - Sobreposição molecular entre os pares dos polimorfos **1I-1III** e os respectivos valores de RMS obtidos a partir da sobreposição da parte central ($CH-CH_2-NH-C(O)-2-py-6-C(O)-NH-CH_2-CH$) do composto **1** para cada polimorfo

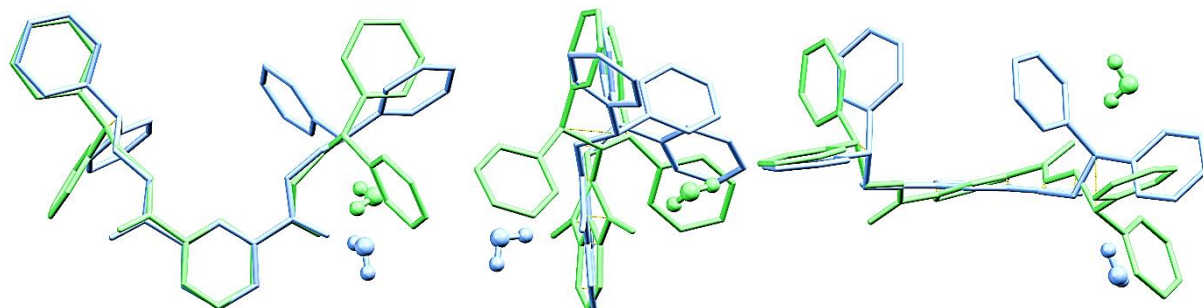
Sobreposição dos polimorfos **1I** (verde) e **1III** (rosa)

$RMS = 1,02$



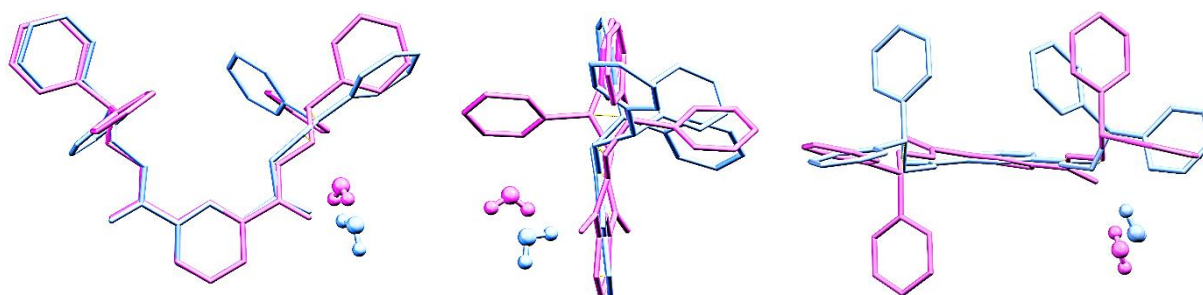
Sobreposição dos polimorfos **1I** (verde) e **1III** (azul)

$RMS = 0,77$



Sobreposição dos polimorfos **1II** (rosa) e **1III** (azul)

$RMS = 0,534$



Analisando apenas os ângulos torcionais (CH–CH₂–NH–C(O)–2–py–6–C(O)–NH–CH₂–CH), poderia-se esperar que os polimorfos **1I** e **1III** apresentassem a maior similaridade molecular. No entanto, o grande valor de *RMS* mostra uma menor similaridade molecular, e isto está relacionado à conformação inversa adotada pelas moléculas (Tabela 4). Por outro lado, os polimorfos **1II** e **1III** apresentaram maior similaridade, sendo possível observar que para um dos lados da molécula (o lado direito, de acordo com a Tabela 4), a conformação adotada pelos grupos fenílicos são consideravelmente aproximadas em relação ao posicionamento espacial, quando comparado ao composto **1I**.

Utilizando as estruturas obtidas por difração de raios x, foram realizados cálculos da energia de estabilização molecular para os três polimorfos, no intuito de verificar como as diferentes conformações adotadas pelo composto **1** no estado sólido influenciam na estabilização a nível molecular. A estrutura com menor valor energético, ou seja, a mais

estável, é utilizada como referência para obtenção de valores relativos entre as estruturas avaliadas. Adicionalmente, uma comparação entre os valores de energia de estabilização molecular e supramolecular (cluster) de cada polimorfo se fez necessária para melhor compreensão da magnitude desses dados (Tabela 5). O método de obtenção dos dados energéticos supramoleculares é descrito em detalhes no item 3.4.2.

Tabela 5 - Energia de estabilização molecular e supramolecular dos polimorfos **II-III**

Composto	Energia Eletrônica Molecular ^a	Energia Eletrônica Molecular Relativa	Energia de Estabilização do cluster ^a	Balanco energético
II	-1045776,351	0,00	-132,45	-132,45
III	-1045754,585	21,77	-144,26	-122,49
III	-1045770,324	6,03	-117,17	-111,15

^a kcal mol⁻¹, energia de interação determinada usando o nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ.

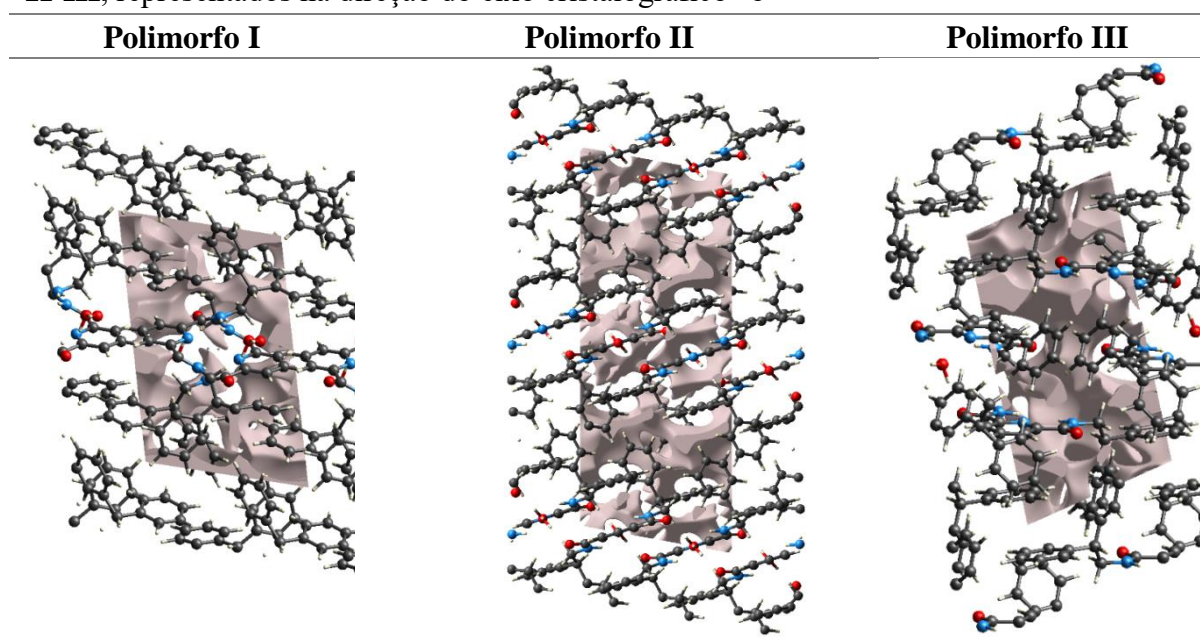
De acordo com a Tabela 5, embora a M1 do polimorfo **III**, em comparação com a M1 dos polimorfos **II** e **III**, seja a molécula com a conformação menos estável, esta corresponde à estrutura cristalina mais estável. Poderia-se sugerir, portanto, que a menor estabilidade molecular é compensada pela maior estabilidade supramolecular, de modo que o empacotamento cristalino direciona as mudanças conformacionais das moléculas.

3.4. ESTUDO SUPRAMOLECULAR

3.4.1. Eficiência de empacotamento dos polimorfos **II-III**

Em geral, a rede cristalina não é totalmente preenchida pelo contato entre as moléculas, sendo verificada a ocorrência de “vazios” na estrutura. A eficiência do empacotamento cristalino (EEC) representa uma estimativa das moléculas que ocupam a célula unitária, além de fornecer uma ideia da proximidade entre as moléculas na célula unitária, de modo que quanto mais próximas estiverem, mais eficiente será o empacotamento (TURNER *et al.*, 2011). São apresentadas na Figura 14, as imagens dos espaços vazios presentes nos polimorfos **II-III** obtidos através do programa *CrystalExplorer* (TURNER *et al.*, 2017).

Figura 14 - Espaços vazios (volume acinzentado) presentes na cela unitária dos polimorfos **II-III**, representados na direção do eixo cristalográfico “b”



A EEC pode ser estimada ao analisar o volume total da célula unitária, obtida através dos dados de difração de raios X, e o volume de vazios presentes nesta cela. Após a determinação do valor do vazio nas estruturas pelo programa *CrystalExplorer*, é realizado o cálculo da eficiência do empacotamento cristalino a partir da Equação 6, onde V_C é o volume da cela e V_V é o volume do vazio da cela. Valores mais próximos de 1 indicam um melhor empacotamento entre as moléculas, ou seja, menos espaços vazios na célula unitária e, conseqüentemente, na rede cristalina. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 6.

$$EEC = \frac{V_c - V_v}{V_c} \quad \text{Equação (6)}$$

Tabela 6 - Principais dados cristalográficos obtidos por difração de raios X de monocristal e os valores de EEC para os compostos **I-III**

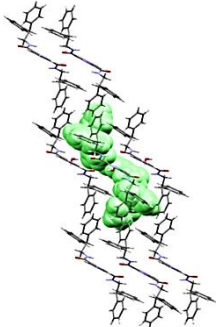
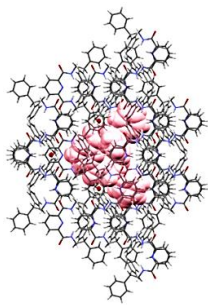
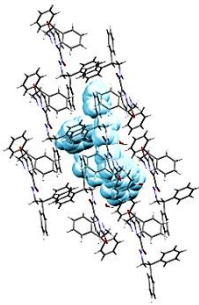
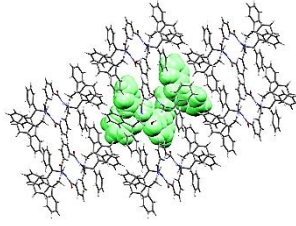
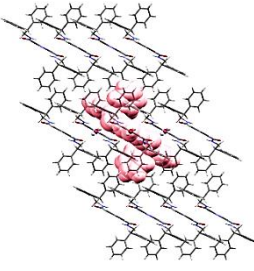
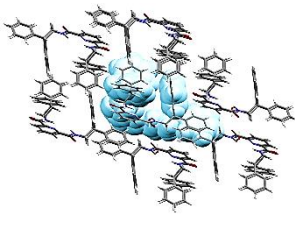
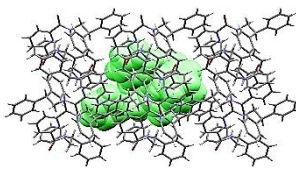
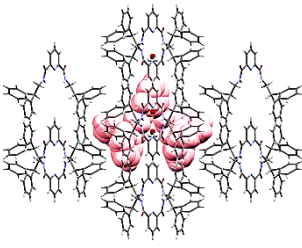
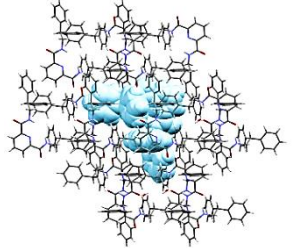
Polimorfo	Volume da cela (Å ³)	Volume do vazio (Å ³)	EEC
I	1457,70	198,79	0,864
II	2863,21	359,81	0,874
III	1550,75	293,52	0,811

Com base nos valores calculados para a EEC, é possível afirmar que o polimorfo **III** apresenta uma eficiência de empacotamento consideravelmente menor em relação às outras duas fases cristalinas. Isto pode estar relacionado com a conformação adotada pelos grupos fenilas nessa estrutura cristalina, que estão curvadas em uma mesma direção, criando uma cavidade e impedindo a aproximação mais efetiva de moléculas vizinhas. Para os polimorfos **I** e **II**, a conformação adotada permite uma maior complementaridade entre as moléculas, reduzindo os espaços vazios e, conseqüentemente, aumentando a eficiência do empacotamento.

3.4.2. Cluster supramolecular dos polímeros **II-III**

Clusters supramoleculares foram construídos para cada polímero a partir de uma molécula central bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida, considerando apenas as moléculas (MN) que possuem alguma área de contato com a M1, ou seja, a primeira esfera de coordenação dessa molécula. Os *clusters* supramoleculares de cada polímero e os respectivos números de coordenação moleculares (N) são apresentados na Tabela 7. O número de coordenação molecular (N) obtido para o polímero **II** foi de 17 moléculas da piridina-2,6-dicarboxiamida e 5 moléculas de água, totalizando 22 moléculas. O polímero **III** possui 26 moléculas em torno da M1, no total. Dentre estas, apenas 4 moléculas são de água. Para o polímero **III**, 5 moléculas de água estão em contato com a M1 e no total tem-se 20 moléculas em contato.

Tabela 7 - *Clusters* supramoleculares dos polímeros **II-III**, vistos a partir dos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c*. As moléculas centrais M1 são apresentadas coloridas e no modo *spacefill* para melhor identificação

Eixo cristalográfico	Polímero II	Polímero III	Polímero III
<i>a</i>			
<i>b</i>			
<i>c</i>			
N	22 (17 + 5 H ₂ O)	26 (22 + 4 H ₂ O)	20 (15 + 5 H ₂ O)

Após a construção dos *clusters* supramoleculares, foram obtidas as energias de estabilização e as áreas de contato entre cada dímero M1...MN que constitui o respectivo cluster (Tabela 8), realizando um cálculo com nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ.

Tabela 8 - Dados de energia de estabilização e área de contato dos polimorfos **II-III**, obtidos a partir dos clusters supramoleculares. Os valores em vermelho, sublinhados, indicam os dímeros formados pela molécula M1 e pelas moléculas de água MN em cada cluster

Dímero	Polimorfo II		Polimorfo III		Polimorfo III	
	$C_{M1...MN}^b$	$G_{M1...MN}^a$	$C_{M1...MN}^b$	$G_{M1...MN}^a$	$C_{M1...MN}^b$	$G_{M1...MN}^a$
M1...M2	119,92	-32,72	28,19	-4,33	31,13	-7,49
M1...M3	142,81	-29,46	28,19	-4,33	31,13	-7,49
M1...M4	32,06	-5,44	11,28	-1,49	0,30	-0,45
M1...M5	29,67	-4,47	11,28	-1,49	30,62	-4,23
M1...M6	44,75	-6,26	48,48	-8,42	95,99	-14,51
M1...M7	54,6	-6,69	3,86	-0,77	28,38	-5,56
M1...M8	26,47	-2,77	3,86	-0,77	25,34	-2,90
M1...M9	27,37	-4,05	11,42	-1,27	38,62	-7,36
M1...M10	3,83	-0,43	10,89	-3,94	70,91	-10,70
M1...M11	29,67	-4,47	138,60	-35,82	53,33	-9,38
M1...M12	3,23	-0,59	42,81	-6,39	0,06	-0,21
M1...M13	13,72	-2,16	2,00	-0,77	27,72	-3,24
M1...M14	54,6	-6,69	11,28	-1,49	53,43	-13,85
M1...M15	10,69	-5,16	11,28	-1,49	70,91	-10,70
M1...M16	1,76	-0,65	48,48	-8,26	38,62	-7,36
M1...M17	27,37	-4,05	3,86	-0,77	<u>32,86</u>	<u>-4,87</u>
M1...M18	10,01	-1,39	3,86	-0,77	<u>5,39</u>	<u>-0,44</u>
M1...M19	<u>9,18</u>	<u>-4,89</u>	11,42	-1,27	<u>7,18</u>	<u>-1,51</u>
M1...M20	<u>21,6</u>	<u>-3,48</u>	2,00	-0,77	<u>6,77</u>	<u>-0,20</u>
M1...M21	<u>12,46</u>	<u>-5,38</u>	10,89	-4,09	<u>10,63</u>	<u>-4,73</u>
M1...M22	<u>0,63</u>	<u>-0,17</u>	138,60	-35,98		
M1...M23	<u>8,15</u>	<u>-1,09</u>	42,81	-6,39		
M1...M24			<u>6,44</u>	<u>0,25</u>		
M1...M25			<u>23,47</u>	<u>-3,57</u>		
M1...M26			<u>9,19</u>	<u>-4,94</u>		
M1...M27			<u>9,19</u>	<u>-4,94</u>		
C_{TOTAL}	684,55		673,63		659,32	
G_{TOTAL}		-132,45		-144,26		-117,17

^a kcal·mol⁻¹, energia de interação determinada usando o nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ.

^b Å², área de contato determinada usando o programa ToposPro.

Analisando a Tabela 8, observa-se que há uma variação consideravelmente grande entre os valores para a energia de estabilização total dos clusters supramoleculares das três estruturas. Estudos relatam que as diferenças energéticas entre polimorfos costumam ser bem pequenas CRUZ-CABEZA, REUTZEL-EDENS E BERNSTEIN (2015). Em adição, de acordo com os trabalhos realizados para polimorfos utilizando a demarcação do *cluster* supramolecular (MARTINS et al., 2016; ORLANDO et al., 2019b), as diferenças energéticas entre os *clusters* supramoleculares de duas fases polimórficas são em torno de 12% do valor total de energia de estabilização dos cristais. No entanto, aqui é observada uma variação de até 23% entre os polimorfos 1II e 1III. De acordo com a literatura, seria improvável que polimorfos com diferenças tão significativas nas energias de estabilização, como os polimorfos apresentados neste trabalho, coexistissem. Por este motivo, testes computacionais foram realizados na tentativa de rastrear os fatores que podem levar à obtenção desses resultados para as energias de estabilização desses clusters supramoleculares.

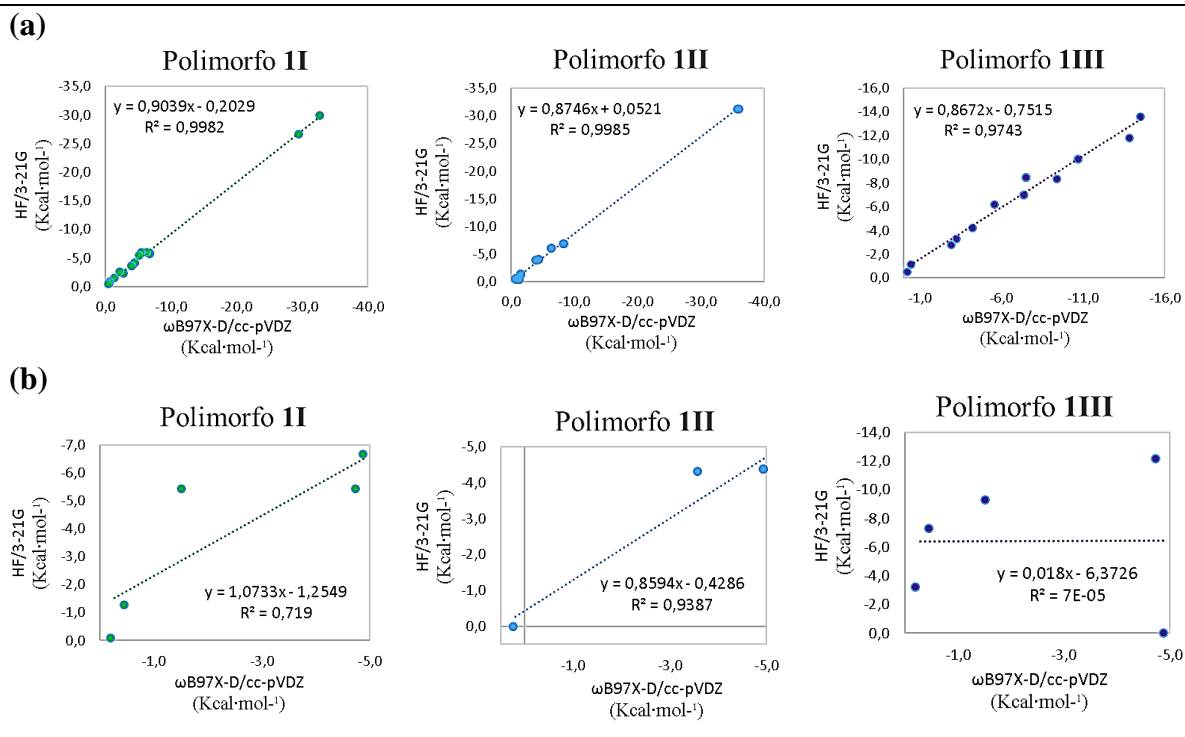
Devido ao alto custo computacional necessário para empregar o nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ nesta investigação, foi realizada uma avaliação utilizando um método de cálculo computacional menos robusto e tão eficiente quanto, o *Hartree-Fock* (nível de cálculo HF/3-21G) através do programa *CrystalExplorer*. Uma correlação entre os dois níveis de cálculo computacional foi realizada para os *clusters* de cada polimorfo, visando garantir a validação desse método para a investigação proposta.

Inicialmente, *clusters* supramoleculares de cada polimorfo foram constituídos no programa *CrystalExplorer*, como apresentado na Figura 15. É importante destacar que o programa constrói clusters com todas as moléculas presentes dentro de um raio de distância previamente estabelecido até a centróide da M1, e não apenas as que possuem algum contato. Devido a isso, o valor de 5,0 Å foi escolhido para garantir a presença de todas as moléculas que formam a primeira esfera de coordenação da M1 nos três polimorfos.

Em seguida, os valores obtidos através de cada nível de cálculo foram comparados entre as respectivas moléculas de cada *cluster* supramolecular. Num primeiro momento, observa-se novamente uma grande diferença entre os valores energéticos totais entre os *clusters*. Analisando os dados de modo mais detalhado, ponto a ponto, notou-se que a correlação entre os métodos de cálculo envolvem coerência para os valores energéticos das moléculas de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida, enquanto que em algumas

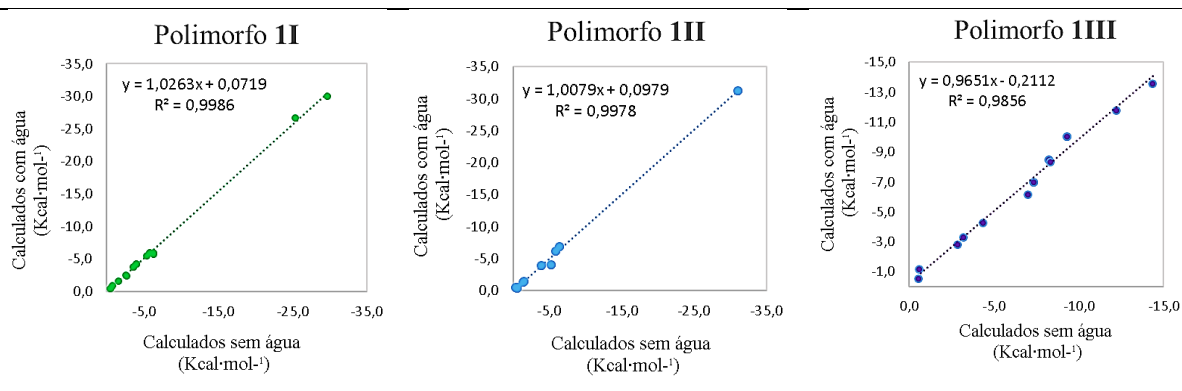
moléculas de água apresentaram divergências de valores. Para melhor entendimento, foram realizadas correlações lineares entre valores energéticos determinados em cada nível de cálculo para os respectivos polimorfos, apresentados na Figura 15 a seguir.

Figura 15 - Correlação linear dos valores de energia de estabilização obtidos dos *clusters* calculados por ω B97X-D/cc-pVDZ e por HF/3-21G para (a) moléculas de piridina-2,6-dicarboxamida e (b) moléculas de água dos polimorfos **II-III**



Com base nessas observações, novos cálculos foram realizados para avaliar se o comportamento dos dados energéticos das moléculas se mantém coerente em relação à presença das águas em seus respectivos *clusters*. Primeiramente, os *clusters* supramoleculares dos compostos **II-III** foram reconstruídos no programa *CrystalExplorer*, porém, omitindo-se todas as águas pertencentes ao *cluster* para a realização do cálculo. Após a obtenção dos dados dos *clusters* supramoleculares, novamente foi observado que os dados energéticos das moléculas de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida se mantém coerentes. Correlações lineares foram realizadas entre os valores energéticos determinados para os *clusters* com e sem as moléculas de água para confirmar essa afirmação (Figura 16).

Figura 16 - Correlação linear dos valores de energia de estabilização obtidos para moléculas de piridina-2,6-dicarboxamida dos polimorfos **II-III**, calculados por HF/3-21G, com e sem a presença de água



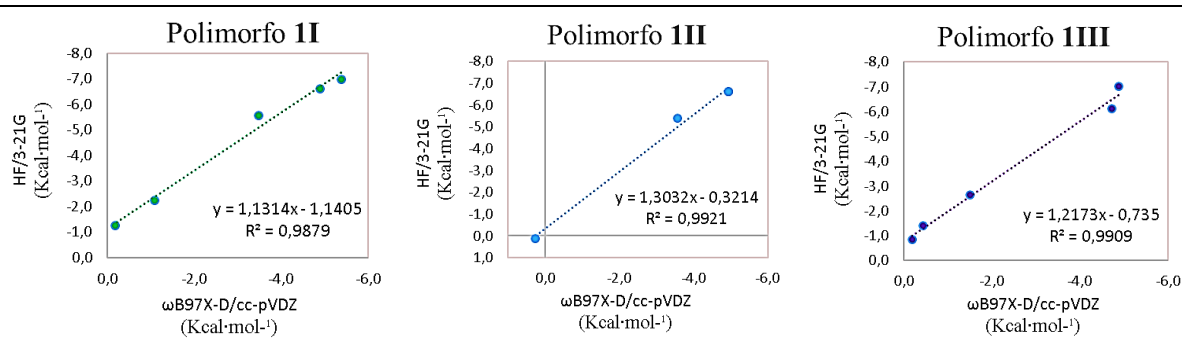
Em geral, a comparação entre os métodos de cálculo apresentam valores de erro quadrado médio (R^2) de aproximadamente 0,99 para as moléculas de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida, indicando a boa correlação entre os dois níveis de cálculos computacionais para estas moléculas e, portanto, validando a investigação a partir do cálculo *Hartree-Fock* HF/3-21G. O próximo passo foi, portanto, verificar o comportamento energético da água, calculando-as em diferentes ambientes químicos, ou seja, variando a quantidade de moléculas no seu entorno.

Diversos testes foram realizados, considerando diferentes grupos de moléculas, como por exemplo, as moléculas de água que estão posicionadas no mesmo plano da piridina da M1, calculadas com ou sem as demais moléculas no entorno. Como resultado, foi observado que os valores das moléculas de água em torno da M1 eram fortemente influenciados pelo ambiente químico nos cálculos no nível de teoria *Hartree-Fock* HF/3-21G. Em alguns cálculos testes realizados para os polimorfos, por exemplo, o programa não conseguiu atribuir um valor à molécula de água que se encontra na cavidade da M1, ou seja, uma interação de ligação de hidrogênio entre duas moléculas tão próximas não está sendo detectada. Em outros testes de cálculo para essas estruturas, os valores de energia de estabilização obtidos para moléculas de água bem mais afastadas da M1 são superestimados para uma ligação de hidrogênio. É observado, portanto, a ocorrência de mudanças significativas no potencial eletrostático das moléculas de água nos cálculos realizados.

Como foi observada uma grande influência das moléculas vizinhas às moléculas de água, alguns critérios foram estabelecidos para tornar os valores comparáveis. Foram

realizados cálculos selecionando apenas a M1 e as moléculas de água que possuem contato com a mesma, individualmente. Desta forma, buscou-se minimizar as interferências nos valores calculados e aproximá-los ao método de cálculo no nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ, realizados dímero-a-dímero. Após a obtenção dos novos dados, foi feita uma nova correlação linear para cada polimorfo, entre os novos valores calculados para as moléculas de água e os valores calculados por ω B97X-D/cc-pVDZ, como mostra a Figura 17.

Figura 17 - Correlação linear entre os valores de energia de estabilização para as moléculas de água nos clusters dos compostos **II-III**, calculadas dímero-a-dímero com a M1



De acordo com os gráficos, o nível de cálculo *Hartree-Fock* HF/3-21G possui uma boa correlação linear com o nível de cálculo ω B97X-D/cc-pVDZ empregado para calcular a energia de estabilização dos polimorfos. Portanto, para que as energias de estabilização dos hidratos obtidas pelo cálculo *Hartree-Fock* sejam equivalentes aos valores obtidos pelo cálculo ω B97X-D/cc-pVDZ, é necessário calcular as moléculas de água separadamente do restante do *cluster* supramolecular.

No entanto, isto não resolve o problema da grande diferença nos valores de energia de estabilização total entre os polimorfos, mas podem ajudar a apontar sua origem. De acordo com os diversos testes de cálculos para as energias de estabilização supramolecular realizados até então, tem-se que, no geral, o nível de cálculo *Hartree-Fock* HF/3-21G se mostra coerente com os dados obtidos por ω B97X-D/cc-pVDZ. Tendo em vista o comportamento inconstante no resultado de certas moléculas de água dos *clusters*, é possível que as energias envolvidas nas interações intermoleculares entre a M1 e algumas moléculas venham sendo superestimadas ou subestimadas em ambos os níveis de cálculo.

É esperado que, à medida que moléculas apresentem uma menor área de contato com a M1, a energia de estabilização calculada para o dímero é mais reduzida (BLATOV, 2004; MARTINS et al., 2014). Com base nesta afirmação, foi construído um novo *cluster*

supramolecular que considerasse não apenas as moléculas que possuem contato com a M1 (Figura 18). Neste caso, foram consideradas todas as moléculas de água posicionadas nas cavidades das demais moléculas bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida pertencentes ao *cluster* de cada polimorfo (Figura 19). Desse modo, seria possível verificar se os valores calculados para a energia de estabilização das moléculas de água variavam apenas para as águas que estão em contato com a M1 ou se esse comportamento se estendia para além da primeira esfera de coordenação.

Figura 18 - *Clusters* supramoleculares dos compostos **II-III**, construídos através do programa CrystalExplorer e contendo apenas moléculas de água que possuem contato com a molécula central M1

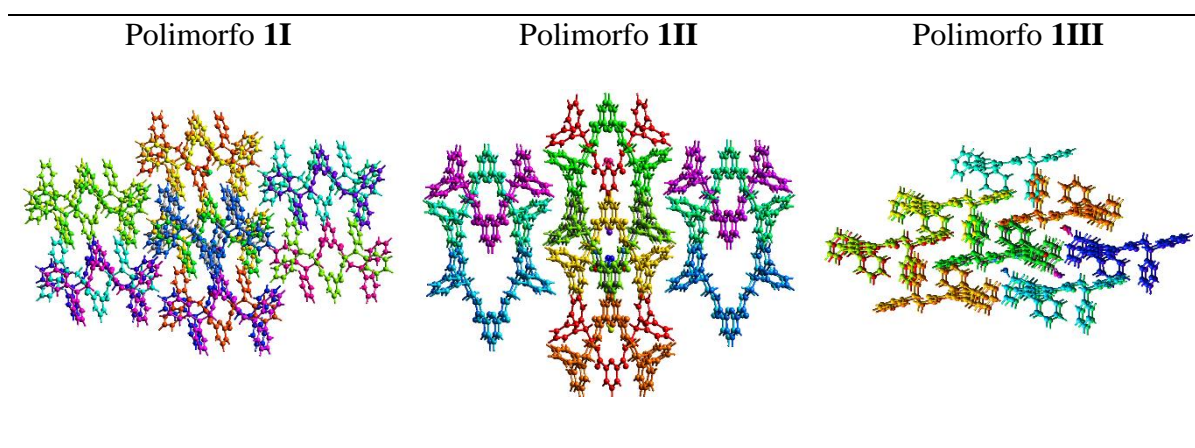
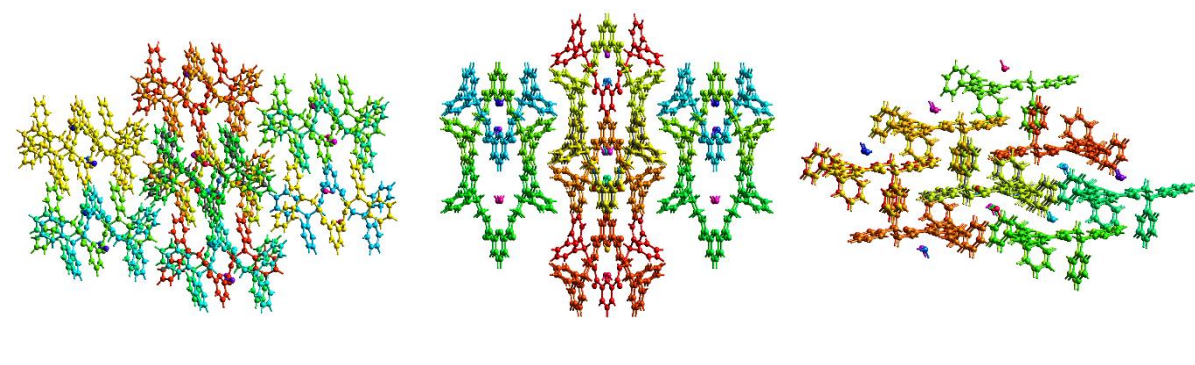


Figura 19 - *Clusters* supramoleculares dos compostos **II-III** com a adição das moléculas de água presentes nas centróides de cada molécula de bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida, construídos através do programa *CrystalExplorer*

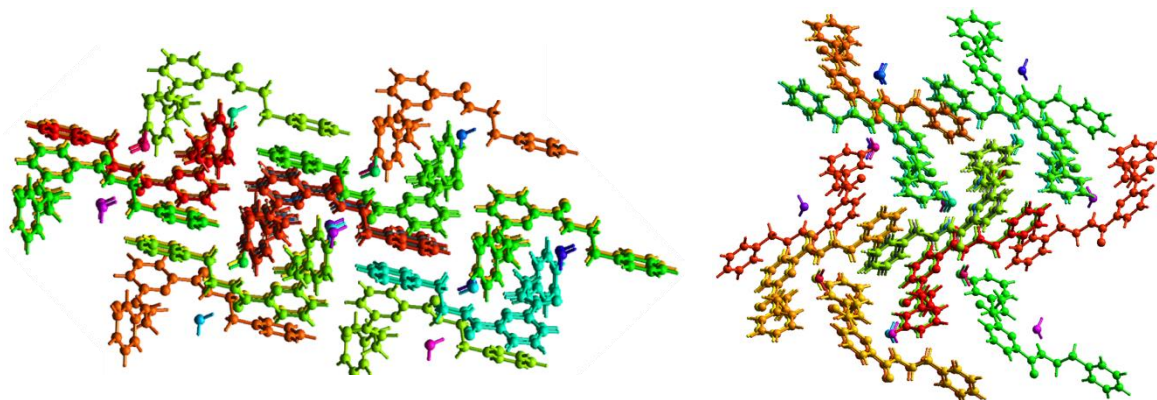


Após a obtenção dos dados energéticos dos novos *clusters* supramoleculares construídos para cada polimorfo, é observado, novamente, que as moléculas de piridina-2,6-dicarboxamida mantêm o comportamento esperado por todo o *cluster*. No entanto, foi

constatado que a oscilação nos valores calculados para as moléculas de água pode ocorrer também para as que não estão em contato com a M1. Em especial, as moléculas de água que estão posicionadas próximas ou em direção à centróide da molécula M1 apresentam as principais variações de valores. Em alguns casos, essas moléculas não chegam a serem detectadas, em outros casos, seus valores estão superestimados.

A partir dessas observações, foi avaliado se esse comportamento persiste para o composto **2**, pois também trata-se de um hidrato. Para isto, foi construído o *cluster* supramolecular desse composto no programa CrystalExplorer, adicionando-se todas as moléculas de água direcionadas à centróide da molécula de bis(feniletil)piridina-2,6-carboxamida (Figura 20).

Figura 20 - *Cluster* supramolecular do composto **2** em diferentes orientações, com a adição das águas presentes nas centróides de cada molécula, através do programa *CrystalExplorer*

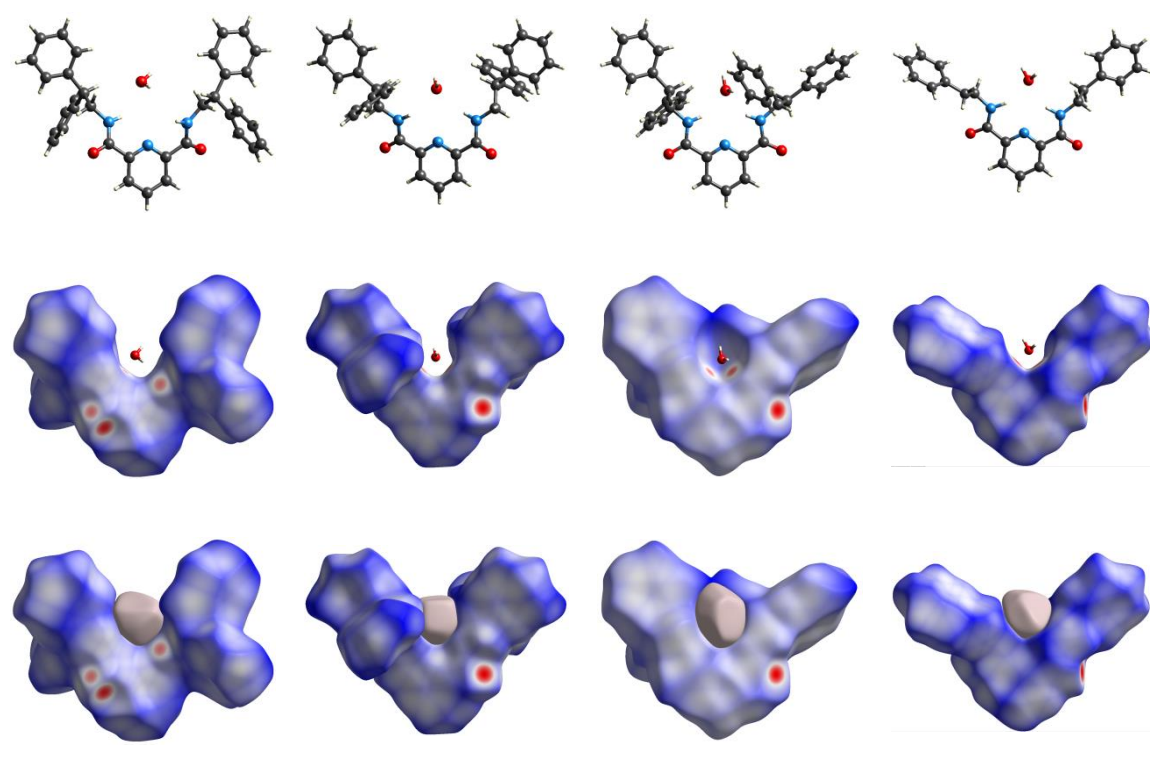


Analisando os dados energéticos obtidos para o *cluster* supramolecular do polimorfo **2**, foi observado que o problema dos valores de energia de estabilização em relação às moléculas de água persiste. Portanto, após a realização de diversos cálculos para a energia de estabilização dos *clusters* supramoleculares dos compostos **1I-III** e **2**, é possível afirmar que as moléculas de água estão interferindo de algum modo nos resultados referentes à essas moléculas.

Isso pode estar relacionado com o fato das moléculas de água estarem nas cavidades das moléculas de piridina-2,6-carboxiamidas, formando uma “supermolécula”. É possível que uma molécula vizinha MN esteja entre a M1 e parte da molécula de água, de modo que os cálculos podem não reconhecerem devidamente o contato e as interações

entre essa água e a M1. Este posicionamento da água em relação às moléculas maiores pode ser observado em todos os três polimorfos e também no composto **2**, como mostra a Figura 21.

Figura 21 - Representação das supermoléculas dos compostos **1I**, **1II**, **1III** e **2**, respectivamente, e as superfícies de Hirshfeld das moléculas de piridina-2,6-carboxamidas selecionadas separadamente das moléculas de água


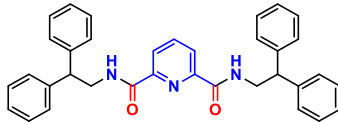
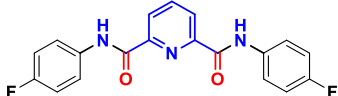
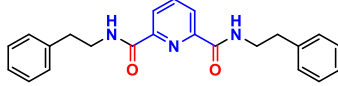
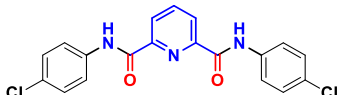
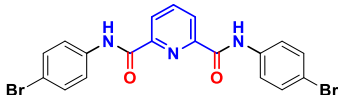
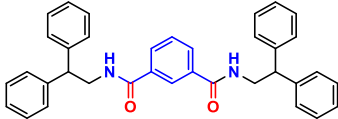


A partir desta análise, portanto, é possível supor que o modo como as moléculas de água são selecionadas para os cálculos contribuem para a significativa diferença entre os valores de energia de estabilização total dos polimorfos.

3.4.3. Propostas de mecanismos de cristalização

Utilizando os dados topológicos e energéticos normalizados, mecanismos de cristalização foram propostos para os compostos **1-7**, incluindo cada polimorfo da molécula **1**, com o objetivo de entender a formação desses polimorfos. Para uma melhor compreensão, as propostas de mecanismos foram agrupadas em dois tópicos. No primeiro tópico serão abordados os compostos monocomponentes **3-7**, enquanto que no segundo tópico serão discutidos os compostos multicomponentes (hidratos) **II**, **III**, **1III** e **2** (Tabela 9). Os *clusters*, as numerações, códigos de simetria e demais dados dos dímeros de cada composto são encontrados no Anexo II.

Tabela 9 - Estrutura e numeração dos compostos

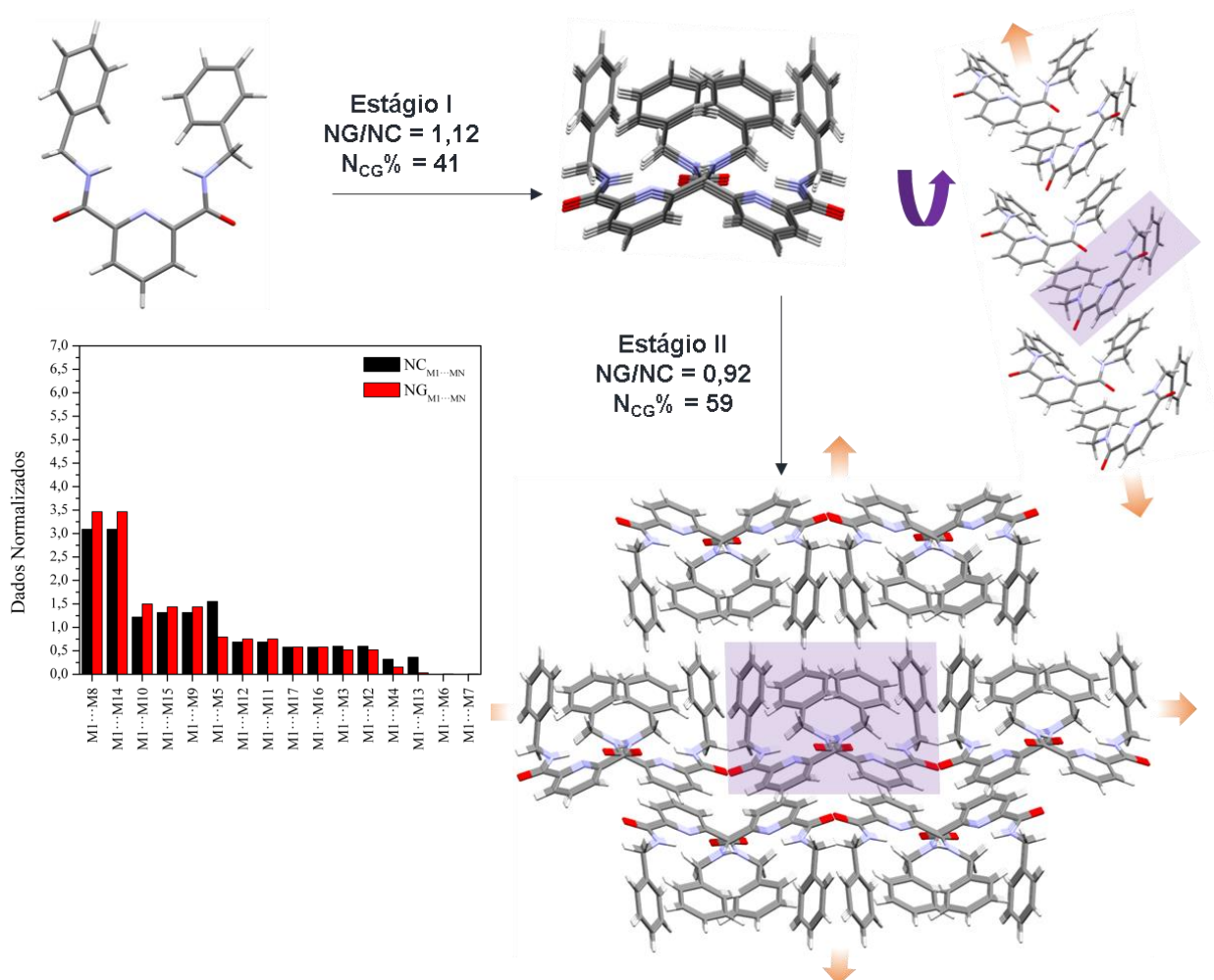
Número	Estrutura Molecular (Grupo 1)	Número	Estrutura Molecular (Grupo 2)
3		1 (I, II e III)	
4		2	
5			
6			
7			

3.4.3.1 Propostas de mecanismos de cristalização para os compostos **3-7**

Os compostos **3-6** possuem a mesma estrutura central da molécula, diferindo apenas nas extremidades e, portanto, sendo esperadas poucas mudanças nos mecanismos de cristalização. Para o composto **7**, a principal diferença estrutural a ser destacada é que esta possui um benzeno no lugar da piridina, ou seja, possui um átomo de carbono no lugar do nitrogênio.

A proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3**, descrita na Figura 22, inicia com o empilhamento entre as moléculas, através principalmente da formação de ligações de hidrogênio N-H...O=C entre as amidas. É observado que as moléculas não estão completamente sobrepostas nesse empilhamento, formando blocos que lembram um “W”.

Figura 22 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3**. A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento

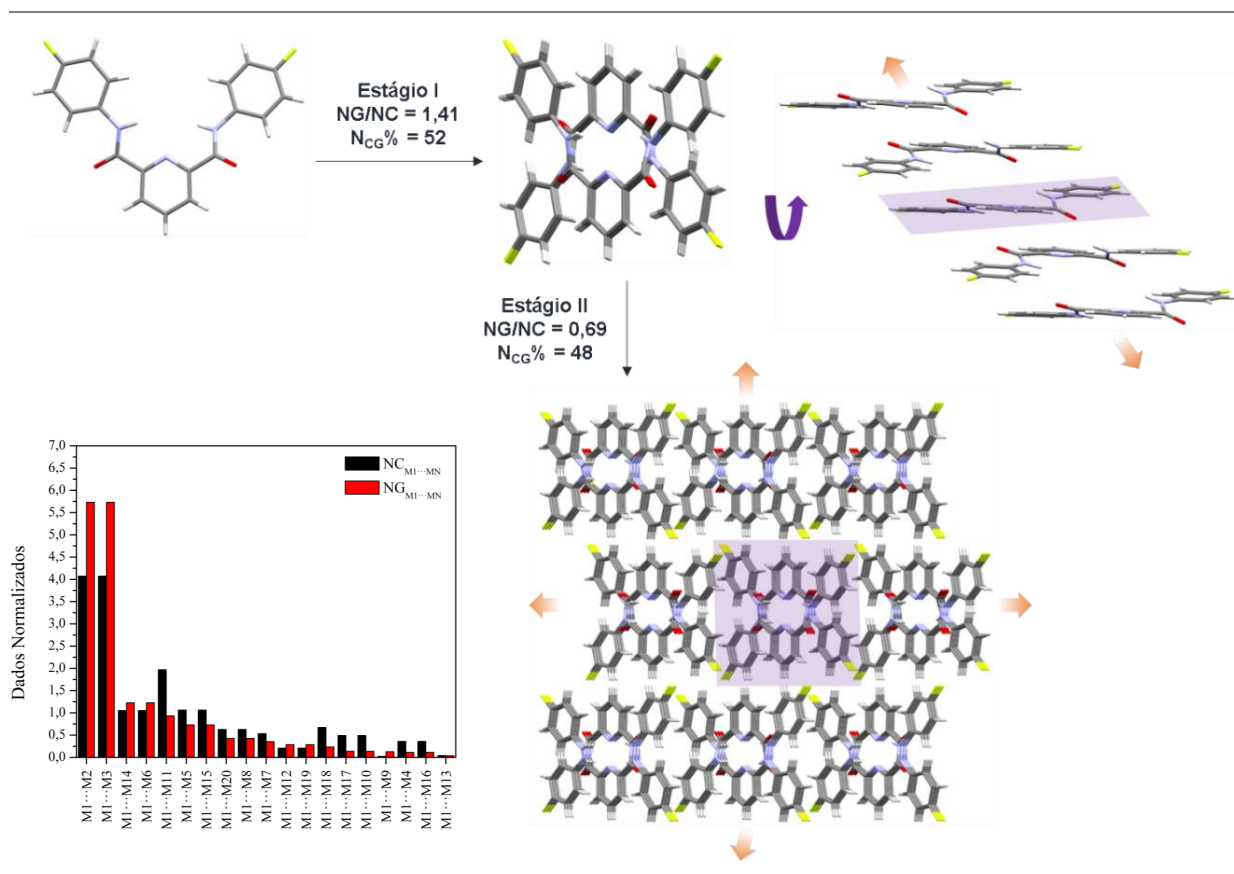


Este estágio possui a predominância do parâmetro energético ($NG/NC = 1,12$) e apresenta o valor de $N_{CG}\% = 41$, que corresponde à quase metade da contribuição topológica e energética desse estágio para a formação do cristal. No estágio seguinte, os blocos se acomodam para formar a rede cristalina final, apresentando a predominância do fator topológico, com $NG/NC = 0,92$.

Os compostos **4-6** têm a cadeia alquílica mais reduzida em comparação ao composto **3**, restringindo mais o grau de liberdade molecular. Como estes compostos possuem propostas

de mecanismos de cristalização e rede cristalinas muito similares, o composto **4** foi escolhido para ser representativo deste grupo, e seu mecanismo é apresentado na Figura 23. As propostas de mecanismo de cristalização para os compostos **5** e **6** encontram-se no Anexo II.

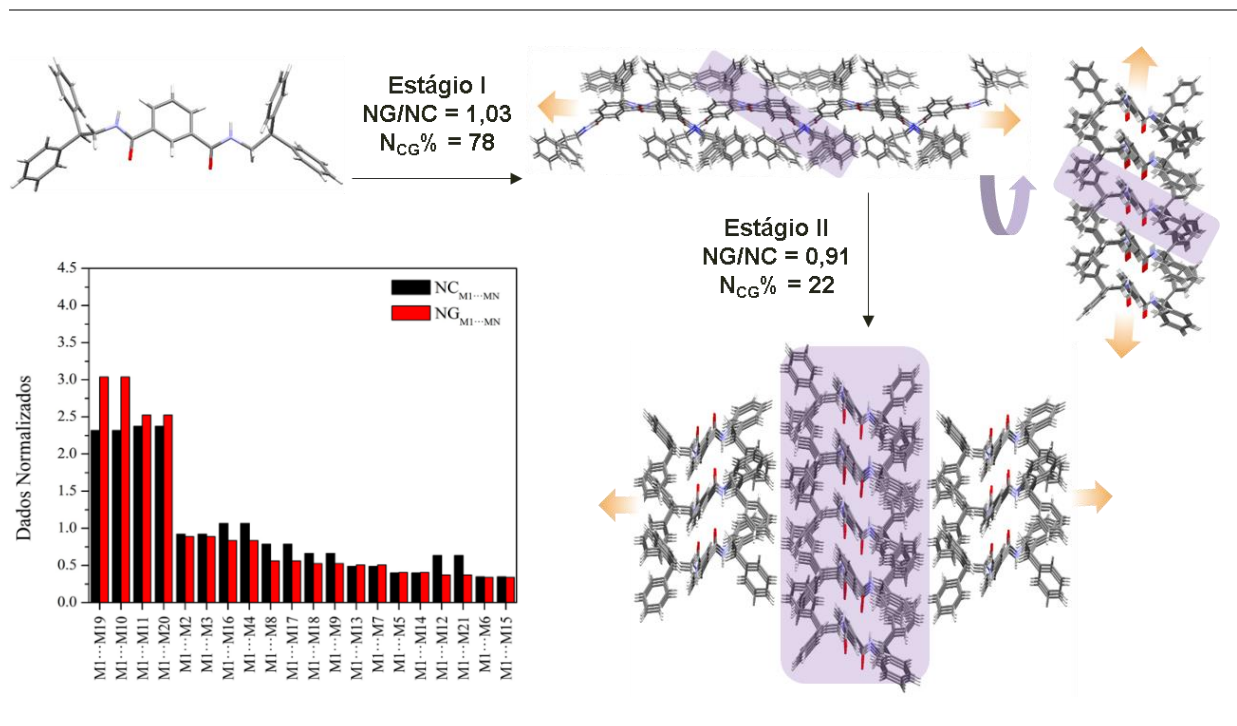
Figura 23 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4**. A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento



Assim como no composto **3**, o primeiro estágio de cristalização para o composto **4** consiste no empilhamento entre as moléculas. No entanto, a conformação adotada pelas moléculas que formam os primeiros blocos desse composto são mais planares. É observado nesse estágio a formação de ligações de hidrogênio N-H...O=C e interações do tipo $\pi\cdots\pi$ e C-H... π entre os anéis aromáticos. Estes núcleos possuem dominância do parâmetro energético (NG/NC = 1,41) e pouco mais da metade da contribuição energética e topológica de todo o cristal (NCG% = 52). O segundo estágio é definido como a aproximação destes núcleos, que se acomodam de acordo com a complementariedade de suas áreas de contato. Desse modo, esse estágio possui maior influência da topologia (NG/NC = 0,69), contribuindo com 48% da formação do cristal final.

O composto **7**, sintetizado neste trabalho, é estruturalmente muito semelhante aos solvatos **II-III**, mudando apenas o átomo de nitrogênio da porção central da molécula por um átomo de carbono. No entanto, o processo de nucleação proposto para o composto **7** não possui semelhanças com nenhum dos compostos apresentados nesta dissertação, sendo apresentado na Figura 24 a seguir.

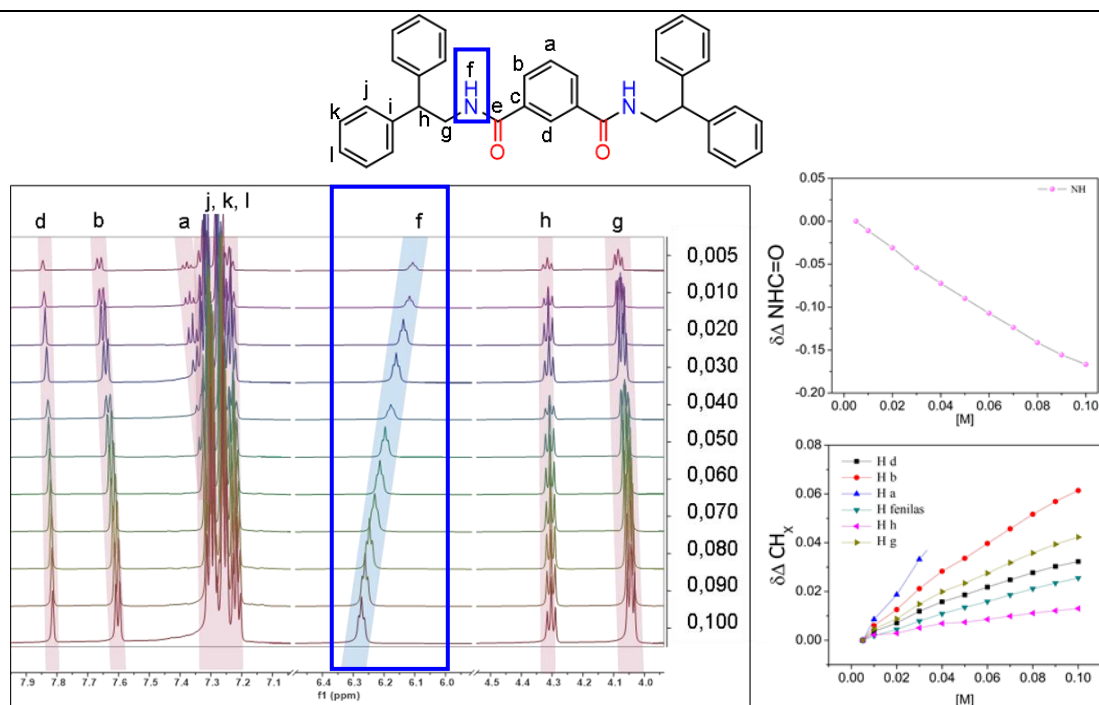
Figura 24 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **7**. A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento



É observado para o primeiro estágio de cristalização proposto para o composto **7**, que a nucleação ocorre a partir do cruzamento entre as moléculas, apresentando duas direções preferenciais de crescimento. Essa nucleação é formada através de ligações de hidrogênio $N-H \cdots O=C$ entre as amidas, assim como para os demais compostos, no entanto se difere pelo modo como as moléculas se organizam em relação às outras. Este estágio é responsável por uma grande parte da contribuição topológica e energética para a formação do cristal ($N_{CG}\% = 78$), sendo considerado, portanto, como um ponto sem retorno. Também pode ser observado um equilíbrio entre os parâmetros topológico e energético ($NG/NC = 1,03$) para esses blocos robustos. Após, ocorre a aproximação desses blocos, que se acomodam para a obtenção do cristal final. Nesse segundo estágio do processo de cristalização, o parâmetro topológico se torna o dominante, apresentando um valor de $NG/NC = 0,91$.

É possível verificar experimentalmente o início da nucleação do composto **7** através de experimentos de RMN de ^1H , variando-se a concentração da solução (Figura 25). É destacado em azul o sinal do hidrogênio da amida e em vermelho os sinais dos demais hidrogênios presentes neste composto. Analisando o conjunto de espectros no sentido do aumento da concentração, o deslocamento químico (δ) da amida aumenta, indicando a formação de ligações de hidrogênio entre as moléculas ainda em solução.

Figura 25 - Espectros de RMN de ^1H com variação de concentração para o composto **7** e gráficos que relacionam o $\Delta\delta$ em função da concentração para os sinais de ^1H . O sinal do hidrogênio da amida é destacado em azul nos espectros, e os sinais dos demais hidrogênios são destacados em vermelho

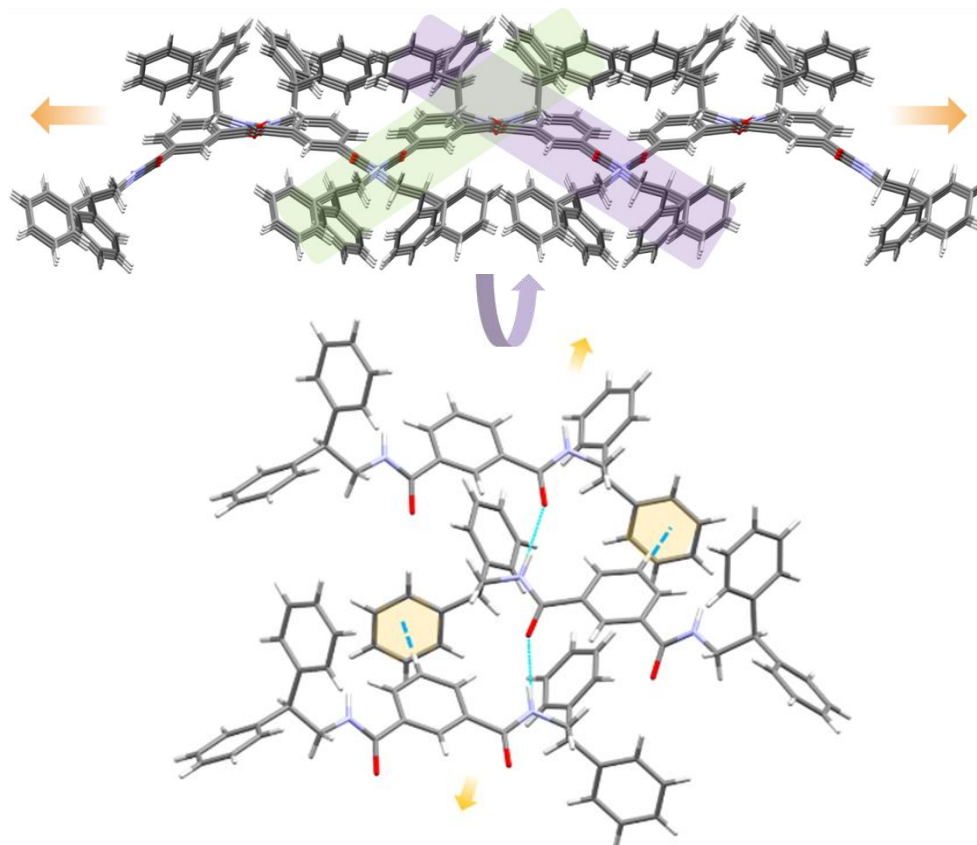


Neste conjunto de espectros de RMN de ^1H , também pode ser observada a blindagem dos demais sinais de hidrogênios, indicando que as interações envolvidas na nucleação afeta diretamente diversas regiões deste composto. Analisando o gráfico da variação do deslocamento $\Delta\delta$ em função da concentração para os hidrogênios CH_x ($X = 1$ e 2), é observado que os hidrogênios do núcleo benzênico central são os que blindam mais fortemente com o aumento da concentração.

Essa blindagem pode ser atribuída ao efeito do cone de blindagem dos grupos fenila da molécula vizinha à M1, de acordo com as estruturas de raios X obtidas para o composto

(Figura 26). Os demais hidrogênios também são afetados devido a forte aproximação resultante do entrelaçamento das moléculas que formam estes primeiros núcleos.

Figura 26 – Correlação dos dados de RMN de ^1H com variação de concentração e os dados de difração de raios X de monocristal para o composto **7**



Portanto, é verificado que o composto **7** (isofalamida) apresenta uma variação significativa desde a nucleação, não sendo observadas semelhanças no processo de cristalização com nenhum outro composto. Já para os compostos **3-6**, ocorrem poucas variações no processo de cristalização.

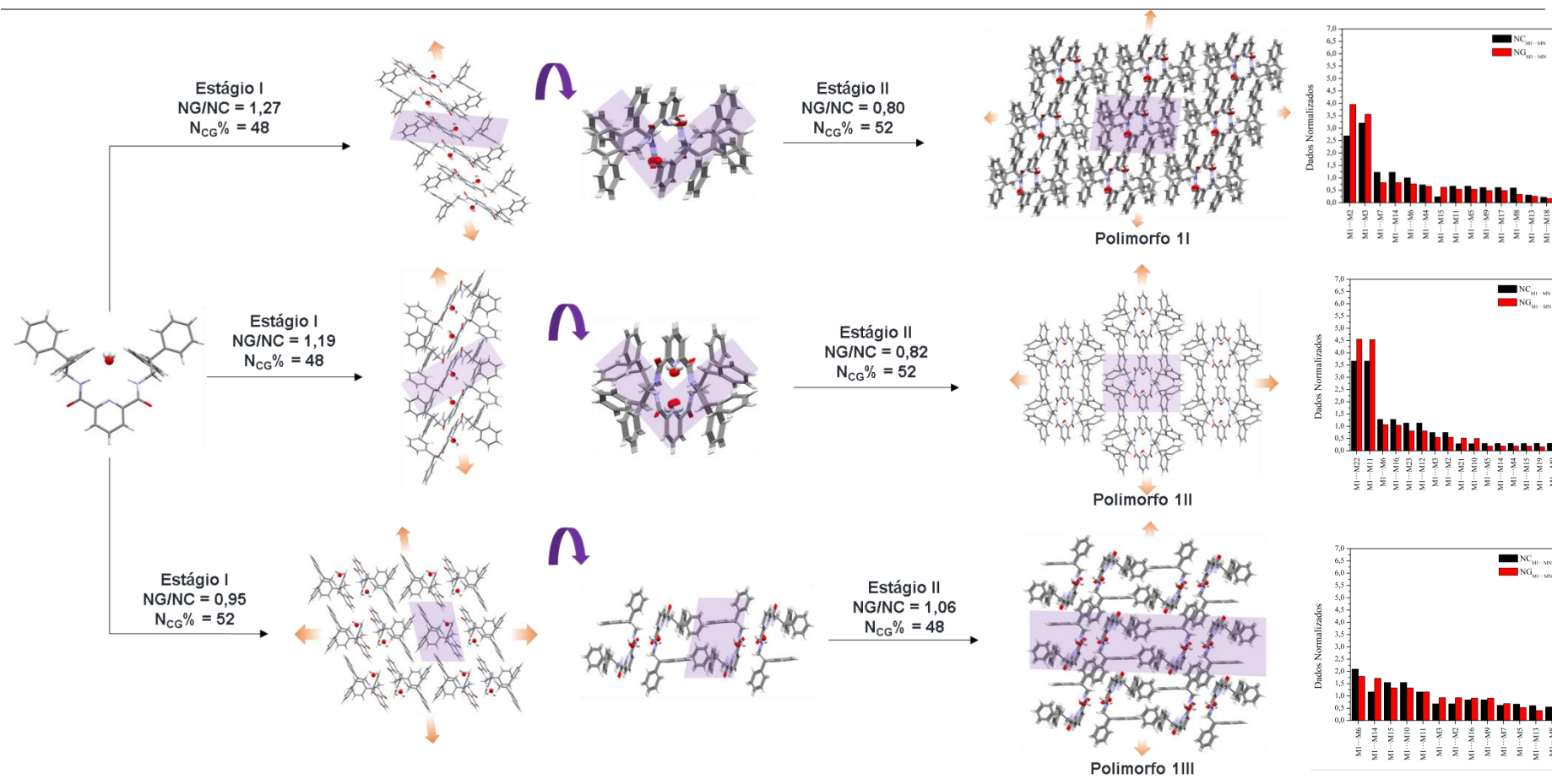
3.4.3.2. *Propostas de mecanismo de cristalização para os compostos **II-III** e **2***

Para propor os mecanismos de cristalização dos solvatos apresentados neste trabalho, alguns critérios foram estabelecidos para um melhor entendimento do processo de cristalização. Primeiramente, é necessário considerar que a água está presente desde o início da cristalização, aprisionada na cavidade das moléculas através de fortes ligações de hidrogênio. É proposto, portanto, uma abordagem semelhante à que seria adotada para um caso de cocristais. Desse modo, os agregados de “moléculas + água” são considerados como componentes individuais na determinação da M1 e das MNs que constituem seus respectivos *clusters* supramoleculares. Por fim, foram desconsideradas moléculas com área de contato menor que $4,0 \text{ \AA}^2$ para a proposição dos mecanismos de cristalização. Essa tratativa foi definida pelo fato de que moléculas e agregados que quase não tem contato também não possuem contribuição relevante para os dados de energia de estabilização do cristal.

A partir dessas especificações, algumas novas observações podem ser feitas. O número de coordenação molecular N para os compostos **II-III** e **2**, que antes eram valores acima de 20, agora passam a ser 14 para o polimorfo **II**, 16 para o polimorfo **III**, 13 para o polimorfo **IIII** e 18 para o composto **2**.

A partir da análise dos dados energéticos e topológicos obtidos pelos *clusters* supramoleculares, é possível propor em qual momento do processo de cristalização os polimorfos **II-III** começam a serem definidos. De acordo com os dados energéticos normalizados, são propostos dois estágios para o mecanismo de cristalização dos polimorfos apresentados neste trabalho (Figura 27).

Figura 27 - Mecanismos de cristalização para os polímeros **1I-III**. A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento



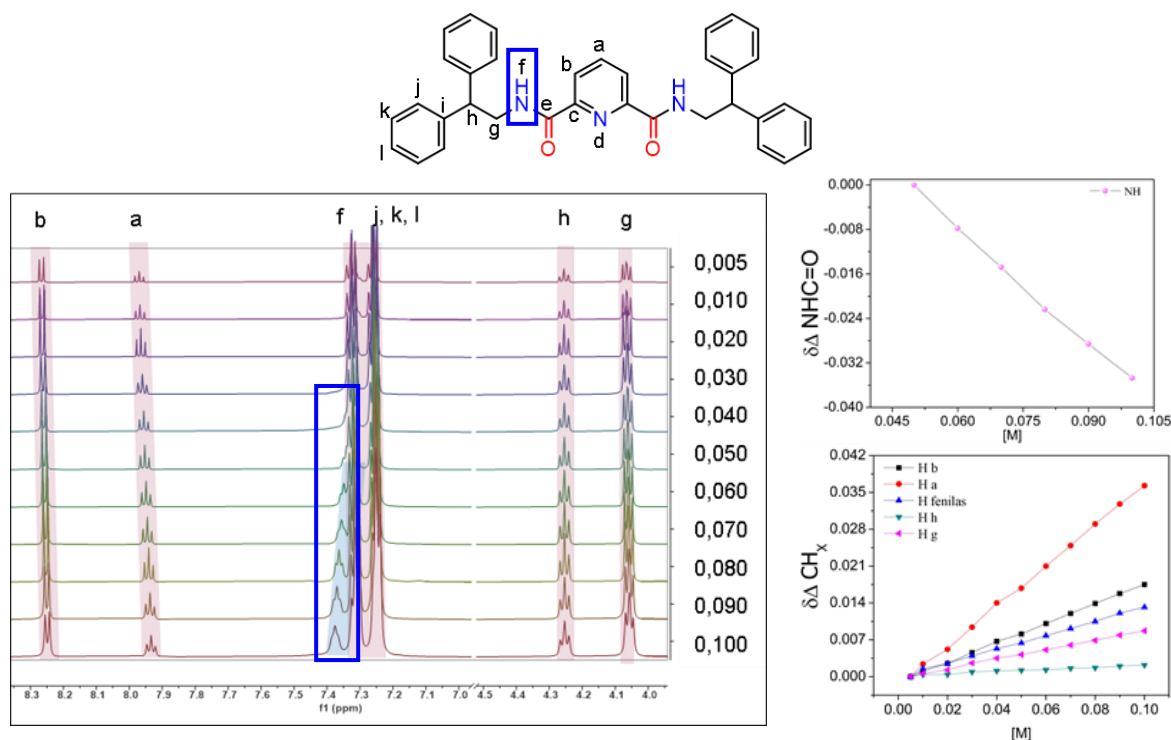
Os mecanismos de cristalização propostos para os polimorfos **II** e **III** iniciam com o empilhamento antiparalelo entre as moléculas. Estas interagem entre si e entre as moléculas de água através, principalmente, das ligações de hidrogênio, mas também podem ocorrer interações $\pi\cdots\pi$ e $\text{CH}\cdots\pi$ neste estágio. Estes núcleos possuem quase metade da contribuição dos parâmetros energético e topológico para a formação do polimorfo, com valor de $N_{CG}\% = 48$ para ambos. Também é observada a dominância do parâmetro energético no primeiro estágio, sendo o $NG/NC = 1,27$ para o polimorfo **II** e $1,19$ para o polimorfo **III**. O segundo estágio para o mecanismo de cristalização dos polimorfos **II** e **III** é definido pela aproximação dos núcleos anteriormente descritos, diferindo apenas no modo como esses blocos se acomodam entre si, levando a uma mudança conformacional. É observado para esse estágio um domínio do parâmetro topológico, apresentando um NG/NC de aproximadamente $0,8$ para ambos.

Por não haver uma distinção mais significativa na magnitude dos dados normalizados para os dímeros do polimorfo **III**, o primeiro estágio é definido pela formação de um bloco de moléculas, conectadas por ligações de hidrogênio entre a água e as amidas por um lado, e por interações $\pi\cdots\pi$ e $\text{CH}\cdots\pi$ entre as moléculas vizinhas do outro. É observado para o polimorfo **III** que o primeiro estágio corresponde à aproximadamente metade da contribuição energética e topológica para formação do cristal final ($NG/NC = 52$), assim como os polimorfos anteriores. No entanto, diferentemente dos mecanismos propostos até então, estes blocos iniciais apresentam uma leve dominância do parâmetro topológico ($NG/NC = 0,95$) para o primeiro estágio de cristalização. O estágio seguinte consiste na aproximação desses blocos, de modo a formar interações $\pi\cdots\pi$ e $\text{CH}\cdots\pi$ uns com os outros. De acordo com o valor de NG/NC ($1,06$), há um equilíbrio entre os parâmetros topológico e energético na finalização do processo de cristalização do polimorfo **III**.

No intuito de investigar as interações intermoleculares que são formadas ainda em solução, foram realizados experimentos de RMN de ^1H , variando-se a concentração da molécula **1** que constitui os polimorfos **II-III** (Figura 28). É importante ressaltar que neste experimento não é possível determinar fases polimórficas em solução, uma vez que a cristalização se encontra em seus momentos iniciais. Também não é possível verificar interações que envolvem a água determinada na estrutura cristalina, pois no solvente utilizado para a realização do experimento pode conter água e, portanto, não sendo possível distinguí-las. O solvente utilizado neste estudo para os compostos **1** e **7** foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3), devido à sua natureza aprótica e de baixa polaridade contribuir pra minimização de

interferências causadas pela competição entre os compostos e o solvente para formação de ligações de hidrogênio.

Figura 28 - Espectros de RMN de ^1H com variação de concentração para o composto **1** e gráficos que relacionam o $\Delta\delta$ em função da concentração para os sinais de ^1H . O sinal do hidrogênio da amida é destacado em azul nos espectros, e os sinais dos demais hidrogênios são destacados em vermelho



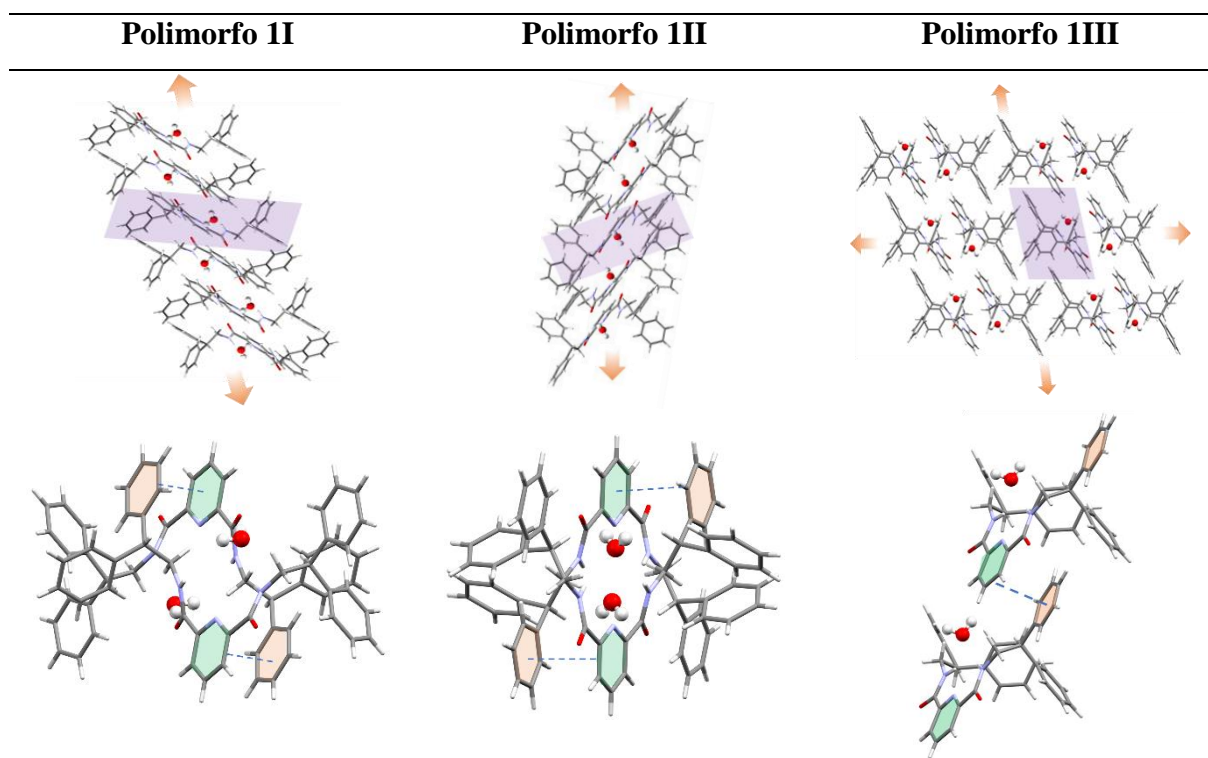
Apesar de ocorrer uma sobreposição do sinal da amida com os sinais dos grupos fenila em concentrações mais baixas, ainda é possível observar uma mudança significativa no deslocamento químico (δ) deste sinal. É observada a desblindagem do hidrogênio da amida (f) à medida que a solução se torna mais concentrada, indicando a formação de ligações de hidrogênio entre as moléculas ainda em solução.

A mudança no comportamento dos sinais dos hidrogênios CH_X ($X = 1$ e 2) é melhor visualizada quando é construído um gráfico da variação do deslocamento ($\Delta\delta$) em função da concentração, como apresentado na Figura 23. A partir da análise desse gráfico, é possível notar uma blindagem mais pronunciada dos sinais de hidrogênios da porção central da molécula em relação aos demais sinais.

A partir dos experimentos de variação de concentração de RMN de ^1H , foi investigada a correlação entre o comportamento observado nos espectros com as estruturas dos núcleos iniciais propostos pelos mecanismos de cristalização de cada polimorfo (Figura 29).

Analisado os núcleos iniciais de cada polimorfo, portanto, foi possível correlacionar com o comportamento de blindagem observado pelos experimentos de RMN de ^1H .

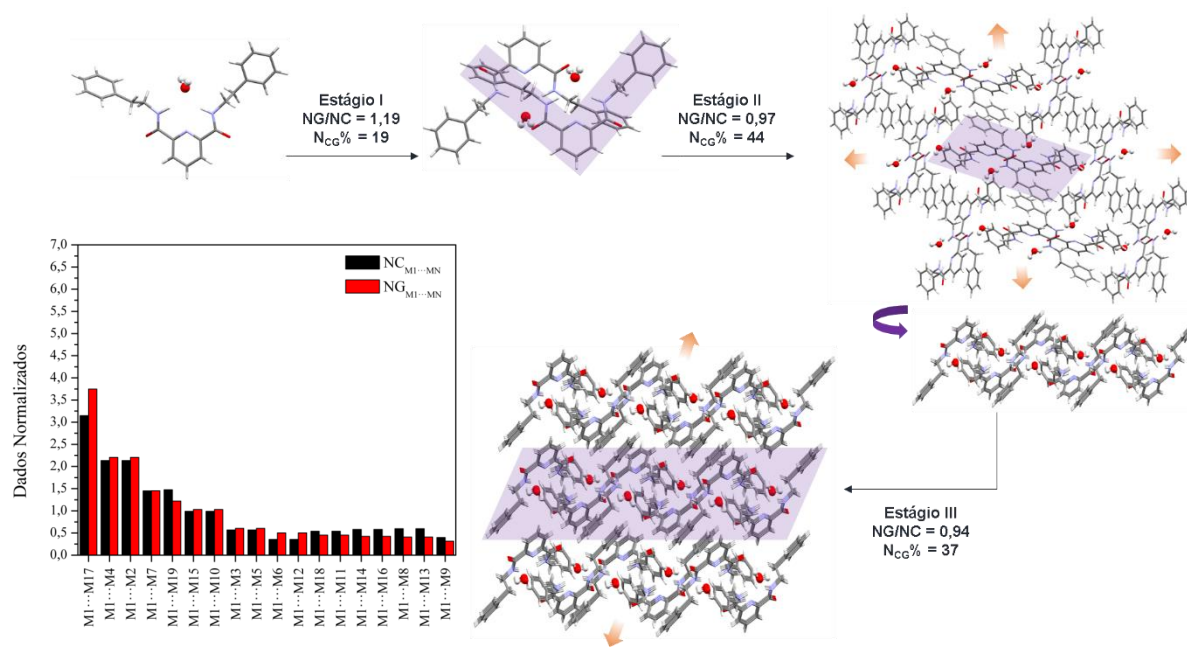
Figura 29 – Correlação dos dados de RMN de ^1H com variação de concentração e os dados de difração de raios X de monocristal para o composto **1**



Os primeiros núcleos iniciais propostos pelos polimorfos **II** e **III** são muito similares, se tornando distintos apenas ao final da cristalização. Desse modo, pode-se interpretar que estes são os principais núcleos presentes em solução e, portanto, detectados pelos experimentos de RMN de ^1H com variação de concentração. No entanto, isso não impossibilita a presença de outros núcleos em solução que poderiam levar à formação de uma nova rede cristalina, como é o caso do polimorfo **III**. A partir da análise dos experimentos de variação de concentração realizados, portanto, é possível indicar as interações intermoleculares mais prováveis de serem formadas ainda em solução e que são mantidas até o final da cristalização.

A estrutura molecular do composto **2** difere da estrutura molecular dos polimorfos **II-III** pela substituição de uma fenila por hidrogênio em cada extremidade da molécula. De acordo com os dados estruturais, tem-se que este composto também apresenta moléculas de água na rede cristalina. O mecanismo de cristalização para o composto **2** é descrito na Figura 30 a seguir.

Figura 30 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **2**. A área sombreada representa a parte no estágio anterior. As setas amarelas em cada estágio indicam a direção do crescimento



Do mesmo modo que os compostos **1I-III**, as águas estão posicionadas na cavidade das moléculas desde o início na nucleação do composto **2**, formando uma supermolécula. O primeiro estágio proposto para o mecanismo de cristalização consiste na formação de dímeros dessas supermoléculas, que interagem entre si por ligações de hidrogênio. Desse modo, o primeiro estágio do mecanismo de cristalização do composto **2** apresenta dominância do parâmetro energético (NG/NC = 1,19). Com o avanço da cristalização, os dímeros se aproximam, gerando um bloco com crescimento preferencial em duas direções. Neste segundo estágio, as energias de estabilização e as áreas de contato estão em equilíbrio e não há, portanto, uma predominância entre os parâmetros. O valor de N_{CC}% até esse ponto é de 63, indicando que os parâmetros energéticos e topológicos possuem mais da metade da contribuição para a formação do cristal. Por fim, o terceiro estágio é definido pela aproximação desses blocos, que se acomodam em função da sua topologia, como indicado pelo NG/NC = 0,94, formando o cristal final.

De modo geral, portanto, os polimorfos **1I** e **1III** possuem propostas de mecanismos de cristalização bem semelhantes aos compostos **3-6**, enquanto que os compostos **1III** e **2** apresentam diferenças desde os primeiros núcleos de suas respectivas propostas de mecanismo de cristalização.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os dados estruturais dos compostos **1-7**, foi observada uma tendência dos compostos com porção piridina-2,6-dicarboxamida (**1-6**) em adotar uma conformação curvada, onde os hidrogênios das amida se posicionam para a parte central da curvatura. Para o composto **7**, a estrutura molecular se apresenta de forma linear. Os compostos **II-III** podem ser classificados como polimorfos conformacionais de hidratos. As sobreposições moleculares realizadas indicam que a diferença conformacional ocorre principalmente nas extremidades da estrutura molecular devido ao maior grau de liberdade molecular nesta região.

Cálculos de energia de estabilização molecular dos polimorfos indicam que o composto **III** possui a conformação menos estável. No entanto, analisando os dados energéticos supramoleculares, é observado que essa instabilidade conformacional pode ser compensada pelas interações intermoleculares.

Com base nos valores calculados para a eficiência do empacotamento cristalino, foi observado que o polimorfo **III**, que apresenta o menor valor de eficiência do empacotamento cristalino, também apresenta o menor valor de energia de estabilização supramolecular, em comparação com as outras fases cristalinas. Isto pode estar associado à conformação molecular mais curvada adotada nesse composto, formando cavidades que impedem uma melhor ocupação dos espaços vazios na rede cristalina.

Analisando os dados topológicos e energéticos dos compostos **II-III** e **2**, foi possível atribuir a formação desses compostos na forma de hidratos à presença dos grupos amida e do nitrogênio piridínico. Essa estrutura pode levar à formação de uma cavidade que acomoda as moléculas de água através de ligações de hidrogênio. Além disso, um maior grau de liberdade molecular, associado à possibilidade da água e dos grupos fenila formarem diferentes interações intermoleculares também podem ter favorecido a formação de polimorfos para a molécula **1**.

Mecanismos de cristalização foram propostos a partir dos dados energéticos e topológicos obtidos pela construção do *cluster* supramolecular para os compostos **II-III** e **2-7** apresentados. Em geral, é esperada a preferência pela formação da ligação de hidrogênio N-H...O=C entre as moléculas. Para o primeiro estágio de cristalização, foi proposto o empilhamento das moléculas dos compostos **II-II** e **3-6**, blocos em duas direções preferenciais de crescimento para os compostos **III** e **7** e dímeros para o composto **2**. A correlação entre os núcleos propostos para o primeiro estágio de cristalização e os experimentos de RMN de ^1H com variação de concentração realizados para os compostos **1** e

7 se mostrou satisfatória. Os substituintes fenílicos apresentaram relevância principalmente nos estágios finais do processo de cristalização, onde o parâmetro topológico, em geral, é o predominante. A presença dos halogênios nas extremidades dos compostos **4-6** não teve influencia significativa no processo de cristalização destes compostos.

Para os hidratos **II**, **III**, **III** e **2**, verificou-se que as moléculas de água provavelmente estão nas cavidades formadas pelas demais moléculas do composto desde o início da cristalização e, portanto, não deveriam ser avaliadas isoladamente. Além disso, foi demonstrado que o *cluster* supramolecular é uma demarcação apropriada para o entendimento do processo de cristalização de diferentes tipos de compostos. No entanto, a realização de estudos complementares se faz necessária para uma melhor compreensão dos efeitos da água na energia de estabilização dessa classe de compostos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS **1** e **7**

Um sistema com um balão de 100 ml de duas bocas acoplado a um funil de adição foi montado e a umidade foi retirada com uma pistola de ar quente. Foi adicionada ao balão, uma solução do dicloreto ácido (cloreto de isoftaloíla/ cloreto de piridina-2,6-dicarbonila) (1,5 mmol) solubilizado em 20 ml de CH₂Cl₂ seco. Uma mistura de 2,2-difeniletan-1-amina (3,2 mmol) e Et₃N (3,2 mmol) solubilizados em 20 ml CH₂Cl₂ seco foi adicionada ao funil de adição. Essa solução foi gotejada lentamente sobre a solução do dicloreto ácido com o sistema mantido sob atmosfera de N₂ e banho de gelo (aproximadamente 4 °C). Ao fim da adição, a mistura foi mantida sob agitação à temperatura entre 20-30 °C por 16-20 horas. Após, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1M (3 x 10 ml), NaOH 1M (3x 10 ml) e água destilada (3 x 10 ml). A fase orgânica, então, foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com o auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **1** e **7** foram purificados por coluna cromatográfica em clorofórmio/metanol (9:1 v/v), sendo obtidos na forma de sólido branco.

5.2 EQUIPAMENTOS

5.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC e ¹H-¹³C HMBC foram registrados no Espectrômetro Bruker AVANCE III, operando na frequência de 600,13 MHz para ¹H e 150,92 MHz para ¹³C e equipado com uma unidade BCU II para aquecimento/resfriamento da sonda (faixa de temperatura: 193,15 - 333,15 K). As amostras foram analisadas em tubos de 5 mm, em temperatura de 298 K, utilizando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) demonstrados estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS. As medidas foram realizadas no NAPO, prédio 15A, no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), onde está instalado o equipamento.

5.2.2. Cromatografia Líquida com Ionização por *eletrospray* (ESI) acoplado à espectrometria de massas

Espectros de massa por ionização por *eletrospray* (ESI-MS) foram adquiridos em um equipamento Agilent Technologies 6460 Triplo quadrupolo 6460 (LC/MS-MS) (Agilent Technologies, USA), localizado no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria, no prédio 15A. A temperatura do gás foi de 300 °C e o fluxo de gás seco foi de 5L·min⁻¹. O nebulizador permaneceu em 45 psi. A voltagem do capilar foi de 3500 V e do fragmentador e 30V. A solução do analito foi introduzida a uma taxa de fluxo de 0.8 ml·min⁻¹. Gás nitrogênio foi usado como gás nebulização e como gás de colisão. Íons moleculares foram detectados usando o modo positivo e negativo no método SCAN. A fase móvel utilizada foi acetona.

5.2.3. Análise termogravimétrica (TGA)

A estabilidade térmica dos compostos foi determinada por um equipamento TGA Q5000 (TA Instruments Inc., USA), localizado no NAPO, prédio 15A, no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria, onde foram realizadas as medidas. Foi utilizada a razão de aquecimento 5 °C min⁻¹ em atmosfera inerte de N₂ (50 ml·min⁻¹). O equipamento foi calibrado com oxalato de cálcio monohidratado (99,9%). A massa de amostra pesada foi de aproximadamente 3,4 mg para o composto **1** e 1,3 mg para o composto **7**. Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA).

5.2.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As transições de fase foram obtidas por Calorimetria Exploratória Diferencial (do inglês: Differential Scanning Calorimetry – DSC) em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) equipado com acessório de refrigeração RCS e utilizando N₂ como gás de purga (50 ml min⁻¹). O equipamento está localizado no NAPO, prédio 15A, no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria, onde foram realizadas as medidas. O instrumento foi inicialmente calibrado no modo DSC padrão, com Índio (99,99%). As amostras foram fechadas em painéis de alumínio com tampas. As massas das painéis e tampas de referência pesaram cerca de 53 ± 0,02 mg. E a massa das amostras utilizadas foram

de 1-2 mg. As massas das amostras foram pesadas em uma balança Sartorius (M500P) com uma precisão de $\pm 0,01$ mg. Foi utilizada a razão de aquecimento $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, varrendo temperaturas de -80 a $295\text{ }^{\circ}\text{C}$ para o composto **1III** e de -80 a $265\text{ }^{\circ}\text{C}$ para o composto **7**. As temperaturas máximas foram determinadas de acordo com a temperatura de decomposição. Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA).

5.2.5. Difração de raios X de monocristal

A coleta de dados por difração de raios X de monocristal para o composto **1III** foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture com detector Bruker Photon 100 CMOS, utilizando radiação de $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$), à temperatura de 295 K . Para os compostos **1I**, **1III** e **7**, a coleta de dados foi realizada em um Difratômetro Bruker D8 Quest com detector Bruker Photon 100 CMOS, utilizando radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184\text{ \AA}$) à temperatura de 295 K . Ambos os equipamentos estão localizados no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria, onde foram realizadas as medidas. Integração e redução de dados foram realizadas utilizando o BRUKER APEX-III. As estruturas foram resolvidas e refinadas usando o pacote WinGX (Farrugia, 2012). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos e refinadas usando o programa SHELXL (Sheldrick, 2018). Projeções ORTEP das estruturas moleculares foram geradas usando o programa ORTEP-3 (Farrugia, 2012), mostrando o arranjo espacial dos átomos e suas respectivas direções de vibração térmica, mediante a construção de elipsoides, que descrevem a probabilidade dos átomos de se encontrarem numa dada região média. Foram utilizadas elipsoides com vibração térmica de 50% de probabilidade para todos os compostos.

5.2.6. Espectroscopia Raman

A análise foi realizada utilizando um Microscópio de Raman, da marca Bruker. Foi utilizado o comprimento de onda de 785 nm e lente com ampliação de 20 vezes. As condições de análise foram potência de 100 mW com 4 cicloadições por 4 segundos, na faixa espectral abc. As medidas foram realizadas no prédio 18, no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.2.7. Cálculos de mecânica quântica - DFT

Os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas Gaussian 09. As geometrias moleculares foram obtidas através dos dados de difratometria de Raios-X de monocristal e os cálculos em modo *single point* foram realizados mantendo a posição de todos os átomos. Os cálculos DFT foram realizados com nível de cálculo ω B97X-D/cc-pVDZ, com correção BSSE, utilizando o método de correção *counterpoise*. A energia de estabilização para cada **M1**...**MN** foi obtida através dos valores de energia do dímero considerado subtraído pelo somatório das energias dos monômeros M1 e MN ($G_{\mathbf{M1}\cdots\mathbf{MN}} = G_{\mathbf{M1}+\mathbf{MN}} - (G_{\mathbf{M1}} + G_{\mathbf{MN}})$). Os cálculos teóricos foram efetuados no cluster computacional do NUQUIMHE, prédio 15-A no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.2.8. Cálculos *Hartree-Fock*

Hartree-Fock é um método que não utiliza parâmetros empíricos ou semi-empíricos em suas equações. Esse método realiza os cálculos aproximados de mecânica quântica, com base nos primeiros princípios, sendo chamado de método *ab initio* assim como coupled cluster (cc) e MP2. As energias de densidade eletrônica produzidas através do cálculo, utilizando o software TONTO, foram calculadas com o nível de teoria HF/3-21G e essas densidades eletrônicas obtidas são idênticas às fornecidas pelo Gaussian.

5.2.9. Análise da Área de Contato

Poliedros de Voronoi-Dirichlet (VDP) foram utilizados no software ToposPro (Blatov, Shevchenko e Proserpio, 2014; Blatov e Shevchenko, 2013) para a construção do cluster supramolecular. O número de coordenação molecular (NCM) foi encontrado para cada cluster. A face da VDP molecular foi considerada um conjunto de faces VDP atômicas correspondentes aos contatos adjacentes entre os átomos de duas moléculas. A partir disso, estabelecemos que a área da face de uma VDP corresponde a interações **M1**...**MN** e o parâmetro considerado concedido pelo software foi a área (em Å^2) em contato entre os monômeros que compõem o dímero considerado.

REFERÊNCIAS

- BERNSTEIN, J. Cultivating crystal forms. **Chemical Communications**, n. 40, p. 5007, 2005.
- BLATOV, V. A. Voronoi–dirichlet polyhedra in crystal chemistry: theory and applications. **Crystallogr. Rev.**, v. 10, p. 249, 2004.
- BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P. V. A. Blatov and A. P. Shevchenko, TOPOS® version 4.0 software, Samara State University, Ac. Pavlov St., 443011 Samara, Russia, <http://www.topos.ssu.samara.ru>. p. 443011, [s.d.].
- BOBROVS, R.; SETON, L.; DEMPSTER, N. The reluctant polymorph: Investigation into the effect of self-association on the solvent mediated phase transformation and nucleation of theophylline. **CrystEngComm**, v. 17, n. 28, p. 5237–5251, 2015.
- BOND, A. D. What is a co-crystal? **CrystEngComm**, v. 9, n. 9, p. 833–834, 2007.
- COHEN, M. D.; SCHMIDT, G. M. J.; SONNTAG, F. I. No Title. **J. Chem. Soc.**, p. 2000, 1964.
- COLES, S. J.; THRELFALL, T. L.; TIZZARD, G. J. The Same but Different: Isostructural Polymorphs and the Case of 3-Chloromandelic Acid. **Cryst. Growth Des.**, v. 14, n. 4, p. 1623, 2014.
- CRUZ-CABEZA, A. J.; BERNSTEIN, J. Conformational polymorphism. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 4, p. 2170–2191, 2014.
- CRUZ-CABEZA, A. J.; REUTZEL-EDENS, S. M.; BERNSTEIN, J. Facts and fictions about polymorphism. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p. 8619–8635, 2015.
- CZERNY, F. et al. Synthesis, characterization and application of nickel(II) complexes modified with N,N',N''-pincer ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 425, p. 118–123, 2015.
- DESIRAJU, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A[18]. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 34, p. 2311–2327, 1995.
- DESIRAJU, G. R. Cryptic crystallography. **Nature Materials**, v. 1, n. 2, p. 77–79, 2002.
- DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A holistic view. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342–8356, nov. 2007.
- DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: From molecule to crystal. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 27, p. 9952–9967, 2013.
- DIEZ, S. J. et al. Crystallization at Solvent Interfaces Enables Access to a Variety of Cocrystal Polymorphs and Hydrates. **Crystal Growth and Design**, v. 18, n. 6, p. 3263–3268, 2018.
- FRIZZO, C. P. et al. Thermodynamic, energetic, and topological properties of crystal packing of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines governed by weak electrostatic intermolecular interactions. **CrystEngComm**, v. 17, n. 23, p. 4325, 2015.
- GAVEZZOTTI, A. Crystal Packing of Hydrocarbons . Effects of Molecular Size , Shape and Stoichiometry. 1990.
- GAVEZZOTTI, A.; COLOMBO, V.; LO PRESTI, L. Facts and Factors in the Formation and

- Stability of Binary Crystals. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 10, p. 6095–6104, 2016.
- GAVINA, P.; TATAY, S. Synthetic strategies for the construction of threaded and interlocked molecules. **Current Organic Synthesis**, v. 7, n. 1, p. 24–43, 2010.
- GRIMME, S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 15, 2010.
- HUNTER, C. A.; MCCABE, J. F.; SPITALERI, A. Solvent effects of the structures of prenucleation aggregates of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 14, n. 21, p. 7115–7117, 2012.
- JUREČKA, P. et al. Density functional theory augmented with an empirical dispersion term. Interaction energies and geometries of 80 noncovalent complexes compared with ab initio quantum mechanics calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 555–569, 30 jan. 2007.
- KURAKIN, A. The universal principles of self-organization and the unity of Nature and knowledge. **Novato Lectures**, n. August, p. 1–34, 2007.
- LE BORGNE, T. et al. Monometallic lanthanide complexes with tridentate 2,6-dicarboxamidopyridine ligands. Influence of peripheral substitutions on steric congestion and antenna effect. **Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions**, n. 20, p. 3856–3868, 2003.
- LEHN, J. -M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.
- LEHN, J. M. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 2, p. 151–160, 2007.
- MARTINS, M. A. P. et al. Polymorphism in an 18-membered macrocycle: an energetic and topological approach to understand the supramolecular structure. **CrystEngComm**, v. 18, n. 21, p. 3866, 2016.
- MARTINS, M. A. P. et al. Competition between the donor and acceptor hydrogen bonds of the threads in the formation of [2]rotaxanes by clipping reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 13303–13318, 2017.
- MARTINS, M. A. P. et al. Understanding the crystalline formation of triazene: N -oxides and the role of halogen $\cdots\pi$ interactions. **CrystEngComm**, v. 20, n. 1, p. 96–112, 2018a.
- MARTINS, M. A. P. et al. Synthesis, crystal structure, and supramolecular understanding of 1,3,5-tris(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenes. **Molecules**, v. 23, n. 1, 2018b.
- MARTINS, M. A. P. P. et al. Energetic and topological approach for characterization of supramolecular clusters in organic crystals. **RSC Adv.**, v. 4, n. 84, p. 44337–44349, set. 2014.
- MARTINS, M. A. P. P. et al. Proposal for crystallization of 3-amino-4-halo-5-methylisoxazoles: an energetic and topological approach. **CrystEngComm**, v. 17, n. 38, p. 7381, 2015.
- MORIUCHI, T. et al. A novel heterobimetallic complex composed of the imide-bridged [3]ferrocenophane and the tridentate palladium(II) complex. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 599, n. 2, p. 135–142, 2000.

- NANGIA, A. Conformational polymorphism in organic crystals. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 5, p. 595–604, 2008.
- ORLANDO, T. et al. Conformer Distribution in Rotaxanes Containing Non-Symmetric Threads: A Systematic Approach. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 4978–4990, 2018.
- ORLANDO, T. et al. Crystallization Mechanisms Applied to Understand the Crystal Formation of Rotaxanes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 21, p. 36–39, 2019a.
- ORLANDO, T. et al. Polymorphism in a Rotaxane Molecule: Intra- and Intermolecular Understanding. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 2, p. 1021–1030, 6 fev. 2019b.
- PAGLIARI, A. B. et al. Supramolecular Packing of a Series of N-Phenylamides and the Role of NH \cdots O=C Interactions. **ACS Omega**, v. 3, n. 10, p. 13850–13861, 2018.
- PEPINSKY, R. No Title. **Phys. Rev.**, v. 100, p. 971, 1955.
- PERESYPKINA, E. V.; BLATOV, V. A. Molecular coordination numbers in crystal structures of organic compounds. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 56, n. 3, p. 501–511, 2000.
- PUTRA, O. D. et al. Capturing a new hydrate polymorph of amodiaquine dihydrochloride dihydrate via heterogeneous crystallisation. **CrystEngComm**, v. 21, n. 13, p. 2053–2057, 2019.
- QI, J. Y. et al. Tetrabutylammonium bis[N,N'-bis(4-chlorophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide(1-)]-cobaltate(III) monohydrate. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 63, n. 1, p. 159–161, 2007.
- SALBEGO, P. R. S. et al. [2]Rotaxanes Bearing a Tetralactam Macrocyclic: The Role of a Trifurcated Hydrogen Bond in the Crystalline State. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 21, p. 3464–3471, 2019.
- SARCEVIČA, I. et al. Solvates of Dasatinib: Diversity and Isostructurality. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 4, p. 1489–1495, 2016.
- SPITALERI, A. et al. A ^1H NMR study of crystal nucleation in solution. **CrystEngComm**, v. 6, n. 80, p. 489, 2004.
- STEED, J. W.; TURNER, D. R.; WALLACE, K. **Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry**. [s.l.] Wiley, 2007.
- TAMURA, R.; MIYATA, M. **Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews 2015**. [s.l.: s.n.].
- THRELFALL, T. L.; GELBRICH, T. The crystal structure of methyl paraben at 118 K does not represent a new polymorph. **Crystal Growth and Design**, v. 7, n. 11, p. 2297, 2007.
- TURNER, M. J. et al. Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials. **CrystEngComm**, v. 13, n. 6, p. 1804–1813, 2011.
- TURNER, M. J. et al. CrystalExplorer (Version 17.5). **University of Western Australia, Perth**, 2017.
- WANG, K.; YANG, Y. W. Supramolecular chemistry. **Annual Reports on the Progress of**

Chemistry - Section B, v. 109, p. 67–87, 2013.

WARIS, G. et al. N,N'-Bis(4-bromophenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 69, n. 3, 2013.

XUE, M. et al. Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 7398–7501, 2015.

ANEXO I

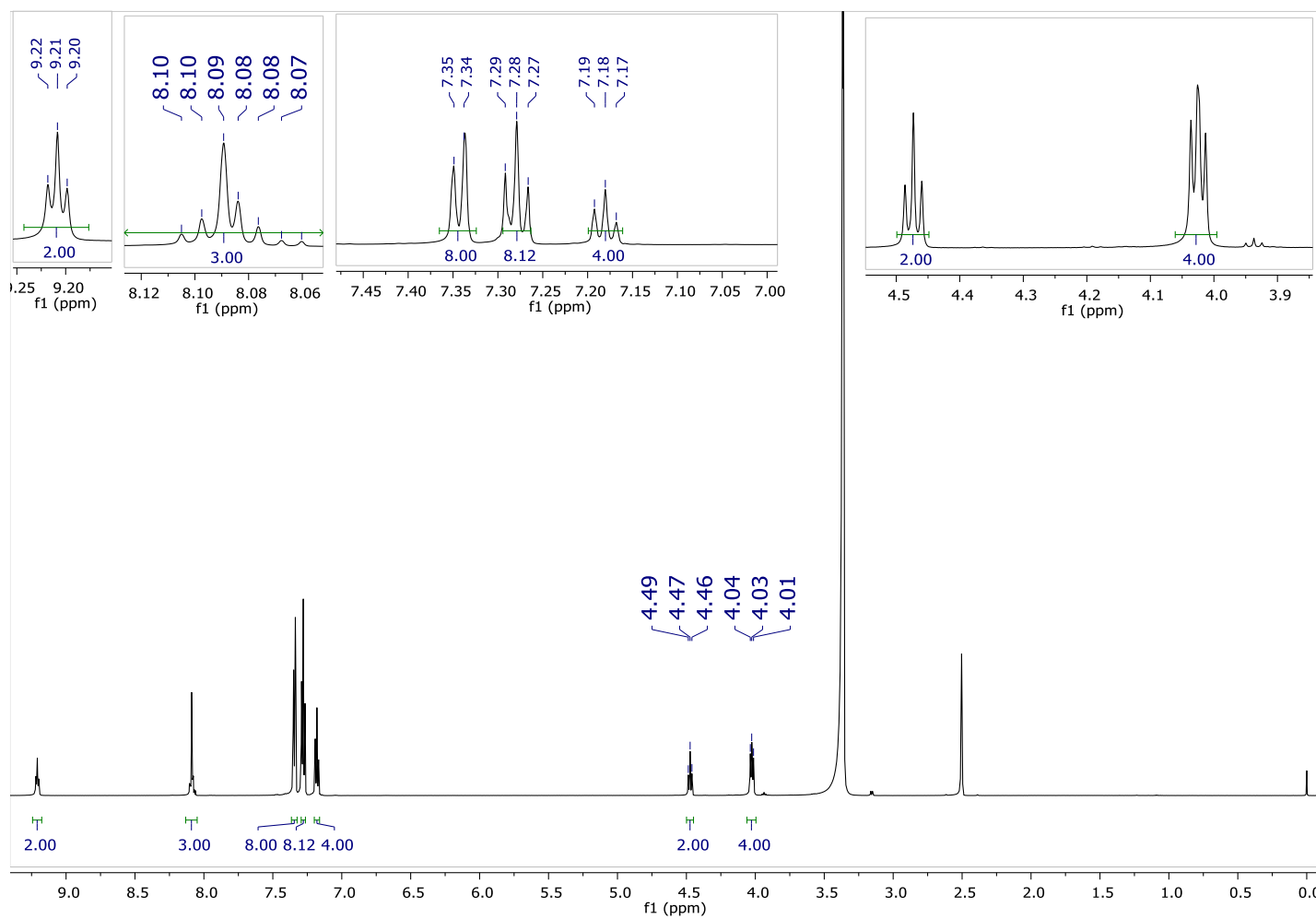
ESPECTROS DE RMN DE ^1H , ^{13}C , HSQC (^1H - ^{13}C) E HMBC (^1H - ^{13}C)Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (**1**) em DMSO- d_6 .

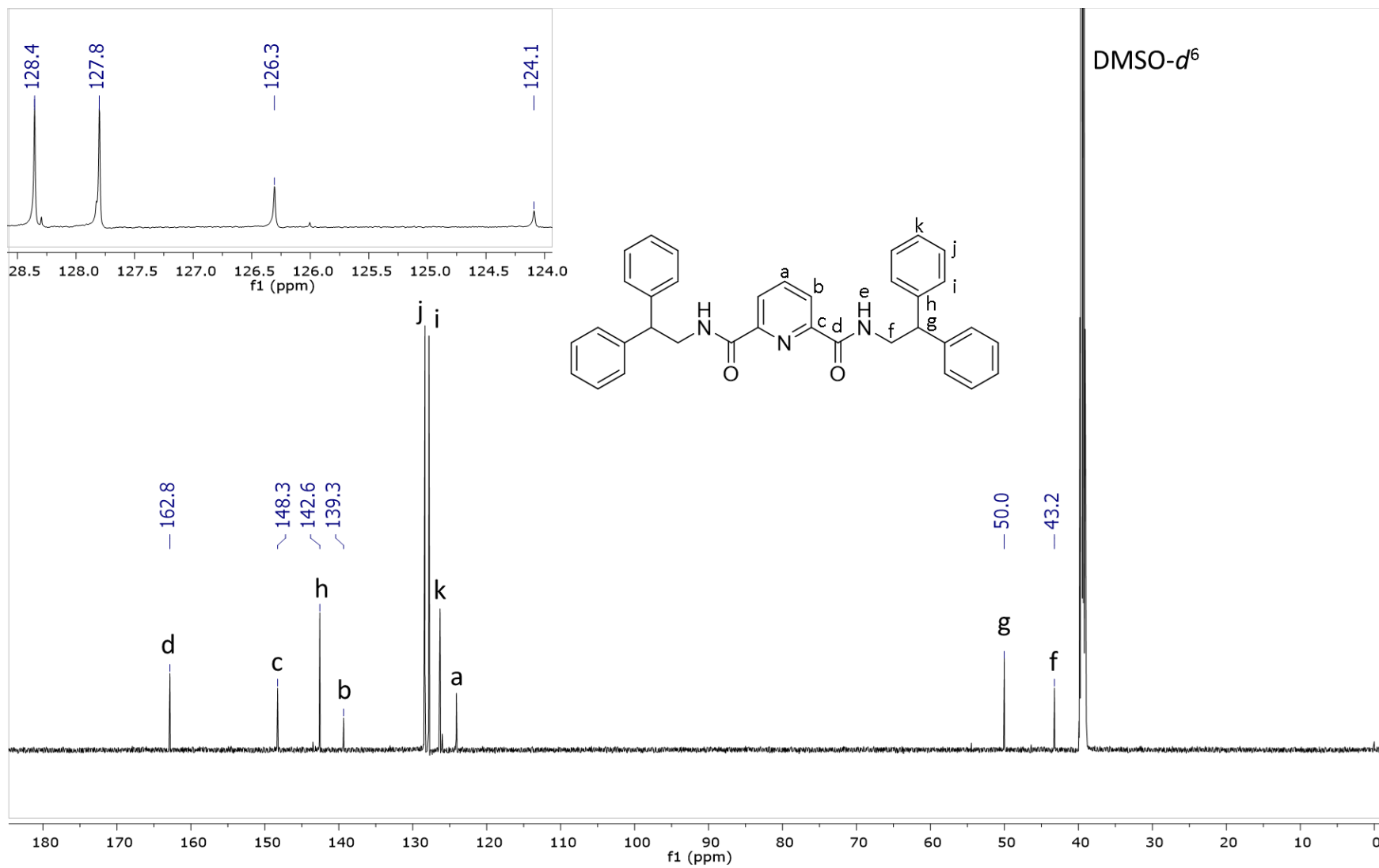
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (**1**) em $\text{DMSO-}d_6$.

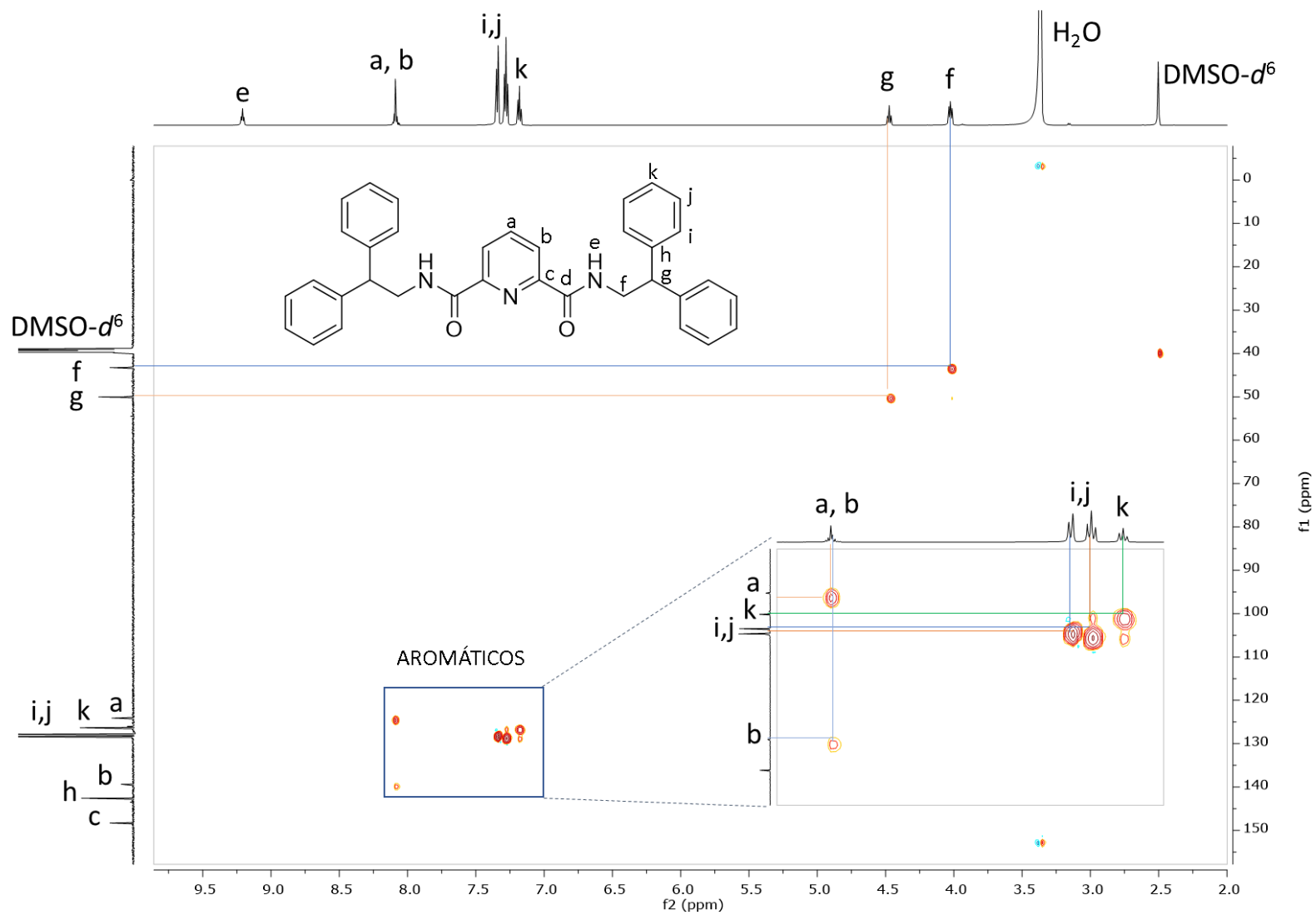
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (**1**) em $\text{DMSO-}d_6$.

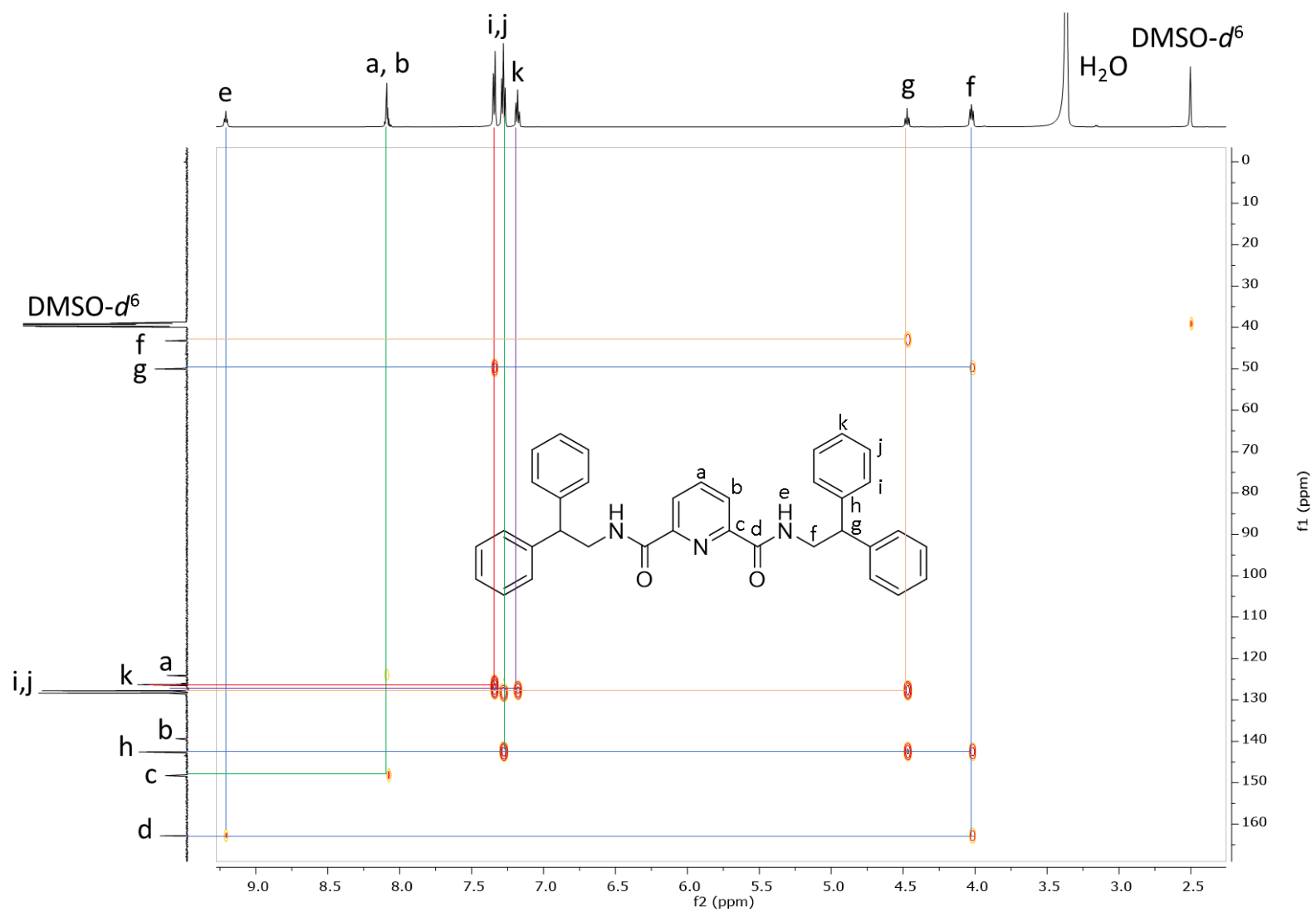
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxiamida (**1**) em $\text{DMSO-}d_6$.

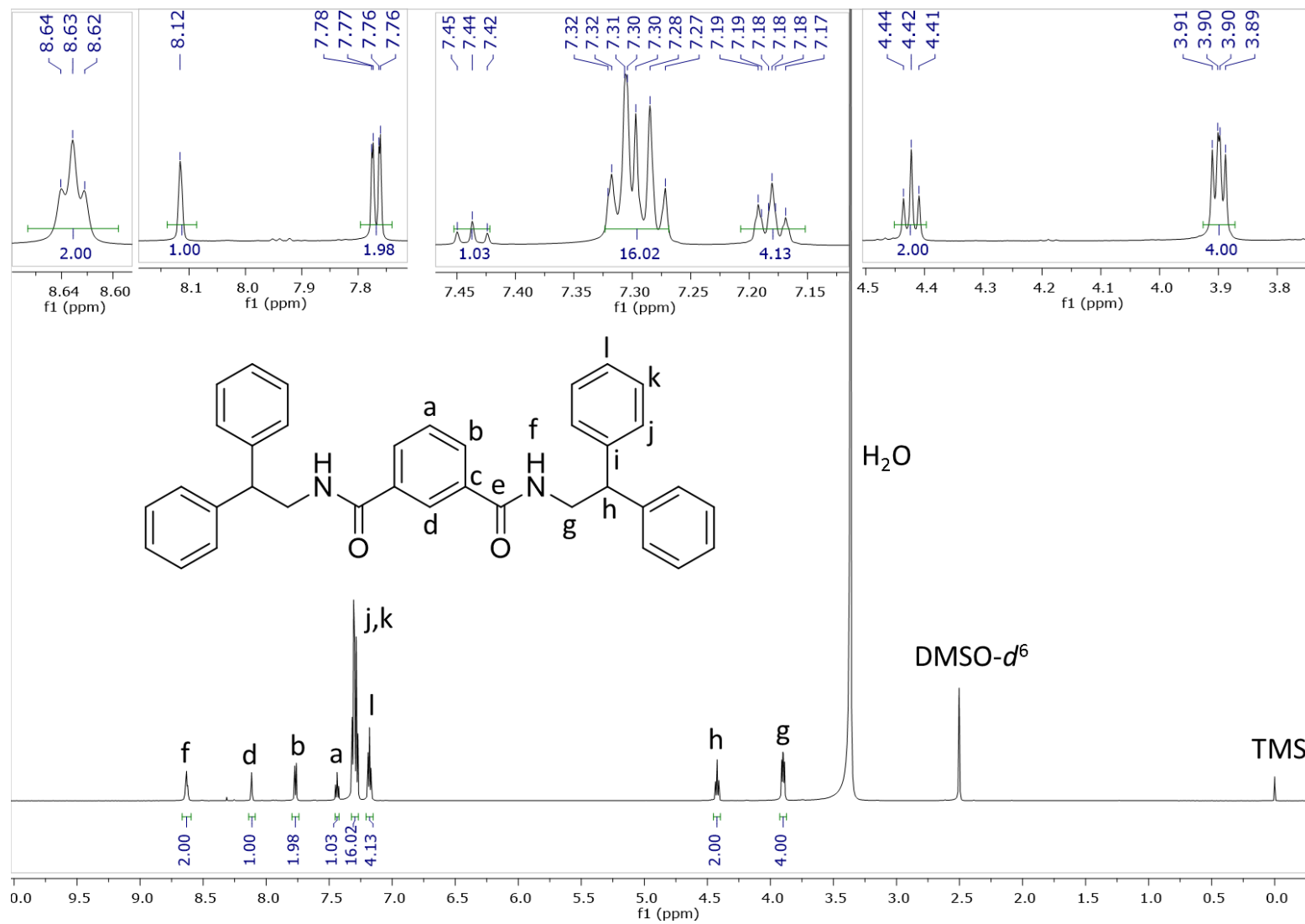
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H do composto bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (**7**) em DMSO-d_6 .

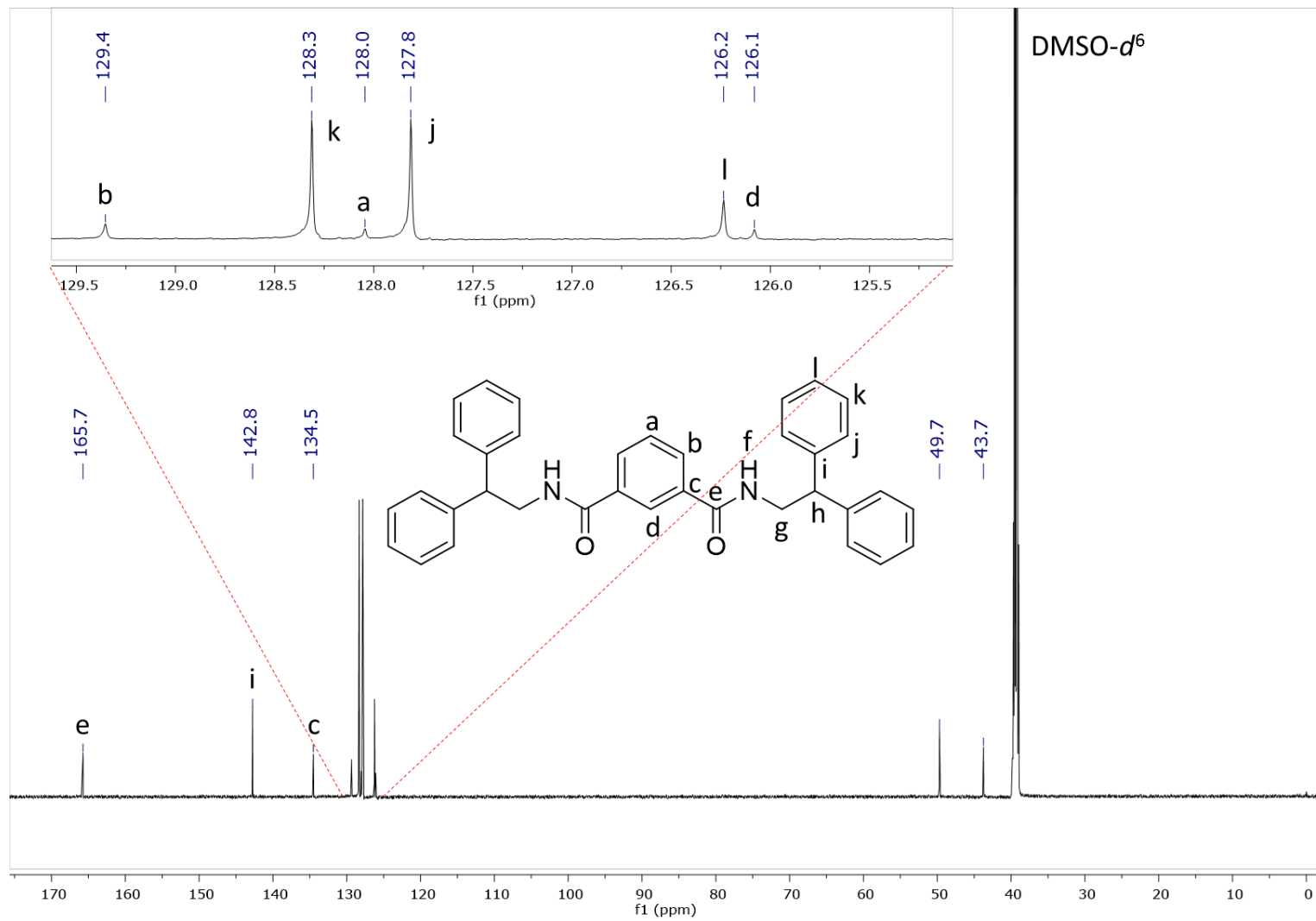
Figura 36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (**7**) em $\text{DMSO-}d_6$.

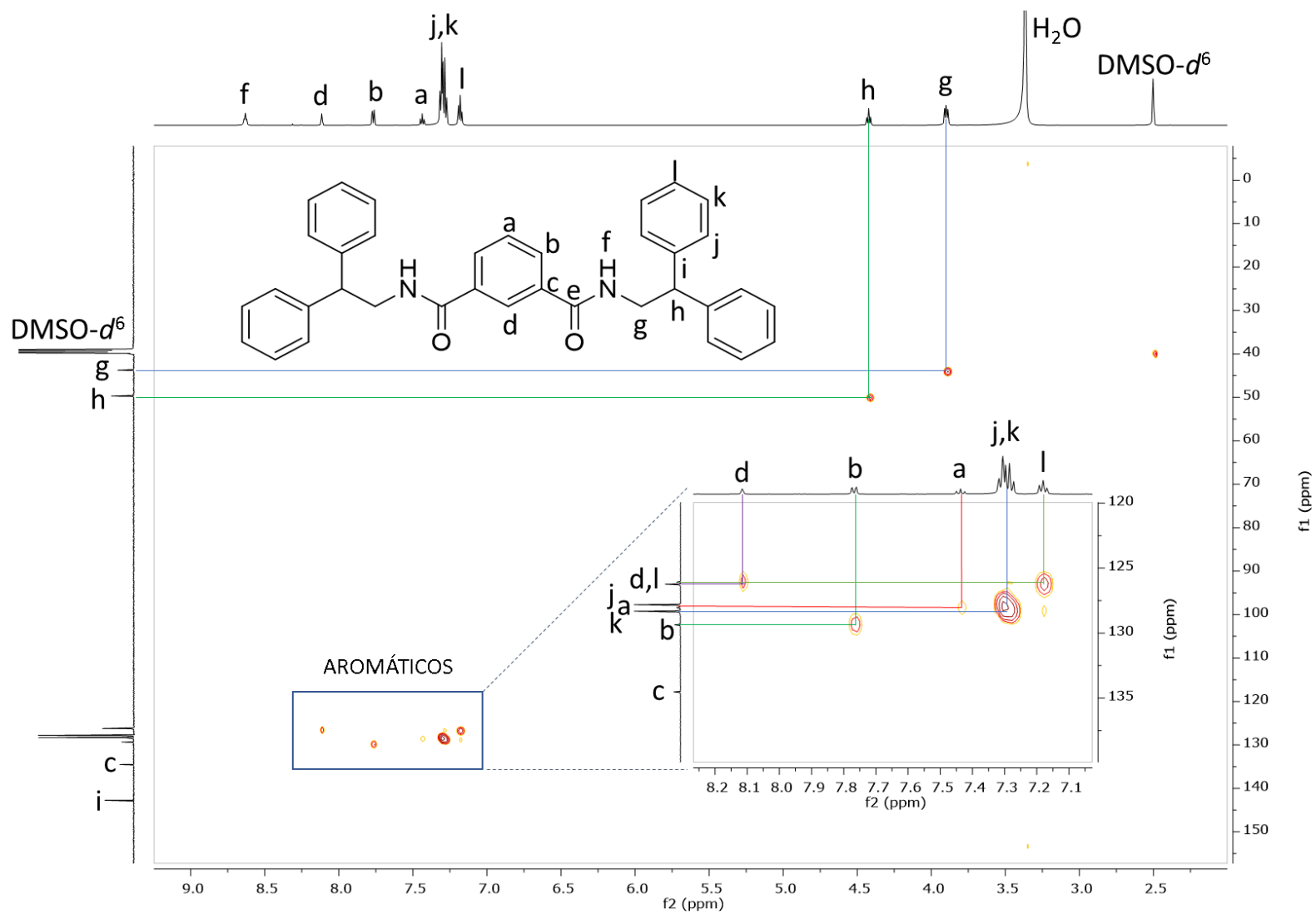
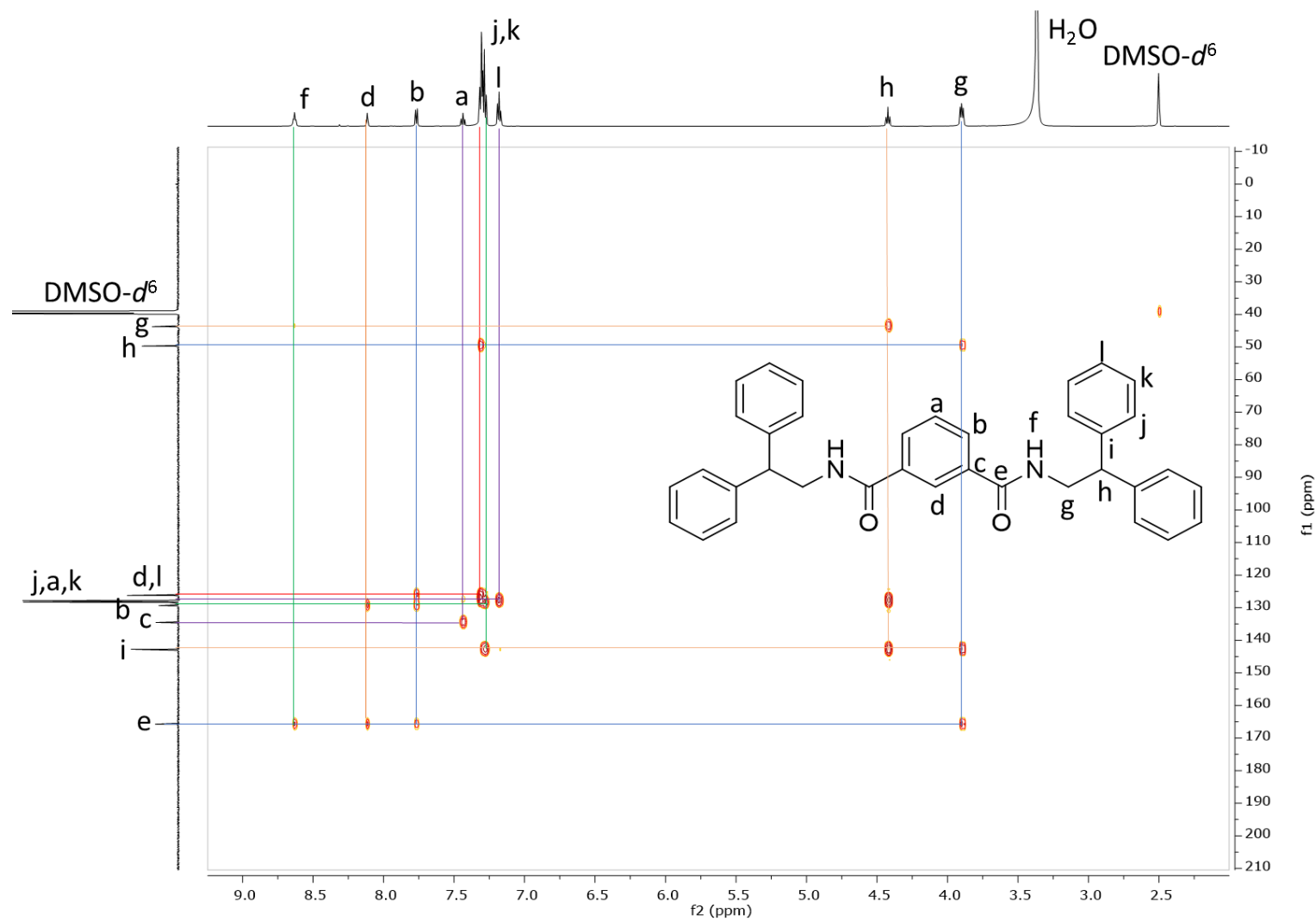
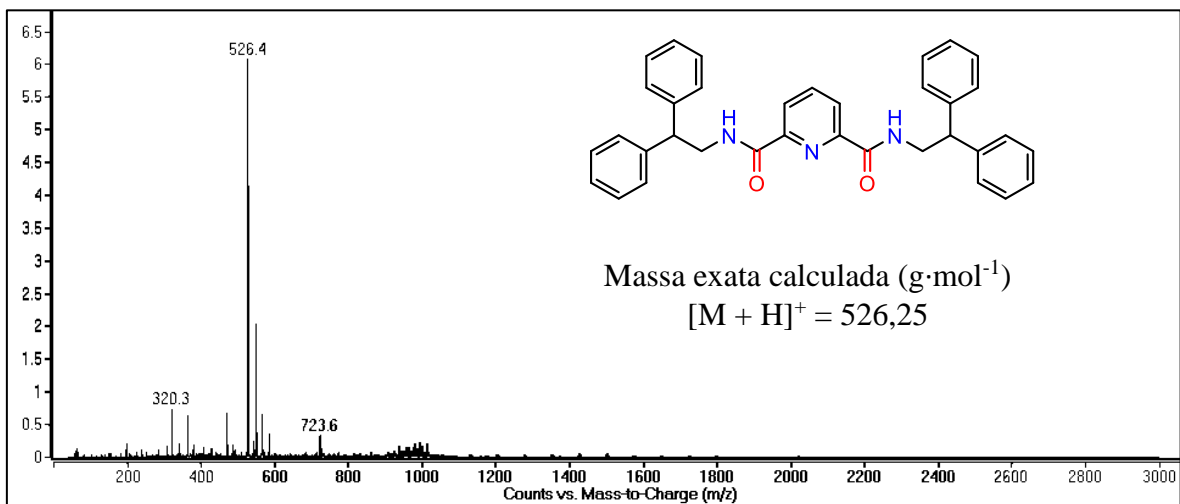
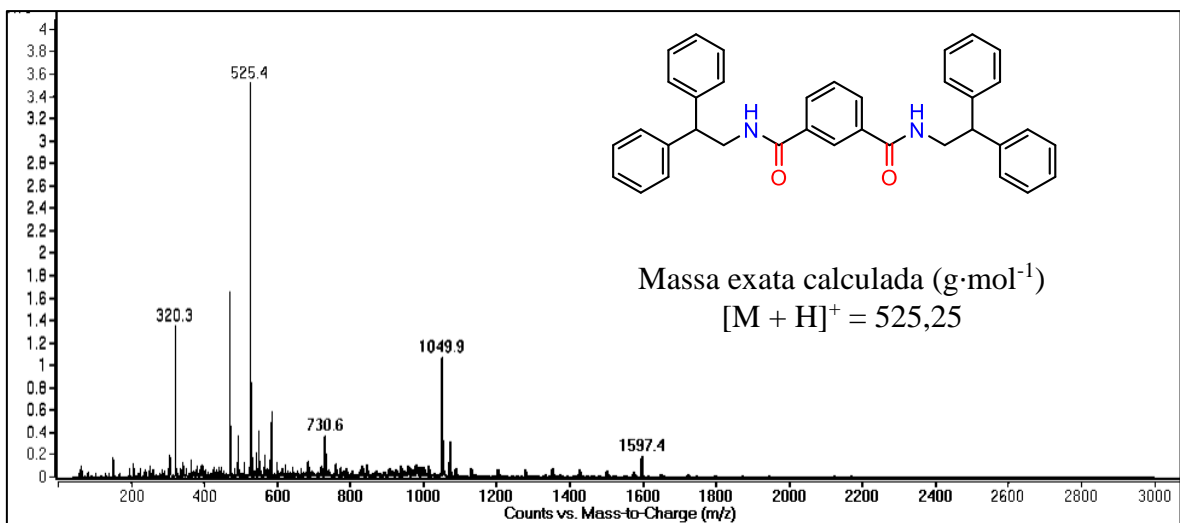
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC do composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (7) em $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto bis(2,2-difeniletil)isofalamida (**7**) em $\text{DMSO-}d_6$.

ESPECTROS DE MASSAS

Figura 39 - Espectro de massas (LC-MS/MS) do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**1**).Figura 40 - Espectro de massas (LC-MS/MS) do composto bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (**7**).

ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

Figura 41 - Curva TG do composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**1**), obtida a $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ com atmosfera dinâmica de N_2

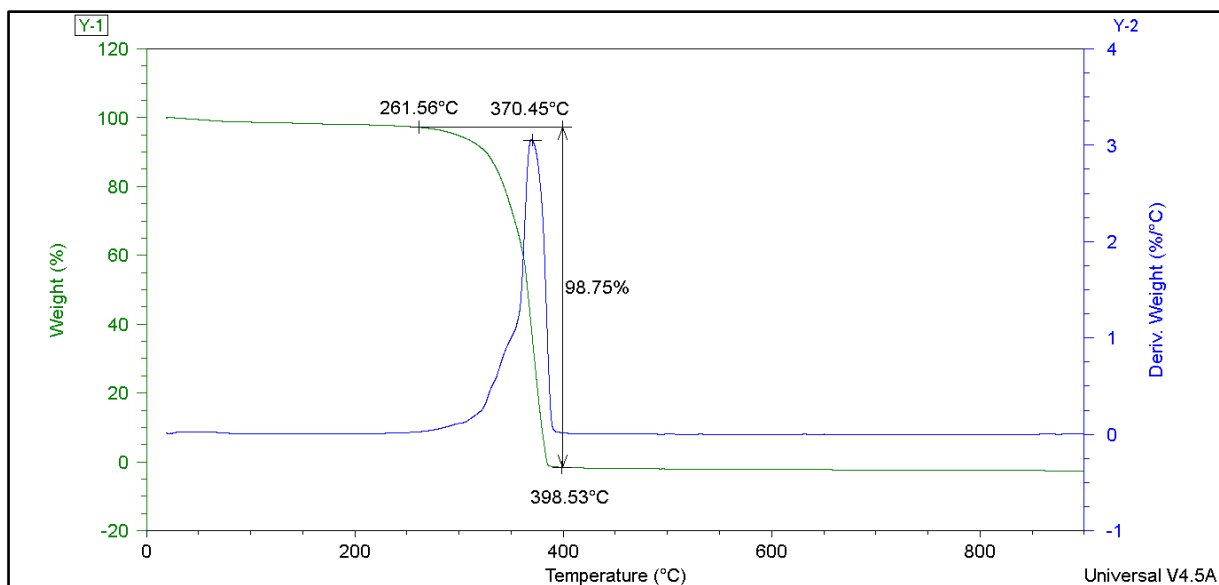
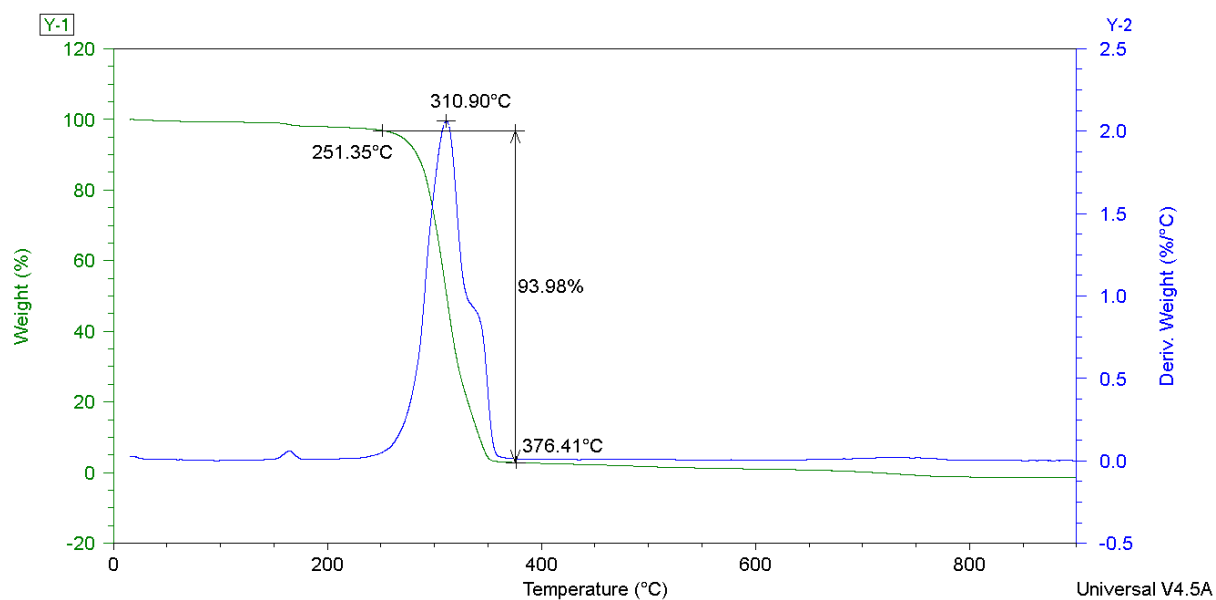


Figura 42 - Curva TG do composto bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (**7**), obtida a $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ com atmosfera dinâmica de N_2



CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Os polimorfos **II** e **III** ainda estão em processo de obtenção de dados calorimétricos, devido à quantidade abaixo do mínimo necessário para a realização das análises de DSC.

Figura 43 - Curva de DSC da fase **II** composto bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**I**), obtida a 5 °C min^{-1} com atmosfera dinâmica de N_2 .

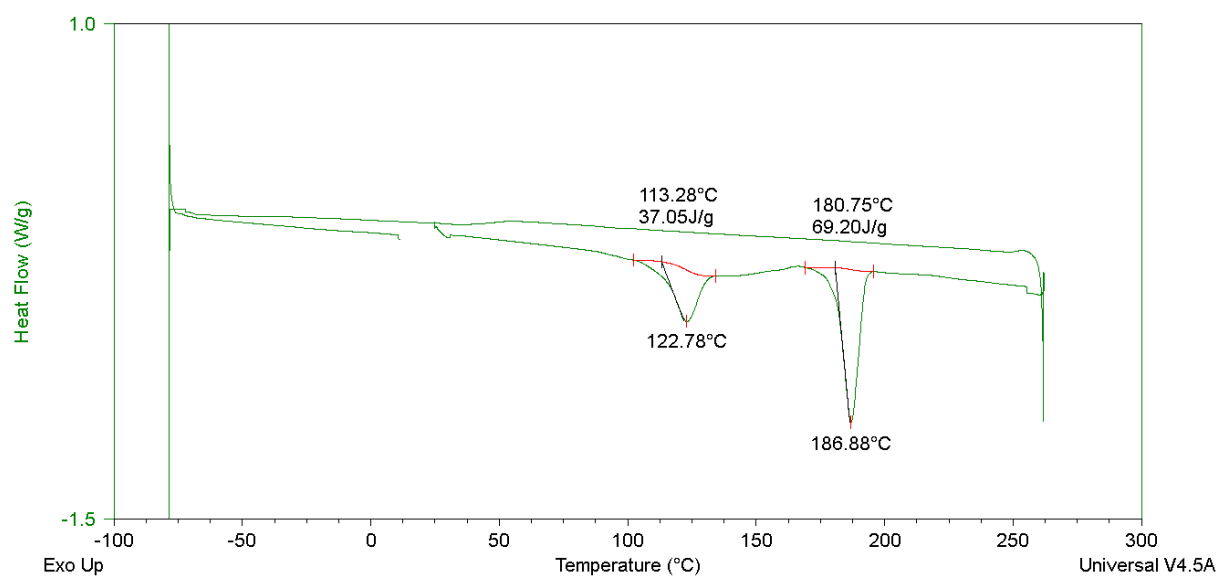


Figura 44 - Curvas DSC dos três ciclos de aquecimento-resfriamento do polimorfo **III** à uma taxa de aquecimento de 5 °C min^{-1} com atmosfera dinâmica de N_2 .

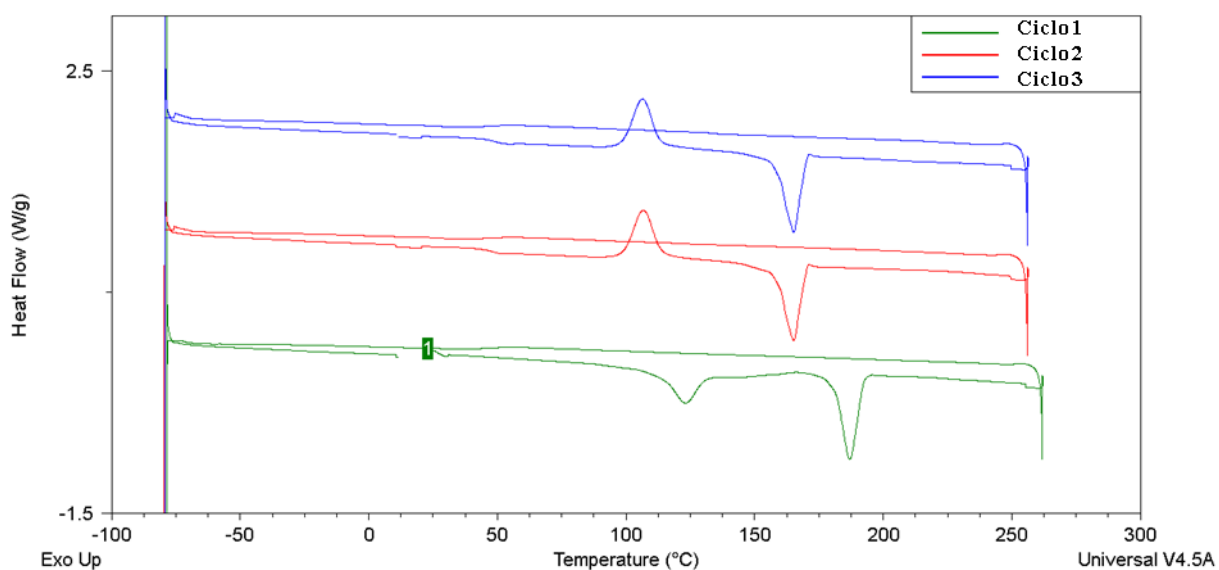


Figura 45 - Curva de DSC do composto bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (**7**), obtida a $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ com atmosfera dinâmica de N_2

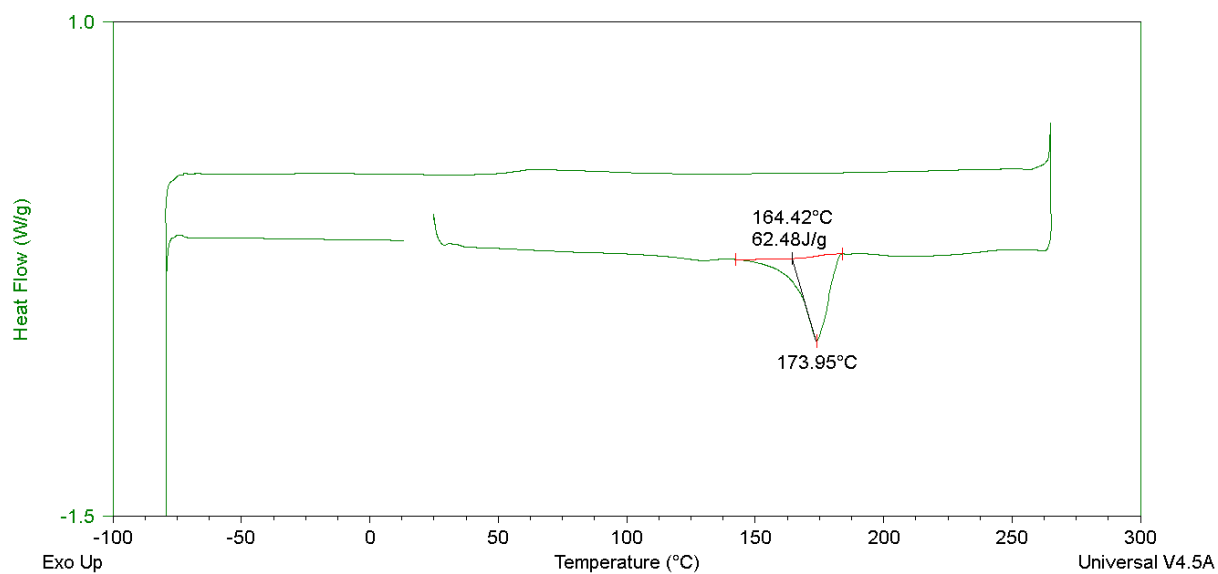
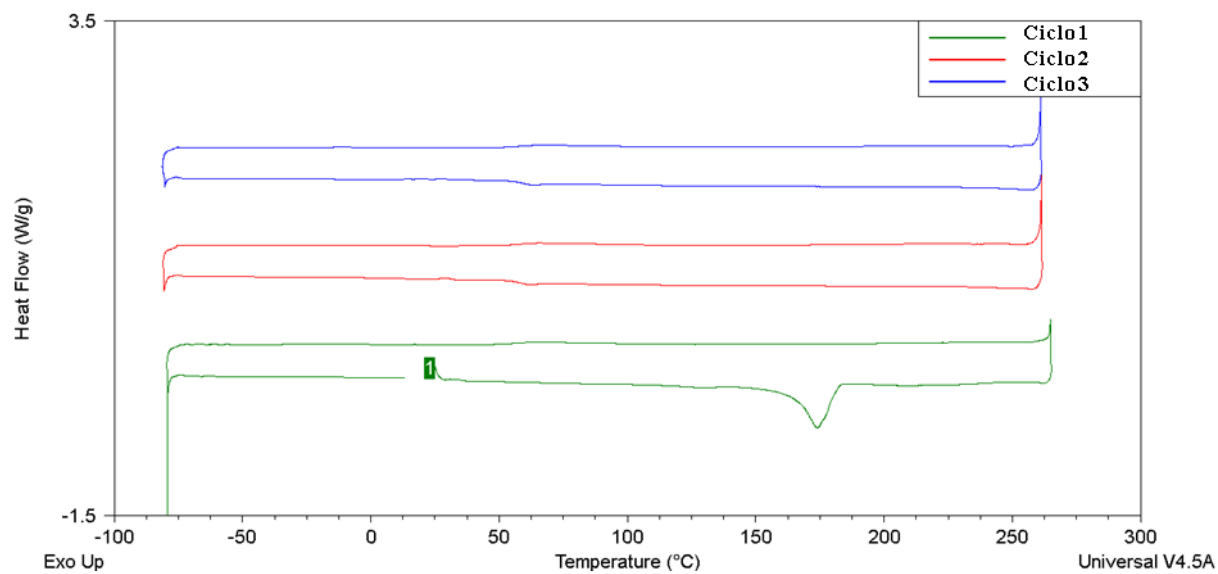


Figura 46 - Curvas DSC dos três ciclos de aquecimento-resfriamento do composto **7** à uma taxa de aquecimento de $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ com atmosfera dinâmica de N_2 .



ANEXO II

CLUSTERS SUPRAMOLECULARES

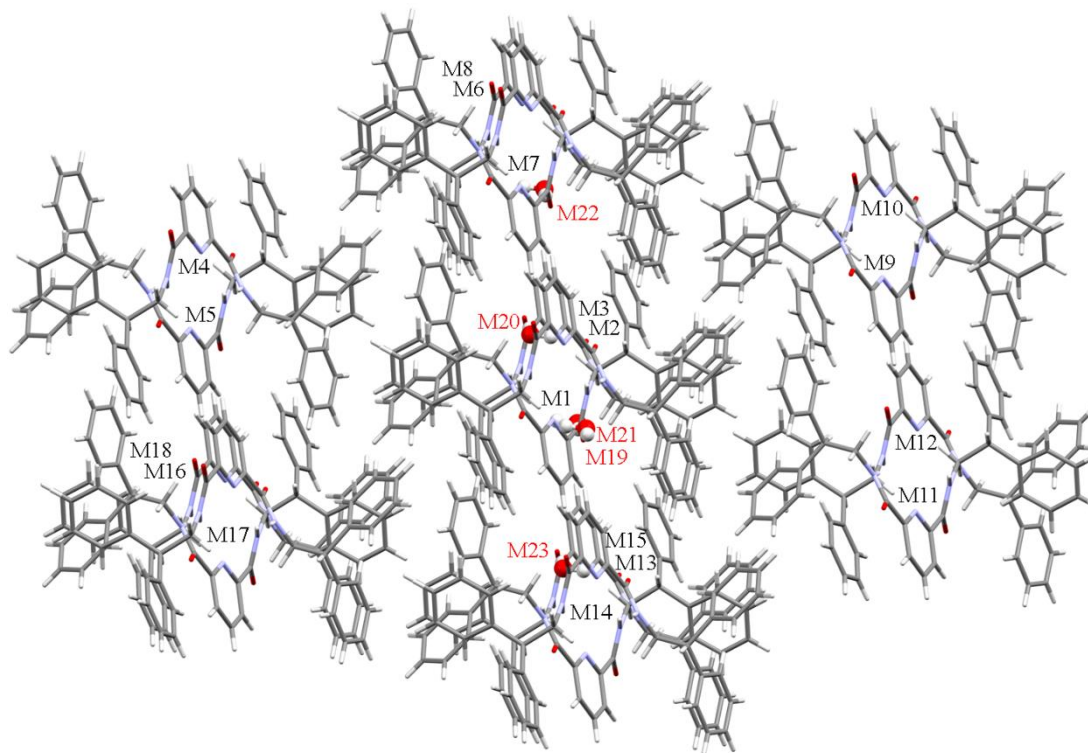
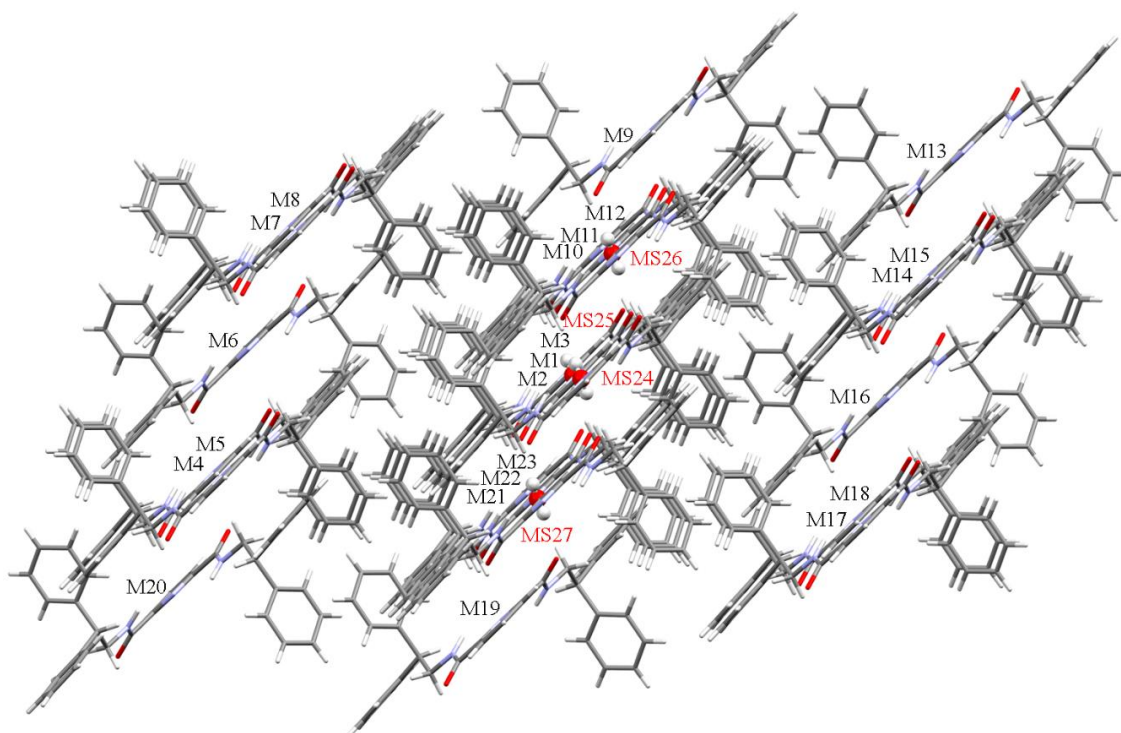
Figura 47 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**II**).Figura 48 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**III**).

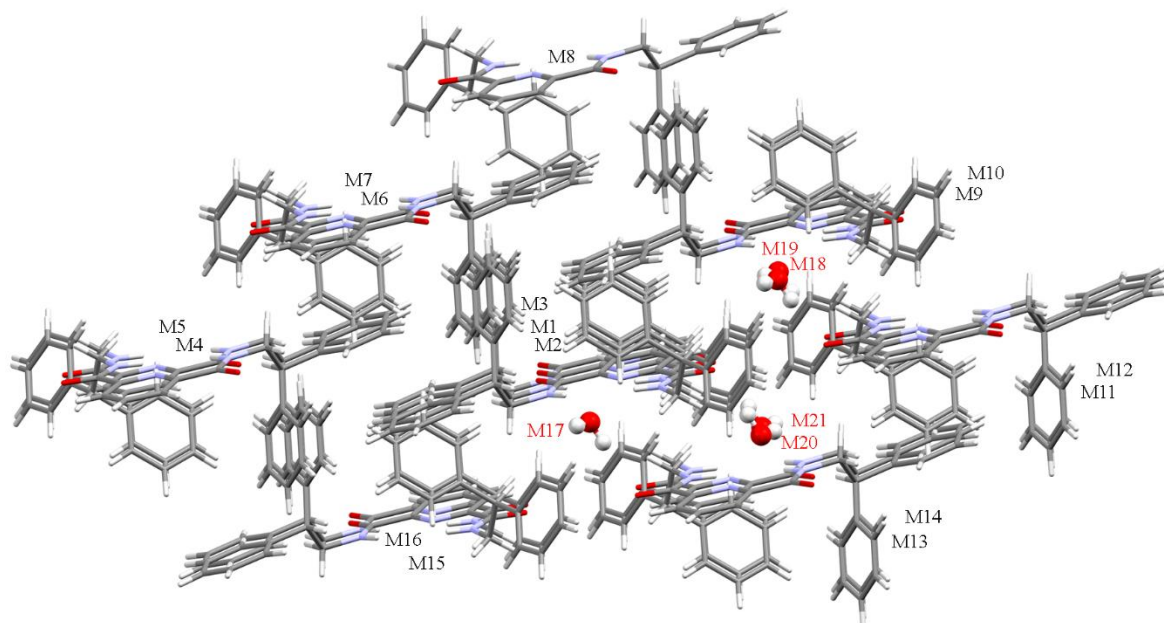
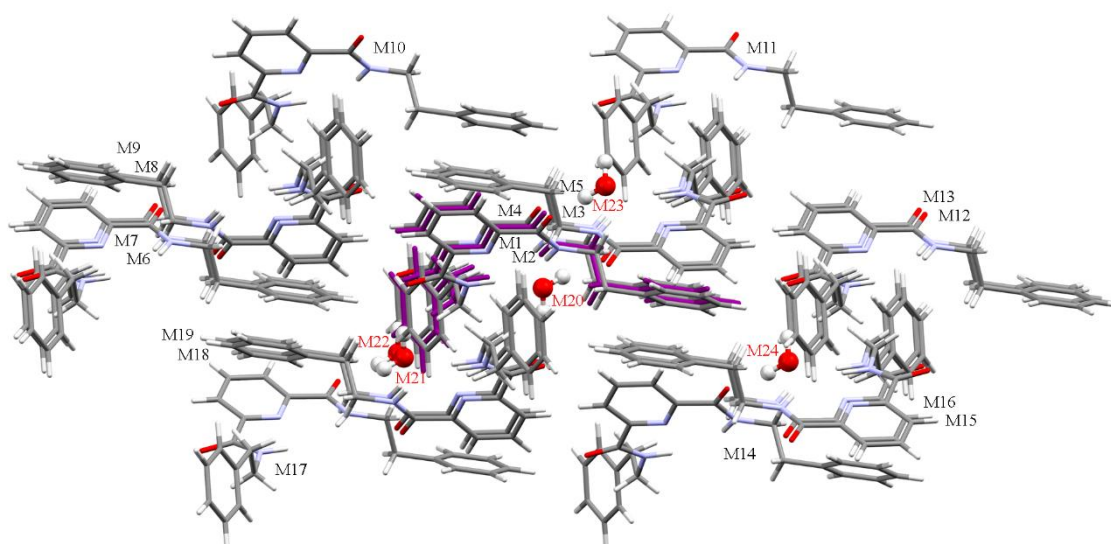
Figura 49 - Cluster supramolecular do bis(2,2-difeniletil)piridina-2,6-dicarboxamida (**1III**).Figura 50 - Cluster supramolecular do bis(fenil)piridina-2,6-dicarboxamida (**2**).

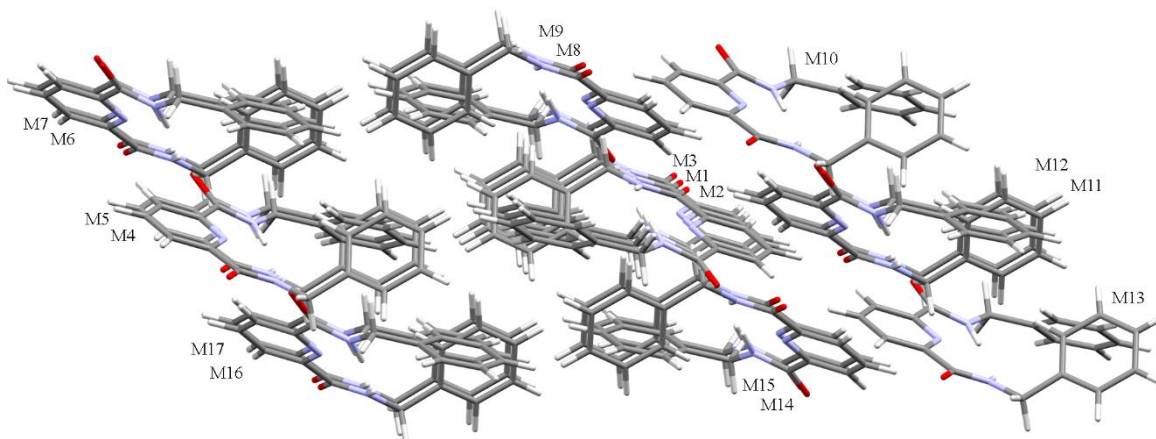
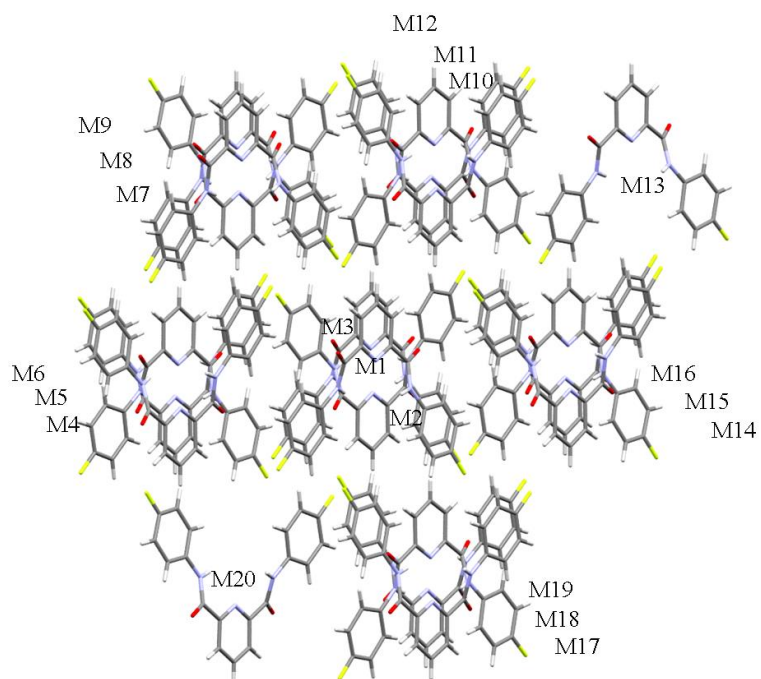
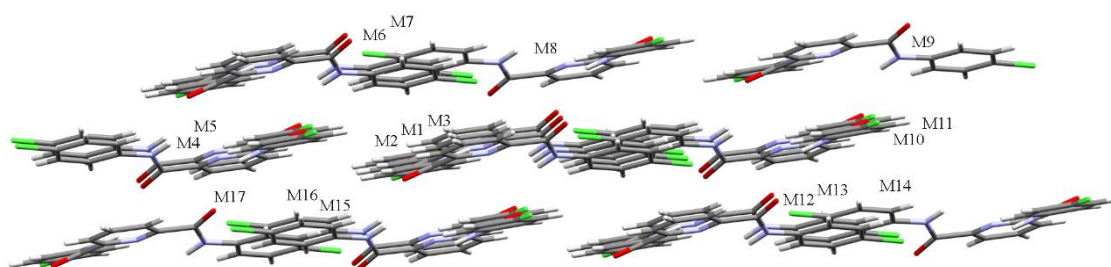
Figura 51 - Cluster supramolecular do bis(benzil)piridina-2,6-dicarboxamida (**3**).Figura 52 - Cluster supramolecular do c bis(4-fluorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (**4**).Figura 53 - Cluster supramolecular do bis(4-clorofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (**5**).

Figura 54 - Cluster supramolecular do bis(4-bromofenil)piridina-2,6-dicarboxamida (6).

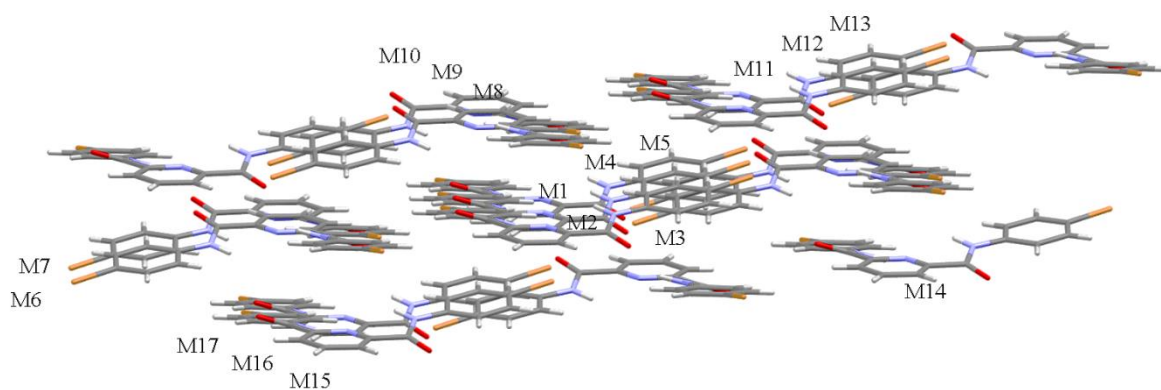
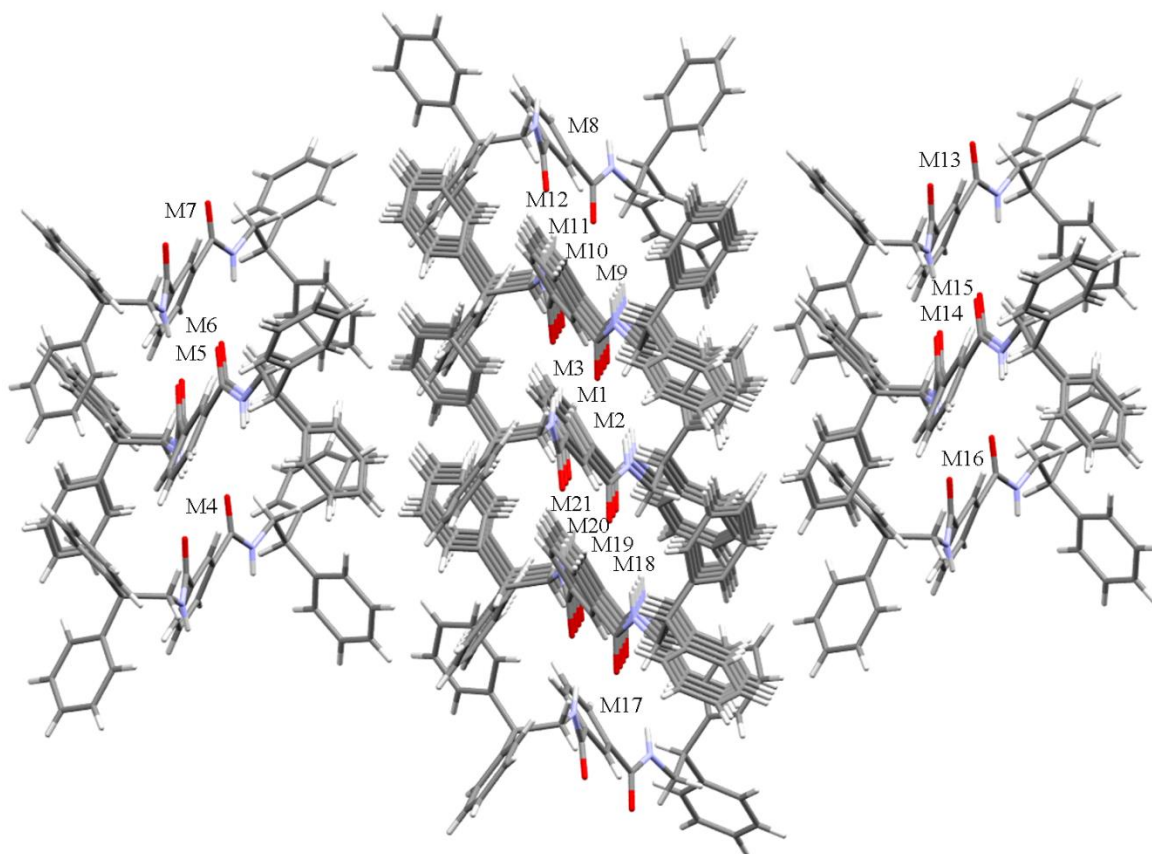


Figura 55 - Cluster supramolecular do Bis(2,2-difeniletil)isoftalamida (7).



GRÁFICOS DAS ENERGIAS DE ESTABILIZAÇÃO E ÁREAS DE CONTATO NORMALIZADAS

Figura 56 - Área de contato vs. Energia do composto **II**, completo.

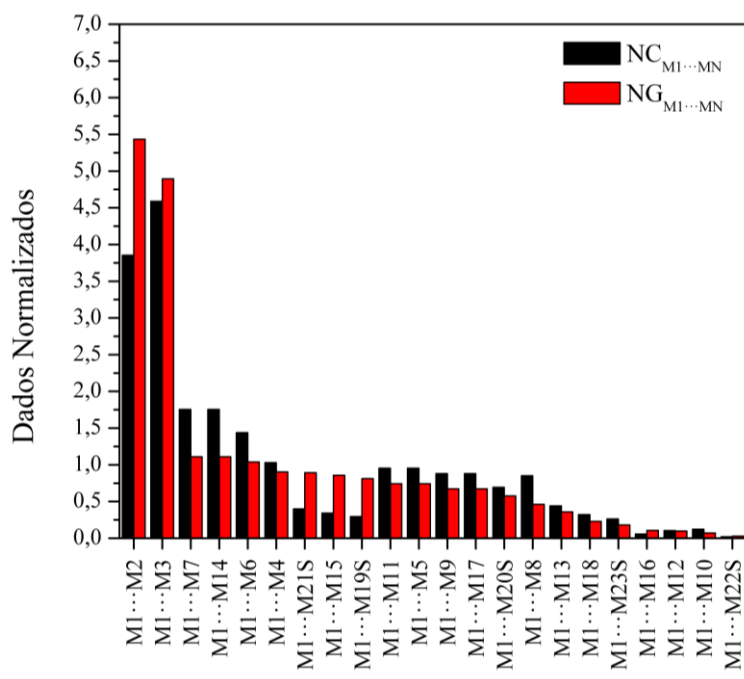


Figura 57 - Área de contato vs. Energia do composto **II**, desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que $4,0 \text{ \AA}^2$.

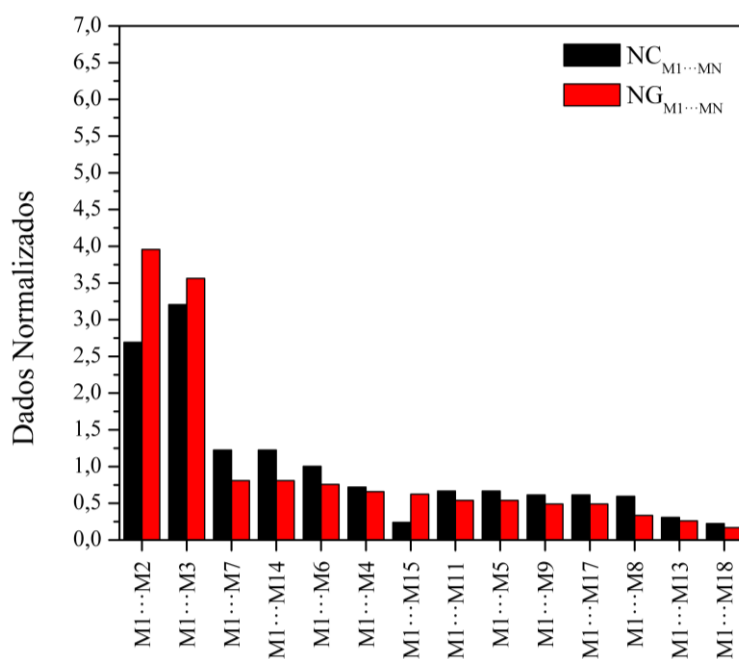


Figura 58 - Área de contato vs. Energia do composto **1III**, completo.

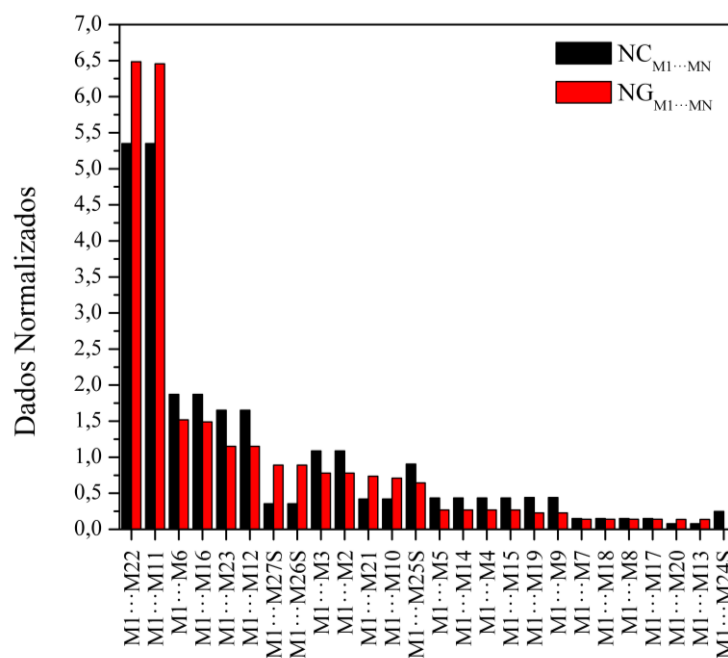


Figura 59 - Área de contato vs. Energia do composto **1III**, desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que $4,0 \text{ \AA}^2$.

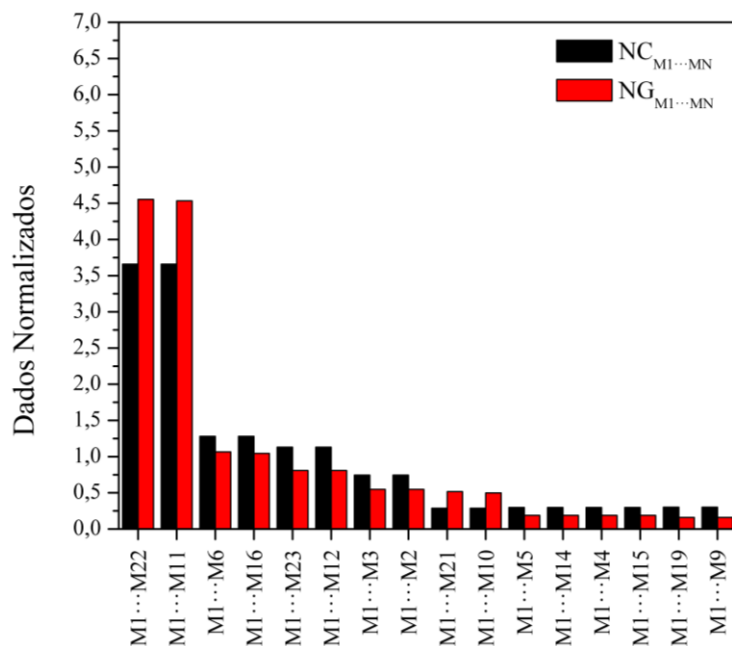


Figura 60 - Área de contato vs. Energia do composto **1III**, completo.

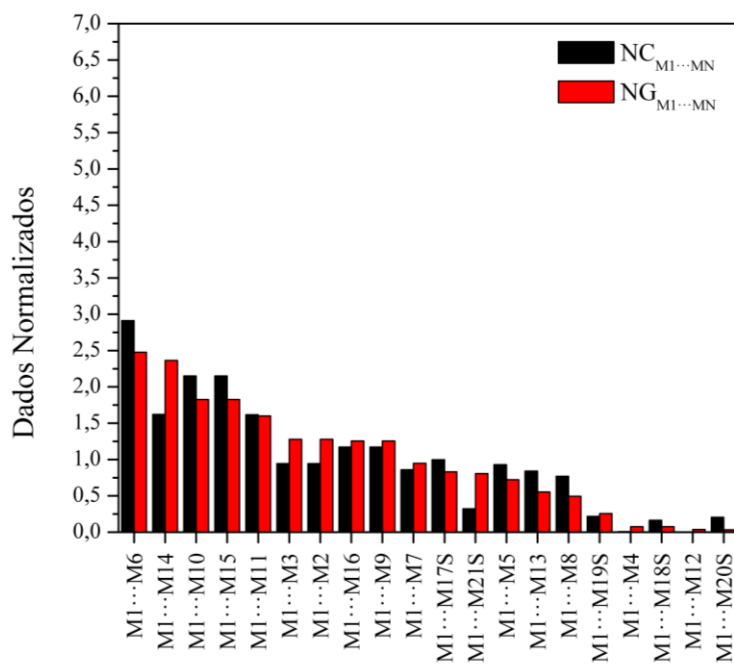


Figura 61 - Área de contato vs. Energia do composto **1III**, desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que $4,0 \text{ \AA}^2$.

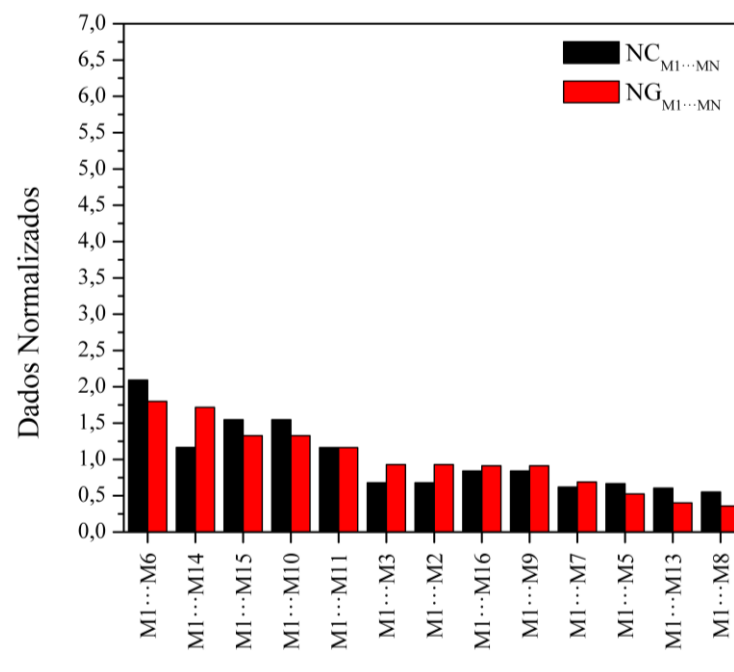


Figura 62 - Área de contato vs. Energia do composto **2**, completo.

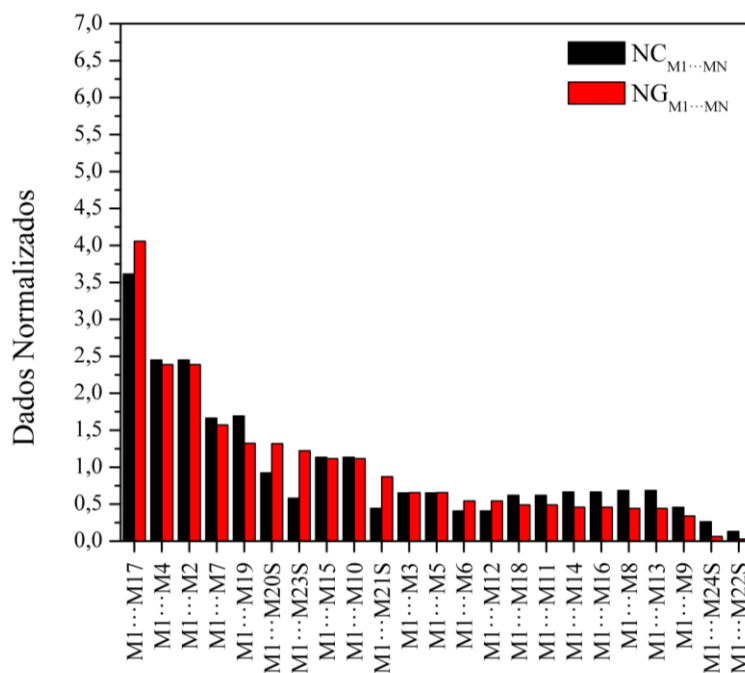


Figura 63 - Área de contato vs. Energia do composto **2**, desconsiderando a água e moléculas com área de contato menor que $4,0 \text{ \AA}^2$.

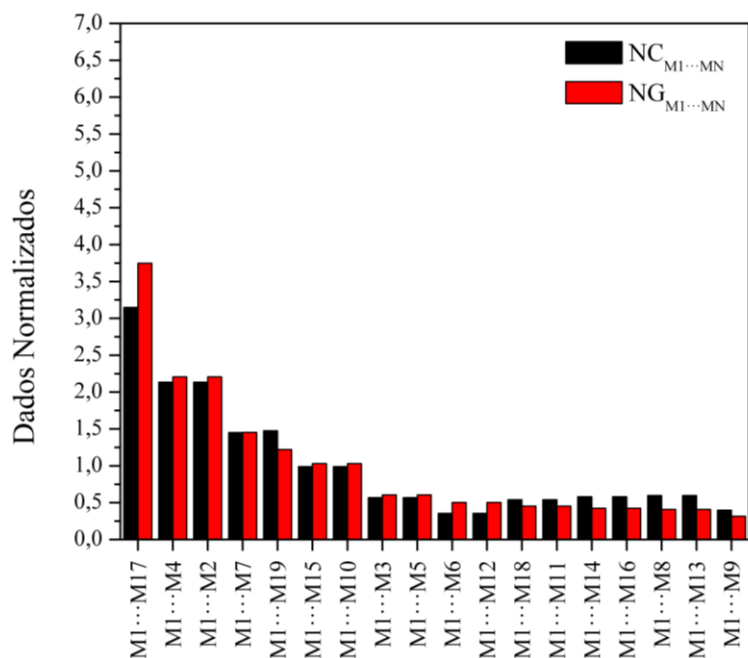


Figura 64 - Área de contato vs. Energia do composto 3.

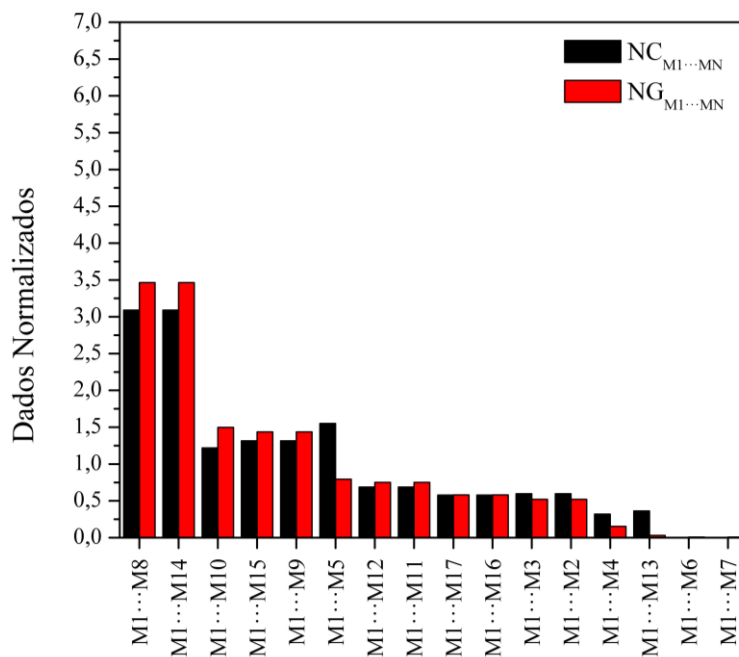


Figura 65 - Área de contato vs. Energia do composto 4.

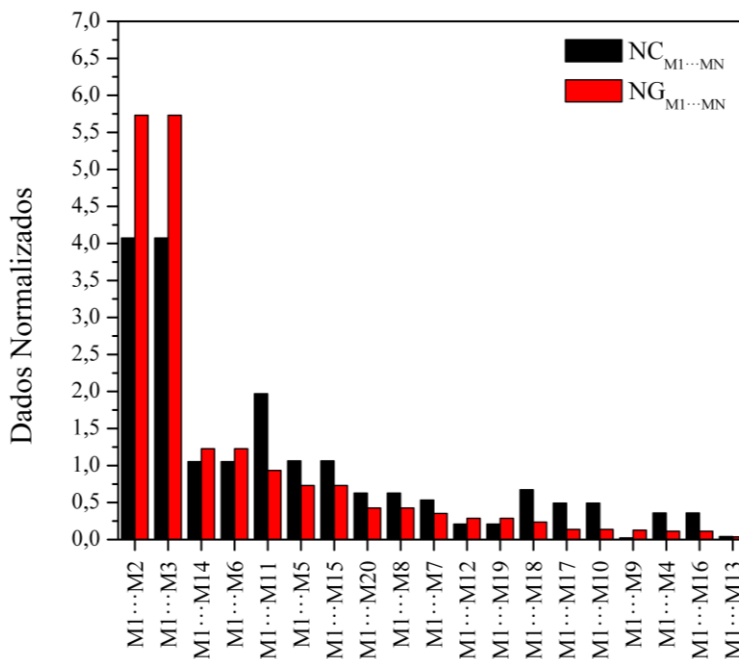


Figura 66 - Área de contato vs. Energia do composto 5.

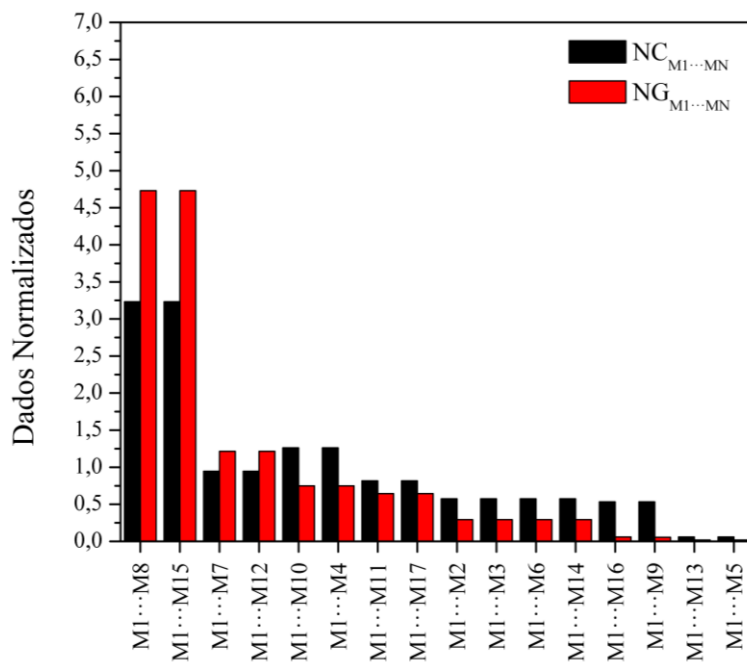


Figura 67 - Área de contato vs. Energia do composto 6.

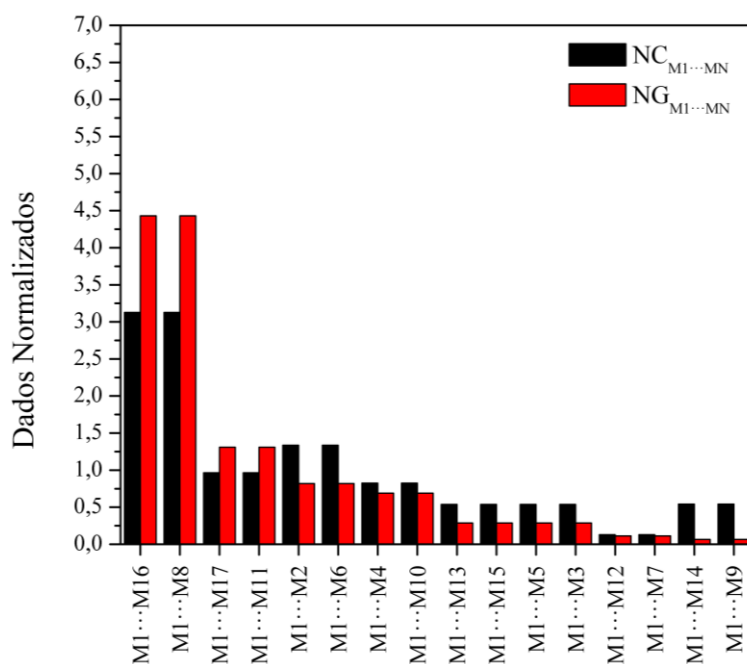
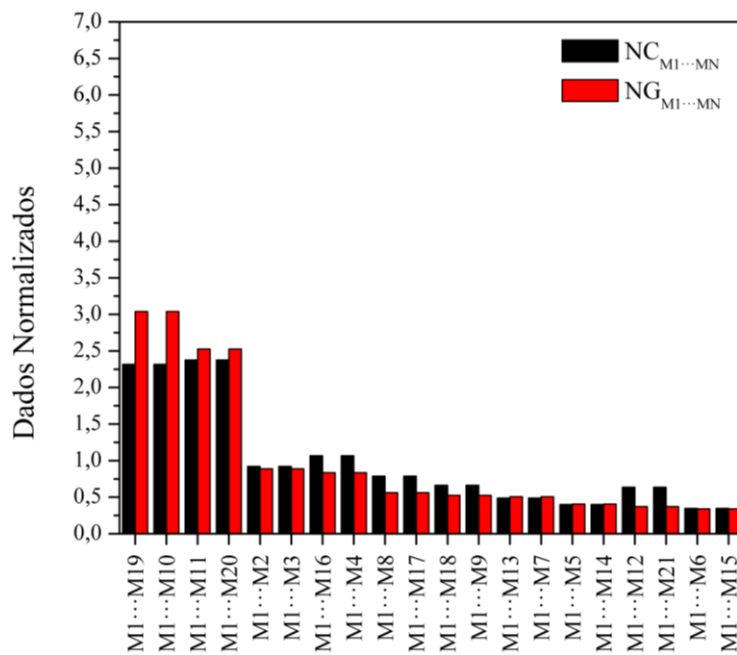


Figura 68 - Área de contato vs. Energia do composto 7.



MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

Figura 69 - Mecanismo de cristalização para o composto 5.

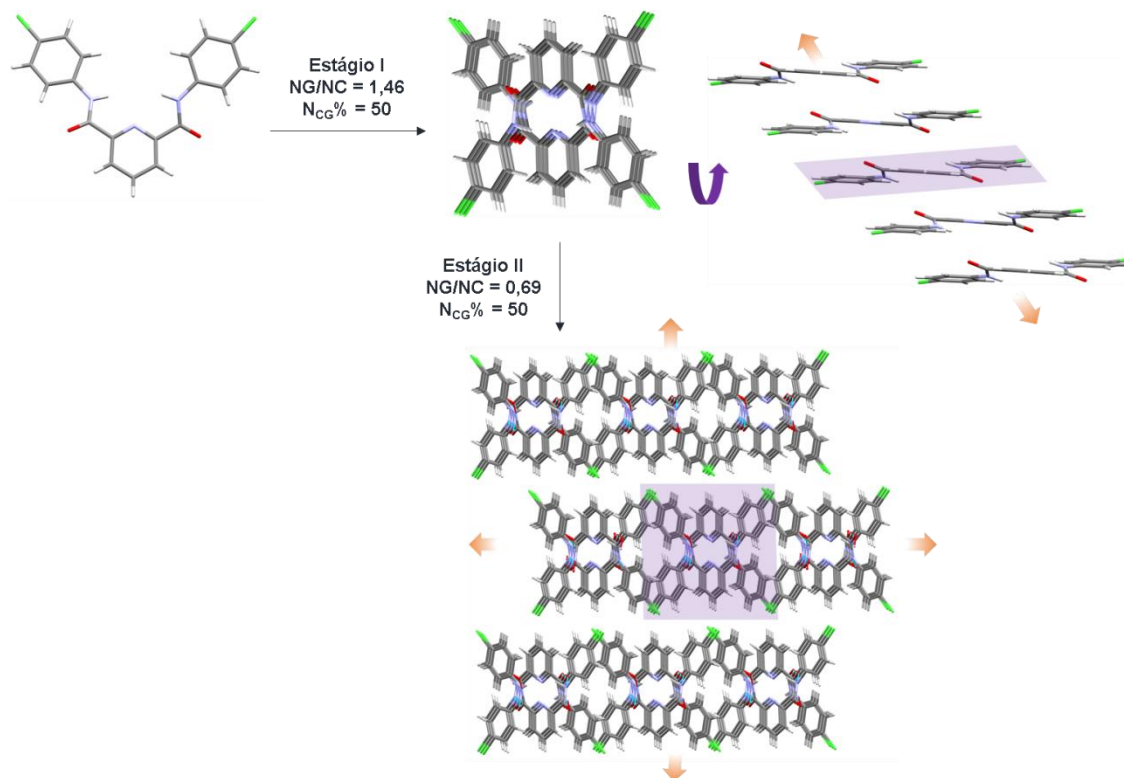
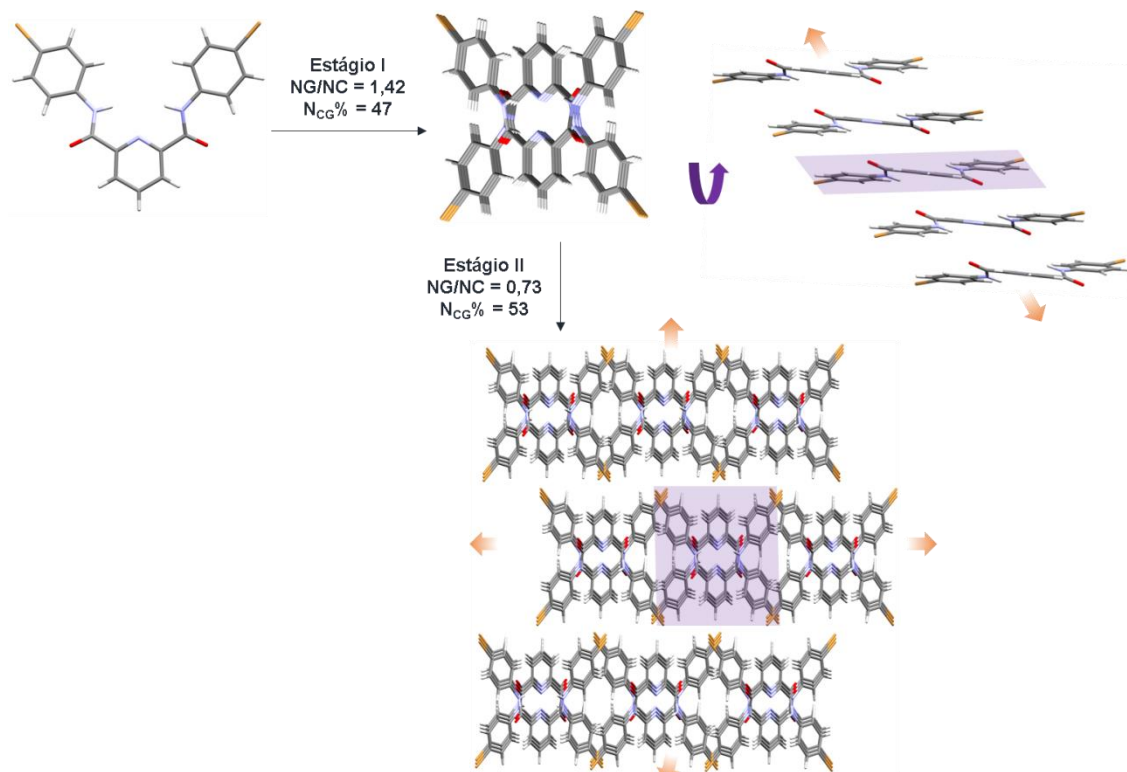


Figura 70 - Mecanismo de cristalização para o composto 6.



DADOS DE ENERGIA DE ESTABILIZAÇÃO E ÁREA DE CONTATO NORMALIZADOS

Tabela 10 - Área de contato e energia de estabilização normalizadas para cada dímero do cluster supramolecular dos compostos **1I**, **1II**, **1III** e **2**.

Dímero	Composto 1I		Composto 1II		Composto 1III		Composto 2	
	$NC_{M1...MN}^c$	$NG_{M1...MN}^d$	$NC_{M1...MN}^c$	$NG_{M1...MN}^d$	$NC_{M1...MN}^c$	$NG_{M1...MN}^d$	$NC_{M1...MN}^c$	$NG_{M1...MN}^d$
M1...M2	3,85	5,43	1,09	0,78	0,94	1,28	2,45	2,39
M1...M3	4,59	4,89	1,09	0,78	0,94	1,28	0,65	0,66
M1...M4	1,03	0,90	0,44	0,27	0,01	0,08	2,45	2,39
M1...M5	0,95	0,74	0,44	0,27	0,93	0,72	0,65	0,66
M1...M6	1,44	1,04	1,87	1,52	2,91	2,48	0,41	0,54
M1...M7	1,75	1,11	0,15	0,14	0,86	0,95	1,66	1,57
M1...M8	0,85	0,46	0,15	0,14	0,77	0,49	0,68	0,44
M1...M9	0,88	0,67	0,44	0,23	1,17	1,26	0,46	0,34
M1...M10	0,12	0,07	0,42	0,71	2,15	1,83	1,13	1,12
M1...M11	0,95	0,74	5,35	6,46	1,62	1,60	0,62	0,49
M1...M12	0,10	0,10	1,65	1,15	0,00	0,04	0,41	0,54
M1...M13	0,44	0,36	0,08	0,14	0,84	0,55	0,68	0,44
M1...M14	1,75	1,11	0,44	0,27	1,62	2,36	0,67	0,46

M1...M15	0,34	0,86	0,44	0,27	2,15	1,83	1,13	1,12
M1...M16	0,06	0,11	1,87	1,49	1,17	1,26	0,67	0,46
M1...M17	0,88	0,67	0,15	0,14	1,00	0,83	3,61	4,06
M1...M18	0,32	0,23	0,15	0,14	0,16	0,08	0,62	0,49
M1...M19	0,30	0,81	0,44	0,23	0,22	0,26	1,69	1,32
M1...M20	0,69	0,58	0,08	0,14	0,21	0,03	0,92	1,32
M1...M21	0,40	0,89	0,42	0,74	0,32	0,81	0,44	0,87
M1...M22	0,02	0,03	5,35	6,49			0,13	0,03
M1...M23	0,26	0,18	1,65	1,15			0,58	1,22
M1...M24			0,25	-0,05			0,26	0,06
M1...M25			0,91	0,64				
M1...M26			0,35	0,89				
M1...M27			0,35	0,89				
Total	22,00	22,00	26,00	26,00	20,00	20,00	23,00	23,00

^aÅ², área de contato obtida pelo programa ToposPro. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação usando a equação $G_{M1...MN} = G_{M1+MN} - (G_{M1} + G_{MN})$. ^c Determinada usando a equação $NC_{M1...MN} = (N \times C_{M1...MN}) / C_{Cluster}$. ^d Determinada usando a equação $NG_{M1...MN} = (N \times G_{M1...MN}) / G_{Cluster}$.

Tabela 11 - Área de contato e energia de estabilização normalizadas para cada dímero do cluster supramolecular dos compostos **3-7**.

Dímero	Composto 3		Composto 4		Composto 5		Composto 6		Composto 7	
	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d
M1...M2	0,60	0,52	4,07	5,73	0,57	0,29	1,34	0,82	0,92	0,89
M1...M3	0,60	0,52	4,07	5,73	0,57	0,29	0,54	0,29	0,92	0,89
M1...M4	0,32	0,15	0,36	0,11	1,26	0,75	0,82	0,69	1,07	0,84
M1...M5	1,55	0,80	1,06	0,73	0,06	0,02	0,54	0,29	0,40	0,41
M1...M6	0,00	0,01	1,05	1,23	0,57	0,29	1,34	0,82	0,35	0,34
M1...M7	0,00	0,01	0,53	0,35	0,95	1,21	0,13	0,11	0,49	0,51
M1...M8	3,09	3,46	0,63	0,43	3,23	4,73	3,13	4,43	0,79	0,56
M1...M9	1,32	1,44	0,02	0,13	0,53	0,06	0,54	0,07	0,66	0,53
M1...M10	1,22	1,50	0,49	0,14	1,26	0,75	0,82	0,69	2,32	3,04
M1...M11	0,69	0,75	1,97	0,93	0,82	0,64	0,97	1,31	2,38	2,53
M1...M12	0,69	0,75	0,21	0,29	0,95	1,21	0,13	0,11	0,64	0,37
M1...M13	0,36	0,03	0,04	0,04	0,06	0,02	0,54	0,29	0,49	0,51
M1...M14	3,09	3,46	1,05	1,23	0,57	0,29	0,54	0,07	0,40	0,41
M1...M15	1,32	1,44	1,06	0,73	3,23	4,73	0,54	0,29	0,35	0,34
M1...M16	0,58	0,58	0,36	0,11	0,53	0,06	3,13	4,43	1,07	0,84

M1...M17	0,58	0,58	0,49	0,14	0,82	0,64	0,97	1,31	0,79	0,56
M1...M18			0,67	0,24					0,66	0,53
M1...M19			0,21	0,29					2,32	3,04
M1...M20			0,63	0,43					2,38	2,53
M1...M21									0,64	0,37
Total	16,00	16,00	19,00	19,00	16,00	16,00	16,00	16,00	20,00	20,00

^aÅ², área de contato obtida pelo programa ToposPro. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação usando a equação $G_{M1...MN} = G_{M1+MN} - (G_{M1} + G_{MN})$. ^c Determinada usando a equação $NC_{M1...MN} = (N \times C_{M1...MN}) / C_{Cluster}$. ^d Determinada usando a equação $NG_{M1...MN} = (N \times G_{M1...MN}) / G_{Cluster}$.

CÓDIGOS DE SIMETRIA

Tabela 12 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos **1I**, **1II** e **1III**.

Molécula	Código de Simetria		
	1I	1II	1III
M1	x,y,z	x,y,z	x,y,z
M2	1-x,2-y,1-z	x,-1+y,z	x,1+y,z
M3	1-x,1-y,1-z	x,1+y,z	x,-1+y,z
M4	-x,2-y,2-z	1/2+x,-1/2+y,1+z	-x,1-y,-z
M5	-1+x,y,1+z	1/2+x,1/2+y,1+z	-x,-y,-z
M6	-x,2-y,1-z	1.5-x,1.5-y,2-z	1-x,1-y,-z
M7	-1+x,y,z	1/2+x,-1/2+y,z	1-x,-y,-z
M8	-x,1-y,1-z	1/2+x,1/2+y,z	2-x,1-y,-z
M9	x,y,-1+z	x,y,-1+z	1+x,1+y,z
M10	1-x,1-y,-z	1-x,-y,1-z	1+x,y,z
M11	1+x,y,-1+z	1-x,1-y,1-z	3-x,2-y,1-z
M12	2-x,1-y,-z	1-x,2-y,1-z	3-x,1-y,1-z
M13	2-x,2-y,1-z	1/2-x,1.5-y,-z	2-x,2-y,1-z
M14	1+x,y,z	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	2-x,1-y,1-z
M15	2-x,1-y,1-z	-1/2+x,1/2+y,-1+z	-1+x,y,z
M16	1-x,2-y,2-z	1/2-x,1.5-y,1-z	-1+x,-1+y,z
M17	x,y,1+z	-1/2+x,-1/2+y,z	2-x,1-y,1-z
M18	1-x,1-y,2-z	-1/2+x,1/2+y,z	3-x,2-y,1-z
M19	x,1+y,z	x,y,1+z	3-x,1-y,1-z
M20	1-x,1-y,1-z	1.5-x,1.5-y,3-z	x,1+y,z
M21	x,y,z	1-x,-y,2-z	x,y,z
M22	-1+x,y,z	1-x,1-y,2-z	-
M23	2-x,1-y,1-z	1-x,2-y,2-z	-
M24		1-x,-y,1-z	-
M25	-	1-x,1-y,1-z	-
M26	-	x,y,z	-
M27	-	x,y,1+z	-

Tabela 13 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos **2**, **3** e **4**.

Molécula	Código de Simetria		
	Composto 2	Composto 3	Composto 4
M1	x,y,z	x,y,z	x,y,z
M2	$-x,1/2+y,1/2-z$	$x,1+y,z$	$x,1/2-y,-1/2+z$
M3	$x,1+y,z$	$x,-1+y,z$	$x,1/2-y,1/2+z$
M4	$-x,-1/2+y,1/2-z$	$-x,2-y,-1-z$	$1+x,y,-1+z$
M5	$x,-1+y,z$	$-x,1-y,-1-z$	$1+x,1/2-y,-1/2+z$
M6	$-1+x,1.5-y,1/2+z$	$-x,1/2+y,-1.5-z$	$1+x,y,z$
M7	$-1-x,1-y,1-z$	$-x,-1/2+y,-1.5-z$	$2-x,1-y,1-z$
M8	$-1+x,1/2-y,1/2+z$	$x,1.5-y,-1/2+z$	$2-x,1/2+y,1.5-z$
M9	$-1-x,-y,1-z$	$x,1/2-y,-1/2+z$	$2-x,1-y,2-z$
M10	$-1+x,y,z$	$1-x,1-y,-z$	$1-x,1/2+y,1.5-z$
M11	$x,1/2-y,-1/2+z$	$1-x,1/2+y,1/2-z$	$1-x,1-y,2-z$
M12	$1+x,1.5-y,-1/2+z$	$1-x,-1/2+y,1/2-z$	$1-x,1/2+y,2.5-z$
M13	$1+x,1/2-y,-1/2+z$	$1-x,1-y,1-z$	$-x,1-y,2-z$
M14	$1-x,1/2+y,1/2-z$	$x,1.5-y,1/2+z$	$-1+x,y,z$
M15	$1+x,y,z$	$x,1/2-y,1/2+z$	$-1+x,1/2-y,1/2+z$
M16	$1-x,-1/2+y,1/2-z$	$-x,1/2+y,-1/2-z$	$-1+x,y,1+z$
M17	$-x,1-y,1-z$	$-x,-1/2+y,-1/2-z$	$1-x,-1/2+y,1.5-z$
M18	$x,1/2-y,1/2+z$	-	$1-x,-y,2-z$
M19	$-x,-y,1-z$	-	$1-x,-1/2+y,2.5-z$
M20	x,y,z	-	$2-x,-1/2+y,1.5-z$
M21	$-x,1-y,1-z$	-	
M22	$-x,-y,1-z$		
M23	$-x,1/2+y,1/2-z$		
M24	$1-x,1/2+y,1/2-z$		

Tabela 14 - Códigos de Simetria para as moléculas que compõem o cluster supramolecular dos compostos **5**, **6** e **7**.

Molécula	Código de Simetria		
	Composto 5	Composto 6	Composto 7
M1	x,y,z	x,y,z	x,y,z
M2	$1/2+x,1/2+y,z$	$2-x,1-y,1-z$	$x,-1+y,z$
M3	$-1/2+x,-1/2+y,z$	$1/2+x,-1/2+y,z$	$-1/2+x,2-y,z$
M4	$-x,1-y,1-z$	$1.5-x,1.5-y,1-z$	$1/2-x,-1+y,1/2+z$
M5	$-1/2-x,1/2-y,1-z$	$-1/2+x,1/2+y,z$	$1-x,1-y,1/2+z$
M6	$-1/2+x,1/2+y,z$	$-x,1-y,2-z$	$1-x,-y,1/2+z$
M7	$-1+x,y,z$	$-1/2-x,1.5-y,2-z$	$1.5-x,-1+y,1/2+z$
M8	$1-x,1-y,-z$	$1-x,1-y,2-z$	$-1+x,y,z$
M9	$1+x,y,-1+z$	$-1+x,y,1+z$	$-1/2+x,2-y,z$
M10	$2-x,1-y,-z$	$1/2-x,1.5-y,2-z$	$-1/2+x,1-y,z$
M11	$1.5-x,1/2-y,-z$	$1+x,y,z$	$-1/2+x,-y,z$
M12	$1+x,y,z$	$2.5-x,1.5-y,1-z$	$-1/2+x,-1-y,z$
M13	$2.5-x,1/2-y,-z$	$1/2+x,1/2+y,z$	$1.5-x,1+y,-1/2+z$
M14	$1/2+x,-1/2+y,z$	$1+x,y,-1+z$	$1-x,1-y,-1/2+z$
M15	$1-x,1-y,1-z$	$-1/2+x,-1/2+y,z$	$1-x,-y,-1/2+z$
M16	$-1+x,y,1+z$	$1-x,1-y,1-z$	$1/2-x,1+y,-1/2+z$
M17	$1/2-x,1/2-y,1-z$	$-1+x,y,z$	$1+x,y,z$
M18			$1/2+x,2-y,z$
M19			$1/2+x,1-y,z$
M20			$1/2+x,-y,z$
M21			$1/2+x,-1-y,z$