

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

Anderson Berti Pagliari

**AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS SUPRAMOLECULARES: DE
POLIMORFOS A COCRISTAIS**

Santa Maria, RS
2022

Anderson Berti Pagliari

**AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS SUPRAMOLECULARES: DE
POLIMORFOS A COCRISTAIS**

Tese apresentada ao Curso 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 **Doutor em Ciências**.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS
2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Pagliari, Anderson
AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS SUPRAMOLECULARES: DE
POLIMORFOS A COCRISTAIS / Anderson Pagliari.- 2022.
144 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso
Coorientador: Manfredo Hörner
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2022

1. Amidas 2. Polimorfos 3. Cocristais 4. Química
Supramolecular 5. Mecanismos de cristalização I. Gauze
Bonacorso, Helio II. Hörner, Manfredo III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

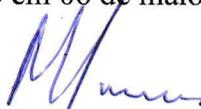
Declaro, ANDERSON PAGLIARI, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Anderson Berti Pagliari

**AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS SUPRAMOLECULARES: DE
POLIMORFOS A COCRISTAIS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Química, da Universidade Federal de Santa
Maria (UFSM, RS), como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em Ciências
- Ênfase em Química Orgânica.

Aprovado em 06 de maio de 2022.



Helio Gauze Bonacorso, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador) (por videoconferência)



Barbara Tirloni, Dra. (UFSM) (por videoconferência)



Gabriela Fehn Fiss, Dra. (UFPB) (por parecer)



Lucas Colucci Ducati, Dr. (USP) (por parecer)



Nilo Zanatta, Dr. (UFSM) (por videoconferência)

Santa Maria, RS
2022

Aos meus pais, Adilso Luiz Pagliari e Naudete Maria Berti Pagliari por toda a paciência, carinho e dedicação. Vocês são meus verdadeiros mestres e me mostraram o real sentido da palavra amor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adilso e Naudete que sempre me apoiaram e doaram-se por inteiro para que eu pudesse realizar meus sonhos, muitas vezes abrindo mão de suas necessidades para que as minhas fossem satisfeitas. Obrigado por estarem sempre comigo, mesmo nos momentos em que parecia não haver mais saídas, vocês sempre estavam lá. Agradeço por me fazerem acreditarem que podemos alcançar todos os nossos objetivos. Vocês foram indispensáveis até aqui e são o que de melhor eu poderia ter nessa vida. Família é tudo, amo vocês.

Ao professor Helio Gauze Bonacorso, por ter aberto as portas do seu grupo de pesquisa e ter aceitado a missão de levar adiante a pesquisa proposta nesta tese. Gostaria de agradecer-lo pelos conhecimentos transmitidos como pesquisador e orientador, pela orientação, cuidados e empatia. Sempre com muita ética e profissionalismo, que me servirão de exemplo na vida.

Ao professor Marcos Antonio Pinto Martins, por ter me dado a chance de conhecer e participar ativamente do seu grupo de pesquisa. Agradeço pela orientação no que tange os assuntos em parte desta tese. Os anos iniciais foram fundamentais para minha evolução pessoal. Agradeço principalmente pelas questões que vão muito além da química. Sou grato por ter aprendido tanto com o senhor.

Ao professor Lucas Colucci Ducati, por todo conhecimento em química teórica e demais ensinamentos transmitidos. Obrigado por ter aberto as portas do seu laboratório para que eu pudesse avançar no meu aprendizado. Agradeço pela amizade, contribuições e participações durante a execução deste trabalho.

À professora Gabriela Fehn Fiss, por toda dedicação, atenção e ensinamentos transmitidos. Agradeço pelas importantes participações tanto na qualificação, quanto nesta banca de defesa de tese, sempre com importante contribuições para evolução do trabalho.

À professora Barbara Tirloni, por toda atenção e ensinamentos transmitidos. Agradeço pelo acompanhamento de meus trabalhos desde o mestrado, sempre com importantes contribuições e sugestões.

Aos meus colegas de laboratório, Alex, Bruna, Carlos, Fábio, Felipe, Gabriel, Inaiá, Juliane, Luís, Mathias, Milena, Ricardo, Sarah, Steffany, Yuri e Willian pelo auxílio na produção desta tese e pelas trocas de conhecimentos diárias. Agradeço especialmente à Fabiane pelas contribuições na parte sintética e pela amizade.

Meu agradecimento mais que especial também vai para a Érica por toda atenção, preocupação, e esforço despendido junto comigo para que esta etapa tão desafiadora pudesse ser concluída.

Aos meus colegas de laboratório do passado, que também foram importantes para a conclusão deste trabalho. Alexandre, Andrei, Anieli, Bruna, Bruno, Carmen, Daniel, Darlon, Fabrício, Fellipe, Geórgia, Guilherme, Gustavo, Jéssica, João, Keli, Leandro, Letícia, Paulo e Tainára. Obrigado pela troca de conhecimentos e influências nessa tese. Em especial aos alunos de iniciação que trabalharam diretamente comigo. Ana Flávia, Eduarda, Pedro e Vanessa. Obrigado por tudo.

Aos professores do curso de pós-graduação em química da UFSM pelos ensinamentos. Em especial à professora Clarissa, professor Nilo e o professor Manfredo, coorientador deste trabalho, por suas contribuições e ensinamentos.

Aos funcionários do NAPO, em especial a Geovana Pinheiro, agradeço por estarem sempre dispostos a ajudar e colaborar com todos.

À coordenação, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Miguel, por toda atenção e cuidados para que este trabalho pudesse ser concluído.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão de bolsa de doutorado.

Por fim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho e que de alguma forma impactaram minha vida e se deixaram impactar também.

A todos vocês, muito obrigado!

RESUMO

AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS SUPRAMOLECULARES: DE POLIMORFOS A COCRISTAIS

AUTOR: Anderson Berti Pagliari

ORIENTADOR: Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho explora a utilização de amidas aromáticas como modelos para compreensão das características de empacotamentos no estado sólido decorrentes de mudanças estruturais. Adotou-se estes modelos pela sua simplicidade molecular, possibilitando a restrição de efeitos e comportamentos no empacotamento, com grande relevância na indústria farmacêutica. Resultados de disputa entre interações, flexibilidade, topologia, e somatório de interações que modulam e competem entre si no âmbito supramolecular. Estudar as causas e consequências dessas mudanças é o objetivo deste trabalho. São avaliados eventos no estado sólido com sistemas auto-organizados (autoassociados ou heteroassociados) através de estudo de mecanismos de cristalização de cocristais, solvatos e polimorfos. Assim, utilizou-se o *cluster* supramolecular como demarcação, em conjunto com ferramentas teóricas e experimentais para suportar os dados apresentados. Mecanismos de cristalização também foram propostos. Um escopo de moléculas contendo apenas amidas e anéis fenil/perfluorfenil revelam uma complementaridade entre $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ e interações $\pi\cdots\pi$, como pôde ser observado na formação de um novo cocrystal. Os anéis aromáticos semelhantes em seus átomos têm uma tendência de fazerem interações $\pi\cdots\pi$ dentro das fitas formadas e $\text{CH}(\text{F})\cdots\pi$ entre elas, contudo, na presença complementar de fenil/perfluorfenil, somente $\pi\cdots\pi$ foi observada. Esta complementariedade entre anéis aromáticos também fez surgir uma forte ligação de hidrogênio de $-11,21 \text{ kcal mol}^{-1}$, mais energéticas que as encontradas em cocristais semelhantes. Modificações estruturais em benzamidas contendo isoxazol mostraram cada alterações levaram a mudanças nos empacotamentos cristalinos. Amida e isoxazol tendem a formar interações $\text{NH}\cdots\text{N}_{\text{isox}}$ através de dímeros fechados, caso que não é observado ao trocar o heterociclo (furano). Grupos volumosos como *tert*-butil e ausência de NH no sítio da amida também favorecem interações $\text{CH}\cdots\pi$ e empilhamentos, aumentando o papel da topologia nesses sistemas. Bisamidas aromáticas contendo isoxazol levaram a obtenção de polimorfos e solvato. Um ponto-chave para a formação dos polimorfos foi a similaridade energética entre os núcleos amida-amida e amida-isoxazol, que se alternam entre si com mudança no empacotamento. A presença de DMSO no meio forneceu energia e topologia suficientes para que não houvesse competição com a autoassociação, levando à formação de um solvato. Assim, atribui-se a obtenção de polimorfos pelo equilíbrio energéticos e flexibilidade conformacional. O emprego destes conhecimentos pode ser utilizado para a projeção de novos sólidos com propriedades e características desejáveis.

Palavras-chave: amidas, polimorfos, cocristais, química supramolecular, mecanismo de cristalização.

ABSTRACT

AROMATIC AMIDES AS SUPRAMOLECULAR MODELS: FROM POLYMORPHS TO COCRYSTALS

AUTHOR: Anderson Berti Pagliari

ADVISOR: Helio Gauze Bonacorso

This work explores using aromatic amides as models for understanding the characteristics of packing in the solid-state arising from structural changes. These models were adopted for their molecular simplicity, allowing the restriction of packing effects and behaviors, with great relevance in the pharmaceutical industry. Results of interactions dispute, flexibility, topology, and summation of interactions modulate and compete with each other at the supramolecular level. This work aims to study the causes and consequences of these changes. Events in the solid-state with self-organized systems (self-associated or heteroassociated) are evaluated by studying the crystallization mechanisms of cocrystals, solvates, and polymorphs. Thus, supramolecular clustering was used as a demarcation in conjunction with theoretical and experimental tools to support the data presented. Crystallization mechanisms were also proposed. A scope of molecules containing only amides and phenyl/perfluorphenyl rings reveals a complementarity between $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ and interactions $\pi\cdots\pi$, as could be observed in the formation of a new cocrystal. Aromatic rings similar in their atoms tend to make interactions $\pi\cdots\pi$ within the formed ribbons and $\text{CH}(\text{F})\cdots\pi$ interactions between them; however, in the complementary presence of phenyl/perfluorphenyl, only $\pi\cdots\pi$ it was observed. This complementarity between aromatic rings also gave rise to a strong hydrogen bond of $-11,21 \text{ kcal mol}^{-1}$, more energetic than those found in similar cocrystals. Structural modifications in isoxazole-containing benzamides showed that each change led to changes in crystal packing. Amide and isoxazole tend to form $\text{NH}\cdots\text{N}_{\text{isox}}$ interactions via closed dimers. This case is not observed when exchanging the heterocycle (furan). Bulky groups such as tert-butyl and the absence of NH at the amide site also favor $\text{CH}\cdots\pi$ interactions and stacking, increasing the role of topology in these systems. Aromatic bisamides containing isoxazole have led to polymorphs and solvates. A key point for forming the polymorphs was the energetic similarity between the amide-amide and amide-isoxazole nuclei, which alternate with each other with a change in packing. The presence of DMSO in the medium provided sufficient energy and topology so that there was no competition with self-association, leading to the formation of a solvate. Thus, polymorphs are attributed to energy balance and conformational flexibility. This knowledge can be used to design new solids with desirable properties and characteristics.

Keywords: amides, polymorphs, cocrystals, supramolecular chemistry, crystallization mechanism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema geral dos objetivos e metodologia envolvidos nesta tese.	23
Figura 2 – Exemplos de <i>synthons</i> e padrões de <i>motifs</i> supramoleculares.	27
Figura 3 – <i>Cluster</i> supramolecular para a <i>N</i> -fenilbenzamida.	28
Figura 4 – <i>Cluster</i> supramolecular e dados normalizados para a <i>N</i> -fenilbenzamida.	30
Figura 5 – Estruturas químicas das <i>N</i> -arilbenzamidás 1-4 e o cocrystal 12	41
Figura 6 – Diagrama ORTEP dos compostos 2 ($Z' = 2$) e 12 (cocrystal). Parâmetro de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Números de depósito no CSD: 2121453 (2) e 2121454 (12).	42
Figura 7 – Espectros Raman de (a) monocristais de 1 e 2 (autoassociação) e monocristais de 12 (heteroassociação). (b) Expansão na região do espectro de 0–500 cm^{-1} . Os dados foram coletados no comprimento de onda de 785 nm.	42
Figura 8 – Sobreposição dos termogramas de DSC dos coformadores 1 (azul) e 2 (verde) e o cocrystal 12 (vermelho).	43
Figura 9 – Resumo da abordagem supramolecular usando o composto 2 como modelo.	47
Figura 10 – Mecanismos de cristalização propostos para os compostos 1-4 . A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada estágio indicam a direção do crescimento cristalino.	51
Figura 11 – Contribuição energética por tipo de interação obtida pela análise da QTAIM para os <i>clusters</i> dos compostos 1-4 e monômeros do cocrystal 12	52
Figura 12 – Representação do empacotamento observado no estágio III dos mecanismos de cristalização dos compostos 3 e 4 . (a) mostra os anéis perpendiculares do composto 3 com ângulos entre planos de 71° (perfluorfenil) e 77° (fenil) e (b) mostra os anéis em posição paralela do composto 4 com distâncias entre planos de 0,37 Å (perfluorfenil) e 1,16 Å (fenil).	53
Figura 13 – Mecanismo de cristalização proposto para o cocrystal 12 . A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada estágio indicam a direção do crescimento cristalino.	54
Figura 14 – (a) Experimento de variação de concentração de ^1H RMN do composto 1 (superior) realizadas em CDCl_3 a 298 K e (b) correlação entre concentração e variação de concentração ($\Delta\delta$) dos hidrogênios de 1 . (c) e (d) mostram os mesmos experimentos relativos ao composto 4	56

Figura 15 – Interações entre os anéis aromáticos observado no empacotamento supramolecular. Acima é mostrada as posições $\pi \cdots \pi$ (dentro da fita) e $\text{CH}(\text{F}) \cdots \pi$ (entre fitas) para 1 e 2 . Abaixo é mostrada uma posição $\pi \cdots \pi$ adotada dentro e entre as fitas para 3 , 4 e 12	57
Figura 16 – Distância entre o centroide do anel fenila (azul) e o plano dos anéis perfluorados (verde) mostrando uma distância de 3,47 e 3,37 Å (média 3,42 Å) entre eles. ...	58
Figura 17 – Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos 3 , 4 , e 12 (12H e 12F). Os valores são indicados em kcal mol^{-1} . As funções da onda foram geradas em nível de teoria $\omega\text{B97XD/cc-pVDZ}$	61
Figura 18 – Comparação entre a energia de interação $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ para cocrystal (12) e os outros cocrystal disponíveis no CSD. Cores iguais representam o sítio amida agindo como doador de ligação de hidrogênio (NH) ou acceptor (C=O) para o mesmo composto. As barras hachuradas representam compostos contendo diamidas (ambos os valores de energia são iguais).	62
Figura 19 – Resumo dos mecanismos de cristalização e dados de <i>cluster</i> dos compostos 1-4 e cocrystal 12 . As interações aril foram classificadas considerando interações $\pi \cdots \pi$ como: D (dentro da fita) e E (entre as fitas).....	63
Figura 20 – Resumo das alterações moleculares a serem exploradas supramolecularmente.	64
Figura 21 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 5 . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	67
Figura 22 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 6 . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento. São apresentadas também as fragmentações em cada direção de crescimento cristalino (rosa, vermelho e verde). As interações destacadas em azul são baseadas em parâmetros geométricos internos do programa Mercury.	68
Figura 23 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 7 . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	69
Figura 24 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 8 . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	70

Figura 25 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 9 . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	71
Figura 26 – Resumo das alterações feitas, principais pontos nos empacotamentos e etapas dos mecanismos de cristalização dos compostos 5-9	72
Figura 27 – Padrão experimental de PXRD do <i>bulk</i> (acima) e padrões simulados de formas polimórficas 11II (meio) e forma 11I (abaixo).	76
Figura 28 – Espectros de (a) RMN de ¹³ C em CDCl ₃ a 298 K para o composto 11 e (b) RMN de ¹³ C CP/MAS (150,9 MHz) para amostra <i>bulk</i> . As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).	77
Figura 29 – Dados da contribuição energética e topológica por dímeros do <i>cluster</i> para as três formas do composto 11 . Os dados foram distribuídos hierarquicamente, considerando as energias de estabilização dentro dos <i>clusters</i>	80
Figura 30 – Dados da contribuição energética e topológica por dímeros do <i>cluster</i> para o composto 10	82
Figura 31 – Mecanismo de cristalização proposto para as formas 11I e 11II . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	84
Figura 32 – Dímeros responsáveis pelo crescimento 1D de ambos polimorfos mostrando (a) interações amida-isoxazol e amida-amida para 11I e (b) interações simétricas amida-isoxazol para 11II . A seta mostra o deslizamento entre os locais de interação em relação ao 11I . (c) sobreposição dos grupos de ambos os polimorfos destacando seu baixo grau de similaridade. As moléculas M1 foram usadas como parte fixa para sobreposição dos <i>clusters</i>	85
Figura 33 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para 11III·DMSO . A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.....	86
Figura 34 - Mecanismo de cristalização proposto do composto 10 . A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.	87
Figura 35 – Contribuição energética por tipo de interação e número de contatos (entre parênteses) para polimorfos e o solvato.....	88

Figura 36 – Resumo energético dos primeiros núcleos e a fragmentação dos respectivos dímeros obtidos a partir do <i>cluster</i> supramolecular para polimorfos 11I , 11II e solvato 11III·DMSO .	90
Figura 37 – Cocrystal entre a <i>N</i> -(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)benzamida e ácido benzoico, destacando a interação envolvendo o ácido carboxílico, amida e heterocíclo.	93
Figura 38 – Amidas aromáticas contendo isoxazol ou pirazol com potencial para formar cocristais com IFAs.	94
Figura 39 – Proposta de halogenação do anel isoxazol para verificar a persistência de polimorfismo.	94
Figura 40 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 1 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 600,13 MHz, 298 K.	112
Figura 41 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 151 MHz, 298 K.	112
Figura 42 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 3 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 600,13 MHz, 298 K.	113
Figura 43 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 151 MHz, 298 K.	113
Figura 44 – Espectro de RMN de ¹⁹ F do composto 3 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 565 MHz, 298 K.	114
Figura 45 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 4 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 600,13 MHz, 298 K.	114
Figura 46 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 4 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 151 MHz, 298 K.	115
Figura 47 – Espectro de RMN de ¹⁹ F do composto 4 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 565 MHz, 298 K.	115
Figura 48 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 2 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 600,13 MHz, 298 K.	116
Figura 49 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 151 MHz, 298 K.	116
Figura 50 – Espectro de RMN de ¹⁹ F do composto 2 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 565 MHz, 298 K.	117
Figura 51 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 11 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 600,13 MHz, 298 K.	117
Figura 52 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 11 em DMSO- <i>d</i> ₆ , 151 MHz, 298 K.	118
Figura 53 – Espectro de Raman para o cristal do composto 1 coletado no comprimento de onda de 785 nm.	118
Figura 54 – Espectro de Raman para o cristal do composto 2 coletado no comprimento de onda de 785 nm.	119
Figura 55 – Espectro de Raman para o cristal do cocrystal (12) coletado no comprimento de onda de 785 nm.	119
Figura 56 – Espectro de Raman para o cristal dos coformadores (1 e 2) e cocrystal (12) coletados no comprimento de onda de 532 nm.	120
Figura 57 – Análise QTAIM mostrando interações intramoleculares para geometrias otimizadas de compostos (a) 1 , (b) 2 , (c) 3 e (d) 4 .	122

Figura 58 – (a) Gráfico de dispersão da correlação entre distância e energia para átomos envolvidos em interações intramoleculares usando dados teóricos e experimentais. (b) Correlação entre distância e energia envolvendo interações H···O ($y = 6,2216x - 18,2198$; $R = 0,99$). (c) Correlação entre distância e energia envolvendo os átomos de flúor (F···O e F···N) ($y = 7,1325x - 23,1629$; $R = 0,91$). Fonte: o autor.	122
Figura 59 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 3	124
Figura 60 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 4	125
Figura 61 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 2A	126
Figura 62 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 2B	127
Figura 63 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 12H	128
Figura 64 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 12F	129
Figura 65 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 5	130
Figura 66 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 6	131
Figura 67 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 7	132
Figura 68 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 8	133
Figura 69 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 9	134
Figura 70 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 10	135
Figura 71 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 11I	136
Figura 72 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 11II	137
Figura 73 – <i>Cluster</i> supramolecular do composto 11III·DMSO	138
Figura 74 – Dímero M1···M16 com empilhamento isoxazol-amida responsável pelo “ <i>link</i> ” entre camadas no mecanismo de cristalização da forma 11I	143
Figura 75 – (a) Experimento de variação de concentração de ^1H RMN do composto 2 (superior) realizadas em CDCl_3 a 298 K e (b) correlação entre concentração e variação de deslocamento químico ($\Delta\delta$) dos hidrogênios de 2 . (c) e (d) mostram os mesmos experimentos relativos ao composto 3	143
Figura 76 – Comparação entre valores da energias de interação intramolecular (G_{int}) pelo método 1 ($G_{\text{int}} = -0,5 \times V_{\text{BCP}}$) e método 2 ($G_{\text{int}} = V_{\text{BCP}} \times 0,277 - 0,45$) para (a) DE e (b) DT dos compostos 1-4 e 12H e 12F	144

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Numeração, estrutura e nomenclatura da série de amidas aromáticas utilizadas nesta tese.	38
Tabela 2 – Dados estruturais para os compostos apresentados nesta tese.....	40
Tabela 3 – Dados moleculares de ângulos diedros, planos, sobreposição ^a , distâncias e interações intramoleculares de DE e DT dos compostos 1-4 e cocrystal 12	45
Tabela 4 – Resumo dos dados do <i>cluster</i> supramolecular.....	48
Tabela 5 – Dados da contribuição energética (NG) e topológica (NC) por dímeros do <i>cluster</i> para os compostos 5-9 . Os dados foram distribuídos hierarquicamente, considerando as energias de estabilização dentro dos <i>clusters</i>	65
Tabela 6 – Dados de difração de raios X em monocristal e parâmetros de refinamento.	75
Tabela 7 – Diagramas ORTEP dos compostos 10 , 11I , 11II e 11III·DMSO . Parâmetro de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.....	75
Tabela 8 – Dados moleculares de planos e rotações, energia de interações intramoleculares e sobreposição de compostos 10 e 11	79
Tabela 9 – Dados cristalográficos dos compostos 2 , 3 e 12	122
Tabela 10 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 3	124
Tabela 11 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 4	125
Tabela 12 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 2A	126
Tabela 13 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 2B	127
Tabela 14 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 12H	128
Tabela 15 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 12F	129
Tabela 16 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 5	130
Tabela 17 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 6	131

Tabela 18 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 7 .	132
Tabela 19 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 8 .	133
Tabela 20 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 9 .	134
Tabela 21 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 10 .	135
Tabela 22 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 11I .	136
Tabela 23 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 11II .	137
Tabela 24 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do <i>cluster</i> supramolecular do composto 11III·DMSO .	138
Tabela 25 – Área de contato NC (cinza) e energia de estabilização NG (vermelho) dos dados normalizados por dímeros dos <i>clusters</i> supramolecular para os compostos 1-4 , 12H e 12F .	139
Tabela 26 – Dímeros ligados por interações NH···O=C com os respectivos valores de energia, Refcodes e imagens dos dímeros.	141

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

τ_1 e τ_2	Ângulos de torção
$C_{M_1 \cdots M_N}$	Área de contato entre o dímero central (M1) e uma molécula vizinha (MN)
NC	Área de contato normalizada
$C_{cluster}$	Área de contato total do <i>cluster</i>
$N_{CG\%}$	Contribuições percentuais normalizadas de área de contato e energia de cada estágio do mecanismo de cristalização
ρ	Densidade eletrônica
ρ_{INT}	Densidade eletrônica no ponto crítico de interação
δ	Deslocamento químico
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
BSSE	Do inglês, <i>Basis Set Superposition Error</i> – erro de sobreposição dos conjuntos de bases
BCP	Do inglês, <i>Bond Critical Point</i> – ponto crítico de ligação
CSD	Do inglês, <i>Cambridge Structural Database</i> – banco de dados estruturais de Cambridge
DFT	Do inglês, <i>Density Functional Theory</i> – teoria do funcional da densidade eletrônica
DSC	Do inglês, <i>Differential Scanning Calorimetry</i> – calorimetria exploratória diferencial
cc-pVDZ	Do inglês, <i>Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization</i> – conjunto de bases utilizadas
MEP	Do inglês, <i>Molecular Electrostatic Potential</i> – potencial eletrostático molecular
ORTEP	Do inglês, <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i> – gráfico de elipsóides de vibração térmica anisotrópicos
PXRD	Do inglês, <i>Powder X-Ray Diffraction</i> – difração de raios X em pó
QSPR	Do inglês, <i>Quantitative Structure-Property Relation</i> – relação quantitativa estrutura-propriedade

QTAIM	Do inglês, <i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i> – teoria quântica dos átomos em moléculas
SC-XRD	Do inglês, <i>Single Crystal X-ray Diffraction</i> – difração de raios X de monocristal
VDP	Do inglês, <i>Voronoi–Dirichlet Polyhedron</i> – poliedro de Voronoi–Dirichlet
d	Dupletto (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
$G_{AI(X\cdots Y)}$	Energia de cada interação átomo \cdots átomo (X \cdots Y)
NG	Energia de estabilização normalizada
$G_{cluster}$	Energia de estabilização total do <i>cluster</i>
$G_{M1\cdots MN}$	Energia de interação entre o dímero central (M1) e uma molécula vizinha (MN)
MN	Molécula da primeira esfera de coordenação
Z	Moléculas na cela unitária
Z'	Moléculas na unidade assimétrica
NCM	Número de coordenação molecular
N	Número de coordenação molecular – número de moléculas que possuem área de contato com a molécula referência M1
py	Piridina
NG/NC	Relação entre energia de estabilização normalizada e área de contato normalizada para cada estágio do mecanismo de cristalização
RMN	Ressonância magnética nuclear
$\sum\rho_{(BCP)}$	Somatório da densidade eletrônica
$C_{cluster}$	Superfície de contato total do <i>cluster</i>
MePh	Tolueno
u.a.	Unidades atômicas
$V_{s, \max}$	Valor de potencial eletrostático máximo
$V_{s, \min}$	Valor de potencial eletrostático mínimo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1	QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	24
2.2	ENGENHARIA DE CRISTAIS	25
2.3	CLUSTER SUPRAMOLECULAR E MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO	27
2.4	FRAGMENTAÇÃO DE ENERGIA A PARTIR DA QTAIM	31
2.5	AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS PARA ENGENHARIA DE CRISTAIS	33
2.5.1	Cocristais e interações fenil-perfluorfenil	33
2.5.2	Polimorfismo e diamidas	34
2.5.3	Isoxazol	36
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	38
3.1	NUMERAÇÃO, NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS E DADOS ESTRUTURAIS	38
3.2	CAPÍTULO I – EFEITO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E INTERAÇÕES $\Pi \cdots \Pi$ NA CRISTALIZAÇÃO DE AMIDAS CONTENDO FENIL-PERFLUOROFENIL: ENTENDENDO A ASSOCIAÇÃO DE UM COCRISTAL	41
3.2.1	Escolha dos compostos e apresentação molecular	41
3.2.2	Abordagem supramolecular e propostas de mecanismos de cristalização	47
3.2.3	Uma poderosa ligação de hidrogênio emerge	58
3.3	CAPÍTULO II – MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO E EFEITOS DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NO EMPACOTAMENTO DE AMIDAS CONTENDO ANÉIS ISOXAZOL	64
3.4	CAPÍTULO III – <i>INSIGHTS</i> SOBRE A OBTENÇÃO DE POLIMORFOS DE BISAMIDAS CONTENDO ISOXAZÓIS: ABRINDO A CAIXA PRETA	74
3.4.1	Apresentação e caracterização dos compostos	74
3.4.2	Visão geral molecular	78
3.4.3	Abordagem supramolecular e mecanismos de cristalização	80
4	CONCLUSÕES	92
5	PERSPECTIVAS PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	93
6	MATERIAIS E MÉTODOS	96

6.1	EQUIPAMENTOS.....	96
6.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	96
6.1.2	Difratometria de raios X.....	96
6.1.3	Cálculos de mecânica quântica	96
6.1.4	Busca de cocristais no CSD	97
6.1.5	Espectroscopia Raman	98
6.2	REAGENTES E SOLVENTES	98
6.3	PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS	98
6.3.1	Síntese dos compostos 1-4 - procedimento geral	98
6.3.2	<i>N</i> -fenilbenzamida (1).....	98
6.3.3	2,3,4,5,6 -pentafluor- <i>N</i> -fenilbenzamida (3)	98
6.3.4	<i>N</i> -(perfluorfenil) benzamida (4).....	99
6.3.5	2,3,4,5,6-pentafluor- <i>N</i> - (perfluorfenil) benzamida (2)	99
6.3.6	Procedimento experimental geral <i>N</i> -acilação (5 e 8)	99
6.3.7	Procedimento experimental para <i>N, N</i> -diacilação (6 e 7).....	100
6.3.8	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -bis(5-metilisoxazol-3-il)oxalamida e <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida (10 e 11)	100
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H, ¹³ C e ¹⁹ F.....	111
	APÊNDICE B – DADOS DO <i>CLUSTER</i> SUPRAMOLECULAR E DADOS DE QTAIM.....	121

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O estudo das interações intermoleculares conduziu ao surgimento da química supramolecular, termo que foi introduzido por Jean-Marie Lehn que a estabeleceu como “a química além da molécula”. Para Lehn, a química supramolecular é estimada pela “química das interações intermoleculares, que abrange as estruturas e funções das entidades formadas pela associação de duas ou mais moléculas” (LEHN, 1988).

Esse campo de pesquisa apresentava como objetivos iniciais o desenvolvimento de sistemas químicos que mimetizassem processos biológicos (WILSON, 2007). Entretanto, com o decorrer do tempo, as aplicações foram expandindo-se e dando início ao estudo de diversos sistemas que envolvem desde sensores moleculares, moléculas mecanicamente entrelaçadas, nanoestruturas, catálise química até o *design* de sólidos através de cocristais (DESIRAJU, 2007).

O estudo das interações intermoleculares em cristais deu origem à engenharia de cristais, sendo definida como “o entendimento das interações intermoleculares no contexto do empacotamento cristalino e na utilização desse conhecimento para o desenvolvimento de novos sólidos com propriedades físicas e químicas desejadas” (DESIRAJU, 1995). O conhecimento detalhado desse comportamento das interações é primordial para a compreensão e controle no empacotamento de sistemas supramoleculares. Diversas técnicas teóricas e experimentais vêm sendo empregadas na tarefa de elucidação destes processos.

Dentre os modelos de estudo de sólidos cristalinos, os cocristais têm possuem interessante relevância. São entendidos como materiais cristalinos homogêneos que contém dois ou mais blocos construtores neutros que estão presentes em quantidades estequiométricas definidas e associados via interações intermoleculares. Possuem grande apreço principalmente na indústria farmacêutica (DOUROUMIS; ROSS; NOKHODCHI, 2017). Demandam uma compreensão detalhada do ambiente supramolecular na união dos componentes como pré-requisito para futuras replicações e obtenção de novos sólidos de interesse. Assim, busca-se a compreensão dos mesmos, principalmente, pela emergência de propriedades diferentes dos sólidos em suas formas puras (KARIMI-JAFARI *et al.*, 2018).

Além dos cocristais, formas polimórficas também têm recebido considerável atenção nos últimos anos, ainda possuindo forte impacto na indústria farmacêutica (MISHRA; TANDON; SHARMA, 2011). Uma vez que todas as propriedades físico-químicas no estado sólido são afetadas em termos de solubilidade, dissolução, biodisponibilidade,

processabilidade e estabilidade, é de suma importância o desenvolvimento de questões relacionadas ao polimorfismo (MISHRA; TANDON; SHARMA, 2011).

Para que cocristais, solvatos, polimorfos e arranjos supramoleculares desejados sejam obtidos, é necessária a compreensão das interações intermoleculares e como os grupos funcionais agem nessa espécie de “síntese supramolecular” envolvida na formação de um sólido. Um exemplo de função orgânica de suma importância para a existência da vida e que está presente em incontáveis compostos, acaba se revelando como importante modelo para a compreensão das ligações de hidrogênio dentro da engenharia de cristais. O grupo funcional referido são as amidas. São encontradas em polímeros, têm importância sintética e sua maior representação biológica se dá através de peptídeos e proteínas, nos quais as ligações de hidrogênio acabam sendo decisivas para a formação das estruturas secundárias e terciárias. Uma vez que ligações de hidrogênio são pontos chave no reconhecimento molecular, as amidas desempenham papel principal na química supramolecular. Além disso, benzamidas e estruturas orgânicas de tamanhos menores um maior enfoque aos efeitos causados, uma vez que são mais facilmente isoladas do emaranhado de interações dentro dos cristais.

Grande parte dos estudos sobre o empacotamento cristalino ou interações intermoleculares ocorrem, essencialmente, através de parâmetros geométricos que avaliam apenas *synthons* ou *motifs*, ou seja, as interações mais robustas. Entretanto, levando-se em conta apenas estes descritores no empacotamento cristalinos, interações menos pronunciadas energeticamente são relevadas, ocasionando interpretações equivocadas nos sistemas analisados. Como consequência deste contexto, abordagens que possam incluir conjuntamente, dados geométricos, topológicos e, principalmente, energéticos, fornecem uma melhor condição para interpretações sistemáticas acerca da supramolecularidade dos compostos.

A abordagem envolvendo o *cluster* supramolecular permite discussões sobre a influência de parâmetros topológicos e energéticos acerca do empacotamento cristalino de compostos de interesse (MARTINS *et al.*, 2014). Também é possível propor mecanismos de cristalização baseando-se na hierarquização energética entre os dímeros do *cluster*, fornecendo uma aproximação do processo de formação dos cristais (ORLANDO *et al.*, 2019; PAGLIARI *et al.*, 2018).

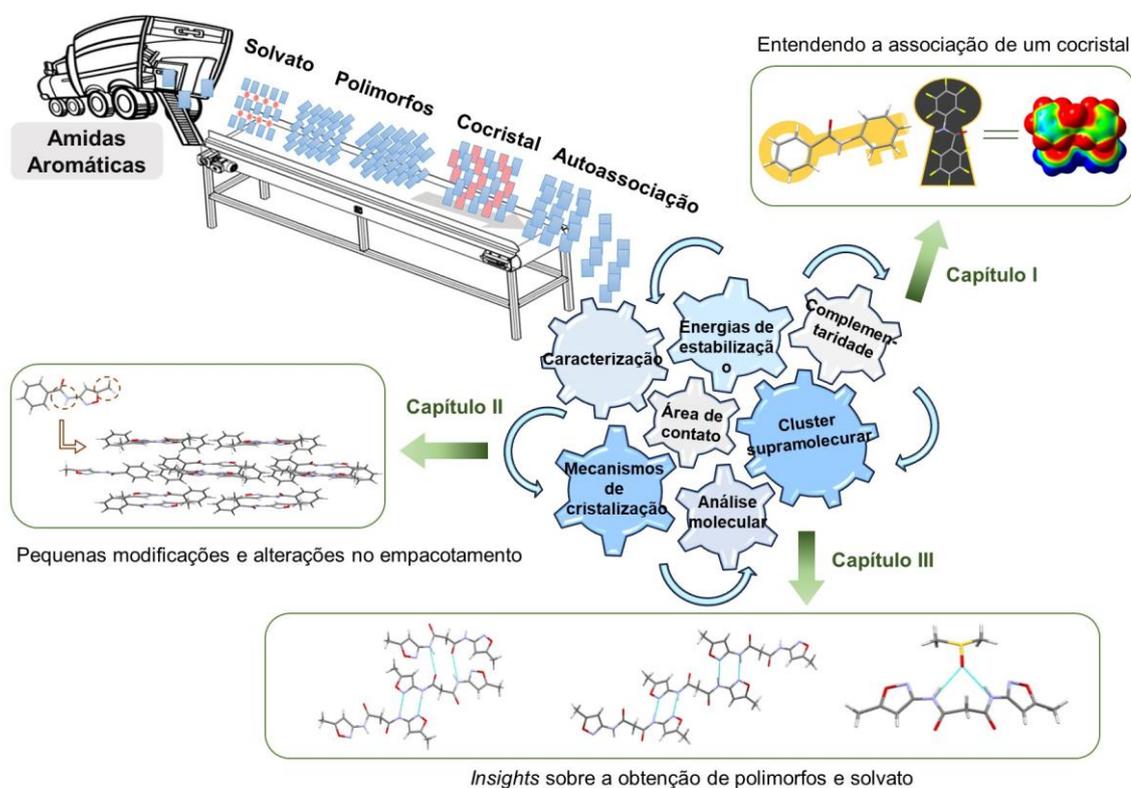
Em vista da importância desse estudo na área da química supramolecular e da engenharia de cristais, e em conjunto com ótimos modelos para estudo que são as amidas aromáticas, os objetivos desta tese são apresentados de forma esquemática na Figura 1 e podem ser destacados como:

(i) Investigar a complementaridade, modulação da energia das ligações de hidrogênio e interações π - π na autoassociação e formação de um cocrystal em uma série de amidas aromáticas contendo apenas anéis fenil/perfluorfenil.

(ii) Determinar quais modificações ocorrem no empacotamento cristalino da *N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzamida decorrente de diversas alterações estruturais, utilizando mecanismos de cristalização.

(iii) Investigar quais motivos levaram à formação de polimorfos e um solvato em diamidas aromáticas contendo isoxazol em sua estrutura.

Figura 1 – Esquema geral dos objetivos e metodologia envolvidos nesta tese.



Fonte: o autor.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura contempla tópicos que estão diretamente relacionados o assunto abordado nesta tese. Sendo assim, serão abordados conceitos como química supramolecular e engenharia de cristais, além de ferramentas como o *cluster* supramolecular e mecanismos de cristalização e a fragmentação de energia a partir da análise QTAIM. Posteriormente, serão contextualizados os compostos contendo amidas aromáticas e sua importância como modelos para estudos dentro da engenharia de cristais dando enfoque na formação de cocristais e polimorfos.

2.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química supramolecular é um ramo da química que tem seu estudo baseado nas interações intermoleculares, abrangendo conceitos como reconhecimento molecular, estrutura e empacotamento e sistemas funcionais (WANG; YANG, 2013). Foi conceituada por Jean-Marie Lehn como sendo a “química além da molécula”, envolvendo entidades organizadas com alta complexidade que resultam da associação de duas ou mais espécies químicas mantidas por interações intermoleculares (LEHN, 1988). No ano de 1987 Lehn foi laureado com o Prêmio Nobel de Química, juntamente com Donald Cram e Charles Pedersen, pelo desenvolvimento e uso de moléculas com interações estrutura-especificidade de grande seletividade.

Essa área de estudo norteia diretamente avanços em reconhecimento de ânions, sistemas *host-guest*, autoassociação e heteroassociação de compostos, máquinas moleculares entrelaçadas e sistema de liberação de fármacos em geral (WANG; YANG, 2013). Os avanços compreendem o *design* de estruturas com propriedades desejáveis, bem como transformações de espécies moleculares com fins desejados. As interações intermoleculares são as forças capazes de formarem construções altamente complexas, que podem ser chamadas de arranjos supramoleculares (LEHN, 2007). Fazendo uma analogia, as interações intermoleculares tem a mesma função do cimento em uma parede de tijolos. São elas que unem e permitem a formação de sistemas variados, estruturados e organizados. Estas interações intermoleculares são representadas pelas ligações de hidrogênio, interações $\pi \cdots \pi$, interações hidrofóbicas, entre outras. As abordagens para estudo geralmente envolvem técnicas computacionais que podem ser usadas para modelar os sistemas supramoleculares e gerar uma visão físico-química das interações individuais (REINHOUDT, 2013). É sabido que diversos tipos de interações intermoleculares operam simultaneamente na mesma entidade supramolecular, podendo ser

um conjunto de diversas interações fracas ou algumas interações fortes, entretanto, quando combinadas geram um poderoso sistema interligado e complexo que demandam esforços para o seu entendimento.

As propriedades emergentes geradas pela associação entre moléculas e a relação entre tais propriedades, compreendem um campo da ciência multidisciplinar. O estudo das interações é crucial para compreender muitos processos biológicos que dependem dessas forças em relação a estrutura e função. Os sistemas biológicos também são frequentemente a inspiração para a pesquisa supramolecular. A química supramolecular, portanto, permeia áreas como química orgânica, química de coordenação, química de polímeros, ciência dos materiais e a química biológica (HUANG; ANSLYN, 2015).

2.2 ENGENHARIA DE CRISTAIS

Dentro do campo da química supramolecular, a engenharia de cristais é um dos ramos que tem se expandido rapidamente nos últimos anos. Consiste em entender quais fatores levam as estruturas moleculares a se organizarem, para então ser capaz de controlar os efeitos que direcionam o empacotamento cristalino. Ou seja, foca no *design* e síntese supramolecular de estruturas no estado sólido com propriedades desejadas/projetadas, através do entendimento e uso consciente das interações moleculares (DESIRAJU, 2013). O termo ‘engenharia de cristais’ é tradicionalmente atribuído a G. Schmidt (SCHMIDT, 1971), contudo, em 1955, R. Pepinsky já citava o termo ‘engenharia de cristais’ em um encontro da *American Physical Society*, no México (ANONYMOUS, 1955), datando as origens da área.

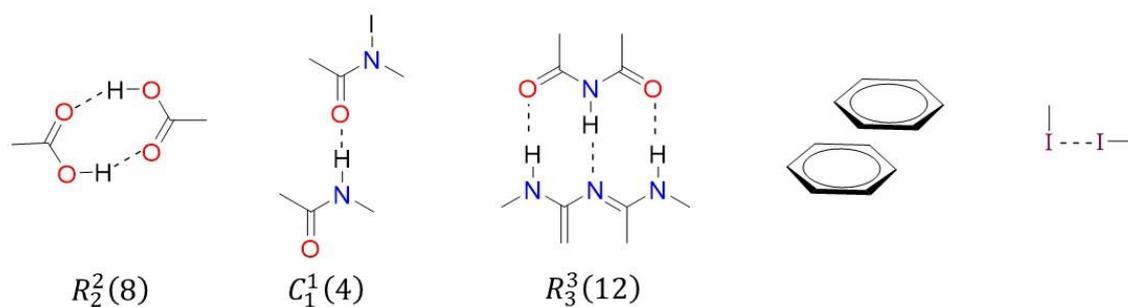
A evolução deste campo de pesquisa só foi possível graças ao desenvolvimento da técnica de difração de raios X de monocristal (SC-XRD). A expansão do uso dessa técnica já levou a mais de um milhão de estruturas cristalinas depositadas no *Cambridge Structural Database* (CSD) (TAYLOR; WOOD, 2019). O CSD é um banco de dados estrutural de pequenas moléculas orgânicas e organometálicas depositadas por pesquisadores de todo o mundo. Toda essa informação estrutural disponível permite grandes avanços na engenharia de cristais, como análises conformacionais, empacotamentos cristalinos, polimorfismo, cocrystal, solvatos, *design* de moléculas bioativas e diversas aplicações emergentes, através de análises locais (moléculas isoladas) ou em larga escala de conjuntos de estruturas (com o auxílio da inteligência artificial e uso de computadores robustos) (TAYLOR; WOOD, 2019).

Podem ser destacados três principais pilares dentro da engenharia de cristais. O primeiro se dá pelo entendimento dos fatores que dirigem o empacotamento das moléculas

(interações intermoleculares). O segundo é a aplicação dos princípios anteriores para controle do empacotamento, em uma espécie de síntese supramolecular. O terceiro e mais importante é o aprimoramento das propriedades do cristal para encontrar aplicações satisfatórias (TIEKINK, 2012).

Algumas abordagens utilizadas na engenharia de cristais baseiam-se no estudo sistemático de estruturas a fim de examinar padrões recorrentes de interações entre grupos funcionais. Posteriormente estas análises permitem previsões gerais sobre os possíveis recursos estruturais. Devido às dificuldades de predição de como os grupos funcionais vão afetar estas estruturas, ou de quais fatores topológicos e/ou energéticos vão destacar-se na formação dos cristais, surgem algumas simplificações para estes fins, como, por exemplo, os chamados *synthons* supramoleculares (DESIRAJU, 1995). O termo *synthon* foi introduzido por E. J. Corey, em 1967, para nomear o reconhecimento molecular de grupos funcionais em etapas sintéticas, dentro das diversas possibilidades de rotas em um meio reacional (COREY, 1967). Com base nesta primeira introdução, os *synthons* supramoleculares podem ser conceituados como unidades estruturais de supramoléculas, que podem ser formadas através das interações intermoleculares (DESIRAJU, 1995). Os exemplos de *synthons* recorrentes na literatura são entre ácidos carboxílicos, amidas, interações $\pi \cdots \pi$ e entre halogênios, como mostrando na Figura 2. Uma abordagem semelhante é através dos chamados *motifs* (padrões contendo apenas um tipo de ligação de hidrogênio) e suas análises através de conjuntos gráficos (do inglês, *graph sets*) (BERNSTEIN; DAVIS, 1999; ETTER; MACDONALD; BERNSTEIN, 1990). São padrões de ligações de hidrogênio que aparecem nos cristais e também são classificados para estudo. Segundo essa abordagem, a maioria das redes pode ser reduzida a quatro combinações simples, (i) correntes (**C**), (ii) anéis (**R**), (iii) padrões de ligação de hidrogênio intramolecular (**S**), e (iv) outros padrões finitos (**D**). A especificação do padrão é aumentada pelo subscrito **d** (número de doadores de ligação de hidrogênio) e sobrescrito **a** (número de aceptores de ligação de hidrogênio). Em adição, o número de ligações dentro do padrão (**n**) também é apresentado. São apresentados alguns exemplos para as ligações de hidrogênio na Figura 2.

Figura 2 – Exemplos de *synthons* e padrões de *motifs* supramoleculares.



Fonte: Adaptado da referência (DESIRAJU, 1995).

Apesar de serem representações comumente utilizadas na literatura e terem uma importância na descrição dos principais padrões observados, fatores como o somatório de contribuições menos energéticas acabam não sendo levados em conta, pois existe uma certa tendência de notar apenas as principais unidades estruturais, muitas vezes, negligenciando as demais interações. Uma forma de contornar essa problemática é através da demarcação apropriada para estudo das interações. Neste sentido, o grupo de pesquisa NUQUIMHE propôs uma completa interpretação do cristal, com base na demarcação do *cluster* supramolecular.

Compreender a relação entre rede cristalina e a estrutura molecular passa a ser mais complexa quando as moléculas possuem muitos grupos funcionais, pois cada estrutura cristalina é resultado de um balanço delicado entre as interações intermoleculares, e mesmo uma mudança pequena na estrutura pode levar a uma alteração inesperada na estrutura supramolecular (PAGLIARI *et al.*, 2018). Logo, é importante o uso de estruturas com pequenas diferenças e com funcionalidades semelhantes em relação à possibilidade de formação de interações intermoleculares, para entender como estas alterações podem influenciar na organização supramolecular. O *cluster* supramolecular, podem ajudar a elucidar os arranjos, através de hierarquizações topológicas e energéticas, atribuindo uma ordenação nas interações.

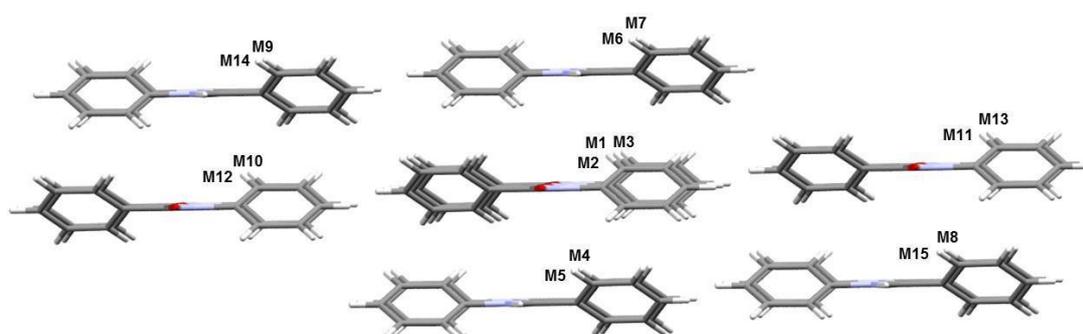
2.3 CLUSTER SUPRAMOLECULAR E MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

Com o intuito de compreender detalhadamente o empacotamento cristalino, bem como diferenças e semelhanças quanto às interações intermoleculares, pode-se fazer uso da abordagem usando o *cluster* supramolecular. Foi inicialmente proposta por Martins *et al.* (MARTINS *et al.*, 2014). levando em consideração a primeira esfera de coordenação de uma molécula arbitrária, proposta inicialmente proposta por Kitaigorodsky (KITAIGORODSKY, 1973). Essa primeira esfera é constituída por uma determinada molécula central dentro da rede

cristalina (chamada M1) e suas moléculas vizinhas (chamadas MN). Neste contexto, o número de coordenação molecular (N) é considerado o número de moléculas que possuem ao menos um contato (interação) com a molécula central. Na grande maioria dos compostos, N está entre 14 e 16 moléculas (PERESYPKINA; BLATOV, 2000).

A Figura 3 ilustra o *cluster* supramolecular para a *N*-fenilbenzamida (PAGLIARI *et al.*, 2018). Esta porção mínima serve de base para o restante do estudo, uma vez que contém todos os dados a respeito das interações intermoleculares que ocorrem na rede e são replicados através de operadores de simetria para todo o cristal. Também é apresentada a numeração das moléculas, iniciando pela central (M1) e com as demais (MN) fazendo parte da primeira esfera de coordenação.

Figura 3 – *Cluster* supramolecular para a *N*-fenilbenzamida.



Fonte: Adaptado da referência (PAGLIARI *et al.*, 2018).

Posteriormente, são obtidas as áreas de contato (C), formadas entre raios de van der Waals das moléculas próximas ($C_{M1...MN}$, em Å^2) através do software ToposPro (BLATOV; SHEVCHENKO; PROSERPIO, 2014). O software utiliza o método do Poliedro de Voronoi–Dirichlet (VDP), que tem por base uma abordagem geométrica do empacotamento cristalino no qual o número de coordenação estaria baseado nos domínios de Dirichlet, em que dois compostos adjacentes ao compartilharem as mesmas faces de um mesmo poliedro, refletindo seu contato (PERESYPKINA; BLATOV, 2000). A face formada em um VDP de um átomo é definida como a área de raio de segmento de esfera, que é obtido através da pirâmide com a face do VDP no fundo e o átomo, a partir do qual o VDP é construído no centro.

Também são adquiridas as energias de estabilização (G), obtidas por meio de cálculos teóricos entre os dímeros dos *clusters* ($G_{M1...MN}$, em kcal mol^{-1}), através da equação 1, no qual G_{M1+MN} é a energia total de estabilização considerada no dímero, G_{M1} é a energia de

estabilização da molécula M1 e G_{MN} é a energia de estabilização da molécula vizinha MN. Para determinar o conteúdo energético das interações entre as moléculas constituintes da estrutura cristalina, cálculos de mecânica quântica têm sido empregados para estes fins. O método ω B97X-D é uma boa aproximação para avaliar as energias das interações a longas distâncias (CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, 2008).

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

O somatório de todas as áreas de contato e energia de estabilização intermolecular de cada dímero que constitui o *cluster* supramolecular são chamados $C_{cluster}$ e $G_{cluster}$, e são apresentados nas equações 2 e 3, respectivamente.

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

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

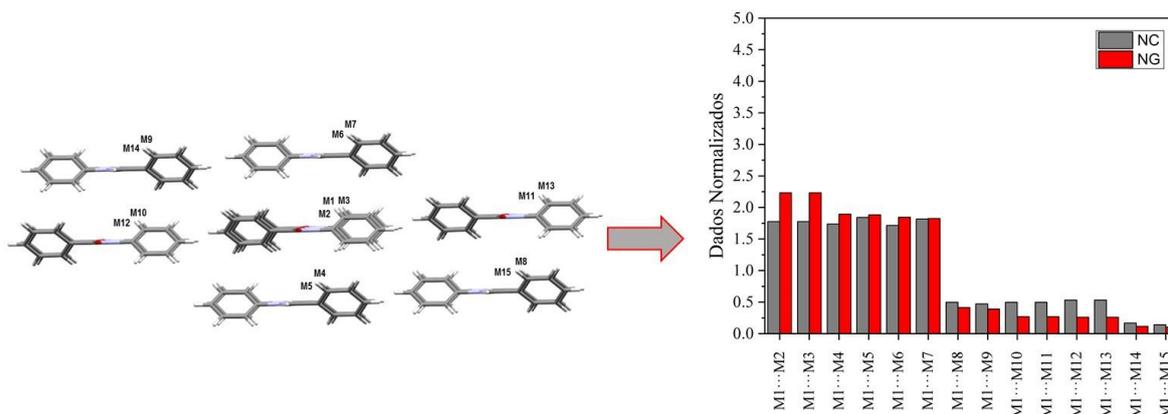
Os dados brutos obtidos são então normalizados em relação ao número de coordenação molecular (N) de cada *cluster* gerando a energia de estabilização normalizada ($NG_{M1\dots MN}$) e a área de contato normalizada ($NC_{M1\dots MN}$). A determinação destes parâmetros é apresentada nas equações 4 e 5.

$$NC_{M1\dots MN} = \left(\frac{C_{M1\dots MN}}{\sum C_{M1\dots MN}} \right) \times N \quad (4)$$

$$NG_{M1\dots MN} = \left(\frac{G_{M1\dots MN}}{\sum G_{M1\dots MN}} \right) \times N \quad (5)$$

A normalização dos dados tem por finalidade uma comparação entre *clusters* supramoleculares através da contribuição energética e topológica de cada dímero (MARTINS *et al.*, 2018). Essa normalização significa reduzir todos os dados brutos para uma mesma métrica (escala) usando o N como valor de referência. A Figura 4 resume a hierarquização dos dados normalizados a partir do *cluster*, considerando dados de área e energia em relação à molécula M1.

Figura 4 – *Cluster* supramolecular e dados normalizados para a *N*-fenilbenzamida.



Fonte: Adaptado da referência (PAGLIARI *et al.*, 2018).

Com base nos dados normalizados obtidos a partir da demarcação dos *clusters*, podem ser propostos mecanismos de cristalização para elucidar o processo de formação dos respectivos cristais. A partir do conteúdo energético de dímeros na estrutura cristalina, uma espécie de “retrossíntese cristalina” é proposta, evidenciando o aumento da complexidade nesses sistemas (MARTINS *et al.*, 2018; ORLANDO *et al.*, 2019; P. COPETTI *et al.*, 2020). A direcionalidade dos dímeros mais energéticos é considerada em cada estágio, ou seja, a repetição dessas direções de dímeros além do *cluster*, formando estruturas com formas de colunas, fitas e estruturas fechadas (dímeros, trímeros, tetrâmeros...). É proposto o processo de crescimento dos cristais através de estágios, semelhante a um "quebra-cabeças" usando dados de raios X e sem a otimização das energias. As etapas do processo nos permitem observar diferenças ou semelhanças na construção de estruturas cristalinas (ZIMMER *et al.*, 2021).

As contribuições percentuais normalizadas de topologia e energia ($N_{CG}\%$) e a relação NG/NC para cada estágio foram determinadas pelas equações 6 e 7, respectivamente. O parâmetro NG/NC indica o fator que rege cada estágio. Ou seja, se o parâmetro dominante é a energia de estabilização (valores $> 1,0$), a área de contato (valores $< 1,0$) ou um balanço entre ambos os parâmetros (valores $\cong 1$). O $N_{CG}\%$ indica a contribuição dentro de cada estágio considerando área de contato e energia de estabilização relacionados ao total do cristal (considerando o *cluster* como porção de estudo).

$$N_{CG}\% = \left(\frac{\sum N_{Cestágio} + \sum N_{Gestágio}}{2 \times N} \right) \times 100 \quad (6)$$

$$NG/NC = \left(\frac{\sum NG_{\text{estágio}}}{\sum NC_{\text{estágio}}} \right) \quad (7)$$

Têm-se por objetivo propor uma abordagem sistemática envolvendo os mecanismos de cristalização embasados na hierarquização das energias de estabilização e destacando a contribuição específica das principais interações na formação dos cristais.

2.4 FRAGMENTAÇÃO DE ENERGIA A PARTIR DA QTAIM

A utilização de ferramentas teóricas tem sido cada vez mais indispensável no estudo da química supramolecular. Dentre elas, a análise topológica da densidade eletrônica, nomeada por Bader como Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) (BADER, 1991), tem-se mostrando uma ótima estratégia no estudo de interações intra e/ou intermoleculares. Segundo a QTAIM, a topologia da densidade eletrônica (ρ) é analisada através do vetor gradiente da densidade eletrônica ($\nabla\rho$). Os caminhos de gradiente que iniciam em pontos localizados entre núcleos, são denominados pontos críticos de ligação (BCP, do inglês *Bond Critical Point*). Dois caminhos gradientes começando no mesmo BCP e terminando nos núcleos atômicos formam um caminho de ligação ou interação (BP, do inglês *Bond Path*), ou seja, quando um BP interliga dois atratores, admite-se que estes dois núcleos formam uma ligação química ou interação intermolecular (MATTA; BOYD, 2007).

As relações entre a QTAIM, através dos seus descritores e os dados energéticos obtidos por cálculos de mecânica quântica permitem a divisão da energia das interações dos dímeros entre os átomos que interagem. O particionamento mostra a cooperação das interações intermoleculares na estabilização dos dímeros e permite a observação de consequências energéticas, que pequenas mudanças na estrutura molecular de cada composto podem ter no empacotamento do cristal.

Como a contribuição da energia das interações átomo...átomo para a estabilização de cada dímero é proporcional ao ρ_{BCP} (ZOU *et al.*, 2017), a contribuição energética das interações átomo...átomo pode ser estimada ($G_{\text{AI}(X\cdots Y)}$). Essa contribuição para cada interação átomo...átomo ($X\cdots Y$) de uma interação $M1\cdots MN$ pode ser calculada a partir do fracionamento da energia $G_{M1\cdots MN}$ com base na densidade eletrônica no ponto crítico da interação (ρ_{BCP}), como apresentado na equação 8.

$$G_{AI(X \dots Y)} = \left(\frac{\rho_{BCP}}{\sum \rho_{BCP}} \right) \times G_{M1 \dots MN} \quad (8)$$

2.5 AMIDAS AROMÁTICAS COMO MODELOS PARA ENGENHARIA DE CRISTAIS

2.5.1 Cocristais e Interações Fenil-Perfluorfenil

A obtenção de cocristais e o planejamento de sólidos com propriedades desejadas têm sido amplamente empregados na engenharia de cristais, particularmente para aplicações no ramo farmacêutico (KARIMI-JAFARI *et al.*, 2018). O racionalização de escolha dos coformadores em sistemas envolvendo a heteroassociação depende diretamente da complementaridade molecular e dos sítios disponíveis para interações intermoleculares nas moléculas envolvidas, impulsionando seus estudos.

Em uma ausência de doadores/aceptores de ligações de hidrogênio mais robustos (amidas, ácidos, heteroátomos), as interações aromáticas $\pi \cdots \pi$ têm sido usadas como ferramentas eficazes para controle de empacotamentos cristalinos (THAKURIA; NATH; SAHA, 2019; YAO; WANG; PEI, 2018). Em particular, os cocristais com direcionamento fenil-perfluorfenil têm recebido atenção especial. A literatura conta com estudos específicos envolvendo apenas compostos aril-perfluoraril (COLLINGS *et al.*, 2002; MANDAL *et al.*, 2019; NAAE, 1979). Ainda, o empilhamento fenil-perfluorfenil tem sido usado como estratégia de reconhecimento molecular, somado ao fator da presença de grupos funcionais como dissulfetos (BAGRYANSKAYA *et al.*, 2006), iminas (ZHU *et al.*, 2005), compostos olefínicos (COATES *et al.*, 1997; SONODA *et al.*, 2009), halogênio (LI *et al.*, 2017; PANG *et al.*, 2015), cetonas (KUSAKAWA *et al.*, 2019), ácidos carboxílicos (GDANIEC *et al.*, 2003; REDDY; NANGIA; LYNCH, 2004), e nos pares ácido carboxílico-amida (REDDY; NANGIA; LYNCH, 2004), e ácido carboxílico-imina (JAIME-ADÁN *et al.*, 2020). Os empacotamentos geralmente mostram complementariedade de interações, destacando os reconhecimentos $\pi \cdots \pi$ em competição ou cooperações com as interações mais estabilizadoras, presentes nos principais dímeros dos cristais. Este equilíbrio entre as interações é impulsionado pela necessidade natural de organizar as moléculas dentro de uma hierarquia baseada na energia das interações (buscando sempre a maior estabilização). Estas diferentes contribuições de interações têm sido exploradas na obtenção de novos cocristais (AAKERÖY; CHOPADE; DESPER, 2013).

Além de interações $\pi \cdots \pi$, as ligações de hidrogênio são os principais sítios direcionadores usados na arquitetura supramolecular. Assim, os compostos contendo porções amidas também têm sido usados como fonte primária de ligações de hidrogênio. O uso complementar das interações $\pi \cdots \pi$, como as amidas, tem gerado resultados interessantes. Yamasaki *et al.* investigaram a autoassociação e cocristais de N,N' -difenilureias contendo anéis

fenil-perfluorfenil e notaram que o empacotamento das moléculas foi impulsionado pela geometria não simétrica das ligações de hidrogênio (YAMASAKI *et al.*, 2017). Além disso, compostos denominados ‘ciclos mutantes duplos’ são exemplos de estruturas contendo grupos amida usados para quantificar as interações fenil-perfluorfenil com base em diferentes substituintes nas fenilas (ADAMS *et al.*, 2001; COCKROFT *et al.*, 2007). O empacotamento de peptídeos com amidas alifáticas de variados tamanhos de cadeias revela preferência pelo empilhamento $\pi\cdots\pi$ com estabilização benzeno-pentafluorobenzeno e unidades amídicas envolvidas em interações intermoleculares N-H \cdots O=C, levando a conformações estendidas (WANG *et al.*, 2014). Além disso, foram obtidos cocristais de *N,N'*-diaril oxalamidas alternadas com moléculas de pentafluorfenol devido às interações de hidrogênio N-H \cdots O=C e O-H \cdots O=C e à estabilização através dos anéis aromáticos (PIOTRKOWSKA *et al.*, 2007).

Apesar da quantidade de dados relevantes apresentados na literatura, há lacunas no que tange a compreensão e quantificação da contribuição direta de ligações de hidrogênio robustas e interações $\pi\cdots\pi$ na formação de cocristais e seu impacto na estrutura da rede cristalina. Os estudos acima relacionados estão focalizados, em sua maioria, em descrições geométricas da interação intermolecular, através do uso de *synthons* ou *motifs*.

Portanto, há a necessidade de construir novos modelos de análise que formem de maneira isolada as ligações de hidrogênio e interações $\pi\cdots\pi$, diminuindo a interferência das demais contribuições. Portanto, pequenas moléculas como os derivados de benzamida são modelos adequados e altamente apreciados para estes estudos (BHANDARY; CHOPRA, 2018; KAZIM; SIEGLER; LECTKA, 2020; MONDAL *et al.*, 2017; OLSZEWSKA *et al.*, 2016; PANINI; CHOPRA, 2014). Pode ser constatado que pequenas mudanças estruturais levam a importantes alterações nos comportamentos supramoleculares nestes sistemas, impulsionando seu uso.

2.5.2 Polimorfismo e diamidas

Polimorfismo é o nome dado ao fenômeno onde um composto pode existir em mais de um arranjo cristalino no estado sólido (CRUZ-CABEZA; REUTZEL-EDENS; BERNSTEIN, 2015). A análise estrutural de cristais é a ferramenta definitiva para a identificação precisa de diferenças em polimorfos. Os polimorfos podem ser classificados em dois principais tipos; (i) conformacional e (ii) polimorfo de empacotamento (CRUZ-CABEZA; BERNSTEIN, 2014). O polimorfismo conformacional corresponde a existência de diferentes confôrmeros da mesma

molécula em um sólido cristalino, já o segundo corresponde a um empacotamento que ocorre quando uma única conformação molecular leva a diferentes estruturas tridimensionais.

Este tópico tem apresentado grande interesse na pesquisa, pois esta característica estrutural afeta diretamente propriedades como a solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade e hábito cristalino de fármacos (HILFIKER; RAUMER, 2018). As diferentes propriedades físico-químicas dependem dos arranjos cristalinos, que são gerados pela competição entre interações intermoleculares e topologia molecular, visando o preenchimento máximo de espaço e as maiores estabilizações. Apesar dos recentes avanços neste campo, polimorfos ainda tem diversas questões a serem investigadas, considerando formas de obtenção, predição e relações estrutura-propriedade (CRUZ-CABEZA; FEEDER; DAVEY, 2020).

Considerando a gama de formas cristalinas que podem ser obtidas de moléculas orgânicas, as ligações de hidrogênio desempenham um papel fundamental nesse cenário. A direcionalidade e a complementaridade dos sólidos podem ser projetadas através da escolha dos grupos participantes das ligações de hidrogênio. Neste contexto, as amidas são modelos importantes para estudar estes comportamentos, uma vez que possuem auto-complementaridade devido a possuírem grupo doador (NH) e um grupo aceptor (C=O) de ligações de hidrogênio de considerável força intermolecular. Uma vez que as poliamidas geralmente formam redes complexas (MOTHERWELL; SHIELDS; ALLEN, 2000), abordagens tem sido necessárias para entender seu estudo. Com a introdução de variados substituintes nas estruturas, ocorre uma maior competição entre os sítios-chave e novas possibilidades de empacotamentos estão disponíveis. Nesse contexto, os *synthons* são novamente empregados no reconhecimento supramolecular em polimorfos contendo amidas (MUKHERJEE *et al.*, 2013).

Modelos para estudos de efeitos, como o bloco construtor da oxalamida tem sido explorado como unidade para construção de ligações de hidrogênio robustas (COE *et al.*, 1997). Geralmente, as estruturas contendo diamidas formam arquiteturas supramoleculares que dependem diretamente das substituições nas cadeias laterais. Grupos laterais como piridil podem direcionar a obtenção de cocristais (DEHAVEN *et al.*, 2019), em especial devido a competições entre interações $\text{amida-N-H}\cdots\text{N}_{\text{piridil}}$ e $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}_{\text{amida}}$ (TIEKINK, 2017). Diamidas também geram formas polimórficas que podem ser atribuídas a competições entre amidas-ácidos carboxílicos (COE *et al.*, 1997), influência do substituinte CF_3 em anel aromático (BHANDARY; PANINI; CHOPRA, 2019; JOTANI *et al.*, 2016), e quando participam como agentes nucleadores de material polimérico (YANG *et al.*, 2017).

Grupos volumosos de adamantano nas cadeias laterais das moléculas impedem a ligação intermolecular de hidrogênio entre unidades centrais de oxalamida (BASARIĆ *et al.*, 2007; DŽOLIĆ *et al.*, 2008), também representando uma estratégia de empacotamento. Além disso, a interação aril-perfluoroaril também é uma possibilidade para complementar as ligações entre unidades de oxalamida (BASARIĆ *et al.*, 2007).

Pode-se ressaltar que tanto a formação das ligações mais importantes nesses sistemas, quanto modificações estruturas nas cadeias laterais e o impedimento das interações por fatores topológicos tem grande apreço neste campo de estudo, novamente impulsionando avanços na área do estudo de polimorfos.

2.5.3 Isoxazol

Moléculas contendo anel isoxazol não são tão exploradas dentro da engenharia de cristais. Porém, dentro dos exemplos disponíveis, as amidas contendo anéis isoxazol são investigadas como aplicações farmacológicas (KAUTHALE *et al.*, 2018; SU *et al.*, 2020). A autoassociação de estruturas contendo amida, isoxazol e unidades de benzotiazol, mostram uma preferência por dímeros fechados com interações $\text{NH}\cdots\text{N}$ entre amida e partes de tiazol, além de ausência de ligações de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, típicas de amidas (MAHESHA *et al.*, 2021).

O sítio mais básico do anel isoxazol é o nitrogênio, cujo único par de elétrons está livremente disponível para interagir com prótons disponíveis (KAUR; KHANNA; KAUR, 2010). Dado que o anel isoxazol é conhecido por ser um aceptor de ligação de hidrogênio, sua inserção em moléculas de interesse pode torná-lo capaz de reconhecimento molecular. Há aproximadamente 8 anos, o grupo de pesquisa NUQUIMHE publicou o primeiro artigo na área de química supramolecular contendo o heterociclo isoxazol (MARTINS *et al.*, 2014). Desde esse marco, seu estudo ainda continua com grande interesse, visto que existem poucos relatos na literatura envolvendo essa estrutura.

O estudo de estruturas que podem competir entre si é de importância para a geração de um *know-how* do comportamento dessas moléculas. Entretanto, uma abordagem completa se faz necessária, uma vez que o estudo apenas destes sítios e exclusão de todo ambiente supramolecular pode esconder respostas importantes nas questões levantadas sobre o empacotamento dos sólidos. Novamente, é proposto nessa tese a investigação das fortes interações, do empacotamento estudado como um todo. Uma importante pergunta pode ser

levantada e será respondida no desenvolvimento desta tese. Quais interações são capazes de competir com as robustas fitas de hidrogênio classicamente formadas?

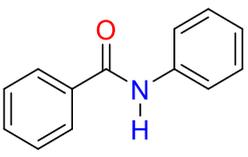
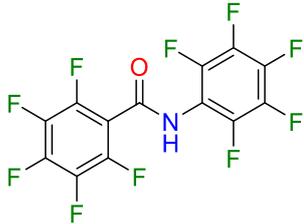
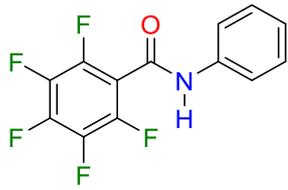
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

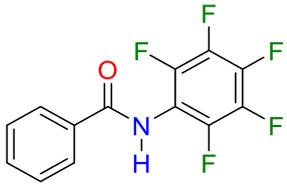
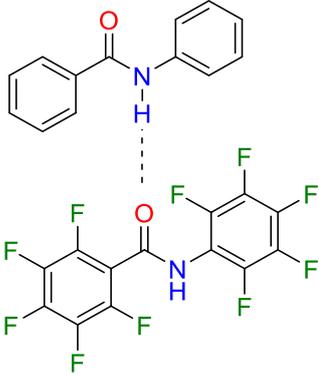
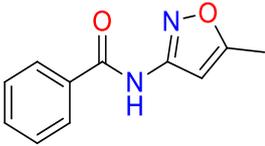
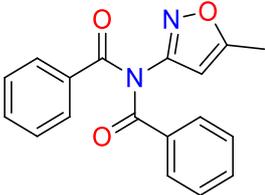
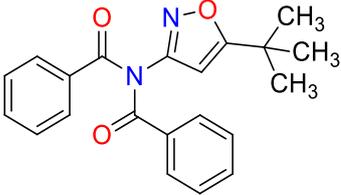
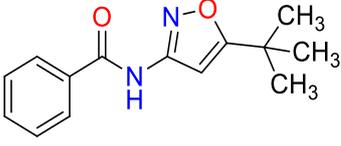
Esta seção está dividida em três capítulos principais. O Capítulo I propõe-se a explicar a formação de um co cristal e a autoassociação de seus monocomponentes, em uma série contendo apenas *N*-arilbenzamidias capazes de interações doador-aceptor entre fenil e perfluorfenil. O capítulo II envolve as mudanças no empacotamento decorrente de mudanças estruturais em compostos derivados da *N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzamidia. Já o capítulo III aborda a investigação de polimorfos e um solvato de uma molécula de *N*¹,*N*³-bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida em perspectiva molecular e supramolecular.

3.1 NUMERAÇÃO, NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS E DADOS ESTRUTURAIS

Na Tabela 1, são apresentadas as numerações, estruturas e respectivas nomenclaturas para os compostos utilizados nesta tese. Os heteroátomos estão destacados nas estruturas. Já na Tabela 2 são apresentados os dados cristalográficos, solventes de obtenção e dados estruturais retirados do cluster supramolecular.

Tabela 1 – Numeração, estrutura e nomenclatura da série de amidias aromáticas utilizadas nesta tese.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		<i>N</i> -fenilbenzamidia
2		2,3,4,5,6-pentafluor- <i>N</i> -(perfluorfenil)benzamidia
3		2,3,4,5,6-pentafluor- <i>N</i> -fenilbenzamidia

4		<i>N</i> -(perfluorfenil)benzamida
12		Cocrystal 1 + 2
5		<i>N</i> -(5-metilisoxazol-3-il)benzamida
6		<i>N</i> -benzoil- <i>N</i> -(5-metilisoxazol-3-il)benzamida
7		<i>N</i> -benzoil- <i>N</i> -(5-(<i>tert</i> -butil)isoxazol-3-il)benzamida
8		<i>N</i> -(5-(<i>tert</i> -butil)isoxazol-3-il)benzamida
9		<i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida

10		<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -bis(5-metilisoxazol-3-il)oxalamida
11		<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida

Tabela 2 – Dados estruturais para os compostos apresentados nesta tese.

Composto	Número CSD	Solvente de Cristalização	Z / Z'	N	C _{cluster}	G _{cluster}
1	965773 (WANG <i>et al.</i> , 2014)	-	2 / 1	14	276,52	-62,96
2	2121453	clorofórmio	2 / 2	14	335,83	-47,62
3	965775 (WANG <i>et al.</i> , 2014)	-	4 / 1	16	313,78	-52,32
4	110199 (SOPKOVA <i>et al.</i> , 2001)	-	4 / 1	16	311,72	-51,10
12	2121454	clorofórmio	4 / 2	-	-	-
12H	-	-	-	14 (6H + 8F)	286,03	-53,35
12F	-	-	-	14 (6F + 8H)	320,85	-54,19
5	^a	etanol	4 / 1	14	275,33	-56,80
6	^a	etanol	4 / 1	14	393,08	-69,07
7	^a	etanol	2 / 1	16	451,16	-77,07
8	^a	etanol	8 / 1	15	330,97	-65,84
9	238807 (PAVLOVIĆ; TRALIĆ-KULENOVIĆ; POPOVIĆ, 2004)	-	8 / 1	16	264,5	-50,32
10	^a	etanol	2 / 0,5	14	306,30	-64,14
11I	^a	piridina	2 / 1	15	326,95	-74,75
11II	^a	<i>N,N</i> -dimetilformamida	2 / 0,5	16	334,00	-79,00
11III-DMSO	^a	DMSO	4 / 2	18	328,03	-79,61

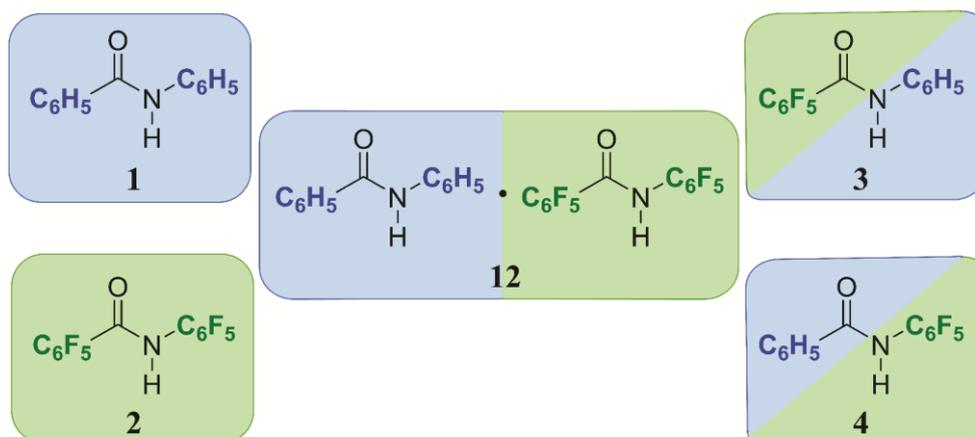
^a Estruturas não depositadas no CSD até a conclusão desta tese.

3.2 CAPÍTULO I – EFEITO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E INTERAÇÕES $\Pi \cdots \Pi$ NA CRISTALIZAÇÃO DE AMIDAS CONTENDO FENIL-PERFLUOROFENIL: ENTENDENDO A ASSOCIAÇÃO DE UM COCRISTAL

3.2.1 Escolha dos compostos e apresentação molecular

Foram escolhidos quatro compostos como modelos moleculares compreendendo amidas que possuem fenil e/ou perfluorfenil e um cocrystal obtido a partir de dois desses coformadores. A delimitação das estruturas químicas estudadas é apresentada na Figura 5. Os compostos **1-4** foram estudados quanto à sua autoassociação e comparados com o cocrystal (**12**), que tem **1** e **2** como coformadores. Os compostos **3** e **4** foram escolhidos como compostos intermediários (fenil-perfluorfenil de lados opostos na estrutura) para comparações moleculares e supramoleculares com os demais.

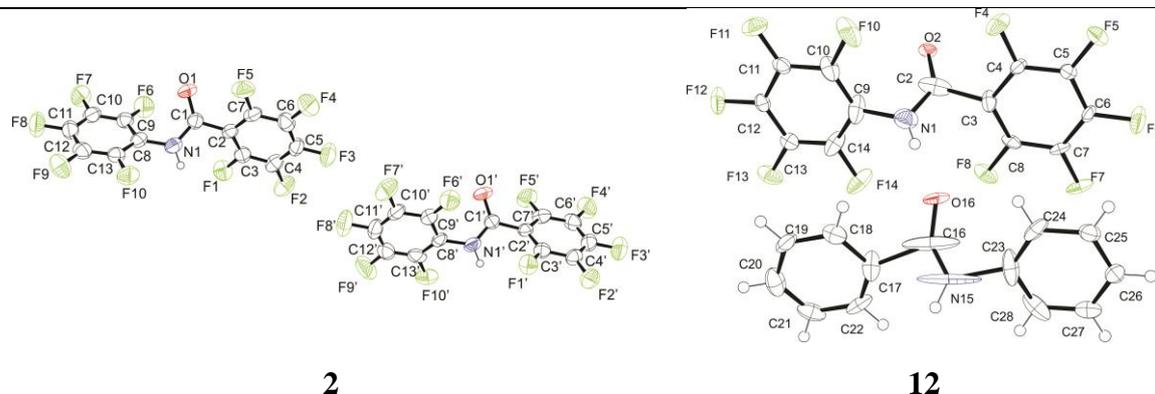
Figura 5 – Estruturas químicas das *N*-arilbenzamidias **1-4** e o cocrystal **12**.



Fonte: o autor.

Três estruturas cristalinas estavam disponíveis no banco de estruturas CSD com os seguintes números: 965773 (WANG *et al.*, 2014) (**1**), 965775 (WANG *et al.*, 2014) (**3**) e 110199 (SOPKOVA *et al.*, 2001) (**4**). As outras duas estruturas foram obtidas por evaporação lenta do solvente, resultando em cristais adequados para difração de raios X. O composto **2** cristalizou em um grupo espacial triclinico ($P1$) com $Z' = 2$. Já o cocrystal (**12**) cristalizou no grupo espacial monoclinico ($P2_1$). Os diagramas ORTEP das novas estruturas são mostrados na Figura 6 e os dados cristalográficos são apresentados no Apêndice B, Tabela 9.

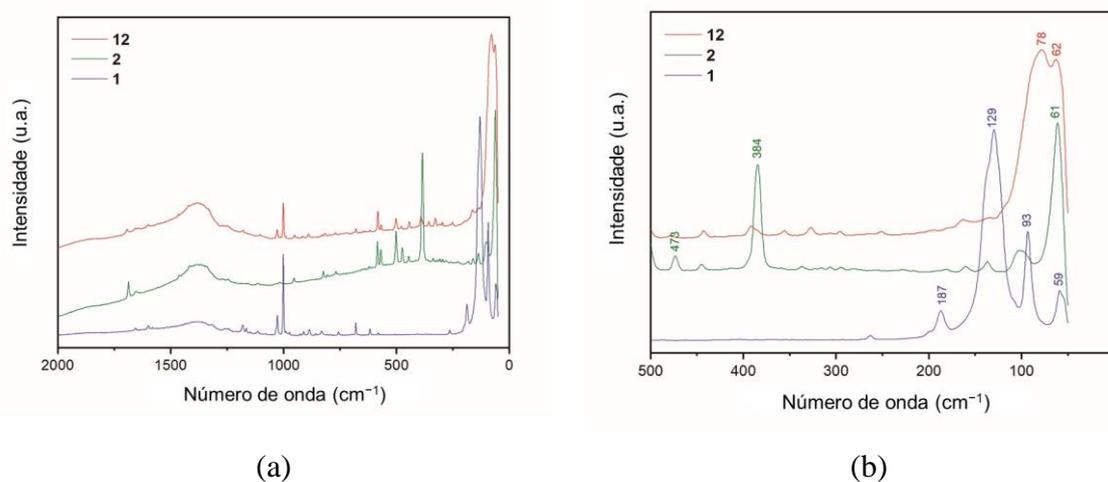
Figura 6 – Diagrama ORTEP dos compostos **2** ($Z' = 2$) e **12** (cocrystal). Parâmetro de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Números de depósito no CSD: 2121453 (**2**) e 2121454 (**12**).



Fonte: o autor.

A técnica de espectroscopia Raman foi usada para comparar os espectros dos coformadores e o cocrystal (Figura 7(a)). Os coformadores possuem bandas em diferentes regiões, o que permite a distinção entre eles. O coformador **1** mostrou bandas características em 1027, 1000, 679, 187, 129 e 93 cm^{-1} , enquanto o coformador **2** apresentou bandas em 583, 588, 501, 473, 384 e 61 cm^{-1} . O cocrystal **12** possui um espectro que contém quase todas as bandas dos dois coformadores, com pequenas mudanças de frequência e mudanças significativas de intensidade das bandas. Apresenta poucas bandas novas, como em 78 cm^{-1} , e o desaparecimento de uma banda intensa em 129 cm^{-1} (referente a **1**) e 384 cm^{-1} (referente a **2**), Figura 7(b). Os espectros individuais são mostrados no Apêndice A, Figuras 54-56.

Figura 7 – Espectros Raman de (a) monocristais de **1** e **2** (autoassociação) e monocristais de **12** (heteroassociação). (b) Expansão na região do espectro de 0–500 cm^{-1} . Os dados foram coletados no comprimento de onda de 785 nm.

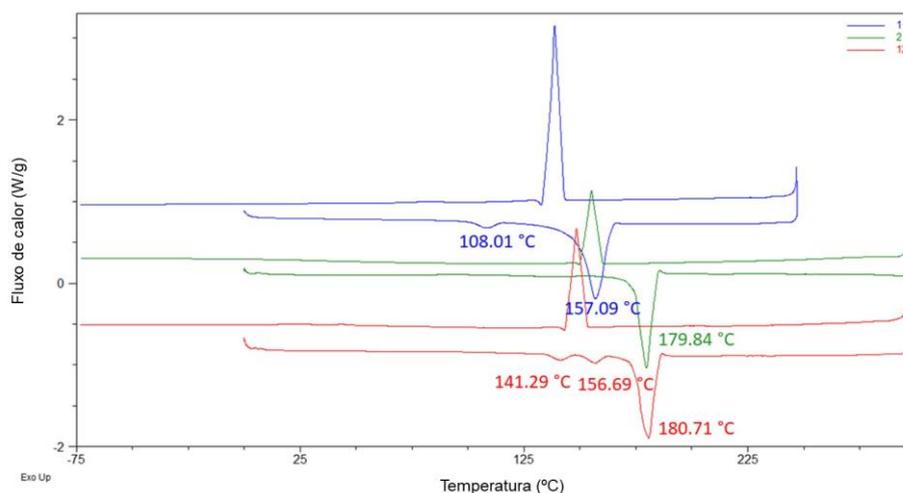


Fonte: o autor.

Os cristais dos componentes **1** e **2** e o cocrystal **12** foram submetidos à caracterização térmica através de experimentos de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC). Os cristais exibiram eventos térmicos característicos, e são mostrados na Figura 8. O composto **1** exibiu um pico endotérmico em 108,01 °C ($T_{\text{onset}} = 101,95$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 0,31$ kcal mol⁻¹) que poderia representar uma alteração morfológica e fusão em 157,09 °C ($T_{\text{onset}} = 149,37$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 5,30$ kcal mol⁻¹). O composto **2** exibiu um pico endotérmico a 179,84 °C ($T_{\text{onset}} = 174,05$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 7,62$ kcal mol⁻¹). O cocrystal **12** apresentou uma nova alteração morfológica em 141,29 °C, ($T_{\text{onset}} = 135,23$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 0,76$ kcal mol⁻¹) e ambos picos endotérmicos característicos dos coformadores em 156,69 °C ($T_{\text{onset}} = 151,01$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 0,28$ kcal mol⁻¹) e 180,71 °C ($T_{\text{onset}} = 174,56$ °C, $\Delta_{\text{fus}}H_{\text{m}}^{\circ} = 7,63$ kcal mol⁻¹).

Em um cocrystal semelhante de *N,N'*-difênilureias, os autores relataram que não ocorreram alterações nos eventos térmicos observados em comparação com os coformadores (YAMASAKI *et al.*, 2017).

Figura 8 – Sobreposição dos termogramas de DSC dos coformadores **1** (azul) e **2** (verde) e o cocrystal **12** (vermelho).



Fonte: o autor.

Após a caracterização do cocrystal, as diferenças entre os compostos escolhidos foram avaliadas em nível molecular. A Tabela 3 mostra comparações considerando dados energéticos e geométricos. As alterações conformacionais foram analisadas entre as moléculas na autoassociação de **1** e **2** e na heteroassociação, onde as moléculas **12H** (fenil) e **12F** (pentafluorofenil) se referem a cada coformador dentro do cristal. Tendências similares para os dados experimentais (DE) foram observadas para ambas as formas onde os valores de τ_1

mudaram ligeiramente, mostrando que a posição do anel é mantida no cocrystal, e os valores de τ_2 revelam que o anel adota uma direção oposta em relação à ligação amida. O coformador **2** adota uma forma quase perpendicular (τ_3 de 85°) e o **1** adota uma estrutura molecular torcida (τ_3 de 63°), que é diferente da planaridade de **12F** (τ_3 de 2°) e **12H** (τ_3 de 8°) presente no cocrystal.

Para **4** e **3**, que contêm anéis fenil e perfluorofenil na mesma molécula, os ângulos considerando os anéis fenil têm valores semelhantes aos respectivos anéis dos coformadores **1** ($33\text{--}29^\circ$ para τ_1 e $145\text{--}146^\circ$ para τ_2). Por outro lado, os anéis perfluorados apresentaram maior desvio quando comparados ao coformador **2** ($141\text{--}75^\circ$ para τ_1 e $54\text{--}119^\circ$ para τ_2). As moléculas de **3** e **4** também adotaram conformação torcida entre anéis (τ_3 de 75° e 90° , respectivamente), como observado em **1** e **2**.

Em resumo, foi observada uma tendência de perpendicularidade entre os anéis na autoassociação dos compostos **1-4**, com valores de τ_3 variando de 63° a 90° e maior flexibilidade do anel próximo ao NH da porção amida. Por outro lado, o **12H** e o **12F** apresentaram planaridade entre os anéis (8° e 2° , respectivamente). A Tabela 3 mostra a sobreposição de todos os compostos para exibir graficamente as diferenças descritas.

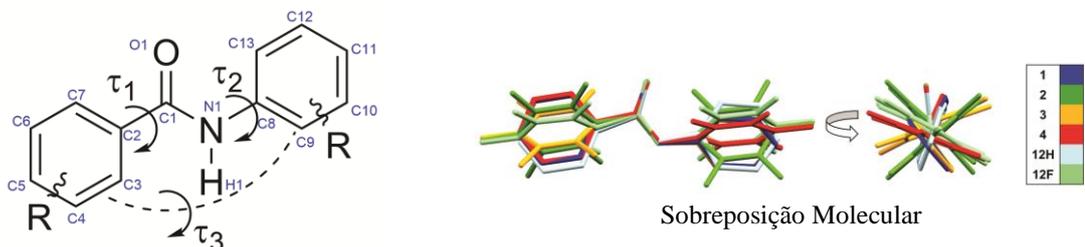
Uma análise usando QTAIM foi realizada para investigar as interações intramoleculares em compostos contendo amidas e anéis aromáticos. Assim, o arranjo dos compostos revelou interações de seis membros e interações entre o oxigênio da carbonila ou NH da amida e o átomo 2-H ou 2-F no anel oposto. Dentro desse contexto, análise da densidade eletrônica (ρ) no ponto crítico de ligação (BCP) nos caminhos de interação foi realizado para quantificar as interações analisadas. A energia das ligações de hidrogênio intramoleculares e outras interações fracas envolvendo os átomos de flúor foi calculada de acordo com Espinosa ($G_{\text{int}} = -0,5 \times V_{\text{BCP}}$) (ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998; MATA *et al.*, 2011) e é mostrada na Tabela 3. Interações intramoleculares semelhantes $\text{NH}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ e S) em derivados de amidas aromáticas foram investigadas na literatura, mostrando padrões de seis e cinco membros (WANG *et al.*, 2012).

As energias das interações intramoleculares variaram entre $-2,53$ e $-4,30$ kcal mol $^{-1}$. Os compostos **1** e **12H**, contendo fenil, apresentaram interações $\text{C13H}\cdots\text{O1}$ com energias de interação de $-2,95$ e $-3,34$ kcal mol $^{-1}$, respectivamente. Esses valores semelhantes mostram que a formação de cocrystal não teve efeito sobre a interação intermolecular do tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$. O composto **3** também apresentou interação $\text{C13H}\cdots\text{O1}$ com energia de $-2,73$ kcal mol $^{-1}$. Os compostos contendo perfluorofenil, **2** e **12F**, apresentaram interação $\text{C13F}\cdots\text{O1}$ com energia de $-3,10$ kcal mol $^{-1}$ para ambos cristais. Entretanto, para esses compostos, a formação do

cocrystal não apresentou interações $C7F\cdots O1$ e $C3F\cdots N1$ como foi observado em **2** e ausente em **12F**. O composto **4** também apresentou a interação $C13F\cdots O1$ com $-2,53$ kcal mol⁻¹.

Além dos dados experimentais (DE) obtidos a partir da rede cristalina, buscou-se investigar as mudanças estruturais comparando-as com dados teóricos (DT), considerando as estruturas otimizadas no vácuo. Esta comparação destaca a importância de manter a geometria da rede cristalina em qualquer estudo. Sem a influência das moléculas vizinhas, os ângulos entre o grupo amida e os anéis aromáticos mudaram para valores ótimos (maior estabilização) nesta classe de compostos. As estruturas otimizadas são mostradas no Apêndice B, Figura 57. A comparação entre DE e DT na Tabela 3 mostra que os ângulos diedros τ_1 , τ_2 e τ_3 mudaram ligeiramente para os compostos **2**, **3** e **4**. O composto **1** apresentou uma mudança significativa nos ângulos diedros τ_2 e τ_3 , tendendo a planaridade, enquanto os outros compostos tenderam para uma perpendicularidade entre anéis. Considerando todos os dados, τ_1 apresentou 8%, τ_2 7% e τ_3 15% de diferença ao comparar os valores de DE e DT totais.

Tabela 3 – Dados moleculares de ângulos diedros, planos, sobreposição^a, distâncias e interações intramoleculares de DE e DT dos compostos **1-4** e cocrystal **12**.



R = H_nF_(5-n), onde n = 0 ou 5

Comp.	τ_1^b		τ_2^b		τ_3^b		Interações Intramoleculares	Energia ^c		Distância ^d	
	DE ^e	DT ^e	DE ^e	DT ^e	DE ^e	DT ^e		DE ^e	DT ^e	DE ^e	DT ^e
1	33	26	146	177	63	28	$C13H\cdots O1$ $C3H\cdots H1N1$	-2,95 ...	-4,63 -2,79	2,45 ...	2,19 2,05
2	141	142	54	57	85	84	$C7F\cdots O1$ $C13F\cdots O1$ $C3F\cdots N1$	-4,30 -3,10 -2,78	... -2,88 -3,34	2,66 2,81 2,84	... 2,82 2,78
3	75	50	145	176	75	44	$C3F\cdots N1$ $C13H\cdots O1$... -2,73	-3,38 -4,47	... 2,48	2,84 2,20
4	29	20	119	121	90	75	$C13F\cdots O1$	-2,53	-2,96	2,90	2,81
12H	36	...	24	...	8	...	$C13H\cdots O1$	-3,34	...	2,41	...
12F	128	...	120	...	2	...	$C13F\cdots O1$	-3,10	...	2,79	...

^a O grupo amida (O-C-N) foi considerado como a porção fixa das moléculas. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ^b Os valores de τ_1 , τ_2 e τ_3 são dados em graus (°). ^c Em kcal mol⁻¹. ^d Em Å². ^e DE (dados experimentais), DT (dados teóricos obtidos em nível de teoria ω B97XD/cc-pVDZ). Todas as geometrias otimizadas foram verificadas como pontos de mínimo da superfície de energia potencial. As cores verde e azul representam anéis perfluorados e fenil, respectivamente. Fonte: o autor.

A comparação das energias das interações obtidas de DE e DT mostra que mesmo pequenas mudanças na estrutura afetam consideravelmente a energia entre as interações intramoleculares. Isso é observado através da interação C13H...O1 de **1**, onde a diferença entre as energias é de cerca de 1,68 kcal mol⁻¹, assim como C3F...N1 em **2** com diferença de 0,56 kcal mol⁻¹. Pequenas mudanças nas distâncias entre os átomos também foram observadas. Apesar das semelhanças nos ângulos diedros entre DE e DT de **2**, mudanças significativas ocorrem nas interações intramoleculares, revelando que a interação mais forte C7F...O1 presente no DE ausenta-se no DT. Os efeitos da otimização molecular sobre as interações são ainda mais significativos para os compostos **3** e **4**, mostrando a importância de manter a geometria da rede cristalina em estudos futuros.

Foi proposta uma correlação entre energia e distância dos átomos envolvidos nas interações intramoleculares, incluindo DE e DT (ver Apêndice B, Figura 58). Duas tendências foram observadas, uma envolvendo interações de hidrogênio (H...O) e outra para interações envolvendo átomos de flúor (F...O e F...N), com valores de reta de $R = 0,99$ e $R = 0,91$, respectivamente. Assim, foram observadas 10 interações intramoleculares formando padrões de seis membros e 4 de cinco membros com boa correlação entre energia e distância.

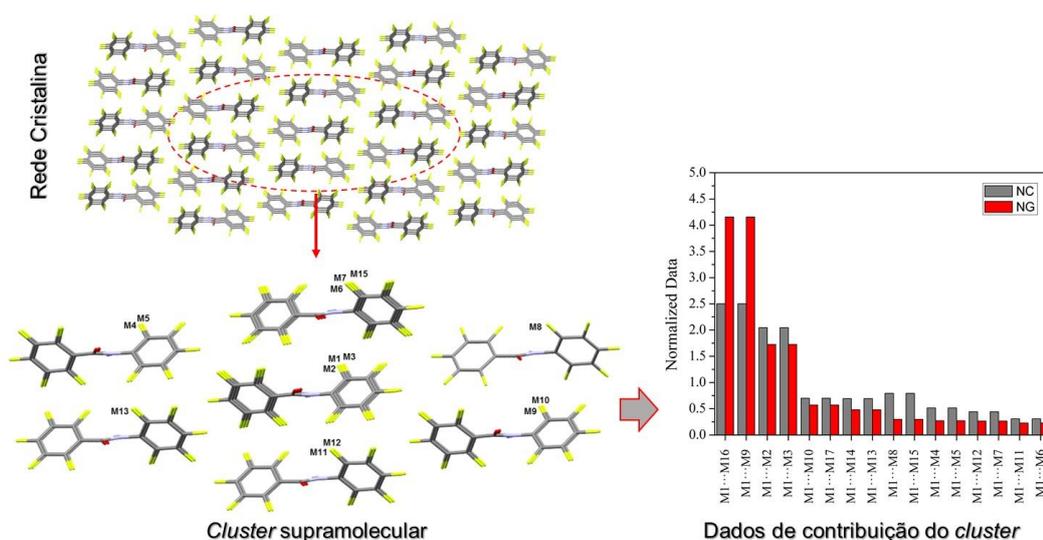
Posteriormente, foi realizada uma comparação entre a abordagem utilizada por Espinosa (método 1) e uma segunda abordagem proposta por Afonin ($G_{\text{int}} = |V_{\text{BCP}}| \times 0,277 - 0,45$) (AFONIN; VASHCHENKO; SIGALOV, 2016) (método 2) para obtenção das energias das interações intramoleculares. Segundo argumentado pelo autor, as equações obtidas através do método 1 representam valores superestimados para as energias das interações, por envolver uma aproximação mais simplista. Assim, aplicou-se o método 2 e foi observada uma variação média de 0,93 kcal mol⁻¹ entre as energias das interações intramoleculares considerando todas as interações para DE e 1,11 kcal mol⁻¹ para DT (ver Apêndice B, Figura 76). Conclui-se que existe uma diferença de aproximadamente 1 kcal mol⁻¹ entre os dois métodos, contudo, não comprometendo a discussão e nem a ordem de importância das interações apresentadas nesta tese.

Em geral, pôde-se observar que as moléculas apresentam maior estabilização energética por meio da otimização dos dados, como esperado. O conteúdo discutido sugere que a conformação molecular do cristal é o resultado da competição entre diferentes interações intra- e intermoleculares. Com base nessa premissa, uma abordagem supramolecular foi aplicada objetivando um entendimento completo das estruturas cristalinas e ainda visando responder questões sobre o comportamento desses compostos nas formas de hetero- e autoassociação.

3.2.2 Abordagem supramolecular e propostas de mecanismos de cristalização

A partir dos dados experimentais de difração de raios X, é proposto um estudo abrangente envolvendo autoassociação e heteroassociação das estruturas. Para isso, foi demarcado o *cluster* supramolecular. O número de moléculas MN que formam o *cluster* foi definido e dados de área de contato e energia de estabilização foram obtidas. Os dados normalizados foram hierarquicamente distribuídos em gráficos comparativos, o que nos permite entender o comportamento e/ou contribuição de cada molécula dentro do cristal e comparar os cristais. Assim, a Figura 9 resume a abordagem apresentada na Revisão da Literatura, sessão 2.3, usando o composto **2** como modelo. *Clusters* supramoleculares e os dados supramoleculares de todos os compostos são apresentados em detalhes no Apêndice B, Figuras 59–64 e Tabelas 10–15. Além disso, os gráficos de área de contato normalizada e energia de todos os compostos são mostrados no Apêndice B, Tabela 25.

Figura 9 – Resumo da abordagem supramolecular usando o composto **2** como modelo.



Fonte: o autor.

Os dados do número de coordenação molecular (N), área de contato total ($C_{cluster}$) e energia total de interação ($G_{cluster}$) para os compostos **1-4** e cocrystal **12** estão resumidos na Tabela 4. Os coformadores **1** e **2** mostraram $N = 14$, e esse mesmo valor foi observado para o cocrystal (**12H** e **12F**). Os compostos **3** e **4** com anéis perfluorofenil e fenil apresentaram valor maior, $N = 16$. É possível concluir que o número de moléculas no *cluster* não reflete diretamente os valores de C e G do *cluster*, pois **1** apresentou o maior $G_{cluster}$ e o menor $C_{cluster}$. Curiosamente, **2** apresentou o menor valor de $G_{cluster}$ dentro da série. Ambos os coformadores

apresentaram valores de energia intermediários dentro do cocrystal quanto à sua autoassociação, sendo diminuídos para **1** e aumentados para **2**.

Tabela 4 – Resumo dos dados do *cluster* supramolecular.

Composto	N ^a	C _{cluster} ^b	G _{cluster} ^c
1	14	276,52	-62,96
2	14	335,83	-47,62
3	16	313,78	-52,32
4	16	311,72	-51,10
12H	14 (6H + 8F)	286,03	-53,35
12F	14 (6F + 8H)	320,85	-54,19

^a Número de coordenação molecular. ^b Em Å², obtido da equação 2 (ver Revisão da Literatura). ^c Em kcal mol⁻¹, da equação 3 (ver Revisão da Literatura).

Com base na análise de dados normalizados (NC e NG), já foram publicados propostas de mecanismos de cristalização para entender o processo de formação de cristais de trizenos (MARTINS *et al.*, 2018), *N*-fenilacetamidas (PAGLIARI *et al.*, 2018), pirazóis (MARTINS *et al.*, 2019), bis-pirazóis (ZIMMER *et al.*, 2021), rotaxanos (ORLANDO *et al.*, 2019), quinolinas (P. COPETTI *et al.*, 2020), isoxazóis (MARTINS *et al.*, 2015) e bis-uréias (LOPES *et al.*, 2021).

A construção de uma proposta de mecanismo de cristalização envolve hierarquizar dímeros de *cluster* supramoleculares, considerando as energias de interação. Os dímeros mais energéticos devem interagir primeiro, formando pequenos blocos que, através de um processo de seleção baseado em maior estabilidade e maior possibilidade de cooperação com outros blocos, persistirão e formarão os primeiros agregados que dão origem ao protocristal. Estudos de espectroscopia de RMN mostraram que esses primeiros blocos já podem ser detectados ainda em solução (LOPES *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2015; MARTINS, M. A. P. *et al.*, 2017; P. COPETTI *et al.*, 2020; PAGLIARI *et al.*, 2018). Posteriormente, blocos maiores são formados até gerar redes tridimensionais com alta complexidade. Essa abordagem permite observar passo a passo os crescimentos de direção e destacar as principais interações envolvidas no processo.

A Figura 10 mostra os mecanismos de cristalização propostos para os compostos **1-4**. A estrutura supramolecular para **1** foi citada anteriormente em um artigo já publicado (PAGLIARI *et al.*, 2018), no entanto, o mecanismo de cristalização é reapresentado nesta tese para maior compreensão na discussão dos dados.

O estágio I do composto **1** se mostra essencial para a formação do cristal, uma vez que contém $N_{CG}\% = 81$, sendo a maior parte da área de contato e contribuição de energia em um único estágio (Figura 10). Esta etapa mostra a formação de fitas com dímeros ligados principalmente por interações $NH\cdots O=C$, com energia entre os dímeros $M1\cdots M2/M3$ de $-10,05 \text{ kcal mol}^{-1}$. Simultaneamente, as interações $CH\cdots\pi$ entre os anéis fenil prendem as fitas, levando à formação de camadas ainda no estágio I. A competição entre ambas interações, faz com que a direcionalidade seja dividida em ambas as direções. A estrutura **1** teve mais da metade das interações (59%) do tipo $CH\cdots\pi$ (Figura 11). Os anéis fenil direcionados entre si revelam a preferência por este tipo de conformação, em relação ao empilhamento dos anéis representado por interações $\pi\cdots\pi$ (8%). Essa preferência por $CH\cdots\pi$ versus interações $\pi\cdots\pi$ em anéis aromáticos é evidenciada na literatura (MARTINEZ; IVERSON, 2012). A interação $NH\cdots O=C$ contribui com 10% da energia total do *cluster* através de apenas dois caminhos de interação. As interações $CH\cdots O$, $\pi\cdots\pi$ e $CH\cdots HC$ também apresentam importância significativa na estabilização do *cluster*. No estágio II do mecanismo de cristalização, é apresentada a interação entre as camadas através de interações menos estabilizantes, levando a formação da rede cristalina tridimensional (3D). Enquanto o primeiro estágio é governado pelo fator energético $NG/NC = 1,12$, o segundo é impulsionado pelo fator topológico, com $NG/NC = 0,62$.

Os mecanismos para compostos **2-4** estão divididos em três estágios e diferem do **1** (dois estágios) uma vez que apresentam tipos distintos de interações com uma menor direcionalidade, ou seja, as diferenças energéticas entre os dímeros dentro das fitas e as etapas posteriores são maiores e por isso foram classificadas em três estágios, como se pode verificar nos dados normalizados no Apêndice B, Tabela 25.

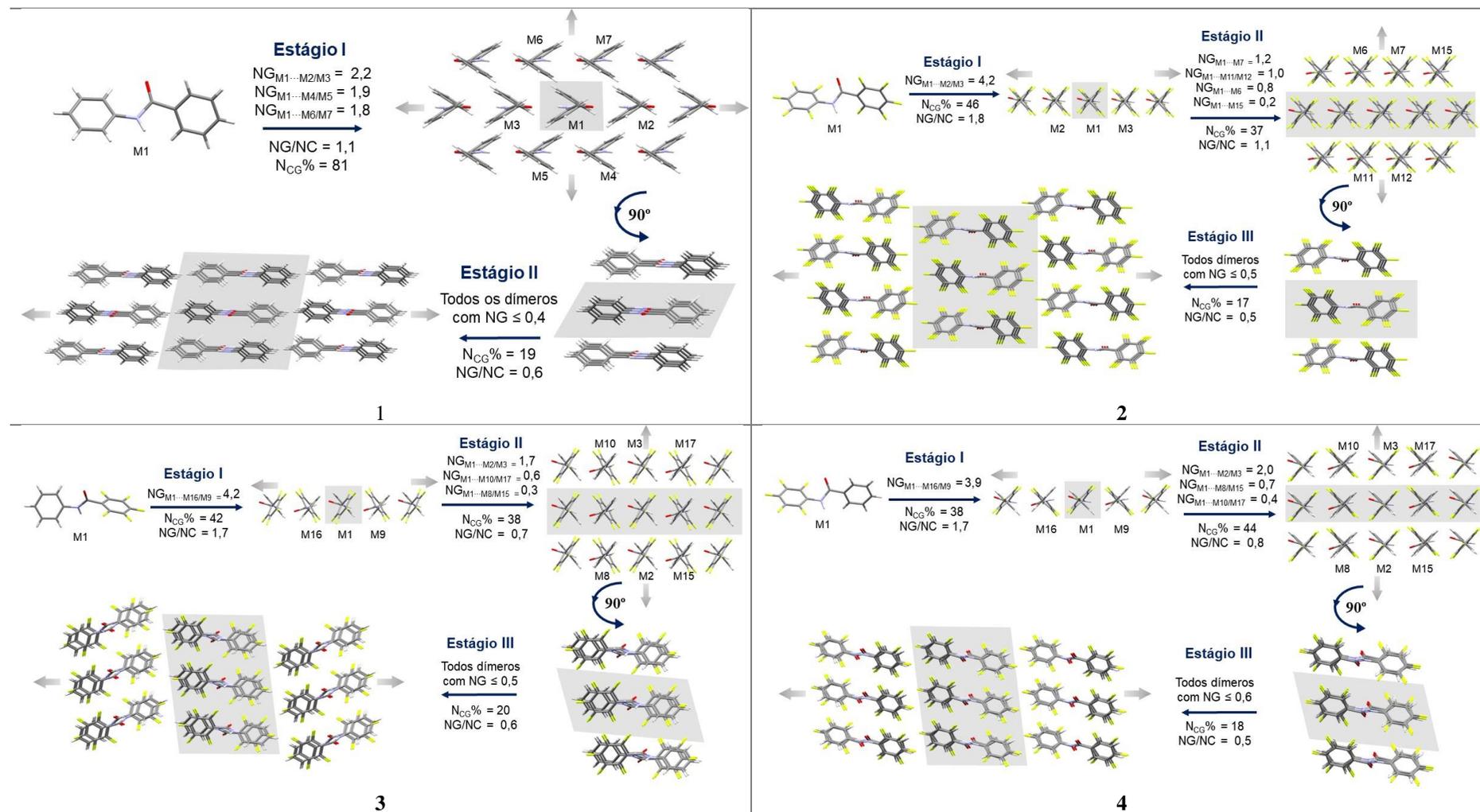
Para o composto **2**, ambos anéis perfluorados presentes na molécula conduziram a formações de fitas como estágio principal do mecanismo de cristalização. O estágio I tem aproximadamente metade da contribuição topológica e energética, com $N_{CG}\% = 46$, sendo altamente energético ($NG/NC=1,83$). Há cinco tipos de interações na estrutura **2** (Figura 11). Esse empacotamento apresenta uma contribuição significativa de 34% relativo às interações fortes de $NH\cdots O=C$ (duas interações de $-8,16 \text{ kcal mol}^{-1}$). Além disso, interações $\pi\cdots\pi$ contribuem significativamente com 13%. Considerando os outros três tipos de interações ($F\cdots F$, $O\cdots F$, e $F\cdots\pi$), vale destacar o grande número de contatos $F\cdots F$. Existem 19 caminhos de interação deste tipo (26%), de um total de 44 observados através da análise QTAIM. Apesar do elevado número de contatos, estas interações apresentam um carácter energeticamente fraco se comparadas com a contribuição de $O\cdots F$ ou $F\cdots\pi$ com apenas 4 e 5 caminhos de interação,

respectivamente. No entanto, são frequentemente ignoradas em estudos que se concentram apenas nas interações mais robustas devido a este caráter energeticamente mais fraco. Um número considerável de contatos acaba por ser quantitativamente importante, pois ajuda na estabilização dos cristais. As interações menos energéticas refletem os valores dos parâmetros observados nos estágios II e III do mecanismo da estrutura **2**. O estágio II está relacionado com a interação entre as fitas, levando a formação de camadas e o III representa as interações laterais das camadas, principalmente dirigida pelas interações envolvendo átomos de flúor, que conduzem a redes 3D.

As interações envolvendo flúor também contribuem para a estabilidade global do empacotamento cristalino de compostos semelhantes relatados na literatura, como *N*-fenilacetamidas e *N*-metilbenzamidas (PANINI; CHOPRA, 2013).

A formação de fitas únicas representa o estágio I do mecanismo de cristalização da estrutura **3** contendo perfluorfenil-fenil. Este processo é altamente energético, como se pode ver através do elevado valor de $NG/NC = 1,66$, representando quase metade do conteúdo total do *cluster* ($N_{CG}\% = 42$). A interação $NH \cdots O=C$ mostra uma contribuição significativa (32%) na estabilização do *cluster*, mostrado na Figura 11, que é representada por duas interações de $-8,36 \text{ kcal mol}^{-1}$. As interações $\pi \cdots \pi$ representam 16% do total das interações devido ao empilhamento antiparalelo adotado no empacotamento. O estágio II mostra a aproximação entre fitas formando camadas, também dirigidas por interações $\pi \cdots \pi$, e o estágio III representa a aproximação das camadas que conduzem à formação 3D. Ambos estágios são regidos pelo parâmetro topológico $NG/NC = 0,73$ e $0,64$, respectivamente. Os estágios após a formação inicial das fitas apresentam dímeros com pequenas contribuições energéticas, em comparação às primeiras. As principais interações envolvendo o átomo de flúor são $CH \cdots F$ e $F \cdots \pi$ com 18% e 11%, respectivamente. Há também 8% da contribuição do tipo $O \cdots \pi$ relacionada ao oxigênio carbonílico, ligeiramente direcionado ao anel fenil na fita formada.

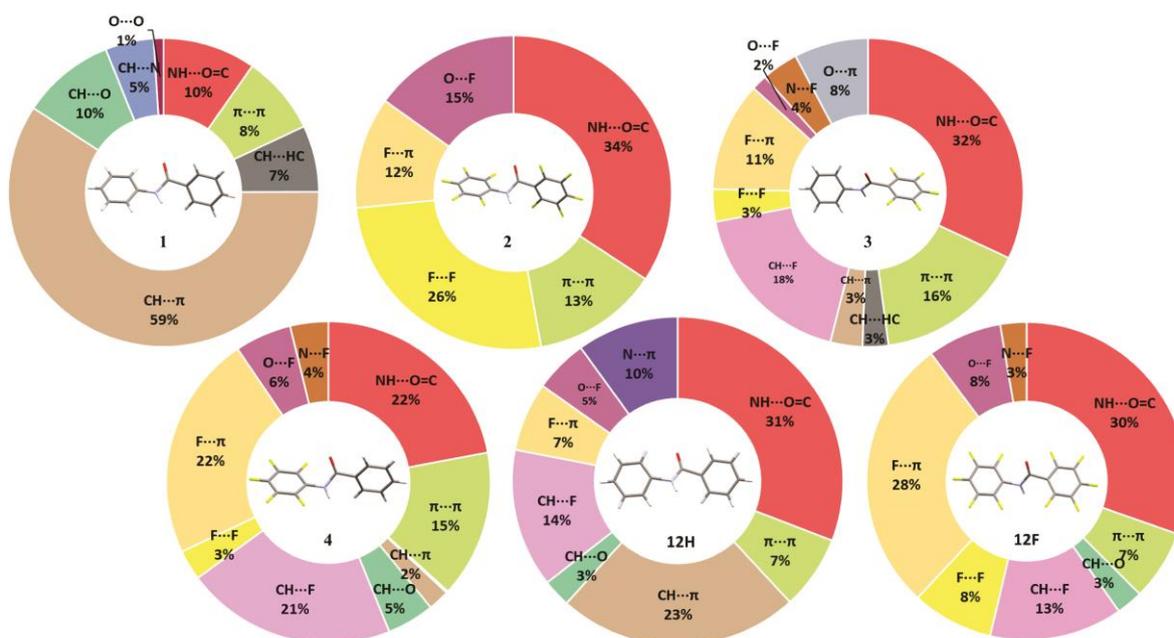
Figura 10 - Mecanismos de cristalização propostos para os compostos 1-4. A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada estágio indicam a direção do crescimento cristalino.



Fonte: o autor.

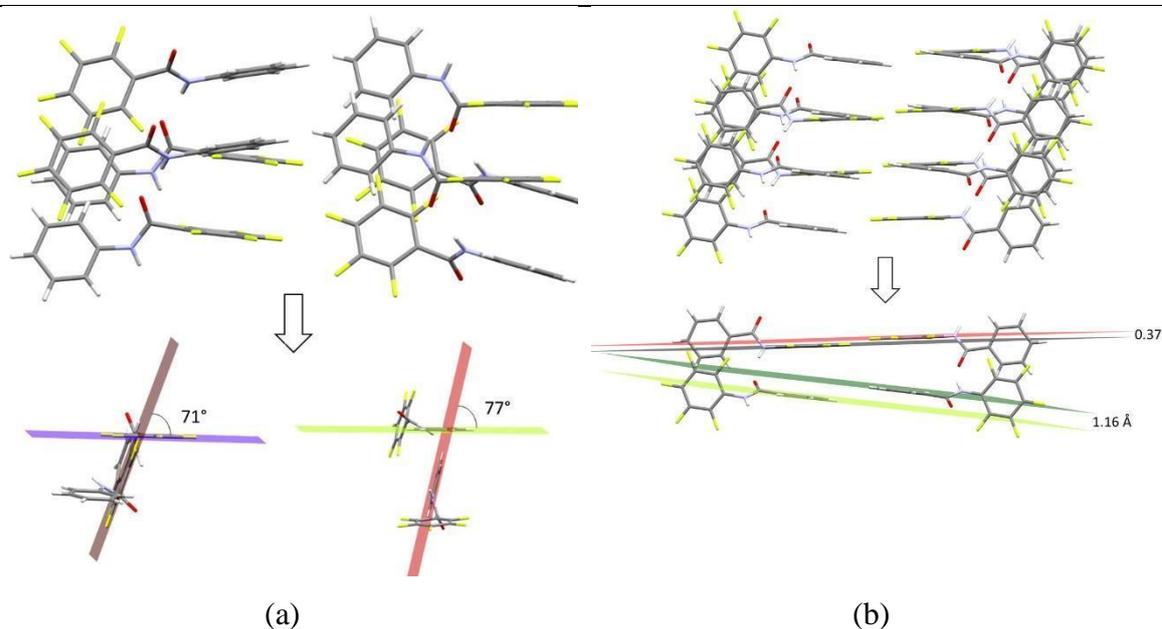
O composto **4**, que tem os anéis fenil-perfluorfenil opostos em relação ao composto **3**, apresentou um mecanismo semelhante ao anterior. A fita formada no estágio I tem uma contribuição significativa de $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ (22%) através de duas interações de $-5,63 \text{ kcal mol}^{-1}$. A menor contribuição energética desta interação é uma das principais diferenças em relação ao **3**. Contudo, a presença do dobro de contatos $\text{F}\cdots\pi$ (22%) é observado no mesmo empacotamento (Figura 11). O estágio II é representado pela ligação entre fitas, levando à formação de camadas. No empacotamento de ambos **3** e **4**, os dímeros $\text{M1}\cdots\text{M2/M3}$ são os mais energéticos, referindo-se a interações $\pi\cdots\pi$ deslocadas antiparalelas dentro das fitas. Em adição as fortes interações $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, a forma de aproximação das camadas no estágio III é uma das diferenças no crescimento cristalino entre **3** e **4**, como mostra a Figura 10. O empacotamento do **3** é representado pela posição perpendicular dos anéis na aproximação mostrada no estágio III (Figura 12). O ângulo entre os planos dos anéis é de aproximadamente 70° (perfluorfenil-perfluorfenil ou fenil-fenil), enquanto o empacotamento do composto **4** mostra uma posição paralela entre os mesmos anéis. Esta análise de dados mostra como pequenas alterações posicionais sobre grupamentos essenciais da molécula podem levar a importantes alterações na rede cristalina ou afetar a energia das ligações que ocorrem no estado sólido.

Figura 11 – Contribuição energética por tipo de interação obtida pela análise da QTAIM para os *clusters* dos compostos **1-4** e monômeros do cocrystal **12**.



Fonte: o autor.

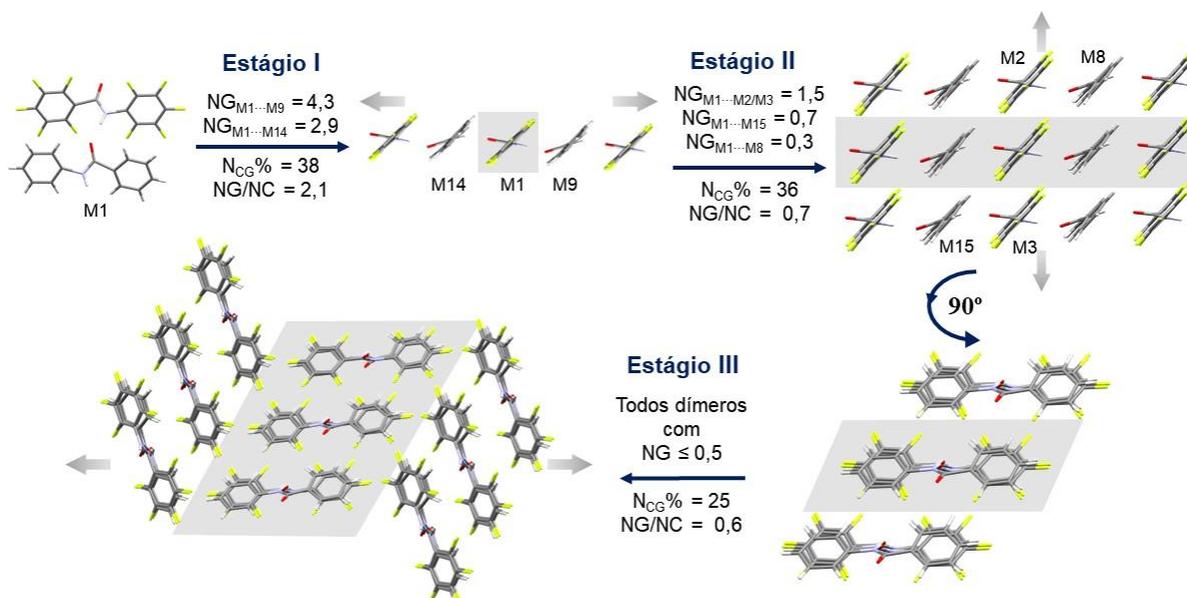
Figura 12 – Representação do empacotamento observado no estágio III dos mecanismos de cristalização dos compostos **3** e **4**. (a) mostra os anéis perpendiculares do composto **3** com ângulos entre planos de 71° (perfluorfenil) e 77° (fenil) e (b) mostra os anéis em posição paralela do composto **4** com distâncias entre planos de $0,37 \text{ \AA}$ (perfluorfenil) e $1,16 \text{ \AA}$ (fenil).



Fonte: o autor.

O mecanismo proposto para o cocrystal é representado na Figura 13, e foi construído considerando a molécula **12F** como M1, uma vez que ambos os *clusters* (considerando **12H** ou **12F** como M1) geraram dados semelhantes (ver Apêndice B, Figuras 63 e 64). Assim, o estágio I pode ser entendido como a formação de fitas intercalando moléculas **12F** e **12H**, com uma diferença energética significativa entre os dímeros. O dímero M1...M9 tem uma energia de estabilização de $-16,62 \text{ kcal mol}^{-1}$ (M1 como doador NH) enquanto o dímero M1...M14 tem uma energia menor de $-11,14 \text{ kcal mol}^{-1}$ (M1 comoceptor C=O). O parâmetro NG/NC = 2,05 revela que há o dobro da contribuição de energia nesse estágio. O estágio II consiste na interação entre as fitas, formando camadas e o estágio III representa a interação dessas camadas levando à estrutura 3D. Ambos os estágios são governados por fatores topológicos, semelhantes aos mecanismos anteriores (NG/NC = 0,66 e 0,63, respectivamente).

Figura 13 – Mecanismo de cristalização proposto para o cocrystal **12**. A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada estágio indicam a direção do crescimento cristalino.



Fonte: o autor.

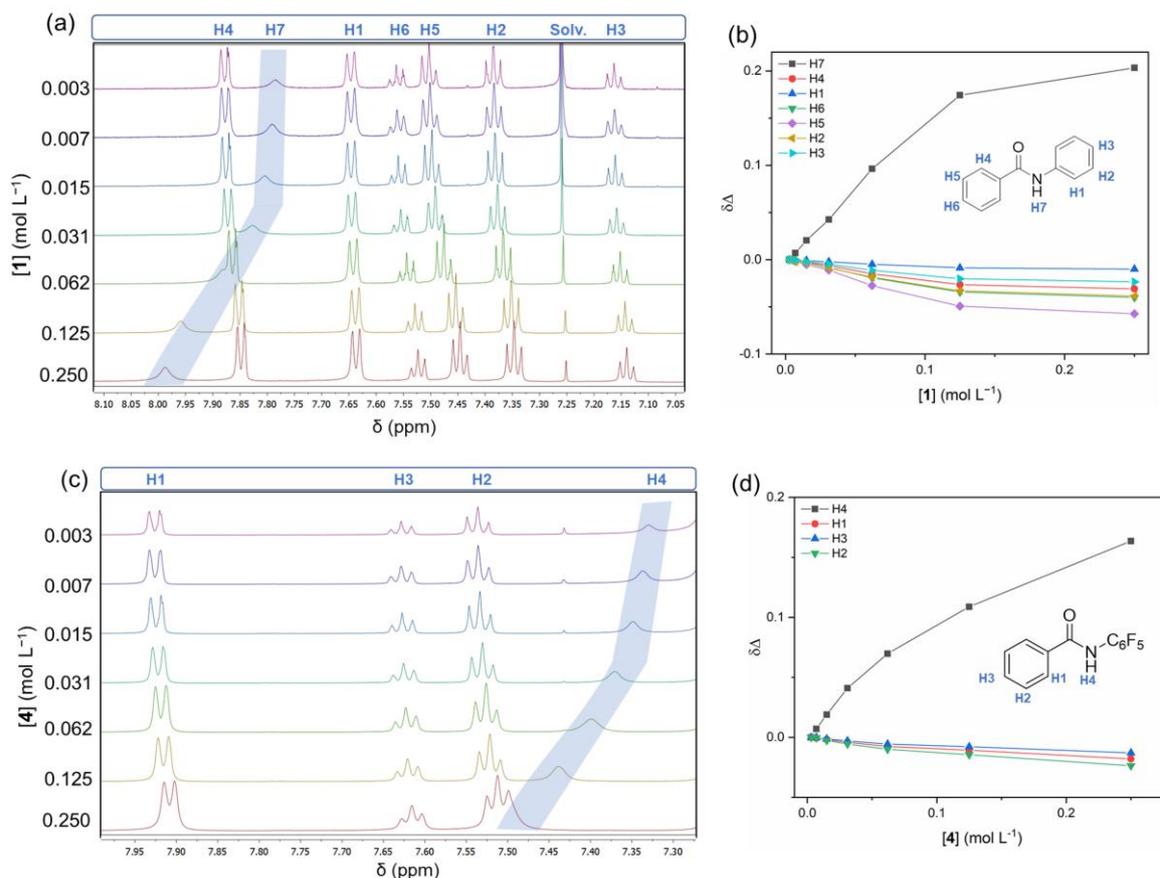
As interações de cada molécula do cocrystal são apresentadas separadamente para comparar com outras estruturas e a contribuição de cada coformador. Uma grande diversidade de interações é observada para cada uma delas (Figura 11). Ambas as estruturas **12F** e **12H** têm uma alta dependência das duas diferentes interações $NH \cdots O=C$, com energias de $-5,27 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-11,21 \text{ kcal mol}^{-1}$, representando 30 e 31% da contribuição total em seus *clusters*, respectivamente. A estrutura **12H** parece trazer uma "memória" de sua autoassociação (**1**), refletida nos 23% das interações $CH \cdots \pi$, provenientes das interações entre as moléculas **12H** na rede cristalina. Para a molécula **12F**, há um aumento substancial nas interações $F \cdots \pi$ em relação à autoassociação da estrutura **2**. Enquanto a **12F** apresentou 19 das 53 interações do tipo $F \cdots \pi$, no cristal **2**, observa-se a presença de apenas 5 das 44 interações. As outras interações das moléculas **12F** e **12H** mostram contribuições bastante semelhantes, entretanto, duas interações emergentes não foram observadas na autoassociação. **12F** apresenta interações $N \cdots F$ que são apenas observadas nos compostos mistos (**3** e **4**), além de uma contribuição significativa de interações $N \cdots \pi$ verificadas na estrutura **12H**. Os novos contatos de $N \cdots \pi$ são observados entre as moléculas **12H** na rede cristalina, com dois caminhos de interação de $-1,20 \text{ kcal mol}^{-1}$ e dois de $-1,45 \text{ kcal mol}^{-1}$. Estas interações estão relacionadas com o nitrogênio de amida e um anel fenil deslocado. Ainda, estas interações são mais fracas que as interações no complexo formamida-benzeno em relação ao átomo de nitrogênio do grupo

amida sobrepondo-se ao centróide do anel aromático, calculado com $-2,08 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IMAI *et al.*, 2009).

É possível observar na Figura 11 que o somatório percentual das ligações de hidrogênio em **1**, **2**, **3**, **4**, **12H** e **12F** é 91, 34, 56, 50, 71 e 46%, respectivamente. É razoável que o composto **1**, o qual apresenta o maior número de ligações de hidrogênio em potencial, apresente de fato o maior número de ligações. A média das ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas, nos compostos **1** e **2** é $(91 + 34)/2 = 62,5$, e nos compostos **12H** e **12F** é $(71 + 46)/2 = 58,5$, valores bem próximos tanto para os coformadores, quanto no cocrystal obtido.

Experimentos de variação de concentração de ^1H RMN podem ser utilizados para provar a organização das moléculas no estado sólido (HUNTER; MCCABE; SPITALERI, 2012; SPITALERI *et al.*, 2004). A fim de apoiar a hipótese apresentada anteriormente, foram realizados experimentos em solução para adquirir informações adicionais sobre os primeiros núcleos formados na nucleação do cristal (MARTINS *et al.*, 2019; P. COPETTI *et al.*, 2020; PAGLIARI *et al.*, 2018). A Figura 14 mostra as alterações nos deslocamentos químicos ($\Delta\delta$) dos sinais dos hidrogênios dos compostos **1** e **4**. Os sinais dos hidrogênios aromáticos mostram uma blindagem no deslocamento dos sinais. Em contraste, o próton NH apresenta uma desblindagem do sinal à medida que a concentração aumenta e pode ser melhor observado na Figura 14(b). O comportamento de **1** mostra que a anisotropia diamagnética dos anéis exerce uma maior influência sobre H5 e H6. Este tipo de interação reflete o empacotamento $\text{CH}\cdots\pi$ que ligam as fitas formadas, como mostrado na Figura 15. No caso de **4**, considerando as interações fenil/perfluorfenil, H2 e H1 mostram o maior deslocamento devido ao empilhamento $\pi\cdots\pi$ entre anéis (Figura 15), e H3 o que menos sente os efeitos, pois é responsável pelo estágio III do mecanismo (Figura 10), representado pelo empilhamento lateral das camadas formadas. Para todos os compostos, o deslocamento do NH mostra que as fitas também são formadas a partir dos primeiros núcleos em solução e mantidas no estado sólido, corroborando a hipótese apresentada (para ver **2** e **3**, Apêndice B, Figura 75).

Figura 14 – (a) Experimento de variação de concentração de ^1H RMN do composto **1** (superior) realizadas em CDCl_3 a 298 K e (b) correlação entre concentração e variação de concentração ($\Delta\delta$) dos hidrogênios de **1**. (c) e (d) mostram os mesmos experimentos relativos ao composto **4**.



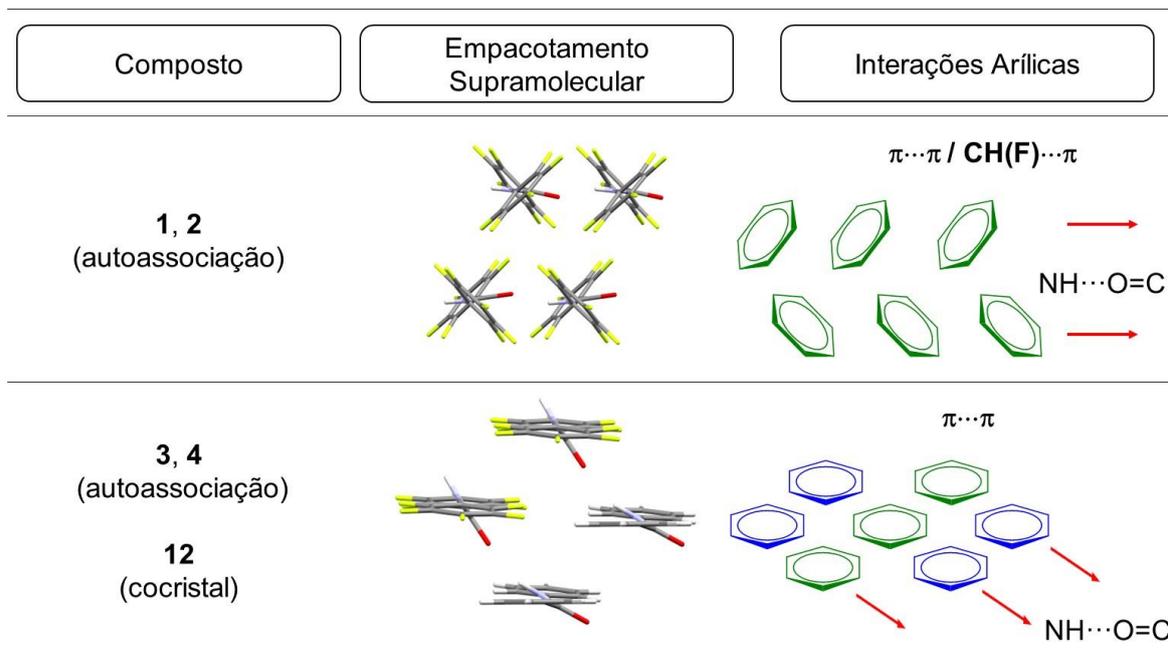
Fonte: o autor.

Em resumo, o mecanismo da estrutura **1** difere dos outros porque apresenta um crescimento $2\text{D} \rightarrow 3\text{D}$ devido à presença de contatos críticos do tipo $\text{CH}\cdots\pi$. Entretanto, as outras estruturas apresentaram formação de fitas na primeira etapa (1D), seguida pela forma 2D (camadas) \rightarrow rede cristalina 3D . O primeiro estágio (fitas) foi altamente energético, sendo o cocrystal o mais destacado ($\text{NG/NC} = 2,05$). Este fato sugere que o crescimento dos cristais **2-4** e **12** são altamente direcionados pela energia no primeiro momento e governados por interações mais fracas posteriormente, refletidas nas contribuições topológicas observadas.

Outro ponto chave é a posição adotada pelos anéis aromáticos no empacotamento dos compostos, tanto dentro como fora das fitas. A Figura 15 resume a posição adotada entre os anéis, classificada em dois conjuntos. O primeiro conjunto compreende a autoassociação dos compostos **1** e **2** com uma posição $\pi\cdots\pi$ dos anéis dentro da fita e anéis direcionados para outros que levam à posição $\text{CH}(\text{F})\cdots\pi$ entre as fitas, também chamada na literatura de forma “T”. Entretanto, os compostos fenil-perfluorfenil (**3** e **4**) e o cocrystal apresentaram posições

paralelas deslocadas ($\pi\cdots\pi$) pelos anéis tanto no interior como entre as fitas, como mostrado anteriormente na Tabela 3.

Figura 15 – Interações entre os anéis aromáticos observado no empacotamento supramolecular. Acima é mostrada as posições $\pi\cdots\pi$ (dentro da fita) e $\text{CH(F)}\cdots\pi$ (entre fitas) para **1** e **2**. Abaixo é mostrada uma posição $\pi\cdots\pi$ adotada dentro e entre as fitas para **3**, **4** e **12**.

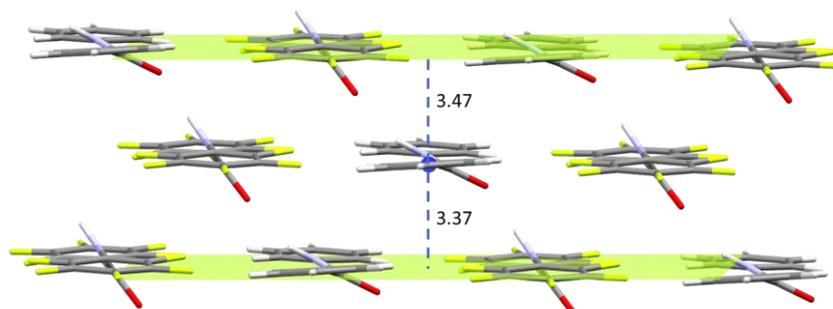


Fonte: o autor.

Sabe-se que existe uma complementaridade no complexo hexafluorbenzeno \cdots benzeno como resultado de dispersão atrativa e energias eletrostáticas quadrupolo-quadrupolo. O momento de quadrupolo de cada monômero no complexo hexafluorbenzeno \cdots benzeno é praticamente idêntico, mas oposto em sinal (7,89 e $-6,59$ u.a., respectivamente) (PLUHÁČKOVÁ; JUREČKA; HOBZA, 2007). Além disso, as energias de interação estimadas no nível de teoria CCSD(T)/CBS presentes na literatura, mostram uma leve preferência por estruturas com interações $\pi\cdots\pi$ deslocadas ($-5,38$ kcal mol $^{-1}$), e estruturas ligeiramente menos estáveis ($-5,07$ kcal mol $^{-1}$) com interações $\pi\cdots\pi$ totalmente sobrepostas. As energias de interações $\text{CH(F)}\cdots\pi$ foram as menos energéticas ($-1,74$ e $-0,88$ kcal mol $^{-1}$) (TSUZUKI; UCHIMARU; MIKAMI, 2006). Assim, pode-se concluir que os compostos **3**, **4**, e **12** adotaram o empacotamento teoricamente calculado mais estável, ou seja, com interações $\pi\cdots\pi$ deslocadas. Resultados similares foram encontrados em padrões de associação de compostos de fenilalaninas, nos quais a troca por átomos de flúor nas fenilas levou a um aumento das interações $\pi\cdots\pi$ e a um declínio das interações $\text{CH}\cdots\pi$ (IN *et al.*, 2003).

Além disso, a separação vertical calculada nas interações $\pi\cdots\pi$ mais estáveis do hexafluorbenzeno \cdots benzeno foi de 3,5 Å (TSUZUKI; UCHIMARU; MIKAMI, 2006). Interações $\pi\cdots\pi$ similares encontradas em um cocrystal contendo bifenil-perfluorobifenil mostraram uma distância média de 3,4 Å do centro do anel C_6H_5 até o plano do anel C_6F_5 (BROCK *et al.*, 1978). A mesma distância média de 3,4 Å foi relatada para um cocrystal entre 1,4-bis(feniletinil)tetrafluorbenzeno e 1,4-bis(pentafluorfeniletinil)benzeno (DAI *et al.*, 1999). Ao considerar o cocrystal **12**, a distância entre o centroide da fenila e o plano entre anéis perfluorados foi de 3,47 Å e 3,37 Å (média 3,42 Å), como mostrado na Figura 16. Este resultado mostra que uma distância de cerca de 3,4 Å é normalmente observada em cristais com interações C_6H_5/C_6F_5 deslocadas paralelamente. Além da contribuição vital dos anéis aromáticos, a ligação de hidrogênio devido ao grupo amida também pode ser modulada por alterações estruturais, incentivando seu estudo.

Figura 16 – Distância entre o centroide do anel fenila (azul) e o plano dos anéis perfluorados (verde) mostrando uma distância de 3,47 e 3,37 Å (média 3,42 Å) entre eles.



Fonte: o autor.

3.2.3 Uma poderosa ligação de hidrogênio emerge

Após caracterizar o empacotamento cristalino e as interações intra- e intermoleculares, é importante destacar a ligação de hidrogênio entre os grupos amida e a complementaridade entre as moléculas. Assim, além dos mecanismos de cristalização propostos, foram geradas e discutidas superfícies de potencial eletrostático molecular (MEP). A Figura 17 mostra os valores dos potenciais eletrostáticos localizados na superfície dos monocomponentes (**12H** e **12F**, do cristal), compostos mistos (**3**, **4**) e o cocrystal (**12**). É possível destacar a complementaridade das moléculas através da inversão dos potenciais eletrostáticos em **12H** e **12F**, considerando o centro do anel aromático quando átomos de flúor estão presentes (de -14 para 16 kcal mol⁻¹, respectivamente). Este potencial surge principalmente devido aos efeitos

através do espaço pelos átomos de flúor sem alteração significativa do sistema π -aril (WHEELER; HOUK, 2009). O potencial eletrostático de superfície mais positivo ($V_{s,max}$) e os potenciais eletrostáticos de superfície mais negativos ($V_{s,min}$) estão localizados nos grupamentos amida, como esperado. Os valores de $V_{s,min}$ sobre o oxigênio são $-36 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-31 \text{ kcal mol}^{-1}$ para os compostos **12H** e **12F**, respectivamente. Em contraste, os valores de $V_{s,max}$ sobre o hidrogênio do NH são 43 kcal mol^{-1} e 56 kcal mol^{-1} , considerando as mesmas moléculas. Os dados apresentados mostram que o anel aromático pode influenciar a reatividade da porção amídica. O potencial positivo sobre o NH aumenta com o perfluorfenil do mesmo lado, mas diminui sobre o grupo carbonila. Entretanto, o anel fenil desempenha o papel inverso, aumentando o potencial sobre o grupo carbonil. Os mapas MEP dos compostos **3** e **4** destacam esta diferença na Figura 17. Como observado nas superfícies geradas para os dímeros empilhados do cocristal contendo a ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, os potenciais revelam mudanças após a interação entre as moléculas, mostrando efeitos de cooperação entre as moléculas.

A energia das ligações de hidrogênio depende da capacidade dos aceptores e doadores envolvidos. A melhor identificação de doadores de ligação de hidrogênio está associada a dados de $\text{p}K_a$ (TEHAN *et al.*, 2002) e às escalas de força de doador/aceptor de ligação de hidrogênio aplicadas a diferentes grupos funcionais (LE QUESTEL; BERTHELOT; LAURENCE, 2000). Além dos dados experimentais, as propriedades de ligação de hidrogênio também podem ser previstas pelos modelos quantitativos de relação estrutura-propriedade (QSPR, do inglês, Quantitative Structure-Property Relation) envolvendo descritores quântico-químicos, ou seja, parâmetros geométricos (LE QUESTEL; BERTHELOT; LAURENCE, 2000), e eletrostáticos (AAKERÖY; DESPER; SMITH, 2007). As superfícies do MEP podem ser empregadas para classificar as energias relativas doador/aceptor de ligação de hidrogênio de uma ampla gama de funcionalidades químicas (HUNTER, 2004).

Yamasaki *et al.* (YAMASAKI *et al.*, 2017) investigaram interações similares em compostos N,N' -difenilureia com base em parâmetros geométricos como comprimentos de ligação, distâncias e ângulos. Os autores concluíram que o próton (NH) próximo ao fenil parecia ser um doador de ligação de hidrogênio mais forte em relação ao próton (NH) próximo ao perfluorfenil, devido à estrutura de ressonância não simétrica. Os autores também levantam a hipótese de que o grupo retirador de elétrons perfluorofenil tornaria o próton do NH mais ácido e um melhor doador de ligação de hidrogênio.

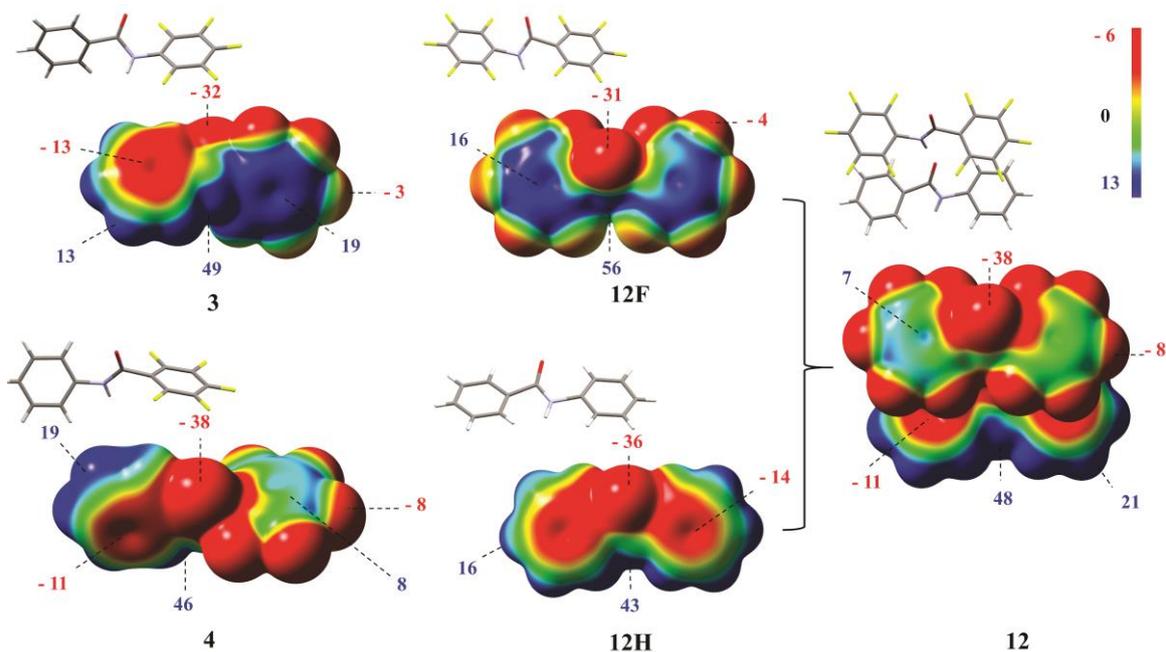
As investigações apresentadas nesta tese, tendo como modelo as N -arilbenzamidás e utilizando parâmetros eletrostáticos confirmam esta hipótese. A molécula **12H** tem o melhor

acceptor (C=O), e a **12F** tem o melhor doador (NH) para ligação de hidrogênio (Figura 17). Os dados energéticos ajudaram a identificar e quantificar os melhores sítios das moléculas, mostrando ser uma das chaves da obtenção do cocrystal, além da complementaridade arífica. Estes dados vão ao encontro das regras propostas por Etter, na qual o melhor acceptor se ligará ao melhor doador de ligação de hidrogênio em um ambiente competitivo (ETTER, 1991).

Hunter *et al.* (MUSUMECI *et al.*, 2011) propuseram que usando os valores obtidos pelas superfícies do MEP, a probabilidade de formar cocrystal pode ser acessada pela diferença energética (ΔG) entre os melhores doadores e aceptores de ligação de hidrogênio dos dois sólidos na forma pura e do cocrystal. Quando o cocrystal é favorecido por mais de 2,63 kcal mol⁻¹ em relação aos dois sólidos puros, a probabilidade de obtenção de um cocrystal é maior que 50%. De fato, quando esta metodologia é aplicada ao cristal **12**, o hetero-*synthon* é favorecido em relação aos dois homo-*synthons* por 0,24 kcal mol⁻¹.

Assim, ao utilizar esta abordagem, os sítios da amida apresentariam uma força propulsora termodinâmica insuficiente para obter o cocrystal. Entretanto, comparando apenas as interações fragmentadas de NH...O=C obtidas pela análise QTAIM, uma compensação de energia se torna mais clara. A estrutura **1** mostrou interações NH...O=C com um valor de -3,05 kcal mol⁻¹, enquanto a **2** mostrou um valor de -8,16 kcal mol⁻¹. O cocrystal **12** mostrou um valor intermediário de -5,27 kcal mol⁻¹ para o segundo melhor par de locais de interação e um ganho energético significativo de -11,21 kcal mol⁻¹ com os melhores sítios NH...O=C interagindo. Uma vez reforçada a importância da complementaridade total da molécula, deve-se destacar não apenas o grupamento amida, mas também os anéis aromáticos e a topologia das moléculas.

Figura 17 – Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos **3**, **4**, e **12** (**12H** e **12F**). Os valores são indicados em kcal mol⁻¹. As funções da onda foram geradas em nível de teoria ω B97XD/cc-pVDZ.

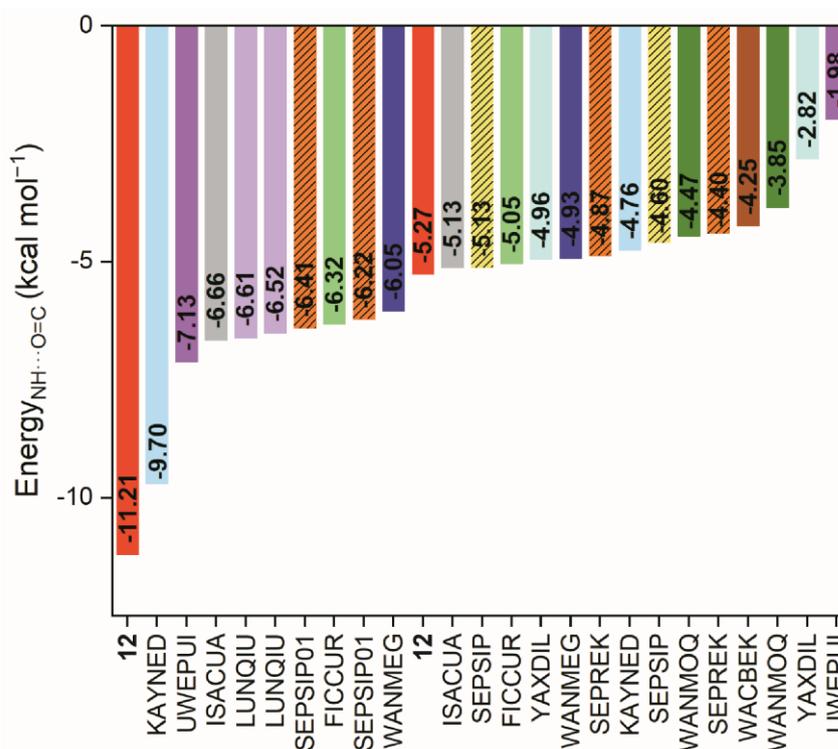


Fonte: o autor.

Devido a formação da forte ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ observada no cocrystal, foi realizada uma comparação com cocristais disponíveis no CSD envolvendo características similares (cocristais ligados por grupamentos amida). O objetivo foi verificar se a ligação de hidrogênio também desempenha um papel fundamental quando existem fitas envolvendo grupos amida entre os componentes dos cocristais. Após a pesquisa no CSD, foi obtido um total de 12 cocristais com características similares (Apêndice B, Tabela 26), revelando que os sistemas multicomponentes envolvendo interações em fitas entre amidas não ocorrem com frequência. Assim, a mesma fragmentação envolvendo energias de interação aplicadas foi usada para estes cocristais, e as energias das interações $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ são comparadas na Figura 18. A interação $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ no composto **12** é a mais energética de todas ($-11,21$ kcal mol⁻¹), enquanto a maioria dos cocristais apresentou valores intermediários de -4 kcal mol⁻¹ a -6 kcal mol⁻¹. A segunda maior energia pertence ao único composto que não possui anel aromático na estrutura. Os demais são afetados por anéis aromáticos e substituintes variados, ou seja, a topologia e a presença de vários grupos funcionais afetam o empacotamento e, em especial, enfraquecem a ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ nestes sistemas. Por fim, segundo as investigações aqui feitas, apresenta-se nessa tese a ligação de hidrogênio mais energética, envolvendo grupamentos amida entre um cocrystal totalmente complementar. O projeto de

novos sólidos e a modulação da ligação de hidrogênio é um avanço essencial dentro das várias áreas da engenharia de cristais.

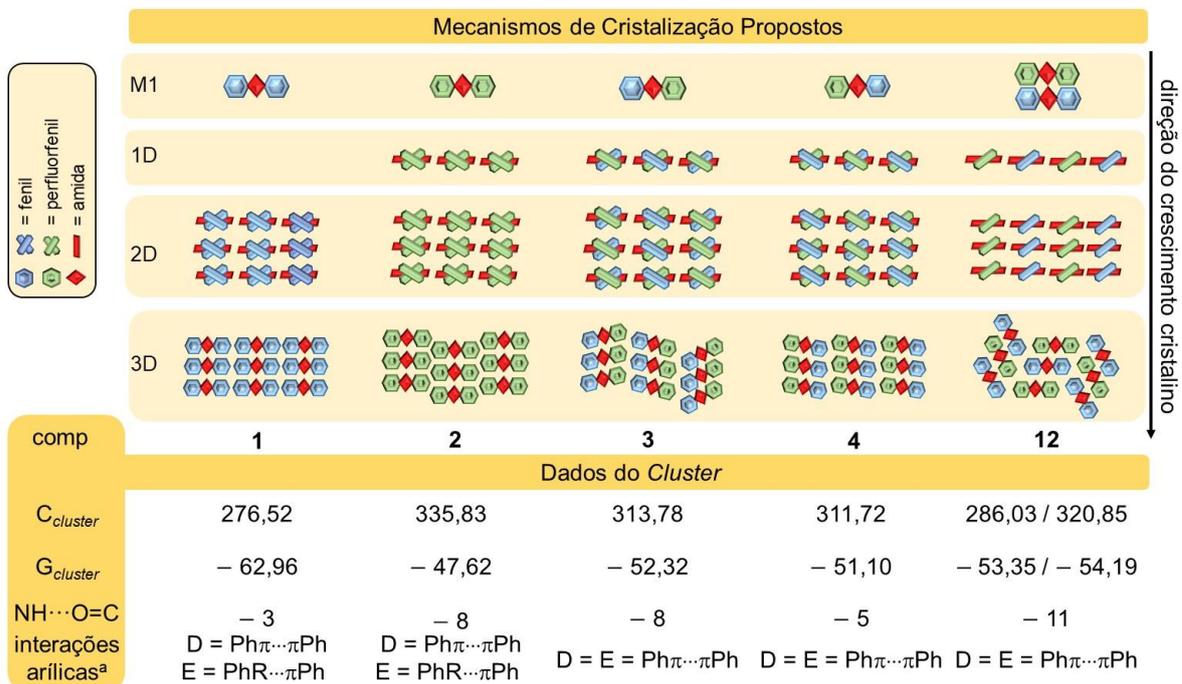
Figura 18 – Comparação entre a energia de interação $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ para cocristal (**12**) e os outros cocristais disponíveis no CSD. Cores iguais representam o sítio amida agindo como doador de ligação de hidrogênio (NH) ou aceptor (C=O) para o mesmo composto. As barras hachuradas representam compostos contendo diamidas (ambos os valores de energia são iguais).



Fonte: o autor.

Em resumo, os mecanismos de cristalização foram propostos com base na hierarquia das energias de estabilização em um processo de crescimento cristalino passo a passo. A autoassociação da *N*-fenilbenzamida (**1**) mostra um processo 2D → 3D, com a influência das fitas $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ e as interações $\text{CH}\cdots\pi$ entre os anéis fenílicos ligando as fitas na formação da camada 2D. Por outro lado, todas as outras estruturas foram classificadas em 1D (fitas) → 2D (camadas) → rede cristalina 3D, como sumarizado na Figura 19. O empacotamento de **1** e **2** mostrou interações $\pi\cdots\pi$ entre anéis dentro das fitas e interações $\text{CH}(\text{F})\cdots\pi$ fora das fitas, enquanto que na presença de anéis perfluorfenil/fenil (**3**, **4** e **12**) mostrou interações $\pi\cdots\pi$ em ambas as etapas. A Figura 19 também resume os dados relativos aos *clusters* dos respectivos compostos e evidencia a forte interação da ligação $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, com $-11,21 \text{ kcal mol}^{-1}$ devido à complementaridade entre as moléculas do cocristal.

Figura 19 – Resumo dos mecanismos de cristalização e dados de *cluster* dos compostos **1-4** e cocrystal **12**. As interações aril foram classificadas considerando interações $\pi\cdots\pi$ como: D (dentro da fita) e E (entre as fitas).



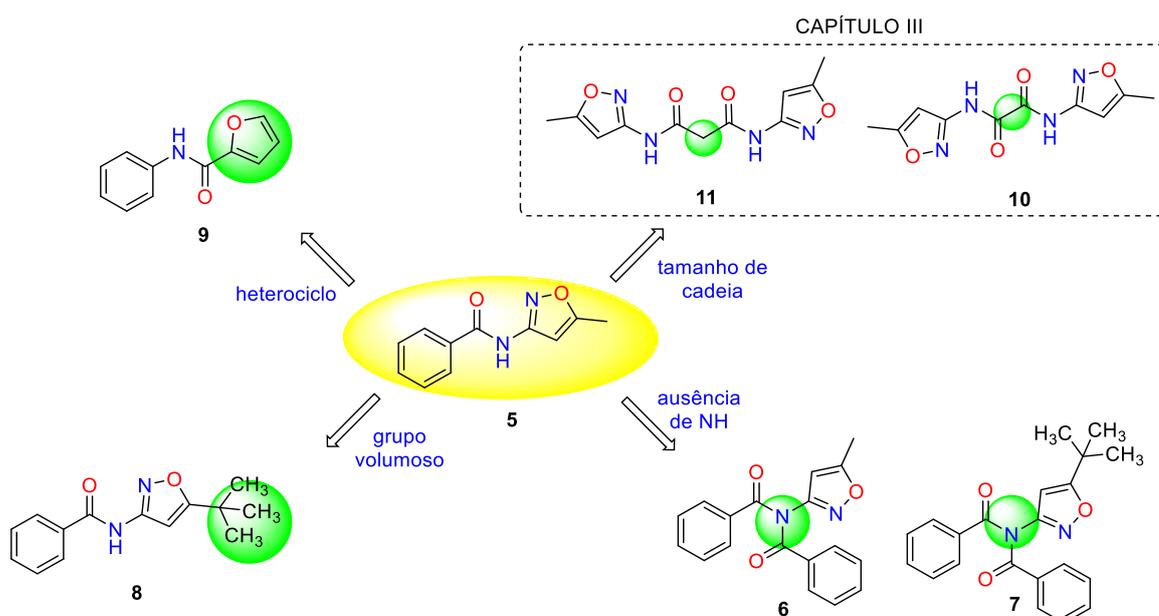
Fonte: o autor.

3.3 CAPÍTULO II – MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO E EFEITOS DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NO EMPACOTAMENTO DE AMIDAS CONTENDO ANÉIS ISOXAZOL

Tendo como base a importância das amidas aromáticas e de suas diversas aplicações dentro da engenharia de cristais apresentadas na Revisão da Literatura, são investigados no capítulo II os efeitos causados por modificações pontuais nas estruturas moleculares de amidas aromáticas, contendo anel isoxazol em sua estrutura. Esse trabalho segue uma sequência trabalhada anteriormente pelo NUQUIMHE, no qual *N*-fenilamidas com diversos substituintes tiveram seus empacotamentos avaliados (PAGLIARI *et al.*, 2018) A proposta desta tese é aumentar a complexidade do sistema estudado, através do anel isoxazol que permite além de interações aríficas, interações envolvendo os heteroátomos.

A Figura 20 resume as modificações estruturais, partindo-se da *N*-(5-metilisoxazol-3-il)benzamida. Este composto foi escolhido por ser uma molécula pequena, sendo possível isolar bastante os efeitos no empacotamento. Este modelo permite a observação direta de efeitos tanto de anéis aromáticos, quanto da participação dos heteroátomos presentes no isoxazol. Pode-se ainda verificar as influencias sobre os grupamentos amida. Sendo assim, ele foi selecionado como ponto inicial desta investigação.

Figura 20 – Resumo das alterações moleculares a serem exploradas supramolecularmente.



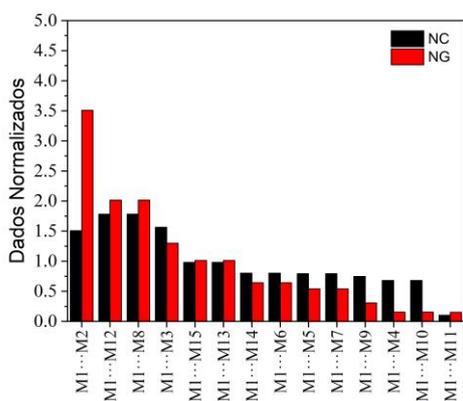
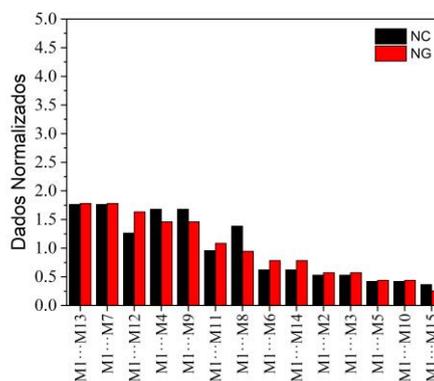
Fonte: o autor.

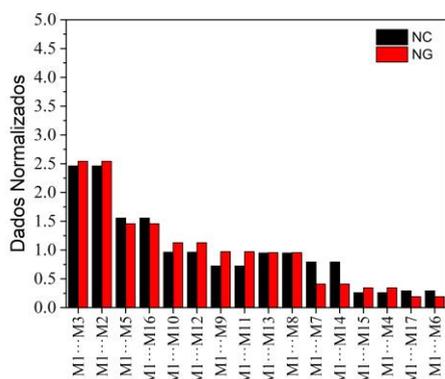
A partir da estrutura do **5**, foram realizadas mudanças como a inclusão de grupo volumoso diretamente no anel isoxazol, representado pelo *tert*-butil (**7** e **8**). Remoção do NH da amida, através de uma diacilação na síntese de obtenção dos compostos **6** e **7**. Essa alteração se faz importante, uma vez que se conhece a complementaridade de amidas por apresentar bons grupos doadores/aceptores em sua estrutura, assim, a ausência do sítio NH pode levar a interessantes resultados supramoleculares. Também foi avaliada a troca do anel isoxazol pelo furano (**9**), a fim de investigar a influência da alteração do heteroátomo (troca do átomo de nitrogênio pelo átomo de oxigênio próximo à amida). O composto **9** se encontrava disponível no CSD, já os demais foram sintetizados e os cristais necessários para os estudos foram obtidos. Por fim, avaliou-se a influência da variação de cadeia em diamidas contendo isoxazol. O carbono central na molécula **10** não proporciona flexibilidade molecular, enquanto para o **11** se faz possível, motivando seu estudo.

Durante as investigações, a molécula **11** apresentou presença de polimorfos e solvato durante as tentativas de cristalização. Sendo assim, foram escolhidas ambas (**10** e **11**) para uma abordagem mais profunda e completa, sobre quais motivos levaram a esse comportamento e dando origem ao capítulo III. Assim, esta última parte será discutida separadamente.

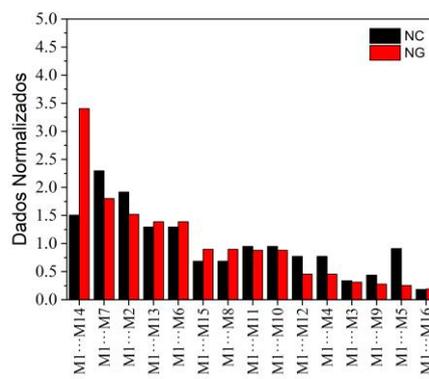
Aplicando toda a metodologia da demarcação supramolecular apresentada anteriormente, foram construídos e analisados os *clusters* de todas as moléculas. Obtidos os dados energéticos, foram normalizados e comparados supramolecularmente, permitindo propostas dos mecanismos de cristalização. A Tabela 5 apresenta os dados utilizados para a construção e discussão dos mecanismos.

Tabela 5 – Dados da contribuição energética (NG) e topológica (NC) por dímeros do *cluster* para os compostos **5-9**. Os dados foram distribuídos hierarquicamente, considerando as energias de estabilização dentro dos *clusters*.

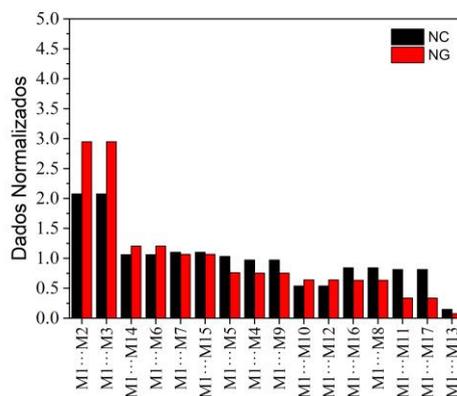
**5****6**



7



8

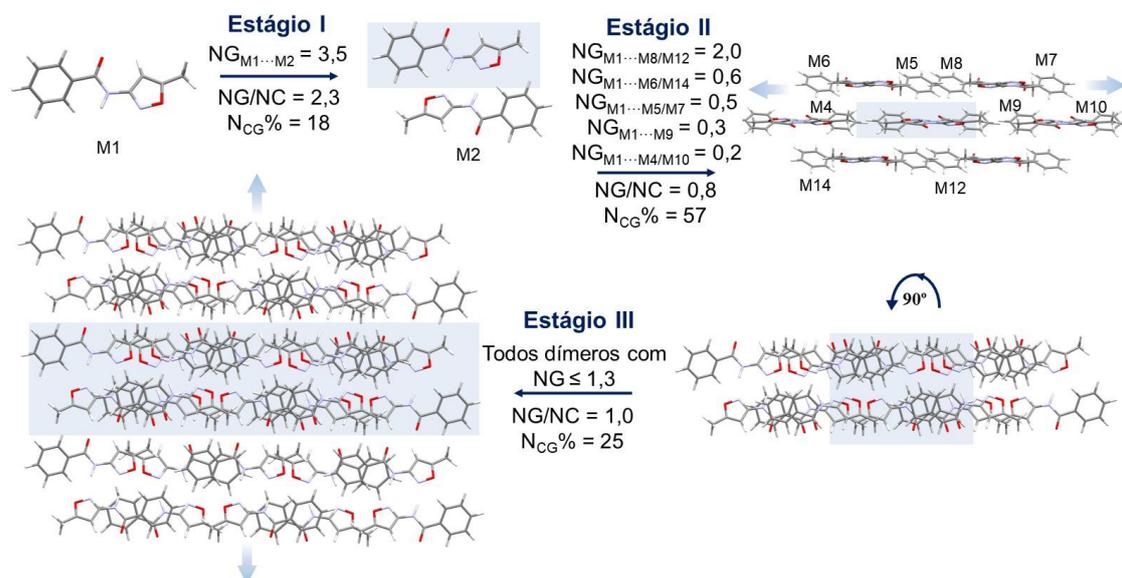


9

Fonte: o autor.

O mecanismo do composto **5** apresenta um dímero fechado como núcleo inicial. A Figura 21 apresenta o estágio I com dímeros altamente energéticos interagindo ($NG_{M1...M2} = 3,5$), sendo que esse estágio possui mais que o dobro de contribuição energética, $NG/NC = 2,3$. É possível observar a formação de ligações entre amida-isoxazol do tipo $NH \cdots N_{isox}$. O estágio II é marcado pelo empilhamento destes dímeros, na qual ocorrem interações do tipo $\pi \cdots \pi$ deslocadas. Como os dímeros iniciais interagem no sentido antiparalelo, o empilhamento do estágio II faz com que ocorra um crescimento 2D em forma uma camada regida por fatores topológicos. O valor de $N_{CG}\% = 57$ mostra uma importante contribuição deste estágio para a rede cristalina. O estágio III ocorre com interações entre essas camadas, ou seja, os aglomerados de dímeros fechados e empilhados que se aproximam, levando ao cristal 3D.

Figura 21 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **5**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.

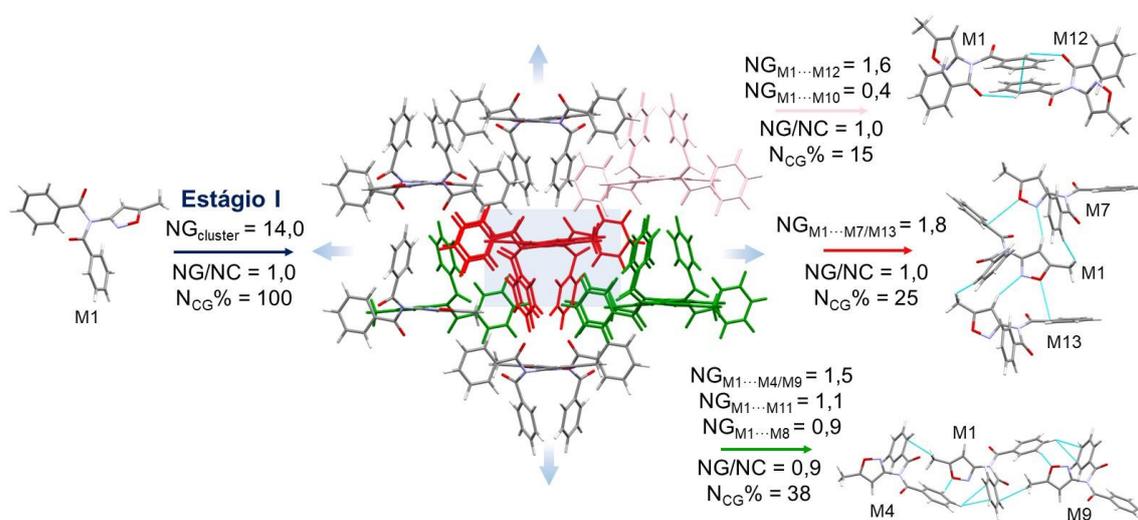


Fonte: o autor.

Baseado nos dados apresentados na Tabela 5 para o composto **6**, é proposto que o mecanismo de formação do respectivo cristal ocorra em apenas um estágio. É possível ver que os dímeros mais energéticos contribuem igualmente em energia e área de contato. Ao analisá-los, percebe-se que as três direções de crescimento já se encontram presentes nos primeiros dímeros, levando ao cristal 3D, como apresentado na Figura 22. É apresentada uma nova fragmentação dentro do estágio I, com o objetivo de elucidar com o maior número de detalhes o empacotamento adotado e quantificá-lo. No *cluster* apresentado são destacados por cores os dímeros responsáveis pelas três direções de crescimento. O empilhamento central corresponde às moléculas M1...M7/M13 que se aproximam através do direcionamento do anel isoxazol em direção ao isoxazol de uma molécula vizinha, através de ligações $CH \dots N$, ao mesmo tempo em que o oxigênio e o substituinte metil também se direcionam para o fenil. Ou seja, o anel isoxazol faz o papel fundamental de unir as moléculas, permitindo aos anéis fenil realizar demais interações. O terceiro dímero mais energético (M1...M12), corresponde ao empacotamento no qual as fenilas se empilham fazendo interações $\pi \dots \pi$ deslocadas, como mostrado nas moléculas em rosa dentro *cluster* e em evidência na parte superior da Figura 22. Essa direção corresponde a um $N_{CG}\% = 15$. A terceira direção, e que ocorre simultaneamente às outras duas é apresentada pelas moléculas em verde. Os dímeros simétricos aparecem fazendo principalmente interações $CH \dots O_{isox}$ e $CH \dots \pi$ e representam a maior contribuição com $N_{CG}\% = 38$. Pode-se levantar o questionamento de que as direções em vermelho e verde

exercem uma maior contribuição, em relação à rosa e por isso poderiam ser separadas em uma etapa anterior. Entretanto, segundo a regra de Etter (ETTER, 1991) os melhores doadores e aceptores de ligação de hidrogênio vão interagir primeiro, e assim sucessivamente. Como o dímero $M1 \cdots M12$ apresentou maior energia de estabilização, foi proposto que o processo ocorre simultaneamente.

Figura 22 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **6**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento. São apresentadas também as fragmentações em cada direção de crescimento cristalino (rosa, vermelho e verde). As interações destacadas em azul são baseadas em parâmetros geométricos internos do programa Mercury.



Fonte: o autor.

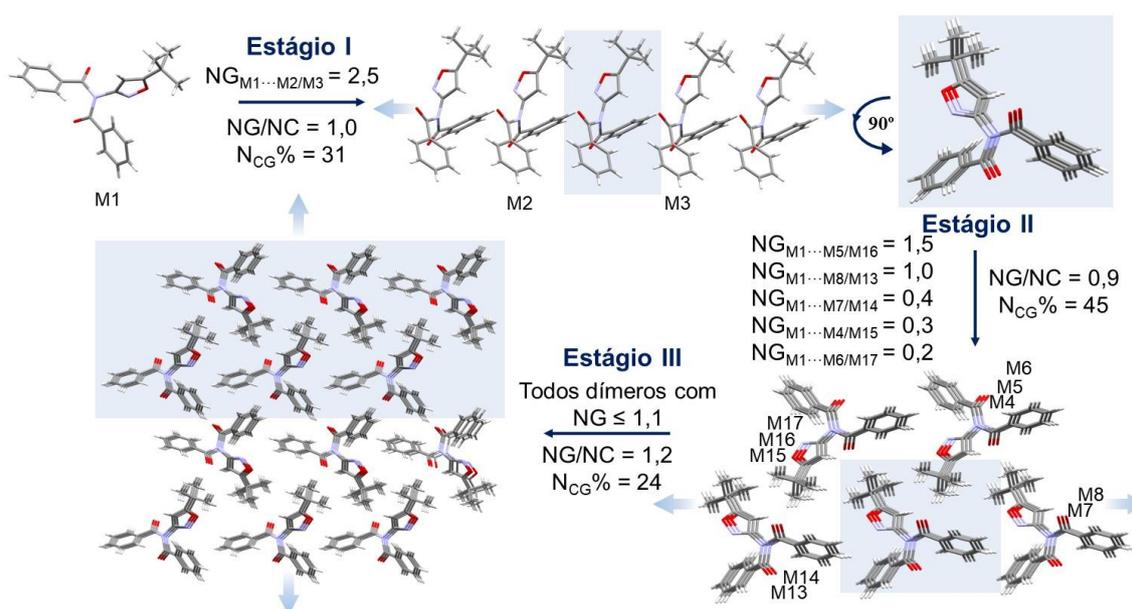
A Figura 23 apresenta o mecanismo de cristalização proposto para o composto **7**. Com base nos dados normalizados, os dímeros $M1 \cdots M2/M3$, com $NG = 2,5$ formam um empilhamento das moléculas, levando à formação de colunas 1D. O estágio II é representado pela aproximação dessas colunas, na qual os grupamentos *tert*-butil são direcionados para o centro das outras moléculas, levando principalmente a interações $CH \cdots \pi$ com as fenilas.

É importante destacar que moléculas de menor energia aparecem nestes estágios como consequência dos empacotamentos anteriores. Estas moléculas são menos energéticas dentro do *cluster*, que serve como base para a criação dos mecanismos. Entretanto, os mecanismos de cristalização estão além do *cluster* supramolecular. O estágio II exemplifica bem essa questão. Uma vez que foram propostos esses entrelaçamentos entre as moléculas regidas pelos grupamentos *tert*-butil, esse crescimento pode ser imaginado como diversos núcleos como esses sendo formados ao mesmo tempo. Tudo que diz respeito a esse crescimento é considerado dentro do mesmo estágio. Toda molécula é uma M1 em potencial. Assim, o

cluster lança as diretrizes e os crescimentos/direcionamentos tridimensionais devem seguir as hierarquias energéticas em direções infinitas.

O último estágio é composto dos dímeros com $NG \leq 1,1$ e apresentou $N_{CG}\% = 24$, que pode ser visto como a aproximação via parte “externa” das camadas anteriores através de interações entre os anéis fenil, com interações do tipo $CH \cdots \pi$. Esse processo leva ao cristal 3D.

Figura 23 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **7**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.

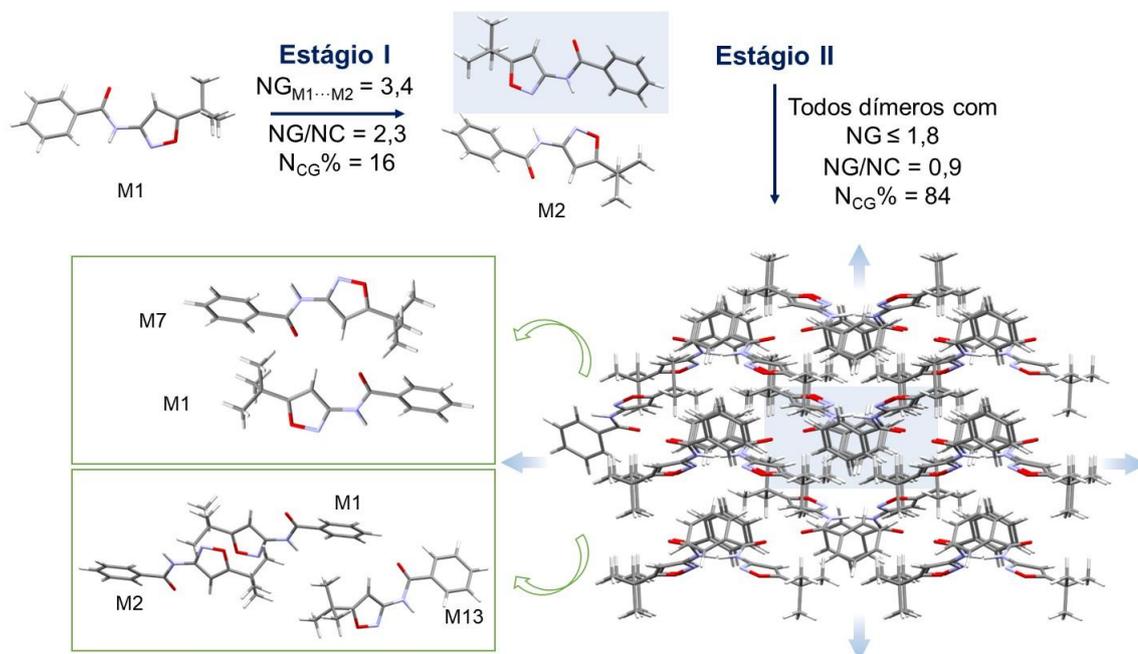


Fonte: o autor.

Ao se observar o gráfico dos dados normalizados do composto **8** na Tabela 5, verifica-se uma semelhança energética ao composto **5**. O estágio I, apresentado na Figura 24, é semelhante ao do **5** em relação ao conteúdo energético e topológico, entretanto, devido ao grupo volumoso (*tert*-butil em substituição à metila no anel isoxazol), são formados dímeros fechados com moléculas fora do plano. A proximidade entre o *tert*-butil e a fenila levam os dímeros a realizar esse deslocamento, afetando toda a rede cristalina. Comparando-se os gráficos entre **5** e **8** na Tabela 5, é possível observar para o primeiro que após a formação do dímero mais energético, existe uma diferença de patamares para o segundo par de dímeros e assim para os demais. Essa diferença caracteriza uma direção de crescimento no mecanismo $2D \rightarrow 3D$, como apresentado anteriormente. Já para o segundo composto, essa diferenciação é parcialmente distribuída, não sendo clara a diferença, levando a quedas menos acentuadas entre os patamares e refletindo na interpretação das hierarquias. O estágio II é apresentado

como a etapa final após a formação dos dímeros fechados, com $N_{CG}\% = 84$ e regido levemente pelo fator topológico ($NG/NC = 0,9$).

Figura 24 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **8**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.



Fonte: o autor.

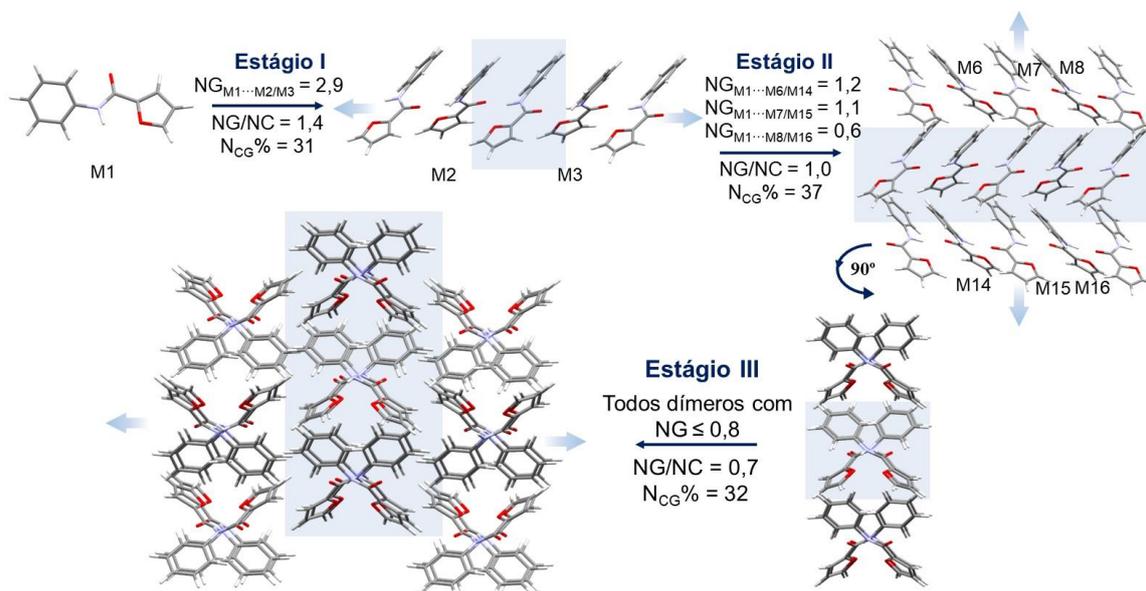
A pequena diferença entre as energias dos dímeros levam à proposta de que todas as direções de crescimento cristalino ocorrem simultaneamente na rede 3D. A fim de elucidar essa hipótese, são mostrados em destaque os dímeros responsáveis pelas direções de crescimento. No quadro superior da Figura 24, é mostrado o segundo dímero mais energético. Este dímero é o que une as camadas, inexistente no empacotamento do **5**. É formado por moléculas antiparalelas que interagem direcionando o grupamento *tert*-butil para as fenilas, através de interações $CH \cdots \pi$. O segundo quadro em destaque mostra os próximos dímeros, $M1 \cdots M2/M13$, que são responsáveis pelo crescimento na direção oposta, que por sua vez vão entrelaçando as moléculas. Para o dímero $M1 \cdots M2$, pode-se ver que existe empilhamento $\pi \cdots \pi$ entre os anéis isoxazóis, já para o dímero $M1 \cdots M13$ existe um direcionamento tanto do CH do isoxazol, como o *tert*-butil em direção ao anel fenil. Esse entrelaçamento das moléculas faz com que haja o crescimento em ambas as direções.

O cristal do composto **9**, com mudança do heterociclo, foi utilizado com o objetivo de verificar as alterações no empacotamento decorrentes da troca do heteroátomo em relação à sua posição no anel. Foi verificado ao longo do trabalho que em presença do anel isoxazol, as amidas têm uma tendência de formar dímeros fechados, sendo o nitrogênio na posição 2 o

principal responsável. Assim, foi analisada a troca do heteroátomo pelo oxigênio na posição 2 e as consequências no empacotamento cristalino.

Nesse contexto, a Figura 25 apresenta a proposta do mecanismo de cristalização para o composto **9**. O estágio I é formado pelo crescimento de fitas com as moléculas se posicionado de forma quase perpendicular entre si. As ligações de hidrogênio entre as amidas $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ regem esse primeiro estágio, entretanto, forçando as moléculas a ficarem fora de plano. Este estágio inicial já é totalmente diferente da molécula **5**, com ausência de dímero fechado. O parâmetro $\text{NG}/\text{NC} = 1,4$ mostra uma predominância energética, além de ser uma importante etapa do processo, com $\text{N}_{\text{CG}}\% = 31$. Ao se analisar os dados normalizados da Tabela 5 e observando o empacotamento das moléculas, é apresentado o estágio II como sendo o empilhamento destas fitas, regido principalmente pelos dímeros $\text{M1}\cdots\text{M6}/\text{M7}/\text{M14}/\text{M15}$. Interações do tipo $\text{CH}\cdots\pi$ entre o anel furano e as fenilas regem a formação desta camada. Por último e regido pela topologia das moléculas, com $\text{NG}/\text{NC} = 0,7$ é apresentado o estágio III como sendo a aproximação destas camadas, que levam ao crescimento 3D.

Figura 25 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **9**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.



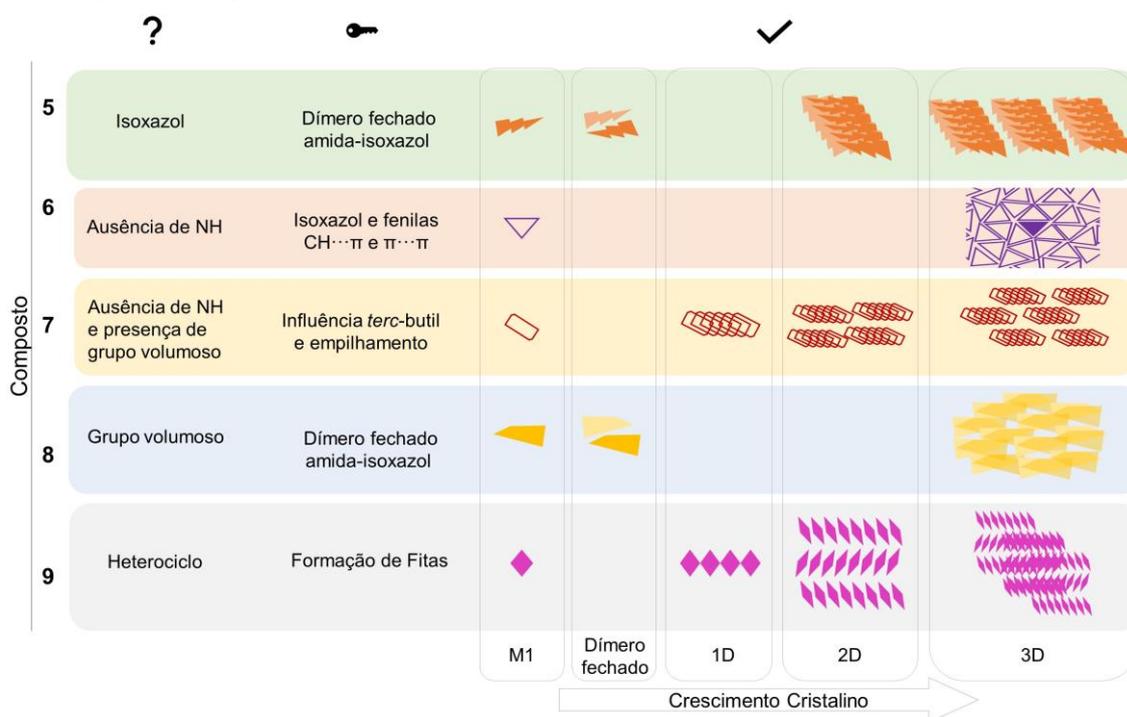
Fonte: o autor.

Pode-se resumir que a mudança de um átomo de oxigênio por um de nitrogênio na posição 2 do anel próximo à amida, leva a mudanças importantes no empacotamento. Uma vez que o nitrogênio possui pares de elétrons livres, enquanto o furano apresenta os seus pares comprometidos com a ressonância do anel, fica refletida essa característica no empacotamento

das moléculas. Dímeros fechados ou fitas no primeiro estágio e alterações na rede cristalina são os efeitos esperados nessa classe de compostos.

A Figura 26 fecha este capítulo com o resumo dos principais pontos avaliados nas modificações estruturais das amidas aromáticas aplicando os mecanismos de cristalização. No composto **5**, tido como o padrão desta série, têm-se como ponto chave o isoxazol fazendo dímeros fechados através de interações $\text{NH}\cdots\text{N}_{\text{isox}}$ e o mecanismo separado em dímero fechado \rightarrow 2D (camada) \rightarrow 3D. O outro composto que apresenta dímero fechado (**8**), com inserção do grupo volumoso, foi classificado como dímero fechado (0D) \rightarrow 3D. Uma etapa a menos foi considerada devido ao maior equilíbrio energético causado pelo grupamento *tert*-butil.

Figura 26 – Resumo das alterações feitas, principais pontos nos empacotamentos e etapas dos mecanismos de cristalização dos compostos **5-9**.



Fonte: o autor.

Na ausência de NH, o composto **6** apresentou equilíbrio de interações $\text{CH}\cdots\pi$ e $\pi\cdots\pi$ entre fenilas e isoxazol levando a crescimento equilibrado e simultâneo nas três direções. Ainda com a ausência de NH, porém com presença do *tert*-butil (**7**), um empilhamento em formas de colunas levou ao crescimento $1\text{D} \rightarrow 2\text{D} \rightarrow 3\text{D}$. Ao mesmo tempo que o grupo volumoso causou uma “organização” no **7** (empilhamento), levou a uma maior “desordem” no **8** (3D, em relação ao **5**).

Por fim, outra classe de heterociclo foi avaliada no **9**. Em substituição ao isoxazol utilizou-se um furano e foi observado que neste caso as moléculas interagem mais fortemente por meio das ligações entre amidas $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, formando fitas que se sobrepõem em 3 estágios para a formação do cristal.

Foram cinco compostos comparados e cinco comportamentos distintos. Todas as mudanças dão *insights* sobre o comportamento supramolecular das moléculas e pode direcionar futuras aplicações.

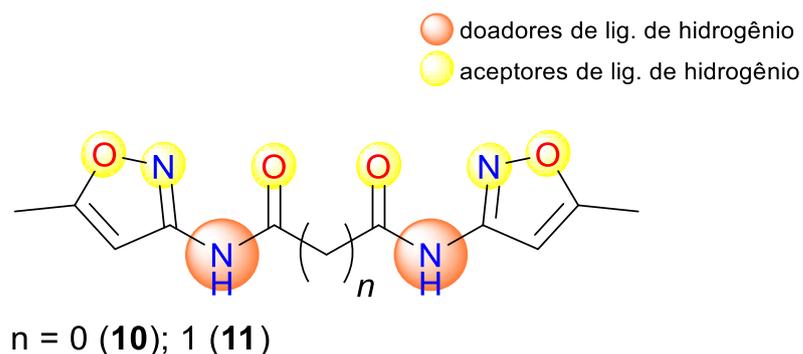
3.4 CAPÍTULO III – *INSIGHTS* SOBRE A OBTENÇÃO DE POLIMORFOS DE BISAMIDAS CONTENDO ISOXAZÓIS: ABRINDO A CAIXA PRETA.

3.4.1 Apresentação e caracterização dos compostos

Dois polimorfos e um solvato foram obtidos a partir da molécula de N^1, N^3 -bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida (**11**). Além disso, a estrutura cristalina de N^1, N^2 -bis(5-metilisoxazol-3-il)oxalamida (**10**) foi determinada e utilizada como modelo de comparação neste estudo. Nesse sentido, o composto **10** difere estruturalmente do **11** devido à ausência de um carbono entre as porções amida e foi usado para investigar a influência da flexibilidade molecular na agregação dos polimorfos (

Esquema 1).

Esquema 1 – Diagrama químico das moléculas **10** e **11**.

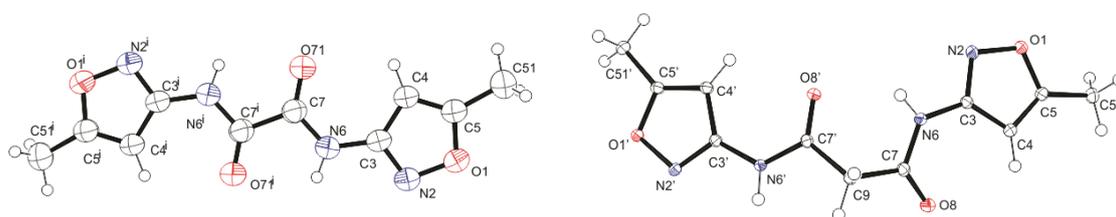


Fonte: o autor.

O experimento de difração de raios X de monocristal (SC-XRD) em cristais com morfologia de agulha confirmou os polimorfos obtidos. Cristais com morfologia de blocos foram obtidos utilizando DMSO como solvente e o composto **10** foi analisado a partir de cristais com morfologia de placas. Os polimorfos são doravante referidos como **11I**, **11II** e **11III·DMSO**. Os dados cristalográficos detalhados estão resumidos na Tabela 6. A forma **11I** pertence ao sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ com $Z' = 1$ e a forma **11II** cristalizou em um sistema monoclinico ($P2/n$) com $Z' = 0,5$, ou seja, meia molécula na unidade assimétrica. O composto **11III·DMSO** apresentou um sistema ortorrômbico ($Pmn2_1$) com $Z' = 2$. Os diagramas ORTEP dos compostos são apresentados na Tabela 7.

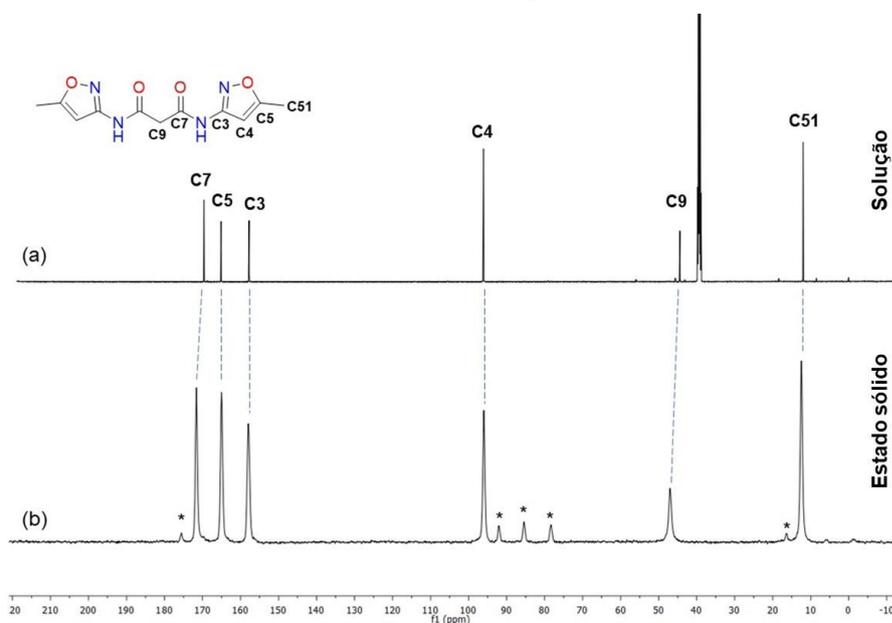
Tabela 6 – Dados de difração de raios X em monocristal e parâmetros de refinamento.

composto	10	11I	11II	11III·DMSO
morfologia	placa	agulha	agulha	bloco
fórmula química	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₄	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄		C ₁₃ H ₁₈ C ₁₀ N ₄ O ₅ S
peso molecular	250,22	264,25		342,37
tamanho do cristal (mm ³)	0,33 × 0,30 × 0,14	0,47 × 0,32 × 0,20	0,52 × 0,14 × 0,11	0,28 × 0,21 × 0,16
sistema cristalino, grupo espacial	monoclinico, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	triclinico, <i>P</i> $\bar{1}$	monoclinico, <i>P</i> 2/ <i>n</i>	ortorrômbico, <i>Pmn</i> 2 ₁
temperatura (k)	296 (2)	100 (2)	293 (2)	293 (2)
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	10,5137 (4), 5,4852 (2), 10,3155 (4)	4,9247 (2), 9,8219 (5), 12,0712 (6)	9,5647 (2), 4,69610 (10), 13,7344 (3)	20,0136 (6), 8,2017 (3), 9,8310 (3)
α , β , γ (°)	90, 110,873 (2), 90	88,350 (2), 82,4910 (10), 88,948 (2)	90, 97,1400 (10), 90	90, 90, 90
<i>V</i> (Å ³)	555,85 (4)	578,57 (5)	612,12 (2)	1613,71 (9)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	2; 0,5	2; 1	2; 0,5	4; 2
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1,495	1,517	1,434	1,409
<i>F</i> (000)	260	276	276	720
μ (mm ⁻¹)	1,012	0,118	0,949	2,073
T _{min} ; T _{max}	0,672; 0,753	0,947; 0,977	0,658; 0,753	0,654; 0,753
<i>R</i> _{int}	0,036	0,023	0,015	0,020
n.º de reflexões medidas, independentes e observadas [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5630, 1007, 752	14771, 2537, 2400	5935, 1077, 991	11581, 2717, 2580
n.º de parâmetros, restrições	83, 0	182, 0	88, 0	229, 1
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,041, 0,103	0,035, 0,087	0,041, 0,115	0,035, 0,098
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (todas reflexões)	0,057, 0,115	0,038, 0,088	0,043, 0,119	0,037, 0,100
goodness of fit on <i>F</i> ²	1,037	1,064	1,045	1,019
$\Delta\rho_{\text{max}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,141; -0,181	0,348; -0,228	0,199; -0,185	0,684; -0,212

Tabela 7 – Diagramas ORTEP dos compostos **10**, **11I**, **11II** e **11III·DMSO**. Parâmetro de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.**10****11I**

A fase *bulk* também foi caracterizada utilizando uma combinação de RMN em solução e em estado sólido (^{13}C *cross-polarization/magic-angle spinning*, do inglês, polarização cruzada/ rotação segundo o ângulo mágico (CP/MAS) NMR). Os sinais em estado sólido foram atribuídos por comparação com os sinais previamente atribuídos ao espectro em solução de RMN de ^{13}C usando CDCl_3 como solvente (Figura 28). A amostra *bulk* apresentou características de meia molécula ($Z' = 0,5$), correspondendo ao grupo pontual centrossimétrico (monoclínico, $P2_1/n$), correspondendo a presença da forma **11II**. Os sinais característicos observados no estado sólido suportam os resultados obtidos no PXRD, nos quais a fase *bulk* corresponde apenas à forma **11II**.

Figura 28 – Espectros de (a) RMN de ^{13}C em CDCl_3 a 298 K para o composto **11** e (b) RMN de ^{13}C CP/MAS (150,9 MHz) para amostra *bulk*. As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).



Fonte: o autor.

Além da identificação na forma *bulk*, foi possível verificar que o solvente utilizado interfere na forma obtida. Através de análise de SC-XRD foi constatado que a forma **11II** pode ser obtida utilizando-se ácido acético, acetona, metanol e piridina como solventes, com hábitos cristalinos na forma de agulhas ou blocos. Já a forma **11III** pode ser obtida através da evaporação lenta de *N,N*-dimetilformamida e tetraidrofurano na forma de blocos. Quando na presença de dimetilsulfóxido, um solvato foi obtido (**11III·DMSO**), na forma de cristais em blocos. Não foram utilizadas misturas de solventes. Todas as tentativas de cristalização em diversos solventes do **10** levaram ao monocristal $P2_1/c$, sem apresentar polimorfismo. Todos

foram cuidadosamente obtidos pelo método de evaporação lenta à temperatura ambiente (25 °C).

3.4.2 Visão geral molecular

Primeiramente, foram avaliadas as diferenças moleculares entre os polimorfos **11I** e **11II**, o solvato **11III·DMSO** e, em comparação, o composto **10**. Observou-se que na forma de cristal, a molécula simétrica **11** exibe uma forma de "v". Assim, o ângulo entre o plano das duas porções simétricas da molécula (τ_1), representado pelas porções dos anéis aromáticos e o ângulo de torção entre as carbonilas, representando o desvio entre os planos das amidas (τ_2) foram obtidos e são apresentados na Tabela 8. Em adição, dados energéticos das interações intramoleculares, confirmadas através da análise QTAIM, bem como uma sobreposição dos compostos, também são apresentadas.

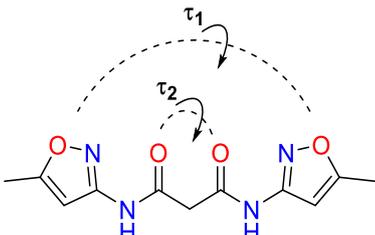
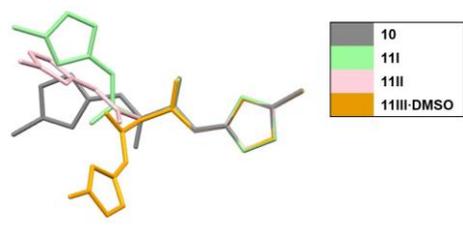
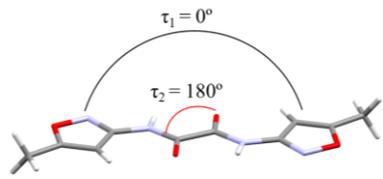
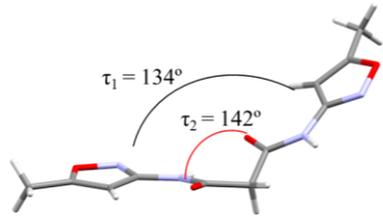
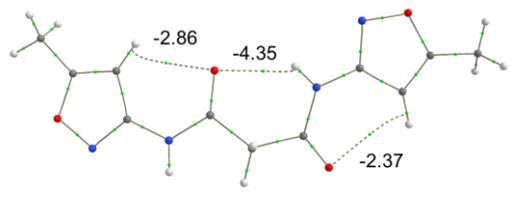
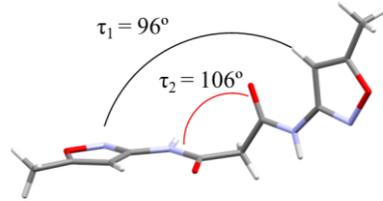
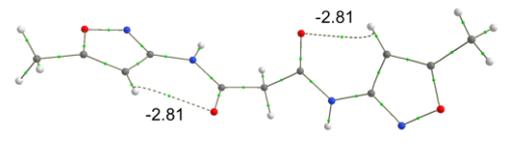
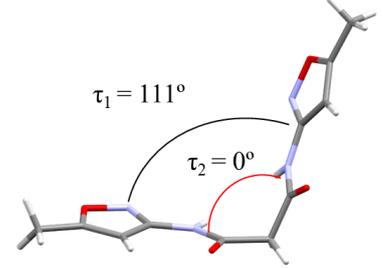
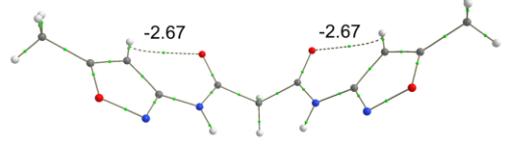
O valor de τ_1 para a forma **11I** foi o mais próximo da linearidade (134°), e as formas **11II** e **11III·DMSO** apresentaram valores mais próximos da perpendicularidade entre as duas porções das moléculas (96° e 111°, respectivamente). Este desvio mostra que o carbono central da molécula permite uma importante flexibilidade molecular para este composto. Além disso, **10** foi utilizado para elucidar o papel do carbono central, pois na ausência dele, a molécula apresenta linearidade total, com $\tau_1 = 180^\circ$. Os valores de τ_2 representam o desvio espacial na direção da carbonila entre as amidas. A forma **11I** apresenta uma posição antiparalela dos grupos amida com 142°, diferente da forma **11II** com a posição de 106°. O solvato **11III·DMSO** apresenta as carbonilas direcionadas para o mesmo lado, com valor de 0° e o composto **10** com a posição oposta de 180°. As diferenças moleculares e a flexibilidade dos quatro compostos foram elucidadas na sobreposição mostrada na Tabela 8.

Posteriormente, uma análise da densidade topológica das moléculas também foi aplicada para evidenciar as interações intramoleculares. A análise QTAIM revelou três caminhos de interação intramolecular na forma **11I** e dois para as formas **11II** e **11III·DMSO**. As interações formam anéis de seis membros entre amida e o hidrogênio isoxazolinico ($C=O \cdots H_{isox}$) para todos os compostos com valores variando de $-2,37 \text{ kcal mol}^{-1}$ a $-2,86 \text{ kcal mol}^{-1}$. Além disso, uma interação de seis membros intramolecular entre as porções amida ($NH \cdots O=C$) é observado na forma **11I**, mostrando uma alta energia de $-4,35 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Similares interações, porém com oxazóis aparecem em numerosos peptídeos naturais e teoricamente mostra uma maior estabilização através de uma interação intramolecular $N-H \cdots N_{oxa}$, levando a conformação semi-estendida (β_2), entretanto, as estruturas cristalinas

obtidas são governadas por interações intermoleculares $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ e posição perpendicular do anel oxazol, confirmando o papel essencial do empacotamento supramolecular na estabilização dos peptídeos (SIODŁAK *et al.*, 2014).

Tabela 8 – Dados moleculares de planos e rotações, energia de interações intramoleculares e sobreposição de compostos **10** e **11**.

Composto	τ_1^a e τ_2	Interações intramoleculares ^b
	 <p>τ_1 = plano entre meia molécula τ_2 = rotação da amida</p>	 <p>Sobreposição Molecular</p>
10	 <p>$\tau_1 = 0^\circ$ $\tau_2 = 180^\circ$</p>	c
11I	 <p>$\tau_1 = 134^\circ$ $\tau_2 = 142^\circ$</p>	 <p>-2.86 -4.35 -2.37</p>
11II	 <p>$\tau_1 = 96^\circ$ $\tau_2 = 106^\circ$</p>	 <p>-2.81 -2.81</p>
11III·DMSO	 <p>$\tau_1 = 111^\circ$ $\tau_2 = 0^\circ$</p>	 <p>-2.67 -2.67</p>

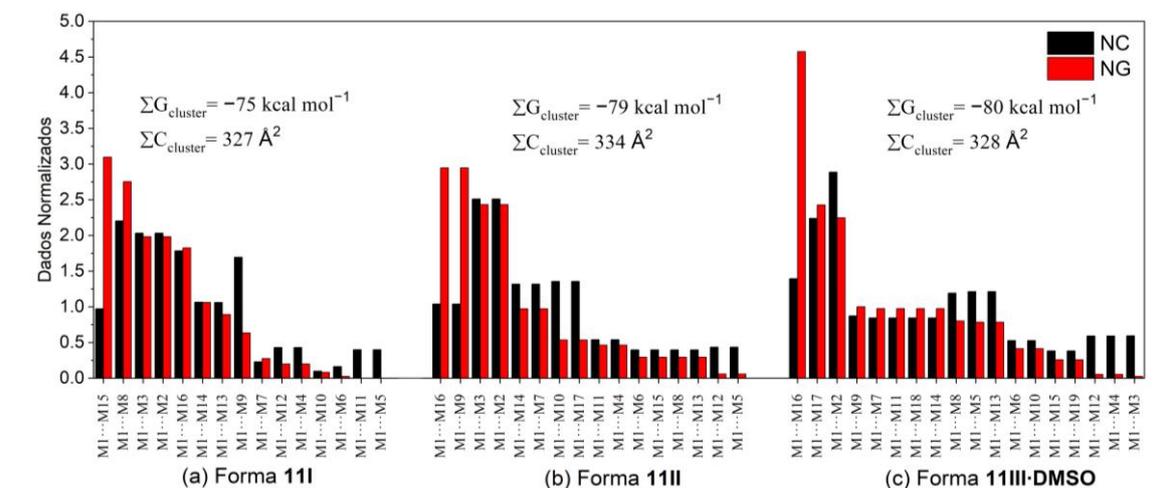
^a Planos gerados usando os átomos da carbonila (O-C-C). ^b Valores dados em kcal mol⁻¹. Sobreposição usando o anel isoxazol como porção fixa. Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza da imagem. ^c Não foi possível verificar interações para o composto **10**. Fonte: o autor.

Após caracterização dos polimorfos e análise conformacional, uma investigação supramolecular é apresentada para considerar a influência do empacotamento cristalino sobre estes parâmetros e investigar o crescimento dos polimorfos, abrindo a caixa preta.

3.4.3 Abordagem supramolecular e mecanismos de cristalização

Uma abordagem que considera a demarcação dos *clusters* supramoleculares foi utilizada. Os dados da energia de estabilização normalizada (NG) e da área de contato (NC) foram obtidos para as três formas (polimorfos e solvato) do composto **11** e são apresentados graficamente na Figura 29. Ainda, são apresentados os valores totais de área de contato e energia de estabilização do *cluster*, permitindo comparações.

Figura 29 – Dados da contribuição energética e topológica por dímeros do *cluster* para as três formas do composto **11**. Os dados foram distribuídos hierarquicamente, considerando as energias de estabilização dentro dos *clusters*.



Fonte: o autor.

Comparando os dados normalizados na Figura 29(a-b), pode-se notar discrepâncias mais pronunciada relação aos dímeros mais energéticos. Enquanto **11I** apresenta uma ligeira diferença de 1,71 kcal mol⁻¹ entre os primeiros dímeros M1...M15 e M1...M8, o **11II** apresentou os mesmos valores, devidos aos dímeros serem simétricos. Os dímeros seguintes, M1...M2/M3 do **11II** mostram valores mais próximos dos citados anteriormente, enquanto o **11I** apresentou dados menores e semelhantes aos valores energéticos dos dímeros seguintes

do *cluster*. Os últimos dímeros em ambas as formas têm uma contribuição maior da área de contato na estabilização do *cluster*. Diferentemente, o dímero mais energético envolvendo o *cluster* de **11III·DMSO** apresenta um valor de NG 53% maior que o segundo dímero no *cluster* Figura 29(c). Os dímeros M1...M17/M2 mostraram valores intermediários e os demais do *cluster* apresentaram valores menores, porém semelhantes entre si.

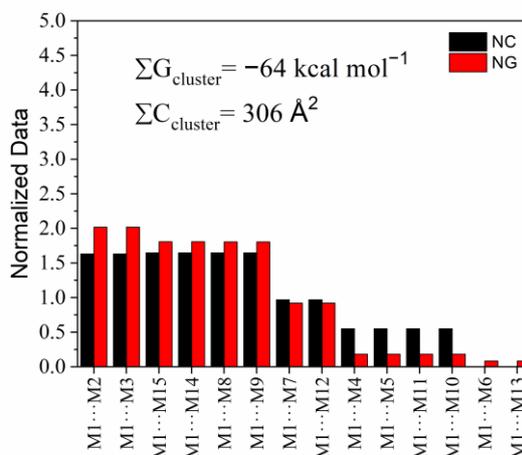
O total da contribuição energética ($\Sigma G_{cluster}$) e o total da contribuição topológica ($\Sigma C_{cluster}$) do *cluster* também é mostrado na Figura 29 para cada forma. Os valores energéticos foram semelhantes, sendo $-75 > -79 > -80$ kcal mol⁻¹ para **11I**, **11II** e **11III·DMSO**, respectivamente. Uma diferença de 4 kcal mol⁻¹ foi observada entre os dois *clusters* das formas polimórficas e 5 kcal mol⁻¹ entre o solvato e a forma mais estável. Martins *et al.* (MARTINS *et al.*, 2016) relataram um valor semelhante de 8 kcal mol⁻¹ entre duas formas polimórficas de um macrociclo de 18 membros usando a mesma abordagem supramolecular. Estes dados vão ao encontro ao estudo de energias de rede para predição de polimorfos (PRICE, 2008).

Os valores de $\Sigma C_{cluster}$ também foram semelhantes entre os compostos. A forma **11I** possui N = 15, enquanto a forma **11II** uma molécula a mais, tendo N = 16. Ao considerar o *cluster* de **11III·DMSO**, um N = 18 foi encontrado, sendo 10 moléculas da diamida e 8 moléculas de solvente em torno de M1. As áreas de contato foram $327 < 334 > 328$ Å², respectivamente. Porém, é importante ressaltar que estes dados não refletem diretamente o número de moléculas no *cluster*.

O composto comparativo **1** mostrou um valor menor na estabilização energética do *cluster* em relação ao **11** (-64 kcal mol⁻¹). Os seis primeiros dímeros do *cluster* apresentaram valores bem semelhantes entre si. Além dos dados energéticos, **10** também apresentou menor $\Sigma C_{cluster} = 306$ Å², representado em um *cluster* com N = 14.

A fim de elucidar as diferenças e semelhanças no empacotamento, foram propostos mecanismos de cristalização. As propostas foram embasadas na hierarquização das energias de estabilização normalizadas, referentes aos dados da Figura 30.

Figura 30 – Dados da contribuição energética e topológica por dímeros do *cluster* para o composto **10**.



Fonte: o autor.

Sob competição entre interações mais estáveis em meio a um solvente, foi possível obter dois polimorfos observados experimentalmente. A grande questão é abrir a "caixa preta" para entender quais características levaram à formação de cada forma obtida. A fragmentação do processo em etapas e um olhar mais cuidadoso sobre os dados nos permitem observar as preferências adotadas.

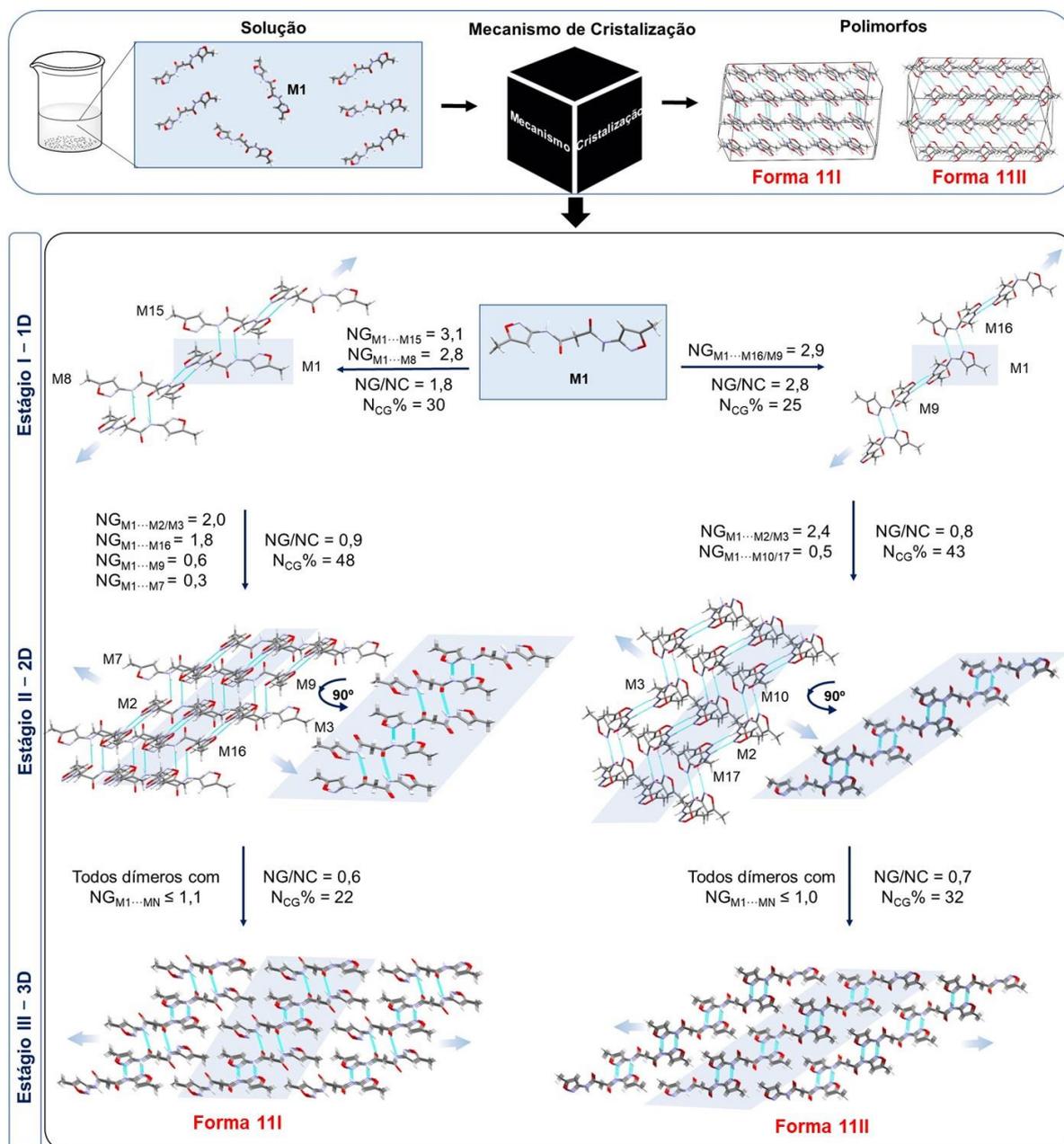
Com base nestas suposições, os mecanismos de cristalização propostos para os dois polimorfos são exibidos comparativamente na Figura 31. Na parte superior da figura, a molécula M1 representa a unidade de construção de ambos polimorfos. O primeiro estágio representa a formação de fitas deslocadas com a presença dos dímeros mais energéticos, apresentando como fator predominante o parâmetro energético com NG/NC = 1,8 e 2,8 para **11I** e **11II**, respectivamente.

É importante destacar que a forma **11I** apresenta interações não simétricas com um dímero ligado entre os sítios da amida (M1...M8) e um dímero ligado por meio dos grupos amida-isoxazol usando-se de interações NH...N_{isox} (M1...15). Por outro lado, a forma **11II** apresenta dois dímeros simétricos ligados principalmente por meio de interações amida-isoxazol (M1...M16/M9), como mostrado na Figura 32(a-b). Estes padrões de ligação de hidrogênio, também chamados de *motifs*, são destacados pela influência na estabilização dos principais dímeros das moléculas. Esse destaque foi utilizado para evidenciar a diferença entre os dois polimorfos. Os conjuntos mostrados nos *motifs* na Figura 32(a-b) são apresentados como o número de doadores de prótons (subscritos) e aceptores (sobrescrito), com R significando um anel. O tamanho dos padrões, com base no número de átomos envolvidos no anel formado através de ligações de hidrogênio, é mostrado entre parênteses. Pode-se ver que

houve uma competição entre os padrões, já que a forma **11I** mostrou um padrão $R_2^2(8)$ e outro $R_2^2(12)$. Por outro lado, a forma **11II** mostrou dois padrões $R_2^2(8)$ com interações $NH \cdots N_{isox}$. Figura 32 (b) destaca que uma molécula parece ter mudado de $R_2^2(12) \rightarrow R_2^2(8)$ na forma **11II**, evidenciando que na formação dos primeiros núcleos cristalinos, ambos os arranjos são possíveis, existindo uma competição entre eles. Cálculos energéticos adicionais vão ajudar a elucidar esta competição.

A primeira etapa apresenta valores de $N_{CG}\% = 30$ e 25 para as formas **11I** e **11II**, respectivamente. Esta etapa representa o crescimento unidimensional (1D) de ambos os polimorfos. A etapa II mostra o empilhamento entre as fitas observado na primeira etapa que leva a camadas bidimensionais (2D). A direção de crescimento em camadas foi considerada pela observação de um segundo patamar de energia nos dados normalizados dos dímeros $M1 \cdots M2/M3/M16$ e $M1 \cdots M2/M3$ para as formas **11I** e **11II**, respectivamente. Esta etapa apresenta valores de contribuição $N_{CG}\%$ de aproximadamente 40% para ambos os processos e é dominada por fatores topológicos, como pode ser visto através dos valores de NG/NC .

Figura 31 – Mecanismo de cristalização proposto para as formas **11I** e **11II**. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.



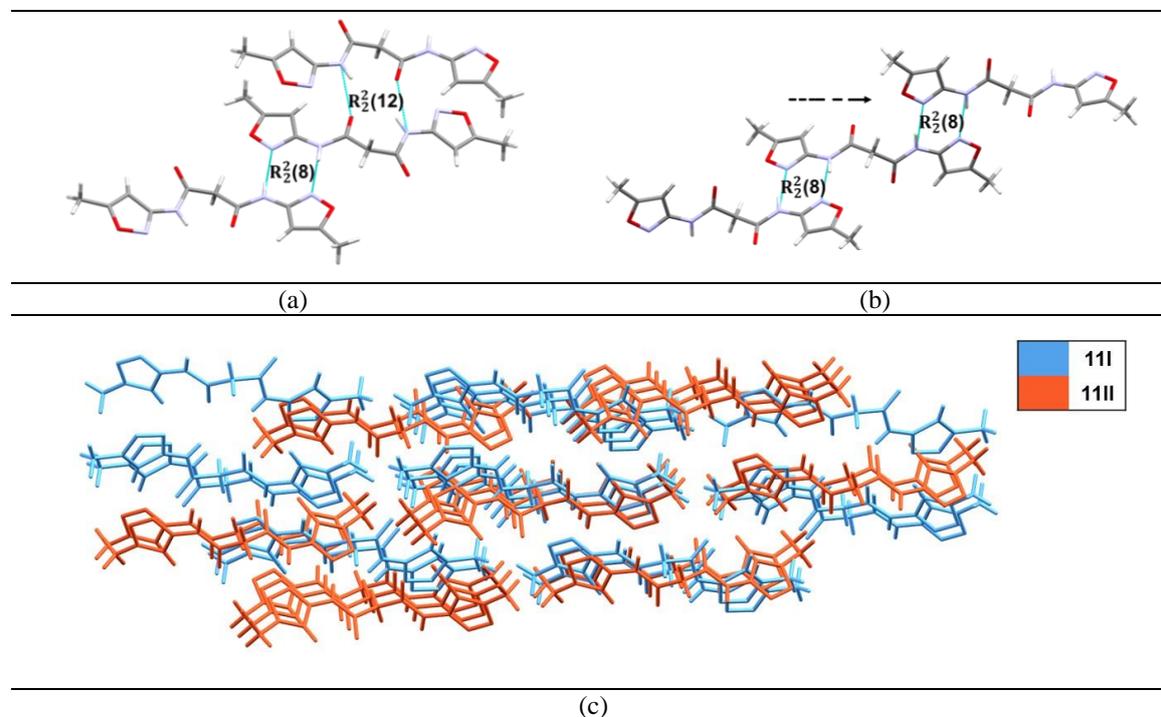
Fonte: o autor.

A rede tridimensional (3D) é mostrada como a interação das camadas para ambos os polimorfos. As interações entre as camadas são governadas por interações mais fracas, e se refletem no domínio do valor topológico de $NG/NC = 0,6$ e $NG/NC = 0,7$ para as formas **11I** e **11II**, respectivamente. No final do processo, as duas formas polimórficas são formadas com claras diferenças na rede cristalina.

A seguir, foi feita a utilização de índices para quantificar a similaridade dos empacotamentos entre os sólidos, a partir de dados obtidos dos *clusters* supramoleculares

(SALBEGO *et al.*, 2018, 2019). Esta proposta inclui os dados quantitativos de parâmetros geométricos (I^D), parâmetro de área de contato (I^C) e parâmetro energético (I^G). Aplicando esta metodologia para a comparação de polimorfos, foram obtidos os seguintes valores: $I^D = 0,62$, $I^C = 0,47$ e $I^G = 0,52$. O índice de semelhança multiparâmetros (I^{DCG}), que permite a comparação considerando a contribuição dos três índices em semelhança, resultou em um valor de 0,53. Foram identificadas pelos autores da abordagem três regiões de similaridade através da obtenção de dados para uma série de compostos. As regiões foram estabelecidas como $I^X \geq 0,80$, $0,80 > I^X > 0,60$, e $I^X \leq 0,60$ ($X = D, C$ ou G) sendo considerados valores de similaridade altos, médios, e baixos, respectivamente. Seguindo essas diretrizes, valores $< 0,6$ representam um baixo grau de similaridade. Assim, podemos concluir quantitativamente que o empacotamento dos polimorfos tem diferenças importantes. A sobreposição dos dois *clusters* que mostra graficamente este baixo grau de similaridade é apresentada na Figura 32(c).

Figura 32 – Dímeros responsáveis pelo crescimento 1D de ambos polimorfos mostrando (a) interações amida-isoxazol e amida-amida para **11I** e (b) interações simétricas amida-isoxazol para **11III**. A seta mostra o deslizamento entre os locais de interação em relação ao **11I**. (c) sobreposição dos grupos de ambos os polimorfos destacando seu baixo grau de similaridade. As moléculas M1 foram usadas como parte fixa para sobreposição dos *clusters*.



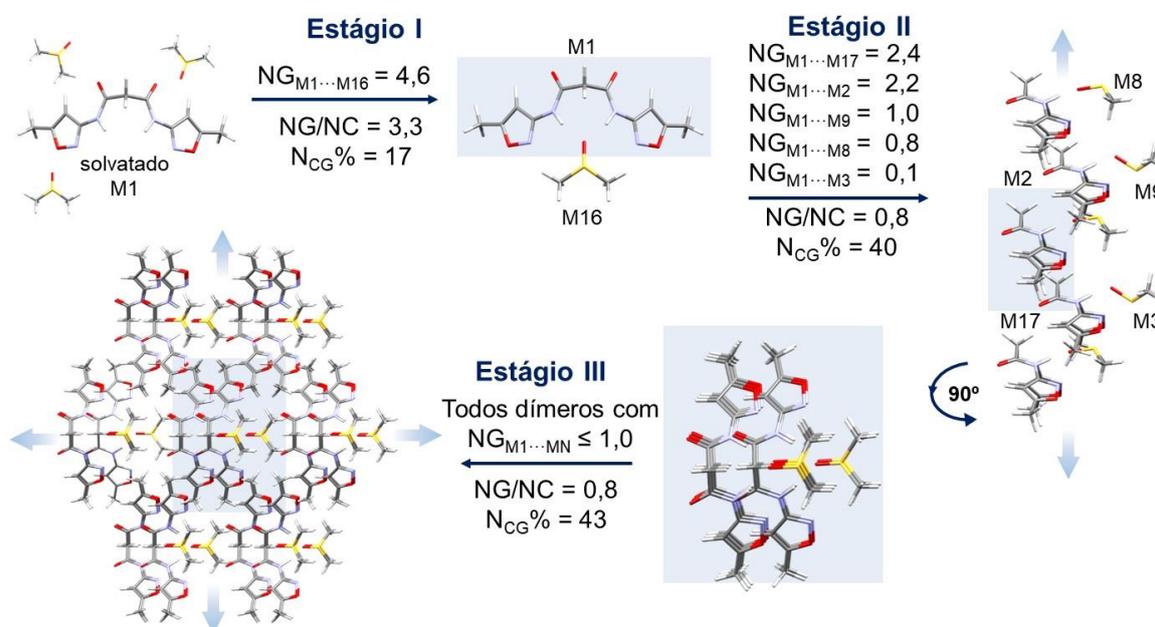
Fonte: o autor.

A estrutura cristalina de **11III·DMSO** foi obtida usando DMSO como solvente, de modo que há uma importante solvatação das moléculas desde o início do processo. Com base

nos dados energéticos da Figura 29(c), o mecanismo de cristalização foi dividido em três estágios e é mostrado na Figura 33.

Foi inicialmente proposto que a molécula de solvente já está presente no estágio I devido a um dímero fechado altamente energético ($NG_{M1...M16} = 4,6$), sendo governado por um valor de energia três vezes maior que a área de contato, com $NG/NC = 3,3$. Estes valores são refletidos pelo átomo de oxigênio do DMSO que "sequestra" os dois sítios NH dos grupos amida. Após a formação desses núcleos iniciais, o estágio II mostra o equilíbrio entre os parâmetros energéticos e topológicos com $NG/NC = 0,8$ através do empilhamento das moléculas, que crescem como colunas. O empilhamento entre os dímeros com $NG = 2,4$ e $2,2$, representa apenas metade do valor energético obtido em relação ao dímero do DMSO no estágio I. O estágio III ocorre pela aproximação em todas as direções das colunas formadas através do empilhamento deslocado $\pi \cdots \pi$ dos anéis isoxazol. A rede cristalina 3D tem o estágio final também governado pelo fator topológico com $NG/NC = 0,8$ e representa cerca da metade da contribuição energética e topológica do processo em uma etapa, com $N_{CG}\% = 43$.

Figura 33 – Mecanismo de cristalização proposto de formação do cristal para **11III**·DMSO. A área sombreada representa a porção da etapa anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.



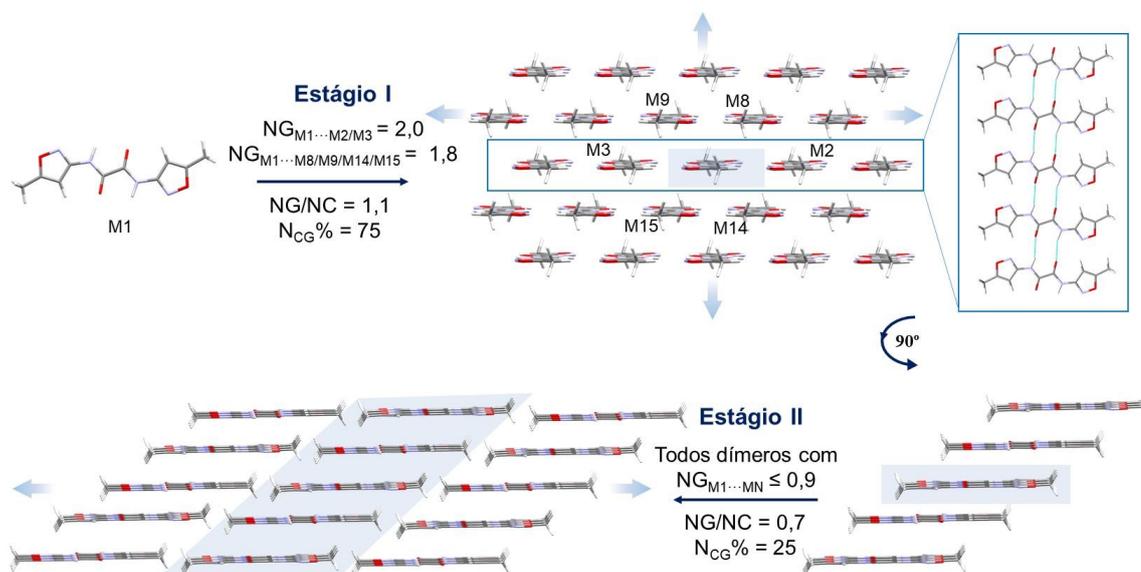
Fonte: o autor.

Em resumo, os mecanismos de cristalização propostos foram diferentes para as três formas do composto **11**. Pode ser dividido em: (i) 1D (fitas) \rightarrow 2D (camadas) \rightarrow rede cristalina 3D para os polimorfos e (ii) dímeros fechados 0D \rightarrow 1D (colunas) \rightarrow rede 3D para o solvato **11III** \cdot DMSO.

O composto **10** foi introduzido a fim de analisar a influência do espaçamento entre as carbonilas, ou seja, a importância do carbono central que permite alguma flexibilidade para a molécula **11**. Após várias tentativas de obtenção de polimorfos do composto **10**, apenas uma mesma forma de cristal foi obtida. Assim, a fim de avaliar o comportamento das moléculas, o mecanismo de cristalização também foi proposto e é apresentado na Figura 34.

O estágio I é representado pelo crescimento em duas direções, levando à formação de camadas. A formação das fitas dentro das camadas é impulsionada pelos dímeros $NG_{M1...M2/M3} = 2,0$, conectados principalmente por meio de interações amida...amida, como destacado no mecanismo. Simultaneamente, ocorre o empilhamento deslocado destas fitas, observando-se uma pequena diferença de energia através dos dímeros $NG_{M1...M8/M9/M14/M15} = 1,8$, em relação às fitas, e por ser considerado de similar importância, foi apresentado como uma única etapa. O empilhamento das fitas se reflete no balanço do parâmetro $NG/NC = 1,1$ e o valor do $N_{CG}\% = 75$ mostra que esta etapa já apresenta três quartos do valor total. O estágio II é apresentado como a interação destas camadas por interações mais fracas dos grupos terminais metílicos. Esta etapa é dominada pelo fator topológico, com $NG/NC = 0,7$. Ao contrário das outras formas, a molécula **10** apresentou uma planaridade total, refletida no mecanismo observado.

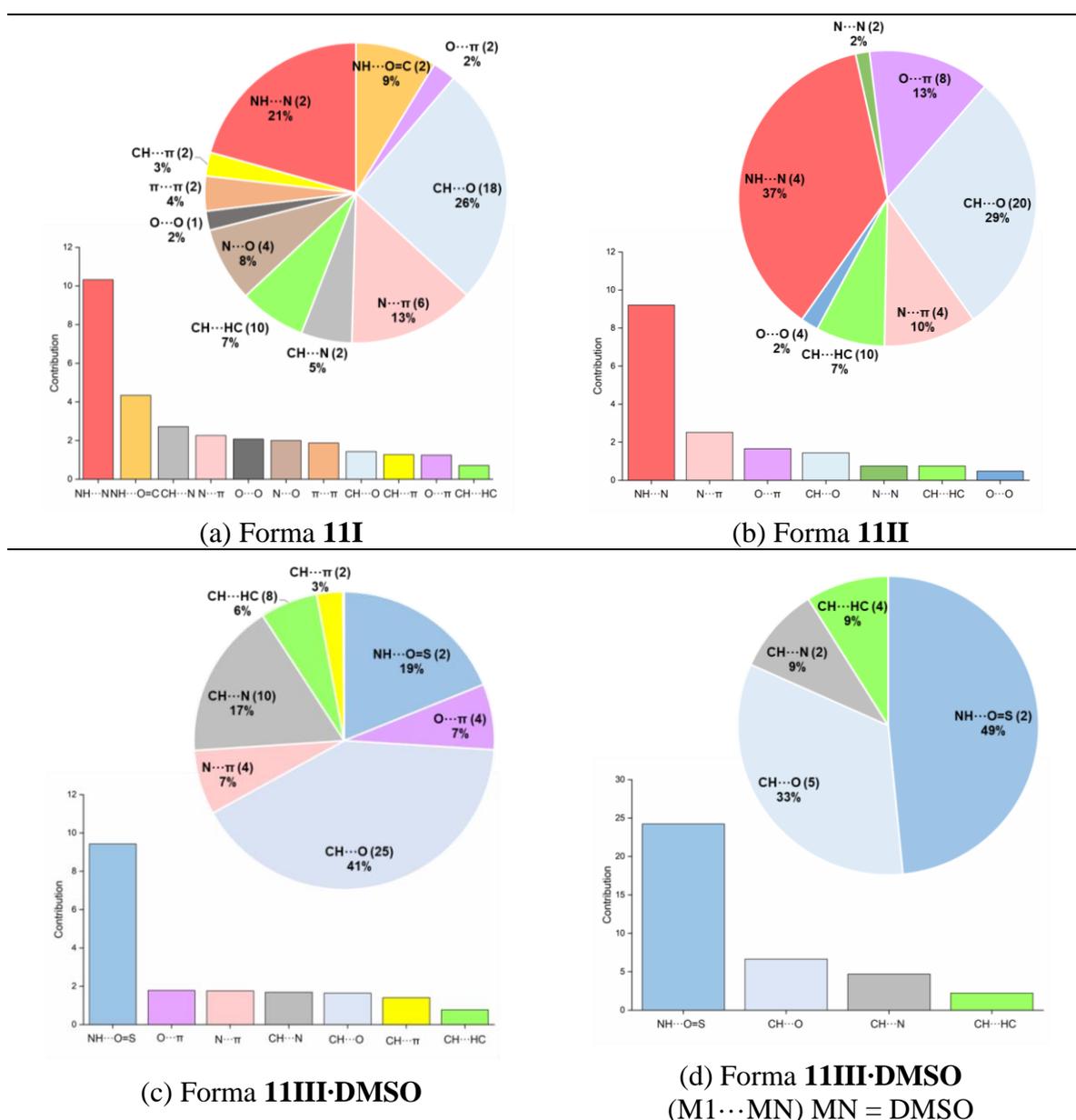
Figura 34 - Mecanismo de cristalização proposto do composto **10**. A área sombreada representa a porção no estágio anterior. As setas em cada etapa indicam a direção do crescimento.



Fonte: o autor.

Além das diferenças observadas nos empacotamentos cristalinos, foi utilizada uma quantificação da contribuição energética por tipo de interação para caracterizar os polimorfos. As interações intermoleculares foram avaliadas para cada composto através da análise QTAIM. A Figura 35 apresenta os gráficos de contribuição energética por tipo de interação para as três formas e o número de caminhos entre parênteses. Além disso, a contribuição por interação em relação ao número de interações é apresentada graficamente, mostrando a importância de cada interação dentro do *cluster*.

Figura 35 – Contribuição energética por tipo de interação e número de contatos (entre parênteses) para polimorfos e o solvato.



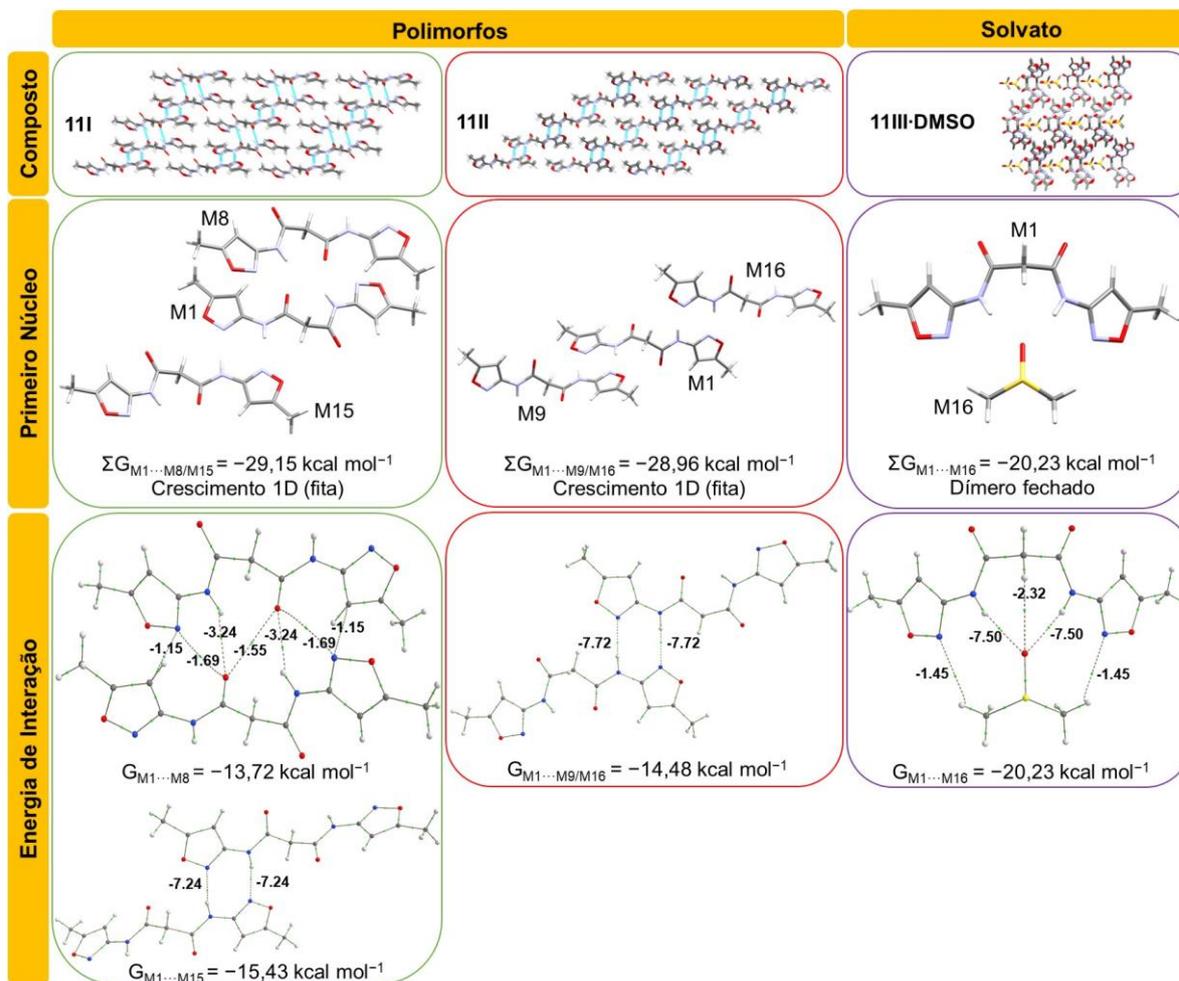
Fonte: o autor.

Os dados revelam as semelhanças entre os polimorfos **11I** e **11II**, com um total de 51 e 52 caminhos de interação, respectivamente (Figura 35(a-b)). Ambas formas apresentam contribuições significativas das interações CH...O (cerca de 30%). As interações N... π e CH...HC também apresentam contribuições semelhantes. A maior discrepância nos dados é encontrada nas contribuições do tipo NH...N, com 21% em dois contatos para **11I**, enquanto **11II** tem 37% considerando quatro contatos. A contribuição de duas interações NH...N parece ter sido compensada pela interação NH...O=C (9%) e contribuições significativas de outras interações menos enérgicas para **11I**. As interações mais importantes são destacadas pela observação dos gráficos de barras, entretanto, a quantidade de interações de ambas permaneceu similar.

O solvato **11III·DMSO**, tem quase metade da contribuição energética do *cluster* envolvido nas interações CH...O (41%), com 25 contatos, como mostrado na Figura 35(c). Também tem interações CH...N significativas (17%) e duas importantes interações NH...O=S que contribuem com 19% do total do *cluster*. O número total de interações desta forma foi de 55 contatos, ligeiramente maior do que os outros. Como o *cluster* do **11III·DMSO** possui N = 18, com 8 moléculas de solvente interagindo com a M1, a contribuição das moléculas de DMSO também foi fragmentada do total, analisada e é mostrada na Figura 35(d). De um total de 55 contatos, apenas 13 são com moléculas de solvente, porém, com uma importante contribuição de energia. As duas interações NH...O=S apresentam metade da contribuição total, acompanhadas de interações significativas CH...O (33%). Os gráficos de barras mostram a grande diferença de energia da interação NH...O=S em comparação com as demais, tanto dentro do *cluster* como para as moléculas específicas de DMSO (M1...MN).

Considerando os diferentes mecanismos de cristalização e as contribuições energéticas das interações envolvidas, pode-se destacar que uma das principais características para a obtenção das formas de polimorfos e do solvato é a energia dos principais locais envolvidos nas fortes ligações de hidrogênio. A Figura 36 mostra os dímeros mais energéticos com as energias fragmentadas nos caminhos de interação e sua contribuição no primeiro estágio dos mecanismos de cristalização apresentados.

Figura 36 – Resumo energético dos primeiros núcleos e a fragmentação dos respectivos dímeros obtidos a partir do *cluster* supramolecular para polimorfos **11I**, **11II** e solvato **11III·DMSO**.



Fonte: o autor.

A energia de estabilização considerando os dois dímeros mais energéticos de ambos os polimorfos, responsáveis pelo crescimento 1D (fitas) no mecanismo de cristalização, confirma a semelhança energética entre eles, com valores de $-29,15 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-28,96 \text{ kcal mol}^{-1}$ para as formas **11I** e **11II**, respectivamente. O composto **11I** apresentou duas contribuições diferentes de dímeros. Enquanto o dímero $M1 \cdots M8$ é formado por sete interações (duas amida \cdots amida de $-3,24 \text{ kcal mol}^{-1}$) com um total de $-13,72 \text{ kcal mol}^{-1}$, o dímero $M1 \cdots M15$ é formado por duas interações entre amida \cdots isoxazol (duas $NH \cdots N$ de $-7,24 \text{ kcal mol}^{-1}$) com uma energia de estabilização de $-15,43 \text{ kcal mol}^{-1}$.

A forma **11II** apresentou dois dímeros simétricos envolvendo interações $NH \cdots N$ entre amida \cdots isoxazol com energia de interação de $-14,48 \text{ kcal mol}^{-1}$. Este parece ser um ponto chave para a formação de polimorfos. A presença de locais altamente energéticos com topologia favorável e energia de estabilização similar. O composto **10** foi importante para

apontar que estes empacotamentos só foram possíveis devido à separação do carbono central, dando flexibilidade ao composto **11**.

Quando na presença do solvente DMSO, ocorre a formação do dímero fechado altamente energético, com $-20,23 \text{ kcal mol}^{-1}$. A estabilização proporcionada pelo DMSO é maior que os primeiros dímeros da autoassociação do composto **11**. O “sequestro” dos dois sítios NH da amida, levou a duas interações $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$ com $-7,50 \text{ kcal mol}^{-1}$ e são suportados por mais duas $\text{NH}\cdots\text{N}$ ($-1,45 \text{ kcal mol}^{-1}$), levando a uma maior estabilização.

Alta energia de interação e topologia favorável, bem como flexibilidade, corroboram uma competição 'darwinística' entre autoassociação ou permanência do solvente nesta classe de compostos. Este estudo destaca a importância de estudar os processos como um todo, bem como evidencia a importância do uso de dados energéticos para a compreensão dos empacotamentos cristalinos.

4 CONCLUSÕES

Amidas aromáticas se mostraram interessantes modelos para estudos moleculares e supramoleculares. Foi verificado que interações envolvendo os empilhamentos aromáticos e robustas ligações de hidrogênio são sensíveis às mudanças de geometria e afetam diretamente o empacotamento cristalino.

As interações $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ se mostraram decisivas no empacotamento cristalino dos compostos fenil/perfluorfenil. Apresentaram interações $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ e $\pi\cdots\pi$ complementares, como observado no caso do cocrystal. Os anéis aromáticos semelhantes têm uma tendência de realizarem interações $\pi\cdots\pi$ dentro das cadeias e $\text{CH}(\text{F})\cdots\pi$ entre elas, contudo, na presença complementar de fenil/perfluorfenil, somente interações $\pi\cdots\pi$ são observadas. A modulação da ligação de hidrogênio através dos sítios complementares na molécula do cocrystal (fenil/pentafluor) fez emergir uma forte ligação de hidrogênio de $-11 \text{ kcal mol}^{-1}$, a mais forte quando comparada com cocrystalis semelhantes.

Modificações estruturas em amidas aromáticas contendo isoxazol mostraram que todas diferiram em seus empacotamentos cristalinos. Grupos volumosos como *tert*-butil e ausência de NH nas amidas, tendem a levar as moléculas a empilhamentos ou mecanismos diretos (com pouca diferenciação energética nas direções de crescimento) devido a uma distribuição energética mais homogênea dentro do *cluster*. Em presença do anel isoxazol, interações $\text{NH}\cdots\text{N}_{\text{isox}}$ tendem a dominar os empacotamentos através de dímeros fechados, caso que não é observado ao trocar o heterociclo (furano), levando a uma preferência pela formação das fitas.

No caso dos polimorfos das bisamidas, uma competição inesperada entre os sítios amida-amida e amida-isoxazol foi observada. A grande semelhança energética entre os *clusters*, os primeiros dímeros formados e a flexibilidade da molécula fizeram com que duas formas polimórficas fossem obtidas. Consequências que não foram observadas no composto usado para comparação através de tentativas de cristalização. Um solvato com DMSO também provou que a questão energética é fundamental para o sólido cristalino, uma vez que não permitiu a autoassociação da molécula, por ‘sequestrar’ os sítios mais importantes da bisamida.

Por fim, mecanismos de cristalização ajudaram a elucidar as diferenças de empacotamento e se mostraram importantes no processo de entendimento dos comportamentos supramoleculares de amidas aromáticas. Estes resultados podem ser aplicados nas mais diversas áreas da engenharia de cristais e no *design* de sólidos futuros com propriedades desejadas.

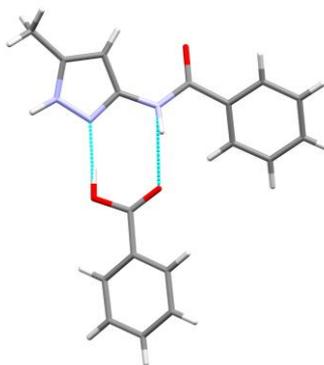
5 PERSPECTIVAS PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Com base nos dados apresentados e em alguns resultados prévios, são feitas propostas de continuidade para os trabalhos envolvendo amidas aromáticas:

- ✓ Em relação ao uso das amidas aromáticas na obtenção de novos cocristais:

Durante alguns testes, obteve-se um cocristal envolvendo a *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida e o ácido benzoico, Figura 37. Esse composto revela um tipo de interação que pode competir com as fortes ligações de hidrogênio entre amidas. Devido ao fato de que heterociclos e amidas possuem características de formar diversas interações, a exploração deste e novos cocristais envolvendo essa interação chave é de grande interesse. Interações envolvendo amidas e heterociclos possuem poucos relatos na literatura, sugerindo assim, um campo de pesquisa interessante.

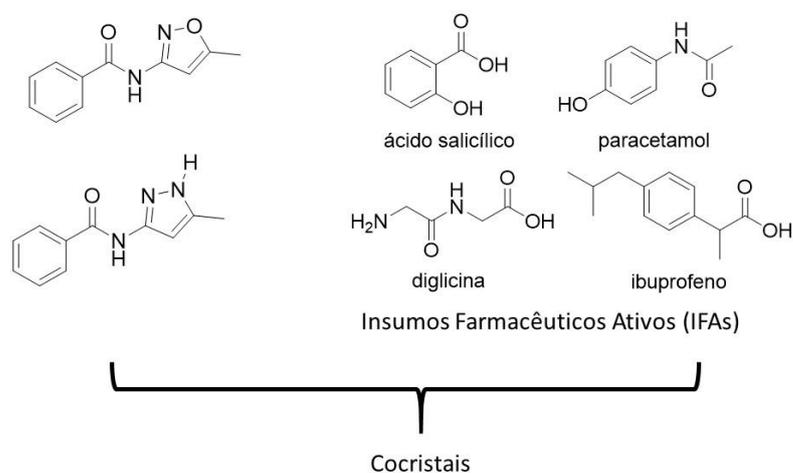
Figura 37 – Cocristal entre a *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida e ácido benzoico, destacando a interação envolvendo o ácido carboxílico, amida e heterociclo.



Fonte: o autor.

Baseado nesse dado inicial, em que uma molécula contendo heterociclo e amida, interagem com outra contendo um ácido carboxílico, propõe-se utilizar a *N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida para cocristalização com Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) que contenham funções que possibilitem a obtenção de cocristais em sua estrutura. Assim, buscase agregar valor à compostos com potencial farmacêutico, com possibilidades de alterar propriedades dos mesmos. A Figura 38, apresenta um resumo das moléculas contendo pirazol ou isoxazol com potencial para formar cocristais com alguns IFAs conhecidos.

Figura 38 – Amidas aromáticas contendo isoxazol ou pirazol com potencial para formar cocristais com IFAs.

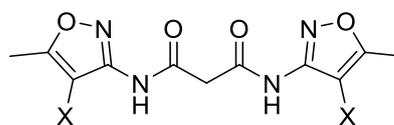


Fonte: o autor.

- ✓ Em relação ao uso de amidas aromáticas na utilização como polimorfos:

Incentiva-se a realização de modificações na molécula da N^1, N^3 -bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida para observar se existe a persistência de polimorfismo nas mesmas condições obtidas anteriormente. A proposta é halogenar o anel isoxazol através de síntese com N -halo-succinimidas e verificar a influência do halogênio na possível persistência de polimorfos nestes compostos (MARTINS, M. *et al.*, 2017). A Figura 39 elucida as halogenações possíveis da diamida.

Figura 39 – Proposta de halogenação do anel isoxazol para verificar a persistência de polimorfismo.



X = Cl, Br, I

Fonte: o autor.

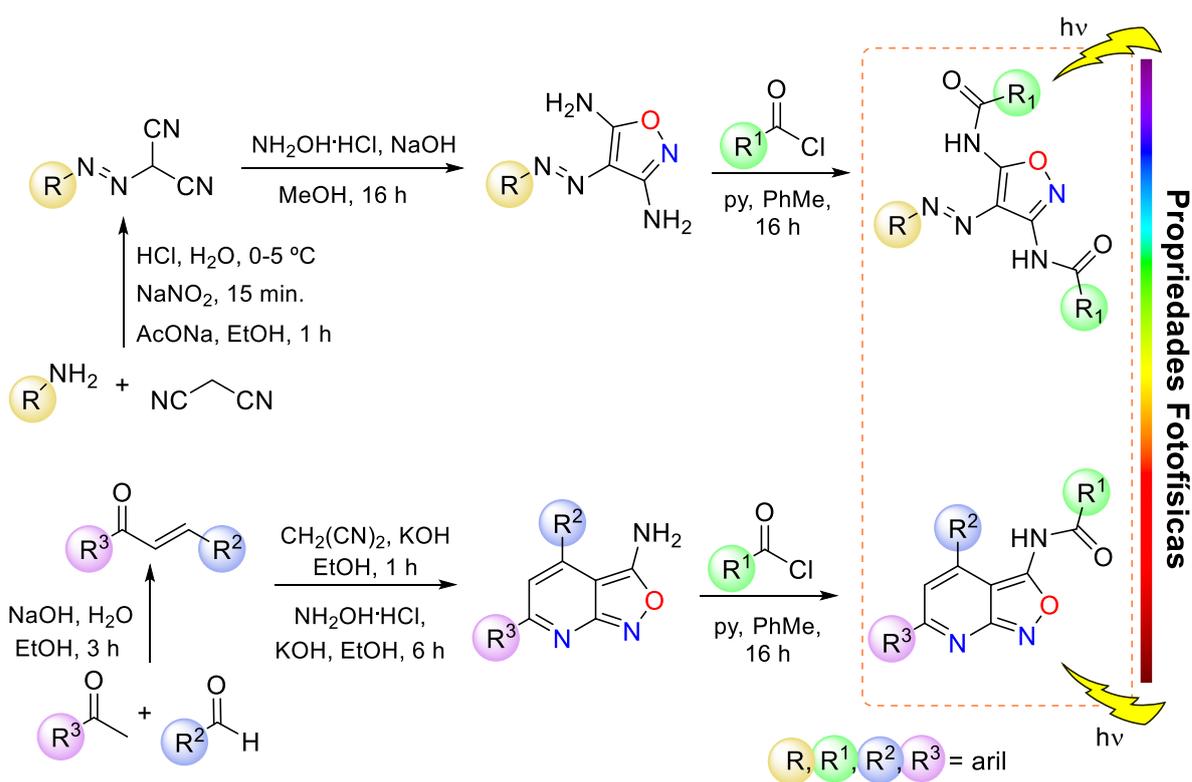
- ✓ Em relação ao uso de amidas aromáticas para investigação de propriedades fotofísicas:

Um último tópico tem como base o uso de amidas aromáticas na avaliação de propriedades fotofísicas e assim, aplicação direta no *design* de novos compostos com propriedades desejadas. Verificando que amidas aromáticas possuem um interessante núcleo, e que devido à ressonância eletrônica, podem vir a possuir propriedades fotofísicas, seu uso

pode ser explorado. Ainda, a utilização de heterociclos como o isoxazol possuem grande apreço sintético e na ciência de materiais. Unindo-se estas hipóteses, são propostas duas rotas sintéticas para obtenção de amidas contendo anel isoxazol em sua estrutura. A rota na parte superior do Esquema 2 parte da produção de um composto diazo (STEFANELLO *et al.*, 2022), e posterior obtenção dos compostos 4-arylazo-3,5-diaminoisoxazóis (WRUBEL; MAYER, 2010; ZAYED; GHOZLAN, 1985).

A parte inferior do Esquema 2, apresenta outra rota que parte da obtenção das chalconas e posterior obtenção das 4,6-diaril-3-aminoisoxazolo[3,4-*b*]piridina com base em metodologia da literatura (MIAO *et al.*, 2013). Ambas rotas teriam como passo final reações de acilação para obtenção das amidas aromáticas e posterior avaliação das propriedades fotofísicas.

Esquema 2 – Proposta de rota sintética para obtenção de amidas aromáticas com possíveis propriedades fotofísicas.



Fonte: o autor.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 EQUIPAMENTOS

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F , foram registrados em um Espectrômetro BRUKER AVANCE III 600 (600,130 MHz para ^1H , 150,903 MHz para ^{13}C e 565 MHz para ^{19}F). Os dados foram obtidos em tubos 5 mm, à temperatura de 297K, concentrações de 1 a 0,003 mol L⁻¹ em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Largura de pulso de 11,70 μs para ^1H e 11,20 μs para ^{13}C ; número de varreduras foi de 8 a 32 para ^1H e de 32 a 4096 para ^{13}C .

6.1.2 Difractometria de raios X

A coleta de dados para a análise estrutural cristalina por difração de raios X em monocristal foi realizada em um Difractômetro Bruker D8 VENTURE com detector de Bruker Photon CMOS (radiação de Mo K α : $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) ou Bruker D8 QUEST utilizando radiação de Cu K α ($\lambda = 1,54080 \text{ \AA}$). Ambos os difratômetros equipados com um goniômetro de quatro círculos KAPPA e detector Photon 100 CMOS, localizados no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria. As estruturas foram integradas com o pacote de software Bruker SAINT (SAINT, 2014). Os efeitos de absorção foram corrigidos usando o método multi-scan (SADABS) (KRAUSE *et al.*, 2015). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando o conjunto de programas WinGX (FARRUGIA, 2012). Diagramas de ORTEP foram gerados usando o programa ORTEP-3 (FARRUGIA, 2012).

6.1.3 Cálculos de Mecânica Quântica

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2010). Cálculos DFT para a obtenção das energias de estabilização dos compostos foram realizados a partir das estruturas obtidas pela difração de raios X, em modo *single point*, com nível de teoria $\omega\text{B97XD/cc-pVDZ}$ (CHAI, J. Da; HEAD-GORDON, 2008) e redução do erro de sobreposição do conjunto de bases (BSSE), através do método *counterpoise* (BOYS; BERNARDI, 1970).

Todas as superfícies de potencial eletrostático molecular (MEPs) foram geradas sob vácuo. Os mapas foram construídos por mapeamento de isosuperfícies de densidade eletrônica

(0,001 elétron bohr⁻³) com a ajuda do software GaussView (HRATCHIAN; KEITH; MILLAM, 2009).

Os *clusters* supramoleculares, mecanismos de cristalização, monômeros e dímeros foram visualizados no programa Mercury (MACRAE *et al.*, 2020).

G representa a energia eletrônica obtida através dos cálculos, em kcal mol⁻¹.

O poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD) foi utilizado através do programa ToposPro (BLATOV; SHEVCHENKO; PROSERPIO, 2014) para obter as áreas de contato (em Å²). A área de contato da face de um VDP corresponde às interações entre duas moléculas, e esses critérios foram utilizados para obter a primeira esfera de coordenação em relação à molécula M1.

As funções de onda usadas na análise QTAIM foram geradas no nível de teoria ωB97XD/cc-pVDZ. As análises do QTAIM foram realizadas com o auxílio do pacote do programa AIMAll (KEITH, 2016).

6.1.4 Busca de Cocristais no CSD

A busca de cocristais contendo fitas de ligação de hidrogênio NH...O=C entre as moléculas foi realizada utilizando o software Conquest versão 2.0.1 [atualizações da CSD versão 5.40 (fev 2019)] definindo os seguintes parâmetros: as entradas deveriam ter dois sítios de amida interagindo. Contato intermolecular (C-NH...O=C-C) entre átomos de amidas com distância dentro da soma de van der Waals 0,0 Å. Um número de unidades químicas na entrada >= 2. Não-desordenado, sem alertas de erros, não poliméricos, sem íons, apenas estruturas de monocristal e apenas moléculas orgânicas. Para diminuir o número de estruturas na busca e para delimitar a influência apenas das moléculas contendo amidas, as entradas contendo solvente foram removidas (hidrato, clorofórmio, diclorometano, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, acetonitrila, acetona, piridina, hexano, benzeno, nitrometano, tetrahydrofurano, acetato de etila, éter dietílico, isopropanol e ácido acético). As moléculas mecanicamente entrelaçadas também foram excluídas devido à influência da topologia nas interações (rotaxanos e catenanos). No final, foram obtidas 98 estruturas, e os cocristais foram selecionados manualmente, observando-se aqueles que fazem ligações de hidrogênio entre os componentes formadores de fitas ao longo da rede cristalina. As 12 estruturas finais utilizadas podem ser obtidas gratuitamente do Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) pelos seguintes refcodes: FICCUR, ISACUA, KAYNED, LUNQUIU, SEPREK, SEPSIP, SEPSIP01 (um polimorfo de SEPSIP), UWEPUI, WACBEK, WANMEG, WANMOQ, YAXDIL.

6.1.5 Espectroscopia Raman

As amostras foram espalhadas em uma placa de vidro espelhado e analisadas com um espectrômetro Bruker Senterra Raman. Os espectros foram coletados usando comprimento de onda de 532 nm e 785 nm com 20 mW de potência de iluminação. O tempo de exposição foi de 5 segundos e 2 condições foram tomadas. O feixe espalhado foi coletado por uma Olympus 20×.

6.2 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade P.A. e/ou purificados segundo procedimentos utilizados no laboratório (ARMAREGO; CHAI, 2009).

6.3 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

6.3.1 Síntese dos compostos 1-4 - Procedimento geral

A uma solução de anilina/2,3,4,5,6-pentafluoroanilina e trietilamina (4-dimetilaminopiridina para **2**) em diclorometano, foi lentamente adicionado cloreto de benzoíla/cloreto de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoíla a 0 °C durante 30 minutos e a mistura foi mantida à temperatura ambiente até ao final da reação. A mistura reacional foi lavada com água, solução 10% HCl e solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi seca em MgSO₄ e depois evaporada sob pressão reduzida. Os sólidos resultantes foram recristalizados para se obter os produtos em forma de sólidos estáveis.

6.3.2 *N*-fenilbenzamida (**1**)

De acordo com o procedimento geral, reagiu-se anilina (2 mmol) e trietilamina (2,4 mmol) com cloreto de benzoíla (2,2 mmol) em diclorometano (10 ml). Após a extração, o produto foi recristalizado a partir de etanol quente. Rendimento: (306 mg, 77%); ¹H NMR (600,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), ¹³C NMR (150,903 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,6, 139,2, 135,0, 131,5, 128,6, 128,4, 127,6, 123,6, 120,4. Dados consistentes com a literatura (VAN DIJK *et al.*, 2014).

6.3.3 2,3,4,5,6-pentafluor-*N*-fenilbenzamida (**3**)

De acordo com o procedimento geral, reagiu-se anilina (1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,5 mmol) com cloreto de 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoíla (1,2 mmol). Após a extração, o produto foi recristalizado a partir de clorofórmio. Rendimento: 284 mg, 99%); ^1H NMR (600,13 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,59 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), ^{13}C NMR (150,903 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165,5, 143,9 – 143,7 (m), 142,3 – 142,1 (m), 140,2 – 139,9 (m), 138,6 – 138,3 (m), 138,3 – 138,0 (m), 136,7 – 136,3 (m), 132,6, 132,3, 128,7, 127,9, 113,2 (t, $J = 15,5$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -145,25 (dd, $J = 23,8, 5,5$ Hz, 2F, F_{ortho}), -157,32 (m, 1F, F_{para}), -163,34 (m, 2F, F_{meta}). Dados consistentes com a literatura (GIESE *et al.*, 2012).

6.3.4 *N*-(perfluorfenil) benzamida (4)

2,3,4,5,6-pentafluoranilina (1 mmol) foi colocada sob refluxo com cloreto de 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoíla (1,2 mmol) em tolueno por 24 h. Após a extração, o produto foi lavado com hexano. Rendimento: 138 mg, 48%; ^1H NMR (600,13 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (150,903 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 154,9, 144,0 (m), 142,4 (m), 140,6 (m), 137,9, 136,2 (m), 129,1, 124,8 (t, $J = 3,2$ Hz), 119,6, 112,5 (t, $J = 20,8$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -141,9 (m, 2F), -152,3 (m, 1F), -161,1 (m, 2F). Dados consistentes com a literatura (HERKES, 1979).

6.3.5 2,3,4,5,6-pentafluor-*N*-(perfluorfenil) benzamida (2)

De acordo com o procedimento geral, reagiu-se 2,3,4,5,6-pentafluoranilina (1 mmol) e trietilamina (1,4 mmol) com cloreto de 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoíla (1,2 mmol) em diclorometano (10 ml). Após a extração, o produto foi recristalizado a partir de clorofórmio. Rendimento: 55 mg, 15%; ^1H NMR (600,13 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,31 (s, 1H). ^{13}C NMR (150,903 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,3, 143,6 (m), 142,8 (m), 141,9 (m), 141,1 (m), 140,5 (m), 140,1 (m), 137,7 (m), 137,4 (m), 136,1 (m), 135,7 (m), 110,7 (m), 110,1 (m). ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -141,4 (m), -145,2 (m), -150,8 (t, $J = 22,2$ Hz), -156,2 (t, $J = 22,9$ Hz), -160,7 (m), -162,6 (m). Dados consistentes com a literatura (CHAMBERS; HEATON; MUSGRAVE, 1968).

6.3.6 Procedimento experimental geral *N*-acilação (5 e 8)

Uma solução de cloreto de benzoíla (1,2 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada a uma mistura sob agitação de piridina (3 mmol) em diclorometano seco (2mL), a 0 °C e sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 5 min. antes de se adicionar uma solução de 3-amino-5-metilisoxazol (1 mmol) (ou 3-amino-5-(*tert*-butil)isoxazol para **8**) em diclorometano (2 mL) durante 10 min. A reação foi acompanhada por TLC. Após agitação de 3 - 6h à temperatura ambiente, foi concentrada até evaporar todo o solvente. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e extraído com água, e após com solução de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com água, seca com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. Os compostos foram recristalizados em hexano, levando aos produtos desejados. Rendimento: (**5**) 58% e (**8**) 61%. Dados consistentes com a literatura (THEODOROU *et al.*, 2013).

6.3.7 Procedimento experimental para *N, N*-diacilação (**6 e 7**)

Foi repetido o procedimento do item 7.3.6, porém utilizando Et₃N no lugar de py, para gerar os produtos *N, N*-diacilados. Também foi utilizado uma quantidade dobrada de cloreto de benzoíla (2,4 mmol). Os compostos foram obtidos por recristalização em hexano, levando aos produtos desejados. Rendimento: (**6**) 42% e (**7**) 53%

6.3.8 *N*¹,*N*²-bis(5-metilisoxazol-3-il)oxalamida e *N*¹, *N*³-bis(5-metilisoxazol-3-il)malonamida (**10 e 11**)

Deixou-se em agitação uma mistura de dicloreto de oxalila (3 mmol) (ou dicloreto de malonila para **11**) e diclorometano seco (15 mL) em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se lentamente 3-amino-5-metilisoxazol (6,2 mmol) e py (6,2 mmol) em diclorometano (15 mL). A mistura foi agitada durante 6h à temperatura ambiente. Após, a mistura foi extraída com água destilada (2 x 10 ml) e solução 10% HCl (1x10 ml). Então, foi seca com Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O composto foi obtido por recristalização em hexano. Rendimentos: (**10**) 50% e (**11**) 36%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAKERÖY, Christer B.; CHOPADE, Prashant D.; DESPER, John. Establishing a Hierarchy of Halogen Bonding by Engineering Crystals without Disorder. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 9, p. 4145–4150, 2013.
- AAKERÖY, Christer B.; DESPER, John; SMITH, Michelle M. Constructing, deconstructing, and reconstructing ternary supermolecules. **Chemical Communications**, n. 38, p. 3936–3938, 2007.
- ADAMS, Harry *et al.* Quantitative Determination of Intermolecular Interactions with Fluorinated Aromatic Rings. **Chemistry - A European Journal**, v. 7, n. 16, p. 3494–3503, 2001.
- AFONIN, Andrei V.; VASHCHENKO, Alexander V.; SIGALOV, Mark V. Estimating the energy of intramolecular hydrogen bonds from ¹H NMR and QTAIM calculations. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 47, p. 11199–11211, 2016.
- ARMAREGO, W. L.F.; Perrin, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 3. ed. New York: Pergamon Press:, 1988. ISBN 0080347150.
- BADER, Richard F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.
- BAGRYANSKAYA, Irina Yu. *et al.* Unexpectedly low affinity of aromatic disulfides for π -stacking interactions of the arene–polyfluoroarene type. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 127, n. 6, p. 746–754, 2006.
- BASARIĆ, Nikola *et al.* Adamantane-retropeptides, new building blocks for molecular channels. **Tetrahedron**, v. 63, n. 33, p. 7985–7996, 2007.
- BERNSTEIN, J.; DAVIS, R. E. Graph Set Analysis of Hydrogen Bond Motifs. *In: Implications of molecular and materials structure for new technologies*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1999. p. 275–290.
- BHANDARY, Subhrajyoti; CHOPRA, Deepak. Assessing the Significance of Hexafluorobenzene as a Unique Guest Agent through Stacking Interactions in Substituted Ethynylphenyl Benzamides. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 5, p. 3027–3036, 2018.
- BHANDARY, Subhrajyoti; PANINI, Piyush; CHOPRA, Deepak. Evaluating the importance of fractional *Z'* polymorphs in a trifluoromethylated *N,N'*-diphenyloxalamide derivative. **CrystEngComm**, v. 21, n. 10, p. 1543–1547, 2019.
- BLATOV, Vladislav A.; SHEVCHENKO, Alexander P.; PROSERPIO, Davide M. Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 7, p. 3576–3586, 2014.
- BOYS, S.F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970.

BROCK, C. P. *et al.* A statistical comparison of two determinations of the crystal structure of 2,3,4,5,6-pentafluorobiphenyl, a molecule forming mixed stacks in the solid state. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 34, n. 12, p. 3691–3696, 1978.

CHAI, Jeng Da; HEAD-GORDON, Martin. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615–6620, 2008.

CHAMBERS, R. D.; HEATON, C. A.; MUSGRAVE, W. K. R. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part XIV. Some reactions of tetrafluoroisonicotinic acid and pentafluorobenzoic acid. **Journal of the Chemical Society C: Organic**, n. 0, p. 1933–1937, 1968.

COATES, Geoffrey W. *et al.* Phenyl–Perfluorophenyl Stacking Interactions: A New Strategy for Supermolecule Construction. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 36, n. 3, p. 248–251, 1997.

COCKROFT, Scott L. *et al.* Substituent effects on aromatic stacking interactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 5, n. 7, p. 1062–1080, 2007.

COE, Seth *et al.* Molecular Symmetry and the Design of Molecular Solids: The Oxalamide Functionality as a Persistent Hydrogen Bonding Unit. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 1, p. 86–93, 1997.

COLLINGS, Jonathan C. *et al.* Arene–perfluoroarene interactions in crystal engineering 8: structures of 1:1 complexes of hexafluorobenzene with fused-ring polyaromatic hydrocarbons. **New J. Chem.**, v. 26, n. 12, p. 1740–1746, 2002.

COREY, E. J. General methods for the construction of complex molecules. **Pure and Applied Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 19–38, 1967.

CRUZ-CABEZA, Aurora J.; BERNSTEIN, Joel. Conformational Polymorphism. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 4, p. 2170–2191, 2014.

CRUZ-CABEZA, Aurora J.; FEEDER, Neil; DAVEY, Roger J. Open questions in organic crystal polymorphism. **Communications Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 142, 2020.

CRUZ-CABEZA, Aurora J.; REUTZEL-EDENS, Susan M.; BERNSTEIN, Joel. Facts and fictions about polymorphism. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p. 8619–8635, 2015.

DAI, Chaoyang *et al.* Control of single crystal structure and liquid crystal phase behaviour via arene–perfluoroarene interactions†. **Chemical Communications**, n. 24, p. 2493–2494, 1999.

DEHAVEN, Baillie A. *et al.* Interplay between Hydrogen and Halogen Bonding in Cocrystals of Dipyridinylmethyl Oxalamides and Tetrafluorodiodobenzenes. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 10, p. 5776–5783, 2019.

DESIRAJU, Gautam R. Crystal Engineering: A Holistic View. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342–8356, 2007.

DESIRAJU, Gautam R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 27, p. 9952–9967, 2013.

DESIRAJU, Gautam R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering - A New Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 21, p. 2311–2327, 1995.

DOUROUMIS, Dennis; ROSS, Steven A.; NOKHODCHI, Ali. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 178–195, 2017.

DŽOLIĆ, Zoran *et al.* N-Methylation of adamantane-substituted oxalamide unit affects its conformational rigidity: A skew conformation of the oxalamide bridge. **Journal of Molecular Structure**, v. 876, n. 1–3, p. 218–224, 2008.

ESPINOSA, E; MOLINS, E; LECOMTE, C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. **Chemical Physics Letters**, v. 285, n. 3–4, p. 170–173, 1998.

ETTER, Margaret C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 12, p. 4601–4610, 1991.

ETTER, M. C.; MACDONALD, J. C.; BERNSTEIN, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 46, n. 2, p. 256–262, 1990.

FARRUGIA, Louis J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.

FRISCH, M. J.; *et al.* *Gaussian 09*, Rev. C.01; Gaussian, Inc: Wallingford, CT, 2010.

GDANIEC, Maria *et al.* Supramolecular Assemblies of Hydrogen-Bonded Carboxylic Acid Dimers Mediated by Phenyl–Pentafluorophenyl Stacking Interactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 33, p. 3903–3906, 2003.

GIESE, Michael *et al.* Cooperativity of H-bonding and anion– π interaction in the binding of anions with neutral π -acceptors. **Chemical Communications**, v. 48, n. 80, p. 9983–9985, 2012.

HERKES, F.E. Synthesis of tetrafluorobenzothiazoles and tetrafluoro-4*H*-1,3,4-benzothiadiazines. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 1–21, 1979.

HILFIKER, Rolf; RAUMER, Markus von. **Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2018.

HRATCHIAN, Hrant P; KEITH, Todd A; MILLAM, John. **Gaussian 05 User's Reference**. KS: Semichem Inc.: Shawnee Mission, 2009.

HUANG, Feihe; ANSLYN, Eric V. Introduction: Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 6999–7000, 2015.

HUNTER, Christopher A. Quantifying Intermolecular Interactions: Guidelines for the Molecular Recognition Toolbox. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 40, p. 5310–5324, 2004.

HUNTER, Christopher A.; MCCABE, James F.; SPITALERI, Andrea. Solvent effects of the structures of prenucleation aggregates of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 14, n. 21, p. 7115–7117, 2012.

IMAI, Yumi N. *et al.* Amide- π interactions between formamide and benzene. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 14, p. 2267–2276, 2009.

IN, Yasuko *et al.* Aggregation Feature of Fluorine-Substituted Benzene Rings and Intermolecular C-H \cdots F Interaction: Crystal Structure Analyses of Mono- and Trifluoro-L-phenylalanines. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 11, p. 1258–1263, 2003.

JAIME-ADÁN, Everardo *et al.* Imine-Benzoic Acid Cocrystals as a Tool to Study Intermolecular Interactions in Schiff Bases. **Crystal Growth & Design**, v. 20, n. 4, p. 2240–2250, 2020.

JOTANI, Mukesh M. *et al.* Structural, Hirshfeld surface and theoretical analysis of two conformational polymorphs of *N,N'*-bis(pyridin-3-ylmethyl)oxalamide. **Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials**, v. 231, n. 7, p. 415–425, 2016.

SOPKOVA J., HAFEED D. S., HODACOVA J., HASEK J. CCDC: 110199, Experimental crystal structure determination, 2001, DOI: 10.5517/CC3PNT7.

KARIMI-JAFARI, Maryam *et al.* Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 10, p. 6370–6387, 2018.

KAPLAN J. Minutes of the Meeting Held at Mexico City, Mexico, August 29–31, 1955. **Physical Review**, v. 100, n. 3, p. 952–953, 1955.

KAUR, Damanjit; KHANNA, Shweta; KAUR, Rupinder Preet. The role of conjugative interactions in acidic and basic character of five membered aromatic heterocyclics. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 949, n. 1–3, p. 14–22, 2010.

KAUTHALE, Sushama *et al.* Synthesis, biological evaluation, molecular docking, and ADMET studies of some isoxazole-based amides. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 2, p. 429–441, 2018.

KAZIM, Muhammad; SIEGLER, Maxime A.; LECTKA, Thomas. Close Amide NH \cdots F Hydrogen Bonding Interactions in 1,8-Disubstituted Naphthalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 9, p. 6195–6200, 2020.

KEITH, Todd A. **AIMAll (Version 16.01.09)**, TK Gristmill Software, Overland Park, KS, USA,. 2016. Disponível em: aim.tkgristmill.com.

KITAIGORODSKY, A I. **Molecular Crystals and Molecules**. Academic Press. New York, 1973.

KRAUSE, Lennard *et al.* Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination. **Journal of Applied Crystallography**, v. 48, n. 1, p. 3–10, 2015.

KUSAKAWA, Takumi *et al.* Synthesis, Structures and Co-Crystallizations of Perfluorophenyl Substituted β -Diketone and Triketone Compounds. **Crystals**, v. 9, n. 3, p. 175, 2019.

LE QUESTEL, Jean-Yves; BERTHELOT, Michel; LAURENCE, Christian. Hydrogen-bond acceptor properties of nitriles: a combined crystallographic and ab initio theoretical investigation. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 13, n. 6, p. 347–358, 2000.

LEHN, Jean-Marie. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 36, n. 2, p. 151–160, 2007.

LEHN, Jean-Marie. 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.

LI, Lili *et al.* Interactions between haloperfluorobenzenes and fluoranthene in luminescent cocrystals from π -hole $\cdots\pi$ to σ -hole $\cdots\pi$ bonds. **CrystEngComm**, v. 19, n. 34, p. 5058–5067, 2017.

LOPES, Leandro C. *et al.* Persistence of N—H \cdots O=C Interactions in the Crystallization Mechanisms of Trisubstituted Bis-Ureas with Bulky Substituents. **Crystal Growth & Design**, v. 21, n. 10, p. 5740–5751, 2021.

MACRAE, Clare F. *et al.* Mercury 4.0 : from visualization to analysis, design and prediction. **Journal of Applied Crystallography**, v. 53, n. 1, p. 226–235, 2020.

MAHESHA, Ninganayaka *et al.* Different patterns of supramolecular aggregation in three amides containing *N*-(benzo[*d*]thiazolyl) substituents. **Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications**, v. 77, n. 5, p. 504–511, 2021.

MANDAL, Arkalekha *et al.* Charge Transfer Versus Arene–Perfluoroarene Interactions in Modulation of Optical and Conductivity Properties in Cocrystals of 2,7-Di-*tert*-butylpyrene. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 123, n. 30, p. 18198–18206, 2019.

MARTINEZ, Chelsea R.; IVERSON, Brent L. Rethinking the term “pi-stacking.” **Chemical Science**, v. 3, n. 7, p. 2191–2201, 2012.

MARTINS, Marcos 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, Marcos A. P. *et al.* Energetic and topological approach for characterization of supramolecular clusters in organic crystals. **RSC Adv.**, v. 4, n. 84, p. 44337–44349, 2014.

MARTINS, Marcos 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. 3866–3876, 2016.

MARTINS, M. A. P. *et al.* Proposal for crystallization of 3-amino-4-halo-5-methylisoxazoles: an energetic and topological approach. **CrystEngComm**, v. 17, n. 38, p. 7381–7391, 2015.

P. COPETTI, João P. *et al.* Substituent effects on the crystallization mechanisms of 7-chloro-4-substituted-quinolines. **CrystEngComm**, v. 22, n. 24, p. 4094–4107, 2020.

MARTINS, Marcos A.P. *et al.* Supramolecular self-assembly and thermodynamic properties of 5-aryl-1-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-pyrazoles in the crystalline state. **Journal of Molecular Structure**, v. 1195, p. 570–581, 2019.

MARTINS, Marcos *et al.* Synthesis, Crystal Structure, and Supramolecular Understanding of 1,3,5-Tris(1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzenes. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 22, 2017.

MARTINS, Marcos 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, 2018.

MATA, I. *et al.* Relationships between interaction energy, intermolecular distance and electron density properties in hydrogen bonded complexes under external electric fields. **Chemical Physics Letters**, v. 507, n. 1–3, p. 185–189, 2011.

MATTA, Chérif F.; BOYD, Russell J. **The Quantum Theory of Atoms in Molecules**: Wiley, 2007.

MIAO, Chun-Bao *et al.* A mild and convenient one-pot synthesis of 4,6-diaryl-3-aminoisoxazolo[3,4-*b*]pyridines. **HETEROCYCLES**, v. 87, n. 12, p. 2599-2605, 2013.

MISHRA, Rashmi; TANDON, Poonam; SHARMA, Anamika. Polymorphism in Pharmaceutical Compounds. **Advancements and Futuristic Trends in Material Science**. p. 39-48, 2011.

MONDAL, Pradip Kumar *et al.* Quantitative Investigation of the Structural, Thermal, and Mechanical Properties of Polymorphs of a Fluorinated Amide. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 5, p. 1023–1027, 2017.

MOTHERWELL, W. D. Samuel; SHIELDS, Gregory P.; ALLEN, Frank H. Graph-set and packing analysis of hydrogen-bonded networks in polyamide structures in the Cambridge Structural Database. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 56, n. 5, p. 857–871, 2000.

MUKHERJEE, Arijit *et al.* Synthons identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study. **CrystEngComm**, v. 15, n. 23, p. 4640-4654, 2013.

MUSUMECI, Daniele *et al.* Virtual cocrystal screening. **Chemical Science**, v. 2, n. 5, p. 883-890, 2011.

NAAE, D. G. Biphenyl–perfluorobiphenyl; 1:1 molecular complex. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 35, n. 11, p. 2765–2768, 1979.

- OLSZEWSKA, Teresa *et al.* *ortho*-Fluorobenzanilides and *ortho*-fluorothiobenzanilides: Molecular conformations and crystal packing. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 191, p. 44–53, 2016.
- ORLANDO, Tainára *et al.* Crystallization Mechanisms Applied to Understand the Crystal Formation of Rotaxanes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 21, p. 3451–3463, 2019.
- PAGLIARI, Anderson 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.
- PANG, Xue *et al.* Phosphorescent π -Hole $\cdots\pi$ Bonding Cocrystals of Pyrene with Haloperfluorobenzenes (F, Cl, Br, I). **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 10, p. 4938–4945, 2015.
- PANINI, Piyush; CHOPRA, Deepak. Experimental and Theoretical Characterization of Short H-Bonds with Organic Fluorine in Molecular Crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 7, p. 3155–3168, 2014.
- PANINI, Piyush; CHOPRA, Deepak. Quantitative insights into energy contributions of intermolecular interactions in fluorine and trifluoromethyl substituted isomeric *N*-phenylacetamides and *N*-methylbenzamides. **CrystEngComm**, v. 15, n. 18, p. 3711–3733, 2013.
- PAVLOVIĆ, Gordana; TRALIĆ-KULENOVIĆ, Vesna; POPOVIĆ, Zora. 2-Furancarboxanilide. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online**, v. 60, n. 4, p. o631–o633, 2004.
- PERESYPKINA, E. v.; BLATOV, V. A. Topology of molecular packings in organic crystals. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 56, n. 6, p. 1035–1045, 2000.
- PIOTRKOWSKA, Barbara *et al.* Aryl–perfluoroaryl stacking interactions, hydrogen bonding and steric effects in controlling the structure of supramolecular assemblies of *N,N'*-diaryloxalamides. **CrystEngComm**, v. 9, n. 10, p. 868–872, 2007.
- PLUHÁČKOVÁ, Kristýna; JUREČKA, Petr; HOBZA, Pavel. Stabilisation energy of C₆H₆ \cdots C₆X₆ (X = F, Cl, Br, I, CN) complexes: complete basis set limit calculations at MP2 and CCSD(T) levels. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 9, n. 6, p. 755–760, 2007.
- PRICE, Sarah L. From crystal structure prediction to polymorph prediction: interpreting the crystal energy landscape. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 15, p. 1996–2009, 2008.
- REDDY, L. Sreenivas; NANGIA, Ashwini; LYNCH, Vincent M. Phenyl-Perfluorophenyl Synthon Mediated Cocrystallization of Carboxylic Acids and Amides. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 1, p. 89–94, 2004.
- REINHOUDT, D.N. *Supramolecular Chemistry and Heterocycles. In: Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering*: Elsevier, 2013.
- SAINT, VERSION 8.34A; BRUKER AXS INC.: MADISON, WI, USA, 2014.

SALBEGO, Paulo R. S. *et al.* Insights on the Similarity of Supramolecular Structures in Organic Crystals Using Quantitative Indexes. **ACS Omega**, v. 3, n. 3, p. 2569–2578, 2018.

SALBEGO, Paulo R. S. *et al.* Supramolecular Similarity in Polymorphs: Use of Similarity Indices (I^X). **ACS Omega**, v. 4, n. 6, p. 9697–9709, 2019.

SCHMIDT, G. M. J. Photodimerization in the solid state. **Pure and Applied Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 647–678, 1971.

SIODŁAK, Dawid *et al.* Conformational Properties of Oxazole-Amino Acids: Effect of the Intramolecular N–H···N Hydrogen Bond. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 118, n. 9, p. 2340–2350, 2014.

SONODA, Yoriko *et al.* [2+2] Photodimerization and photopolymerization of diphenylhexatriene crystals utilizing perfluorophenyl–phenyl stacking interactions. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 130, n. 2, p. 151–157, 2009.

SPITALERI, Andrea *et al.* A ¹H NMR study of crystal nucleation in solution. **CrystEngComm**, v. 6, n. 80, p. 490–493, 2004.

STEFANELLO, Felipe S. *et al.* Trifluoromethyl-substituted aryldiazenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amines: Regioselective synthesis, structure, and optical properties. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 255–256, p. 109967, 2022.

SU, Dai-Shi *et al.* Discovery of Isoxazole Amides as Potent and Selective SMYD3 Inhibitors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 2, p. 133–140, 2020.

TAYLOR, Robin; WOOD, Peter A. A Million Crystal Structures: The Whole Is Greater than the Sum of Its Parts. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 16, p. 9427–9477, 2019.

TEHAN, Benjamin G. *et al.* Estimation of pKa Using Semiempirical Molecular Orbital Methods. Part 1: Application to Phenols and Carboxylic Acids. **Quantitative Structure-Activity Relationships**, v. 21, n. 5, p. 457–472, 2002.

THAKURIA, Ranjit; NATH, Naba K.; SAHA, Binoy K. The Nature and Applications of π – π Interactions: A Perspective. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 2, p. 523–528, 2019.

THEODOROU, Vassiliki *et al.* Insights into the *N,N*-diacylation reaction of 2-aminopyrimidines and deactivated anilines: an alternative *N*-monoacylation reaction. **Arkivoc**, v. 2014, n. 4, p. 11–23, 2013.

TIEKINK, Edward R.T. 13. Crystal chemistry of the isomeric *N,N'*-bis(pyridin-*n*-ylmethyl)-ethanediamides, *n* = 2, 3 or 4. *In*: Multi-component crystals. De Gruyter, 2017. p. 289–319.

TIEKINK, Edward R. T. Crystal Engineering. *In*: Supramolecular chemistry. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

TSUZUKI, Seiji; UCHIMARU, Tadafumi; MIKAMI, Masuhiro. Intermolecular Interaction between Hexafluorobenzene and Benzene: Ab Initio Calculations Including CCSD(T) Level

Electron Correlation Correction. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 5, p. 2027–2033, 2006.

VAN DIJK, Tom *et al.* Facile Synthesis of Phosphaamidines and Phosphaamidinates using Nitrilium Ions as an Imine Synthone. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 34, p. 9068–9071, 2014.

WANG, Ji-Liang *et al.* Anti-parallel sheet structures of side-chain-free γ -, δ -, and ϵ -dipeptides stabilized by benzene–pentafluorobenzene stacking. **CrystEngComm**, v. 16, n. 10, p. 2078–2084, 2014.

WANG, DongYun *et al.* N-H \cdots X (X = F, Cl, Br, and I) hydrogen bonding in aromatic amide derivatives in crystal structures. **Science China Chemistry**, v. 55, n. 10, p. 2018–2026, 2012.

WANG, Kai; YANG, Ying-Wei. Supramolecular chemistry. **Annual Reports Section “B” (Organic Chemistry)**, v. 109, p. 67–87, 2013.

WHEELER, Steven E.; HOUK, K. N. Through-Space Effects of Substituents Dominate Molecular Electrostatic Potentials of Substituted Arenes. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 9, p. 2301–2312, 2009.

WILSON, Andrew J. Supramolecular Chemistry. **Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section B**, v. 103, p. 174–192, 2007.

WRUBEL, Jüürgen; MAYER, Roland. Über die Umsetzung von Arylazomalondinitrilen mit Hydroxylamin oder Hydrazin zu 3,5-Diamino-4-arylazo-heterocyclen. **Zeitschrift für Chemie**, v. 24, n. 7, p. 256–257, 2010.

YAMASAKI, Ryu *et al.* Crystal Engineering of *N,N'*-Diphenylurea Compounds Featuring Phenyl–Perfluorophenyl Interaction. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 11, p. 5858–5866, 2017.

YANG, Jinjun *et al.* Crystal morphology, crystallization behavior, polymorphic crystalline structure and thermal stability of poly(1,4-butylene adipate) modulated by an oxalamide derivative nucleating agent. **Polymer Degradation and Stability**, v. 144, p. 33–42, 2017.

YAO, Ze-Fan; WANG, Jie-Yu; PEI, Jian. Control of π – π Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 1, p. 7–15, 2018.

ZAYED, Ezzat Mohamed; GHOZLAN, Said Ahmed Soliman. 4-Arylazo-3,5-diaminoisoxazole: Synthesis and Some Chemical Reactions. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 40, n. 12, p. 1727–1730, 1985.

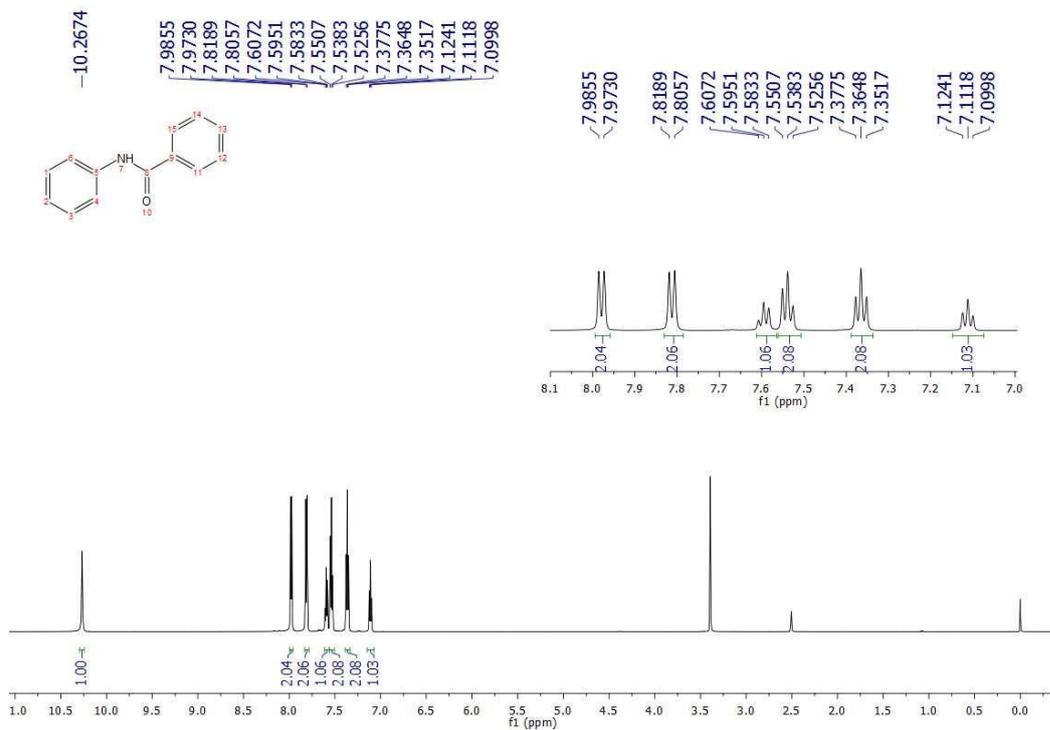
ZHU, Shizheng *et al.* Strong phenyl–perfluorophenyl π – π stacking and C–H \cdots F–C hydrogen bonding interactions in the crystals of the corresponding aromatic aldimines. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 15, p. 2713–2716, 2005.

ZIMMER, Geórgia C. *et al.* Packing and Conformational Polymorphism in 1,2-Bis(aminocarbonyl(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-(3)5-yl))ethanes: Illuminating Examples of Highly Flexible Molecules. **Crystal Growth & Design**, v. 21, n. 8, p. 4690–4706, 2021.

ZOU, Jian-Wei *et al.* Toward a uniform description of hydrogen bonds and halogen bonds: correlations of interaction energies with various geometric, electronic and topological parameters. **RSC Advances**, v. 7, n. 17, p. 10295–10305, 2017.

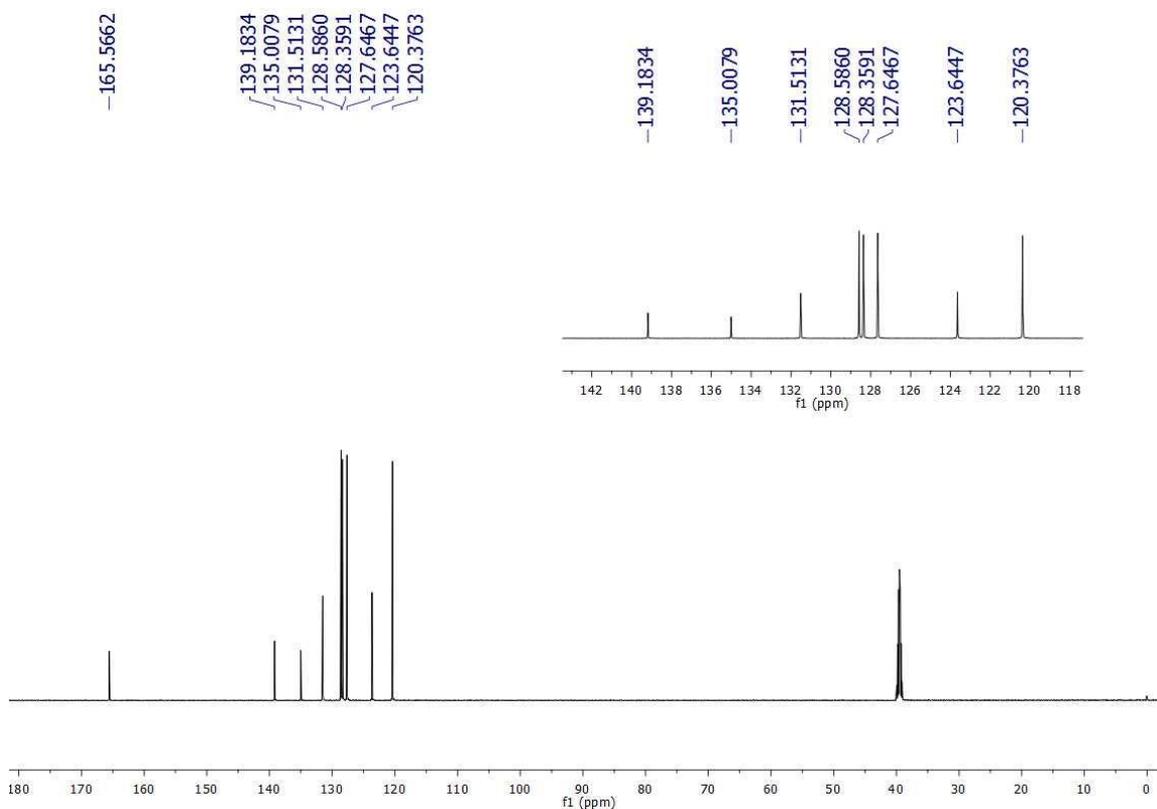
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H , ^{13}C E ^{19}F

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H do composto **1** em $\text{DMSO-}d_6$, 600,13 MHz, 298 K.



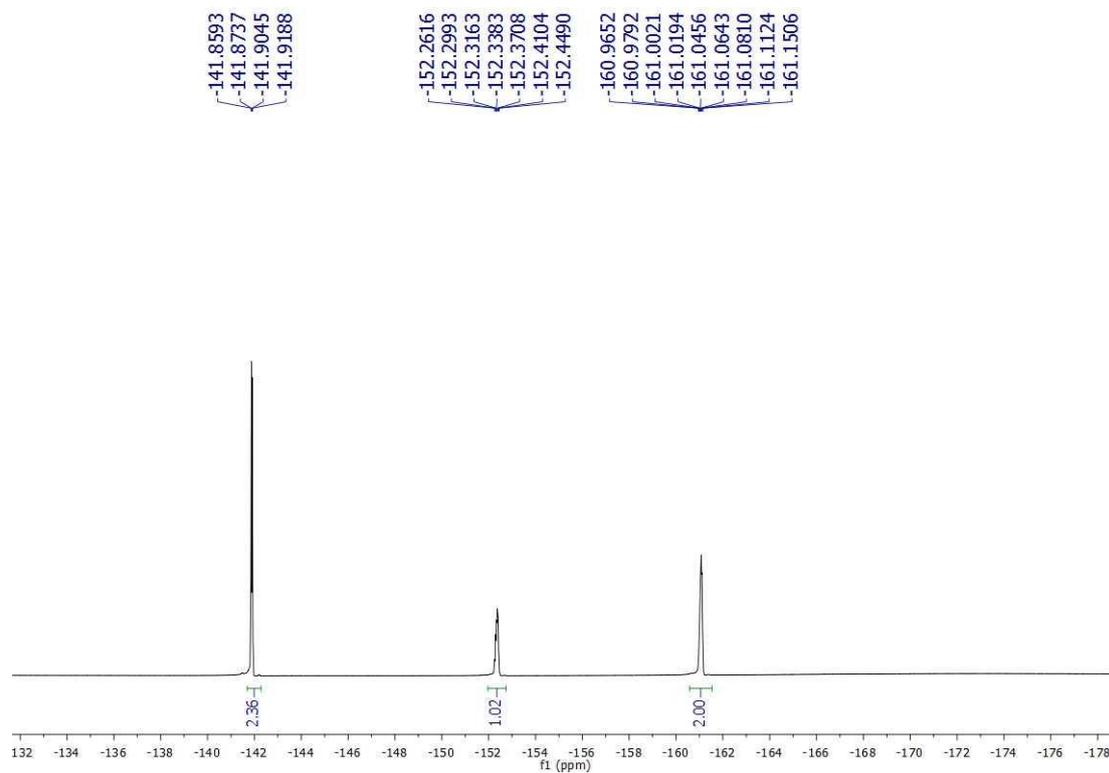
Fonte: o autor.

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** em $\text{DMSO-}d_6$, 151 MHz, 298 K.



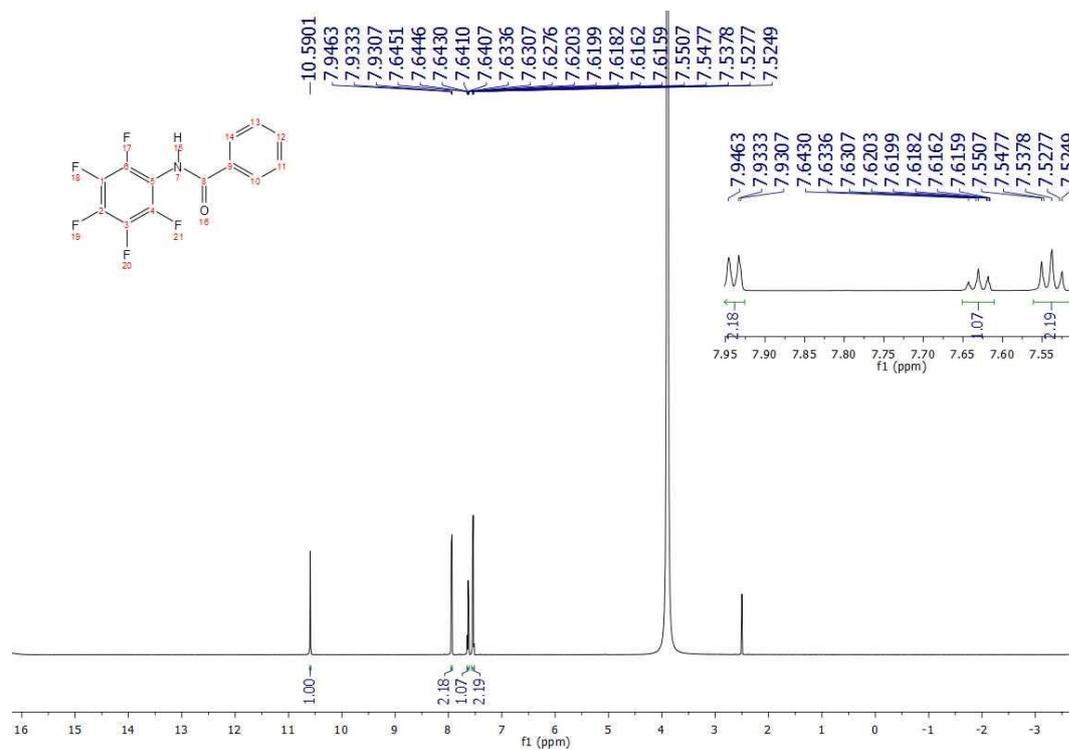
Fonte: o autor.

Figura 44 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto **3** em $\text{DMSO-}d_6$, 565 MHz, 298 K.

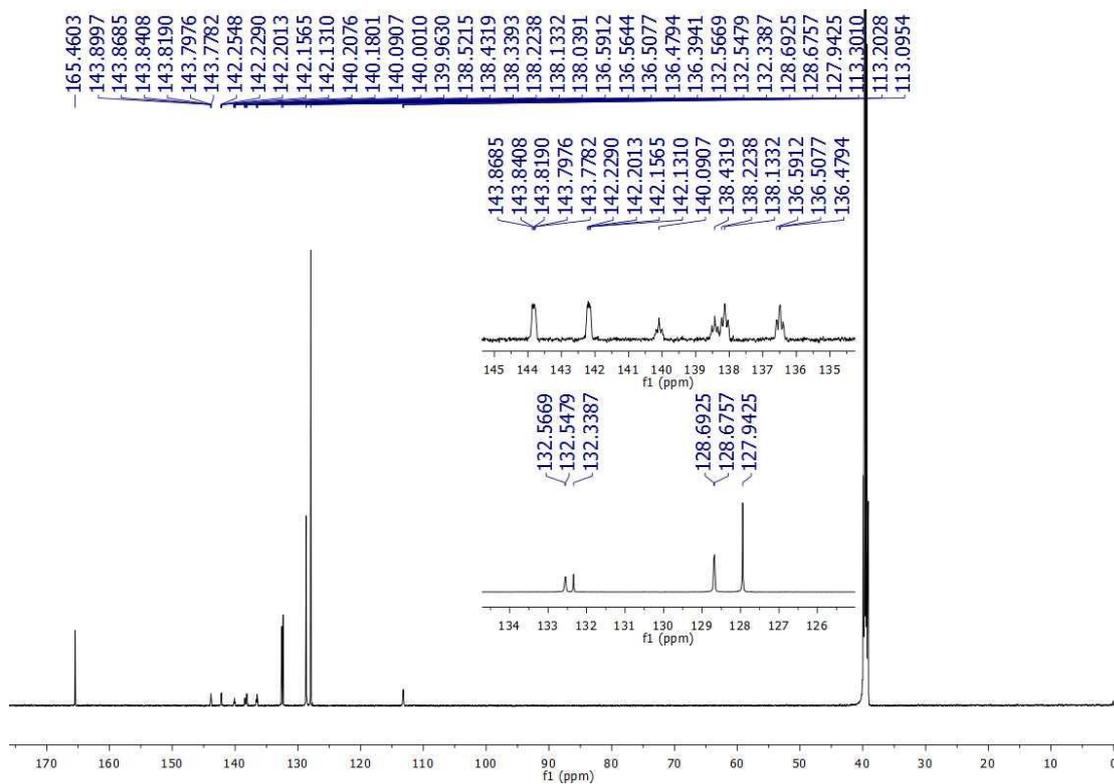


Fonte: o autor.

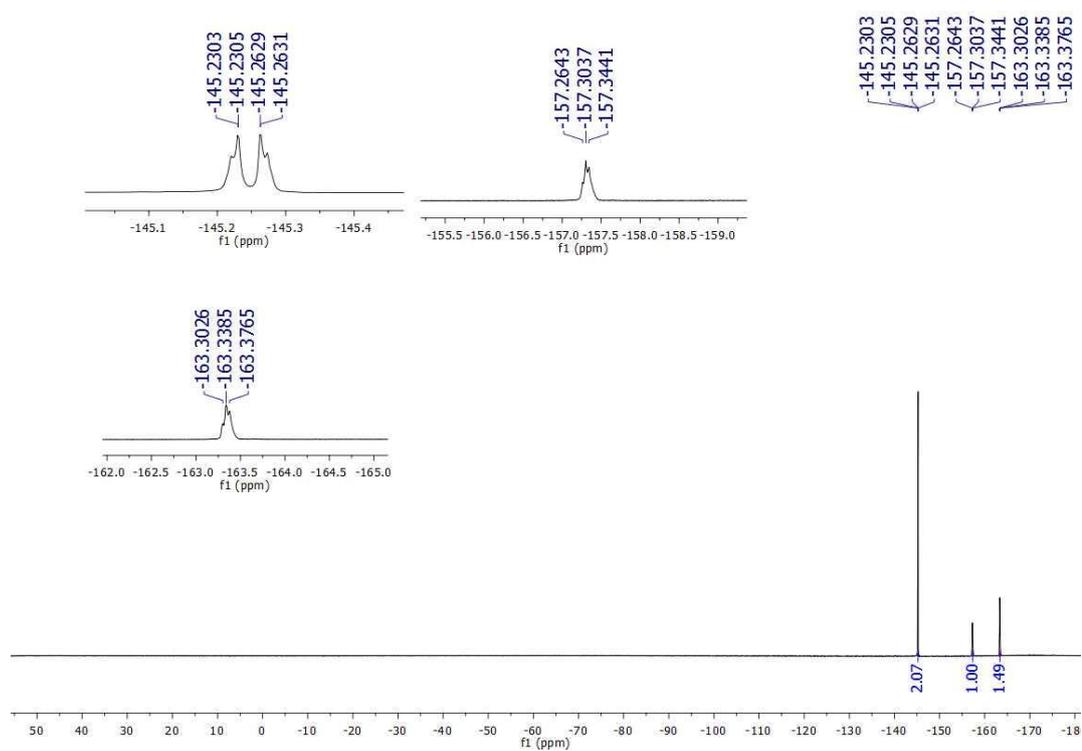
Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em $\text{DMSO-}d_6$, 600,13 MHz, 298 K.



Fonte: o autor.

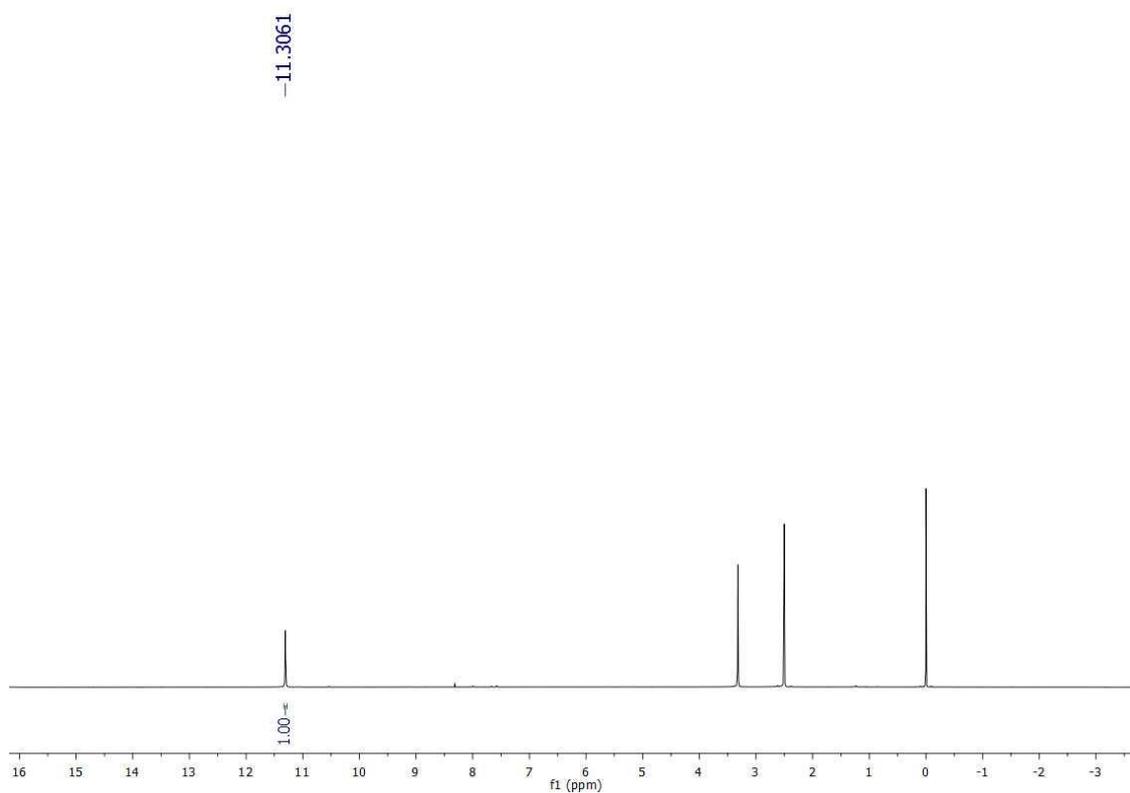
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** em $\text{DMSO-}d_6$, 151 MHz, 298 K.

Fonte: o autor.

Figura 47 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto **4** em $\text{DMSO-}d_6$, 565 MHz, 298 K.

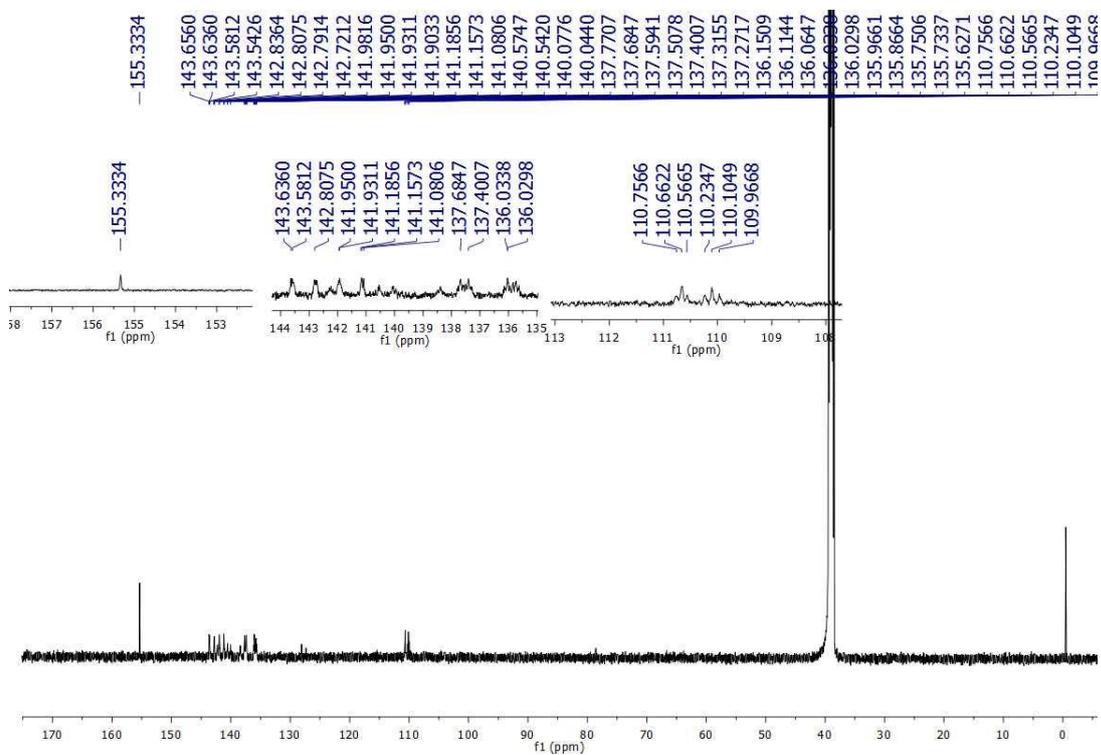
Fonte: o autor.

Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em $\text{DMSO-}d_6$, 600,13 MHz, 298 K.



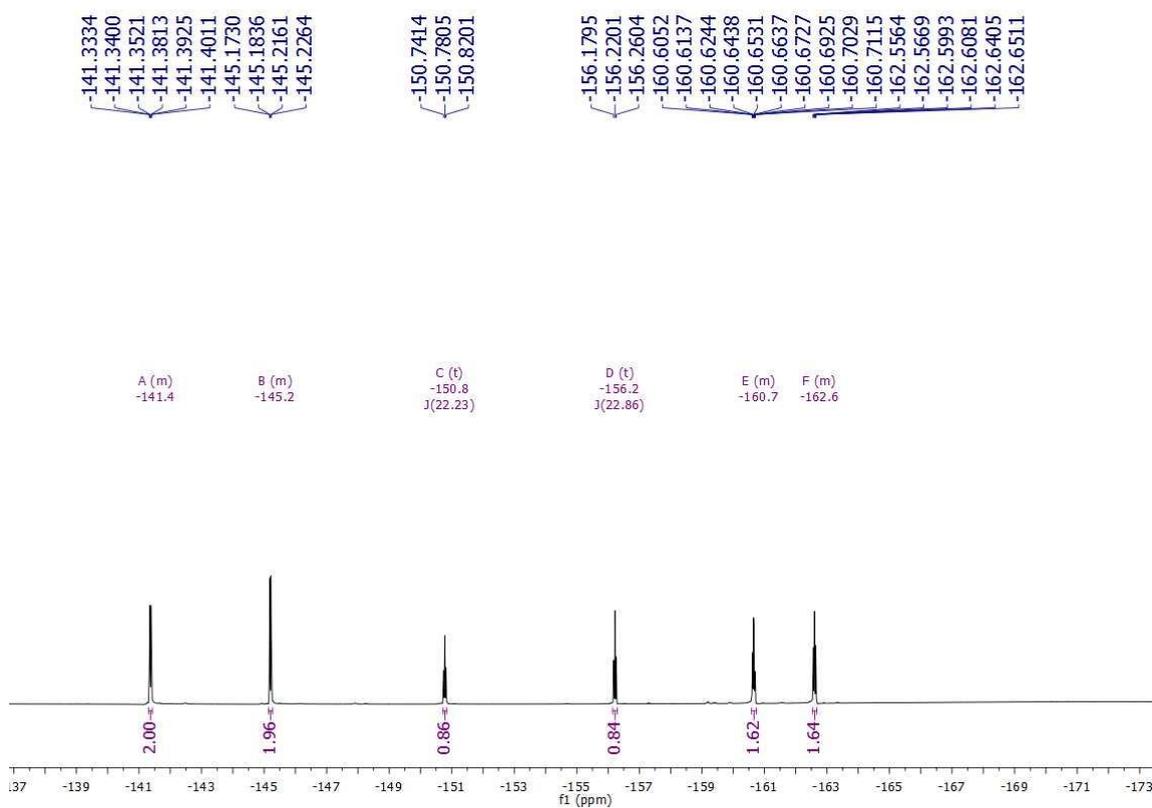
Fonte: o autor.

Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** em $\text{DMSO-}d_6$, 151 MHz, 298 K.



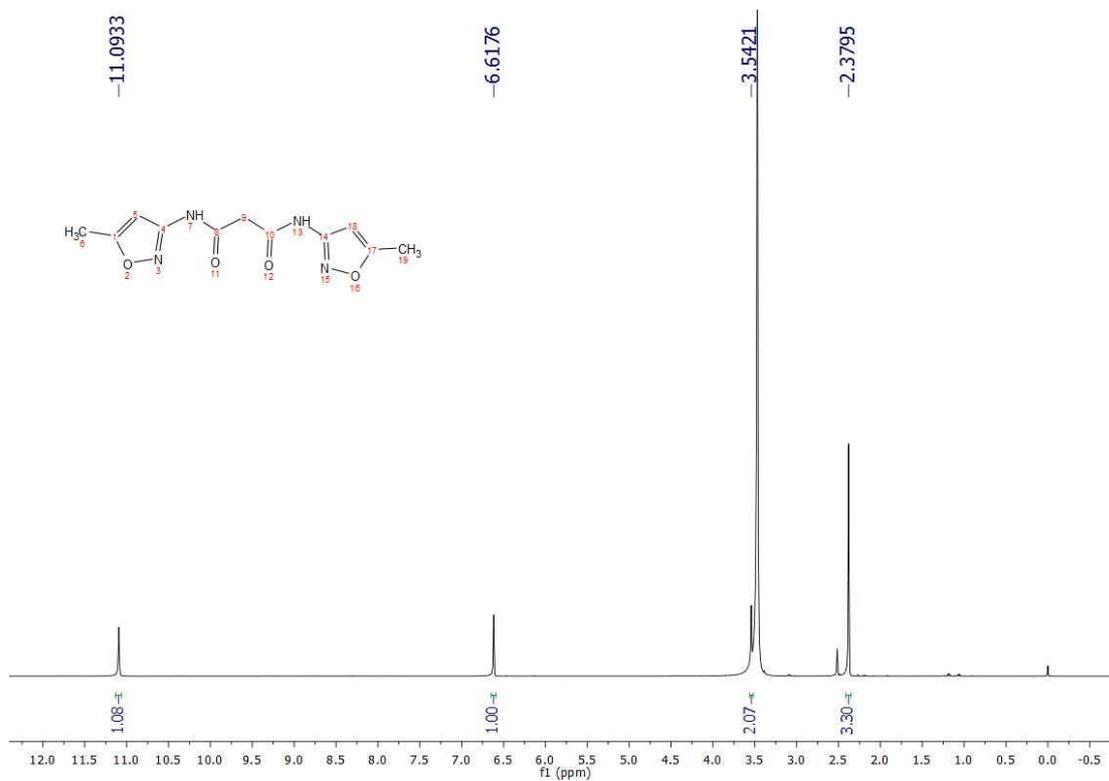
Fonte: o autor.

Figura 50 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto **2** em $\text{DMSO-}d_6$, 565 MHz, 298 K.

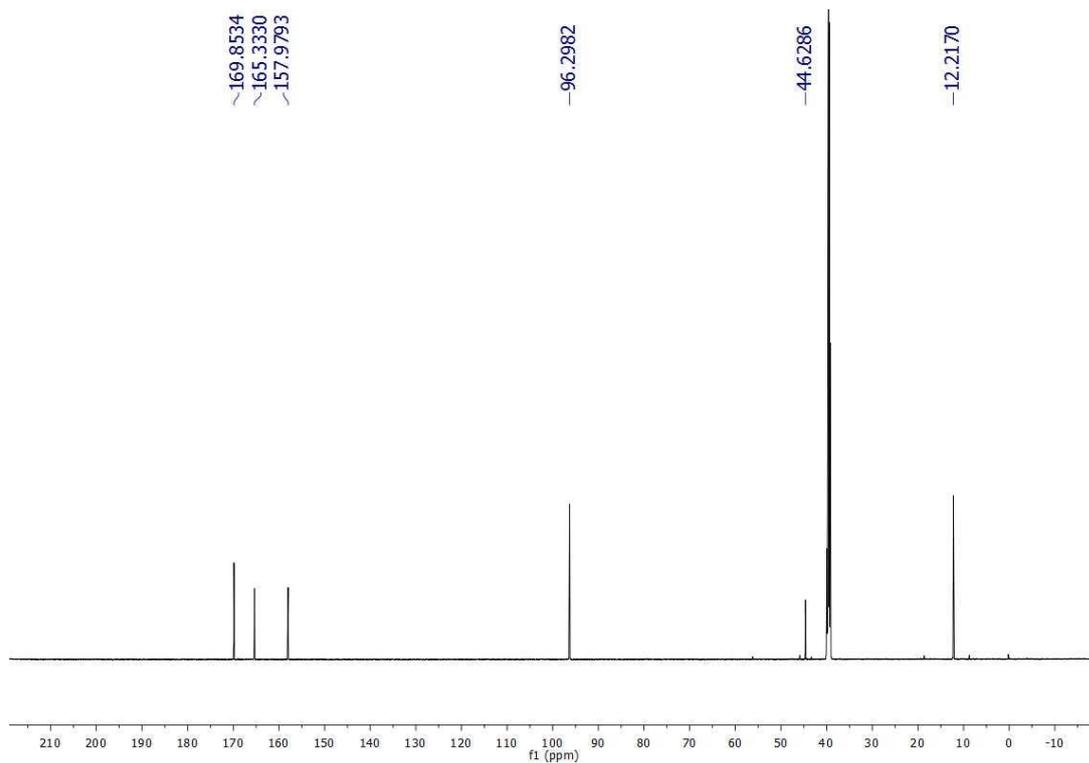


Fonte: o autor.

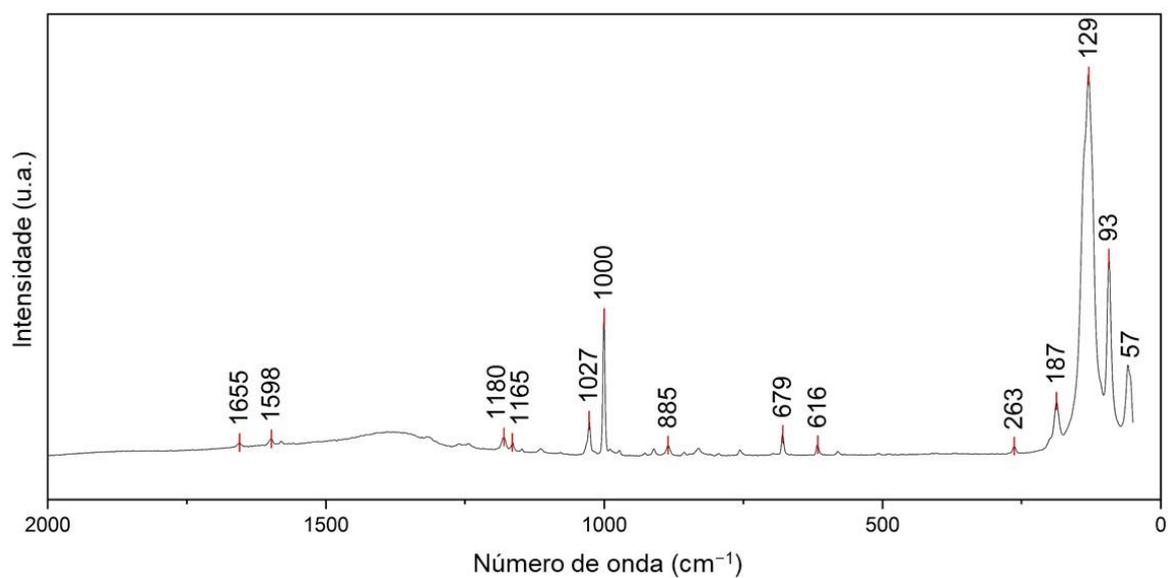
Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H do composto **11** em $\text{DMSO-}d_6$, 600,13 MHz, 298 K.



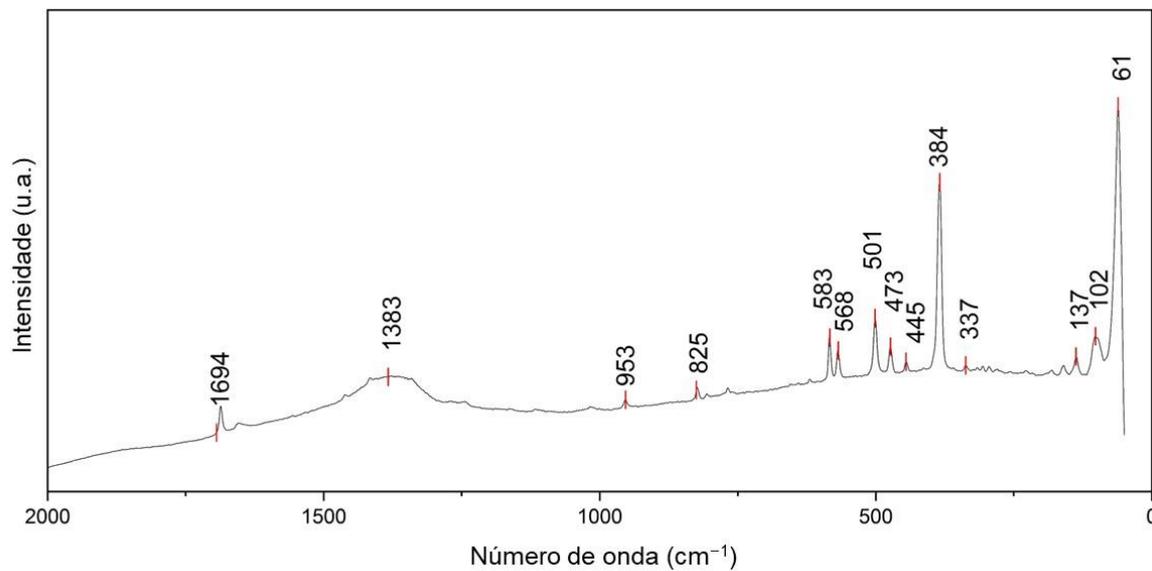
Fonte: o autor.

Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** em $\text{DMSO-}d_6$, 151 MHz, 298 K.

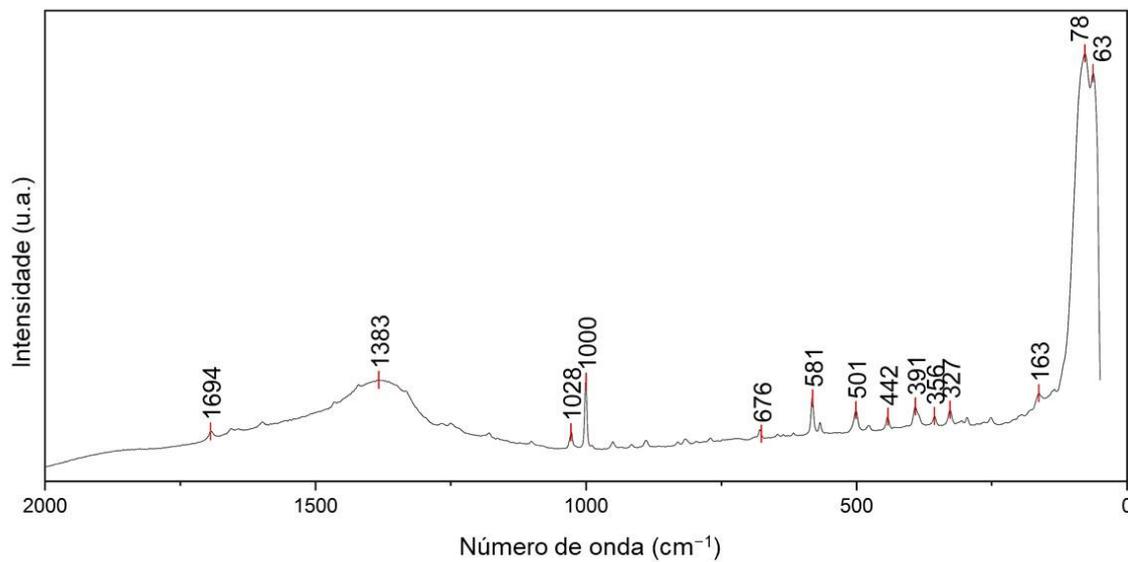
Fonte: o autor.

Figura 53 – Espectro de Raman para o cristal do composto **1** coletado no comprimento de onda de 785 nm.

Fonte: o autor.

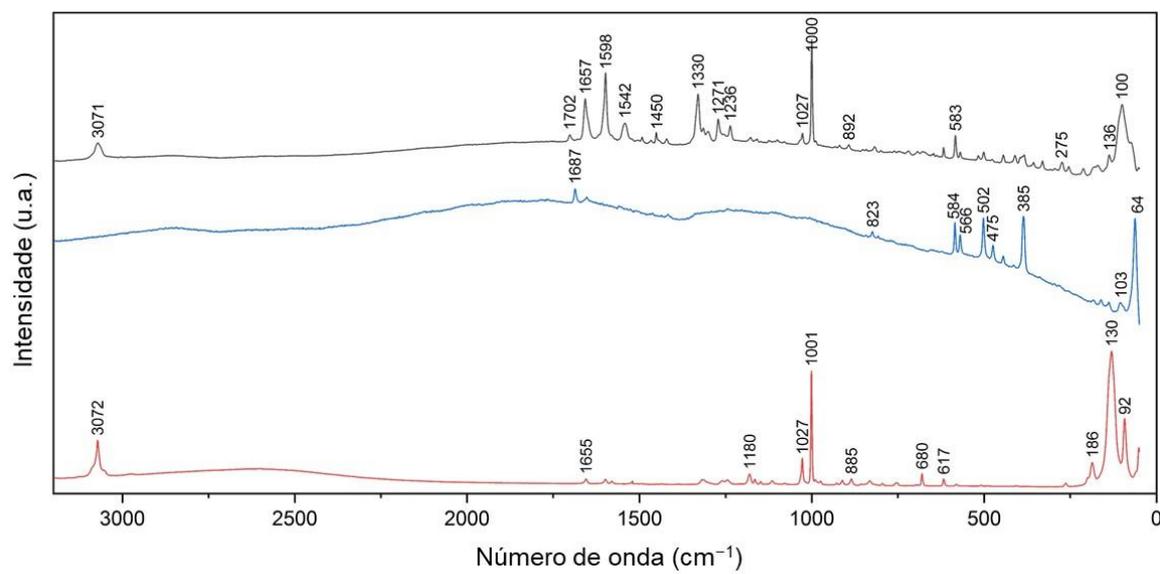
Figura 54 – Espectro de Raman para o cristal do composto **2** coletado no comprimento de onda de 785 nm.

Fonte: o autor.

Figura 55 – Espectro de Raman para o cristal do cocrystal (**12**) coletado no comprimento de onda de 785 nm.

Fonte: o autor.

Figura 56 – Espectro de Raman para o cristal dos coformadores (**1** e **2**) e cocrystal (**12**) coletados no comprimento de onda de 532 nm.

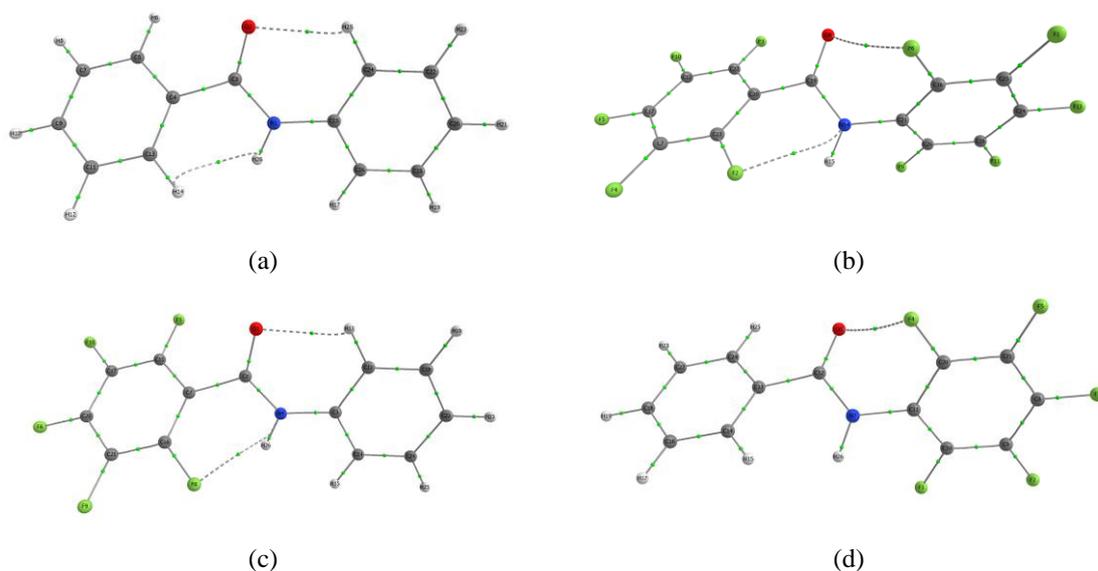


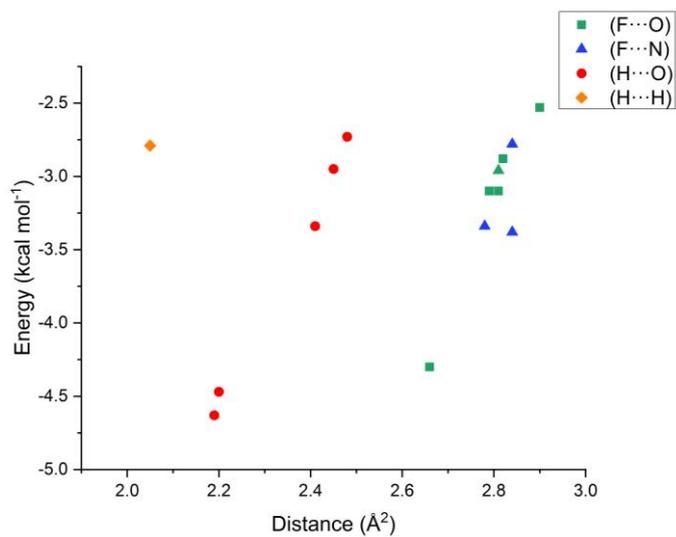
Fonte: o autor.

**APÊNDICE B – DADOS DO *CLUSTER* SUPRAMOLECULAR E DADOS DE
QTAIM**

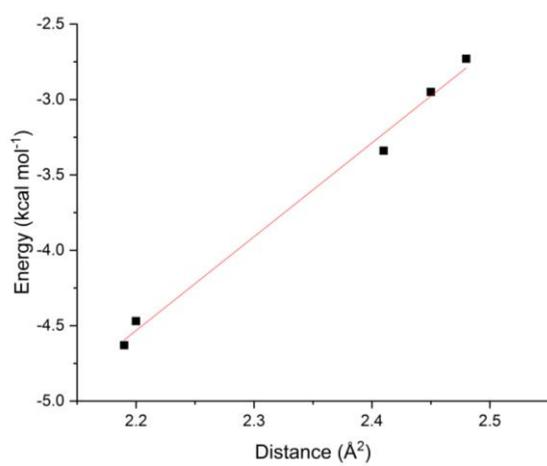
Tabela 9 – Dados cristalográficos dos compostos **2**, **3** e **12**.

Composto	2	3	12
Morfologia	Agulha	Bloco	Agulha
Fórmula química	C ₁₃ H F ₁₀ N O	C ₁₃ H ₆ F ₅ N O	C ₂₆ H ₁₂ F ₁₀ N ₂ O ₂
Peso molecular	377,15	287,19	574,38
Dimensões do cristal (mm)	0,287 × 0,230 × 0,108	0,341 × 0,191 × 0,138	0,553 × 0,247 × 0,206
Sistema cristalino (grupo espacial)	Triclinico, <i>P</i> 1	Monoclinico, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Monoclinico, <i>P</i> 2 ₁
Temperatura / K	294 (2)	296 (2)	100 (2)
<i>a</i> (Å)	4,7948 (2)	4,9788 (8)	9,580 (7)
<i>b</i> (Å)	10,5652 (5)	9,7179 (17)	5,800 (4)
<i>c</i> (Å)	12,8318 (6)	24,537 (4)	20,624 (17)
α (deg)	83,206 (2)	90	90
β (deg)	81,269 (2)	94,076 (5)	91,13 (3)
γ (deg)	87,894 (2)	90	90
volume / Å ³	637,87 (5)	1184,2 (3)	1145,8 (15)
Z; densidade / mg m ⁻³	2; 1,964	4; 1,611	2; 1,665
<i>F</i> (000)	368	576	576
Coefficiente de absorção / mm ⁻¹	0,225	0,156	0,162
T _{min} ; T _{max}	0,7458; 0,7055	0,7455; 0,6661	0,9669; 0,9164
Reflexões medidas	23309	26684	44600
Reflexões independentes	6147	2606	6704
Nº. de parâmetros	451	185	356
R ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0511	0,0451	0,1047
Final wR ₂ (all data)	0,1423	0,1090	0,2377
Goodness of fit (<i>S</i>)	1,040	1,075	1,040
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å ⁻³); $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0,370; -0,202	0,126; -0,177	1,546; -0,979

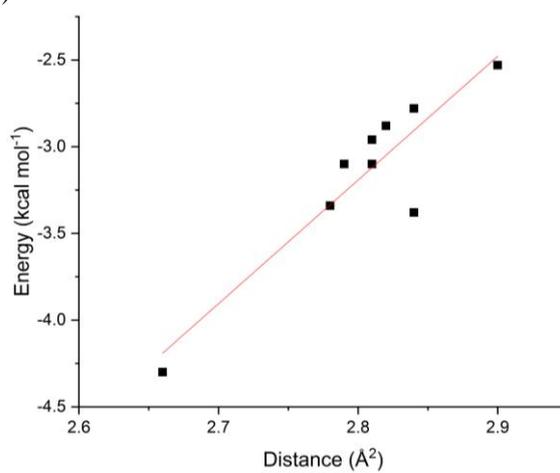
Figura 57 – Análise QTAIM mostrando interações intramoleculares para geometrias otimizadas de compostos (a) **1**, (b) **2**, (c) **3** e (d) **4**.Figura 58 – (a) Gráfico de dispersão da correlação entre distância e energia para átomos envolvidos em interações intramoleculares usando dados teóricos e experimentais. (b) Correlação entre distância e energia envolvendo interações H \cdots O ($y = 6,2216x - 18,2198$; $R = 0,99$). (c) Correlação entre distância e energia envolvendo os átomos de flúor (F \cdots O e F \cdots N) ($y = 7,1325x - 23,1629$; $R = 0,91$). Fonte: o autor.



(a)

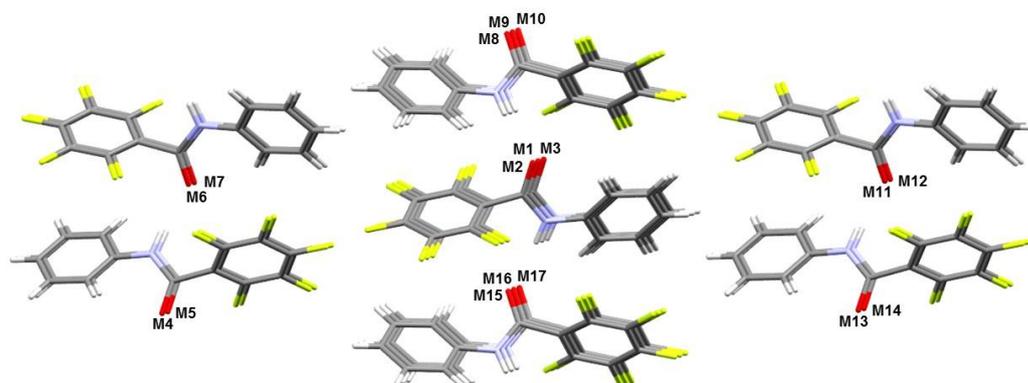


(b)



(c)

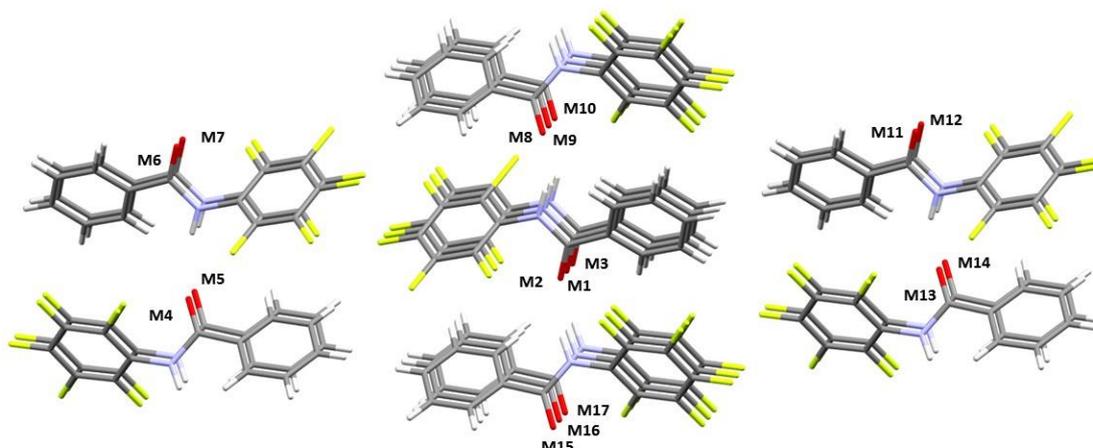
Fonte: o autor.

Figura 59 – *Cluster* supramolecular do composto **3**.

Fonte: o autor.

Tabela 10 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **3**.

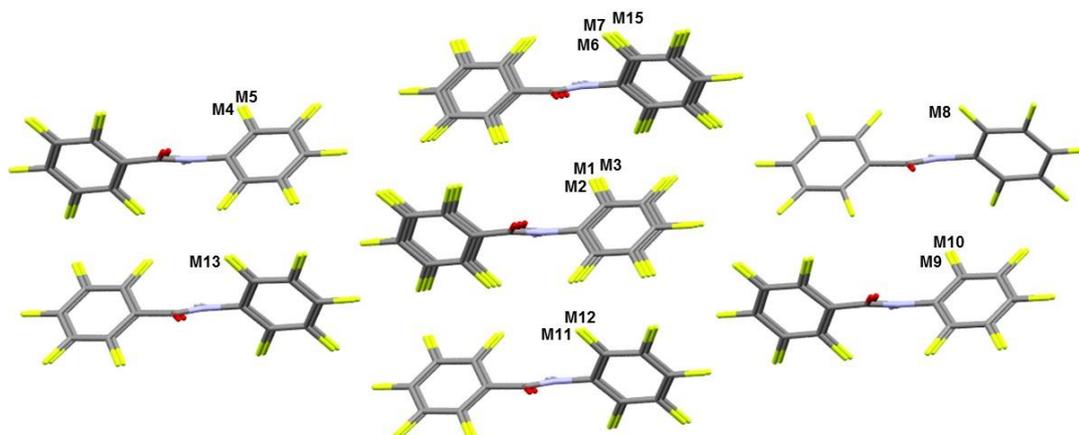
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	-1+x,y,z	40,10	-5,65	2,04	1,73
M1...M3	1+x,y,z	40,10	-5,65	2,04	1,73
M1...M4	-1/2+x,1/2-y,1-z	10,13	-0,89	0,52	0,27
M1...M5	1/2+x,1/2-y,1-z	10,13	-0,89	0,52	0,27
M1...M6	-1/2-x,-y,1/2+z	6,04	-0,75	0,31	0,23
M1...M7	1/2-x,-y,1/2+z	8,67	-0,87	0,44	0,27
M1...M8	-1-x,-1/2+y,1/2-z	15,55	-0,97	0,79	0,30
M1...M9	-x,-1/2+y,1/2-z	49,08	-13,59	2,50	4,16
M1...M10	1-x,-1/2+y,1/2-z	13,73	-1,87	0,70	0,57
M1...M11	-1/2-x,-y,-1/2+z	6,04	-0,75	0,31	0,23
M1...M12	1/2-x,-y,-1/2+z	8,67	-0,87	0,44	0,27
M1...M13	-1/2+x,1/2-y,-z	13,59	-1,58	0,69	0,48
M1...M14	1/2+x,1/2-y,-z	13,59	-1,58	0,69	0,48
M1...M15	-1-x,1/2+y,1/2-z	15,55	-0,97	0,79	0,30
M1...M16	-x,1/2+y,1/2-z	49,08	-13,59	2,50	4,16
M1...M17	1-x,1/2+y,1/2-z	13,73	-1,87	0,70	0,57
Total		313,78	-52,32	16,00	16,00

Figura 60 – *Cluster* supramolecular do composto 4.

Fonte: o autor.

Tabela 11 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 4.

Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	-1+x,y,z	45,4	-6,34	2,33	1,99
M1...M3	1+x,y,z	45,4	-6,34	2,33	1,99
M1...M4	-1+x,1/2-y,-1/2+z	0,21	-0,30	0,01	0,09
M1...M5	x,1/2-y,-1/2+z	13,33	-1,42	0,68	0,44
M1...M6	1-x,1-y,1-z	13,97	-1,86	0,72	0,58
M1...M7	2-x,1-y,1-z	12,21	-0,30	0,63	-0,10
M1...M8	-x,1/2+y,1,5-z	15,31	-2,34	0,79	0,73
M1...M9	1-x,1/2+y,1,5-z	43,48	-12,41	2,23	3,89
M1...M10	2-x,1/2+y,1,5-z	15,67	-1,38	0,80	0,43
M1...M11	-x,1-y,2-z	6,18	-0,09	0,32	0,03
M1...M12	1-x,1-y,2-z	12,56	-1,09	0,64	0,34
M1...M13	x,1/2-y,1/2+z	13,33	-1,42	0,68	0,44
M1...M14	1+x,1/2-y,1/2+z	0,21	-0,30	0,01	0,09
M1...M15	-x,-1/2+y,1,5-z	15,31	-2,34	0,79	0,73
M1...M16	1-x,-1/2+y,1,5-z	43,48	-12,41	2,23	3,89
M1...M17	2-x,-1/2+y,1,5-z	15,67	-1,38	0,80	0,43
Total		311,72	-51,10	16,00	16,00

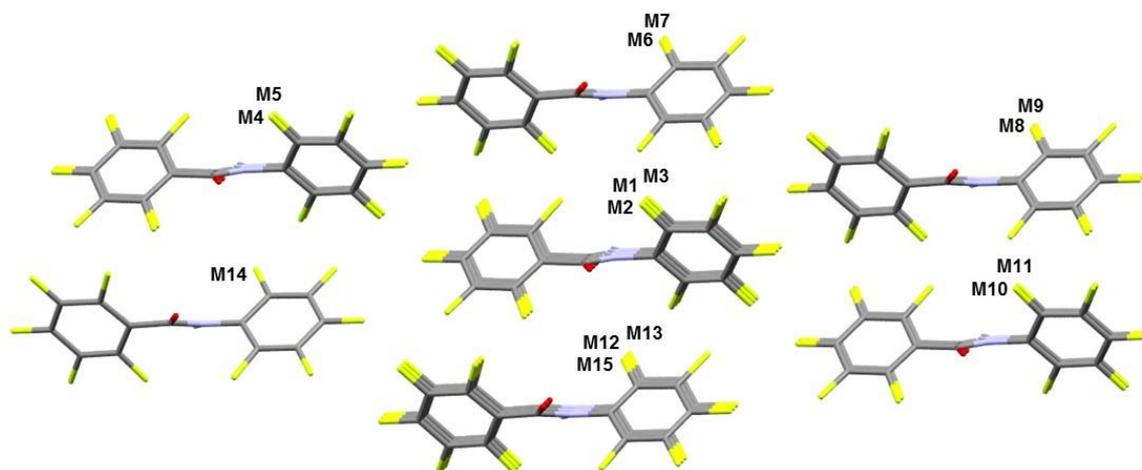
Figura 61 – *Cluster* supramolecular do composto 2A.

Fonte: o autor.

Tabela 12 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 2A.

Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1+x,y,z	55,15	-14,29	2,30	4,20
M1...M3	-1+x,y,z	55,15	-14,29	2,30	4,20
M1...M4	x,y,1+z	6,94	-0,69	0,29	0,20
M1...M5	-1+x,y,1+z	13,47	-0,72	0,56	0,21
M1...M6	2+x,1+y,-1+z	30,55	-2,75	1,27	0,81
M1...M7	1+x,1+y,-1+z	46,66	-3,99	1,95	1,17
M1...M8	2+x,1+y,-2+z	12,14	-0,42	0,51	0,12
M1...M9	1+x,y,-1+z	13,47	-0,72	0,56	0,21
M1...M10	x,y,-1+z	6,94	-0,69	0,29	0,20
M1...M11	2+x,y,-1+z	35,21	-3,31	1,47	0,97
M1...M12	1+x,y,-1+z	34,15	-3,25	1,42	0,96
M1...M13	1+x,y,z	13,75	-1,69	0,57	0,50
M1...M14	x,y,z	11,97	-0,13	0,50	0,04
M1...M15	x,1+y,-1+z	0,28	-0,68	0,01	0,20
Total		335,83	-47,62	14,00	14,00

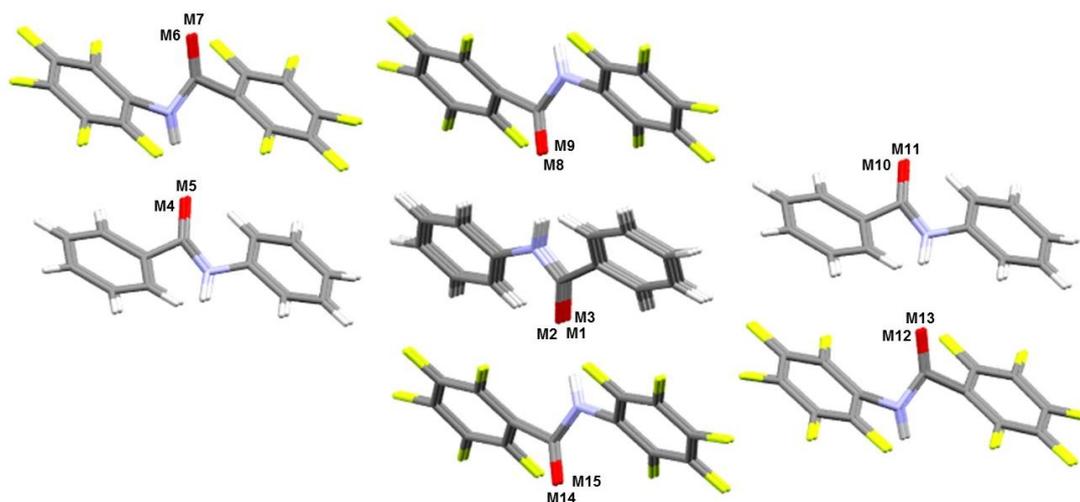
Fonte: o autor.

Figura 62 – *Cluster* supramolecular do composto 2B.

Fonte: o autor.

Tabela 13 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 2B.

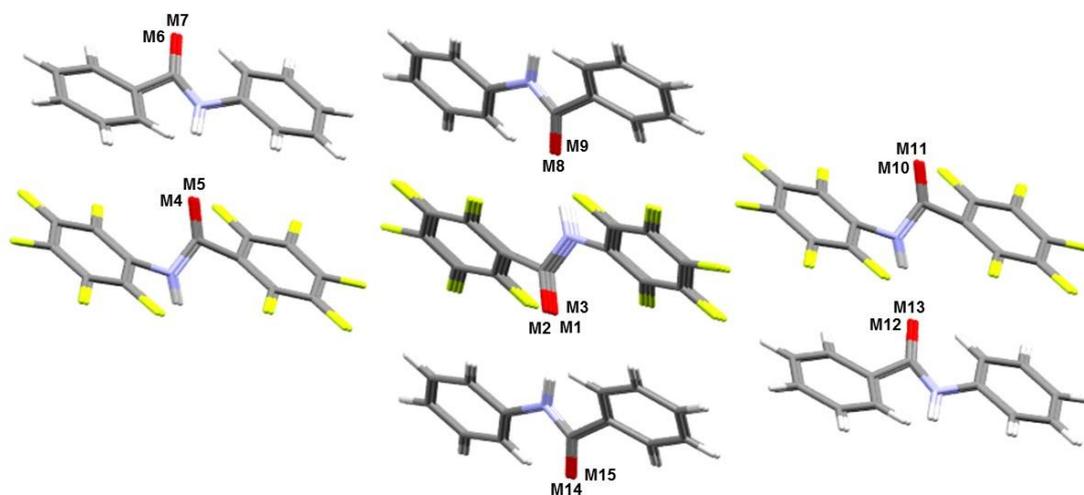
Dímero	Coordenadas	$C_{M1 \cdots MN}$ (Å)	$G_{M1 \cdots MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1 \cdots MN}$	$NG_{M1 \cdots MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1+x,y,z	55,03	-14,38	2,30	4,19
M1...M3	-1+x,y,z	55,03	-14,38	2,30	4,19
M1...M4	x,y,1+z	7,15	-0,72	0,30	0,21
M1...M5	-1+x,y,1+z	13,07	-0,82	0,55	0,24
M1...M6	-1+x,y,1+z	34,15	-3,25	1,43	0,95
M1...M7	-2+x,y,1+z	35,21	-3,31	1,47	0,97
M1...M8	x,y,z	11,97	-0,13	0,50	0,04
M1...M9	-1+x,y,z	13,75	-1,69	0,57	0,49
M1...M10	1+x,y,-1+z	13,07	-0,82	0,55	0,24
M1...M11	x,y,-1+z	7,15	-0,72	0,30	0,21
M1...M12	-1+x,-1+y,1+z	46,66	-3,99	1,95	1,16
M1...M13	-2+x,-1+y,1+z	30,55	-2,75	1,28	0,80
M1...M14	-2+x,-1+y,2+z	12,14	-0,42	0,51	0,12
M1...M15	x,-1+y,1+z	0,28	-0,68	0,01	0,20
Total		335,21	-48,06	14,00	14,00

Figura 63 – *Cluster* supramolecular do composto **12H**.

Fonte: o autor.

Tabela 14 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **12H**.

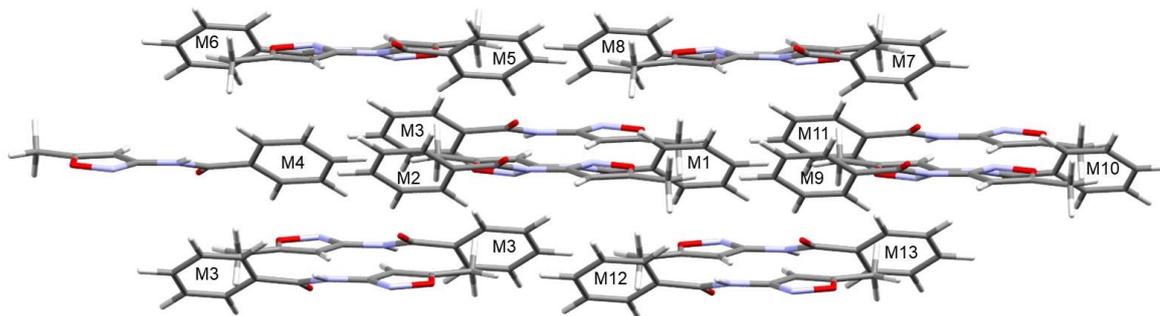
Dímero	Coordenadas	$C_{M1\dots MN}$ (Å)	$G_{M1\dots MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1\dots MN}$	$NG_{M1\dots MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	x,-1+y,z	37,98	-5,97	1,86	1,57
M1...M3	x,1+y,z	37,98	-5,97	1,86	1,57
M1...M4	-1-x,-1/2+y,1-z	12,69	-2,05	0,62	0,54
M1...M5	-1-x,1/2+y,1-z	12,69	-2,05	0,62	0,54
M1...M6	-1-x,-1/2+y,1-z	7,55	-0,94	0,37	0,25
M1...M7	-1-x,1/2+y,1-z	9,73	-0,80	0,48	0,21
M1...M8	-1+x,-1+y,z	22,82	-2,70	1,12	0,71
M1...M9	-1+x,y,z	40,88	-11,14	2,00	2,92
M1...M10	-1-x,-1/2+y,2-z	9,34	-0,91	0,46	0,24
M1...M11	-1-x,1/2+y,2-z	9,34	-0,91	0,46	0,24
M1...M12	-x,-1/2+y,2-z	10,57	-1,02	0,52	0,27
M1...M13	-x,1/2+y,2-z	10,30	-1,10	0,50	0,29
M1...M14	x,y,z	39,26	-16,62	1,92	4,36
M1...M15	x,1+y,z	24,90	-1,15	1,22	0,30
Total		286,03	-53,35	14,00	14,00

Figura 64 – *Cluster* supramolecular do composto **12F**.

Fonte: o autor.

Tabela 15 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **12F**.

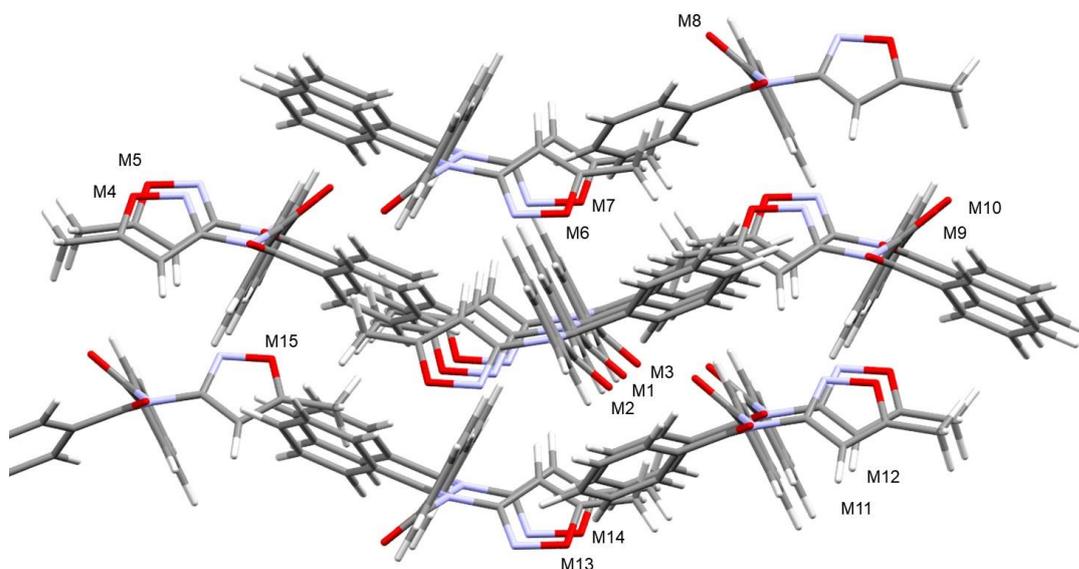
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	x,-1+y,z	46,45	-5,96	2,03	1,54
M1...M3	x,-1+y,z	46,45	-5,96	2,03	1,54
M1...M4	-x,-1/2+y,1-z	15,18	-1,63	0,66	0,42
M1...M5	-x,1/2+y,1-z	15,18	-1,63	0,66	0,42
M1...M6	-1-x,-1/2+y,1-z	9,73	-0,80	0,42	0,21
M1...M7	-1-x,1/2+y,1-z	7,55	-0,94	0,33	0,24
M1...M8	x,-1+y,z	24,9	-1,15	1,09	0,30
M1...M9	x,y,z	39,26	-16,62	1,71	4,29
M1...M10	-x,-1/2+y,2-z	15,79	-1,76	0,69	0,45
M1...M11	-x,1/2+y,2-z	15,79	-1,76	0,69	0,45
M1...M12	-x,-1/2+y,2-z	10,3	-1,10	0,45	0,28
M1...M13	-x,1/2+y,2-z	10,57	-1,02	0,46	0,26
M1...M14	1+x,y,z	40,88	-11,14	1,78	2,88
M1...M15	1+x,1+y,z	22,82	-2,70	1,00	0,70
Total		320,85	-54,19	14,00	14,00

Figura 65 – *Cluster* supramolecular do composto 5.

Fonte: o autor.

Tabela 16 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 5.

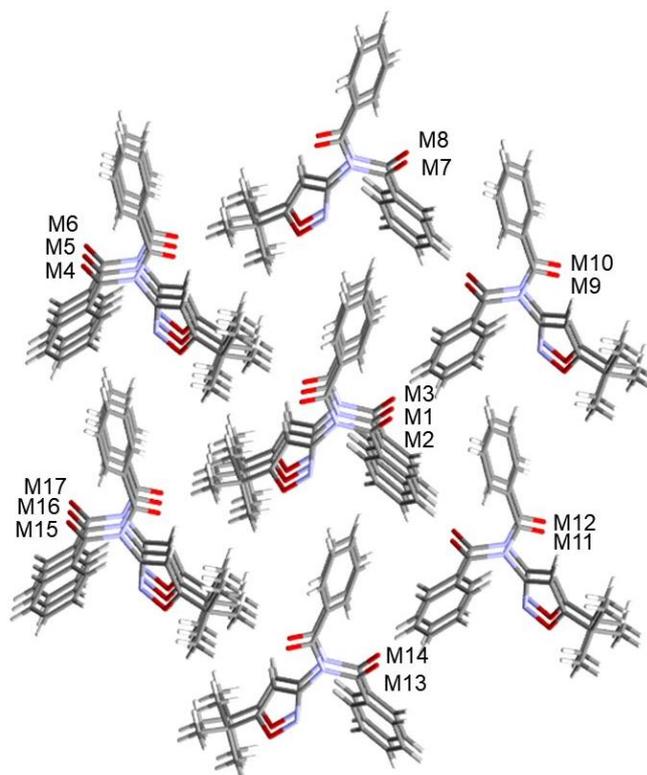
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	-x,-y,1-z	29,63	-14,23	1,51	3,51
M1...M3	1-x,-y,1-z	30,76	-5,27	1,56	1,30
M1...M4	x,-1+y,z	13,4	-0,62	0,68	0,15
M1...M5	-x,-1/2+y,1/2-z	15,62	-2,19	0,79	0,54
M1...M6	x,-1/2-y,-1/2+z	15,77	-2,61	0,80	0,64
M1...M7	-x,1/2+y,1/2-z	15,62	-2,19	0,79	0,54
M1...M8	x,1/2-y,-1/2+z	35,04	-8,18	1,78	2,02
M1...M9	-x,1-y,1-z	14,66	-1,25	0,75	0,31
M1...M10	x,1+y,z	13,4	-0,62	0,68	0,15
M1...M11	1-x,1-y,1-z	2,02	-0,61	0,10	0,15
M1...M12	x,1/2-y,1/2+z	35,04	-8,18	1,78	2,02
M1...M13	1-x,1/2+y,1,5-z	19,3	-4,11	0,98	1,01
M1...M14	x,-1/2-y,1/2+z	15,77	-2,61	0,80	0,64
M1...M15	1-x,-1/2+y,1,5-z	19,3	-4,11	0,98	1,01
Total		275,33	-56,80	14,00	14,00

Figura 66 – *Cluster* supramolecular do composto 6.

Fonte: o autor.

Tabela 17 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 6.

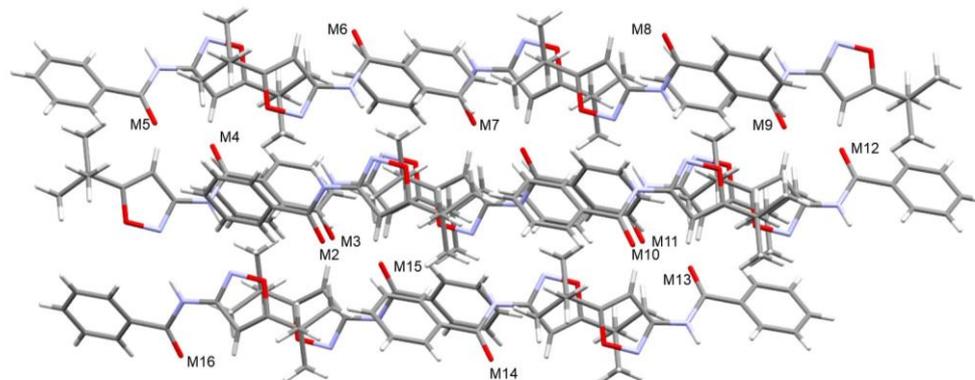
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	x,y,1+z	14,84	-2,83	0,53	0,57
M1...M3	x,y,-1+z	14,84	-2,83	0,53	0,57
M1...M4	1/2-x,-1/2+y,1,5-z	47,18	-7,20	1,68	1,46
M1...M5	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	11,82	-2,18	0,42	0,44
M1...M6	-1/2+x,1/2-y,1/2+z	17,45	-3,86	0,62	0,78
M1...M7	-1/2+x,1/2-y,-1/2+z	49,52	-8,79	1,76	1,78
M1...M8	-x,1-y,1-z	38,89	-4,66	1,39	0,94
M1...M9	1/2-x,1/2+y,1,5-z	47,18	-7,20	1,68	1,46
M1...M10	1/2-x,1/2+y,1/2-z	11,82	-2,18	0,42	0,44
M1...M11	1-x,1-y,2-z	26,86	-5,36	0,96	1,09
M1...M12	1-x,1-y,1-z	35,46	-8,07	1,26	1,64
M1...M13	1/2+x,1/2-y,1/2+z	49,52	-8,79	1,76	1,78
M1...M14	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	17,45	-3,86	0,62	0,78
M1...M15	1-x,-y,1-z	10,25	-1,26	0,37	0,26
Total		393,08	-69,07	14	14

Figura 67 – *Cluster* supramolecular do composto 7.

Fonte: o autor.

Tabela 18 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto 7.

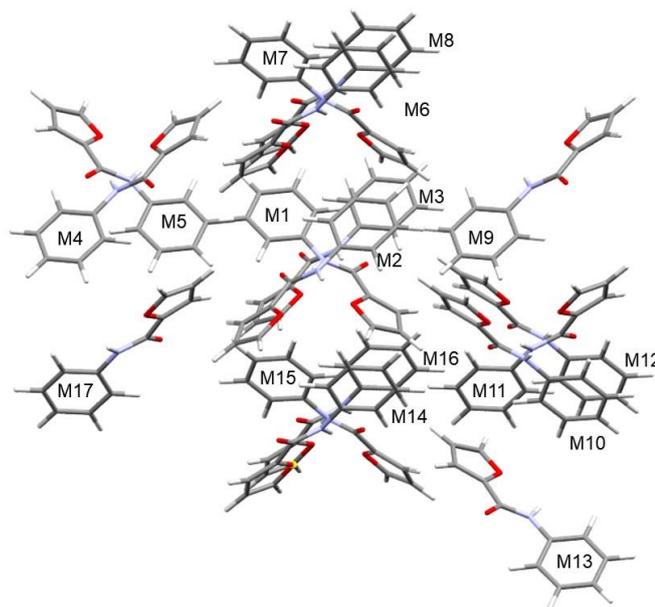
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1+x,y,z	69,42	-12,24	2,46	2,54
M1...M3	-1+x,y,z	69,42	-12,24	2,46	2,54
M1...M4	2-x,-1/2+y,1-z	7,37	-1,66	0,26	0,35
M1...M5	1-x,-1/2+y,1-z	43,87	-7,02	1,56	1,46
M1...M6	-x,-1/2+y,1-z	8,22	-0,92	0,29	0,19
M1...M7	1+x,-1+y,z	22,39	-1,98	0,79	0,41
M1...M8	x,-1+y,z	26,73	-4,59	0,95	0,95
M1...M9	2-x,-1/2+y,2-z	20,44	-4,68	0,72	0,97
M1...M10	1-x,-1/2+y,2-z	27,14	-5,44	0,96	1,13
M1...M11	2-x,1/2+y,2-z	20,44	-4,68	0,72	0,97
M1...M12	1-x,1/2+y,2-z	27,14	-5,44	0,96	1,13
M1...M13	x,1+y,z	26,73	-4,59	0,95	0,95
M1...M14	-1+x,1+y,z	22,39	-1,98	0,79	0,41
M1...M15	2-x,1/2+y,1-z	7,37	-1,66	0,26	0,35
M1...M16	1-x,1/2+y,1-z	43,87	-7,02	1,56	1,46
M1...M17	-x,1/2+y,1-z	8,22	-0,92	0,29	0,19
Total		451,16	-77,07	16	16

Figura 68 – *Cluster* supramolecular do composto **8**.

Fonte: o autor.

Tabela 19 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **8**.

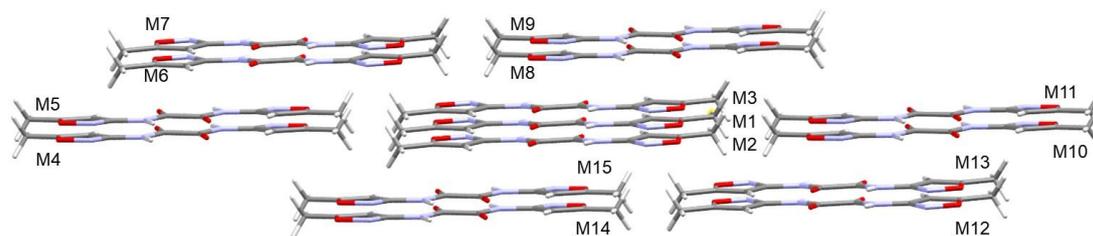
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1-x,1-y,1-z	42,31	-6,68	1,92	1,52
M1...M3	1-x,2-y,1-z	7,46	-1,37	0,34	0,31
M1...M4	1/2+x,1,5-y,-1/2+z	17,05	-1,99	0,77	0,45
M1...M5	1-x,y,1/2-z	20,13	-1,11	0,91	0,25
M1...M6	x,1-y,-1/2+z	28,61	-6,10	1,30	1,39
M1...M7	1/2-x,1,5-y,1-z	50,65	-7,91	2,30	1,80
M1...M8	-1/2+x,-1/2+y,z	15,13	-3,94	0,69	0,90
M1...M9	-x,y,1,5-z	9,67	-1,22	0,44	0,28
M1...M10	1/2-x,-1/2+y,1,5-z	20,96	-3,86	0,95	0,88
M1...M11	1/2-x,1/2+y,1,5-z	20,96	-3,86	0,95	0,88
M1...M12	-1/2+x,1,5-y,1/2+z	17,05	-1,99	0,77	0,45
M1...M13	x,1-y,1/2+z	28,61	-6,10	1,30	1,39
M1...M14	1-x,y,1,5-z	33,23	-14,94	1,51	3,40
M1...M15	1/2+x,1/2+y,z	15,13	-3,94	0,69	0,90
M1...M16	1,5-x,1,5-y,1-z	4,02	-0,84	0,18	0,19
Total		330,97	-65,84	15,00	15,00

Figura 69 – *Cluster* supramolecular do composto **9**.

Fonte: o autor.

Tabela 20 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **9**.

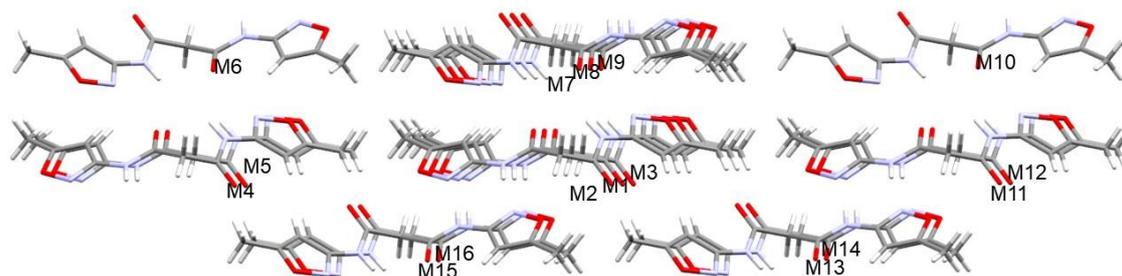
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	$-1/2+x,y,1/2-z$	34,35	-9,27	2,08	2,95
M1...M3	$1/2+x,y,1/2-z$	34,35	-9,27	2,08	2,95
M1...M4	$1/2-x,-y,1/2+z$	16,06	-2,37	0,97	0,75
M1...M5	$1-x,-y,1-z$	17,05	-2,39	1,03	0,76
M1...M6	$-x,-1/2+y,1/2-z$	17,56	-3,79	1,06	1,20
M1...M7	$1/2-x,-1/2+y,z$	18,22	-3,36	1,10	1,07
M1...M8	$1-x,-1/2+y,1/2-z$	13,94	-1,99	0,84	0,63
M1...M9	$1/2-x,-y,-1/2+z$	16,06	-2,37	0,97	0,75
M1...M10	$-1/2+x,1/2-y,-z$	8,92	-2,01	0,54	0,64
M1...M11	$x,1/2-y,-1/2+z$	13,46	-1,06	0,81	0,34
M1...M12	$1/2+x,1/2-y,-z$	8,92	-2,01	0,54	0,64
M1...M13	$-x,1-y,-z$	2,43	-0,24	0,15	0,08
M1...M14	$-x,1/2+y,1/2-z$	17,56	-3,79	1,06	1,20
M1...M15	$1/2-x,1/2+y,z$	18,22	-3,36	1,10	1,07
M1...M16	$1-x,1/2+y,1/2-z$	13,94	-1,99	0,84	0,63
M1...M17	$x,1/2-y,1/2+z$	13,46	-1,06	0,81	0,34
Total		264,5	-50,32	16	16

Figura 70 – *Cluster* supramolecular do composto **10**.

Fonte: o autor.

Tabela 21 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **10**.

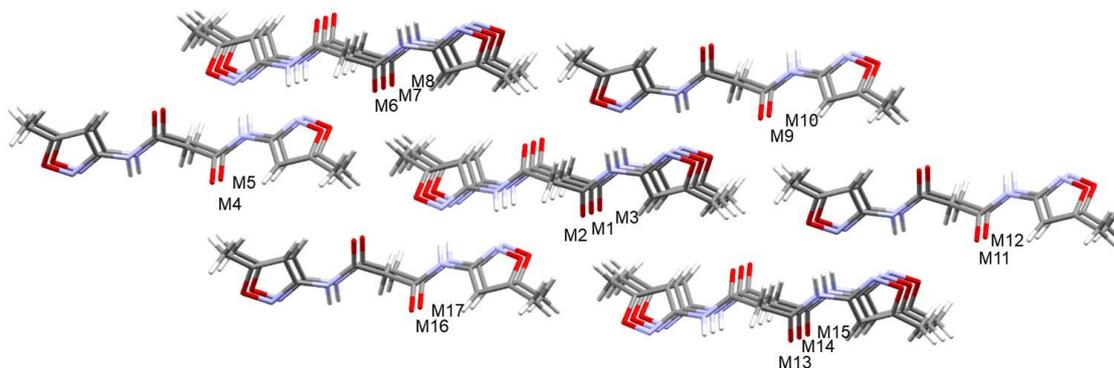
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1-x,-y,-z	35,7	-9,25	1,63	2,02
M1...M3	x,1+y,z	35,7	-9,25	1,63	2,02
M1...M4	-1+x,1/2-y,-1,5+z	12,02	-0,83	0,55	0,18
M1...M5	-1+x,1,5-y,-1,5+z	12,02	-0,83	0,55	0,18
M1...M6	-1+x,-1+y,-1+z	0,11	-0,38	0,01	0,08
M1...M7	-1+x,y,-1+z	21,18	-4,22	0,97	0,92
M1...M8	1-x,-1/2+y,1/2-z	36,06	-8,27	1,65	1,81
M1...M9	x,1,5-y,1/2+z	36,06	-8,27	1,65	1,81
M1...M10	2-x,-1/2+y,1,5-z	12,02	-0,83	0,55	0,18
M1...M11	2-x,1/2+y,1,5-z	12,02	-0,83	0,55	0,18
M1...M12	2-x,1-y,1-z	21,18	-4,22	0,97	0,92
M1...M13	2-x,2-y,1-z	0,11	-0,38	0,01	0,08
M1...M14	x,1/2-y,-1/2+z	36,06	-8,28	1,65	1,81
M1...M15	x,1,5-y,-1/2+z	36,06	-8,28	1,65	1,81
Total		306,30	-64,14	14,00	14,00

Figura 71 – *Cluster* supramolecular do composto **11I**.

Fonte: o autor.

Tabela 22 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **11I**.

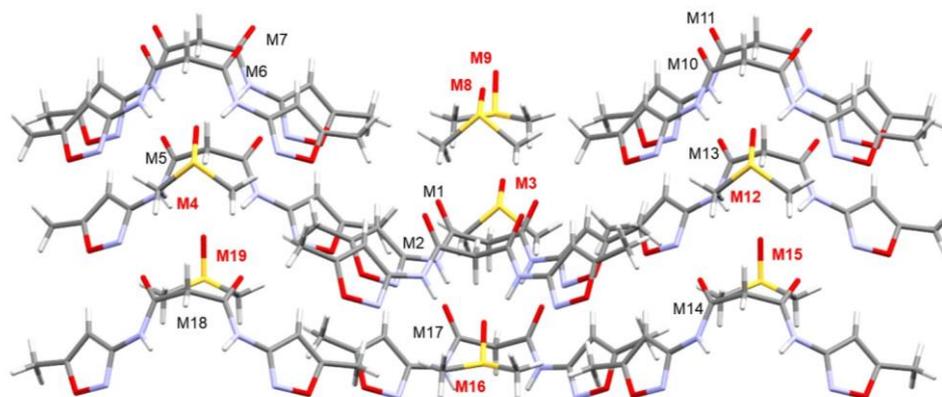
Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	1+x,y,z	44,33	-9,88	2,03	1,98
M1...M3	-1+x,y,z	44,33	-9,88	2,03	1,98
M1...M4	1+x,1+y,-1+z	9,36	-0,99	0,43	0,20
M1...M5	x,1+y,-1+z	8,7	0,02	0,40	0,00
M1...M6	1-x,2-y,-z	3,55	-0,12	0,16	0,02
M1...M7	2-x,1-y,1-z	5,03	-1,37	0,23	0,28
M1...M8	1-x,1-y,1-z	48,03	-13,72	2,20	2,75
M1...M9	-x,1-y,1-z	36,92	-3,16	1,69	0,63
M1...M10	-x,-y,2-z	2,15	-0,41	0,10	0,08
M1...M11	x,-1+y,1+z	8,7	0,02	0,40	0,00
M1...M12	-1+x,-1+y,1+z	9,36	-0,99	0,43	0,20
M1...M13	1-x,1-y,2-z	23,14	-4,44	1,06	0,89
M1...M14	-x,1-y,2-z	23,22	-5,29	1,07	1,06
M1...M15	2-x,2-y,1-z	21,23	-15,43	0,97	3,10
M1...M16	1-x,2-y,1-z	38,9	-9,10	1,78	1,83
Total		326,95	-74,75	15	15

Figura 72 – *Cluster* supramolecular do composto **1111**.

Fonte: o autor.

Tabela 23 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **1111**.

Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	x,-1+y,z	52,38	-11,96	2,51	2,43
M1...M3	x,1+y,z	52,38	-11,96	2,51	2,43
M1...M4	-2-x,1-y,1-z	11,28	-2,28	0,54	0,46
M1...M5	-1,5+x,2-y,-1/2+z	9,07	-0,29	0,44	0,06
M1...M6	-1+x,-1+y,z	8,3	-1,45	0,40	0,30
M1...M7	-1+x,y,z	27,49	-4,79	1,32	0,97
M1...M8	-1+x,1+y,z	8,3	-1,45	0,40	0,30
M1...M9	-x,-y,2-z	21,7	-14,48	1,04	2,95
M1...M10	-x,1-y,2-z	28,27	-2,63	1,36	0,53
M1...M11	1-x,1-y,2-z	11,28	-2,28	0,54	0,46
M1...M12	1-x,2-y,2-z	9,07	-0,29	0,44	0,06
M1...M13	1+x,-1+y,z	8,3	-1,45	0,40	0,30
M1...M14	1+x,y,z	27,49	-4,79	1,32	0,97
M1...M15	1+x,1+y,z	8,3	-1,45	0,40	0,30
M1...M16	-1-x,-y,1-z	21,7	-14,48	1,04	2,95
M1...M17	-1-x,1-y,1-z	28,27	-2,63	1,36	0,53
Total		334	-79	16	16

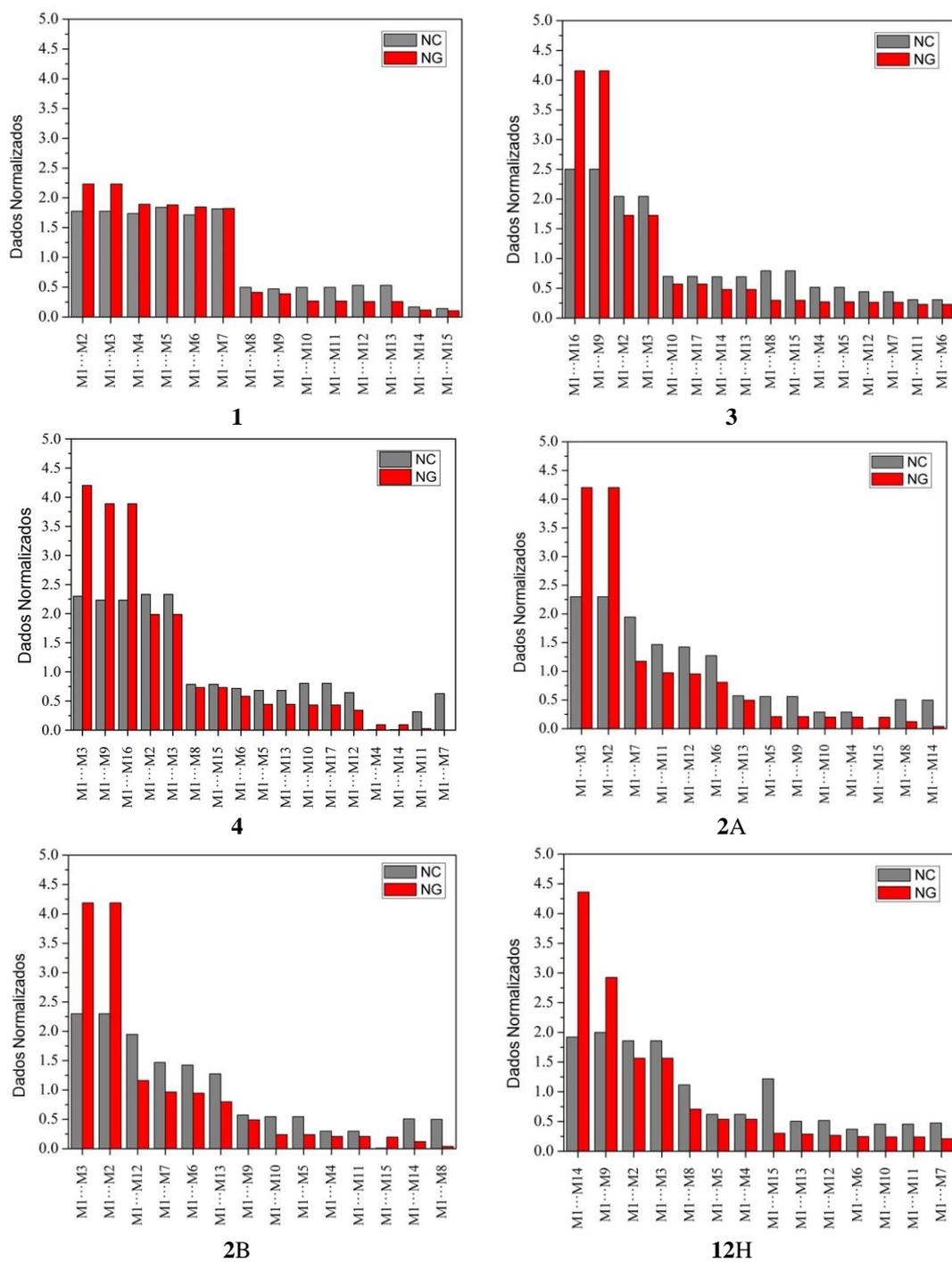
Figura 73 – *Cluster* supramolecular do composto **11III**·DMSO.

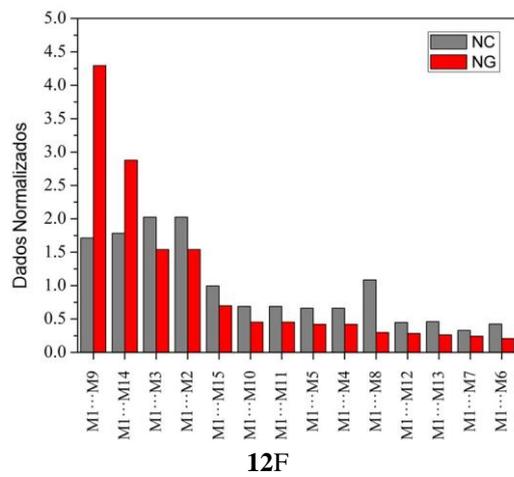
Fonte: o autor.

Tabela 24 – Dados topológicos e energéticos para cada dímero do *cluster* supramolecular do composto **11III**·DMSO.

Dímero	Coordenadas	$C_{M1...MN}$ (Å)	$G_{M1...MN}$ (kcal mol ⁻¹)	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$
M1	x,y,z				
M1...M2	x,y,z	52,63	-9,94	2,89	2,25
M1...M3	x,1+y,z	10,85	-0,11	0,60	0,03
M1...M4	1,5-x,1-y,1/2+z	10,79	-0,24	0,59	0,05
M1...M5	1/2+x,1-y,-1/2+z	22,12	-3,48	1,21	0,79
M1...M6	1,5-x,-y,-1/2+z	9,63	-1,83	0,53	0,41
M1...M7	1,5-x,1-y,-1/2+z	15,41	-4,31	0,85	0,98
M1...M8	x,y,z	21,74	-3,55	1,19	0,80
M1...M9	x,y,z	15,92	-4,43	0,87	1,00
M1...M10	1/2-x,-y,-1/2+z	9,63	-1,83	0,53	0,41
M1...M11	1/2-x,1-y,-1/2+z	15,41	-4,31	0,85	0,98
M1...M12	1/2-x,1-y,1/2+z	10,79	-0,24	0,59	0,05
M1...M13	-1/2+x,1-y,-1/2+z	22,12	-3,48	1,21	0,79
M1...M14	-1/2+x,1-y,1/2+z	15,41	-4,31	0,85	0,98
M1...M15	1/2-x,1-y,1/2+z	6,98	-1,14	0,38	0,26
M1...M16	x,y,1+z	25,41	-20,23	1,39	4,57
M1...M17	x,1+y,z	40,8	-10,73	2,24	2,43
M1...M18	1,5-x,1-y,1/2+z	15,41	-4,31	0,85	0,98
M1...M19	1,5-x,1-y,1/2+z	6,98	-1,14	0,38	0,26
Total		328,03	-79,61	18,00	18,00

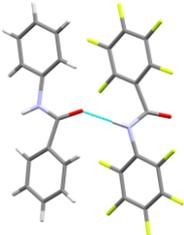
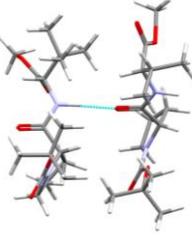
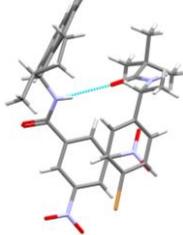
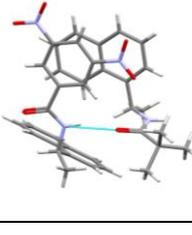
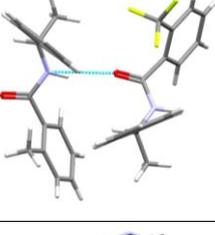
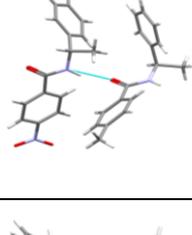
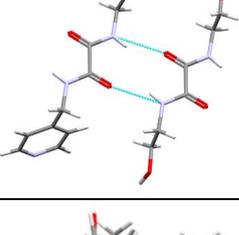
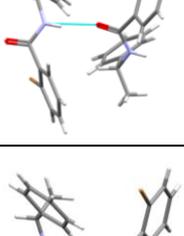
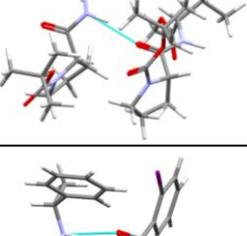
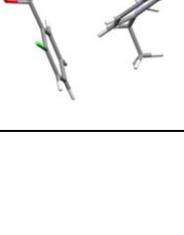
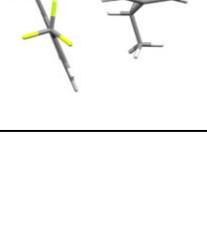
Tabela 25 – Área de contato NC (cinza) e energia de estabilização NG (vermelho) dos dados normalizados por dímeros dos *clusters* supramolecular para os compostos **1-4**, **12H** e **12F**.

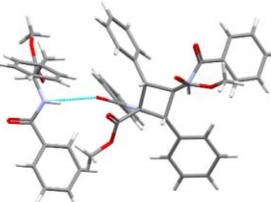
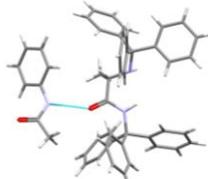
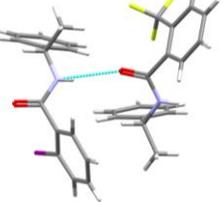
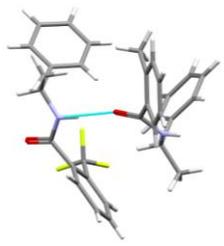
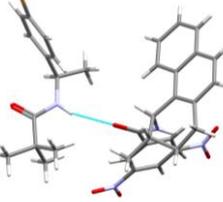
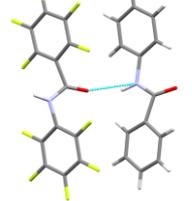
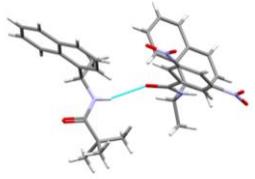
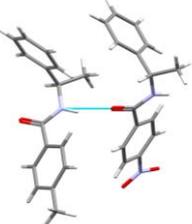
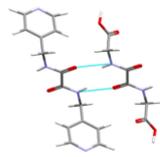




Fonte: o autor.

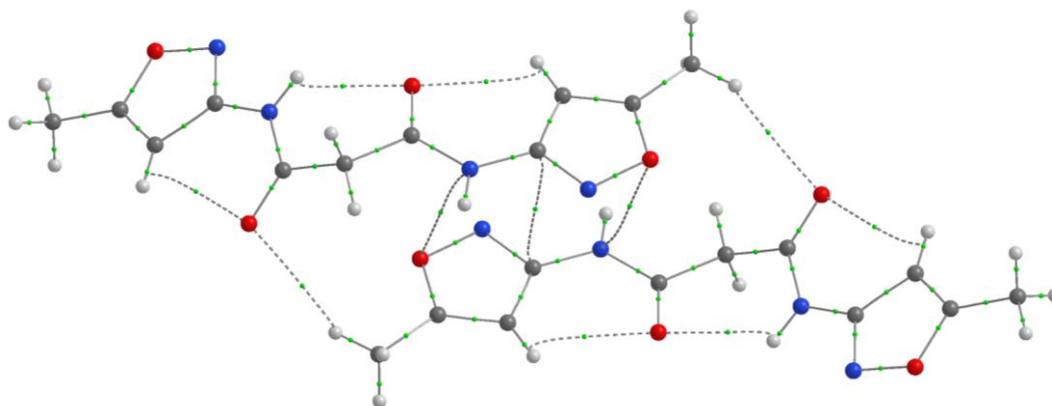
Tabela 26 – Dímeros ligados por interações NH...O=C com os respectivos valores de energia, Refcodes e imagens dos dímeros.

Refcode	Dímeros	$G_{\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}}^a$	Refcode	Dímeros	$G_{\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}}^a$
5		-11,21	FICCUR		-5,05
KAYNED		-9,7	YAXDIL		-4,96
UWEPUI		-7,13	WANMEG		-4,93
ISACUA		-6,66	SEPREK		-4,87 -4,40
LUNQIU		-6,61	KAYNED		-4,76
LUNQIU		-6,52	WANMOQ		-4,47

SEPSIP01		-6,41 -6,22	WACBEK		-4,25
FICCUR		-6,32	WANMOQ		-3,85
WANMEG		-6,05	YAXDIL		-2,82
5		-5,27	UWEPUI		-1,98
ISACUA		-5,13			
SEPSIP		-5,13 -4,60			

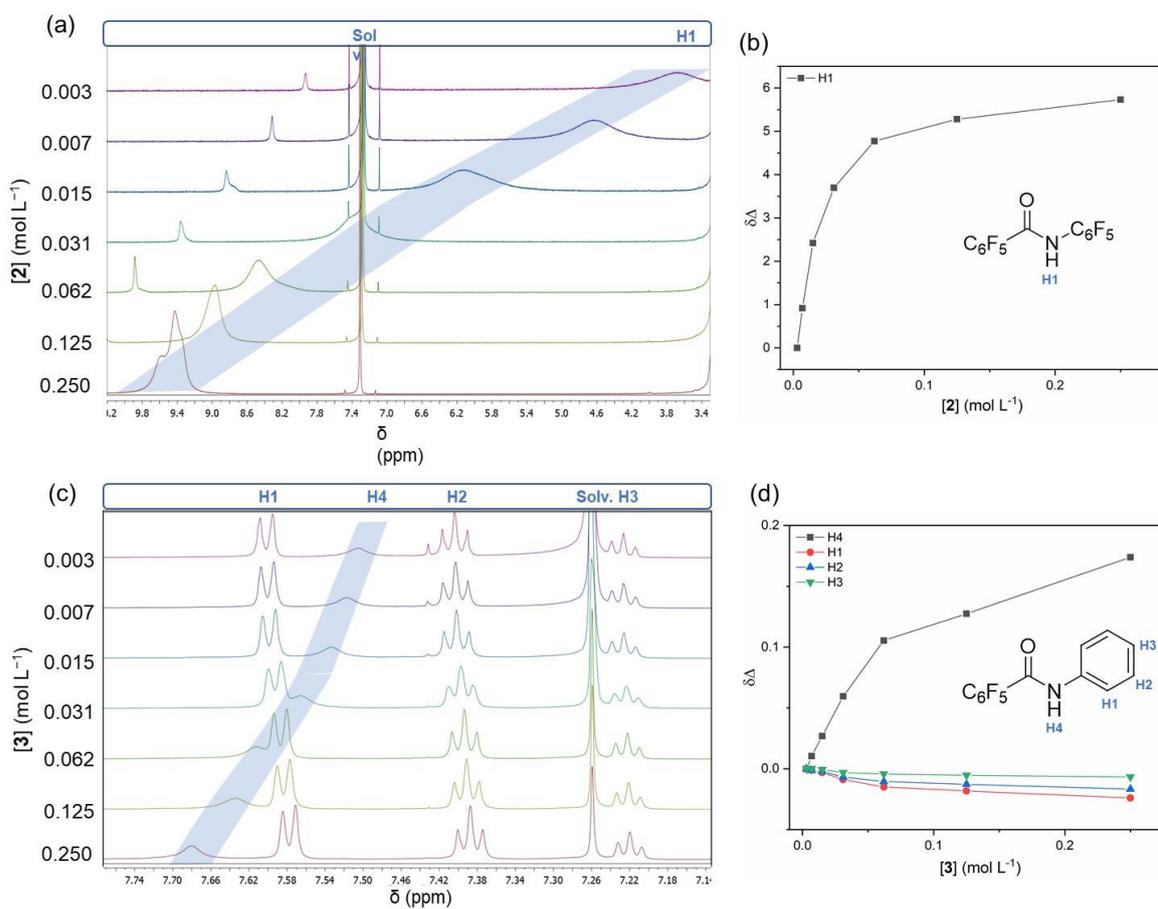
^a Valores em kcal mol⁻¹. Fonte: o autor.

Figura 74 – Dímero M1...M16 com empilhamento isoxazol-amida responsável pelo “link” entre camadas no mecanismo de cristalização da forma **III**.



Fonte: o autor.

Figura 75 – (a) Experimento de variação de concentração de ^1H RMN do composto **2** (superior) realizadas em CDCl_3 a 298 K e (b) correlação entre concentração e variação de deslocamento químico ($\Delta\delta$) dos hidrogênios de **2**. (c) e (d) mostram os mesmos experimentos relativos ao composto **3**.



Fonte: o autor.

Figura 76 – Comparação entre valores da energias de interação intramolecular (G_{int}) pelo método 1 ($G_{\text{int}} = -0,5 \times V_{\text{BCP}}$) e método 2 ($G_{\text{int}} = |V_{\text{BCP}}| \times 0,277 - 0,45$) para (a) DE e (b) DT dos compostos **1-4** e **12H** e **12F**.

