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

Anderson Berti Pagliari

AUTOASSOCIAÇÃO DE AMIDAS AROMÁTICAS: ABORDAGEM SUPRAMOLECULAR E MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, RS, Brasil
2017

Anderson Berti Pagliari

Autoassociação de amidas aromáticas: abordagem supramolecular e mecanismos de cristalização

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil
2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Pagliari, Anderson Berti
Autoassociação de amidas aromáticas: abordagem supramolecular e mecanismos de cristalização / Anderson Berti Pagliari.- 2017.
141 p.; 30 cm

Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins
Coorientador: Manfredo Hörner
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2017

1. N-fenilamidas 2. ligação de hidrogênio 3. química supramolecular 4. mecanismos de cristalização I. Martins, Marcos Antonio Pinto II. Hörner, Manfredo III. Título.

Anderson Berti Pagliari

AUTOASSOCIAÇÃO DE AMIDAS AROMÁTICAS: ABORDAGEM SUPRAMOLECULAR E MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

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

Aprovado em 21 de julho de 2017:

Manfredo Hörner, Dr. (UFSM)
(Presidente/Co-orientador)

Jarbas Magalhães Resende, Dr. (UFMG)

Bárbara Tirloni, Dra. (UFSM)

Santa Maria, RS
2017

Dedico aos meus pais,
Naudete Berti Pagliari e Adilso
Pagliari e à minha namorada,
Tainára Orlando, por todo o
amor, carinho e apoio durante
esta caminhada.

Ao Professor Marcos A. P. Martins pela orientação, confiança e ensinamentos transmitidos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, e pela oportunidade de estar aprendendo, cada dia, um pouco mais.

Aos meus pais, Naudete e Adilso, por acreditarem em mim desde o começo, pelo apoio em todas as minhas decisões e por abrirem mão de tantas coisas, em prol das minhas. Agradeço também por todo o amor, carinho e por serem meu porto seguro.

À minha namorada, Tainára Orlando, por todo o amor, carinho e companheirismo ao longo de nossa caminhada. Obrigado por estar alegrando meus dias e subindo comigo a mesma escada do conhecimento.

Ao professor Marcos A. P. Martins por toda a troca de experiências, todos os ensinamentos e por nos tornar pessoas mais preparadas para correr atrás dos nossos objetivos.

Agradeço ao Paulo e à Caroline, pela amizade, trocas de conhecimentos e por abrirem mão dos seus compromissos em função dos meus, muito obrigado. Aos colegas, Alexandre, Daniel, Geórgia, Ana Flávia, Guilherme, Priscila, Bruno, Fabrício, Bruna, Keli, Anieli, Andrei e Letícia e aos demais colegas de laboratório, agradeço pelo convívio, pelas discussões nos trabalhos e ensinamentos transmitidos.

Aos professores da pós-graduação, que com certeza, colaboraram com o meu crescimento científico. Em especial à professora Clarissa e o professor Manfredo, por suas contribuições e ensinamentos.

Aos colegas de graduação e aos professores da URI – Erechim, por iniciarem e participarem comigo desta jornada na Química. Em especial, agradeço ao meu professor, orientador de iniciação científica e amigo, Daniel Jacintho Emmerich.

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

À UFSM pela estrutura oferecida e ao CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC pelo apoio financeiro.

“As grandes ideias
surgem da observação dos
pequenos detalhes. ”

Augusto Cury

RESUMO

AUTOASSOCIAÇÃO DE AMIDAS AROMÁTICAS: ABORDAGEM SUPRAMOLECULAR E MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO

AUTOR: Anderson Berti Pagliari

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Este trabalho apresenta a utilização de *N*-fenilamidas como modelos para o estudo da autoassociação e de interações intermoleculares. A obtenção do cristal do composto *N*-feniltrifluoracetamida permitiu a difração do mesmo e inclusão na série a ser estudada. As *N*-fenilamidas com substituintes H, CH_3, $(CH_3)_3$, Ph, CF_3, CCl_3 e CBr_3 foram utilizadas juntamente com a abordagem do *cluster* supramolecular, a fim de se obterem dados topológicos e energéticos e de se verificarem as diferenças no empacotamento cristalino. Foram realizadas análises através de diversas ferramentas, incluindo cálculos teóricos no nível ωB97X-D/cc-pVDZ, potencial eletrostático molecular (MEP), teoria quântica dos átomos em moléculas (QTAIM) e RMN. Após o emprego das ferramentas, observou-se que os dímeros mais energéticos formados nos arranjos foram regidos, principalmente, pela ligação de hidrogênio NH···O. Através dos dados energéticos, foi possível propor mecanismos de cristalização. O crescimento através de fitas, nos primeiros estágios, foi observado para quase todos os compostos, principalmente, devido à interação NH···O, que ajuda a ancorar as moléculas. Diferenças significativas foram observadas entre os mecanismos propostos. Para o estudo em solução, utilizou-se a espectroscopia de RMN de ^1H com o intuito de se obterem as variações dos deslocamentos químicos em função da concentração. Monitorando-se a ressonância do hidrogênio da amida, foi possível obter as constantes de associação das moléculas (K_a). A correlação dos dados de K_a com a força da ligação de hidrogênio ($G_{NH\cdots O}$) apresentou uma boa tendência, mostrando uma relação direta entre dados experimentais e teóricos.

Palavras-chave: *N*-fenilamidas, ligação de hidrogênio, química supramolecular, mecanismos de cristalização.

ABSTRACT

SELF-ASSEMBLY OF AROMATIC AMIDES: SUPRAMOLECULAR APPROACH AND CRYSTALLIZATION MECHANISMS

AUTHOR: Anderson Berti Pagliari

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

This work presents the use of N-phenylamides as models for the study of self-association and intermolecular interactions. Obtaining the crystal of *N*-phenyltrifluoroacetamide allowed its diffraction and inclusion in the series to be studied. The *N*-phenylamides with H, CH_3, $(CH_3)_3$, Ph, CF_3, CCl_3 and CBr_3 substituents were used together with the supramolecular cluster approach to obtain topological and energetic data and to verify differences in crystalline packing. Analyzes were carried out through several tools including theoretical calculations at the ωB97X-D/cc-pVDZ level, molecular electrostatic potential (MEP), quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) and NMR. After the use of the tools, it was observed that the more energetic dimers were governed mainly by the hydrogen bond NH⋯O. Through the energy data, it was possible to propose crystallization mechanisms. Growth through chains in the early stages has been observed for almost all compounds, mainly due to the NH⋯O interaction, which helps to anchor molecules. Significant differences were observed between proposed mechanisms. For the solution study, ^{1}H NMR spectroscopy was used in order to obtain the variation of the chemical displacements as a function of the concentration. By monitoring the amide hydrogen, it was possible to obtain the association constants of the molecules (K_a). The correlation of K_a data with the hydrogen bond strength ($G_{NH\cdots O}$) showed a good trend, showing a direct relationship between experimental and theoretical data.

Keywords: *N*-phenylamides, hydrogen bond, supramolecular chemistry, crystallization mechanisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema geral dos objetivos desta dissertação. 23
Figura 2 - a) Representação do *cluster* para uma molécula M1, com NCM 14 b) 4 moléculas acima do plano da M1; c) 6 moléculas no mesmo plano da M1; d) 4 moléculas abaixo do plano da M1. Adaptada da referência (MARTINS et al., 2014).....27
Figura 3 - Representação do *cluster* dentro da rede cristalina para a molécula da 4-iodo-5-metilisoxazol-3-amina. 27
Figura 4 - ORTEP para o composto 5. As elipsoides térmicas são mostradas com 50% de probabilidade. 38
Figura 5 - a) sobreposição das moléculas destacando a diferença de torção da ligação C_{anel}-N das duas moléculas. b) Diferenças no ângulo diedro entre os átomos C7'-N1'-C1'-C6' (5M1A) e C7-N1-C1-C6 (5M1B). Dados obtidos com o programa Mercury. 39
Figura 6 - Exemplo de *cluster* com numeração, para a *N*-fenilbenzamida (4), com vista ao longo do eixo a, utilizando o programa ToposPro. 40
Figura 7 - a) Área de contato gerada em torno da M1 em relação a todas as outras moléculas do *cluster* (M1···MN), utilizando como exemplo, a *N*-fenilbenzamida. b) área de contato entre um dímero M1···MN gerados pelo programa ToposPro. 41
Figura 8 – a) Representação das conformações *Z* e *E* da N-fenilformamida (1). b) Moléculas da unidade assimétrica do composto. 41
Figura 9 – a) *Cluster* para o composto **1**, tendo a conformação *E* como M1 (**1**M1*E*). b) *Cluster* para o composto **1**, tendo a conformação *Z* como M1 (**1**M1*Z*).....42
Figura 10 - a) Unidade assimétrica do composto **5**. b) *Cluster* obtido para a molécula **5**M1A. c) *Cluster* obtido para a molécula **5**M1B. b) e c) foram obtidos através do programa ToposPro. 43
Figura 11 - *Cluster* para o composto 1, a partir da molécula 1M1*Z* com a numeração utilizada e perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....46
Figura 12 - *Cluster* para o composto 1, a partir da molécula 1M1*E* com numeração utilizada e perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....48

Figura 13 - *Cluster* para o composto 2, com numeração e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....49
Figura 14 - *Cluster* formado pelo composto 3, com numeração utilizada e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....51
Figura 15 - *Cluster* formado pelo composto 4, com numeração e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....52
Figura 16 - *Cluster* para o composto 5, a partir da molécula 5M1A com perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....53
Figura 17 - *Cluster* para o composto 5, a partir da molécula 5M1B com perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....54
Figura 18 - *Cluster* formado para o composto 6 com perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].....56
Figura 19 - *Cluster* formado pelo composto 7 com a numeração utilizada e eixos cristalográficos.....58
Figura 20 - Dados normalizados de energia de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interaçãos, por dímeros, para os compostos 1-7.....60
Figura 21 - Correlação entre $C_{cluster}$ versus $G_{cluster}$ para os dímeros a molécula da *N*-fenilacetamida (2).....61
Figura 22 - Dados de $C_{cluster}$ e $G_{cluster}$ para compostos 1-7.....62
Figura 23 - Mapa de potencial eletrostático para os compostos 1-7.....64
Figura 24 - Potencial eletrostático máximo $(V_{max})^a$ para os compostos 1-7, obtidos a partir dos MEPs gerados no nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ, com auxílio do programa GaussView.....65
Figura 25 - Mapa de potencial eletrostático para os compostos 5, 6 e 7 mostrando a presença acentuada de *σ-hole* nos compostos 6 e 7.....66
Figura 26 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 2.....69
Figura 27 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 2.....70
Figura 28 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3.....71
Figura 29 - Dímeros de maior contribuição por estágio, referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 3.....72
Figura 30 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4.....73

Figura 31 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 4. 74
Figura 32 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 5M1A. 75
Figura 33 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 5M1A. 76
Figura 34 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 6. 77
Figura 35 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 6. 78
Figura 36 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 7. 79
Figura 37 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 7. 80
Figura 38 - a) Tetrâmero (M1) formando pelas moléculas *Z* e *E*. b) *Cluster* obtido ao se considerar os demais tetrâmeros (destacados) que possuem interação com a M1. 81
Figura 39 - *Cluster* para a *N*-fenilformamida 1 a partir da M1 (tetrâmero) com a numeração utilizada e perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001]...82
Figura 40 - Fragmentação da energia de estabilização através dos caminhos de interação para o tetrâmero formado pelo composto 1. 84
Figura 41 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 1. 85
Figura 42 - Dímeros de maior contribuição por estágio, referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto 1 (tetrâmero). 86
Figura 43 - Representação da contribuição energética por tipo de interação para os compostos 1-7 e contribuição por interação para os compostos halogenados. ...88
Figura 44 - Aproximação do espectro de RMN de ^{1}H do composto 2 com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio da amida (N-H). 90
Figura 45 - Variação do deslocamento químico em função da concentração para o hidrogênio da amida dos compostos 1-7.....91
Figura 46 - Curva do $\Delta\delta$ (ppm) pela variação da concentração (mol L^{-1}) para o composto **2**, como exemplo.....92
Figura 47 - Gráfico da correlação entre K_a e energia da ligação de hidrogênio ($G_{NH\cdots O}$) para os compostos 1–7.....93

Figura 48 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilformamida (1) em $CDCl_3$. 107
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilformamida (1) em $CDCl_3$. 107
Figura 50 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear HMBC (^{1}H-^{13}C) do composto *N*-fenilformamida (1) em $CDCl_3$. 108
Figura 51 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear HSQC (^{1}H-^{13}C) do composto *N*-fenilformamida (1) em $CDCl_3$. 108
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilacetamida (2) em $CDCl_3$. 109
Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilacetamida (2) em $CDCl_3$. 109
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilpivalamida (3) em $CDCl_3$. 110
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilpivalamida (3) em $CDCl_3$. 110
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilbenzamida (4) em DMSO-d_6. 111
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilbenzamida (4) em DMSO-d_6. 111
Figura 58 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltrifluoracetamida (5) em $CDCl_3$. 112
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltrifluoracetamida (5) em $CDCl_3$. 112
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltricloroacetamida (6) em $CDCl_3$. 113
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltricloroacetamida (6) em $CDCl_3$. 113
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltribromoacetamida (7) em $CDCl_3$. 114
Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltribromoacetamida (7) em $CDCl_3$. 114
Figura 64 - Curvas para a obtenção do K_a (K_a=m2).....119

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nomenclatura e estrutura para os compostos 1-7. 34
Tabela 2 - Dados de RMNª de ^{1}H e ^{13}C para os compostos 1-7. 36
Tabela 3 - Dados cristalográficos dos compostos 1-7. 37
Tabela 4 - Número de coordenação molecular para os compostos 1-7. 44
Tabela 5 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilformamida (1M1*Z*). 47
Tabela 6 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilformamida (1M1*E*). 48
Tabela 7 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilacetamida (2). 50
Tabela 8 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilpivalamida (3). 51
Tabela 9 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilbenzamida (4). 52
Tabela 10 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltrifluoracetamida (5M1A). 55
Tabela 11 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltrifluoracetamida (5M1B). 55
Tabela 12 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltricloroacetamida (6). 57
Tabela 13 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltribromoacetamida (7). 58
Tabela 14 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilbenzamida (1 tetrâmero). 82
Tabela 15 - Constantes de associação (K_a) dos compostos 1-7. 92
Tabela 16 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto 5. 116
Tabela 17 - Código de simetria para os compostos 1-4. 117
Tabela 18 - Código de simetria para os compostos 5-7. 117
Tabela 19 - Gráficos da relação $C_{cluster}$ versus $G_{cluster}$ para os compostos 1,3-7. 120
Tabela 20 - Dados da QTAIM para o composto 1 (tetrâmero). 122
Tabela 21 - Dados da QTAIM para o composto 1M1Z. 124
Tabela 22 - Dados da QTAIM para o composto 2. 125
Tabela 23 - Dados da QTAIM para o composto 3. 126

Tabela 24 - Dados da QTAIM para o composto 4. 127
Tabela 25 - Dados da QTAIM para o composto 5M1Z. 128
Tabela 26 - Dados da QTAIM para o composto 6. 129
Tabela 27 - Dados da QTAIM para o composto 7. 130
Tabela 28 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 1, a partir do tetrâmero. 131
Tabela 29 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 2. 133
Tabela 30 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 3. 134
Tabela 31 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 4. 135
Tabela 32 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 5M1A. 137
Tabela 33 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 6. 139
Tabela 34 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 7. 141

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

θ_1	Ângulo de Torsão
$\Delta\delta$	Variação de Deslocamento Químico
$\sum\rho$INT	Somatório da Densidade Eletrônica
BCP	Do inglês, *Bond Critical Point* - Ponto Crítico de Ligação
BSSE	Do inglês, *Basis Set Superposition Error* - Erro de sobreposição dos conjuntos de bases
$C_{cluster}$	Superfície de Contato Total do *Cluster*
cc-pVDZ	Do inglês, *Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization* - Conjunto de bases utilizadas
CSD	Do inglês, *Cambridge Structural Database* – Banco de Dados Estruturais de Cambridge
d	Dupleto (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
DFT	Do inglês, *Density Functional Theory* - Teoria dos Funcionais da Densidade Eletrônica
DFT-D	Teoria do Funcional da Densidade com Correção de Dispersão Empírica
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
G_{AI}(X···Y)	Energia de Cada Interação Átomo···Átomo
$G_{cluster}$	Energia Total do *Cluster*
GM1···MN	Energia de Interação do Dímero
ID	Sigla para *identity*, palavra inglesa que significa “identidade” na tradução literal para a língua portuguesa
IUPAC	Do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry* - União Internacional de Química Pura e Aplicada
k	Constante de Velocidade
K_a	Constante de Associação
m	Multipleto (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
MEP	Do inglês, *Molecular Electrostatic Potential* – Potencial Elestrostático Molecular
MN	Molécula da Primeira Esfera de Coordenação
NCM	Número de Coordenação Molecular

ORTEP	Do inglês, *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*
QTAIM	Do inglês, *Quantum Theory of Atoms in Molecules* - Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas
R^2	Coeficiente de determinação
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
r_s	Raio de Slater
R_{sd}	Raio do domínio da Esfera
s	Simpleto (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
sl	Simpleto largo (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
t	Tripleto (quando usado para expressar multiplicidade de sinais na espectroscopia de RMN)
u.a	Unidades Atômicas
VDP	Do inglês, *Voronoi–Dirichlet Polyhedron* – Poliedro de Voronoi–Dirichlet
Z	Moléculas na Cela Unitária
Z’	Moléculas na Unidade Assimétrica
δ	Deslocamento químico
ρ	Densidade Eletrônica no Ponto Crítico
ρ_{INT}	Densidade Eletrônica no Ponto Crítico de Interação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 21

2. REVISÃO DA LITERATURA 24

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR 24

2.2. *CLUSTER* SUPRAMOLECULAR 26

2.3. ENERGIA DE ESTABILIZAÇÃO E NORMALIZAÇÃO DOS DADOS 28

2.4. SUPERFÍCIE DE CONTATO 29

2.5. FRAGMENTAÇÃO DE ENERGIA A PARTIR DA QTAIM 30

2.6. CONSTANTE DE ASSOCIAÇÃO (K_A) EM SOLUÇÃO 31

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 34

3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS 34

3.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS **1-7** 35

3.3. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS **1-7** 36

3.3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 36

3.3.2. Difratometria de raios X 36

3.4. *CLUSTER* SUPRAMOLECULAR 39

3.4.1. Obtenção do *cluster* supramolecular para os compostos 1-7 39

3.4.2. Número de Coordenação Molecular 44

3.4.3. Dados energéticos e topológicos para os compostos 1-7 45

3.5. POTENCIAL ELETROSTÁTICO MOLECULAR 63

3.6. MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO E CAMINHOS DE INTERAÇÃO 67

3.6.1. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilacetamida (2) 68

3.6.2. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilpivalamida (3) 70

3.6.3. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilbenzamida (4) 72

3.6.4. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltrifluoracetamida (5M1A) 74

3.6.5. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltricloroacetamida (6) 76

3.6.6. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltribromoacetamida (7) 78

3.6.7. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilformamida (1) ..80

3.6.8. Considerações gerais sobre as propostas de mecanismos de cristalização 86

3.7. CONTRIBUIÇÃO ENERGÉTICA POR TIPOS DE INTERAÇÕES 87

3.8. ESTUDO DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES EM SOLUÇÃO 90

4. CONCLUSÕES 94
5. PERSPECTIVAS PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 96
6. PARTE EXPERIMENTAL 97
6.1. EQUIPAMENTOS 97
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 97
6.1.2. Difratometria de raios X 97
6.1.3. Cálculos de Mecânica Quântica 98
6.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS 98
6.2.1. Reagentes e solventes 98
6.2.2. Técnicas de síntese 98
6.3. METODOLOGIA PARA CRISTALIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 99
6.3.1. Difusão de vapor 99
6.3.2. Evaporação lenta 100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 101
ANEXO I – ESPECTROS DE RMN DE ^{1}H E ^{13}C 106
ANEXO II – DADOS DE REFINAMENTO DOS CRISTAIS 115
ANEXO III – GRÁFICOS COMPLEMENTARES 118
ANEXO IV – TABELAS DE QTAIM 121

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química supramolecular, também conhecida como “química além da molécula”, tem seu foco no estudo do reconhecimento molecular e de arranjos supramoleculares formados por interações não covalentes. Esta área de estudo da química teve seu maior destaque em 1987, quando Cram, Lehn e Pedersen foram laureados com o Prêmio Nobel em Química, pelo seu desenvolvimento e utilização de moléculas com interações estruturais específicas de elevada seletividade (HUANG; ANSLYN, 2015).

Trata-se de uma abordagem interdisciplinar, que permeia por diversas áreas do conhecimento como, química orgânica, cristalografia, físico-química, biologia e ciência dos materiais. A química supramolecular tem sido amplamente empregada em trabalhos que envolvem desde máquinas moleculares (BERNÁ et al., 2012; BERNA et al., 2016), catálise química (RAYMOND et al., 2015), autoassociação de moléculas orgânicas (STUPP; PALMER, 2014), até cocristais (KOROTKOVA; KRATOCHVÍL, 2014) e diversas outras aplicações.

Recentemente, a determinação de novas estruturas moleculares através da técnica de difração por raios X vem aumentando consideravelmente. Uma prova disto, é o crescente número de estruturas depositadas no Cambridge Structural Database (CSD), o banco de dados de estruturas cristalinas de Cambridge, que superou a marca de 800.000 registros em 2015 (GROOM et al., 2016). Dentre as interações que regem a formação destes monocristais e cristais multicomponentes, têm-se grande i de interesse de estudo sobre interações do tipo: CH···π (NISHIO et al., 2009), π···π (SANDERS; HUNTER, 1990), ligações de halogênio (METRANGOLO et al., 2016) e ligações de hidrogênio (DESIRAJU, 2011; ARUNAN et al., 2011).

A compreensão das interações intermoleculares no contexto de abordagens mais amplas que expliquem o empacotamento cristalino, dentro da química supramolecular, concentra-se na área de engenharia de cristais. O foco desse segmento é a obtenção de novos sólidos com propriedades física e químicas desejadas, ou seja, o *design* de novos cristais com funcionalidades projetadas (DESIRAJU, 2013). Dentro desse contexto, as ligações de hidrogênio assumem papel principal para a formação de interações intermoleculares, produzindo desde mudanças conformacionais até associações nos mais variados meios, abrangendo desde sistemas inorgânicos até biológicos (STEINER, 2002).

Uma função orgânica que está presente em uma variada gama de compostos e que se revela como importante modelo para o estudo das ligações de hidrogênio dentro da engenharia de cristais, são as amidas. São encontradas em polímeros, têm importância sintética na química orgânica (PATTABIRAMAN; BODE, 2011) 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. Reforça-se, assim, a necessidade de compreensões de seus mecanismos de ligação, principalmente por conterem sítios direcionadores de estruturas, devido às fortes interações NH···O, que podem ser formadas (JOHANSSON et al., 1974).

Grande parte das discussões envolvendo interações intra ou intermoleculares ocorrem, essencialmente, através de parâmetros geométricos (SARKHEL; DESIRAJU, 2003), relacionando-se ângulos e distâncias de interações, avaliados a partir da estrutura cristalina. Esta abordagem singular, combinada com uma escassez de estudos utilizando dados energéticos, muitas vezes, leva a uma compreensão equivocada ou incompleta dos estudos em questão. Outro ponto relevante é a utilização do sínton supramolecular (do inglês, *supramolecular synthon*), desde a introdução do termo por Desiraju em 1995 (DESIRAJU, 1995), para descrever os fragmentos moleculares, que participam dos principais arranjos estruturais em termos de reconhecimento molecular. Entretanto, levando-se em conta apenas estes síntons para descrever os arranjos, as demais interações não são consideradas, resultando em problemas de demarcação e limitação de interações, novamente podendo levar a interpretações equivocadas. Como consequência deste contexto, abordagens que possam incluir conjuntamente, dados geométricos, topológicos e, principalmente, energéticos, fornecem uma melhor condição para interpretações sobre interações acerca dos arranjos supramoleculares.

A abordagem envolvendo o *cluster* supramolecular, que compreende o conjunto de moléculas da primeira esfera de coordenação em torno de uma molécula central, representa a menor porção de uma estrutura cristalina a contemplar todas informações acerca das interações intermoleculares envolvidas em toda a rede cristalina (MARTINS et al., 2014). Esta delimitação das interações e moléculas dentro do *cluster* permite discussões sobre a influência de parâmetros topológicos e energéticos acerca do empacotamento cristalino de compostos. Também é possível propor mecanismos de cristalização (MARTINS et al., 2015), baseado-se na

relevância dos dados topológicos e energéticos, fornecendo uma aproximação do comportamento das interações na formação dos cristais.

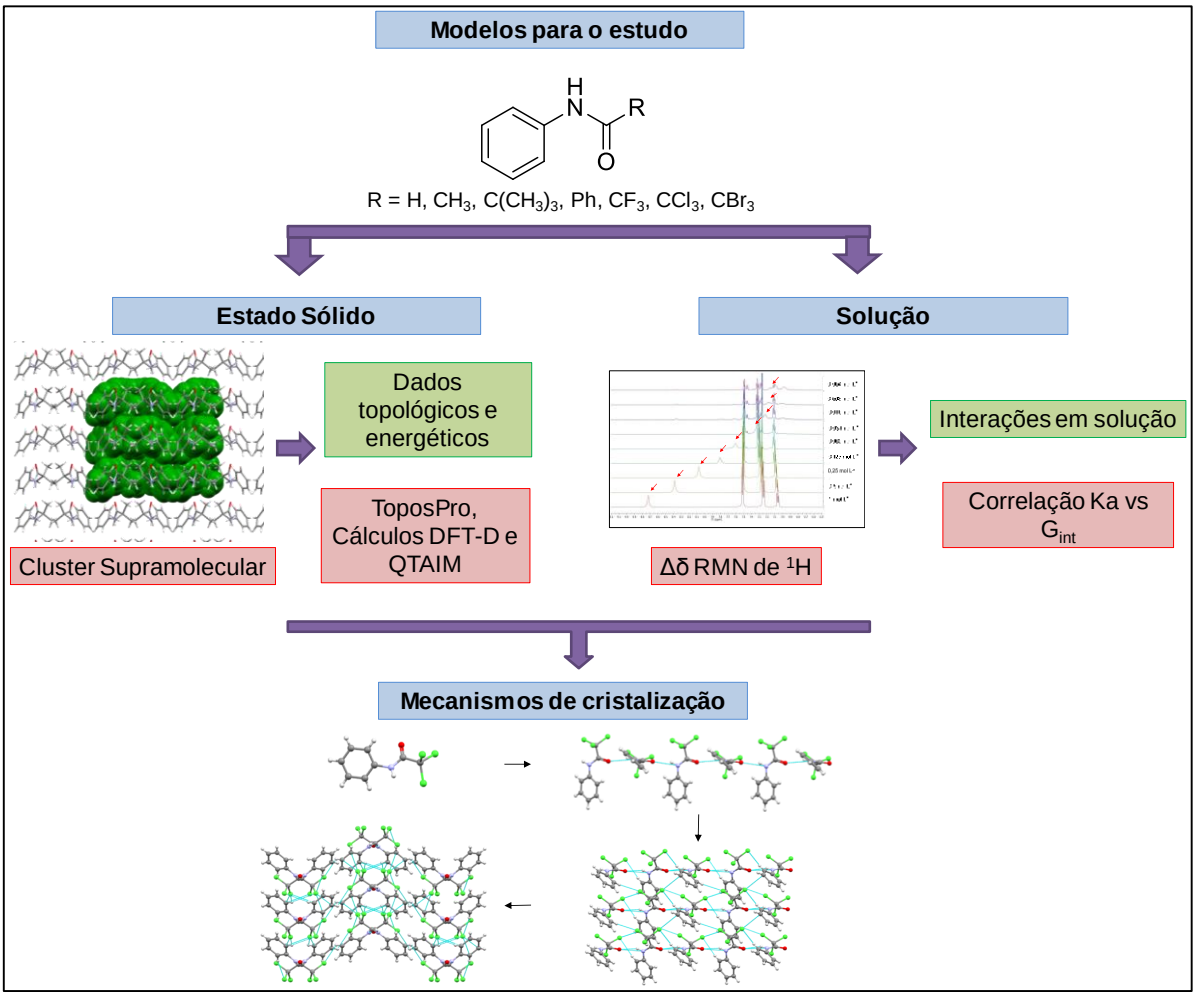
Em vista da importância desse estudo na área da química supramolecular e da engenharia de cristais, os objetivos desta dissertação são apresentados de forma esquemática na Figura 1 e resumidos em:

(i) Estudar a autoassociação de uma série de *N*-fenilamidas, com diferentes substituintes, utilizando a abordagem do *cluster* supramolecular.

(ii) Propor mecanismos de cristalização para compreender a formação da rede cristalina.

(iii) Realizar estudos através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), a partir de experimento envolvendo o núcleo de ^{1}H em solução, a fim de corroborar os dados obtidos no estado sólido, em relação às energias de estabilização do sistema.

Figura 1 - Esquema geral dos objetivos desta dissertação.



2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

A química além da molécula, como é conhecida a química supramolecular, é um campo altamente interdisciplinar da ciência, a qual se caracteriza por espécies químicas, que se unem e se organizam por meio de interações não covalentes. Baseia-se em desvendar e controlar as regras, que governam as estruturas, propriedades e transformações de espécies moleculares.

As associações entre as moléculas vêm sendo reconhecidas e estudadas há tempos, desde a introdução do termo "*Übermoleküle*", (do alemão, supramolécula), na década de 1930, para descrever interações intermoleculares entre espécies coordenadas, tais como dímeros do ácido carboxílico (WOLF, 1937 apud SCHALLEY, 2006). Ainda no século 19, alguns conceitos nessa área foram introduzidos, como a química de coordenação, o conceito de chave-fechadura e a descoberta das ciclodextrinas (SCHALLEY, 2006). Em 1976, Jean-Marie Lehn reuniu todos estes conceitos e propôs o termo "química supramolecular" (LEHN, 1988). Enfim, em 1987, Pedersen, Cram e Lehn foram laureados com o Prêmio Nobel de Química, estabelecendo a consolidação da química supramolecular como uma importante área da ciência.

Supramoléculas possuem diversos tipos de interações e são altamente dinâmicas, isso faz com que essas interações intermoleculares produzam estrutras complexas. Diversas interações não-covalentes como íon-íon (mais fortes, 23 a 83 kcal mol^{-1}), sistemas-π, ou forças de van der Waals (mais fracas, <1,2 kcal mol^{-1}) podem gerar grandes mudanças nas conformações dos agregados, bem como a ligação de hidrogênio (0,2 a 40 kcal mol^{-1}), importante na bioquímica pela formação da dupla hélice do DNA e torções nas proteínas (SCHALLEY, 2006). Baseados nos diferentes tipos de interações e modelos moleculares, a química supramolecular atua no reconhecimento molecular, autoassociação, catálise supramolecular, máquinas moleculares, nanoquímica, química biológica e engenharia de cristais.

Como resultado da combinação entre os campos da cristalografia e da química, surge a engenharia de cristais. Têm seu conceito na compreensão das interações moleculares no contexto de empacotamentos cristalinos e na utilização deste conhecimento para a projeção de novos sólidos com propriedades desejadas, ou seja,

o *design* dos mesmos (DESIRAJU, 2013). Este vínculo entre moléculas e cristais foi primeiramente abordado por William Henry Bragg, um físico e químico britânico que, em 1915, juntamente com o seu filho, foram laureados com o Nobel de Física por trabalhos de análise da estrutura cristalina através da difração de raios X. Em seu trabalho, Bragg verificou que informações à respeito das dimensões de cristais de compostos orgânicos poderiam ser obtidas pelo método de análise de raios X e que anéis benzeno e naftaleno possuíam tamanhos e formas definidas ao passar de uma estruturas cristalina para outra (BRAGG, 1921). Desde os primeiros avanços na área até os dias atuais, as pesquisas envolvendo a engenharia de cristais têm alcançado grande relevância, devido às propriedades emergentes, que surgem pela obtenção de novas estruturas cristalinas a partir de estruturas moleculares.

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 síntons supramoleculares (DESIRAJU, 1995). O termo sínton (do inglês, *synthon*) foi introduzido por Corey em 1967, para nomear o reconhecimento molecular através de grupos funcionais em rotas sintéticas, dentro das diversas rotas que poderiam ser adotadas em um meio reacional (COREY, 1967). Por conseguinte, este conceito de reconhecimento molecular no âmbito sintético, foi transferido por Desiraju, para a química supramolecular, através dos síntons supramoleculares. Os síntons supramoleculares também podem ser conceituados como unidades estruturais de supramoléculas, que podem ser formadas e/ou agregadas através das interações intermoleculares (DESIRAJU, 1995). Assim, cristais seriam formados por síntons e através destes, teria-se uma aproximação do cristal como um todo, ou seja, os síntons mais robustos, formados por interações direcionadoras e fortes (por exemplo, NH⋯O) levariam ao entendimento do empacotamento cristalino por inteiro.

Dentro das abordagens em química supramolecular, o sínton vem sendo empregado em uma gama de artigos para explicar a formação de cristais e arranjos. Contudo, fatores como o somatório de contribuições menos energéticas acabam não sendo levados em conta, pois existe essa delimitação de notar apenas as principais unidades estruturais, muitas vezes, negligenciando as demais interações. Outras abordagens como o cluster supramolecular podem ajudar a elucidar melhor estes arranjos, através de aproximações topológicas e energéticas.

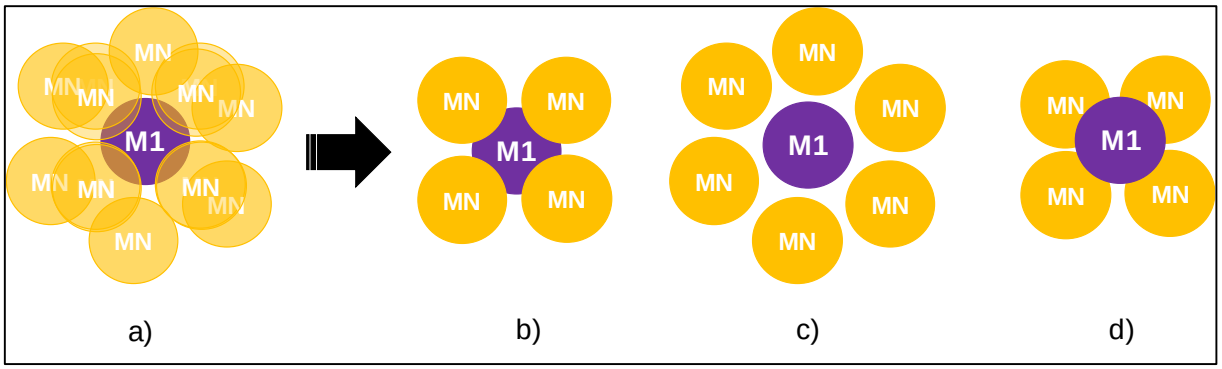
2.2. *CLUSTER* SUPRAMOLECULAR

Um sistema supramolecular é formado por interações entre moléculas individuais. A ocorrência de diferentes tipos de interações, entre componentes moleculares, pode levar a estruturas supramoleculares distintas. Em uma estrutura auto-organizada, propriedades estruturais e funcionais emergem deste sistema, diferindo das propriedades das moléculas individuais. Estas propriedades não podem ser preditas a partir de um único componente, já que são possibilitadas pelas interações intermoleculares, que levam a novas unidades estruturais.

Para o estudo destas interações a partir do cristal, é necessário demarcar o *cluster* supramolecular. Esta demarcação, através de parâmetros geométricos como comprimentos e ângulos de ligação, foi, inicialmente, utilizada por Kitaigorodsky para se referir ao número de moléculas na primeira esfera de coordenação, correspondendo, aproximadamente, ao raio de van der Waals, ou seja, moléculas que faziam pelo menos um contato com uma dada molécula no empacotamento de cristais orgânicos (KITAIGORODSKY, 1974). Posteriormente, o método do Poliedro de Voronoi–Dirichlet (VDP) foi introduzido como 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 do poliedro, representariam sua área de contato e refletiriam a força das interações intermoleculares no cristal (FISCHER; KOCH, 1979). Além da topologia, dados energéticos também vem sendo utilizados para abordagens a respeito da arquitetura supramolecular (SHISHKIN et al., 2011).

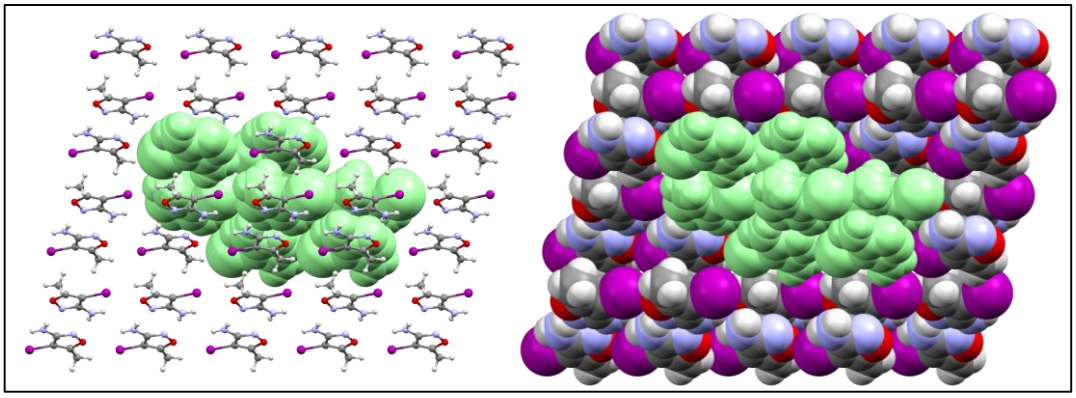
Em vista disso, tem sido utilizada uma aproximação envolvendo conjuntamente os conteúdos topológicos e energéticos para a caracterização de processos de cristalização na formação da estrutura supramolecular de compostos orgânicos (MARTINS et al., 2014, 2015). De acordo com essa abordagem, o cristal deve ser analisado a partir do *cluster* supramolecular, formado por uma molécula central (M1) e sua primeira esfera da coordenação (M1⋯MN), conforme representado na Figura 2. A primeira esfera de coordenação é formada por um número “N” de moléculas que fazem contato direto com a molécula central e este número é chamado de número de coordenação molecular (NCM).

Figura 2 - a) Representação do *cluster* para uma molécula M1, com NCM 14 b) 4 moléculas acima do plano da M1; c) 6 moléculas no mesmo plano da M1; d) 4 moléculas abaixo do plano da M1. Adaptada da referência (MARTINS et al., 2014).



O *cluster* supramolecular pode ser definido como a menor porção da rede cristalina, que contém todas as informações e interações necessárias para o entendimento e reprodução de toda a rede tridimensional. A Figura 3 ilustra a localização do *cluster* na rede cristalina, mostrando, como exemplo, o *cluster* para a molécula da 4-iodo-5-metilisoxazol-3-amina (em verde), adaptado da publicação de Martins e colaboradores (MARTINS et al., 2014). Logo, pode-se considerar que a rede cristalina é formada por infinitos *cluster*s.

Figura 3 - Representação do *cluster* dentro da rede cristalina para a molécula da 4-iodo-5-metilisoxazol-3-amina.



O modelo proposto considera dados de superfície de contato e o conteúdo energético das interações intermoleculares.

2.3. ENERGIA DE ESTABILIZAÇÃO E NORMALIZAÇÃO DOS DADOS

Para determinar o conteúdo energético das interações entre as moléculas constituintes da estrutura cristalina, cálculos de mecânica quântica têm sido empregados para estes fins. Cálculos DFT com correção de dispersão empírica (DFT-D) têm demonstrado bons resultados. O método ωB97X-D é uma boa ferramenta para avaliar as energias das interações a longas distâncias (HEAD-GORDON; CHAI, 2008).

Um cristal é formado quando moléculas em solução se agregam em torno da molécula central, dentro de um processo de nucleação. Levando em conta a estabilidade do cristal, é necessário determinar o conteúdo energético dos dímeros do *cluster* ($E_{M1\cdots MN}$), da molécula M1 (E_{M1}), cada molécula "MN" (E_{MN}) da primeira esfera de coordenação. Assim, é possível estimar a energia das interações entre os dímeros ($G_{M1\cdots MN}$) através da Eq. 1. Já a energia total do *cluster* ($G_{cluster}$) pode ser obtida pela pelo somatório de todas as energias das interações e é apresentada na Eq. 2.

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

$$G_{cluster} = \sum_{n} (G_{M1\cdots MN}) \quad (2)$$

Estes dados de energia revelam a importância dos dímeros nas hierarquias de estabilização entre as moléculas. Sua obtenção é fundamental para o estudo do *cluster* supramolecular. Após a obtenção dos dados energéticos, eles podem ser normalizados, levando-se em consideração o NCM de cada *cluster* avaliado, sendo possível determinar a contribuição de cada dímero para o crescimento do cristal pela Eq. 3.

$$NG_{M1\cdots MN} = \frac{G_{M1\cdots MN}}{\sum G_{M1\cdots MN}} NCM \quad (3)$$

A mesma racionalização pode ser utilizada para a contribuição da superfície de contato ($NC_{M1\cdots MN}$), apresentada na Eq. 4.

$$NC_{M1\cdots MN} = \frac{C_{M1\cdots MN}}{\sum C_{M1\cdots MN}} NCM \quad (4)$$

A normalização dos dados, ajuda a entender qual a magnitude energética de cada dímero na estabilização do *cluster* supramolecular. Assim, ao se considerar o total da energia de interação do *cluster* ($G_{cluster}$) como sendo 1, seguindo-se sua divisão pelo NCM (1/NCM), considera-se a distribuição dessa energia igualmente entre todos os dímeros da primeira esfera de coordenação. Todas teriam a mesma contribuição, porém, como as moléculas orgânicas interagem diferentemente entre si, deve-se normalizar os dados, utilizando-se os parâmetros energéticos e topológicos associados ao NCM, como é visto nas Eq. 3 e 4. Assim, é possível verificar se um dímero contribui, por exemplo, com área e energia iguais ou diferentes, em relação aos demais dímeros do *cluster* (MARTINS et al., 2014).

As interações intermoleculares entre os componentes de um *cluster* podem ser classificadas em quatro tipos, de acordo com relações entre energia e superfície de contato dos dímeros normalizados: (MARTINS et al., 2014).

- Tipo I: Valores de energia elevados e superfícies de contato pequenas.
- Tipo II: Valores energéticos e de superfície de contato elevados.
- Tipo III: Valores pequenos e médios de energia e superfícies de contato médias.
- Tipo IV: Valores pequenos de energia e relativamente grandes superfícies de contato.

Esta classificação foi realizada a partir da avaliação de estruturas cristalinas de uma série de moléculas orgânicas neutras, com características energéticas e topológicas distintas. Por fim, a normalização dos dados e a classificação dos tipos de interação contribuem, tanto para a discussão dos resultados, como para a proposição de mecanismos de cristalização, permitindo comparações entre compostos diferentes.

2.4. SUPERFÍCIE DE CONTATO

A superfície de contato entre M1⋯MN é obtida através do Poliedro de Voronoi–Dirichlet. Para a obtenção desta superfície entre as moléculas, utiliza-se o programa ToposPro (BLATOV et al., 2014), com o intuito de se obter a área de contato entre as moléculas.

A superfície de cada molécula é determinada da seguinte maneira. Para cada átomo não equivalente “A”, é construído seu poliedro Voronoi-Dirichlet (VDP), e somente os átomos “X”, que são vizinhos diretos de “A”, são considerados nas etapas subsequentes. Para cada tipo de átomo são determinados dois raios: o raio de Slater, r_s, (uma constante predeterminada nos parâmetros do ToposPro) e o raio médio do domínio esférico, R_{sd}, (raio de uma esfera do volume VDP, calculado sobre todos os átomos de uma determinada estrutura). O primeiro raio (r_s) caracteriza o tamanho do átomo aceito na química de cristais; e o último (R_{sd}) estima o tamanho real de um dado átomo, dependendo dos átomos na estrutura particular. Deste modo, os contatos que não são assumidos como sendo ligação de valência têm sua classificação como ligações de hidrogênio, ligações de halogênio ou interações de van der Waals, de acordo com critérios geométricos adicionais. Sendo assim, a superfície de contato do VPD de duas moléculas vizinhas é considerada a sua superfície de interação (BLATOV; PROSERPIO, 2016).

2.5. 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 de Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) (BADER, 1991) tem se mostrando uma ótima ferramenta no estudo de ligações químicas e de interações intra e/ou intermoleculares (MARTINS et al., 2015). Segundo os conceitos mecânico-quânticos da QTAIM, as propriedades observáveis de um sistema químico estão contidas em sua densidade eletrônica molecular, ρ. O ponto no caminho da ligação com o menor valor da densidade eletrônica (mínimo ao longo do caminho) é o Ponto Crítico de Ligação (BCP, do inglês *Bond Critical Point*) entre dois atratores, ou átomos.

As análises dos BCPs fornecem informações acerca da natureza das ligações e interações intra e intermoleculares. Valores negativos do laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho<0$) demonstram que a densidade eletrônica está concentrada entre os átomos, indicando a existência de uma ligação covalente σ e/ou π, ou uma interação de alta energia. Já valores positivos do laplaciano ($\nabla^2\rho>0$) indicam um esgotamento da densidade eletrônica entre os átomos, sendo, portanto, característico de interações intermoleculares (GRABOWSKI, 2011).

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 leva 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_{INT} (densidade eletrônica no ponto crítico de interação), a contribuição energética das interações átomo⋯átomo pode ser estimada. O particionamento da energia de interação do dímero ($G_{M1\cdots MN}$) em interações átomo⋯átomo é proposto com o objetivo de determinar a contribuição energética de cada átomo participante nas interações intermoleculares (MARTINS et al., 2014; ZOU et al., 2017). A energia de cada interação átomo⋯átomo ($G_{AI(X\cdots Y)}$), foi definida matematicamente, utilizando-se a Eq. 5.

$$G_{AI(X\cdots Y)} = \frac{G_{M1\cdots MN} \times \rho_{INT}}{\sum \rho_{INT}} \quad (5)$$

O particionamento da energia das interações dos dímeros também mostram a cooperação das interações intermoleculares na estabilização do *cluster*. O particionamento da energia de interação dos dímeros usando ρ_{INT} mostra que a energia de ligação determinada para um par de moléculas (dímero) reflete a energia de todas as interações intermoleculares entre duas moléculas e de uma interação átomo⋯átomo específica.

2.6. CONSTANTE DE ASSOCIAÇÃO (K_A) EM SOLUÇÃO

Os processos de equilíbrio, que envolvem interações não covalentes, têm um grande destaque na química e em sistemas bioquímicos. Processos esses que podem ser o equilíbrio íon metálico – ligante de coordenação, reações ácido-base, complexos moleculares envolvendo ligações de hidrogênio, autoassociação, complexação enzima-substrato, entre outros (CONNORS, 1987). O entendimento das forças intermoleculares envolvidas nestes sistemas é de grande importância na química

supramolecular, pois permite discutir dados de interações em solução, diferentemente das abordagens na literatura, que trazem, em sua maioria, dados na fase gasosa.

Um método comum para quantificação das interações é a titulação de moléculas hóspedes em soluções com moléculas hospedeiras (*host – guest*), observando-se as mudanças em algumas propriedades físicas através de espectroscopia de RMN, UV-Vis, fluorescência, ou outras técnicas (THORDARSON, 2011). Os métodos não lineares, utilizando deslocamentos químicos de RMN, podem fornecer informações sobre a formação de complexos, indicando os locais onde ocorrem as interações, devido a alterações de densidade eletrônica sofridas nas proximidades de um núcleo, ocasionadas pelo seu “particionamento” entre dois sítios magneticamente não equivalentes.

A espectroscopia de ressonância magnética nuclar (RMN), tem sido utilizada para determinar constantes de autoassociação entre as moléculas. Assim, foi utilizada uma metodologia para a determinação do K_a, que representa a constante de associação entre as moléculas, baseada na equação de formação de um complexo 1:1, em equílibrio, apresentada na Eq. 6.

$$M + L \overset{k}{\rightleftharpoons} ML \tag{6}$$

Este equilíbrio (k), pode ser obtido pelo ajuste de uma função baseada na análise da variação dos deslocamentos químicos, como mostrado na Eq. 7.

$$\mathrm{K} = \frac{[\mathrm{ML}]}{[\mathrm{M}]\ [L]} \tag{7}$$

As determinações quantitativas da constante de associação, baseiam-se na análise da variação dos deslocamentos químicos. A diferença no deslocamento químico é dada pela Eq. 8.

$$\Delta\delta = \delta_f - \delta_i \tag{8}$$

Na eq. 8, $\Delta\delta$ representa a variação do deslocamento químico do composto, δ_f o deslocamento químico final e δ_i é o deslocamento químico inicial. Assim, utilizando-se da expressão da constante de equilíbrio da eq. 7, obtém-se a Eq. 9.

$$\Delta\delta = \frac{\delta_f K_a[M]}{1 + K_a[M]} \quad (9)$$

Na Eq. 9, $\Delta\delta$ é a variação do deslocamento químico, δ_f é o deslocamento químico final ou máximo, [M] é a concentração do composto em mol L^{-1} e o K_a é a constante de associação entre as moléculas em solução.

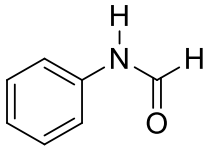
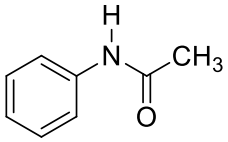
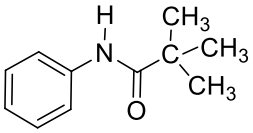
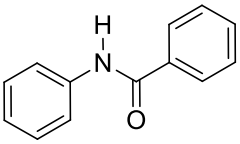
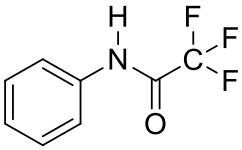
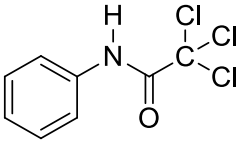
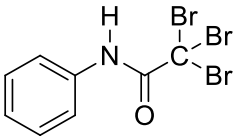
Este dado pode ser utilizado para ter uma aproximação quantitativa da associação das moléculas em solução, corroborando com estudos na química supramolecular.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

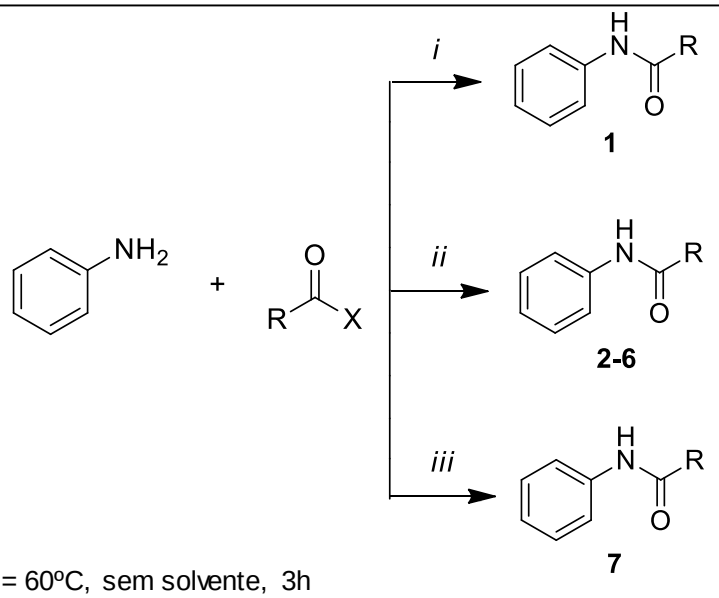
De acordo com a Tabela 1, são apresentadas as numerações, estruturas e respectivas nomenclaturas para os compostos abordados nesta dissertação.

Tabela 1 - Nomenclatura e estrutura para os compostos **1**-**7**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		*N*-fenilformamida
2		*N*-fenilacetamida
3		*N*-fenilpivalamida
4		*N*-fenilbenzamida
5		*N*-feniltrifluoracetamida
6		*N*-feniltricloroacetamida
7		*N*-feniltrifluoracetamida

3.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS **1**-**7**

A metodologia para síntese dos compostos **1**-**7**, todos derivados da anilina, foi baseada em reações de acilação já descritas na literatura (GRISHINA et al., 1985; DARVESH et al., 2006; DHAKE et al., 2011). Para a obtenção de todos os produtos, reagiu-se 1 equivalente de anilina com 1,2 ou 2 equivalentes do agente acilante. Todos os compostos foram purificados utilizando técnicas de recristalização ou coluna cromatográfica. Os rendimentos obtidos variaram entre 21 - 99%. Mais detalhes da síntese dos compostos estão descritos na parte experimental desta dissertação (ver tópico 6). O Esquema 1 apresenta, de forma simplificada, as condições reacionais e os rendimentos obtidos.



i = 60ºC, sem solvente, 3h

ii = CH_2Cl_2, Et_3N, 0ºC, 2-4h

iii = $CHCl_3$, DCC, 0ºC, 4h

Composto	R	X	Rendimento
1	H	OH	25%
2	CH_3	$OCOCH_3$	70%
3	$C(CH_3)_3$	Cl	99%
4	Ph	Cl	77%
5	CF_3	$OCOCF_3$	93%
6	CCl_3	Cl	88%
7	CBr_3	OH	21%

Esquema 1 - Condições reacionais e rendimentos obtidos para os compostos **1**-**7**.

3.3. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS **1-7**

3.3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os compostos foram caracterizados a partir da espectroscopia de ressonância magnética nuclear com experimentos envolvendo os núcleos de ^{1}H e ^{13}C, os quais mostraram os sinais característicos desta classe de compostos, de acordo com a literatura (DARVESH et al., 2006). Estes são apresentados na Tabela 2, sendo que os espectros se encontram no ANEXO I desta dissertação.

Tabela 2 - Dados de RMN[a] de ^{1}H e ^{13}C para os compostos **1-7**.

Composto	RMN ^{1}H, δ, J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C, δ, J (Hz)
1	7,02-7,12 (m, 3H); 7,16 (t, ^{3}J = 7,44, 1H); 7,27-7,32 (m, 4H); 7,54 (d, ^{3}J = 7,68); 8,12 (sl, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,68 (d, ^{3}J = 11,21, 1H); 8,87 (sl, 1H)	118,9; 120,1; 124,7; 125,3; 129,0; 129,7; 136,8; 137,0; 129,2; 162,7
2	2,10 (s, 3H); 7,06 (t, ^{3}J = 7,86, 1H); 7,25 (t, ^{3}J = 7,86, 2H); 7,51 (d = ^{3}J = 7,86, 2H); 8,72 (sl, 1H)	24,2; 120,2; 124,2; 128,8; 138,0; 169,0
3	1,29 (s, 9H); 7,07 (t, ^{3}J = 7,60, 1H); 7,27 (t, ^{3}J = 7,60, 3H); 7,24 (s, 1H) 7,51 (d = ^{3}J = 7,60, 2H)	27,5; 39,5; 120,1; 124,1; 128,8; 138,0; 176,5.
4	7,11 (t, ^{3}J = 7,30, 1H); 7,36 (t, ^{3}J = 7,76, 2H); 7,54 (t, ^{3}J = 7,52, 2H); 7,60 (t, ^{3}J = 7,20, 1H); 7,81 (d, ^{3}J = 7,90, 2H); 7,98 (t, ^{3}J = 7,50, 2H); 10,26 (s, 1H)	120,3; 123,6; 127,6; 128,3; 128,5; 131,4; 134,9; 139,1; 165,50
5	7,23 (t, ^{3}J = 7,13, 1H); 7,37 (t, ^{3}J = 7,76, 2H); 7,55 (d = ^{3}J = 7,76, 2H); 8,21 (s, 1H)	115,8 (q, $^{1}J_{CF}$ = 288,8); 120,7; 126,4; 129,3, 135,1; 155,0 (q, $^{2}J_{CF}$ = 37,2)
6	7,20 (t, ^{3}J = 7,72, 1H); 7,35 (t, ^{3}J = 7,72, 2H); 7,55 (d = ^{3}J = 7,72, 2H); 8,46 (s, 1H)	92,8; 120,4; 126,0; 129,1; 135,8; 159,2
7	7,20 (t, ^{3}J = 7,44, 1H); 7,37 (t, ^{3}J = 7,44, 2H); 7,55 (d = ^{3}J = 7,44, 2H); 8,56 (s, 1H)	36,5; 120,3; 125,9; 129,1; 136,0; 159,5

[a] Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER AVANCE III (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C). Os espectros foram registrados utilizando $CDCl_3$ como solvente para todos os compostos., exceto para o composto **4** onde utilizou-se DMSO-d_6.

3.3.2. Difratometria de raios X

Os dados cristalográficos para as todas estruturas, com exceção de uma, se encontravam depositados no banco de dados de estruturas de Cambridge (CSD). A fim de verificar a possiblidade de polimorfismo, obtiveram-se os cristais de todos os compostos. Após análise dos dados de cela, foi constatado que se tratavam dos mesmos cristais já apresentados na literatura. A estrutura da *N*-feniltrifluoracetamida (**5**), não se encontrava disponível no CSD, então o sólido cristalino do composto foi

obtido. Após um longo período com tentativas de obtenção de cristais do composto **5,** utilizando técnicas de evaporação lenta com variação dos solventes e misturas, não se obtiveram cristais com boa qualidade para a difração de raios X. Entretanto, a utilização de outra técnica resultou em cristais com maior qualidade, a cristalização por difusão de vapor (mais detalhes no tópico 6.3.1) (SPINGLER et al., 2012), possibilitando, assim, a obtenção de todas as estruturas para a série proposta.

A Tabela 3 traz os dados cristalográficos referentes aos compostos **1**-**7**, incluindo grupo espacial, sistema cristalino, número de moléculas na cela unitária e na unidade assimétrica, referência e o Refcode. Cada estrutura depositada no CSD possui um Refcode exclusivo (ID de entrada) composto por seis letras, podendo-se incluir dois dígitos em alguns casos, que possibilita sua rápida localização no banco de dados.

Tabela 3 - Dados cristalográficos dos compostos **1**-**7**.

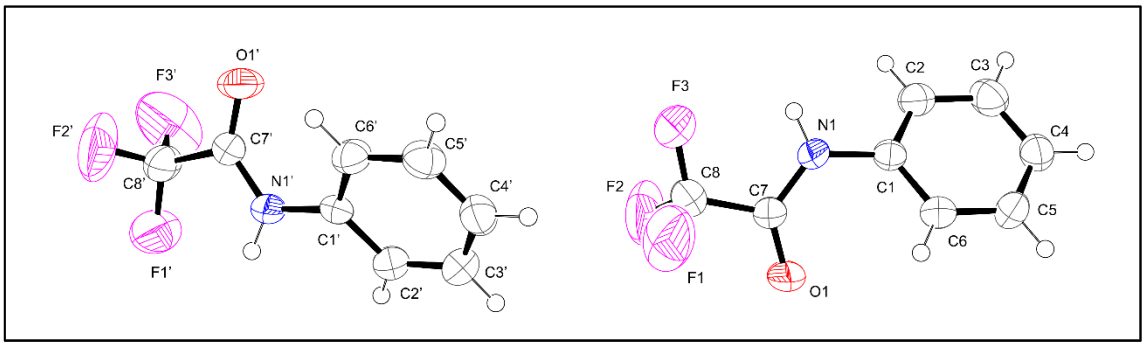
Composto	Sistema Cristalino	Grupo Espacial	Z, Z’	Refcode	Referência
1	Monoclínico	*C*2/*c*	16, 2	KIWXIY	(OMONDI et al., 2008)
2	Ortorrômbico	*Pbca*	8, 1	ACANIL05	(DESIRAJU et al., 2011)
3	Ortorrômbico	$Pca2_1$	4, 1	GILKIW	(GOWDA et al., 2007)
4	Triclínico	$P\bar{1}$	2, 1	BZANIL02	(WANG et al., 2014)
5	Monoclínico	$P2_1$	4, 2	-	Obtido neste trabalho
6	Monoclínico	$P2_1/c$	4, 1	ZOFRUH	(GOWDA et al., 1994)
7	Ortorrômbico	$Pca2_1$	4, 1	DUDFAK	(GOWDA et al., 2009)

Ao observar a Tabela 3, é verificado que três compostos cristalizaram no sistema cristalino monoclínico, três no sistema ortorrômbico e um no sistema triclínico, apresentando grupos espaciais distintos entre si. Outra informação importante e que

aparecerá com uma abordagem diferenciada ao longo do trabalho, é que os compostos **1** e **5** apresentaram duas moléculas na unidade assimética (Z'=2).

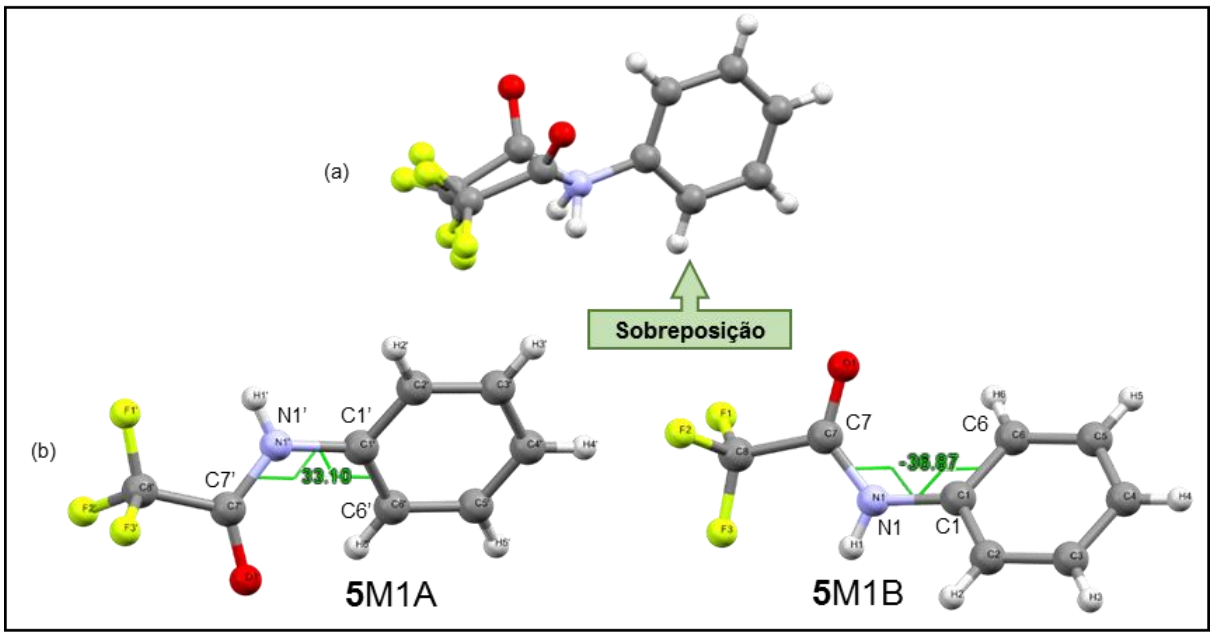
O composto *N*-feniltrifluoracetamida (**5**)**,** o qual se obteve o cristal para este trabalho, é um dos que apresentou duas moléculas na unidade assimétrica, como pode ser observado através do ORTEP da estrutura, na Figura 4.

Figura 4 - ORTEP para o composto **5**. As elipsoides térmicas são mostradas com 50% de probabilidade.



A diferença entre as duas conformações, que ocasionou a presença de duas moléculas na unidade assimétrica, é representada pela torção da função amida em relação ao anel aromático, sendo essa diferença entre elas visualizada na Figura 5. Pode-se constatar que, para a molécula **5**M1A, tem-se um ângulo diedro entre C7'-N1'-C1'-C6' de 33.1(8)º e para a molécula **5**M1B, tem-se um ângulo diedro entre C7-N1-C1-C6 de -36.9(8)º, caracterizando essa diferenciação entre elas. Estas moléculas serão chamadas de **5**M1A e **5**M1B, representando o composto **5**, com a molécula M1 na forma A ou B. Através da sobreposição das duas estruturas, utilizando como referência os carbonos do anel aromático (parte rígida da molécula), com auxílio do programa Mercury 3.9 (MACRAE et al., 2008), fica visualmente perceptível essa diferença estrutural.

Figura 5 - a) sobreposição das moléculas destacando a diferença de torção da ligação C_{anel}-N das duas moléculas. b) Diferenças no ângulo diedro entre os átomos C7'-N1'-C1'-C6' (**5**M1A) e C7-N1-C1-C6 (**5**M1B). Dados obtidos com o programa Mercury.



Após a caracterização por RMN e apresentação de alguns dados cristalográficos para esta série de compostos, com maiores detalhes para a estrutura cristalina inédita do composto **5**, a abordagem de *cluster* molecular será empregada para todos eles. Os objetivos de se utilizar esta abordagem será observar quais as diferenças energéticas e topológicas entre as moléculas da série e qual a influência destas no seu empacotamento cristalino, para posteriormente elucidar os diferentes mecanismos de cristalização dos mesmos.

3.4. *CLUSTER* SUPRAMOLECULAR

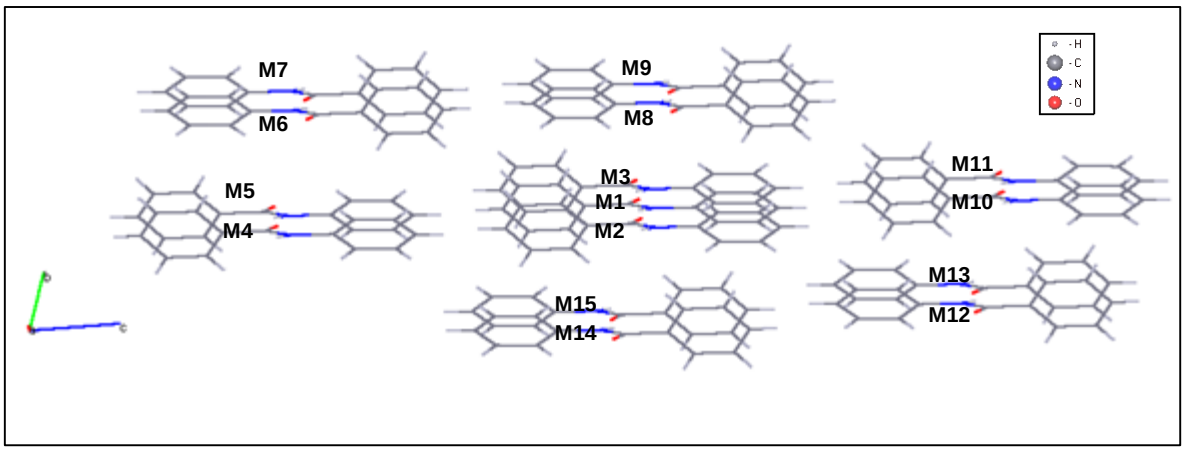
3.4.1. Obtenção do *cluster* supramolecular para os compostos 1-7

O passo inicial para a obtenção dos *clusters,* foi a utilização do arquivo cif (Crystallographic Information File), um arquivo de texto padrão que contém as informações cristalográficas acerca do cristal. Os arquivos cif foram retirados do banco de dados CSD, sendo que para o composto **5**, o mesmo foi gerado após refinamento da estrutura critalina.

Estes arquivos foram explorados com o auxílio dos softwares Mercury 3.9 e ToposPro 4.0 (BLATOV et al., 2014). Como padrão, a molécula com operadores de

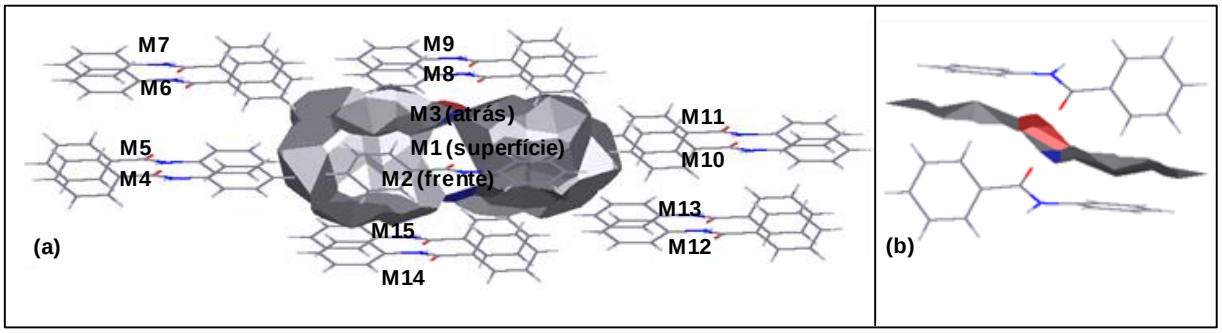
simetria na posição inicial x, y, z foi utilizada como M1, ou seja, uma molécula arbitrária central que servirá como referência para a contrução do *cluster* supramolecular. Além dessa molécula M1, foram obtidas todas as moléculas que possuem contato direto com ela (M1···MN), sendo MN qualquer outra molécula que esteja em contato com a M1, ou seja, todas pertencentes à primeira esfera de coordenação, como pode ser visto na Figura 6.

Figura 6 - Exemplo de *cluster* com numeração, para a *N*-fenilbenzamida (4), com vista ao longo do eixo a, utilizando o programa ToposPro.



Na Figura 6 tem-se a delimitação do *cluster* supramolecular, possuindo no centro uma molécula M1 e ao seu em torno mais 14 moléculas, que realizam contato direto, delimitando a primeira esfera de coordenação, ou seja, o *cluster* supramolecular para o composto **4**. O programa ToposPro, além de fornecer as áreas de contato entre as moléculas, serve como um demarcador do *cluster*, porque permite localizar as “N” moléculas que possuem área de contato direto com a M1 (Figura 7), usando o Poliedro de Voronoi-Dirichlet. Superfícies de contato M1···MN, bem como o número de coordenação molecular (NCM), reforçam a importância dos dados topológicos para explicar o ambiente supramolecular das estruturas.

Figura 7 - a) Área de contato gerada em torno da M1 em relação a todas as outras moléculas do *cluster* (M1···MN), utilizando como exemplo, a *N*-fenilbenzamida. b) área de contato entre um dímero M1···MN gerados pelo programa ToposPro.

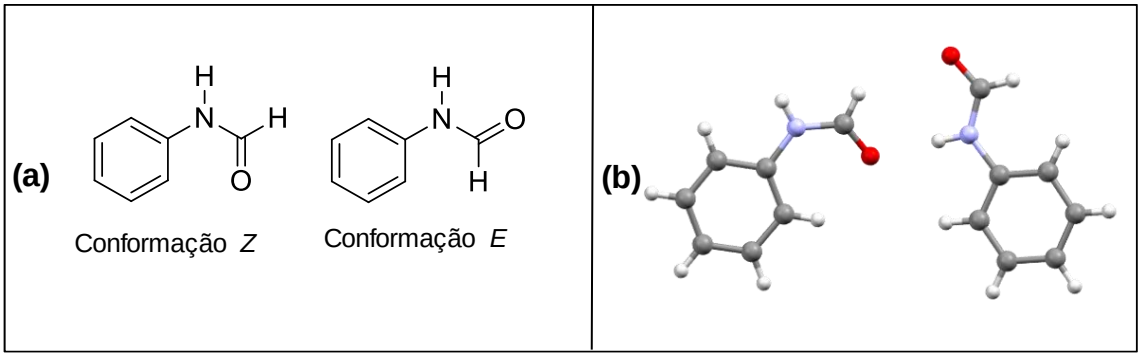


Os *clusters* supramoleculares para todos os compostos da série foram determinados da mesma forma como apresentado na Figura 7. Os compostos **1** e **5** possuem Z'=2, ou seja, ambos contêm duas moléculas na unidade assimétrica. Devido a este fato, maiores detalhes sobre a obtenção dos clusters são mostrados separadamente. Os demais *cluster*s desta série são apresentados no tópico 3.4.3 e ao longo desta dissertação.

3.4.1.1. *Cluster* Supramolecular para a *N*-fenilformamida (**1**)

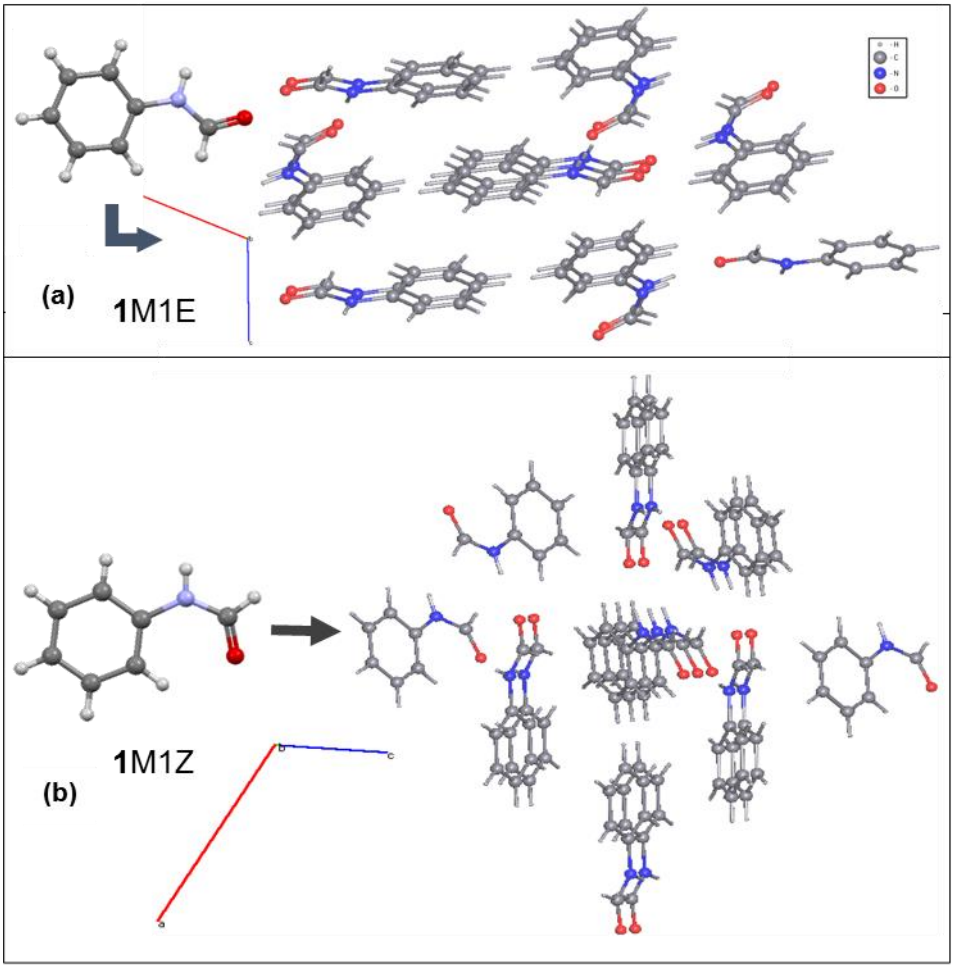
Um dos compostos que merece uma abordagem minuciosa do *cluster* é a *N*-fenilformamida (**1**), também conhecida como formanilida, que apresenta duas moléculas na cela unitária. São dois isômeros conformacionais, que se apresentam, tanto em solução quanto no estado cristalino. A Figura 8 apresenta as duas conformações presentes no composto, a *Z* e a *E*.

Figura 8 – a) Representação das conformações *Z* e *E* da N-fenilformamida (**1**). b) Moléculas da unidade assimétrica do composto.



Com o intuito de se verificarem as diferenças existentes entre o *cluster* de cada conformação, cada uma delas foi utilizada separadamente como unidade central (M1), assim, seus *cluster*s foram gerados e são apresentados na Figura 9. Os clusters da estrutura **1** serão referenciados a partir de cada molécula M1, separadamente, como **1**M1*Z* e **1**M1*E*, representando respectivamente, a conformação *Z* e a conformação *E*.

Figura 9 – a) *Cluster* para o composto **1**, tendo a conformação *E* como M1 (**1**M1*E*). b) *Cluster* para o composto **1**, tendo a conformação *Z* como M1 (**1**M1*Z*).

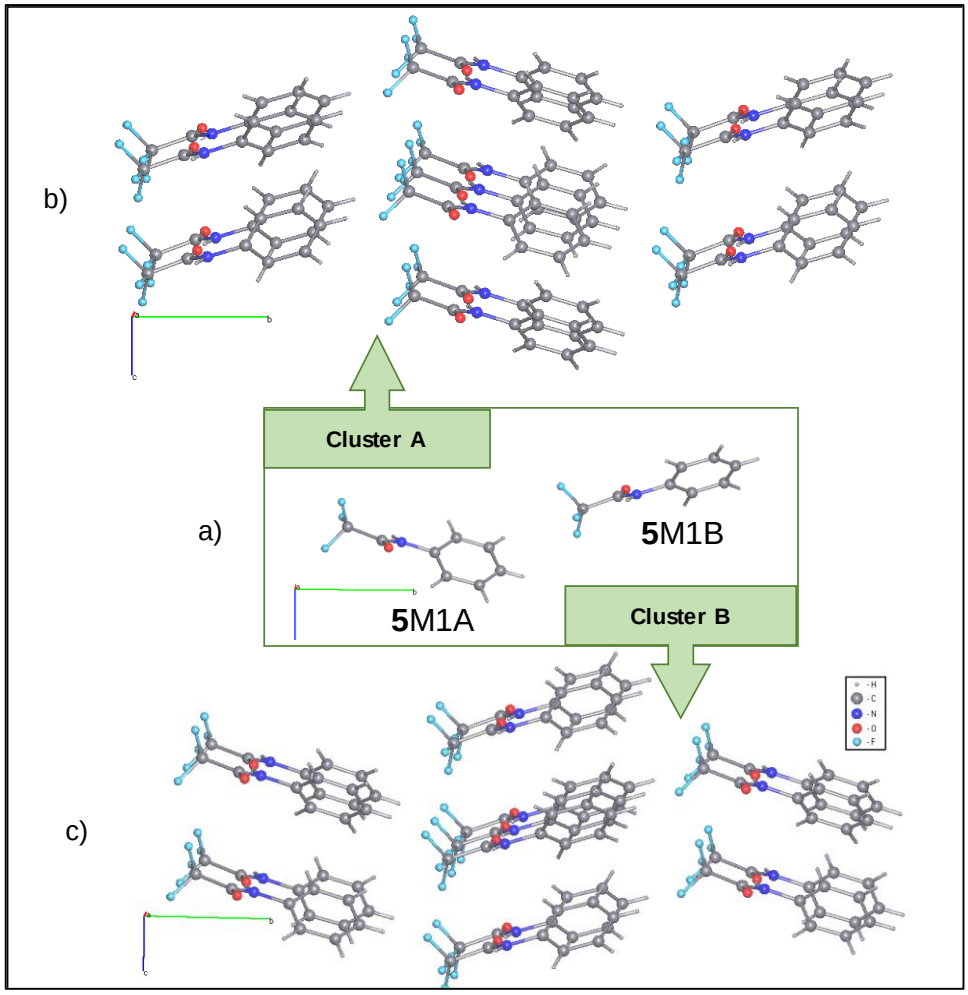


Como pode ser visualizado na Figura 9, os dois *cluster*s se apresentaram diferentes em relação à M1, mostrando diferenças na organização espacial das moléculas, que cercam cada uma delas. Dados topológicos e energéticos foram obtidos para corroborarem essas informações e serão apresentados no decorrer desta dissertação.

3.4.1.2. *Cluster* Supramolecular para a *N*-feniltrifluoracetamida (**5**)

O composto com substituinte trifluormetil também possui duas moléculas na unidade assimétrica, como foi apresentado no tópico 3.3.2 desta dissertação. Os *clusters* supramoleculares também foram construídos a partir de cada molécula em separado e são apresentados na Figura 10.

Figura 10 - a) Unidade assimétrica do composto **5**. b) *Cluster* obtido para a molécula **5**M1A. c) *Cluster* obtido para a molécula **5**M1B. b) e c) foram obtidos através do programa ToposPro.



Na Figura 10 é verificado que, considerando-se cada molécula da unidade assimétrica como M1 e obtendo-se a primeira esfera de coordenação para cada uma, dois clusters com sutis diferenças aparecem. Visualmente, parecem seguir as mesmas tendências, apenas com mudanças de orientação. Os dados energéticos e

topológicos, que serão extraídos do cluster, poderão apontar como se dá a estabilização deste cluster em relação à cada estrutura.

3.4.2. Número de Coordenação Molecular

O número de coordenação molecular (NCM) representa o número de moléculas que interagem diretamente com a M1 (M1···MN), fazendo parte da primeira esfera de coordenação e contribuindo para a estabilização do cluster. O NCM para cada um dos compostos abordados nesta dissertação é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 - Número de coordenação molecular para os compostos **1**-**7**.

Composto	Número de Coordenação Molecular (NCM)
1M1*Z*	15
1M1*E*	15
2	14
3	16
4	14
5M1A	14
5M1B	14
6	16
7	16

Quando consideradas separadamente cada molécula da estrutura **1**, esteja ela na conformação *Z* ou na *E*, são encontrados dois *clusters* com 15 moléculas, que interagem diretamente com a respectiva M1. A *N*-fenilacetamida (**2**), a *N*-fenilbenzamida (**4**) e a *N*-feniltrifluoracetamida (**5**), tanto para o *cluster* **5**M1A como para o **5**M1B, apresentaram um NCM de 14, ou seja, para substituintes metílicos, fenílicos e para o trifluormetil, têm-se os menores NCM's da série. Para a *N*-fenilpivalamida (**3**), *N*-feniltricloroacetamida (**6**) e *N*-feniltribromoacetamida (**7**), observam-se 16 moléculas interagindo com a central.

É possível notar diferenças entre os números de coordenação e que mesmo compostos pertencentes à mesma série, variando apenas um substituinte na estrutura, apresentam mudanças no empacotamente cristalino. O russo Blatov, dentro de sua linha de pesquisa, afirmou que moléculas esféricas ou quase esféricas flexíveis

se empacotam com um número de 14 moléculas ao seu redor e assim propôs a regra das 14 moléculas vizinhas, em contraste, 12 moléculas vizinhas seriam encontradas para esferas mais rígidas. Segundo dados de sua pesquisa, analisando diversas estruturas de cristais orgânicos monocomponentes do CSD, em mais de 50% dos casos, um NCM de 14 foi encontrado, seguido de 16 com 15% e posteriormente, um NCM de 12 (BLATOV, 2004).

3.4.3. Dados energéticos e topológicos para os compostos 1-7

O programa ToposPro foi utilizado para obter as superfícies de contato das moléculas do *cluster* em relação à central (M1⋯MN) e dados energéticos foram obtidos através de cálculos de mecânica quântica. Os dados topológicos são de grande relevância, porque ajudam a entender os arranjos moleculares e permitem observar a influência da superfície de contato no empacotamento cristalino da molécula, quando comparada à influência das energias envolvidas nas interações intermoleculares. Sendo assim, ambos parâmetros, topológico e energético, devem ser levados em conta.

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados através do pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH et al., 2010) e foram performados cálculos DFT-D em modo *single point*, ou seja, em um mínimo da superfície de energia potencial sem qualquer otimização de geometria, com nível de teoria ωB97XD/cc-pVDZ (HEAD-GORDON; CHAI, 2008). A aproximação *counterpoise*, de Boys e Bernardi, foi empregada para minimizar os erros por sobrebosição do conjunto de bases (BSSE) (BOYS; BERNARDI, 1970). Assim, as energias, em kcal mol^{-1}, foram obtidas para monômeros (moléculas únicas) e dímeros (duas moléculas que interagem entre si), possibilitando a obtenção das energias envolvidas nas interações entre a moléculas.

Para os compostos **1**-**7**, serão apresentadas figuras que apresentam os *cluster*s com suas respectivas numerações e perspectivas nos três eixos cristalográficos [100], [010] e [001]. Também serão apresentadas tabelas que mostram os valores das superfícies de contato e energias das interações M1⋯MN, sendo a ordem em que aparecem na tabela regida pela hierarquia energética de maior estabilização dos dímeros. Os mesmos dados aparecem normalizados pelo número de moléculas de cada *cluster* (NC, para a superfície de contato e NG, para a energia das interações) possibilitando comparações entre os resultados, além de uma melhor visualização dos

dados. Outra informação importante é o somatório destes parâmetros normalizados, construindo um novo fator que engloba a totalidade da influência topológica e energética de cada dímero (NC + NG). As interações também são classificadas de acordo com a contribuição energética e topológica dentro dos tipos I, II, III, e IV, de acordo com as condições apresentadas por Martins e colaboradores (MARTINS et al., 2014).

A Figura 11 apresenta o *cluster* da molécula **1**M1*Z*, juntamente com visualizações do arranjo espacial nos três eixos cristalográficos. Ao considerar a molécula na conformação *Z* como a referência central, têm-se sete moléculas na mesma conformação e oito moléculas na conformação *E,* fazendo contato direto. Os valores de superfícies de contato e energia das interações entre os dímeros do *cluster* para o composto **1**M1*Z*, são mostrados na Tabela 5. Através dela, comparando-se os dados normalizados, é valido notar que o primeiro e o segundo dímero possuem energia de estabilização com praticamente o dobro do valor da topologia, classificando-os como interações do tipo I, segundo a classificação apresentada anteriormente, característica de interações fortes e pontuais, como as NH···O. Já o terceiro e o quarto dímeros apresentaram parâmetros que revelam uma influência semelhante e significativa de área e energia. A partir do dímero M1···M7, existe uma inversão na contribuição da topologia, que passa a ser mais influente que a energia das interações.

Figura 11 - *Cluster* para o composto **1**, a partir da molécula **1**M1*Z* com a numeração utilizada e perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

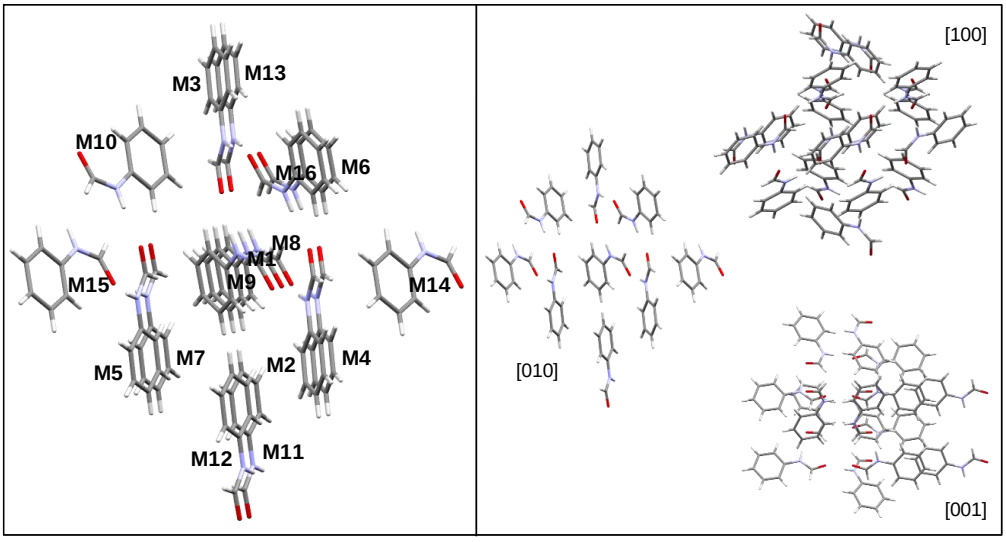


Tabela 5 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilformamida (**1**M1*Z*).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1⋯M2	15,64	-8,67	1,27	2,91	4,18	I
M1⋯M3	11,66	-6,64	0,95	2,23	3,17	I
M1⋯M4	22,08	-6,61	1,80	2,22	4,01	II
M1⋯M5	18,80	-5,34	1,53	1,79	3,32	II
M1⋯M6	16,34	-4,41	1,33	1,48	2,81	III
M1⋯M7	18,24	-3,34	1,48	1,12	2,60	III
M1⋯M8	15,72	-2,37	1,28	0,79	2,07	III
M1⋯M9	15,72	-2,37	1,28	0,79	2,07	III
M1⋯M10	13,11	-1,62	1,07	0,54	1,61	III
M1⋯M11	12,97	-1,09	1,06	0,37	1,42	IV
M1⋯M12	12,70	-1,09	1,03	0,37	1,40	IV
M1⋯M13	1,26	-0,49	0,10	0,16	0,27	III
M1⋯M14	1,53	-0,25	0,12	0,08	0,21	III
M1⋯M15	1,53	-0,25	0,12	0,08	0,21	III
M1⋯M16	6,99	-0,21	0,57	0,07	0,64	IV
Total	184,29	-44,75	15,00	15,00	30,00	

O *cluster* supramolecular para o outro confôrmero do composto, **1**M1*E*, é exibido na Figura 12. Semelhantemente à **1**M1*Z*, tem-se oito moléculas na forma *Z* e sete na forma *E* interagindo com a M1. A Tabela 6 mostra as superfícies de contato e as energias entre os dímeros para o cluster do composto. Se compararmos os valores de $C_{M1\cdots MN}$ e $G_{M1\cdots MN}$ das duas formas (Figura 11 e Figura 12), vê-se que, do primeiro até o dímero M1⋯M5, os valores de superfície e energia são iguais para ambas as moléculas. Este dado será corroborado com a forma com que a molécula se associa tanto em solução, quanto no estado sólido, envolvendo esses quatro primeiros dímeros, sendo discutidos mais adiante nesta dissertação, contudo, os dímeros mais distantes começam a diferir um pouco nos resultados. A diferença final é muito pequena, mostrando que os dois *cluster*s exibem basicamente as mesmas áreas e superfície de contato. O que fica bem evidente é a influência da topologia nos dímeros menos energéticos, com valores que se sobressaem aos da energia.

Por conseguinte, ao se compararem os dois *clusters,* algumas pequenas diferenças podem ser investigadas nos dímeros mais afastados da M1, já que os mais energéticos possuem valores iguais. Essa abordagem de investigar separadamente cada um dos confôrmeros não é muito utilizada na literatura e muitos dados, como estas pequenas diferenças, acabam negligenciados.

Figura 12 - *Cluster* para o composto **1**, a partir da molécula **1**M1*E* com numeração utilizada e perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

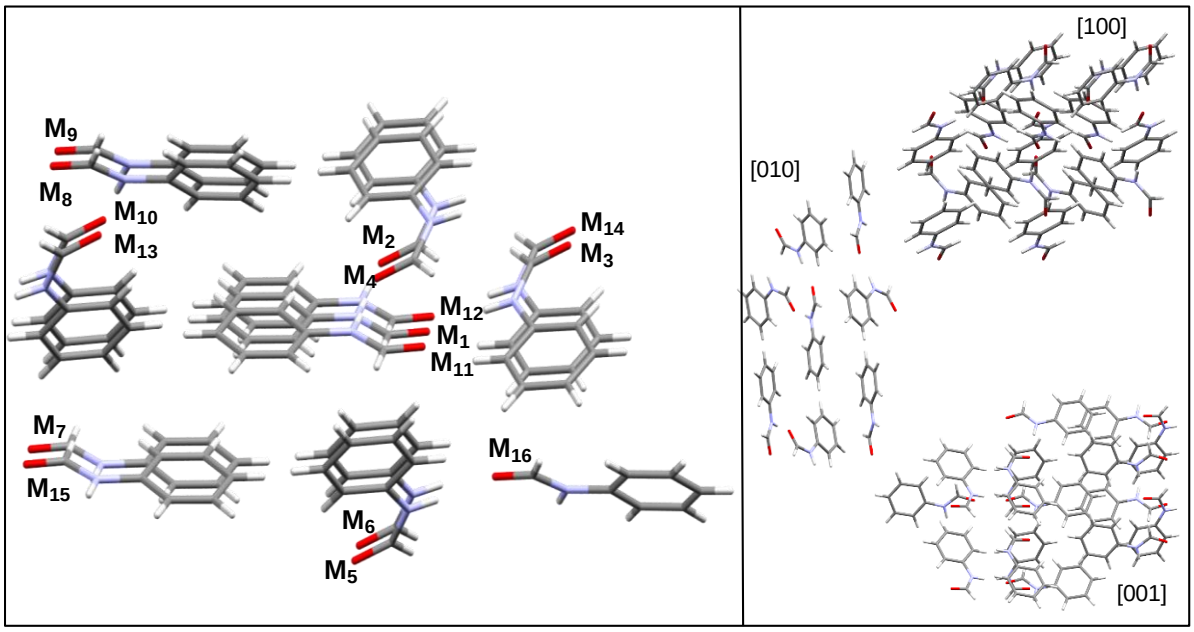


Tabela 6 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilformamida (**1**M1*E*).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	15,64	-8,67	1,27	2,90	4,17	I
M1···M3	11,66	-6,64	0,95	2,22	3,17	I
M1···M4	22,08	-6,61	1,79	2,21	4,01	II
M1···M5	18,80	-5,34	1,53	1,79	3,31	II
M1···M6	18,24	-3,34	1,48	1,12	2,60	III
M1···M7	16,73	-3,10	1,36	1,04	2,39	III
M1···M8	13,73	-2,80	1,11	0,94	2,05	III
M1···M9	13,73	-2,80	1,11	0,94	2,05	III
M1···M10	12,70	-1,65	1,03	0,55	1,58	III
M1···M11	10,36	-1,12	0,84	0,37	1,21	IV
M1···M12	10,36	-1,12	0,84	0,37	1,21	IV
M1···M13	12,97	-1,09	1,05	0,37	1,42	III
M1···M14	1,26	-0,49	0,10	0,16	0,27	III
M1···M15	5,84	-0,46	0,47	0,15	0,63	III
M1···M16	0,72	0,39	0,06	-0,13	-0,07	III
Total	184,82	-44,81	15,00	15,00	30,00	

Na Figura 13, é mostrado o *cluster* supramolecular para o composto **2**. É possível se notar visualmente, que o *cluster,* nos eixos cristalográficos [100] e [001], parece fazer uma espécie de “zig-zag” em seu empacotamento. Estes dados preliminares são importantes no decorrer do estudo, mas a proposta de mecanismo

de cristalização, baseada nas hierarquias energéticas e topológicas, leva a um entendimento mais aprofundado desses arranjos. Os dados energéticos e topológicos do composto **2** estão descritos na Tabela 7. O dímero M1···M2 apresenta a maior superfície de contato (36,73 $Å^2$) e também a maior energia de interação (-9,97 kcal mol^{-1}), ou seja, valores igualmente pronunciados que caracterizam uma interação do tipo II. Já os próximos 4 dímeros possuem superfícies de contato de aproximadamente 22 $Å^2$, porém, através dos dados normalizados, percebe-se que esses dímeros têm o dobro de energia em relação à área (interação tipo I), já os dímeros de -6,02 kcal mol^{-1}, representam valores semelhantes (interação do tipo II), refletindo a informação de que, apesar das áreas iguais, o tipo de interação que eles estão fazendo é diferente. Os demais dímeros possuem menores superfícies e energias, acarretando em um *cluster* supramolecular com energia de estabilização total de -51,74 kcal mol^{-1}. Observando o somatório NC + NG, podemos ver que a maior contribuição para a formação do cristal está nos 5 primeiros dímeros.

Figura 13 - *Cluster* para o composto **2**, com numeração e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

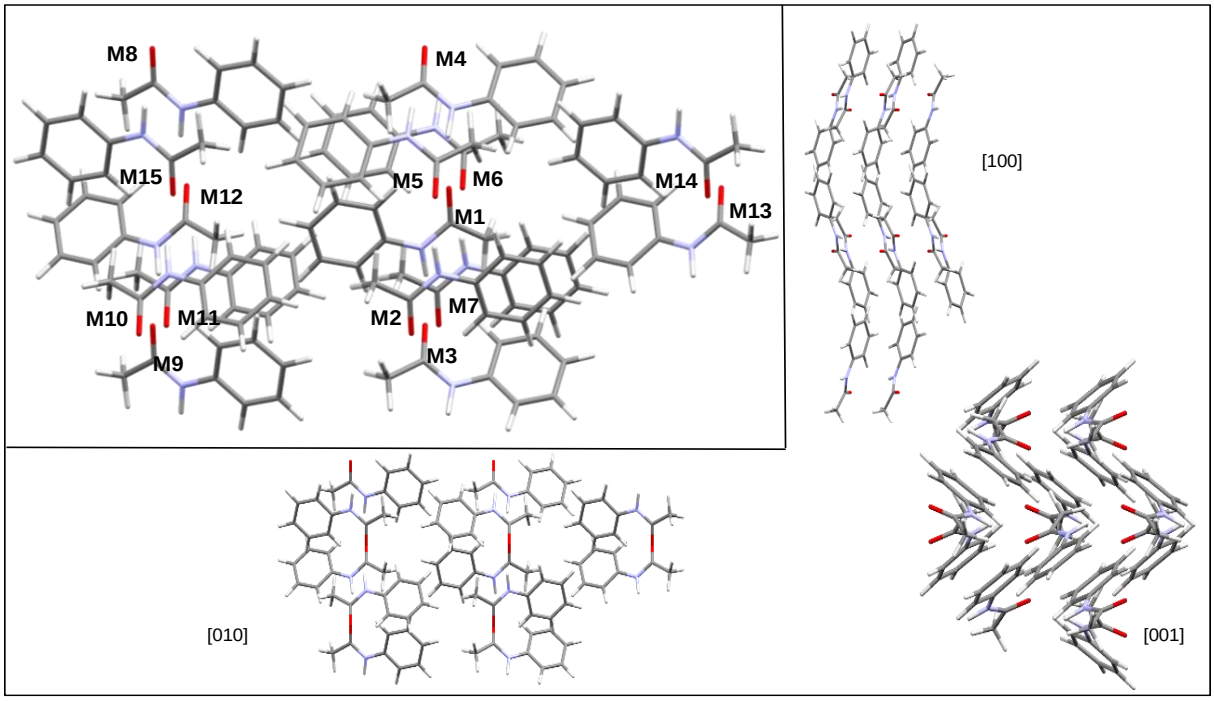


Tabela 7 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilacetamida (**2**).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1⋯M2	36,73	-9,97	2,42	2,70	5,12	II
M1⋯M3	22,37	-9,34	1,48	2,53	4,00	I
M1⋯M4	22,37	-9,34	1,48	2,53	4,00	I
M1⋯M5	22,90	-6,02	1,51	1,63	3,14	II
M1⋯M6	22,90	-6,02	1,51	1,63	3,14	II
M1⋯M7	11,72	-2,00	0,77	0,54	1,31	III
M1⋯M8	10,97	-1,79	0,72	0,48	1,21	III
M1⋯M9	10,97	-1,79	0,72	0,48	1,21	III
M1⋯M10	11,25	-1,38	0,74	0,37	1,12	III
M1⋯M11	11,25	-1,38	0,74	0,37	1,12	III
M1⋯M12	11,00	-0,68	0,73	0,18	0,91	IV
M1⋯M13	11,00	-0,68	0,73	0,18	0,91	IV
M1⋯M14	3,38	-0,68	0,22	0,18	0,41	III
M1⋯M15	3,38	-0,68	0,22	0,18	0,41	III
Total	212,19	-51,74	14,00	14,00	28,00	

O *cluster* supramolecular, juntamente com as diferentes vistas nos eixos cristalográficos, obtidos para a *N*-fenilpivalamida (**3**), estão exibidos na Figura 14, trazendo informações visuais importantes a respeito do seu empacotamento. As vistas ao longo dos eixos cristalográficos [100] e [001] já mostram um possível empacotamento com direcionamento dos grupamentos fenila em direção às outras fenilas.

A Tabela 8 apresenta os dados energéticos e de superfícies de contato para a *N*-fenilpivalamida (**3**). Os dímeros aparecem todos em pares de mesma área e energia. O primeiro par de dímeros se apresenta como o mais importante energeticamente, responsáveis por mais de 45% da energia de estabilização de todo o *cluster*. A sua superfície de contato também é destacada, porém, o que chama mais a atenção, é a energia envolvida entre eles. As áreas e energias se distribuem ao longo dos demais dímeros em valores bem menores que o primeiro par. As interações iniciais são do tipo I e o restante apresenta equilíbrio área-energia, caracterizando interações do tipo III. Abaixo do dímero M1⋯M7, parece existir uma diminuição de metade dos valores normalizados observados, extendendo-se pelos demais dímeros do *cluster*, confirmando que as primeiras hierarquias exercem maior influência no empacotamento do composto. O *cluster* apresenta um valor total de estabilização menor que o da *N*-fenilacetamida e um valor de superfície de contato maior,

provavelmente pelo efeito estérico causado pela presença de um grupo volumoso, como a *terc*-butila.

Figura 14 - *Cluster* formado pelo composto **3**, com numeração utilizada e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

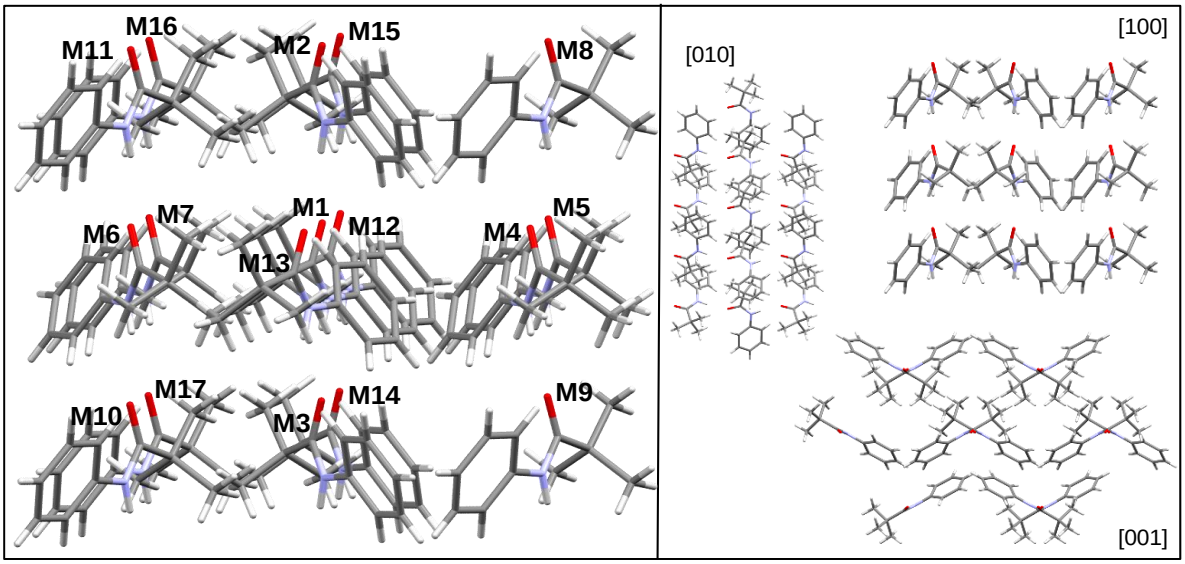


Tabela 8 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilpivalamida (**3**).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	38,88	-10,67	2,18	3,61	5,79	I
M1···M3	38,88	-10,67	2,18	3,61	5,79	I
M1···M4	22,88	-3,45	1,28	1,17	2,45	III
M1···M5	22,88	-3,45	1,28	1,17	2,45	III
M1···M6	30,35	-3,38	1,70	1,14	2,84	III
M1···M7	30,35	-3,38	1,70	1,14	2,84	III
M1···M8	11,13	-2,30	0,62	0,78	1,40	III
M1···M9	11,13	-2,30	0,62	0,78	1,40	III
M1···M10	14,40	-1,35	0,81	0,46	1,26	III
M1···M11	14,40	-1,35	0,81	0,46	1,26	III
M1···M12	14,00	-1,12	0,79	0,38	1,16	III
M1···M13	14,00	-1,12	0,79	0,38	1,16	III
M1···M14	10,70	-1,01	0,60	0,34	0,94	III
M1···M15	10,70	-1,01	0,60	0,34	0,94	III
M1···M16	0,29	-0,39	0,02	0,13	0,15	III
M1···M17	0,29	-0,39	0,02	0,13	0,15	III
Total	285,26	-47,33	16,00	16,00	32,00	

A Figura 15 mostra o *cluster* supramolecular para o composto **4**, com sua numeração e vistas ao longo dos eixos cristalográficos. Também pode-se notar, no

eixo cristalográfico [001], que os grupamentos amida estão direcionados uns para os outros, fora do plano das fenilas, indicando que ligações de hidrogênio podem estar assumindo um papel importante nestes sistemas.

Analisando os dados da Tabela 9, é possível observar que, os seis primeiros dímeros do *cluster* do composto **4** possuem superfícies de contato semelhantes, provavelmente por influência direta das fenilas. Os valores energéticos para estes mesmos dímeros, que variam de -10,05 kcal mol^{-1} a -8,20 kcal mol^{-1}, ressaltam a importância destes dímeros em relação ao restante do *cluster*. Logo depois, existe uma diminuição nos valores de superfície de contato e energia de estabilização, alterando as interaçãos do tipo II, para tipo III.

Figura 15 - *Cluster* formado pelo composto **4,** com numeração e eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

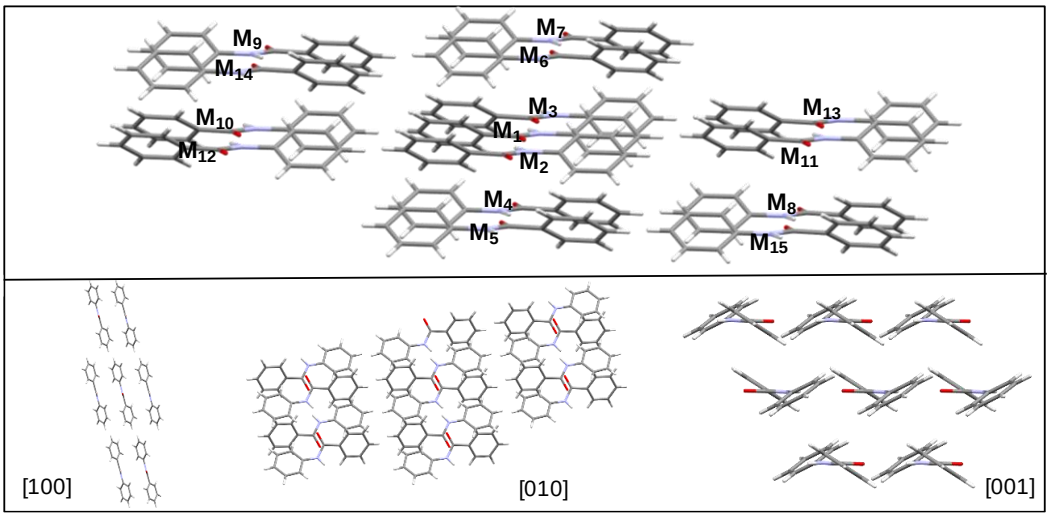
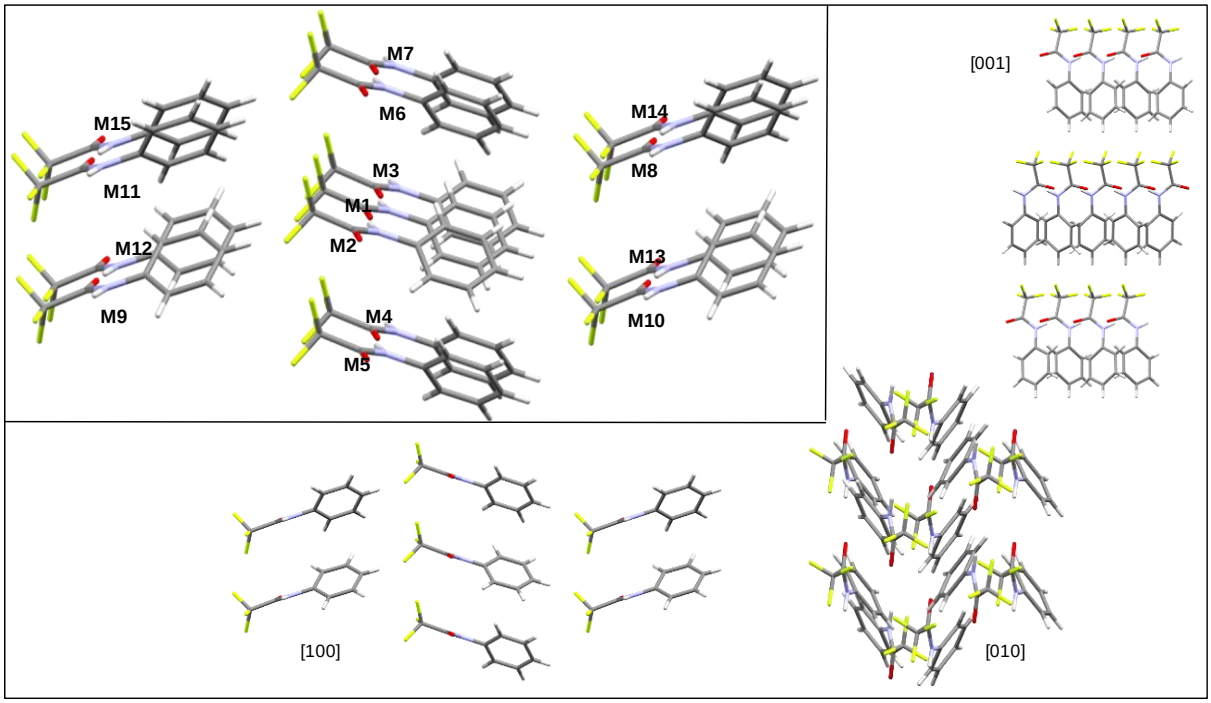


Tabela 9 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilbenzamida (**4**).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	35,10	-10,05	1,78	2,23	4,01	II
M1···M3	35,10	-10,05	1,78	2,23	4,01	II
M1···M4	34,31	-8,51	1,74	1,89	3,63	II
M1···M5	36,37	-8,47	1,84	1,88	3,73	II
M1···M6	33,85	-8,30	1,71	1,85	3,56	II
M1···M7	35,89	-8,20	1,82	1,82	3,64	II
M1···M8	9,85	-1,86	0,50	0,41	0,91	III
M1···M9	9,30	-1,76	0,47	0,39	0,86	III
M1···M10	9,81	-1,21	0,50	0,27	0,77	III
M1···M11	9,81	-1,21	0,50	0,27	0,77	III
M1···M12	10,50	-1,17	0,53	0,26	0,79	III
M1···M13	10,50	-1,17	0,53	0,26	0,79	III
M1···M14	3,30	-0,53	0,17	0,12	0,28	III
M1···M15	2,83	-0,46	0,14	0,10	0,25	III
Total	276,52	-62,96	14,00	14,00	28,00	

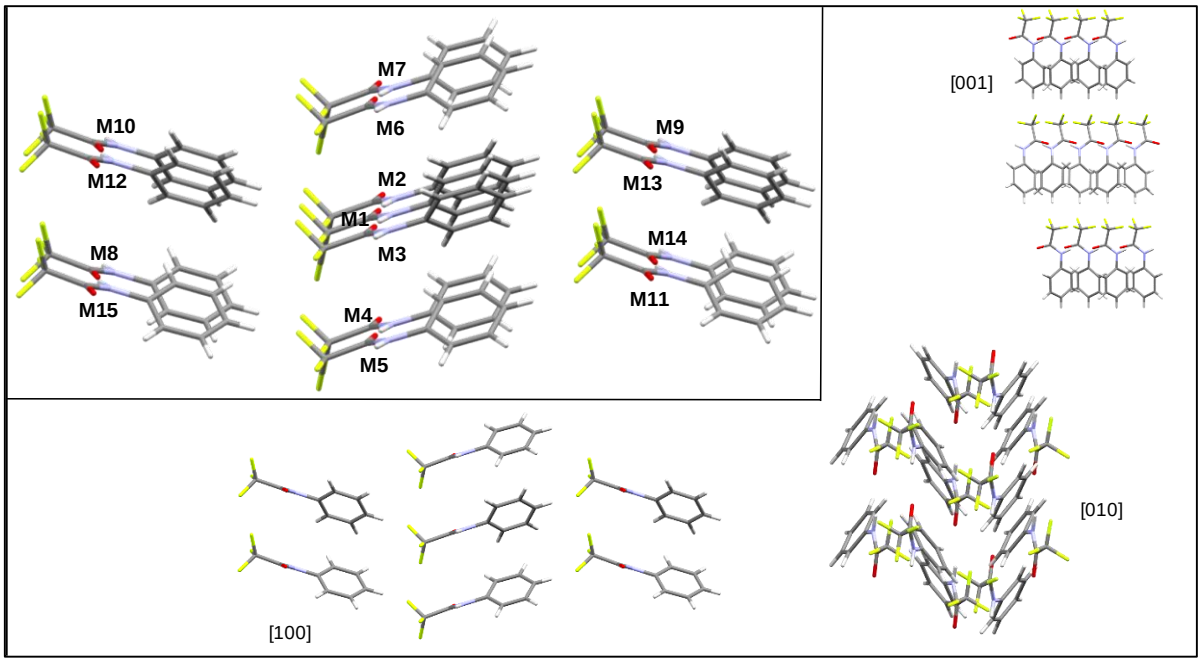
Outro composto alvo deste estudo supramolecular, a *N*-feniltrifluoracetamida (**5**), que possui duas moléculas na unidade assimétrica, como demonstrado no tópico 3.4.1.2, também tem seus dois *cluster*s apresentados. A Figura 16 apresenta o *cluster* da molécula **5**M1A e a Figura 17 o *cluster* obtido para a molécula **5**M1B.

Figura 16 - *Cluster* para o composto **5**, a partir da molécula **5**M1A com perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].



Comparando os dois *cluster*s, constata-se que são bem semelhantes entre si, apresentando apenas algumas inversões em suas direções. Para o *cluster* formado pela molécula A, têm-se seis moléculas A e oito moléculas B fazendo contado direto. Para o *cluster* B, o mesmo também é observado, ou seja, seis moléculas B e oito moléculas A.

Figura 17 - *Cluster* para o composto **5**, a partir da molécula **5**M1B com perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].



Os dados energéticos e topológicos são apresentados na Tabela 10, para a molécula **5**M1A e na Tabela 11, para a molécula **5**M1B. Através da sua comparação, constata-se que o *cluster* da **5**M1A, em relação a **5**M1B, possui tanto área de contato total, como energia de estabilização muito semelhantes. As pequenas diferenças podem ser analisadas, comparando-se os valores de energia de interação e superfície de contato dímero a dímero. Estas variações são decorrentes das interações entre moléculas A – A e B – B, dentro dos seus próprios *cluster*s, já que as interações A – B são comuns aos dois e refletem valores iguais.

A pequena torção entre os ângulos diedros (33,1 º para **5**M1A e -36,9 º para **5**M1B) causou pequenas diferenciações entre os *clusters*, a ponto de não se observarem grandes diferenças nos dados topológicos e energéticos. Para os confôrmeros, o primeiro par de dímero apresentou interações do tipo I, com uma energia de estabilização bem maior que a área de contato. Após, os dímeros com alta NC e NG fazem parte do empacotamento, com interações do tipo II e posteriormente, interações do tipo III estão presentes nos demais dímeros do *cluster*, gerando uma menor influência sobre a molécula central.

Tabela 10 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltrifluoracetamida (**5**M1A).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	28,70	-8,00	1,75	2,80	4,55	I
M1···M3	28,70	-8,00	1,75	2,80	4,55	I
M1···M4	28,23	-4,37	1,73	1,53	3,25	II
M1···M5	28,37	-4,22	1,73	1,48	3,21	II
M1···M6	30,71	-3,93	1,88	1,37	3,25	II
M1···M7	26,21	-3,75	1,60	1,31	2,91	II
M1···M8	9,37	-1,36	0,57	0,48	1,05	III
M1···M9	9,47	-1,26	0,58	0,44	1,02	III
M1···M10	9,47	-1,26	0,58	0,44	1,02	III
M1···M11	0,79	-1,19	0,05	0,42	0,46	III
M1···M12	8,95	-1,03	0,55	0,36	0,91	III
M1···M13	8,95	-1,03	0,55	0,36	0,91	III
M1···M14	1,29	-0,43	0,08	0,15	0,23	III
M1···M15	9,88	-0,20	0,60	0,07	0,67	IV
Total	229,09	-40,03	14,00	14,00	28,00	

Tabela 11 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltrifluoracetamida (**5**M1B).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	28,32	-7,92	1,74	2,76	4,50	I
M1···M3	28,32	-7,92	1,74	2,76	4,50	I
M1···M4	28,23	-4,37	1,73	1,52	3,26	II
M1···M5	28,37	-4,22	1,74	1,47	3,21	II
M1···M6	30,71	-3,93	1,89	1,37	3,25	II
M1···M7	26,21	-3,75	1,61	1,31	2,92	II
M1···M8	9,37	-1,36	0,58	0,47	1,05	III
M1···M9	8,05	-1,24	0,49	0,43	0,93	III
M1···M10	8,05	-1,24	0,49	0,43	0,93	III
M1···M11	9,88	-1,19	0,61	0,41	1,02	III
M1···M12	10,21	-1,07	0,63	0,37	1,00	III
M1···M13	10,21	-1,07	0,63	0,37	1,00	III
M1···M14	0,79	-0,49	0,05	0,17	0,22	III
M1···M15	1,29	-0,43	0,08	0,15	0,23	III
Total	228,01	-40,20	14,00	14,00	28,00	

O composto **6** tem seu cluster supramolcular apresentado na Figura 18. São exibidas a numeração utilizada e as posições nos três eixos cristalográficos, permitindo a visualização do seu arranjo no cristal. O *cluster* mostra, no eixo cristalográfico [001], uma tendência de que as fenilas possam direcionar-se umas às

outras. Todos estes detalhes visuais poderão ser discutidos através do mecanismo de cristalização que será apresentado adiante nesta dissertação.

A Tabela 12 apresenta a superfície de contato e as energias entre os dímeros do composto **6**. Observa-se que os primeiros cinco dímeros são os que mais estabilizam o sistema e possuem as maiores superfícies de contato, correspondendo juntos a mais de 70% da energia total de estabilização do *cluster*. Apesar de o primeiro par de dímeros possuir as maiores energias de estabilização, possuem áreas com valores inferiores aos dímeros M1···M4 e M1···M5, mostrando que os tipos de interações são diferentes entre si e que possuem clara influência no *cluster*. Os demais dímeros possuem menores energias de estabilização, com uma considerável área de contato. É notável que dímeros "periféricos" possuem uma maior contribuição na formação do cristal, através do fator topológico, assim com foi encontrado para os demais compostos. Ou seja, as primeiras hierarquias, mais energéticas guiam a formação do sólido, enquanto as demais se "acomodam" por uma questão de empacotamento e complementariedade de áreas.

Figura 18 - *Cluster* formado para o composto **6** com perspectivas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

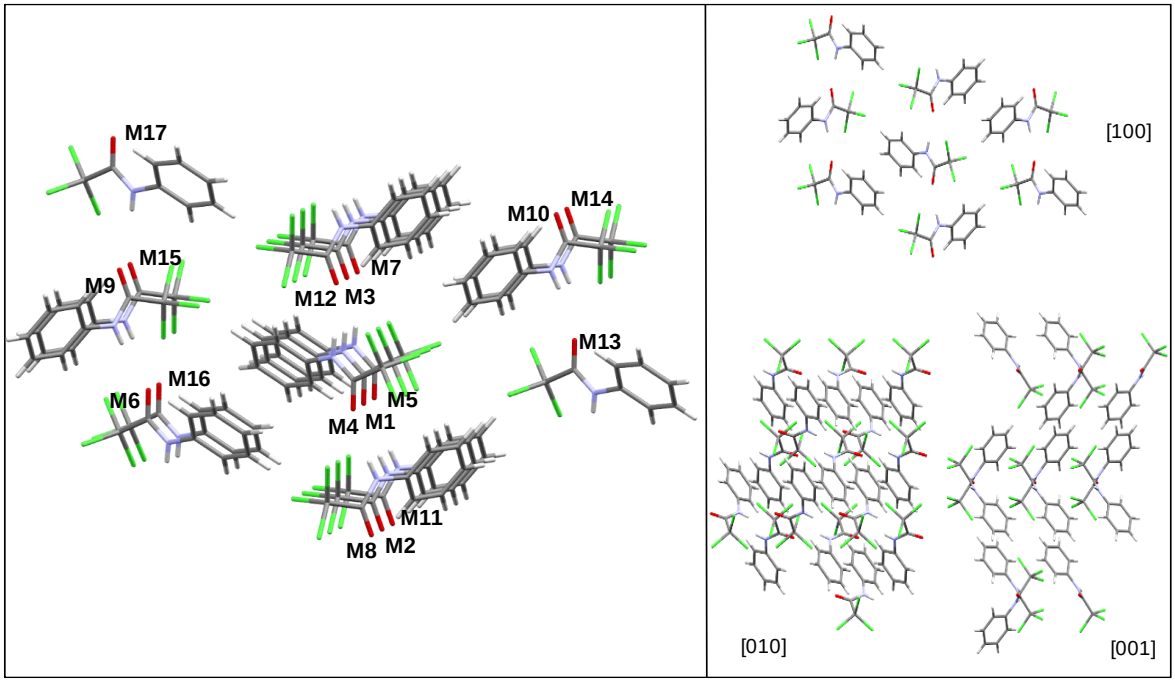


Tabela 12 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltricloroacetamida (**6**).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1⋯M2	26,45	-6,94	1,61	2,62	4,23	I
M1⋯M3	26,45	-6,93	1,61	2,62	4,23	I
M1⋯M4	37,58	-5,83	2,29	2,20	4,49	II
M1⋯M5	37,58	-5,83	2,29	2,20	4,49	II
M1⋯M6	24,62	-4,35	1,50	1,64	3,14	II
M1⋯M7	9,61	-1,86	0,59	0,70	1,29	III
M1⋯M8	9,61	-1,86	0,59	0,70	1,29	III
M1⋯M9	13,09	-1,82	0,80	0,69	1,49	III
M1⋯M10	13,09	-1,82	0,80	0,69	1,49	III
M1⋯M11	10,43	-0,92	0,64	0,35	0,98	III
M1⋯M12	10,43	-0,92	0,64	0,35	0,98	III
M1⋯M13	6,57	-0,92	0,40	0,35	0,75	III
M1⋯M14	10,94	-0,86	0,67	0,32	0,99	III
M1⋯M15	10,94	-0,86	0,67	0,32	0,99	III
M1⋯M16	14,05	-0,55	0,86	0,21	1,06	IV
M1⋯M17	0,94	-0,12	0,06	0,04	0,10	III
Total	262,38	-42,37	16,00	16,00	28,00	

O *cluster* para o composto **7** pode ser observado na Figura 19, com seus respectivos eixos e numeração. Da mesma forma, as energias de interação entre os dímeros e suas superfícies de contato são apresentadas na Tabela 13. Através da mesma, verifica-se que os primeiros dímeros também contemplam a maior parte da superfície de contato e da energia do *cluster*, assim como para os outros *cluster*s, ou seja, não existe uma distribuição uniforme de energias e áreas pelos dímeros. Os dois primeiros pares de dímeros fazem interações do tipo II, com alta energia e área, já o restante da energia se distruibui pelos demais dímeros ao longo do *cluster.*

Figura 19 - *Cluster* formado pelo composto **7** com a numeração utilizada e eixos cristalográficos.

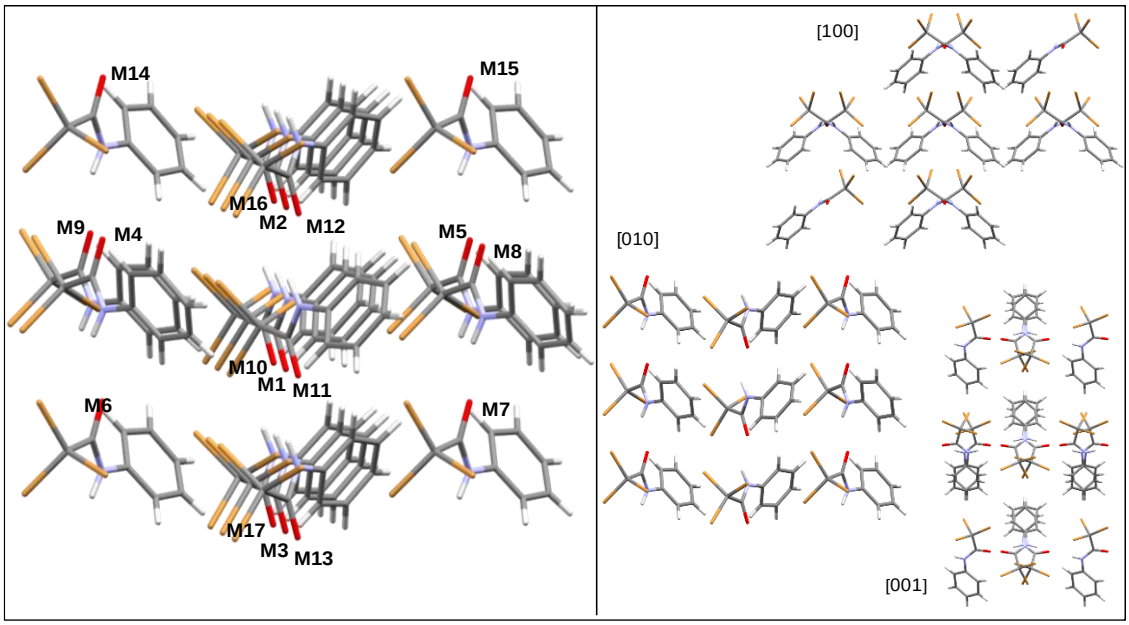


Tabela 13 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-feniltribromoacetamida (**7**).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC + NG	Tipo
M1···M2	37,14	-8,62	2,09	2,92	5,02	II
M1···M3	37,14	-8,62	2,09	2,92	5,02	II
M1···M4	34,27	-5,90	1,93	2,00	3,93	II
M1···M5	34,27	-5,90	1,93	2,00	3,93	II
M1···M6	13,98	-2,40	0,79	0,81	1,60	III
M1···M7	13,98	-2,40	0,79	0,81	1,60	III
M1···M8	17,63	-2,28	0,99	0,77	1,77	III
M1···M9	17,63	-2,28	0,99	0,77	1,77	III
M1···M10	14,1	-1,92	0,80	0,65	1,44	III
M1···M11	14,1	-1,92	0,80	0,65	1,44	III
M1···M12	14,14	-1,11	0,80	0,38	1,17	III
M1···M13	14,14	-1,11	0,80	0,38	1,17	III
M1···M14	10,55	-0,99	0,59	0,34	0,93	III
M1···M15	10,55	-0,99	0,59	0,34	0,93	III
M1···M16	0,07	-0,39	0,00	0,13	0,14	III
M1···M17	0,07	-0,39	0,00	0,13	0,14	III
Total	283,76	-47,21	16,00	16,00	32,00	

Após a apresentação dos *clusters*, dados referentes às superfícies de contato e energias de estabilização, dados normalizados e a classificação dos tipos de interações, foi possível visualizar a disposição das moléculas no empacotamento

cristalino dos compostos estudados e perceber algumas particularidades de cada *cluster* supramolecular. Assim, torna-se notável que mesmo se tratando de uma série de compostos estruturamente semelhantes, as disposições das moléculas nos *clusters* se mostraram com diferenças entre si, sendo afetadas pela presença dos diferentes substituintes. Existem algumas similaridades na ordenação das energias e topologias dos *clusters*, porém esta similaridade só se torna mais expressiva quando se tratam de confôrmeros dentro do próprio *cluster*, como para os compostos **1**M1Z e **1**M1E e para **5**M1A e **5**M1B. As maiores energias de estabilização se concentram em poucos dímeros, mostrando que não existe uma distribuição uniforme por todo o cluster.

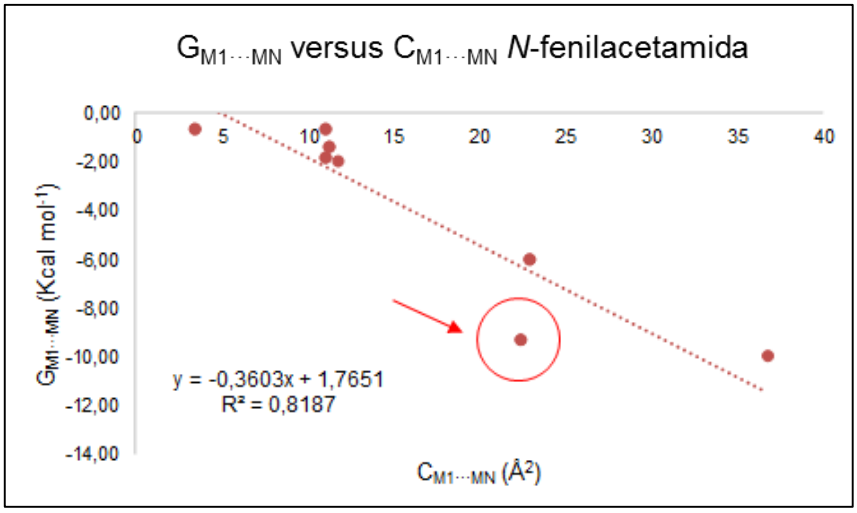
Na Figura 20, são apresentados os dados normalizados na forma gráfica, possibilitando uma melhor condição para verificar quais fatores possuem maior influência sobre cada dímero e na estabilização do *cluster* como um todo, para os compostos **1-7**.

Figura 20 - Dados normalizados de energia de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para os compostos **1-7**.

Para todos os compostos apresentados na Figura 20, os primeiros dímeros apresentam altas energias de estabilização, sendo, praticamente, o dobro valor topológico para as estruturas **1**, **3**, **5**, **6** e **7**. Percebe-se que se tratam de interações bem pontuais, ou seja, uma alta concentração de energia em uma pequena área, caracterizando as interações do tipo I. Estas interações se tratam das ligações de hidrogênio (NH···O) formadas entre os dímeros. Para as estruturas **2** e **4**, observa-se uma grande influência topológica nos primeiros dímeros, além da alta energia, ocasionados pelos substituintes metila (**2**) e fenila (**4**). Com exceção do composto **3**, todos os outros apresentaram interações do tipo II após os primeiros dímeros, no qual elevados valores de topologia e energia atuam de forma semelhante na estabilização. Posteriormente, os dímeros com valores menos expressivos aparecem, mas vale ressaltar, que para estes parâmetros, dados topológicos assumem uma maior influência na maioria dos casos, caracterizando interações do tipo III e IV.

Ao se plotar a superfície de contato ($C_{cluster}$) versus a energia de estabilização ($G_{cluster}$) para os compostos estudados, é notada uma tendência entre os dois parâmetros. Na Figura 21 é apresentado um gráfico que mostra a correlação de topologia e energia para os dímeros do composto **2**.

Figura 21 - Correlação entre $C_{cluster}$ versus $G_{cluster}$ para os dímeros a molécula da *N*-fenilacetamida (**2**).

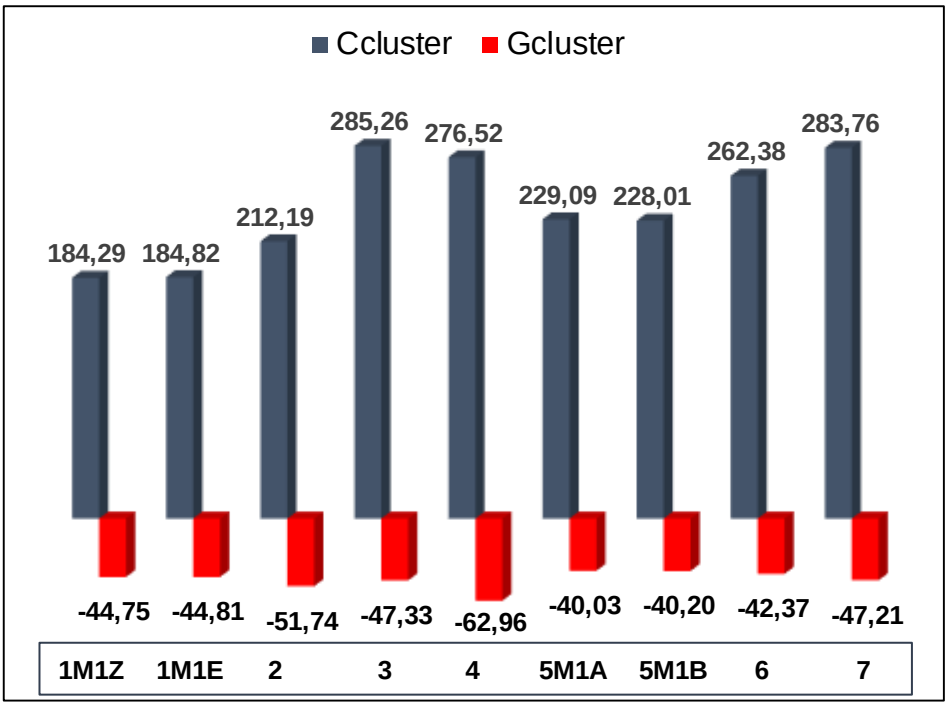


Na Figura 21, é possível notar uma tendência entre os pontos (R^2=0,81), mostrando que existe uma relação entre áreas de contato e a energia das interações

para os dímeros do *cluster*. Observando o gráfico para o composto **2,** são percebidos alguns pontos mais próximos da origem, representando as menores superfícies de contato e interações mais fracas. Já na parte mais distante da origem, aparecem três pontos com as maiores energias de estabilização e maiores superfícies de contato. Um desses três pontos se encontra visivelmente mais afastado da reta (em destaque na Figura 21). Trata-se da ligação de hidrogênio NH···O. Ela apresenta uma menor área de contato e uma grande energia envolvida, ou seja, é uma interação pontual e direcionadora. Este ponto "fora da curva" era esperado, como já reportado em estudo anterior utilizando a mesma abordagem do *cluster* supramolecular (MARTINS et al., 2014). Os gráficos para os demais compostos **1-7** também mostram esse destaque referente à ligação NH···O, mais afastada da reta. Estes gráficos são todos apresentados na parte do ANEXO III desta dissertação. Os valores de R^2 para os demais compostos variaram de 0,44 a 0,89.

A Figura 22 mostra os valores de $G_{cluster}$ e $C_{cluster}$. As barras azuis representam a área superficical ($C_{cluster}$) e as barras vermelhas a energia de estabilização ($G_{cluster}$) totais dos *clusters* dos compostos.

Figura 22 - Dados de $C_{cluster}$ e $G_{cluster}$ para compostos **1-7**.



Ao se compararem as barras azuis, referentes aos valores de área de contato do *cluster* ($C_{cluster}$), observa-se que, entre os dois confôrmeros do composto **1,** os valores são muito próximos, devido à pequena mudança entre as conformações. Além disso, ambos apresentaram os menores valores entre toda a série. O cluster **2** apresenta a segunda menor área de contato da série. Os compostos **3** e **4** possuem valores bem próximos. O cluster **3** com seu substituinte volumoso *terc*-butil tem o maior valor e o cluster **4**, devido à fenila, também possui uma elevada superfície de contato. Posteriormente, têm-se os três compostos com substituintes halogenados, que seguem um aumento linear de área de contato em relação ao aumento do raio atômico dos átomos dos substituintes envolvidos. O menor valor entre esses três *clusters* é para o **5,** sendo o valor comparável ao do composto **2**, que possui uma metila como substituinte. Entre os dois *clusters* do composto **5**, observa-se grande semelhança. Por fim, o composto substituinte cloro (**6**) possui um valor intermediário e o bromo (**7**) é o mais volumoso e com a maior superfície de contato de todos.

As barras vermelhas, ainda na Figura 22, mostram que, nestes sistemas, os valores de $C_{cluster}$ podem não acompanhar os valores de $G_{cluster.}$ Para os valores de energia de estabilização do *cluster*, tanto para o composto **1**, como para o **5**, temos resultados muito próximos. O **1** apresenta um valor intermediário de energia, sendo que possui a menor área de contato, fato que pode ser explicado pela presença de duas ligações de hidrogênio que são realizadas. Ainda, o **5** mostrou a menor energia de todos. Já o composto **2,** que apresenta o menor valor de $C_{cluster}$, tem o terceiro maior valor de energia de estabilização, mostrando a influência do substituinte na força das interações feitas. O maior valor de energia de estabilização é do composto **4**, mostrando que a fenila oferece um bom sítio para fortes interações. A sequência dos halogênios **5** (tanto **5**M1A como **5**M1B), **6** e **7**, assim como na superfície de contato, também segue a mesma sequência de menores para maiores energias de estabilização do *cluster* supramolecular, respectivamente.

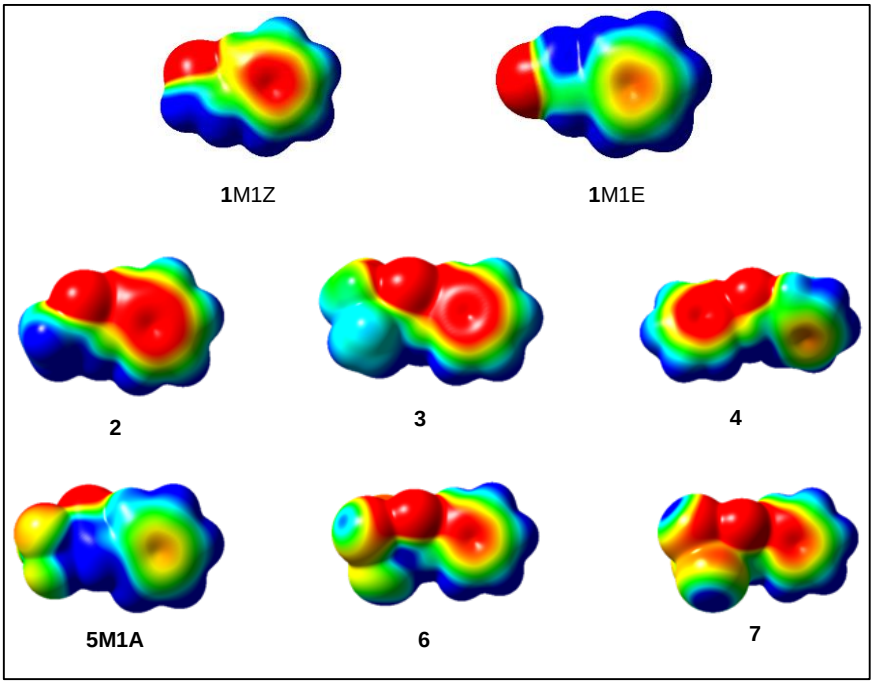
3.5. POTENCIAL ELETROSTÁTICO MOLECULAR

Uma ferramenta muito importante no entendimento da reatividade a nível molecular, mas que se reflete na construção do conhecimento da supramolecularidade, é o potencial eletrostático molecular (MEP) (WHEELER; HOUK, 2009). O potencial eletrostático de uma molécula é um bom modo para obter sua

reatividade frente a outros compostos com densidades positivas ou negativas. Através dos mapas de superfície gerados com valores variando em uma escala para mais positivos ou negativos, alguns dados sobre a predição das estruturas e entendimento do seu crescimento cristalino podem ser obtidos.

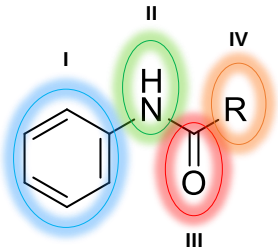
Na Figura 23 são mostrados os mapas de potencial eletrostáticos para os compostos **1**-**7.**

Figura 23 - Mapa de potencial eletrostático para os compostos **1**-**7**.



Os mapas de potencial eletrostático foram calculados com um valor de isosuperfície de 0,001 u.a e indicam regiões nas moléculas com potenciais negativos (vermelho, -0,010 u.a) moderados (amarelo, -0,005 u.a, verde, 0,000 u.a e 0,005 azul claro) e potenciais positivos (azul, 0,010 u.a). Corroboram dados importantes, no que diz respeito à reatividade das moléculas. Além disso, podem-se obter os dados de potencial eletrostático máximo (V_{max}) (Figura 24), para auxiliarem no entendimento das diferentes regiões das moléculas.

Figura 24 - Potencial eletrostático máximo (V_{max})[a] para os compostos **1**-**7**, obtidos a partir dos MEPs gerados no nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ, com auxílio do programa GaussView.



Composto	Sítio			
	I[b]	II	III	IV
1M1*E*	-0,01610	0,06118	-0,06738	0,04087
1M1*Z*	-0,02143	0,06253	-0,05825	0,03872
2	-0,03128	0,07610	-0,06607	0,02510
3	-0,03371	0,06713	-0,06690	0,02140
4	-0,03045	0,06259	-0,06709	-0,01520
5M1A	-0,02099	0,07434	-0,05726	periferia -0,02222 *σ-hole* 0,01109
6	-0,02204	0,06665	-0,05690	periferia -0,01409 *σ-hole* 0,02710
7	-0,02597	0,06580	-0,05967	periferia -0,01485 *σ-hole* 0,03412

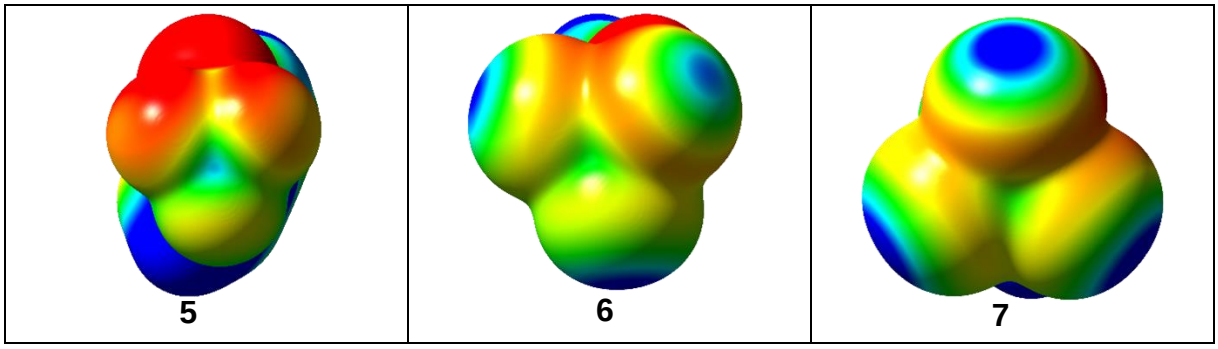
[a] valores da tabela apresentados em u.a. [b] valor retirado do centro da fenila.

Comparando-se todos dados dos potenciais eletrostáticos entre si, através da Figura 24 e através dos mapas da Figura 23, é possível ver que o anel aromático possui seu interior negativo (vermelho), consequência da ressonância eletrônica ali existente e a parte externa positiva, devido aos hidrogênios do anel. A posição da carbonila influencia no potencial do anel, pois o lado que ela se encontrar mais deslocada em relação ao anel, torna-o mais negativo (**7**), já o lado contrário fica com um caráter menos negativo e possui uma coloração mais amarelada (**5**), representado um potencial mais neutro.

Para todos os compostos mostrados, a carbonila é a região com um valor de V_{max} mais negativo (varia de -0,05 à -0,06) e o hidrogênio do N-H da amida o V_{max} mais positivo (varia de 0,06 à 0,07). Esta informação é de grande relevância, pois revela os sítios mais reativos destas moléculas, que estarão relacionados com os primeiros estágios, tanto no processo de cristalização, bem como na formação dos primeiros agregados ainda em solução.

A influência dos substituintes também é visivelmente importante. Para o composto **1**, nos confôrmeros *Z* e *E*, existem diferenças nos mapas de potencial devido à posição da carbonila e do hidrogênio amídico. O composto **2**, se apresenta muito semelhante ao **1**, porém o **3** apresenta um grupamento mais volumoso pela presença da *terc*-butila, diminuindo um pouco o potencial nessa região (azul mais claro). O **4** possui duas fenilas com os potenciais semelhantes, devido ao fato de não serem substituídas. Para os compostos **5**, **6** e **7**, é possível notar o volume dos substituintes e o aparecimento do *σ-hole*. Para a melhor visualização, o mapa potencial eletrostático para estes três compostos é mostrando em outra perspectiva na Figura 25.

Figura 25 - Mapa de potencial eletrostático para os compostos **5**, **6** e **7** mostrando a presença acentuada de *σ-hole* nos compostos **6** e **7**.



Observando a Figura 25, verifica-se que, para o composto **5**, existe apenas uma pequena mudança na região central do átomo de flúor, variando para uma coloração mais amarelada e com um valor de V_{max} de 0,01109 u.a, demonstrando um valor positivo. Já nos compostos **6** e **7**, fica bem visível o aparecimento de uma região de potencial eletrostático positivo na região central do átomo, característico do *σ-hole*, centrado na direção da ligação R-X. Os três pares de elétrons não compartilhados circundam o átomo de halogênio, produzindo um potencial eletrostático negativo ao redor da parte central do halogênio (periferia), deixando a região central positiva, e caracterizando o *σ-hole* (CLARK et al., 2007).

3.6. MECANISMOS DE CRISTALIZAÇÃO E CAMINHOS DE INTERAÇÃO

Após a apresentação dos dados energéticos e topológicos, com posterior comparações entre os *clusters*, foi possível observar as principais semelhanças e diferenças entre eles. De posse destes dados, é possível também fazer propostas de mecanismos de cristalização, ou seja, a partir dos dados energéticos, pode-se inferir como ocorreu a formação do cristal com base nas hierarquias energéticas. É esperado que os dímeros mais energéticos sejam os primeiros a interagir, regidos pelos grupamentos ou regiões da molécula mais robustas, tanto em autoassociações, como em heteroassociações.

Uma ferramenta que ajuda a suportar as propostas dos mecanismos e também a comprovar quais são as interações existentes entre as moléculas é a Análise da Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM). Ela foi utilizada para os compostos **1**-**7**, para determinar os tipos de interações envolvidas entre dímeros e a contribuição de cada interação intermolecular para cada *cluster*.

Para a realização da fragmentação da energia de estabilização através dos caminhos de interação, partiu-se dos dados energéticos obtidos pelos cáculos DFT-D fragmentados pelos valores de densidade eletrônica nos pontos crítircos (ρ_{int} BCP) para os dímeros pertencentes ao *cluster* supramolecular. Na literatura, artigos trazem essa convergência dos dados, através de boas correlações, principalmente para ligações de hidrogênio (MARTINS et al., 2015; ZOU et al., 2017). Este particionamento apresenta a cooperação entre as diferentes interações intermoleculares na estabilização dos dímeros e permite observar se as alterações nos sistemas podem levar a mudanças nas forças das interações envolvidas e, consequentemente, no empacotamento cristalino.

Os cálculos utilizando a QTAIM foram realizados com o auxílio pacote de programas AIMAll (KEITH, 2014) com funções de onda geradas no nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ. No ANEXO VI, são apresentadas tabelas com estes dados para todos os compostos, apresentando a energia total do dímero ($G_{M1\cdots MN}$), o tipo de interação, com sua densidade eletrônica no ponto crítico da interação (ρ_{INT}), energia de cada caminho de interação G_{IA} e a imagem do dímero com os respectivos caminhos das interações.

Os mecanismos propostos são regidos por etapas e baseados em suas hierarquias energéticas. As propostas destes mecanismos podem ser comparadas à

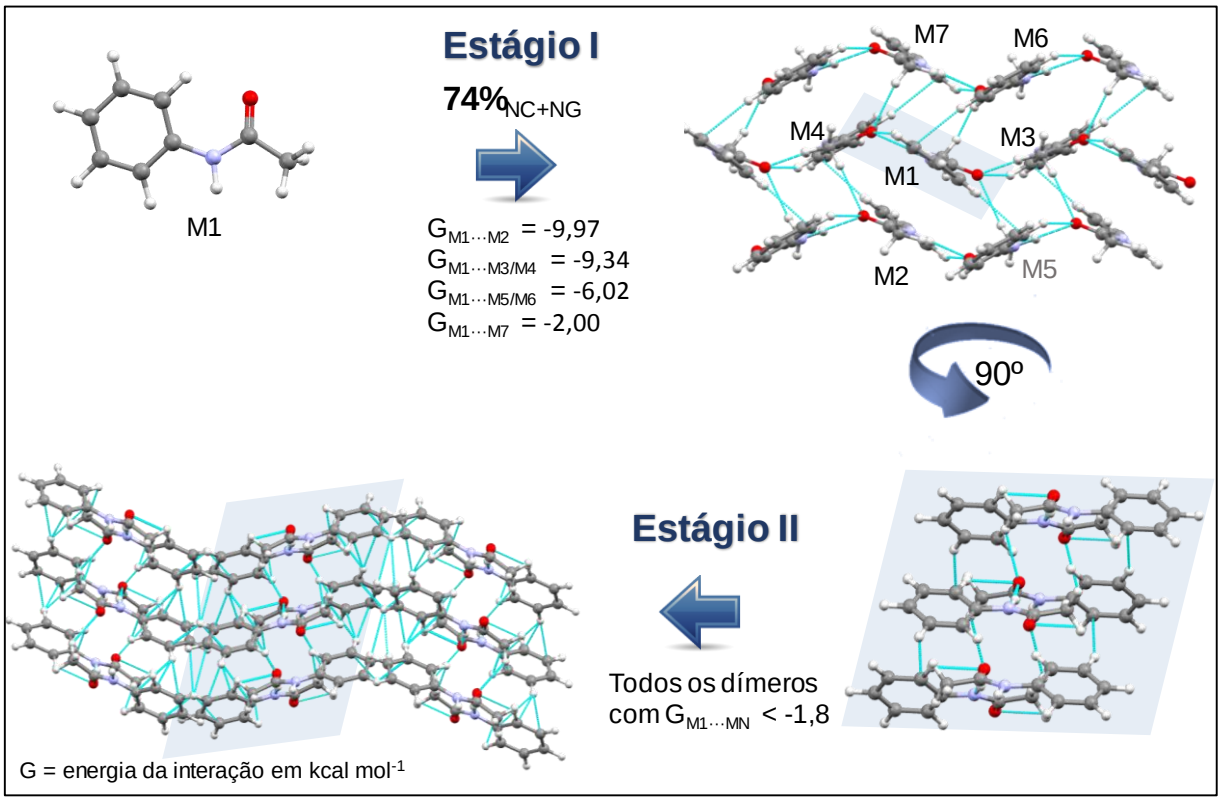
retrossíntese aplicada na química orgânica, na qual se decompõe a estrutura de uma molécula alvo em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples, ao longo de uma rota que conduz, em último estágio, a materiais de partida mais simples. O mesmo pode ser empregado aos cristais através dos mecanismos de cristalização. A partir da estrutura tridimensional, tenta-se prever quais foram os estágios que direcionaram o crescimento do cristal, baseados em critérios energéticos e topológicos, seguindo o conceito da retrossíntese.

É importante destacar que, desde o estado líquido até o sólido, ocorrem rápidas associações entre as moléculas, podendo não possuir etapas tão bem definidas e fragmentadas como nas propostas dos mecanismos de cristalização. No entanto, um apontamento através destes estágios envolvidos é necessário, para elucidar a formação do sólido cristalino, no que diz respeito ao seu modo de empacotamento.

3.6.1. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilacetamida (2)

Observando o mecanismo proposto na Figura 26, verifica-se que, na primeira etapa da formação, tem-se uma fita em “zig-zag” entre as moléculas, regidas pelas ligações de hidrogênio NH···O, envolvendo uma energia de -9,34 kcal mol^{-1}. Neste caso, a formação da fita 1D deve ocorrer quase simultaneamente ao empacotamento das demais fitas com esta inicial. Através de energias de -2,00, -6,02 e -9,97 kcal mol^{-1}, tem-se, no último valor, uma alta energia devido a quatro interação do tipo CH···π, que pode ter levado à distorção na fita, direcionando a forma de “zig-zag”. Observamos que esse último dímero, apesar de apresentar uma maior energia de estabilização, não é pontual e, portanto, incapaz de ancorar a fita 1D como a NH···O (-5,75 kcal mol^{-1}), porém, ambas etapas fazem parte do estágio I. Posteriormente, mudando o eixo de observação da estrutura 2D, nota-se que os hidrogênios dos anéis aromáticos ficam disponíveis para as interações laterais e as demais interações CH···HC de menor energia, induzindo ao crescimento de toda rede 3D e representando o estágio II.

Figura 26 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **2**.

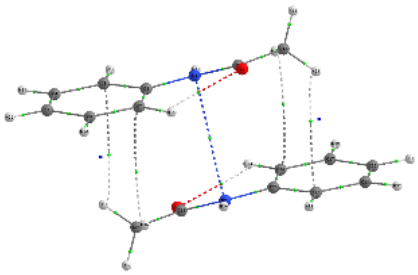
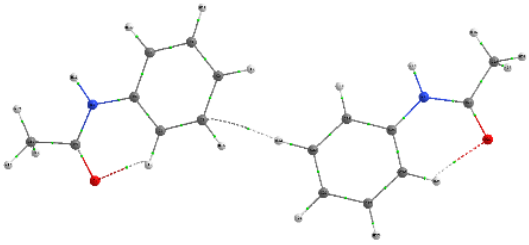
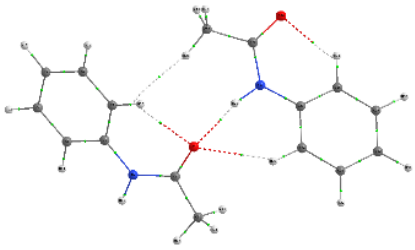
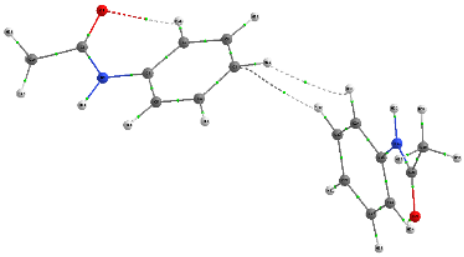


Na Figura 27 são exibidos os principais dímeros do mecanismo proposto, com os respectivos caminhos de interação obtidos pela análise da QTAIM. Nota-se que o dímero M1···M2 é o que possui a maior contribuição para a estabilização do *cluster*, com uma energia de -9,97 kcal mol^{-1}. Essa energia está distribuída em interações do tipo N···N e quatro interações do tipo CH···π, dadas pelo empilhamento dos dímeros em direções opostas, possibilitando que os hidrogênios da metila interajam com o sistema π do anel aromático. Na sequência os dímeros mais importantes energeticamente, M1···M3/M4, são os que formam a ligação de hidrogênio NH···O, contribuindo com uma energia de -5,75 kcal mol^{-1}, de um total -9,34 kcal mol^{-1}. O oxigênio aparece fazendo três ligações de hidrogênio, pois ainda interage com o hidrogênio do anel aromático (-2,24 kcal mol^{-1}) e faz uma interação intramolecular (não contabilizada na energia de estabilização do *cluster*). Somando-se as áreas e energias normalizadas, que foram apresetadas nas tabelas com os dados energéticos e topológicos para cada composto, têm-se um total de 74% de contribuição destes fatores apenas no estágio I, praticamente uma etapa sem retorno e que após formados estes primeiros núcleos, se dá o crescimento de todo o cristal.

Os dímeros M1···M3/M4 se mostram tão importantes quanto o M1···M2 pois os valores totais de energia de estabilização são muito semelhantes, porém, concentra a ligação de hidrogênio NH···O com a energia de estabilização mais pronunciada de todas. Ela tem um papel muito importante no mecanismo de cristalização do composto, bem como nos demais mecanismos, que serão apresentados ao longo desta dissertação.

Fazendo parte do estágio II, aparecem os próximos dímeros com interações menos pronunciadas, gerados basicamente pelas interações dos hidrogênios do anel aromático do tipo CH···HC e CH···π, que ficam na faixa de 1 kcal mol^{-1}.

Figura 27 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **2.**

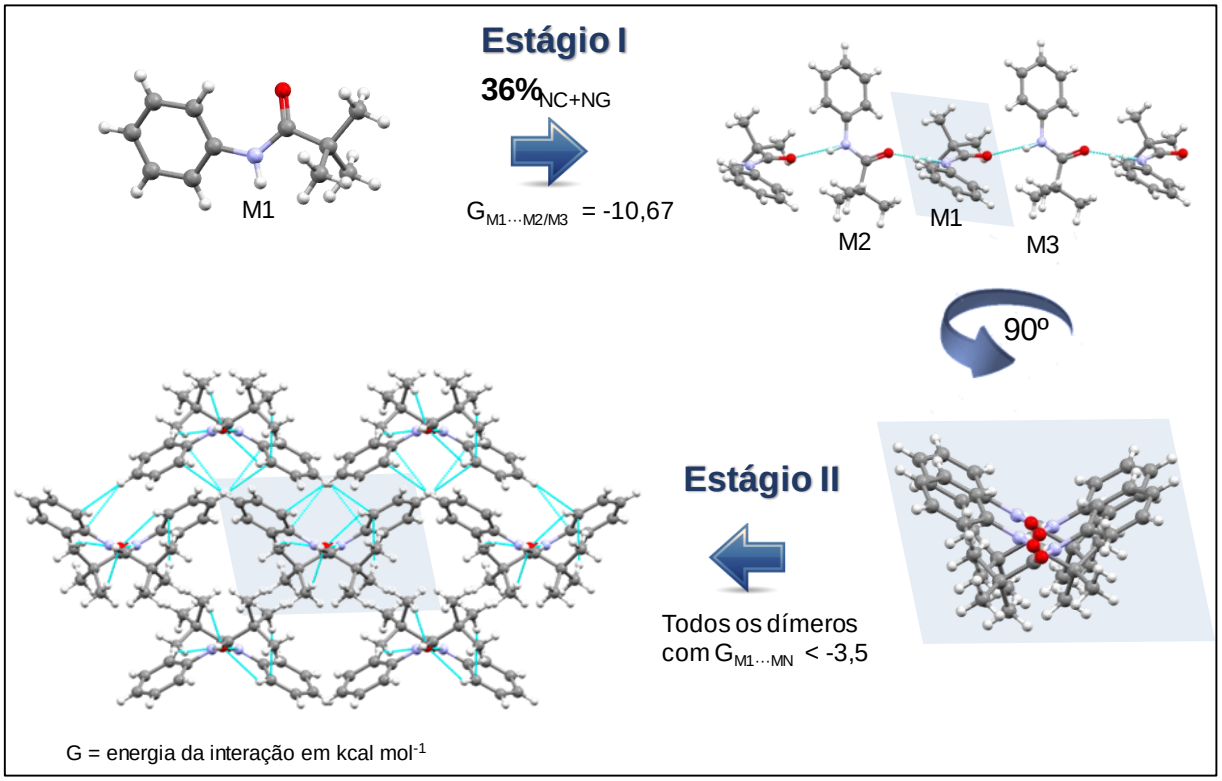
Estágio I	Estágio II
M1···M2 	M1···M8/M9 
M1···M3/M4 	M1···M10/M11 

3.6.2. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilpivalamida (3)

Inicialmente, ocorre a formação de uma fita construída por interações entre dímeros com energia de estabilização de -10,67 kcal mol^{-1}, como pode ser visto na Figura 28. Os dímeros presentes nessa fita interagem, direcionando os grupos *terc*-butil para lados opostos. Este primeiro estágio contruibui com 36% do somatório de

fatores energéticos e topológicos, quase metade do total em apenas uma etapa. O estágio II é visualizado quando interações, principalmente do tipo CH···π, ocorrem entre as demais fitas, nas quais os hidrogênios dos anéis direcionam-se aos demais anéis. Observando a última imagem do mecanismo, nota-se que os anéis das fenilas ficam todos voltados para o centro dessa camada, deixando os grupamentos *terc*-butila todos virados no sentido oposto. Estes grupamentos *terc*-butila se direcionam para a parte central de outros dímeros através das interações entre os hidrogênios, conduzindo ao crescimento da rede 3D do cristal.

Figura 28 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3**.

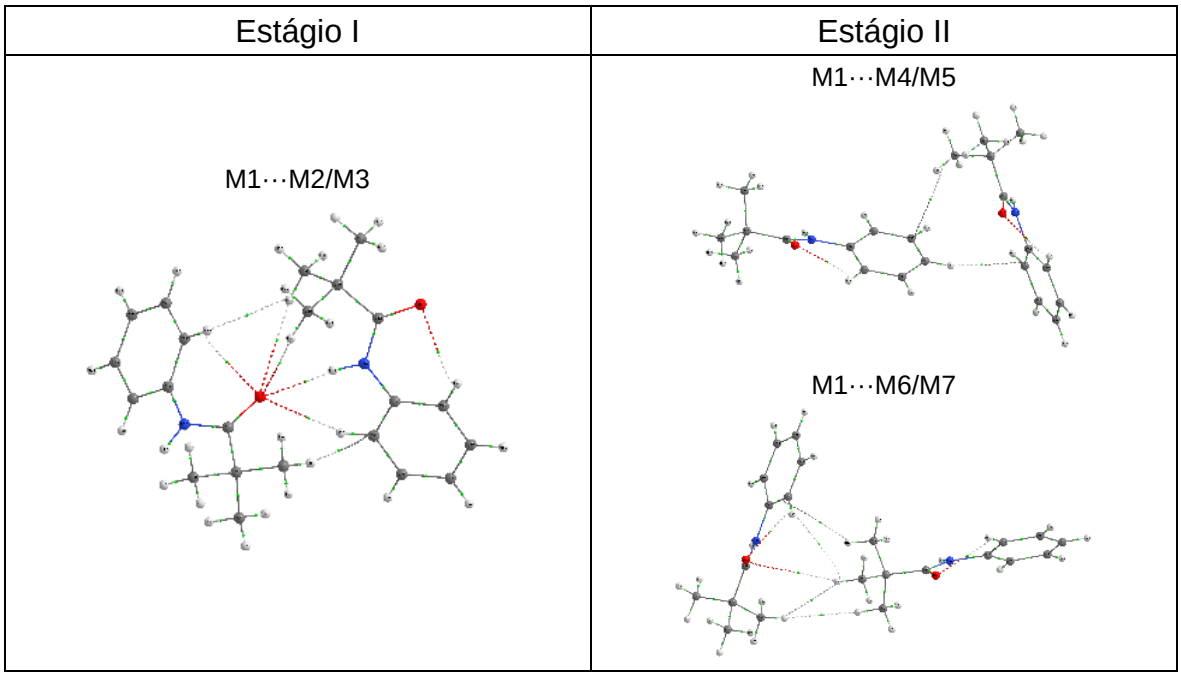


Os dímeros que fazem parte do estágio I possuem uma estabilização de -10,67 kcal mol^{-1}, pois abrangem a ligação de hidrogênio NH···O de -4,07 kcal mol^{-1}, além de outras interações CH···O dos hidrogênios do grupamento *terc*-butila e do anel aromático com o oxigênio da amida, como pode ser visto na Figura 29. O oxigênio realiza cinco interações, quatro delas intermoleculares e uma intramolecular.

Posteriormente, tem-se as interações entre estas fitas formadas, através de energias de -3,45 kcal mol^{-1} devido a duas interações do tipo CH···π, uma entre os anéis aromáticos e outra do anel em relação ao grupo *terc*-butil, para os dímeros

M1···M4/M5. Já, o terceiro par de dímeros, M1···M6/M7, ocorre quando o grupo *terc*-butil de uma molécula fica direcionado para o plano da outra, fazendo com que ocorram diversas interações por parte dos hidrogênios, que se distribuem em um total de -3,38 kcal mol^{-1} entre esses dímeros. Por fim, interações do tipo CH···π e CH···HC com menores energias de estabilização completam os dímeros que fazem parte deste *cluster* supramolecular.

Figura 29 - Dímeros de maior contribuição por estágio, referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **3**.



3.6.3. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilbenzamida (4)

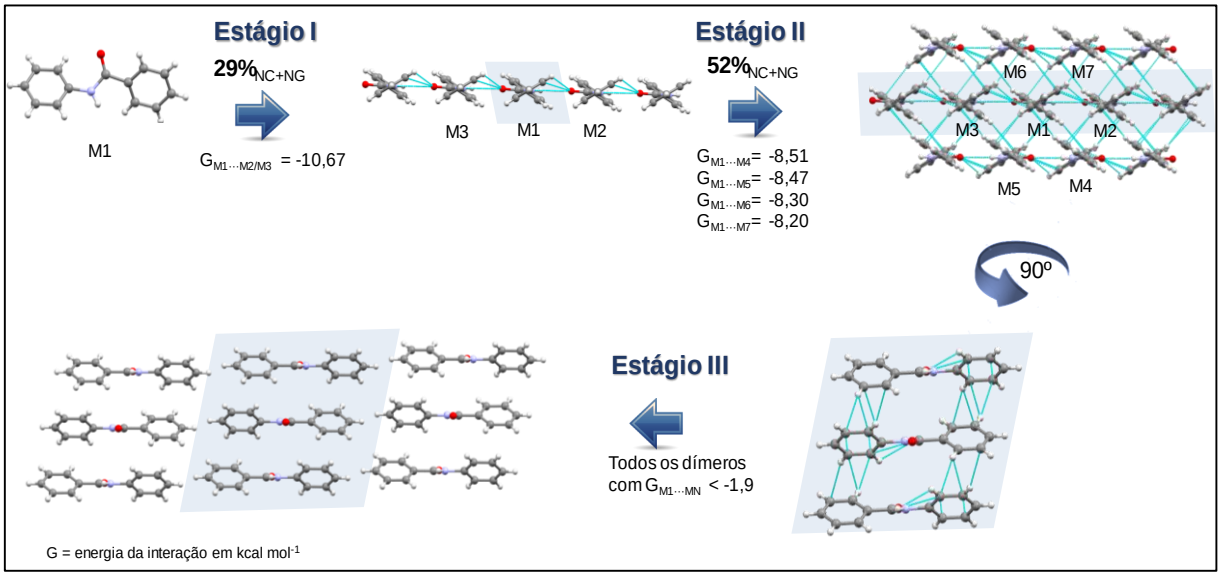
A Figura 30 representa o empacotamento cristalino da molécula da *N*-fenilbenzamida. O seu primeiro estágio se resume à formação de uma fita 1D, através de dímeros com energias de estabilização de -10,05 kcal mol^{-1}. Esta primeira estrutura formada compreende 29% do somatório dos fatores de energia e topologia normalizados.

A etapa II ocorre com a aproximação de fitas já formadas, que interagem entre si, majoritariamente, através de interações CH···π. Essa interação é esperada, devido à disponibilidade de dois sítios por molécula para esse tipo de interação, que são os

anéis aromáticos. A formação dessa porção 2D do cristal representa um total de 52% de NC + NG dos valores do cluster. É importante destacar que este não é um somatório do valor de 29% do estágio anterior, sendo ele exclusivo de cada etapa, assim, neste ponto do mecanismo, já apresenta mais de 80% dos fatores normalizados de área e energia do cluster.

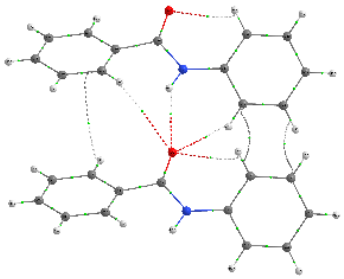
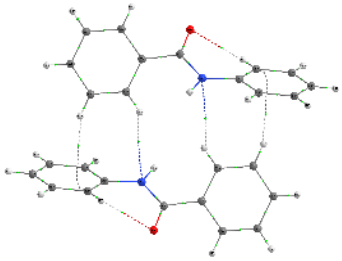
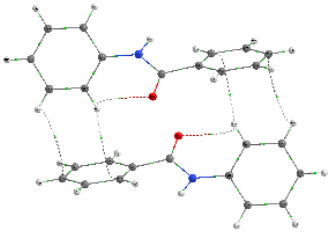
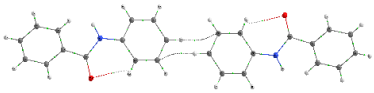
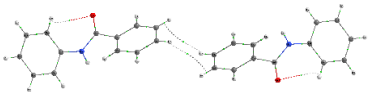
Após rotacionar 90º essa estrutura 2D, percebe-se que as interações do estágio III ocorrem lateralmente entre os anéis e os hidrogênios dos anéis aromáticos, com energias menos pronunciadas, levando ao crescimento tridimensional dessa estrutura.

Figura 30 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4**.



Neste caso, o par de dímeros mais importantes possui uma energia de estabilização de -10,05 kcal mol^{-1}, devido a diversas interações envolvendo o sistema π, e interações com o oxigênio, dentre elas, a interação NH···O que participa com uma energia de -3,05 kcal mol^{-1}. Os próximos quatro pares de dímeros na hierarquia energética possuem valores bem próximos, todos na ordem de -8,00 kcal mol^{-1}. Na Figura 31, são exibidos os principais dímeros em cada estágio, sendo mostrados apenas dois para o estágio II, pois os quatro são bem semelhantes entre si. Estas energias expressivas se dão, majoritariamente, devido as interações CH···π entre as fenilas e os dímeros vizinhos. As demais interações são responsáveis por energias de estabilização menos relevantes, sendo interações do tipo CH···HC e CH···π, envolvendo os hidrogênios dos anéis em periferias do *cluster* supramolecular.

Figura 31 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **4**.

Estágio I	Estágio II	Estágio III
M1···M2/M3 	M1···M4  M1···M5 	M1···M8  M1···M9 

3.6.4. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltrifluoracetamida (5M1A)

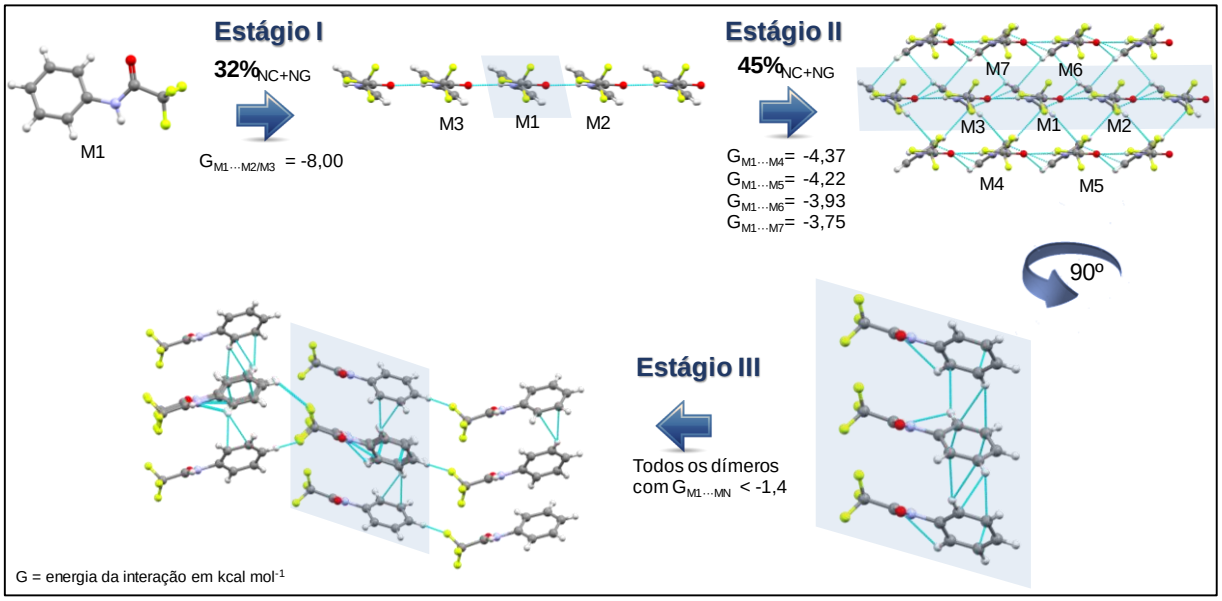
Ao se observar o mecanismo de cristalização proposto na Figura 32, pode-se notar que, no estágio I, ocorre a formação da fita 1D, através de uma estabilização de -8,00 kcal mol^{-1}. Nesta fita, as fenilas se apresentam voltadas para a mesma direção, bem como a posição do CF_3 no lado oposto. Tem-se 32% do total de NC + NG já no primeiro estágio, mostrando a importância desse passo para a formação do cristal.

Para a estrutura 2D, tem-se a aproximação de duas fitas, que se empilham à central, com interações principalmente do tipo CH···π. Estas interações ajudam a explicar o motivo das fenilas ficarem viradas todas para o mesmo lado na fita 1D, ou seja, interagem através de CH···π com as fitas acima e abaixo, representando o estágio II.

Ao girar em 90º este empilhamento de fitas 2D, verifica-se que os átomos de flúor vão interagir com os hidrogênios das fenilas de outras fitas, e a parte da fenila desse empilhamento central, também interage com átomos de flúor pelo outro lado,

com interações do tipo CH···F, levando ao estágio III e, consequentemente, ao crescimento do cristal como um todo (3D).

Figura 32 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **5**M1A.

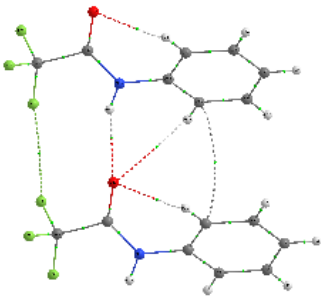
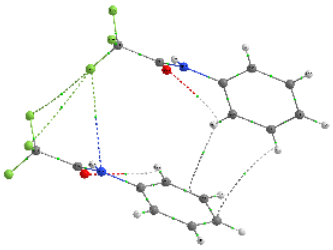
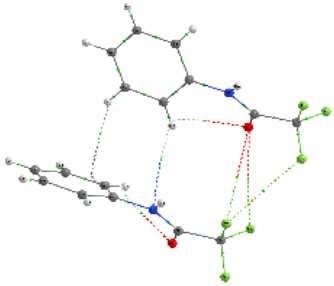
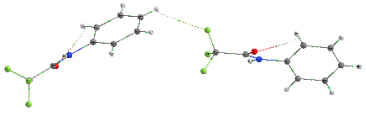
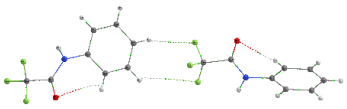


Através dos dados energéticos e topológicos apresentados para este composto, foi possível notar que, apesar de uma pequena torção da carbonila da amida em relação ao anel aromático, o que diferencia os dois confôrmeros, não são causadas grandes diferenças de valores dos *clusters*. O mesmo pode ser esperado para o mecanismo de cristalização. Por se tratarem de confôrmeros muito semelhantes, a sequência de observações a respeito do mecanismo e estágios de formação são as mesmas para ambas as estruturas. Devido a este fato, apenas para o confôrmero **5**M1A foi apresentado o mecanismo de cristalização.

Como pode ser visto na Figura 33, o par de dímeros que mais estabiliza a molécula central possui uma energia total de -8,00 kcal mol^{-1}, que pode ser fragmentada em uma interação NH···O de -4,53 kcal mol^{-1}, além de CH···O, π···π e uma interação F···F. Posteriormente, aparecem quatro moléculas com energias de estabilização semelhantes, com média de 4 kcal mol^{-1}, apresentando como interações mais importantes as CH···π entre os anéis aromáticos e interações com o átomo de flúor. Foram apresentadas apenas duas moléculas para o estágio II, justamente por serem semelhantes entre si. As demais interações com caráter periférico no *cluster*, que propiciam menor estabilização, fazem parte do estágio III e trazem todas o flúor

realizando interações, principalmente do tipo CH···F, com energias que variam de -0,43 até -1,36 kcal mol^{-1}.

Figura 33 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **5**M1A.

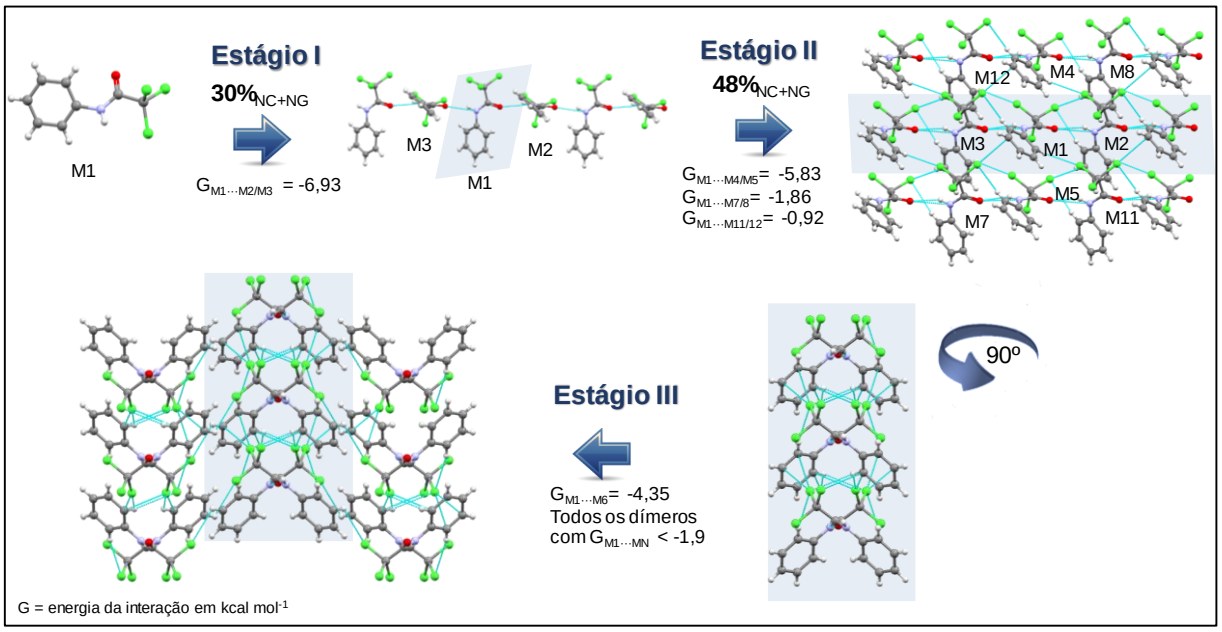
Estágio I	Estágio II	Estágio III
M1···M2/M3 	M1···M4  M1···M5 	M1···M8  M1···M9 

3.6.5. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltricloroacetamida (6)

Através da Figura 34 é percebido que o estágio I ocorre, assim como para os demais compostos, com a formação da fita 1D através de dímeros com energia de -6,93 kcal mol^{-1} incluindo a ligação de hidrogênio NH···O. Nesta primeira etapa, têm-se a contribuição de 30% do fator NC + NG.

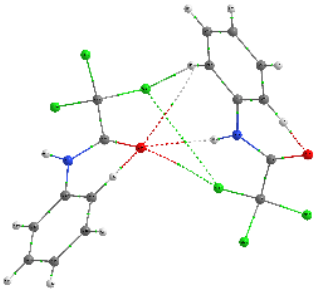
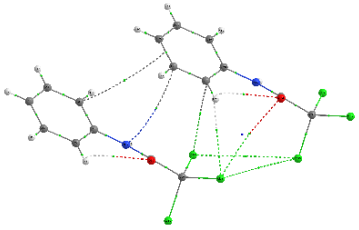
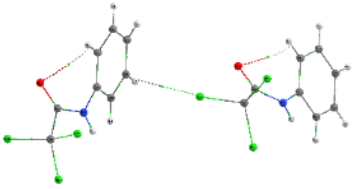
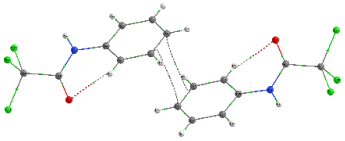
O estágio II corresponde à aproximação de duas fitas com dímeros de energia de -5,83 kcal mol^{-1}. Através das contribuições, cerca de 48% do somatório de superfícies de contato e energias de estabilização estão incluídas nesta etapa. O terceiro estágio é então formado por interações π···π pela sobreposição das fenilas e posterior participação das demais interações menos pronunciadas, levando ao empacotamento tridimensional.

Figura 34 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **6**.



A ligação de hidrogênio NH···O é responsável por -2,63 kcal mol^{-1} da estabilização do dímero inicial. O restante das interações deste primeiro par de dímeros se dá através de interações com o oxigênio e outras com os átomos de cloro, como pode ser visto na Figura 35. O segundo par, representando o estágio II, com dímeros de -5,83 kcal mol^{-1} de energia, possuem como interação mais pronunciada uma Cl···π entre o átomo de cloro e o anel aromático, além de outros seis caminhos de interação entre essas moléculas. O estágio III concentra a energia de estabilização entre as moléculas M1···M6 através de duas interações π···π com -2,17 kcal mol^{-1} entre elas, que ocorre devido ao empilhamento dos anéis aromáticos. As demais interações ocorrem entre os átomos de cloro com dímeros mais distantes e as últimas entre os hidrogênios dos anéis aromáticos.

Figura 35 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **6**.

Estágio I	Estágio II	Estágio III
M1···M2/M3 	M1···M4/M5  M1···M7/M8 	M1···M6 

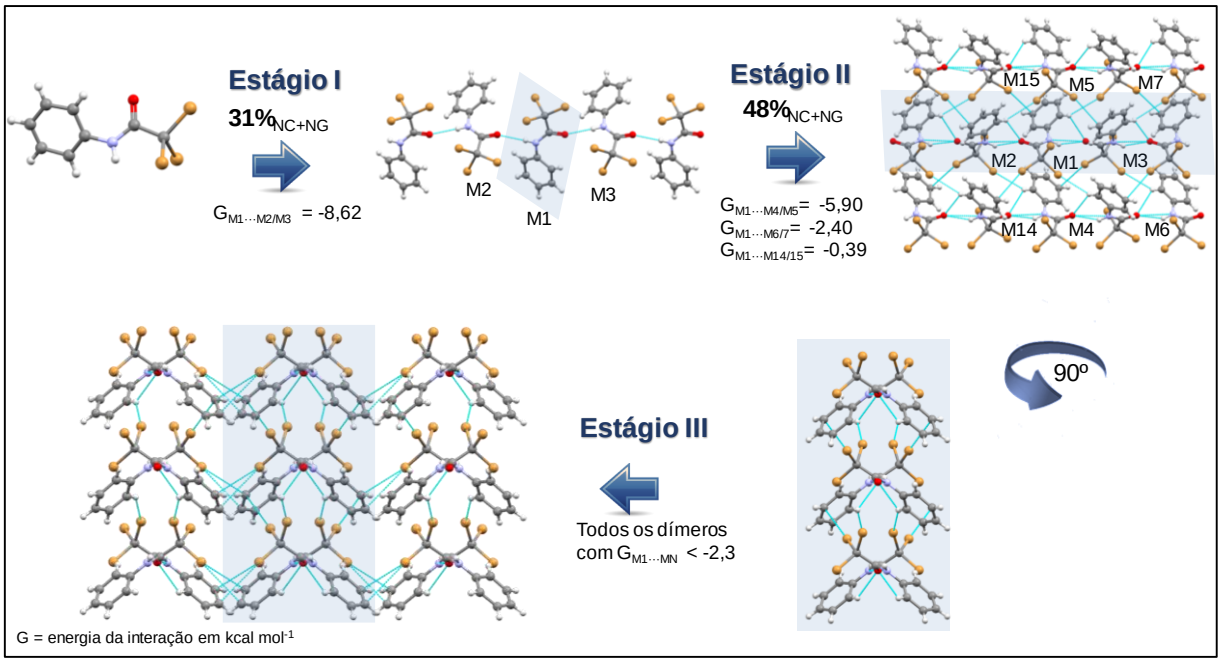
3.6.6. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-feniltribromoacetamida (7)

Ao se analisar o mecanismo da Figura 36, verifica-se a associação entre dois pares de dímeros M1···M2/M3, através de interações de -8,62 kcal mol^{-1}. A organização desse primeiro estágio se apresenta de forma semelhante àquelas observadas para os compostos **3** e **6**, com o direcionamento dos substituintes e das fenilas para lados opostos.

A hierarquia II ocorre pelo empilhamento de duas novas fitas, levando à estrutura 2D. Estas novas fitas apresentam interações de -5,90 kcal mol^{-1} e outra de -2,40 kcal mol^{-1}, que levam a um arranjo intermediário, semelhante ao observada no mecanismo da estrutura **3**. No último estágio têm-se as interações laterais das estruturas, entre os átomos de bromo e hidrogênio dos anéis aromáticos. Uma diferença em relação à estrutura 3D do composto **3** é que para o seu *cluster*, os empilhamentos das fitas se intercalam voltados para lados opostos, realizando interações π···π, enquanto que para o arranjo 3D do **7**, os empilhamentos das fitas ficam voltados todos para a mesma direção, devido à interação $Br_{\sigma\text{-hole}}$···π. As demais

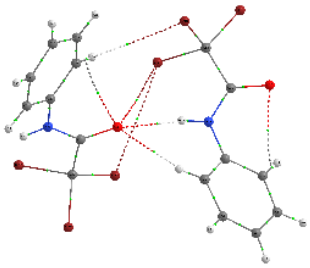
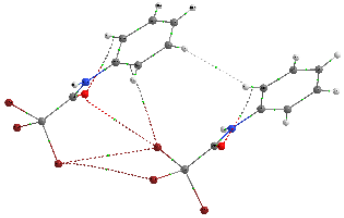
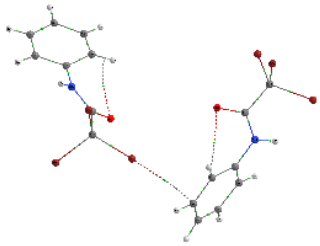
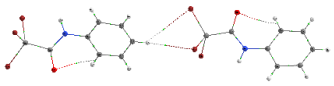
interações que possuem menor contribuição terminam de construir a rede tridimensional do composto **7**.

Figura 36 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **7**.



O par de dímeros que mais estabiliza a molécula central possui energia de -8,62 kcal mol^{-1}, com interações entre os átomos de bromo e oxigênio com os demais, sendo a NH···O responsável por -3,33 kcal mol^{-1}, representando o estágio I. O segundo par de dímeros tem como maior valor energético uma interação Br···Br de -1,73 kcal mol^{-1} e um total de -5,90 kcal mol^{-1} em relação à M1. O terceiro par de dímeros possui apenas uma interação de -2,40 kcal mol^{-1} do bromo com o anel aromático, caracteriznado uma interação do tipo $Br_{\sigma\text{-hole}}\cdots\pi$, devido ao ângulo de 170,84º do bromo em relação à centroide do anel. Além de dados geométricos, o MEP também ajuda a comprovar este tipo de interação. As demais interações com a M1 são menos estabilizantes e são formadas, em sua maioria, através de interações dos átomos de bromo, levando ao estágio III que, por fim, representa o arranjo do cristal 3D.

Figura 37 - Dímeros de maior contribuição por estágio referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **7**.

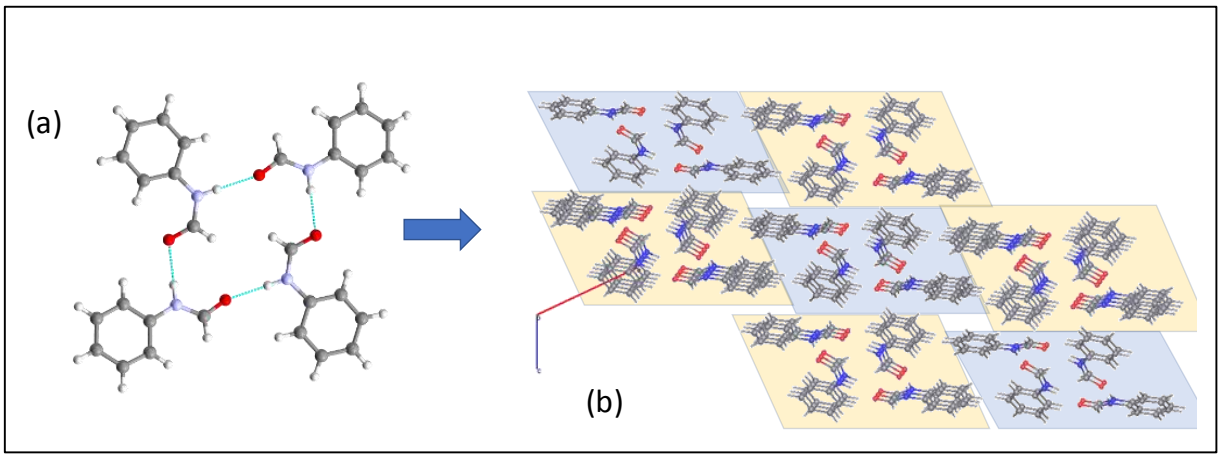
Estágio I	Estágio II	Estágio III
M1···M2/M3 	M1···M4/M5  M1···M6/M7 	M1···M8/M9 

3.6.7. Proposta de mecanismo de cristalização para a *N*-fenilformamida (1)

A proposta de mecanismo para o composto **1** será apresentada ao final das demais, devido a uma particularidade de seu arranjo. Para manter um dos objetivos desta dissertação, que é a comparação dos compostos utilizando dados energéticos e topológicos através do *cluster* supramolecular, o composto **1** foi tradado como duas moléculas separadamente, confôrmeros *Z* e *E*. Isso permitiu fazer comparações entre eles (se revelaram muito similares) e posteriores comparações com os demais compostos. Entretando, ao se expandir um pouco o *cluster* e se verificarem quais são as interações entre os confôrmeros e como se dá o seu arranjo no espaço, percebe-se que um tetrâmero pode ser formado entre eles, envolvendo duas moléculas em conformações *Z* e duas em *E*. Este arranjo já foi relatado na literatura como um cocristal da *N*-fenilformamida, mostrando um tetrâmero formado por ligações de hidrogênio NH···O (OMONDI et al., 2008). Assim sendo, veremos que para chegar na proposta do mecanismo de cristalização, será necessário incluir o tetrâmetro na discussão. O tetrâmero formado por duas moléculas *Z* e duas *E*, pode ser considerado

como a molécula M1 e, consequentemente, todos os demais tetrâmeros que interagem com o central, formam o novo *cluster*, como é apresentado na Figura 38.

Figura 38 - a) Tetrâmero (M1) formando pelas moléculas *Z* e *E*. b) *Cluster* obtido ao se considerar os demais tetrâmeros (destacados) que possuem interação com a M1.



Na Figura 39, observa-se o cluster do composto **1** formado pelos tetrâmeros, com numeração utilizada e também vistas nos eixos cristalográficos [100], [010] e [001]. Já a Tabela 14 apresenta os dados da superfície de contato e de energia entre os dímeros do cluster formado a partir do tetrâmero.

Figura 39 - *Cluster* para a *N*-fenilformamida **1** a partir da M1 (tetrâmero) com a numeração utilizada e perspectivas dos eixos cristalográficos [100], [010] e [001].

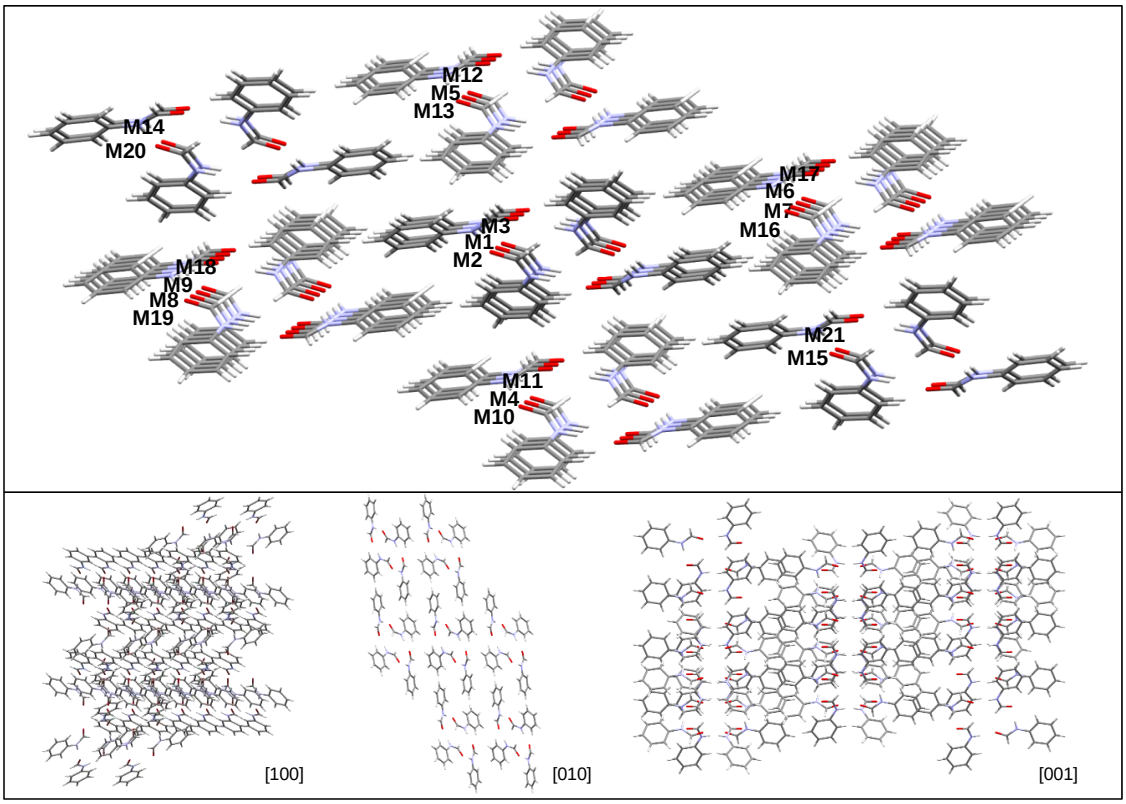


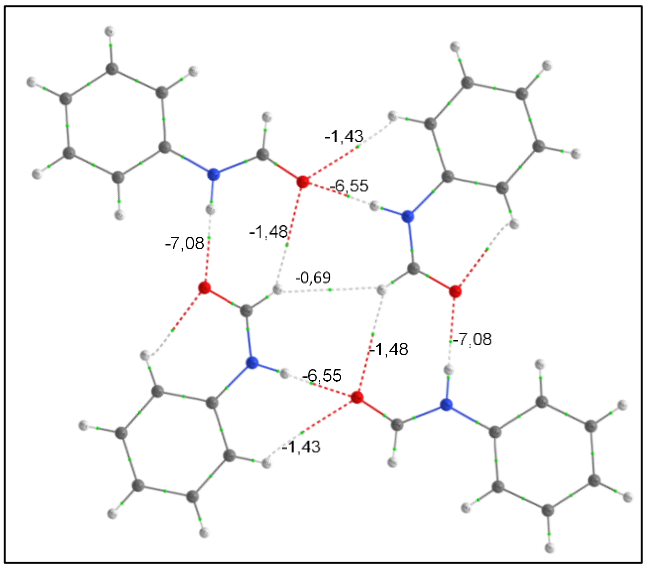
Tabela 14 - Dados energéticos e topológicos para o cluster da *N*-fenilbenzamida (**1** tetrâmero).

Dímero	$C_{M1\cdots MN}$ (Å^2)	$G_{M1\cdots MN}$ (kcal mol^{-1})	NC	NG	NC+NG	Tipo
M1···M2	115,20	-24,32	3,75	4,33	8,07	II
M1···M3	115,20	-24,32	3,75	4,33	8,07	II
M1···M4	51,43	-10,97	1,67	1,95	3,62	II
M1···M5	51,43	-10,91	1,67	1,94	3,61	II
M1···M6	26,43	-4,35	0,86	0,77	1,63	III
M1···M7	26,43	-4,35	0,86	0,77	1,63	III
M1···M8	26,43	-4,28	0,86	0,76	1,62	III
M1···M9	26,43	-4,28	0,86	0,76	1,62	III
M1···M10	19,77	-3,42	0,64	0,61	1,25	III
M1···M11	19,77	-3,42	0,64	0,61	1,25	III
M1···M12	19,77	-3,35	0,64	0,60	1,24	III
M1···M13	19,77	-3,35	0,64	0,60	1,24	III
M1···M14	16,73	-3,16	0,54	0,56	1,11	III
M1···M15	16,73	-3,16	0,54	0,56	1,11	III
M1···M16	12,97	-1,12	0,42	0,20	0,62	III
M1···M17	12,97	-1,12	0,42	0,20	0,62	III
M1···M18	12,97	-1,05	0,42	0,19	0,61	III
M1···M19	12,97	-1,05	0,42	0,19	0,61	III
M1···M20	5,84	-0,24	0,19	0,04	0,23	III
M1···M21	5,84	-0,24	0,19	0,04	0,23	III
Total	615,08	-112,45	20	20	40,00	

O primeiro par de dímeros apresenta uma grande área de contato e também uma grande energia de estabilização, com 115,2 $Å^2$ e -24,32 kcal mol^{-1}, respectivamente. Isso se deve à grande área de contato que, consequentemente, leva a um grande número de interações. Caracteriza o tipo II de interações e são gerados pelo empilhamento entre os tetrâmeros, que ficará mais evidente no mecanismo de cristalização. O segundo par de dímeros possui valores tanto de superfície como de energia com, praticamente, metade dos valores do primeiro par, porém, considerando a energia desses dois primeiros pares de dímeros, tem-se a representação de mais da metade da energia de estabilização de todo o *cluster*, indicando sua importância no empacotamento cristalino da estrutura. Os demais dímeros têm seus valores diluídos ao longo do *cluster*, até se chegar aos últimos dímeros, que se encontram mais nas periferias do *cluster*, possuindo pequenas superfícies de contato e pequenas energias de interação entre eles.

Além de obter os dados energéticos e topológicos para o *cluster* do composto **1** considerando a formação do tetrâmero, foi realizado também o cálculo energético apenas para o tetrâmero, a fim de se adquirir a estabilização deste arranjo, explicando sua formação. Utilizando o mesmo nível de teoria, ωB97X-D/cc-pVDZ, foi calculada a diferença de energia do tetrâmero por cada monômero separado, obtendo-se uma energia de estabilização de -33,76 kcal mol^{-1}. Posteriormente, após a análise da QTAIM, foi realizada a fragmentação dessa energia pelos caminhos de interação, como pode ser visualizado na Figura 40. A energia de estabilização de -33,76 kcal mol^{-1} está distribuída majoritariamente nas 4 ligações NH···O, sendo duas delas de -7,08 kcal mol^{-1} e duas de -6,55 kcal mol^{-1}, levando a uma complementaridade entre as formas e concedendo estabilidade ao tetrâmero.

Figura 40 - Fragmentação da energia de estabilização através dos caminhos de interação para o tetrâmero formado pelo composto **1**.



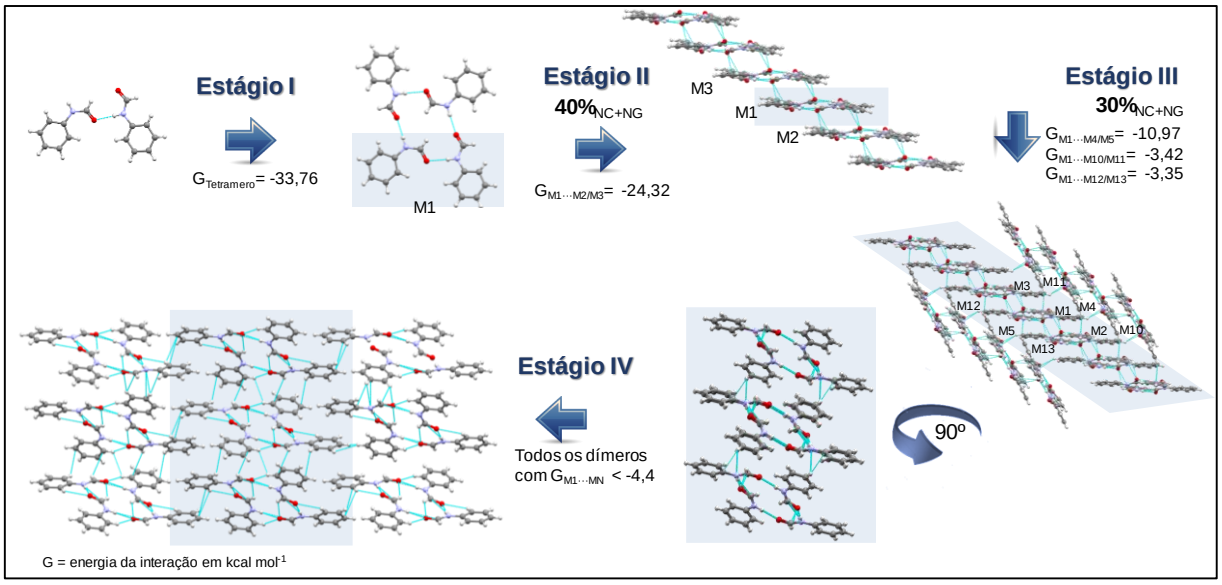
Estes dados evidenciam que o tetrâmero é a porção com a maior contribuição energética, se comparado às demais energias $G_{M1\cdots MN}$ do *cluster* da Tabela 14. Por esta razão, pode-se apontar o tetrâmero como a porção mínima de referência (M1) para crescer o *cluster* supramolecular e assim compreender todo o sistema. Seguindo os critérios energéticos, a cristalização ocorrerá com a formação do tetrâmero inicialmente, para posterior interação com os demais tetrâmeros, também já formados.

Para compreender o mecanismo de cristalização, observou-se que o tetrâmero é a melhor abordagem para o composto **1**. As ligações de hidrogênio mais energéticas se apresentam contidas no interior do tetrâmero. Isso reflete que o tetrâmero será sempre o primeiro arranjo formado e, após, têm-se as formações das demais interações.

Na Figura 41, observa-se que a etapa inicial se dá pela formação do tetrâmero, que contêm uma energia de -33,76 kcal mol^{-1}, decorrente da estabilização fornecida, principalmente pelas interações NH⋯O. Estes tetrâmeros se empilham paralelamente com um leve deslizamento entre eles, formando uma espécie de coluna, regidos por um conjunto de interações, que apresentam uma energia de estabilização de -24,32 kcal mol^{-1}, assim, demonstrando o crescimento 1D. O estágio II representa 40% das contribuições normalizadas NC + NG somente no primeiro empilhamento, demonstrando a importância do mesmo entre os tetrâmeros.

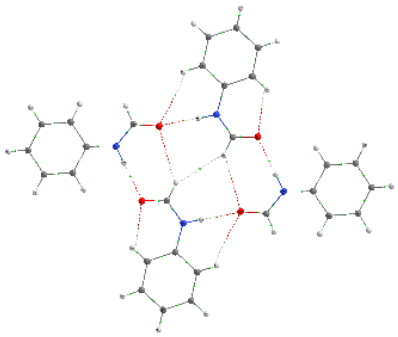
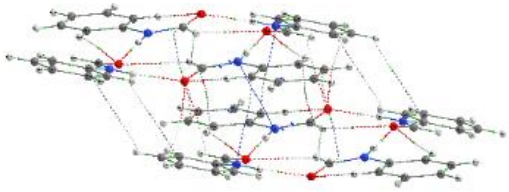
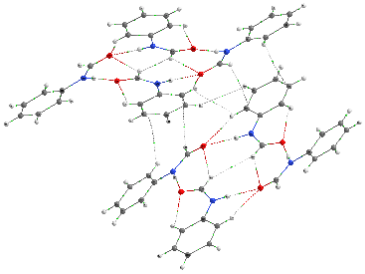
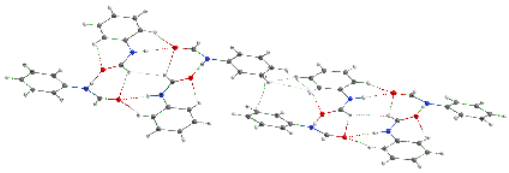
O estágio III pode ser visualizado como interações entre essas colunas inicialmente formadas, quase perpendicularmente, através de interações CH···π dos anéis aromáticos e com energias de -10,97 kcal mol^{-1} entre elas, originando a camada bidimensional. Após um giro de 90º na estrutura formada, é visto que, no estágio IV, ocorrem majoritariamente interações entre os hidrogênios dos anéis, do tipo CH···HC, nas quais as interações ocorrem lateralmente entre estes empilhamentos de colunas, levando à formação de toda a rede tridimensional do sólido cristalino.

Figura 41 - Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **1**.



Na Figura 43 é mostrando o estágio I regido pela formação do tetrâmero e seus respectivos caminhos de interações, com uma energia interna de -33,76 kcal mol^{-1}, sendo duas delas de -7,08 kcal mol^{-1} e duas de -6,55 kcal mol^{-1}. Já o estágio II é formado pelo empilhamento destes tetrâmeros com total de quinze interações entre os dímeros como N···π, π···π e CH ···π com energias de -2,89, -2,17 e -0,96 kcal mol^{-1}, respectivamente, levando a um total de -24,32 kcal mol^{-1} do dímero. Posteriormente, o estágio III é regido quase em sua totalidade por interações CH···π, com valores de aproximadamente 2 kcal mol^{-1}. Por fim, interações menos pronunciadas ocorrem no estágio IV, quando as pilhas de colunas interagem lateralmente através dos anéis aromáticos, apresentando dímeros com energias que variam de -1, -3 ou -4 kcal mol^{-1}.

Figura 42 - Dímeros de maior contribuição por estágio, referentes à proposta do mecanismo de cristalização para o composto **1** (tetrâmero).

Estágio I	Estágio II
M1 	M1···M2/M3 
Estágio III	**Estágio IV**
M1···M4/M5 	M1···M6/M7 

3.6.8. Considerações gerais sobre as propostas de mecanismos de cristalização

Após a vasta discussão em relação aos mecanismos de cristalização para a série das *N*-fenilamidas, abordando cada uma delas separadamente, foi possível observar algumas tendências em relação à formação dos cristais nessa série de compostos.

i. A *N*-fenilformamida (**1**) possui duas moléculas na sua unidade assimétrica (*E* e *Z*), podendo acarretar na escolha de investigar dois *clusters*, a partir de cada uma dessas moléculas, para compreender a formação do cristal. No entanto, devido às particularidades discutidas no texto, definiu-se de maneira categórica que a porção mínima a ser considerada como a molécula de referência M1 deve ser o tetrâmero formado através das interações de hidrogênio da molécula, quando o objetivo for estudar o mecanismo de formação do cristal.

ii. Em todos os casos, observou-se que a interação de hidrogênio NH···O apresenta alta relevância para a formação dos primeiros dímeros dessa série. Por suas características energéticas pontuais e direcionais, essa interação apresenta-se como um ponto de ancoragem para a formação inicial do cristal, com energias de estabilização de -2 a -7 kcal mol^{-1}.

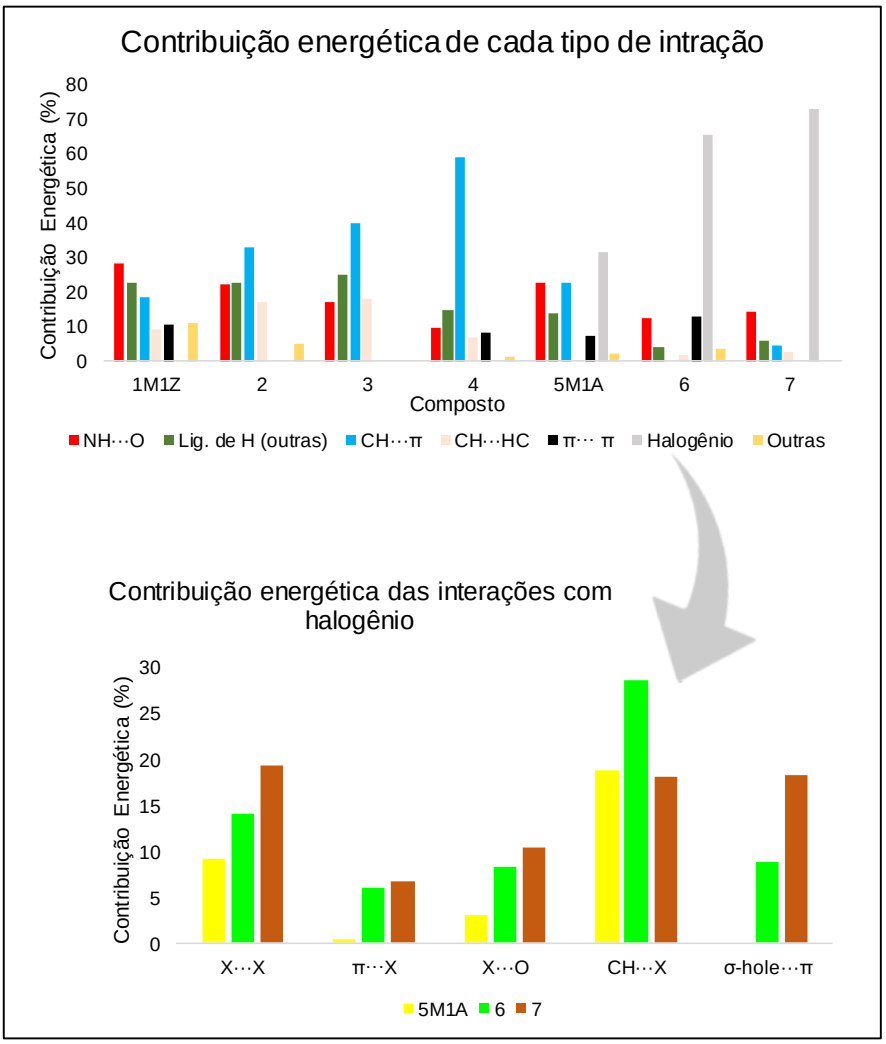
iii. Exceto para a estrutura **1**, os demais estágios de formação dos cristais tridimensionais, ocorrem, primeiramente, pela formação de fitas unidimensionais (1D), em seguida, com interações entre estas diversas fitas são formadas estruturas supramoleculares em duas dimensões (2D). Posteriormente, as últimas hierarquias levam à formação da rede cristalina tridimensional (3D). Os compostos **2** e **3** apresentaram somente dois estágios, pois os dados energéticos não levam grandes distinções entre etapas.

iv. Após a formação dos primeiros estágios, que representam os passos mais energéticos, têm-se uma contribuição maior do fator topológico. Ou seja, a maior parte dos dímeros apresentam-se com baixa energia de estabilização, no entanto, com considerável área de contato. Assim, a questão de complementariedade topológica torna-se dominante no empacotamento cristalino.

3.7. CONTRIBUIÇÃO ENERGÉTICA POR TIPOS DE INTERAÇÕES

Inicialmente, a complementaridade da análise por QTAIM e de cálculos de mecânica quântica para a quantificação das interações nos *cluster*s permitiu a utilização destes dados para propor os mecanismos de cristalização. É possível ainda fazer comparações da influência energética de cada tipo de interação na série de compostos (Figura 43). A intenção deste tópico é observar justamente as diferenças entre os *clusters*, com relação às mudanças ocasionadas pela presença dos diferentes substituintes.

Figura 43 - Representação da contribuição energética por tipo de interação para os compostos **1-7** e contribuição por interação para os compostos halogenados.



Na Figura 43 é apresentada a porcentagem das contribuições energéticas obtidas para cada *cluster*, separadas pelos tipos de interação observadas pela análise da QTAIM. Para o primeiro gráfico, tem-se a ligação de hidrogênio clássica NH···O, mostrada na cor vermelha, CH···π na cor azul, e CH···HC, na cor rosa. As ligações de hidrogênio, marcadas como outros, apresentadas na cor verde, compreendem interações do tipo CH···O e CH···N. Já a cor amarela, marcada como outras, compreende interações pouco expressivas do tipo N···N, N···π, O···π O···O, além daquelas entre halogênios, obtidas nos compostos **5**M1A, **6** e **7**, apresentadas na cor cinza. Por serem exclusivas destes compostos e de grande importância para seus respectivos *clusters*, são apresentadas separadamente no gráfico conjunto da Figura

43. Para as estruturas que apresentam duas conformações no cristal, foi utilizada a representação de apenas uma delas no gráfico, justamente por suas grandes similaridades.

Para o composto **1**M1Z, têm-se a ligação de hidrogênio NH···O como a mais pronunciada de todas, sendo esta, o tipo de interação que mais contribui para a estabilização do cluster. Os compostos **2** e **5**M1A também apresentam contribuição semelhante da NH···O, parecendo haver uma influência do tamanho do substituinte para a contribuição desta interação. Os menores valores são mostrados para o composto **6** e o **4**.

Olhando as demais ligações de hidrogênio (outras), representadas na cor verde, é notável que possuem maior influência, justamente nos *clusters* que possibilitam um maior número destas interações, através dos substituintes H, CH_3 e $C(CH_3)_3$. Vale salientar que, conforme varia o substituinte (na ordem H, CH_3, $C(CH_3)_3$ e Ph), também aumenta a porcentagem de interações CH···π, sendo o composto **4** aquele que possui mais interações deste tipo, apresentando um resultado esperado, devido ao fato de possuir dois sítios fenila nesta estrutura. As interações π···π, em preto, aparecem nos compostos **1**, **4**, e nos dois primeiros compostos com substituintes halogenados CF_3 e CCl_3 (**5** e **6**).

Nos três primeiros compostos, as interações CH···HC, que menos contribuíam para os primeiros estágios de formação do cristal, mostram uma alta relevância para estabilização total do sistema, mostrando que apesar de serem pouco energéticas, contribuem em grande número para os estágios posteriores.

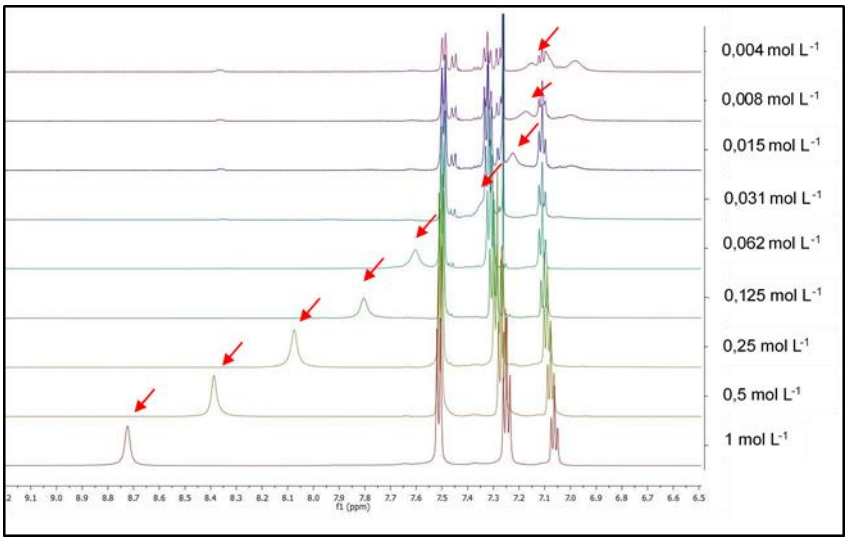
O segundo gráfico, em destaque na Figura 43, aprofunda os tipos de interações com halogênio que estão classificadas apenas como halogênio no primeiro gráfico. Ao comparar os compostos **5**M1A, **6** e **7**, obtêm-se informações importantes, de como as interações com halogênios se comportam dentro desses sistemas. A porcentagem das interações entre eles, X···X, aumenta na ordem F, Cl e Br. A mesma ordem é obtida para as interações X···O. Já as interações entre CH···X se mostraram equivalentes nos *cluster*s das moléculas com F e Br e mais presentes no *cluster* com Cl. Por fim, interações do tipo σ *hole*···π, aparecem mais no *cluster* com Br, o que é plausível, já que o σ-*hole* aumenta à medida que aumenta o tamanho do átomo, na ordem F, Cl e Br, e também não é verificado este tipo de interação para a estrutura **5**M1A, devido ao tamanho do átomo de flúor.

3.8. ESTUDO DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES EM SOLUÇÃO

Até esta parte da dissertação, foram abordados os empacotamentos e interações intermoleculares dos compostos **1-7** no estado sólido, através de dados topológicos e energéticos. Algumas destas interações investigadas no estado sólido, podem ser evidenciadas ainda em solução, mostrando que muitos destes arranjos supramoleculares ocorrem ainda em solução e são levados para o estado sólido.

A fim de se investigar estas interações em solução, experimentos de espectroscopia de RMN de ^{1}H foram realizados, para observar mudanças do deslocamento químico de alguns sinais, em relação à variação da concentração das soluções. Estas variações do deslocamento químico podem ser atribuídas a diferentes interações, que ocorrem em solução. Para os compostos desta dissertação, foram realizados estudos de variação do deslocamento químico em $CDCl_3$, variando as concentrações de 0,004 a 1 mol L^{-1}. A Figura 44, mostra como ocorre a variação do deslocamento químico do sinal do hidrogênio do grupo amida para o composto **2**.

Figura 44 - Aproximação do espectro de RMN de ^{1}H do composto **2** com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio da amida (N-H).

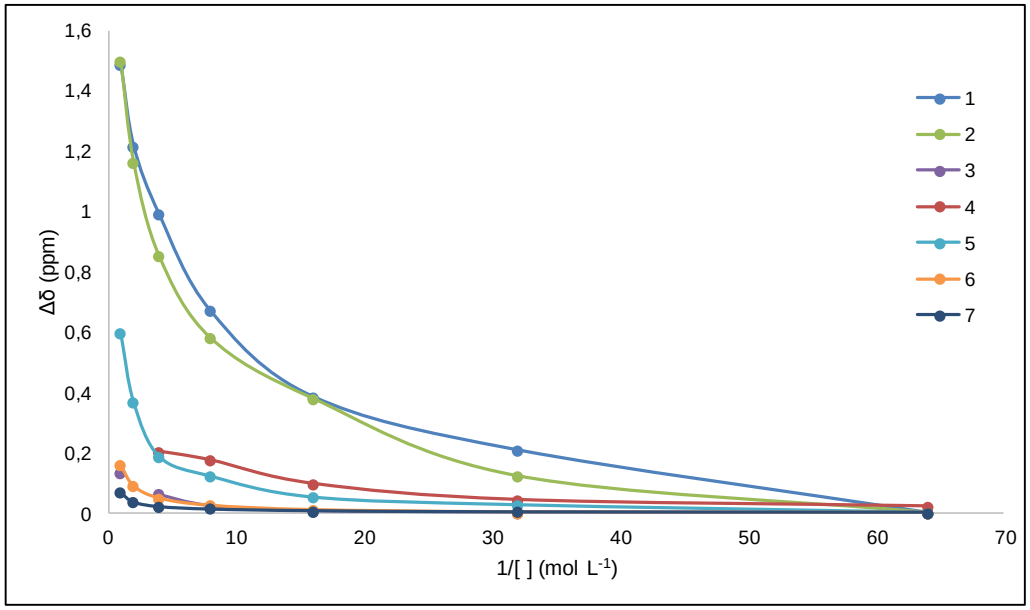


Analisando-se a aproximação do espectro do composto **2**, percebe-se que ocorre uma blindagem do hidrogênio da amida (N-H) com a diminuição da concentração, o que pode caracterizar o rompimento das ligações de hidrogênio em solução. Quando ocorre a formação da ligação de hidrogênio, o hidrogênio sofre influência do oxigênio, um átomo mais eletronegativo, que atrai os elétrons do

hidrogênio e diminui a densidade eletrônica em torno deste, fazendo com que este sofra mais a influência do campo magnético do aparelho. Quando ocorre o rompimento da ligação de hidrogênio, a nuvem eletrônica se aproxima novamente do átomo de hidrogênio, fazendo com que sofra menos a influência do campo magnético, levando a deslocamentos químicos menores. Devido às grandes energias das ligações hidrogênios dos grupamentos amida, com foi visto anteriormente, esses são tidos como bons modelos para este estudo supramolecular em solução.

A Figura 45 mostra a variação do deslocamento químico para o hidrogênio da amida em função da concentração para todos os compostos. Os maiores deslocamentos são observados para os compostos **1** e **2**. Para o composto **4**, não foi possível observar a variação do deslocamento químico em concentrações mais altas, devido a sua baixa solubilidade em $CDCl_3$.

Figura 45 - Variação do deslocamento químico em função da concentração para o hidrogênio da amida dos compostos **1-7**.



A partir dos experimentos realizados, foram obtidos os valores das constantes de associação (K_a) para os compostos. Esta associação é relacionada com os dímeros que possuem a ligação de hidrogênio NH···O, ou seja, dímeros formados no primeiro estágio do mecanismo de cristalização, conforme foi discutido no item 3.6 desta dissertação. A Figura 46 mostra como é a curva da associação pelo aumento da concentração para o composto **2**, estando as demais curvas presentes no Anexo

III. Já a Tabela 15 exibe as constantes de associação para a ligação de hidrogênio formada entre os grupamentos amida. Os valores de K_a foram calculados a partir da Eq. 9, apresentada na parte da revisão da literatura desta dissertação.

Figura 46 - Curva do $\Delta\delta$ (ppm) pela variação da concentração (mol L^{-1}) para o composto **2**, como exemplo.

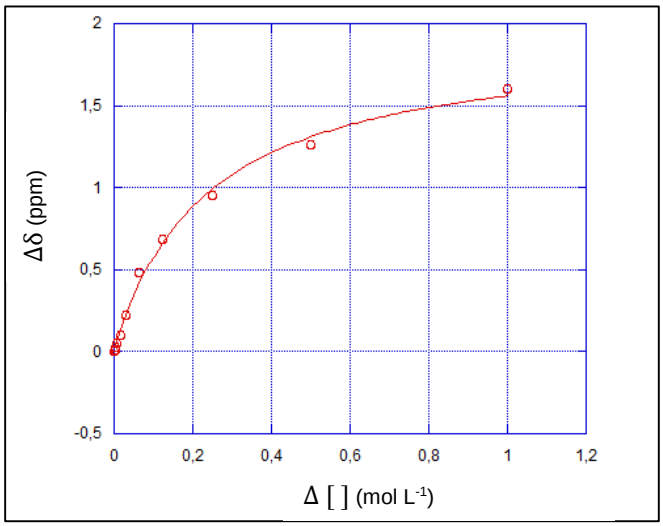


Tabela 15 - Constantes de associação (K_a) dos compostos **1**-**7**.

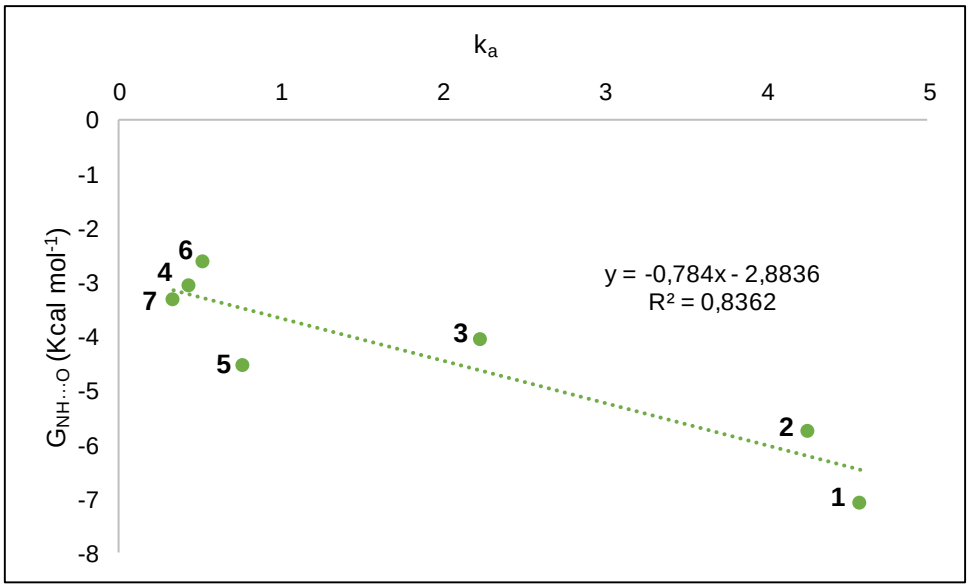
Composto	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
K_a	4,58	4,25	2,23	0,42	0,76	0,51	0,33

Comparando os valores de K_a para os compostos **1**-**7** (Tabela 15), percebe-se uma relação do tamanho do substituinte com a constante de associação: quanto maior é o volume do substituinte, menor é a constante de associação. Isto ocorre, provavelmente, devido ao impedimento estérico, que dificulta a aproximação das moléculas, diminuindo a velocidade com que elas se arranjam em solução. Através dos dados energéticos mostrados anteriormente, nos compostos onde a contribuição da ligação NH···O é menor, outros tipos de interações acabam se sobressaindo e assumem maior influência no empacotamento cristalino do composto.

Uma proposta aqui apresentada é correlacionar a constante de associação (K_a) com a energia da ligação de hidrogênio ($G_{NH\cdots O}$), obtida por cálculos de mecânica quântica (DFT e QTAIM), apresentados anteriormente nas abordagens que envolviam

as energias de estabilização dos *clusters*. Vale ressaltar que, até o momento, não foram encontrados relatos na literatura correlacionando diretamente a força da ligação de hidrogênio (teórico) com a constante de associação em solução (experimental). A Figura 47 mostra o gráfico de correlação entre K_a e ($G_{NH\cdots O}$) para os compostos **1**-**7**.

Figura 47 - Gráfico da correlação entre K_a e energia da ligação de hidrogênio ($G_{NH\cdots O}$) para os compostos **1**–**7**.



Analisando a correlação da Figura 47, percebe-se uma tendência (R^2 = 0,83) entre a energia envolvida na ligação de hidrogênio (NH⋯O), obtida do composto no estado sólido a partir dos cálculos de mecânica quântica e a constante de associação (K_a) obtida em solução, indicando que, ainda em solução, as interações mais energéticas podem ser visualizadas através da técnica de RMN de ^{1}H.

Este resultado demonstra que pode existir uma relação direta entre energia de interação e constante de associação, onde, apenas com o estudo em solução pode-se predizer a força de uma dada interação. Deste modo, a utilização de dados teóricos e experimentais, tanto no estado sólido como em solução, podem se corroborar no campo da química supramolecular, para o entendimento da autoassociação das moléculas.

4. CONCLUSÕES

A utilização das *N*-fenilamidas como modelos para um estudo dentro da área da química supramolecular proporcionou um trabalho relevante. Tanto a abordagem envolvendo o *cluster* supramolecular no estado sólido, como o estudo das interações em solução se apresentaram importantes e complementares.

Com o intuito de obter uma série completa, um cristal inédito na literatura para o composto *N*-feniltrifluoracetamida foi obtido. A utilização do *cluster* para delimitar a menor porção a ser estudada, se mostrou imprescindível. Através dele, foi verificado que para os compostos **1-7**, diferentes NCM's foram encontrados, sendo eles 14, 15 ou 16 moléculas na primeira esfera de coordenação, dependendo dos substituintes.

Cálculos de mecânica quântica com nível de teoria ωB97XD/cc-Pvdz foram aplicados às estruturas, juntamente com o Poliedro de Voronoi–Dirichlet, através do programa ToposPro e a análise da QTAIM, para a obtenção dos dados energéticos e topológicos. As estruturas **1** e **5**, com duas moléculas na unidade assimétrica, apresentaram valores muito similares entre si. Comparando as demais estruturas, significantes diferenças de empacotamento, energias e topologia foram verificadas. De um modo geral, os dímeros mais energéticos para todos os compostos são acompanhados de grandes energias de estabilização, regidos pela ligação de hidrogênio NH···O. Nestes primeiros dímeros a área de contato representou metade do valor da energia (exceto para os compostos **2** e **4**), mostrando ser o parâmetro energético, o mais importante na formação dos dímeros iniciais. Contudo, nos dímeros menos energéticos, existiu uma inversão, e a topologia passou a exercer uma maior influência.

Após a obtenção destes dados e a normalização dos mesmos, foi possível propor mecanismos de cristalização. O estágio inicial apresentou forte influência da ligação NH···O, já que fitas 1D foram obtidas. O estágio II, estaria relacionado à interação destas fitas em solução, guiados pelas demais interações, seguido do crescimento 3D, direcionados pelas interações menos pronunciadas. As forças destas ligações de hidrogênio NH···O variaram de 2 a 7 kcal mol^{-1}, sendo a mais estabilizante, para o composto **1**. É justamente a importância dessa ligação para o composto **1** que faz com que ele apresentasse um mecanismo diferente dos demais, mostrando um tetrâmero com complementariedade pelas conformações Z e E, regidos pelas ligações de hidrogênio. O composto **4** apresentou grande influência de interações do tipo

CH···π, devido à presença de dois sítios fenila. Já as interações envolvendo os halogênios, mostraram dependência do número de interações pelo aumento do tamanho do átomo. A presença de interações através do *σ-hole* dos halogênios, que possuem grande visão na literatura, se mostrou na ordem F < Cl < Br, também relacionado ao tamanho do átomo.

Apesar de mudanças apenas em um local do substituinte na série e de se tratarem de compostos orgâncios relativamente pequenos, os compostos apresentaram mecanismos de cristalização diferentes. Alguns estágios, como o I, normalmente seguem a mesma ordem (formação de fitas), mas com arranjos espaciais diferentes das moléculas, dentro destas mesmas fitas. Os mecanismos mais próximos foram dos compostos **6** e **7**, onde ocorre uma inversão das pilhas no último estágio, e o que foge à formação das fitas foi o tetrâmero do composto **1**.

Interações em solução também foram observadas e o monitoramento da variação do deslocamento químico pela concentração possibilitaram a obtenção das constantes de associação em solução. Como uma proposta inovadora, a correlação do K_a com a energia da interação NH···O ($G_{NH\cdots O}$), mostraram uma tendência na correlação dos dados (R^2 = 0,83). Sendo assim, através dos dados teóricos e experimentais, já em solução pode-se ter uma informação a respeito da força da ligação de hidrogênio NH···O.

5. PERSPECTIVAS PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Como perspectivas para continuidade do trabalho apresentado, pode-se mencionar os seguintes itens:

i. Estudar a heteroassociação em amidas, visando a formação de cocristais que possibilitem investigações acerca do seu empacotamento cristalino, a fim de se comparar com os dados de seus coformadores. Explicar que fatores regem a formação de cocristais e monocristais nas amidas.

ii. Expandir o estudo comparativo entre a associação das moléculas em solução, corroborando dados teóricos.

iii. Síntese de novos modelos de amidas contendo heterociclos, com a finalidade de estudar a influência dos heterocilos na autoassociação ou heteroassociação de amidas.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. EQUIPAMENTOS

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C, foram registrados no Espectrômetro BRUKER AVANCE III 600 (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C). Os dados foram obtidos em tubos 5 mm, à temperatura de 297K, concentrações de 1 a 0,003 mol L^{-1} em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente, utilizando tretrametilsilano (TMS) como referência interna. Largura de pulso de 11,70 µs para ^{1}H e 11,20 µs para ^{13}C; número de varreduras foi de 4 a 32 para ^{1}H e de 32 a 4096 para ^{13}C. Os parâmetros utilizados nos experimentos foram, para experimentos de ^{1}H e ^{13}C: número de pontos no domínio do tempo (TD) = 65536; resolução do fid (FIDRES) = 0.366798 (^{1}H) e 1.100393 (^{13}C); tamanho real do espectro (SI) = 65536 (^{1}H) e 32768(^{13}C); janela espectral (swh) = 12019.230 Hz (^{1}H) e 36057.691 Hz (^{13}C).

6.1.2. Difratometria de raios X

A coleta de dados para a análise estrutural cristalina e molecular do composto **5** por difração de raios X em monocristal foi realizada em um Difratômetro Bruker D8 VENTURE com detector de Bruker Photon CMOS (radiação de MoKα: λ = 0.71073 Å) (BRUKER, 2010) até uma resolução de $(\sin\theta/\lambda)_{max}$= 0.60 $Å^{-1}$, à temperatura de 293K.

A estrutura foi resolvida com SHELXS-2013 (SHELDRICK, 2008), usando métodos diretos e refinado com SHELXL-2013 em F^2 para todas as reflexões. Os átomos não hidrogenóides foram refinados usando parâmetros de deslocamento anisotrópicos. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas para posições idealizadas.

Para a análise e elaboração das representações gráficas, foi utilizado o programa ORTEP3 (FARRUGIA, 1997), que demostra o arranjo espacial dos átomos e suas respectivas direções de vibração térmica, mediante a construção de elipsóides que descrevem a probabilidade dos átomos se encontrarem numa dada região média. Para todos os compostos, foram utilizadas elipsóides com vibração térmica de 50% de probabilidade.

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-D 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 ωB97XD/cc-pVDZ e redução do erro de sobreposição do conjunto de bases (BSSE), através do método *counterpoise* (BOYS; BERNARDI, 1970).

6.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS

6.2.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade P.A. e/ou purificados segundo procedimentos utilizados no laboratório (PERRIN; ARMAREGO, 1988).

6.2.2. Técnicas de síntese

N-fenilformamida (**1**): Seguindo como modelo o procedimento experimental adaptado da literatura, (BHANAGE et al., 2011) 1 mmol de anilina foi adicionado juntamente com 2 mmol de ácido fórmico 88% a um balão fechado, sem adição de solvente. Deixou-se a mistura sob agitação a 60ºC por 3 horas. Depois de completado o tempo reacional, a mistura foi diluída em clorofórmio e lavada com água destilada (2 x 10 mL). Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado em evaporador rotatório à pressão reduzida, levando a um produto que foi purificado por recristalização em hexano. O rendimento final do composto **1** purificado foi 25%.

N-fenilamidas **2-6**: Para a síntese dos compostos **2-6** uma mesma metodologia de síntese foi utilizada (DARVESH et al., 2006). Procedeu-se com uma solução resfriada por um banho de gelo contendo 1 mmol de anilina e 1,2 mmol de trietilamina diluídos em diclorometano (5 mL). Posteriormente, os respectivos agentes acilantes, apresentados no **Esquema 1** da parte de apresentação e discussão de resultados, também diluídos em diclorometano, foram adicionados lentamente à solução. Esta

ficou sob agitação de 2 a 4 horas, dependendo do composto, sendo acompanhado o desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD) até que toda a anilina tivesse reagido. Depois de completado o tempo reacional, a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 5 mL), com solução aquosa de ácido clorídrico 10% (1 x 5 mL) e com água destilada (1x 5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado em evaporador rotatório à pressão reduzida, levando ao produto bruto. Todos os produtos foram recristalizados a frio, utilizando hexano como solvente, exceto para o composto **4,** no qual foi utilizado etanol a quente para a recristalização. Os rendimentos se mostraram satisfatórios, variando de 70% até 99% e foram exibidos especificamente para cada composto no Esquema 1.

N-feniltribromoacetamida **(7)**: O composto **7** foi sintetizado com adaptação da literatura, (GRISHINA et al., 1985) através do qual 1 mmol de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) diluída em clorofórmio (5 mL), foi adicionada lentamente a uma mistura de quantidades igualmente equimolares de anilina e ácido tribromoacético, sob banho de gelo e agitação magnética. Após 3 horas de tempo reacional, o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando clorofórmio como eluente. O rendimento do composto **7** purificado foi de 21%.

6.3. METODOLOGIA PARA CRISTALIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

São descritos, neste tópico, as metodologias e detalhes para a obtenção dos sólidos cristalinos apresentados no trabalho.

6.3.1. Difusão de vapor

Baseia-se na saturação líquido-vapor de um solvente com uma quantidade de amostra diluída e um frasco separado contendo um antissolvente, ambos hermeticamente fechados.

Composto **5**: cerca de 20 mg de amostra foram dissolvidos em um vial de 1 mL em clorofórmio, este vial aberto foi colocado dentro de um frasco maior. Dentro deste frasco externo foi adicionado hexano e, posteriormente, foi lacrado, para que o hexano evaporasse lentamente e se difundisse no clorofórmio, diminuindo polaridade do meio

e forçando a cristalização do composto. Após 2 semanas, cristais com boa qualidade foram obtidos e coletados para a difração por raios X.

6.3.2. Evaporação lenta

Esta técnica consiste na solubilização dos compostos em solventes puros ou mistura de solventes. Deixa-se evaporar o solvente, até que com a saturação da solução ocorra, levando à formação de cristais. O tempo para a formação destes varia bastante com os compostos e os solventes utilizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A.; et al. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1619–1636, 2011.

BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.

BERNÁ, J.; ALAJARÍN, M.; MARTÍNEZ-ESPÍN, J. S.; et al. Dampened circumrotation by CH···π interactions in hydrogen bonded [2]rotaxanes. **Chemical Communications**, v. 48, n. 45, p. 5677, 2012.

BERNA, J.; MARTINEZ-CUEZVA, A.; LOPEZ-LEONARDO, C.; BAUTISTA, D.; ALAJARIN, M. Stereocontrolled Synthesis of β-Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 28, p. 8726–8729, 2016.

BHANAGE, B. M.; DHAKE, K. P.; TAMBADE, P. J.; SINGHAL, R. S. An efficient, catalyst- and solvent-free N -formylation of aromatic and aliphatic amines. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 4, n. 2, p. 151–157, 2011.

BLATOV, V. A. Voronoi-dirichlet polyhedra in crystal chemistry: theory and applications. **Crystallography Reviews**, v. 10, n. 4, p. 249–318, 2004.

BLATOV, V. A.; PROSERPIO, D. M. ToposPro program package for multipurpose crystallochemical analysis. , 2016.

BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO, D. 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.

BRAGG, W. H. The Structure of Organic Crystals. **Proceedings of the Physical Society of London**, v. 34, p. 33–50, 1921.

BRUKER. APEX 2, SAINT, SADABS and XSHELL. , 2010.

CLARK, T.; HENNEMANN, M.; MURRAY, J. S.; POLITZER, P. Halogen bonding: the σ-hole. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 2, p. 291–296, 2007.

CONNORS, K. A. **Binding constants: The measurement of molecular complex stability**. New York: John Wiley & Sons, 1987.

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

DARVESH, S.; MCDONALD, R. S.; DARVESH, K. V.; et al. On the active site for hydrolysis of aryl amides and choline esters by human cholinesterases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 13, p. 4586–4599, 2006.

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

DESIRAJU, G. R. A bond by any other name. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 50, n. 1, p. 52–59, 2011.

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

DESIRAJU, G. R.; HATHWAR, V. R.; THAKUR, T. S.; ROW, T. N. G. Transferability of Multipole Charge Density Parameters for Supramolecular Synthons: A New Tool for Quantitative Crystal Engineering. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 2, p. 616–623, 2011.

DHAKE, K. P.; TAMBADE, P. J.; SINGHAL, R. S.; BHANAGE, B. M. An efficient, catalyst- and solvent-free N -formylation of aromatic and aliphatic amines. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 4, n. 2, p. 151–157, 2011.

FARRUGIA, L. J. ORTEP -3 for Windows - a version of ORTEP -III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, n. 5, p. 565–565, 1997.

FISCHER, W.; KOCH, E. Geometrical packing analysis of molecular compounds. **Zeitschrift fur Kristallographie - New Crystal Structures**, v. 150, n. 1–4, p. 245–260, 1979.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; et al. Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. , 2010.

GOWDA, B. T.; DOU, S.; PAULUS, H.; WEISS, A. The Bond N-Cl. Crystal Structures and 35Cl NQR of N-Chloro-N-Phenyl-2-chloroacetamide, N-Chloro-N-phenyl-2,2-dichloroacetamide, N-Chloro-N-phenyl-2,2,2-trichloroacetamide, and N-Phenyl-2,2,2-trichloroacetamide. **Zeitschrift für Naturforschung A**, v. 49, n. 12, p. 1136–1144, 1994.

GOWDA, B. T.; FORO, S.; SUCHETAN, P. A.; FUESS, H. 2,2,2-Tribromo- N -phenylacetamide. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online**, v.

65, n. 9, p. o2226–o2226, 2009.

GOWDA, B. T.; PAULUS, H.; SVOBODA, I.; FUESS, H. Structural Studies on N-(Phenyl)-2,2,2-trimethyl-acetamide, N-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2,2,2-trimethyl-acetamide and N-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2,2,2-trichloro-acetamide, 2,4,6-X3C6H2NH-CO-CY3 (X = H or CH3; Y = CH3 or Cl). **Zeitschrift für Naturforschung A**, v. 62, n. 5–6, p. 331–337, 2007.

GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding? **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2597–2625, 2011.

GRISHINA, A. D.; VANNIKOV, A. V; DEGUTIS, Y. A.; MYADYAKSHENE, G. S. Synthesis of tribromoacetanilides and their photochemical activity. **Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science**, v. 34, n. 4, p. 757–760, 1985.

GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge structural database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.

HEAD-GORDON, M.; CHAI, J.-D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615, 2008.

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

JOHANSSON, A.; KOLLMAN, P.; ROTHENBERG, S.; MCKELVEY, J. Hydrogen bonding ability of the amide group. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 12, p. 3794–3800, 1974.

KEITH, T. A. AIMAll (Version 14.11.23), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2014 (aim.tkgristmill.com). , 2014.

KITAIGORODSKY, A. I. Molecular crystals and molecules. **Materials Research Bulletin**, v. 9, n. 2, p. 199–200, 1974.

KOROTKOVA, E. I.; KRATOCHVÍL, B. Pharmaceutical Cocrystals. **Procedia Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 473–476, 2014.

LEHN, J.-M. Supramolecular Chemistry: Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices(Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.

MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; et al. Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied**

Crystallography, v. 41, n. 2, p. 466–470, 2008.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MARTINS, A. C. L.; 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, M. A. P.; MEYER, A. R.; TIER, A. Z.; 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.

METRANGOLO, P.; CAVALLO, G.; MILANI, R.; et al. The Halogen Bond. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 2478–2601, 2016.

NISHIO, M.; UMEZAWA, Y.; HONDA, K.; TSUBOYAMA, S.; SUEZAWA, H. CH/π hydrogen bonds in organic and organometallic chemistry. **CrystEngComm**, v. 11, n. 9, p. 1757, 2009.

OMONDI, B.; FERNANDES, M. A.; LAYH, M.; LEVENDIS, D. C. Cocrystal of cis - and trans - N -phenylformamide. **Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications**, v. 64, n. 3, p. o137–o138, 2008.

PATTABIRAMAN, V. R.; BODE, J. W. Rethinking amide bond synthesis. **Nature**, v. 480, n. 7378, p. 471–479, 2011.

PERRIN, D. D. .; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3rd ed. New York: Pergamon Press, 1988.

RAYMOND, K. N.; BROWN, C. J.; TOSTE, F. D.; BERGMAN, R. G. Supramolecular Catalysis in Metal-Ligand Cluster Hosts. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 9, p. 3012–3035, 2015.

SANDERS, J. K. M.; HUNTER, C. A. The nature of .pi.-.pi. interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 14, p. 5525–5534, 1990.

SARKHEL, S.; DESIRAJU, G. R. N-H…O, O-H…O, and C-H…O hydrogen bonds in protein-ligand complexes: Strong and weak interactions in molecular recognition. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 54, n. 2, p. 247–259, 2003.

SCHALLEY, C. A. **Analytical Methods in Supramolecular Chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.

SHISHKIN, O. V.; DYAKONENKO, V. V.; MALEEV, A. V.; SCHOLLMEYER, D.; VYSOTSKY, M. O. Columnar supramolecular architecture of crystals of 2-(4-

Iodophenyl)-1,10-phenanthroline derived from values of intermolecular interaction energy. **CrystEngComm**, v. 13, n. 3, p. 800–805, 2011.

SPINGLER, B.; SCHNIDRIG, S.; TODOROVA, T.; WILD, F. Some thoughts about the single crystal growth of small molecules. **CrystEngComm**, v. 14, n. 3, p. 751–757, 2012.

STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48–76, 2002.

STUPP, S. I.; PALMER, L. C. Supramolecular Chemistry and Self-Assembly in Organic Materials Design. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 1, p. 507–518, 2014.

THORDARSON, P. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, n. 3, p. 1305–1323, 2011.

WANG, H.; WANG, J.-L.; XU, J.-S.; 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.

WHEELER, S. 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.

ZOU, J.-W.; HUANG, M.; HU, G.-X.; JIANG, Y.-J. Toward a uniform description of hydrogen bonds and halogen bonds: correlations of interaction energies with various geometric, electronic and topological parameters. **RSC Adv.**, v. 7, n. 17, p. 10295–10305, 2017.

ANEXO I – Espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C

Figura 48 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilformamida (**1**) em $CDCl_3$.

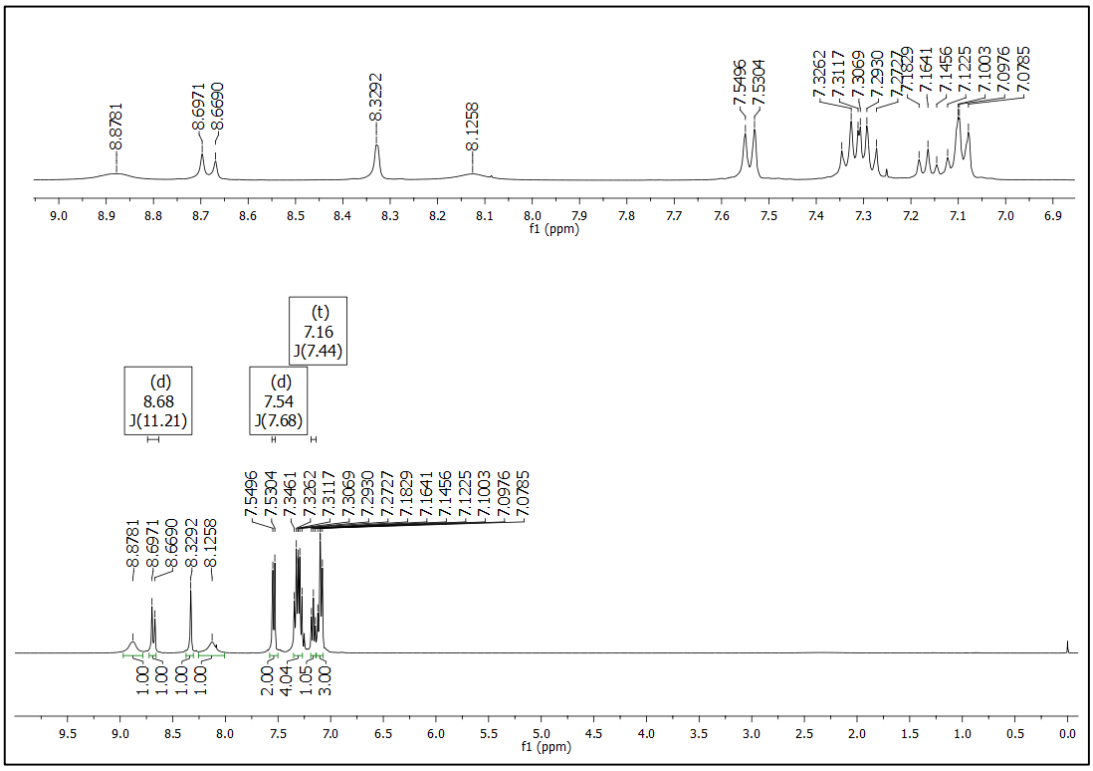


Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilformamida (**1**) em $CDCl_3$.

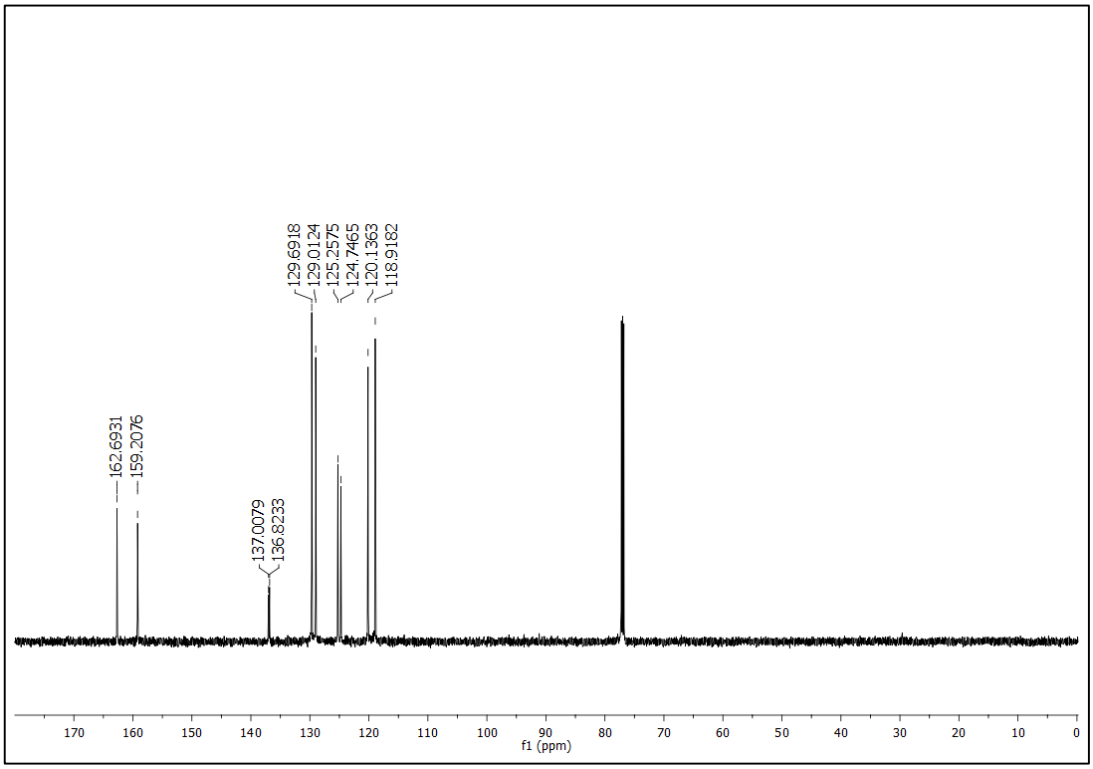


Figura 50 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear HMBC (^{1}H-^{13}C) do composto *N*-fenilformamida (**1**) em $CDCl_3$.

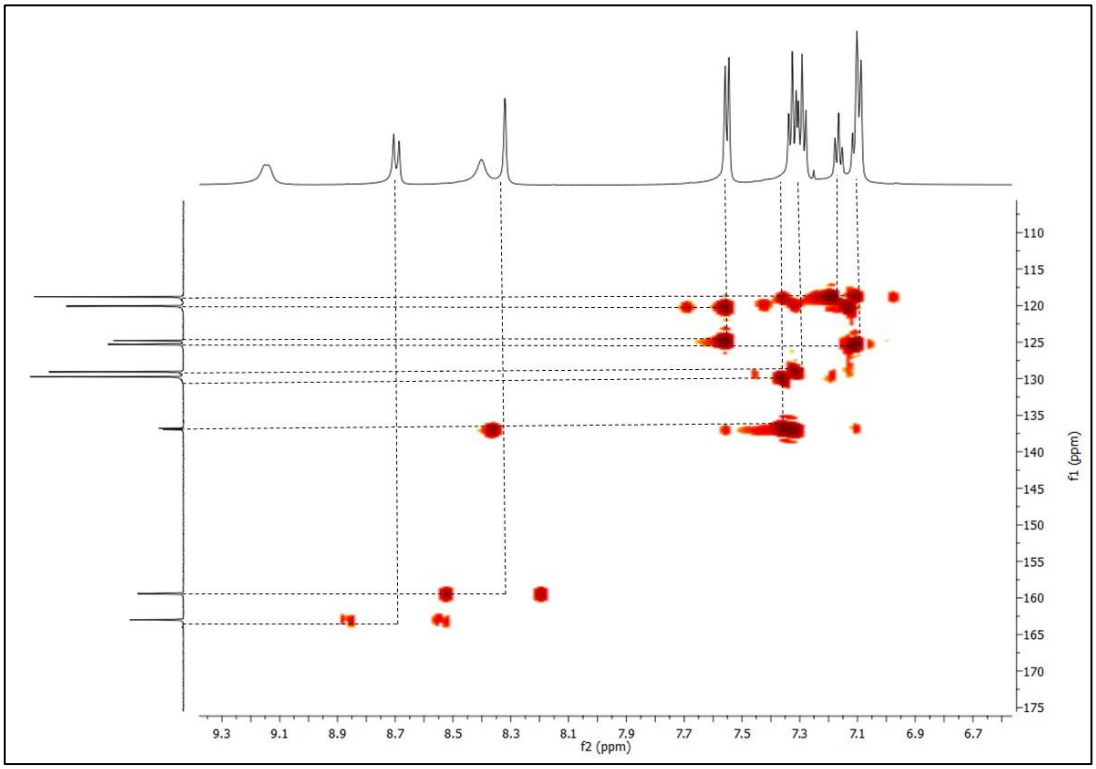


Figura 51 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear HSQC (^{1}H-^{13}C) do composto *N*-fenilformamida (**1**) em $CDCl_3$.

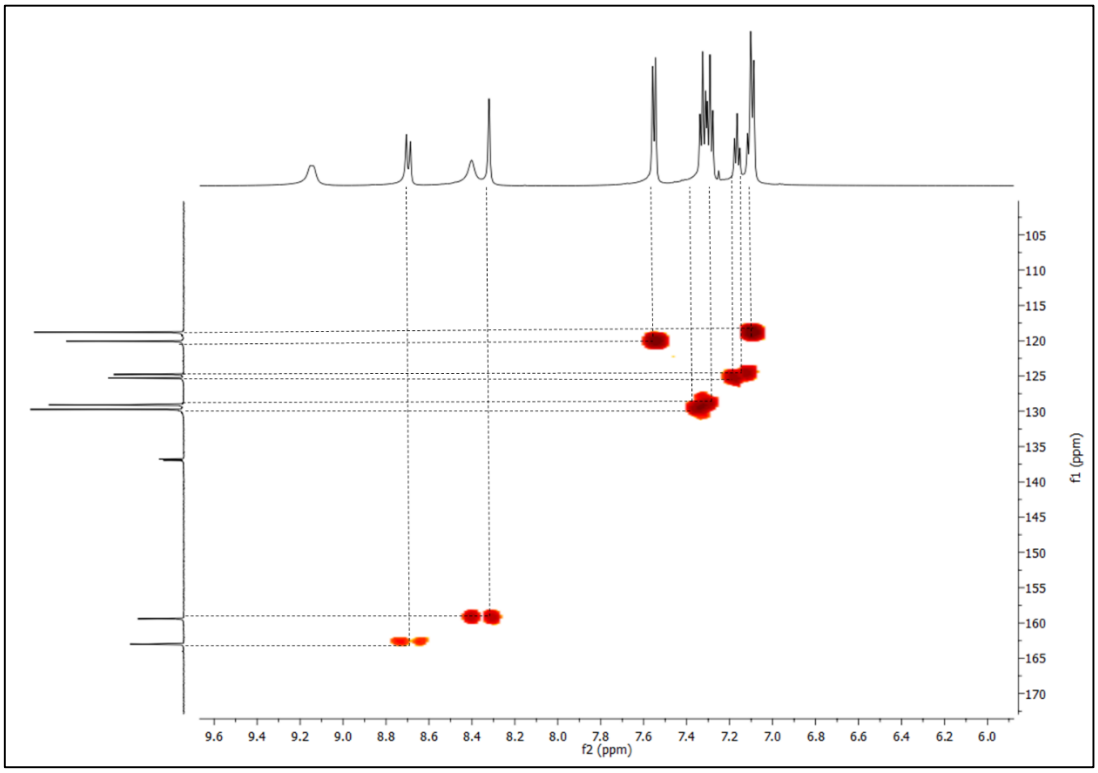


Figura 52 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilacetamida (**2**) em $CDCl_3$.

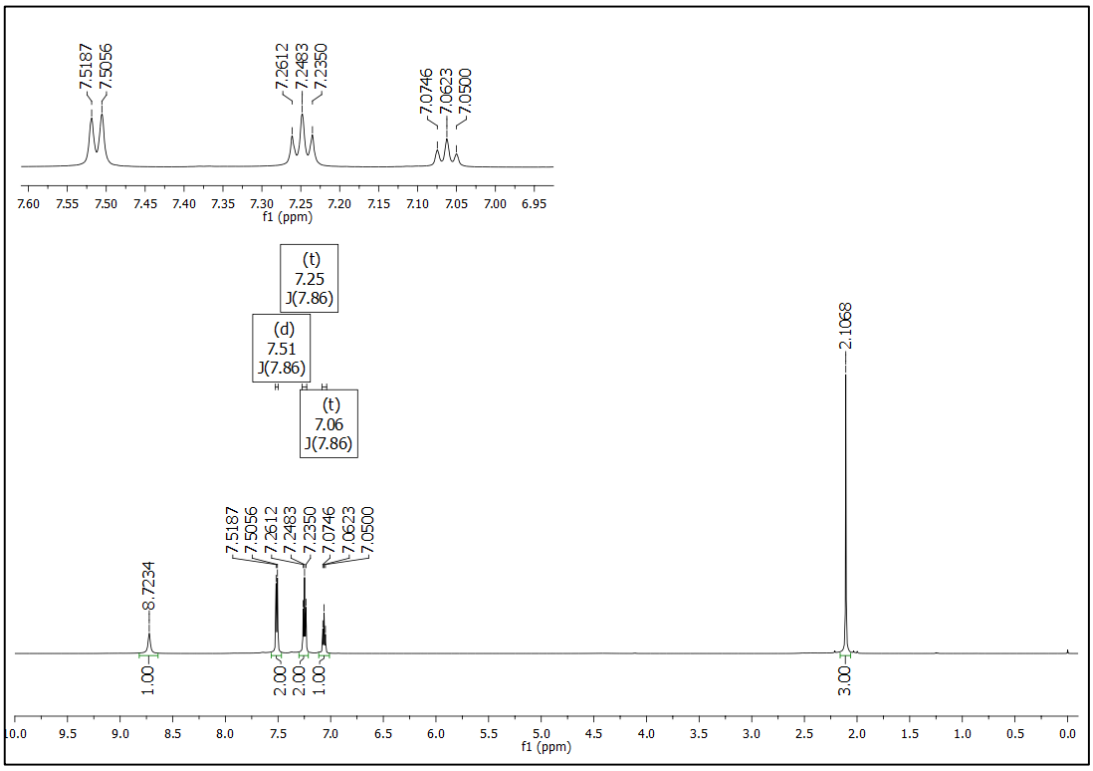


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilacetamida (**2**) em $CDCl_3$.

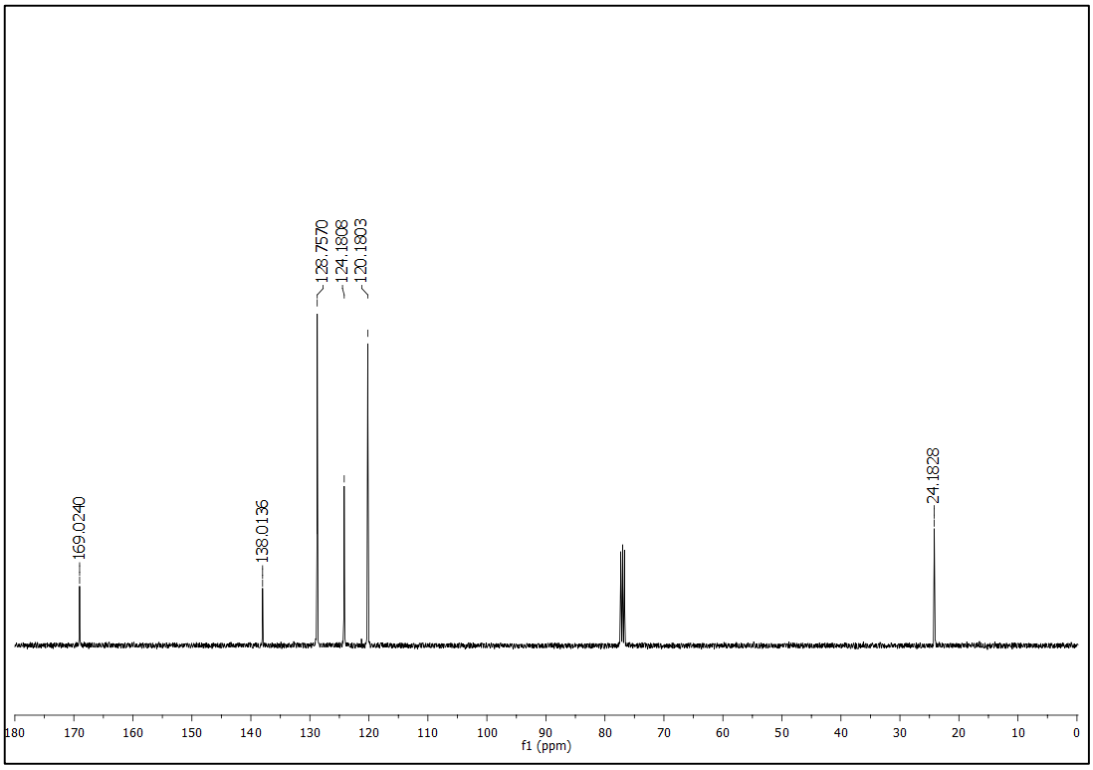


Figura 54 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilpivalamida (**3**) em $CDCl_3$.

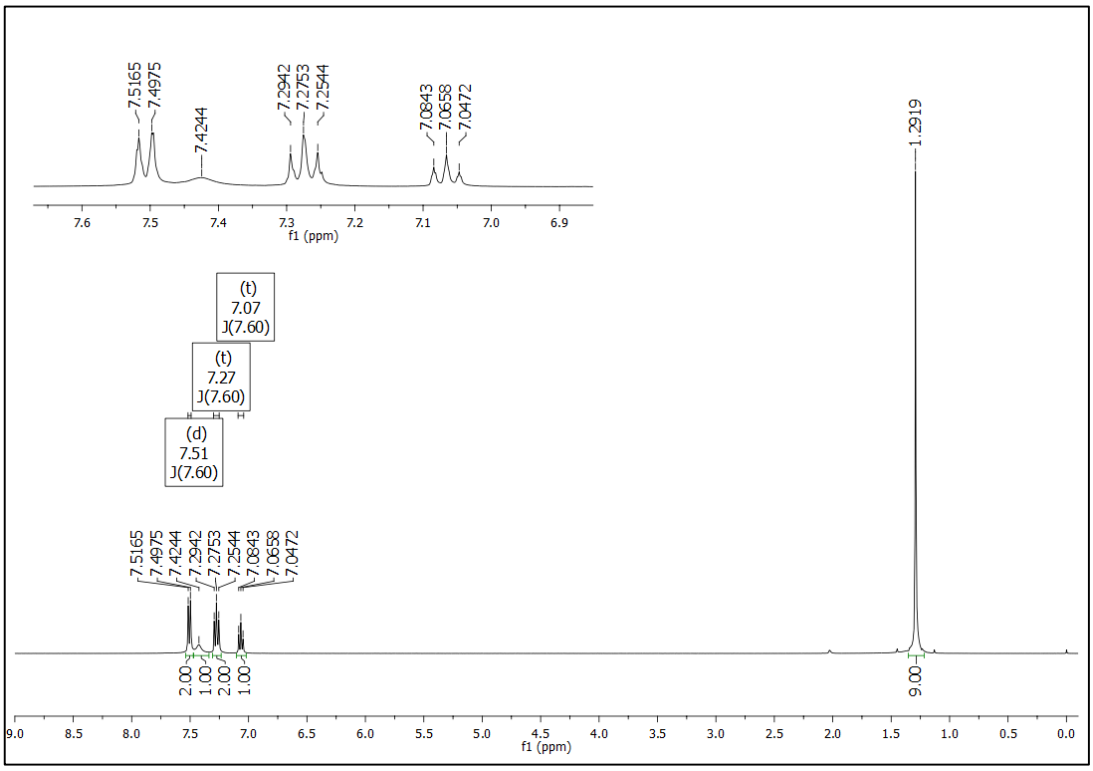


Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilpivalamida (**3**) em $CDCl_3$.

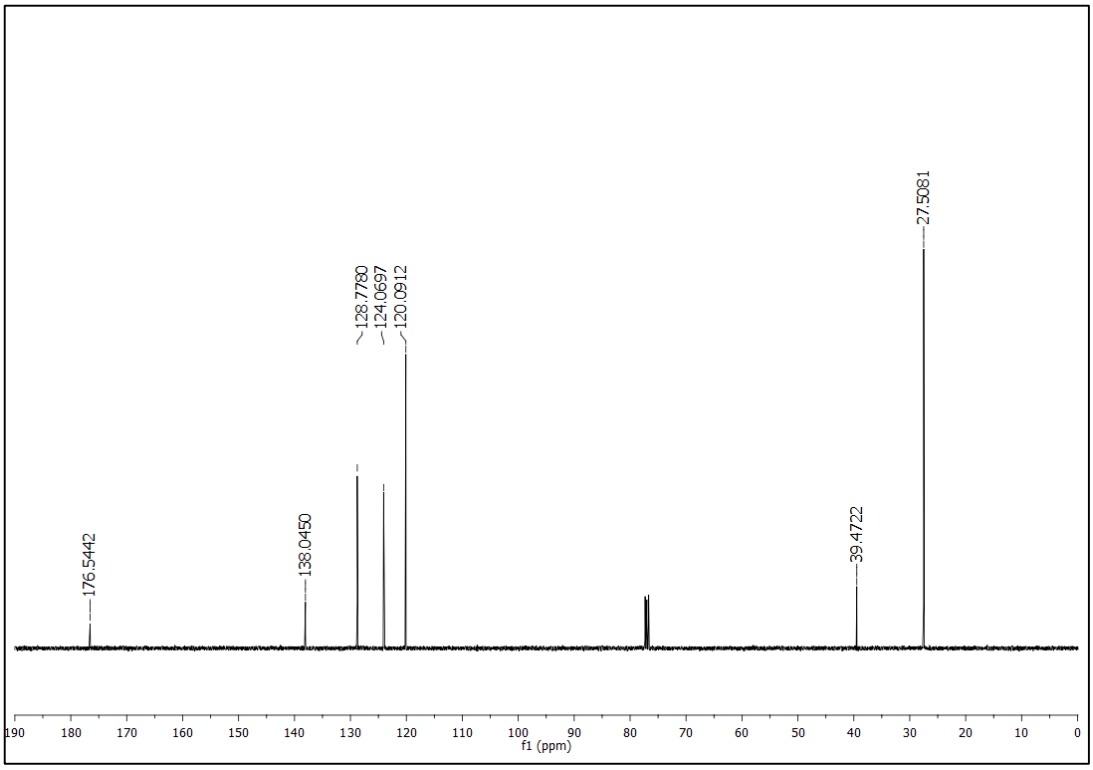


Figura 56 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-fenilbenzamida (**4**) em DMSO-d_6.

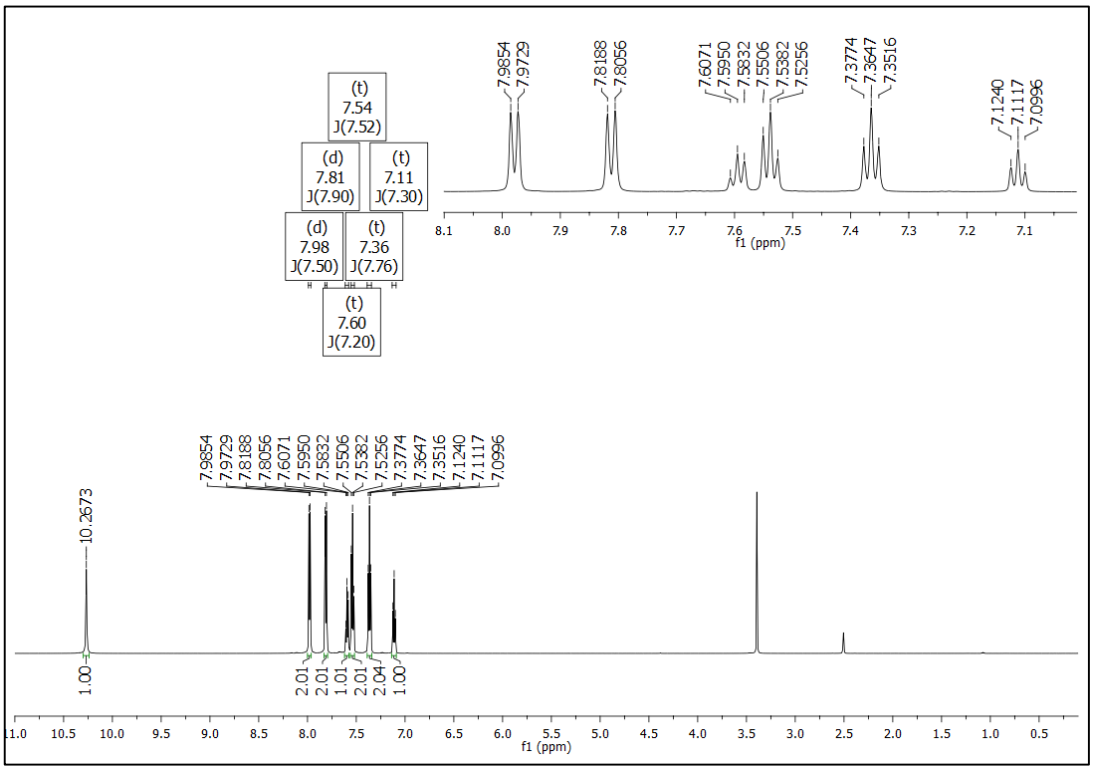


Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-fenilbenzamida (**4**) em DMSO-d_6.

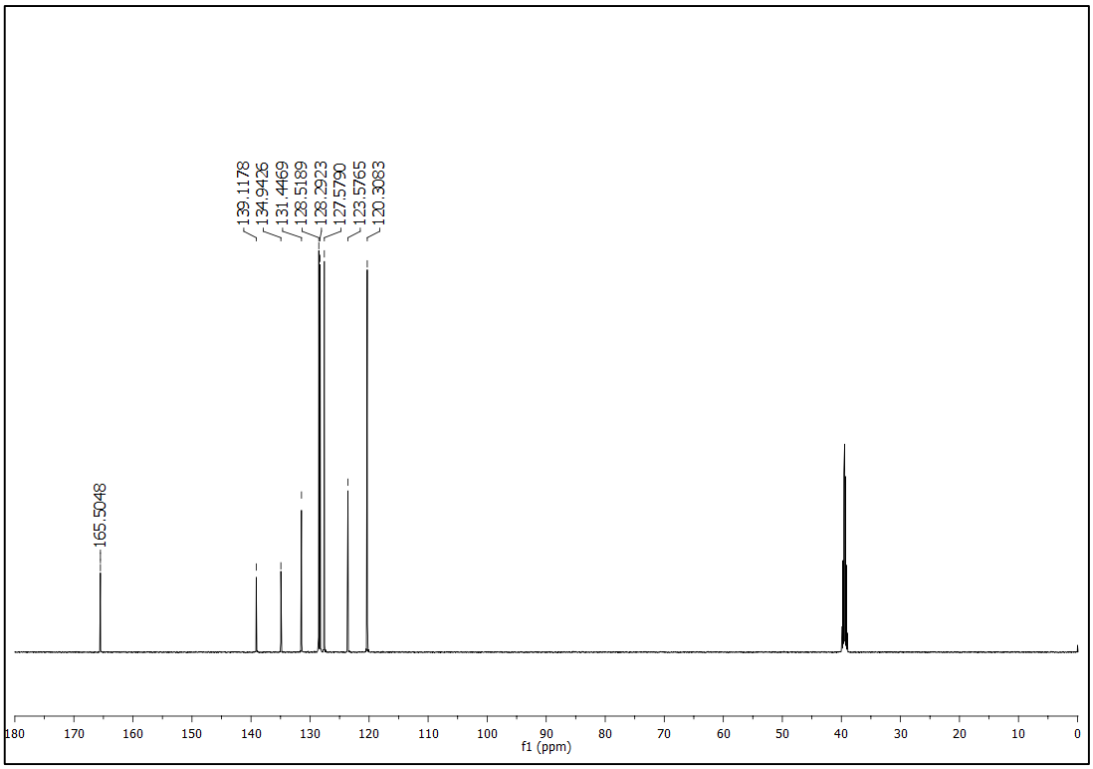


Figura 58 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltrifluoracetamida (**5**) em $CDCl_3$.

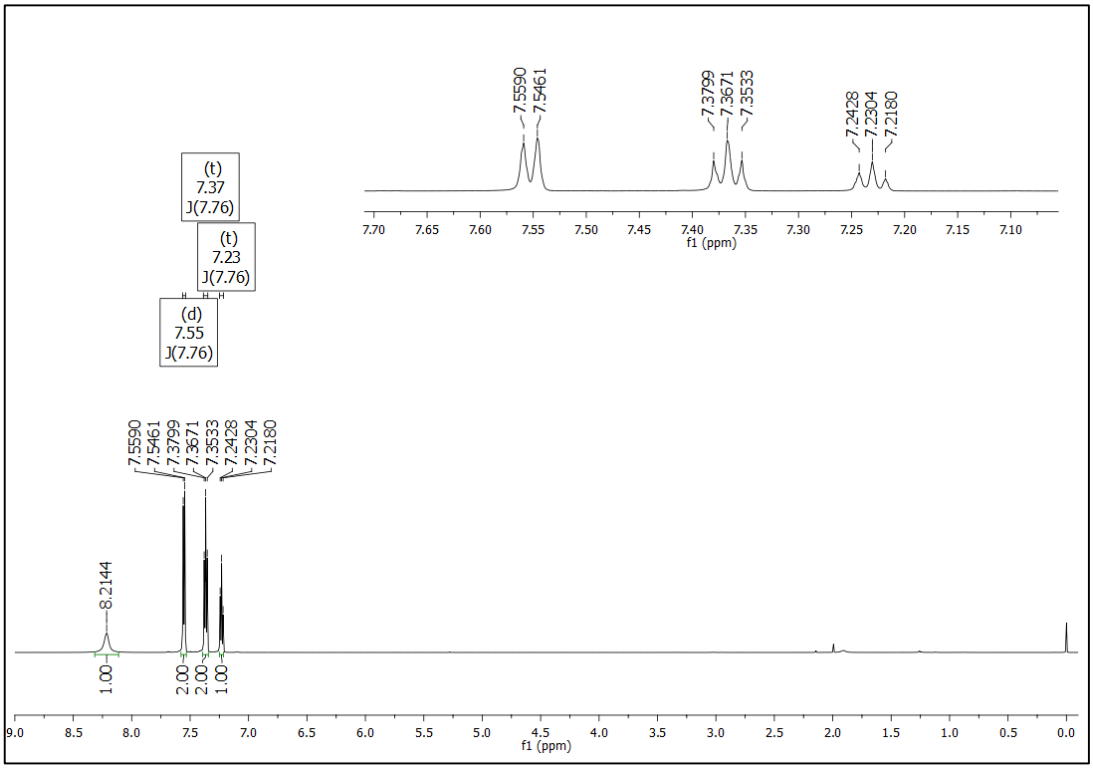


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltrifluoracetamida (**5**) em $CDCl_3$.

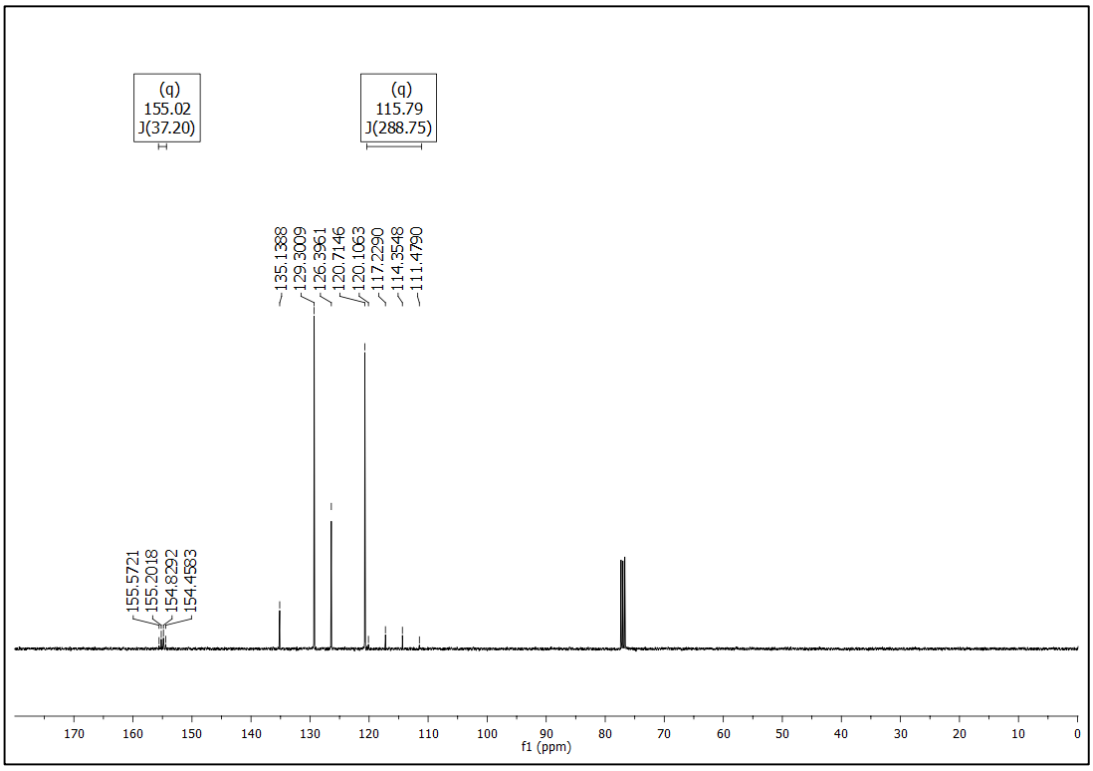


Figura 60 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltricloroacetamida (**6**) em $CDCl_3$.

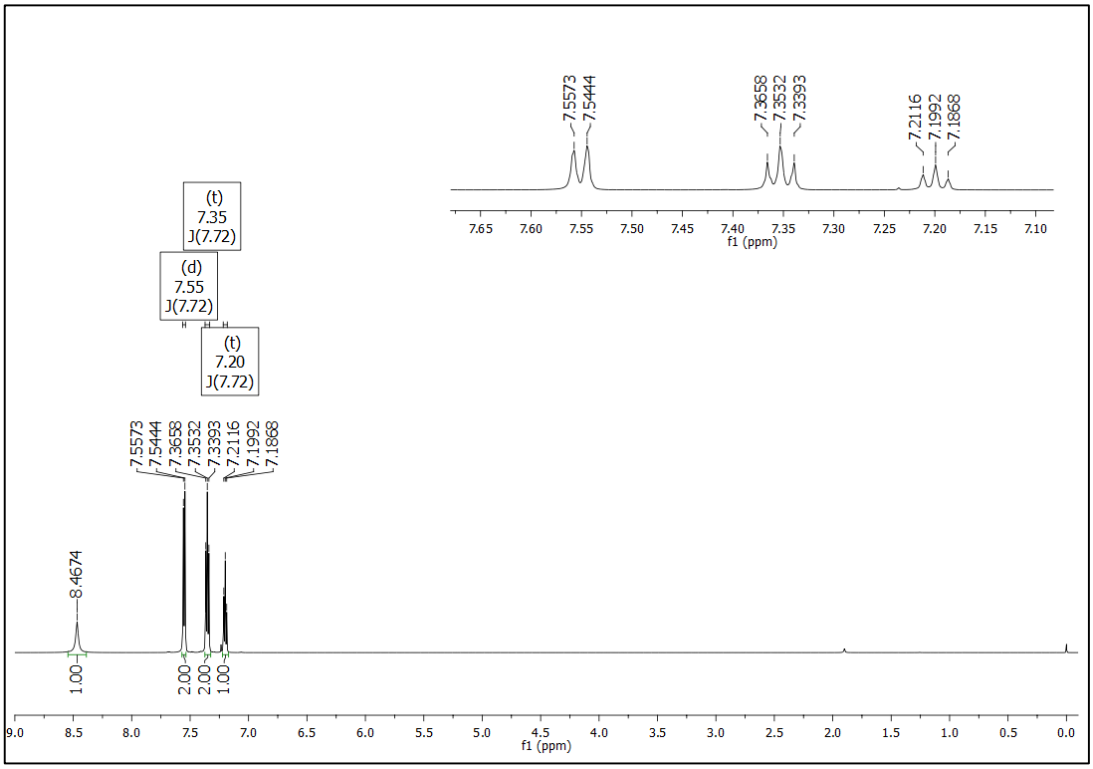


Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltricloroacetamida (**6**) em $CDCl_3$.

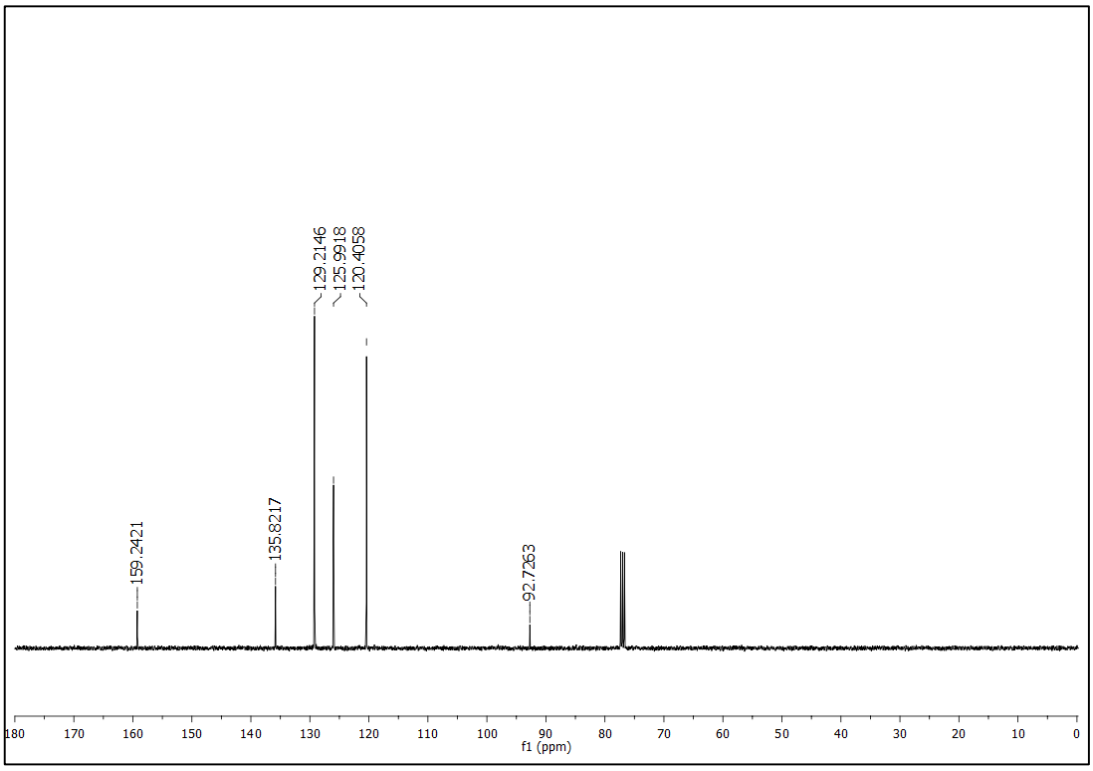


Figura 62 - Espectro de RMN de ^{1}H do composto *N*-feniltribromoacetamida (**7**) em $CDCl_3$.

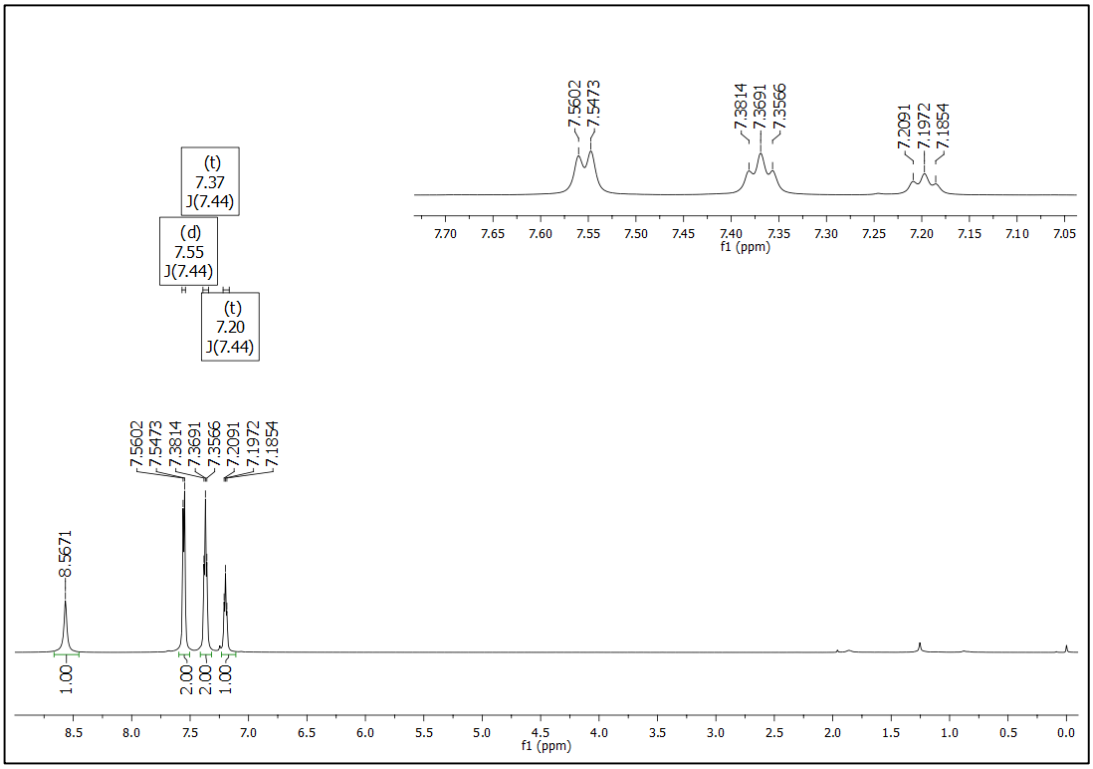
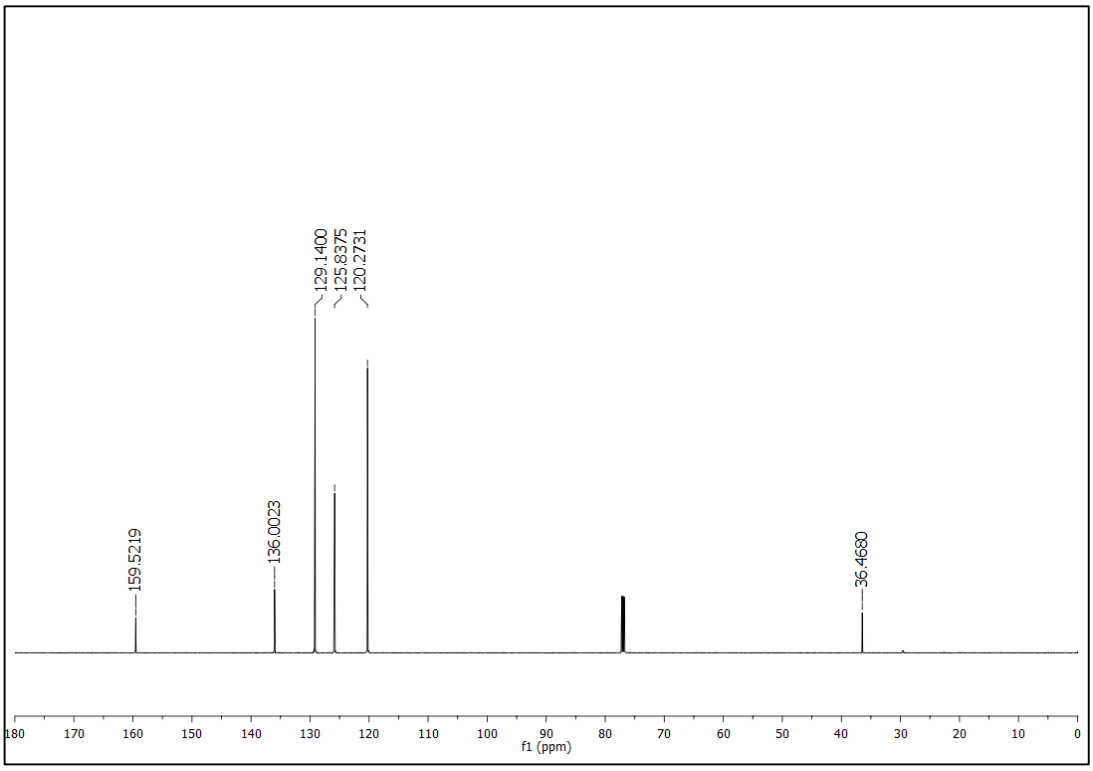


Figura 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-feniltribromoacetamida (**7**) em $CDCl_3$.



ANEXO II – Dados de refinamento dos cristais

Tabela 16 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto **5**.

Composto	**5**
Fórmula molecular	$C_8H_6F_3NO$
Peso molecular	189,14
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 21
Dimensões da cela unitária	a = 5,1753(14) Å b = 19,084(4) Å c = 8,2765(18) Å alpha = 90 deg, beta = 90,302(9) gamma = 90 deg,
Volume	817,4(3) A^3
Z, Densidade calculada	4, 1,537 mg/m^3
Coeficiente de absorção	0,148 mm^{-1}
F(000)	384
Dimensões do cristal	0,283 x 0,276 x 0,106 mm
θ Região de varredura	2,461 a 27,097 deg,
Índices de limitação	-5<=h<=6, -24<=k<=23, -10<=l<=10
Reflexões coletadas / independentes	3449 / 2899 [R(int) = 0,0544]
Integralidade da medida = 28,30	98,9 %
Correção de absorção	Multi-scan
Transmissão max, e min,	0,7455 e 0,6748
Método de refinamento	Matriz completa de quadrados mínimos em F^2
Dados / restrições / parâmetros	2899 / 1 / 236
S (Goodness-of-fit on F^2)	1,053
Índices de discordância finais	R1 = 0,0820, wR2 = 0,1847
Índices de discordância finais (total)	R1 = 0,1607, wR2 = 0,2346
Coeficiente de extinção	0,52(6)
$\Delta\rho_{máx}$, e $\Delta\rho_{min}$	0,668 e -0,756 e,A^{-3}

Tabela 17 - Código de simetria para os compostos **1-4**.

Monômeros	**1**M1Z	**1**M1E	**2**	**3**	**4**
M1	x,y,z	x,y,z	x,y,z	x,y,z	x,y,z
M2	x,y,z	x,y,z	1-x,-y,-z	1/2-x,y,-1/2+z	-1+x,y,z
M3	1-x,2-y,1-z	1-x,2-y,1-z	1/2+x,1/2-y,-z	1/2-x,y,1/2+z	1+x,y,z
M4	x,1+y,z	x,-1+y,z	-1/2+x,1/2-y,-z	-1/2+x,1-y,z	1-x,1-y,1-z
M5	x,2-y,-1/2+z	x,2-y,1/2+z	1/2-x,-1/2+y,z	1/2+x,1-y,z	-x,1-y,1-z
M6	1-x,3-y,1-z	x,3-y,1/2+z	1/2-x,1/2+y,z	-1/2+x,-y,z	-x,-y,1-z
M7	x,3-y,-1/2+z	1,5-x,1,5-y,2-z	1-x,1-y,-z	1/2+x,-y,z	1-x,-y,1-z
M8	x,1+y,z	1,5-x,-1/2+y,1,5-z	-1/2+x,y,-1/2-z	1-x,1-y,-1/2+z	1-x,1-y,-z
M9	x,-1+y,z	1,5-x,1/2+y,1,5-z	1/2+x,y,-1/2-z	1-x,1-y,1/2+z	-x,-y,2-z
M10	1-x,y,1/2-z	1,5-x,-1/2+y,1,5-z	1-x,-1/2+y,-1/2-z	-x,-y,1/2+z	x,y,1+z
M11	1,5-x,1,5+y,1,5-z	x,-1+y,z	1-x,1/2+y,-1/2-z	-x,-y,-1/2+z	x,y,-1+z
M12	1,5-x,1/2+y,1,5-z	x,1+y,z	x,1/2-y,-1/2+z	1+x,y,z	-1+x,y,1+z
M13	1-x,3-y,1-z	1,5-x,-1,5+y,1,5-z	x,1/2-y,1/2+z	-1+x,y,z	1+x,y,-1+z
M14	x,3-y,1/2+z	1-x,3-y,1-z	1/2-x,-y,1/2+z	1,5-x,y,1/2+z	-1-x,-y,2-z
M15	x,3-y,-1/2+z	1,5-x,1/2-y,2-z	1/2-x,-y,-1/2+z	1,5-x,y,-1/2+z	-x,1-y,-z
M16	1-x,2-y,1-z	1-x,y,1,5-z	-	1-x,-y,-1/2+z	-
M17	-	-	-	1-x,-y,1/2+z	-

Tabela 18 - Código de simetria para os compostos **5-7**.

Monômeros	**5M1A**	**5M1B**	**6**	**7**
M1	x,y,z	x,y,z	x,y,z	x,y,z
M2	-1+x,y,z	1+x,y,z	x,1/2-y,1/2+z	-1/2+x,1-y,z
M3	1+x,y,z	-1+x,y,z	x,1/2-y,-1/2+z	1/2+x,1-y,z
M4	1-x,-1/2+y,2-z	1-x,1/2+y,2-z	-1+x,y,z	1/2-x,y,-1/2+z
M5	-x,-1/2+y,2-z	-x,1/2+y,2-z	1+x,y,z	1/2-x,y,1/2+z
M6	-x,-1/2+y,1-z	-x,1/2+y,1-z	2-x,-y,1-z	1-x,1-y,-1/2+z
M7	1-x,-1/2+y,1-z	1-x,1/2+y,1-z	1+x,1/2-y,-1/2+z	1-x,1-y,1/2+z
M8	x,y,z	x,y,z	-1+x,1/2-y,1/2+z	1/2-x,-1+y,1/2+z
M9	-x,-1/2+y,2-z	1-x,1/2+y,1-z	1-x,-1/2+y,1/2-z	1/2-x,1+y,-1/2+z
M10	-x,1/2+y,2-z	1-x,-1/2+y,1-z	1-x,1/2+y,1/2-z	x,1+y,z
M11	x,-1+y,z	x,1+y,z	1+x,1/2-y,1/2+z	x,-1+y,z
M12	1-x,-1/2+y,2-z	-x,-1/2+y,1-z	-1+x,1/2-y,-1/2+z	-1/2+x,-y,z
M13	1-x,1/2+y,2-z	-x,1/2+y,1-z	1-x,1-y,1-z	1/2+x,-y,z
M14	1+x,y,z	1+x,1+y,z	2-x,1/2+y,1/2-z	-x,1-y,-1/2+z
M15	1+x,-1+y,z	-1+x,y,z	2-x,-1/2+y,1/2-z	-x,1-y,1/2+z
M16	-	-	3-x,-y,1-z	-1/2+x,2-y,z
M17	-	-	2-x,-y,-z	1/2+x,2-y,z

ANEXO III – Gráficos complementares

Figura 64 - Curvas para a obtenção do K_a (K_a=m2).

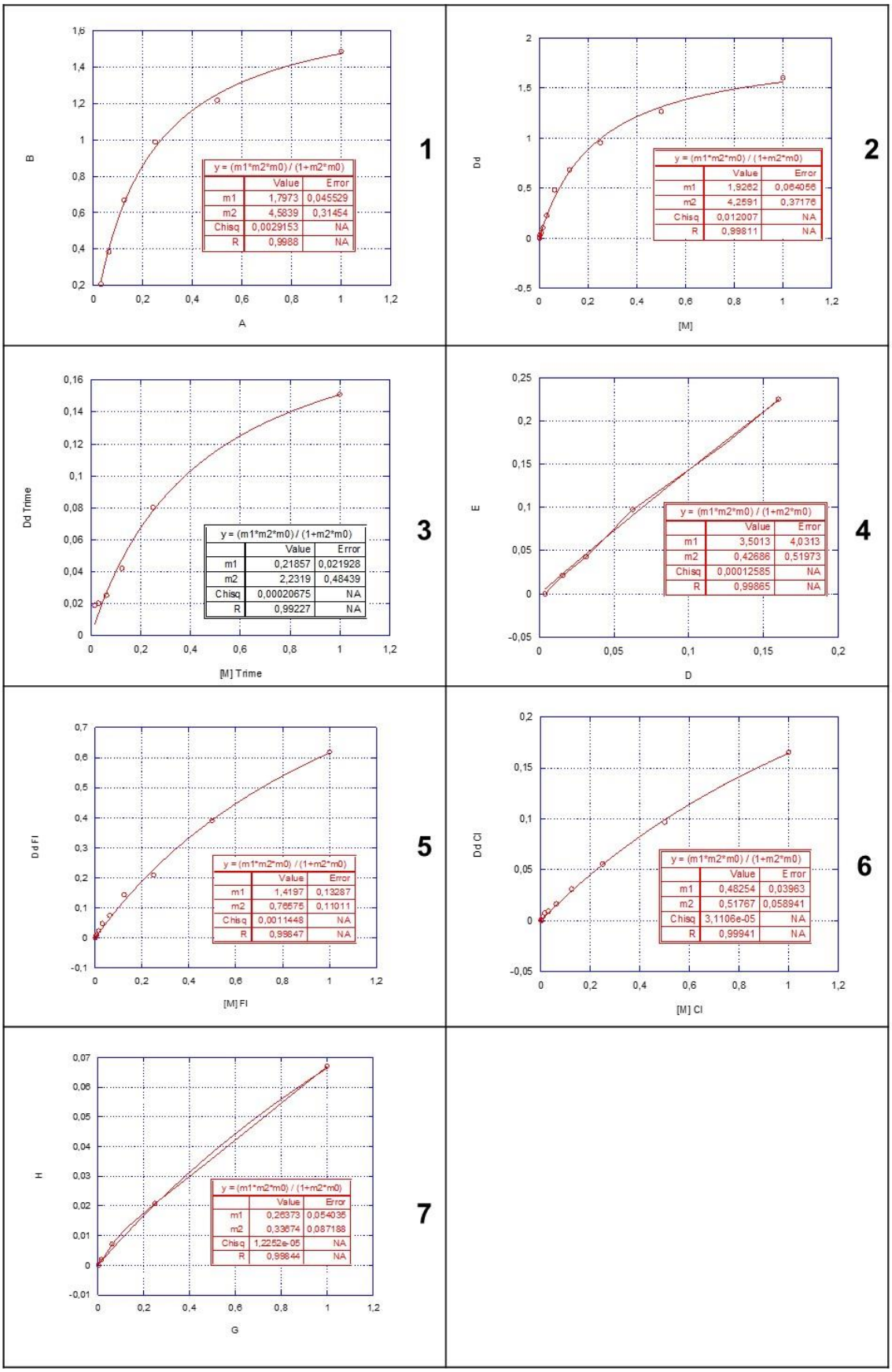
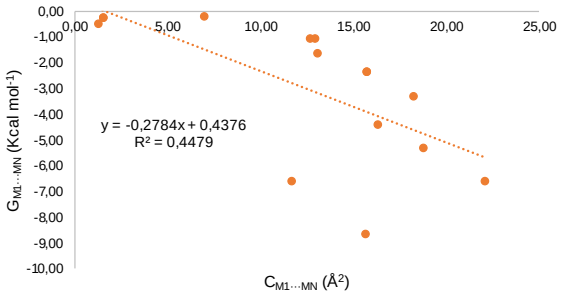
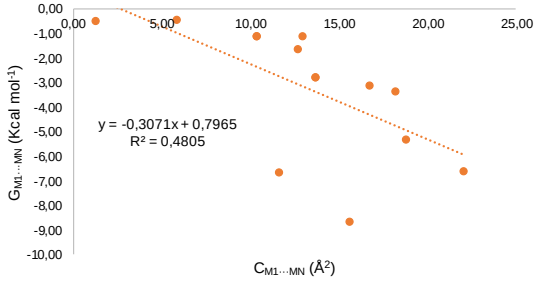


Tabela 19 - Gráficos da relação $C_{cluster}$ versus $G_{cluster}$ para os compostos **1**,**3**-**7**.

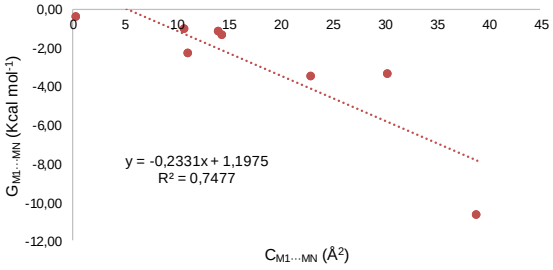
$G_{M1\cdots MN}$ versus $C_{M1\cdots MN}$ *N*-fenilformamida (**1**M1Z)



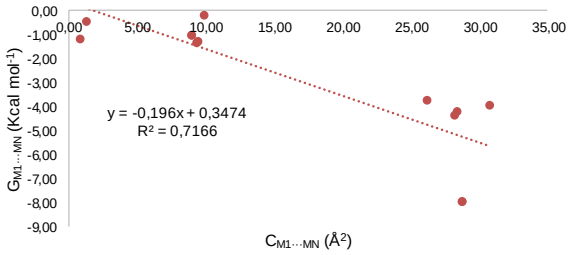
$G_{M1\cdots MN}$ versus $C_{M1\cdots MN}$ *N*-fenilformamida (**1**M1E)



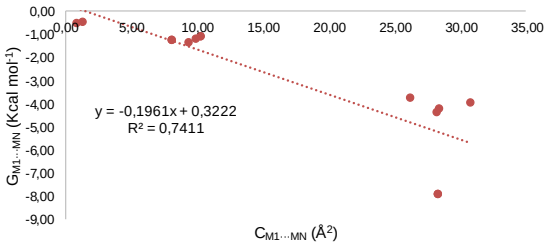
$G_{M1\cdots MN}$ X $C_{M1\cdots MN}$ *N*-fenilpivalamida



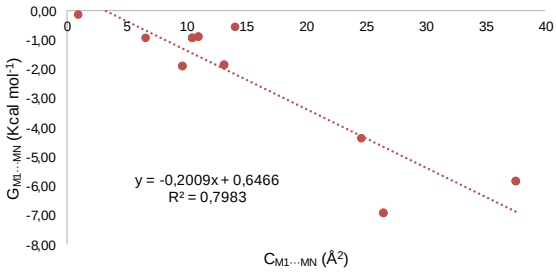
$G_{M1\cdots MN}$ X $C_{M1\cdots MN}$ 2,2,2-trifluor-*N*-fenilacetamida (**5**M1A)



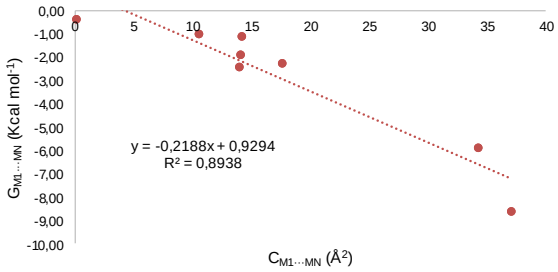
$G_{M1\cdots MN}$ X $C_{M1\cdots MN}$ 2,2,2-trifluor-*N*-fenilacetamida (**5**M1B)



$G_{M1\cdots MN}$ X $C_{M1\cdots MN}$ 2,2,2-tricloro-*N*-fenilacetamida



$G_{M1\cdots MN}$ X $C_{M1\cdots MN}$ 2,2,2-tribromo-*N*-fenilacetamida



ANEXO IV – Tabelas de QTAIM

Tabela 20 - Dados da QTAIM para o composto **1** (tetrâmero).

Dímeros	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1 (tetrâmero)	O21 - H11N11	O···HN	0,025513	0,087161	0,045542	-0,00158	-0,01863	0,02021	3,830664
	O11 - H21N21	O···HN	0,023624	0,096715	0,023244	-0,002927	-0,018324	0,021251	3,782922
	O11 - H22C22	O···HC	0,005153	0,020506	0,663929	-0,000971	-0,003184	0,004155	5,412624
	O11 - H27C27	O···HC	0,00532	0,019029	0,050335	-0,000702	-0,003353	0,004055	5,309759
	C27H27 - H27C27	HC···HC	0,002475	0,009692	0,060469	-0,00064	-0,001143	0,001783	5,106389
	O21 - H11N11	O···HN	0,025513	0,087161	0,045544	-0,00158	-0,01863	0,02021	3,830664
	O11 - H21N21	O···HN	0,023624	0,096715	0,023244	-0,002927	-0,018324	0,021251	3,782921
	O11 - H27C27	O···HC	0,00532	0,019029	0,050335	-0,000702	-0,003353	0,004055	5,309759
	O11 - H22C22	O···HC	0,005152	0,020504	0,664375	-0,000971	-0,003184	0,004155	5,412748
M1···M2 M1···M3	C15H15 - C13	CH···π	0,001898	0,006328	1,198786	-0,00042	-0,000742	0,001162	6,692406
	C16 - H12C12	π···HC	0,001957	0,006803	1,040208	-0,00046	-0,000781	0,001241	6,540579
	C16H16 - O21	CH···O	0,002106	0,010488	0,947475	-0,000763	-0,001095	0,001859	6,1217
	C23 - C27	π···C	0,004402	0,012354	1,122317	-0,000618	-0,001852	0,00247	7,626595
	C17H17 - O21	CH···O	0,00548	0,023931	0,2594	-0,001284	-0,003415	0,004699	5,416985
	C22H22 - C27	CH···π	0,001956	0,007282	0,826778	-0,000578	-0,000665	0,001243	7,082017
	N11 - C26	N···π	0,005864	0,015771	0,443607	-0,000525	-0,002893	0,003418	6,311891
	C26 - N11	π···N	0,005864	0,015771	0,443589	-0,000525	-0,002893	0,003418	6,31189
	N21 - N21	N···N	0,002097	0,008423	0,091663	-0,000443	-0,00122	0,001663	7,053658
	C22H22 - C27	CH···π	0,001956	0,007283	0,826347	-0,000578	-0,000665	0,001243	7,081327
	C23 - C27	π···C	0,004402	0,012354	1,122315	-0,000618	-0,001852	0,00247	7,62658
	C17H17 - O21	CH···O	0,00548	0,023931	0,2594	-0,001284	-0,003415	0,004699	5,416983
	C16H16 - O21	CH···O	0,002106	0,010487	0,947328	-0,000763	-0,001095	0,001858	6,121774
	C16 - H12C12	π···HC	0,001957	0,006802	1,040572	-0,00046	-0,000781	0,001241	6,540627
	C15H15 - C13	CH···π	0,001898	0,006328	1,198864	-0,00042	-0,000742	0,001162	6,692539
M1···M18 M1···M19	C15H15 - H25C25	CH···HC	0,003056	0,013512	0,711431	-0,00089	-0,001598	0,002488	5,063942
	C14H14 - H26C26	CH···HC	0,003649	0,016502	0,584112	-0,00109	-0,001946	0,003036	4,927161
M1···M8 M1···M9	C13 - C14	π···π	0,003778	0,01044	4,718295	-0,000531	-0,001547	0,002078	7,511606
	C14H14 - H26C26	CH···HC	0,001828	0,008345	0,238308	-0,000645	-0,000797	0,001441	5,479909
	C26H26 - C13H13	CH···HC	0,002223	0,010715	0,367067	-0,000784	-0,00111	0,001895	5,289987
	C13H13 - H25C25	CH···HC	0,002432	0,011068	0,208959	-0,000795	-0,001178	0,001972	5,156473
M1···M20 M1···M21	C15H15 - H15C15	CH···HC	0,002015	0,008465	0,081102	-0,000606	-0,000905	0,001511	5,223833
M1···M14 M1···M15	C14 - C15	π···π	0,004387	0,010427	11,687669	-0,000342	-0,001923	0,002265	7,739534
	C15 - C14	π···π	0,004387	0,010427	11,72013	-0,000342	-0,001923	0,002265	7,740261

Tabela 20 - Dados da QTAIM para o composto **1** (tetrâmero). (continuação)

Dímeros	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1⋯M12 M1⋯M13	C24H24 - N11	CH⋯N	0,00691	0,02271	0,216335	-0,000715	-0,004247	0,004962	5,206782
	C23H23 - O11	CH⋯O	0,004864	0,017764	0,116994	-0,000686	-0,003069	0,003755	5,338097
	C15H15 - C13	CH⋯π	0,000004	0,000028	0,520235	-0,000003	-0,000001	0,000004	12,33773
M1⋯M4 M1⋯M5	C25 - H16C16	π⋯HC	0,004458	0,013015	0,957799	-0,000616	-0,002023	0,002638	5,942256
	C17H17 - C22	CH⋯π	0,00425	0,013075	1,384762	-0,000591	-0,002087	0,002678	6,068141
	C22H22 - H22C22	CH⋯HC	0,003436	0,015205	1,056935	-0,001071	-0,00166	0,002731	5,117799
	C23H23 - H23C23	CH⋯HC	0,001486	0,007031	0,256795	-0,000551	-0,000656	0,001207	5,578388
	C17H17 - C22	CH⋯π	0,004251	0,013076	1,384599	-0,000591	-0,002087	0,002678	6,068041
	C16H16 - C25	CH⋯π	0,004458	0,013016	0,95774	-0,000616	-0,002022	0,002638	5,942222
M1⋯M16 M1⋯M17	C25H25 - H14C14	CH⋯HC	0,003648	0,016499	0,584282	-0,00109	-0,001946	0,003035	4,927392
	C25H25 - H15C15	CH⋯HC	0,003056	0,013511	0,711538	-0,00089	-0,001598	0,002488	5,063989
M1⋯M6 M1⋯M7	C13 - C13	π⋯π	0,003779	0,010443	4701212	-0,000532	-0,001547	0,002079	7,512927
	C13H13 - H26C26	CH⋯HC	0,002223	0,010714	0,367154	-0,000784	-0,00111	0,001894	5,290078
	C13H13 - H25C25	CH⋯HC	0,002432	0,011067	0,208866	-0,000795	-0,001178	0,001972	5,156587
	C14H14 - H26C26	CH⋯HC	0,001827	0,008345	0,238139	-0,000645	-0,000796	0,001441	5,479875
M1⋯M10 M1⋯M11	C24H24 - N11	CH⋯N	0,006912	0,022713	0,216146	-0,000715	-0,004248	0,004963	5,20662
	C23H23 - O11	CH⋯O	0,004865	0,017766	0,116996	-0,000686	-0,00307	0,003756	5,337922
	C15H15 - C13	CH⋯π	0,000004	0,000028	0,520028	-0,000003	-0,000001	0,000004	12,33602

Tabela 21 - Dados da QTAIM para o composto **1**M1Z.

Dímeros	Átomos	Interação	Rho	DelSqRho	Ellipticity	K	V	G	BPL
M1···M9 M1···M8	C23 - C27	π···π	0,004415	0,012424	1,2316000	-0,00061	-0,00188	0,002494	7,503333
M1···M16	C27H27 - H27C27	CH···HC	0,002658	0,01018	0,016279	-0,00069	-0,00116	0,001852	5,101239
M1···M6	C22H22 - C27	CH···π	0,002022	0,007368	0,802631	-0,00057	-0,0007	0,001268	7,169872
	N14 - N30	N···N	0,002148	0,00868	0,01117	-0,00046	-0,00126	0,001713	7,049223
	C22H22 - C27	CH···π	0,002022	0,007369	0,802405	-0,00057	-0,0007	0,001269	7,169143
M1···M3	O11 - H21N21	O···HN	0,023526	0,097545	0,02278	-0,00297	-0,01846	0,021421	3,780945
	O11 - H22C22	CH···O	0,005108	0,020491	0,672522	-0,00097	-0,00318	0,004152	5,409947
M1···M13	O - H23C23	O···HC	0,000674	0,003723	0,558187	-0,00032	-0,00029	0,000609	6,875291
M1···M10	C22H22 - H22C22	CH···HC	0,003532	0,015443	1,065186	-0,00109	-0,00169	0,002776	5,108169
	C23H23 - H23C23	CH···HC	0,001492	0,007054	0,258477	-0,00055	-0,00066	0,001211	5,580548
M1···M15 M1···M14	O21 - C23	O···π	0,001195	0,00512	0,606658	-0,00035	-0,00057	0,000927	7,554280
M1···M5	C17H17 - C22	CH···π	0,004215	0,013154	1,413581	-0,0006	-0,00209	0,002689	6,028966
	C8 - H27C26	CH···π	0,004441	0,01299	0,954318	-0,00062	-0,00202	0,002632	5,940906
M1···M7	C24H24 - N11	CH···N	0,007011	0,022915	0,209602	-0,0007	-0,00433	0,005028	5,207336
	C23H23 - O11	CH···O	0,004891	0,017523	0,133711	-0,00068	-0,00303	0,003705	5,346221
M1···M12	C25H25 - C15H15	CH···HC	0,003031	0,013471	0,721147	-0,00089	-0,00159	0,002477	5,066302
	C25H25 - C14H14	CH···HC	0,003632	0,016474	0,580818	-0,00109	-0,00194	0,003028	4,927639
M1···M11	C25H25 - C15H15	CH···HC	0,003031	0,013471	0,721147	-0,00089	-0,00159	0,002477	5,066302
	C25H25 - C14H14	CH···HC	0,003632	0,016474	0,580818	-0,00109	-0,00194	0,003028	4,927639
M1···M2	N11H11 - O21	O···HN	0,025286	0,088122	0,045497	-0,00168	-0,01867	0,020348	3,829184
	O11 - H27C27	CH···O	0,005228	0,01875	0,041498	-0,00071	-0,00326	0,003975	5,313366
M1···M4	C26 - N11	π···N	0,005842	0,015835	0,424027	-0,00053	-0,0029	0,003431	6,312283
	O21 - H16C16	O···HC	0,002067	0,010217	2,706045	-0,00075	-0,00106	0,001807	6,147962
	O21 - H17C17	O···HC	0,005413	0,0237	0,275004	-0,00129	-0,00335	0,004635	5,430256

Tabela 22 - Dados da QTAIM para o composto **2**.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1⋯M5 M1⋯M6	O1 - H(8B)C8	O⋯HC	0,007973	0,027488	0,07852	-0,000625	-0,005622	0,006247	4,84632
	C6H6-C5	CH⋯π	0,007603	0,021727	1,229851	-0,00068	-0,004072	0,004752	5,25232
	C5H5-N1	CH⋯N	0,004009	0,014606	0,908595	-0,000643	-0,002365	0,003008	5,741394
M1⋯M4	C8H(8C)- H1C1	CH⋯HC	0,000422	0,001699	0,114958	-0,000154	-0,000116	0,00027	6,559676
M1⋯M8 M1⋯M9	C6 - H2C2	CH⋯π	0,005314	0,016155	0,457546	-0,000819	-0,0024	0,003219	5,517054
M1⋯M3 M1⋯M4	C5H5 - H(8A)C	CH⋯HC	0,005874	0,021603	0,690225	-0,00121	-0,00298	0,00419	5,151484
	O1 - H(1N)N1	O⋯HN	0,024893	0,093547	0,048742	-0,002545	-0,018297	0,020842	3,709623
	O1 - H3C3	O⋯HC	0,009685	0,02988	0,115387	-0,000367	-0,006736	0,007103	4,811324
M1⋯M14 M1⋯M15	C8H(8C) - H1C1	CH⋯HC	0,000422	0,0017	0,114969	-0,000154	-0,000116	0,00027	6,559573
M1⋯M2	C8H(8C)-C3	CH⋯π	0,003803	0,01312	36,05721	-0,000634	-0,002013	0,002646	6,108843
	C8H(8A)-C5	CH⋯π	0,004471	0,014456	0,787018	-0,000841	-0,001932	0,002773	6,573573
	N1 - N1	N⋯N	0,005864	0,017685	0,596201	-0,000292	-0,003836	0,004129	6,317566
	C8H(8A)-C5	CH⋯π	0,004471	0,014456	0,787018	-0,000841	-0,001932	0,002773	6,573573
	C8H(8C)-C3	CH⋯π	0,003803	0,01312	36,05721	-0,000634	-0,002013	0,002646	6,108843
M1⋯M7	C8H(8B) - H3C3	CH⋯CH	0,002462	0,010001	0,103128	-0,000717	-0,001066	0,001783	5,194266
	C8H(8B) - H3C4	CH⋯CH	0,002462	0,010001	0,103128	-0,000717	-0,001066	0,001783	5,194266
M1⋯M10 M1⋯M11	C2H2 - C1	CH⋯π	0,005068	0,018212	1,114325	-0,001182	-0,002189	0,003371	5,804865
	C3H3 - H1C1	CH⋯HC	0,004672	0,018456	0,914149	-0,001114	-0,002387	0,0035	4,958793
M1⋯M12 M1⋯M13	C(8)H(8B)-H(1)C(1)	CH⋯HC	0,002882	0,011697	0,3772	-0,000815	-0,001295	0,00211	5,223494
	C(8)H(8C)-H(2)C(2)	CH⋯HC	0,002165	0,008382	2,299226	-0,000604	-0,000887	0,001491	6,11537

Tabela 23 - Dados da QTAIM para o composto **3**.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1⋯M12 M1⋯M13	C11 - H3BC3	π⋯HC	0,001676	0,005216	0,62084	-0,000337	-0,00063	0,000967	7,081623
M1⋯M7 M1⋯M8	C9 - H4AC4	π⋯HC	0,002921	0,009169	1,046697	-0,000503	-0,001286	0,001789	7,021291
	C9H9 - H2AC2	CH⋯HC	0,001488	0,006089	0,236067	-0,0005	-0,000521	0,001022	6,074726
	O6 - H2AC3	O⋯HC	0,001381	0,005629	0,733535	-0,000435	-0,000538	0,000973	7,064217
	C4H4C - H2AC4	CH⋯HC	0,001297	0,005429	0,526786	-0,000443	-0,000471	0,000914	5,724751
	C4H4C - H3AC3	CH⋯HC	0,002115	0,008707	0,055399	-0,000622	-0,000932	0,001555	5,258874
M1⋯M10 M1⋯M11	C2H2C - H4AC4	CH⋯HC	0,003653	0,015597	0,400783	-0,001136	-0,001628	0,002764	5,646258
M1⋯M16 M1⋯M17	C10H10 - C4	CH⋯C	0,000036	0,000164	0,177604	-0,000014	-0,000014	0,000027	9,999161
M1⋯M2 M1⋯M3	C2H2C - C13	CH⋯π	0,004391	0,013241	0,299505	-0,000661	-0,001988	0,002649	5,654439
	O6 - H13C13	O⋯HC	0,005571	0,022047	0,16767	-0,000945	-0,003623	0,004567	5,243498
	O6 - H7NN7	O⋯HN	0,015802	0,055802	0,035141	-0,000934	-0,012082	0,013016	4,163356
	O6 - H4BC4	O⋯HC	0,006611	0,023252	0,110458	-0,000664	-0,004485	0,005149	5,072738
	O6 - H3CC3	O⋯HC	0,004919	0,019765	0,239536	-0,000831	-0,003279	0,00411	5,278996
	C9H9 - H3CC4	CH⋯HC	0,004173	0,016841	0,120626	-0,000929	-0,002352	0,003281	4,680425
M1⋯M14 M1⋯M15	C12H12 - C10	CH⋯π	0,002601	0,009201	0,621805	-0,000632	-0,001037	0,001669	6,633544
M1⋯M8 M1⋯M9	C13H13 - C10	CH⋯π	0,001433	0,00467	0,55843	-0,000311	-0,000545	0,000856	6,738727
	C13H13 - C9	CH⋯π	0,001611	0,005185	0,598154	-0,000335	-0,000627	0,000962	6,662653
	C13H13 - O6	CH⋯O	0,001088	0,004984	1,08726	-0,000429	-0,000388	0,000817	6,550277
M1⋯M4 M1⋯M6	C12 - H3BC3	π⋯HC	0,002649	0,008699	3,155609	-0,000578	-0,001018	0,001597	6,961693
	C11H11 - C13	CH⋯π	0,005721	0,01674	0,795204	-0,000694	-0,002797	0,003491	5,841381

Tabela 24 - Dados da QTAIM para o composto **4**.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1···M2 M1···M3	C3H3 - C7	CH···π	0,003904	0,012521	3,243854	-0,0008	-0,00153	0,002331	7,234815
	O1 - H7C7	O···HC	0,003177	0,014224	1,300774	-0,00094	-0,00168	0,002617	5,820152
	O1 - H1N1	O···H1N1	0,008921	0,032746	0,055707	-0,00058	-0,00702	0,007605	4,663355
	O1 - H9C9	O···HC	0,005772	0,02418	0,054183	-0,00108	-0,00388	0,004962	5,183683
	C13 - C9	π···π	0,003841	0,013107	1,256296	-0,0009	-0,00147	0,002374	7,32359
	C12 - C10H10	π···π	0,003788	0,012837	1,538372	-0,00089	-0,00144	0,002322	6,893004
M1···M12 M1···M13	C4H4 - H11C11	CH···HC	0,002384	0,009779	1,303212	-0,00071	-0,00103	0,001736	5,652187
	C5H5 - H10C10	CH···HC	0,002264	0,010245	0,183467	-0,00073	-0,00109	0,001827	5,166319
M1···M10 M1···M11	C6H6 - H11C11	CH···HC	0,001629	0,007387	0,642576	-0,00057	-0,00072	0,001282	5,52286
	C5H5 - C12	CH···π	0,002068	0,007284	4,477875	-0,00048	-0,00087	0,001343	6,42848
M1···M14	C4H4 - H4C4	CH···HC	0,000648	0,002628	0,030815	-0,00022	-0,00022	0,000436	6,157951
M1···M9	C5H5 - C4	CH···π	0,002424	0,00921	0,398294	-0,0007	-0,00091	0,001607	6,934844
	C4 - H5C5	π···HC	0,002424	0,009211	0,398697	-0,0007	-0,00091	0,001608	6,934995
M1···M6	C10 - H3C3	π···HC	0,005367	0,016153	1,649862	-0,00065	-0,00273	0,003384	5,973708
	O1 - O1	O···O	0,000877	0,004615	32,34815	-0,00038	-0,00039	0,000772	7,850737
	C3H3 - C10	CH···π	0,005367	0,016153	1,649494	-0,00065	-0,00273	0,003384	5,973857
M1···M7	C4 - H10C10	π···HC	0,004842	0,014167	1,141233	-0,00059	-0,00237	0,002954	5,86153
	C2 - H9C9	π···HC	0,003265	0,010902	0,442339	-0,00063	-0,00146	0,002095	6,150332
	C9H9 - C2	CH···π	0,003265	0,010901	0,44241	-0,00063	-0,00146	0,002095	6,150314
	C10H10 - C4	CH···π	0,004842	0,014167	1,140513	-0,00059	-0,00237	0,002954	5,86122
M1···M15	C12H12 - H12C12	CH···HC	0,000426	0,001611	0,030402	-0,00014	-0,00013	0,000266	6,539878
M1···M8	C12 - H11C11	π···HC	0,00243	0,00807	0,855482	-0,00054	-0,00094	0,001478	6,472642
	C11H11 - C12	CH···π	0,00243	0,00807	0,855681	-0,00054	-0,00094	0,001478	6,472637
M1···M5	C5 - H12C12	π···HC	0,003212	0,010514	0,385221	-0,00064	-0,00135	0,001991	6,243323
	C7 - H13C13	π···HC	0,005075	0,015468	1,446924	-0,00065	-0,00257	0,003216	5,955079
	C13H13 - C7	CH···π	0,005074	0,015467	1,446017	-0,00065	-0,00257	0,003216	5,954159
	C12H12 - C5	CH···π	0,003211	0,010513	0,385523	-0,00064	-0,00135	0,00199	6,243671
M1···M4	C6H6 - C13	CH···π	0,00548	0,016002	1,596771	-0,00062	-0,00276	0,003381	6,004698
	C7H7 - N1	CH···N	0,003274	0,011668	0,619125	-0,00057	-0,00178	0,00235	5,894138
	N1 - H7C7	N···HC	0,003274	0,011669	0,618536	-0,00057	-0,00178	0,00235	5,894053
	C13 - C6H6	π···HC	0,005481	0,016005	1,596335	-0,00062	-0,00276	0,003381	6,00467
M1···M16	C5H5 - H5C5	CH···HC	0,000032	0,000152	1,481767	-1,3E-05	-1,2E-05	0,000025	9,695248
M1···M17	C11H11 - H11C11	CH···HC	0,00003	0,000148	1,979061	-1,3E-05	-1,1E-05	0,000024	9,848367

Tabela 25 - Dados da QTAIM para o composto **5**M1Z.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1⋯M2 M1⋯M3	C2' - C6'	π⋯π	0,004323	0,011494	6,14971	-0,000603	-0,001669	0,002271	6,770354
	C2'H2' - O1'	CH⋯O	0,004982	0,022137	0,160758	-0,001185	-0,003165	0,00435	5,409507
	N1'H1' - O1'	NH⋯O	0,013583	0,051571	0,024365	-0,001069	-0,010755	0,011824	4,230198
	F1' - F3'	F⋯F	0,001116	0,01104	0,417034	-0,000858	-0,001044	0,001902	6,374833
M1⋯M11	C4H4 - F3'	CH⋯F	0,003066	0,017488	0,299402	-0,001187	-0,001999	0,003185	5,508579
	C5H5 - F1'	CH⋯F	0,0012	0,007294	0,365202	-0,000621	-0,000581	0,001202	6,169037
M1⋯M15	C4 - F1'	π⋯F	0,000007	0,000094	0,476047	-0,00001	-0,000004	0,000014	10,306104
M1⋯M6	C3H3 - C2'	CH⋯π	0,0052	0,015439	1,620379	-0,000644	-0,002571	0,003215	6,574106
	C2H2 - C1'	CH⋯π	0,003376	0,01253	3,823625	-0,000722	-0,001688	0,00241	6,093776
	C2H2 - N1'	CH⋯N	0,003503	0,013485	1,15422	-0,000646	-0,00208	0,002725	5,835682
	N1 - F3'	N⋯F	0,001506	0,009623	0,282202	-0,000685	-0,001036	0,001721	6,79021
	F3 - F3'	F⋯F	0,001654	0,014078	0,327479	-0,00103	-0,001459	0,002489	6,233868
	F2 - F3'	F⋯F	0,001897	0,015803	0,205293	-0,001089	-0,001772	0,002862	6,102131
M1⋯M7	C3'H3' - C4	CH⋯π	0,003415	0,011078	0,150268	-0,000665	-0,00144	0,002105	6,276276
	C2'H2' - C2	CH⋯π	0,004932	0,014525	1,590064	-0,000595	-0,002441	0,003036	6,327687
	O1 - F3'	F⋯O	0,000955	0,007965	0,134022	-0,000637	-0,000718	0,001355	6,837655
	O1 - F1'	F⋯O	0,000694	0,005166	1,541468	-0,000464	-0,000364	0,000828	7,386453
	F1' - F2	F⋯F	0,001721	0,015565	0,019271	-0,001087	-0,001717	0,002804	6,166294
M1⋯M8	C4'H4' - F1	CH⋯F	0,003095	0,017625	0,253013	-0,001164	-0,002078	0,003242	5,456793
M1⋯M14	C3'H3' - F3	CH⋯F	0,000154	0,000939	0,019902	-0,0001	-0,000035	0,000135	7,47616
M1⋯M9 M1⋯M10	C4'H4' - F2'	CH⋯F	0,002985	0,017347	0,255612	-0,001138	-0,00206	0,003198	5,436771
M1⋯M12 M1⋯M13	C3'H3' - F2'	CH⋯F	0,001217	0,007519	1,942726	-0,00062	-0,000639	0,001259	6,301284
	C3'H3' - F1'	CH⋯F	0,002304	0,012586	0,046478	-0,00088	-0,001386	0,002266	5,623657
M1⋯M5	F2' - F3	F⋯F	0,001433	0,013611	0,039536	-0,000998	-0,001407	0,002405	6,277692
	O1' - F1	F⋯O	0,001272	0,009894	0,101306	-0,000744	-0,000985	0,001729	6,659322
	O1' - F3	F⋯O	0,000825	0,005941	2,25342	-0,000524	-0,000437	0,000961	7,232044
	C6'H6' - N1	CH⋯N	0,003914	0,014092	0,88982	-0,000628	-0,002268	0,002895	5,703479
	C5'H5' - C6	CH⋯π	0,004981	0,014774	1,461336	-0,000635	-0,002423	0,003058	6,300548
M1⋯M4	C5H5 - C4'	CH⋯π	0,003292	0,010743	0,561844	-0,000647	-0,001393	0,002039	6,401219
	C6H6 - C5'	CH⋯π	0,00528	0,015909	1,739581	-0,000672	-0,002633	0,003305	6,362214
	F1 - N1'	F⋯N	0,001701	0,010529	0,215551	-0,000721	-0,00119	0,001911	6,702921
	F1 - F1'	F⋯F	0,001572	0,013305	0,466684	-0,000994	-0,001338	0,002332	6,283652
	F1 - F2'	F⋯F	0,001854	0,015415	0,232831	-0,001073	-0,001707	0,00278	6,124007

Tabela 26 - Dados da QTAIM para o composto **6**.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1···M4 M1···M5	C6 - C4	π···π	0,002314	0,005703	5,863221	-0,000239	-0,000948	0,001187	8,396575
	N1 - C3	N···π	0,003645	0,010607	1,24792	-0,000473	-0,001705	0,002178	6,912459
	Cl1 - C2	Cl···π	0,00569	0,015201	0,662152	-0,000623	-0,002555	0,003178	6,84965
	Cl2 - C2H1	Cl···HC	0,005113	0,017343	0,097638	-0,000819	-0,002697	0,003516	5,78802
	Cl2 - O1	Cl···O	0,002454	0,009277	0,543057	-0,000505	-0,001309	0,001814	7,27439
	Cl2 - Cl3	Cl···Cl	0,003986	0,011718	0,042851	-0,000485	-0,00196	0,002445	7,295861
	Cl1 - Cl3	Cl···Cl	0,003182	0,009523	0,104272	-0,0004	-0,001582	0,001981	7,534555
M1···M9 M1···M10	Cl1 - H4C5	Cl···HC	0,003435	0,011929	0,11976	-0,000649	-0,001685	0,002333	6,169807
M1···M14 M1···M15	Cl3 - H4C5	Cl···HC	0,004225	0,017387	0,439503	-0,00104	-0,002268	0,003307	5,837365
	Cl3 - H3C4	Cl···HC	0,004309	0,016428	0,284423	-0,000947	-0,002212	0,00316	5,982449
M1···M17	C5H4 - H4C5	CH···HC	0,000053	0,000191	0,391142	-0,000015	-0,000017	0,000032	8,722862
M1···M11 M1···M12	C3H2 - Cl1	CH···Cl	0,003766	0,014729	2,151455	-0,000906	-0,00187	0,002776	6,34684
	C2H1 - Cl1	CH···Cl	0,005739	0,023754	0,218685	-0,0013	-0,003339	0,004639	5,493231
M1···M2 M1···M3	Cl2 - H5C6	Cl···HC	0,005775	0,017479	0,033699	-0,000639	-0,003092	0,003731	5,66333
	O1 - H5C7	O···HC	0,003728	0,016872	1,032988	-0,001069	-0,00208	0,003149	5,956969
	Cl2 - Cl1	Cl···Cl	0,004142	0,012339	0,069666	-0,000524	-0,002037	0,002561	7,223699
	O1 - H6N1	O···HN	0,011568	0,043484	0,036301	-0,000781	-0,00931	0,01009	4,427202
	O1 - Cl1	O···Cl	0,005294	0,018796	0,335064	-0,000723	-0,003253	0,003976	6,503346
M1···M7 M1···M8	C5 - Cl2	$\pi\cdots_{\sigma\text{-hole}}$Cl	0,006176	0,018811	0,833599	-0,000912	-0,002879	0,003791	6,451355
M1···M13	Cl2 - Cl3	Cl···Cl	0,002461	0,007921	0,058497	-0,000373	-0,001235	0,001608	7,63896
	Cl3 - Cl2	Cl···Cl	0,002461	0,007922	0,058479	-0,000373	-0,001235	0,001608	7,63896
	Cl3 - Cl3	Cl···Cl	0,003137	0,009364	0,050622	-0,000386	-0,001568	0,001955	7,526302
M1···M6	C3 - C4	π···π	0,0051	0,012425	6,027242	-0,000463	-0,002181	0,002644	7,20485
	C4 - C3	π···π	0,0051	0,012425	6,02899	-0,000463	-0,002181	0,002644	7,204951
M1···M16	C3H2 - H3C4	CH···HC	0,001344	0,005993	0,014791	-0,000468	-0,000562	0,00103	5,518192
	C4H3 - H2C3	CH···HC	0,001344	0,005993	0,014796	-0,000468	-0,000562	0,00103	5,518186

Tabela 27 - Dados da QTAIM para o composto **7**.

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho_b$	Ɛ Ellipticity	K	V	G	BPL
M1···M10 M1···M11	C5 - Br2	$\pi\cdots_{\sigma\text{-hole}}$Br	0,006343	0,017393	0,424009	-0,000844	-0,00266	0,003504	6,660742
M1···M4 M1···M5	Br2 - Br3	Br···Br	0,002721	0,007479	0,502346	-0,000319	-0,001232	0,001551	8,161139
	Br2 - Br1	Br···Br	0,005188	0,012628	0,130213	-0,000426	-0,002305	0,002731	7,514896
	O1 - Br1	O···Br	0,003294	0,011492	3,324475	-0,000595	-0,001682	0,002278	7,683833
	Br1 - C2	Br···π	0,004792	0,011144	0,880854	-0,000368	-0,00205	0,002418	8,044063
	C3H3 - H6C6	CH···HC	0,001713	0,007536	0,380555	-0,000614	-0,000656	0,00127	5,538296
M1···M8 M1···M9	C4H4 - Br2	CH···Br	0,003678	0,010964	0,13408	-0,000499	-0,001743	0,002242	6,350203
	C4H4 - Br3	CH···Br	0,003925	0,012386	0,172493	-0,00062	-0,001857	0,002477	6,312948
M1···M14 M1···M15	C2H2 - Br1	CH···Br	0,006149	0,021641	0,005099	-0,001036	-0,003337	0,004374	5,609049
M1···M12 M1···M13	C5H5 - C3	CH···π	0,002285	0,006708	0,081846	-0,00039	-0,000897	0,001287	6,257161
M1···M2 M1···M3	C6H6 - Br2	CH···Br	0,00432	0,01362	0,09481	-0,000652	-0,002101	0,002753	6,151155
	O1 - Br1	O···Br	0,00577	0,019067	0,323209	-0,000662	-0,003443	0,004105	6,674075
	O1 - H1N1	O···HN	0,014279	0,051772	0,053514	-0,000808	-0,011328	0,012135	4,251795
	O1 - H2C2	O···HC	0,006114	0,024805	0,17123	-0,00101	-0,00418	0,005191	5,101394
	Br3 - Br2	Br···Br	0,006533	0,016427	0,023684	-0,000586	-0,002935	0,003521	7,243625
M1···M16 M1···M17	Br2 - Br3	Br···Br	0,000151	0,000839	0,097129	-0,00007	-0,000069	0,000139	10,576189
M1···M6 M1···M7	Br3 - C5	$\pi\cdots_{\sigma\text{-hole}}$Br	0,00744	0,023195	0,406569	-0,001239	-0,00332	0,00456	6,270688

Tabela 28 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **1**, a partir do tetrâmero.

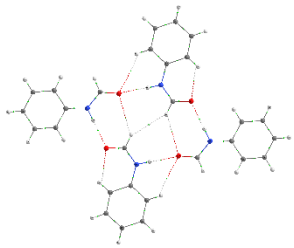
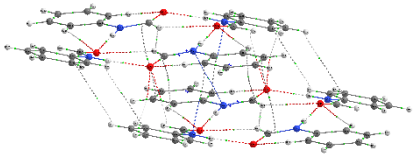
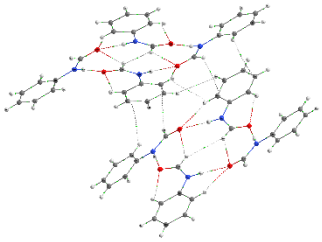
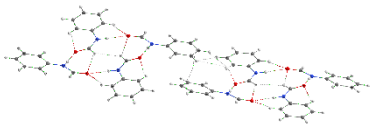
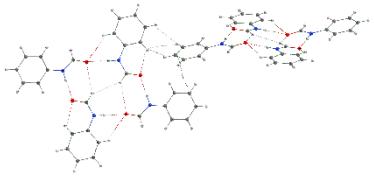
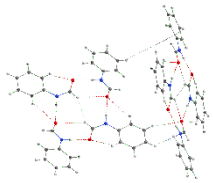
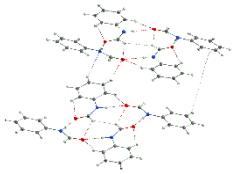
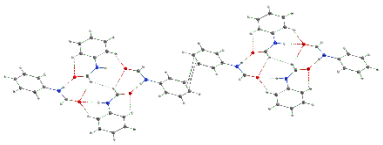
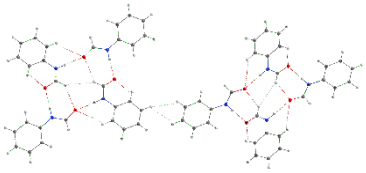
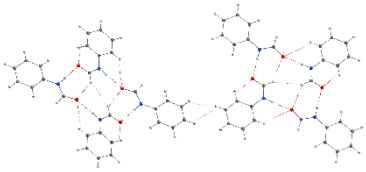
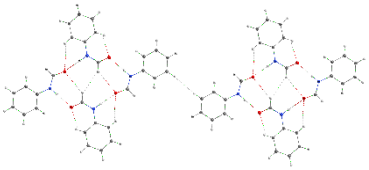
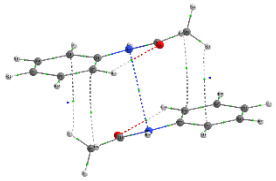
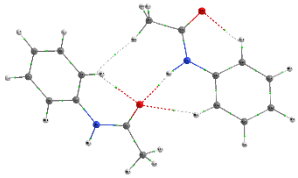
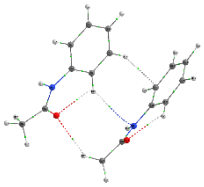
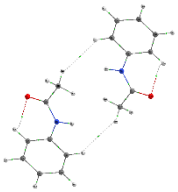
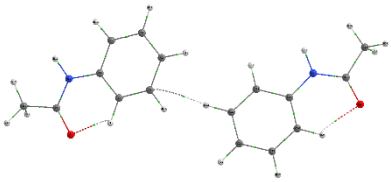
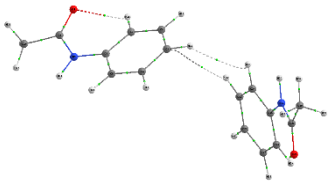
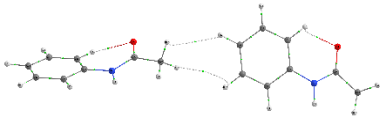
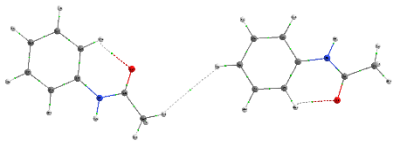
Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
Tetrâmero (M1)	-33,76	NH···O	0,025513	-7,08	
		NH···O	0,025513	-7,08	
		NH···O	0,023624	-6,55	
		NH···O	0,023624	-6,55	
		O···HC	0,00532	-1,48	
		O···HC	0,00532	-1,48	
		O···HC	0,005153	-1,43	
		O···HC	0,005152	-1,43	
		HC···HC	0,002475	-0,69	
M1···M2 M1···M3	-24,32	N···π	0,005864	-2,89	
		N··· π	0,005864	-2,89	
		CH···O	0,00548	-2,70	
		CH···O	0,00548	-2,70	
		π··· π	0,004402	-2,17	
		π··· π	0,004402	-2,17	
		CH···O	0,002106	-1,04	
		CH···O	0,002106	-1,04	
		N···N	0,002097	-1,03	
		CH··· π	0,001957	-0,96	
		CH··· π	0,001957	-0,96	
		CH···π	0,001956	-0,96	
		CH···π	0,001956	-0,96	
		CH···π	0,001898	-0,93	
		CH···π	0,001898	-0,93	
M1···M4 M1···M5	-10,97	CH···π	0,004458	-2,19	
		CH···π	0,004458	-2,19	
		CH···π	0,004251	-2,09	
		CH··· π	0,004251	-2,09	
		CH···HC	0,003436	-1,69	
		CH···HC	0,001486	-0,73	
M1···M6 M1···M7	-4,35	π···π	0,003779	-1,60	
		CH···HC	0,002432	-1,03	
		CH···HC	0,002223	-0,94	
		CH···HC	0,001827	-0,77	
M1···M8 M1···M9	-4,28	π···π	0,003778	-1,58	
		CH···HC	0,002432	-1,01	
		CH···HC	0,002223	-0,93	
		CH···HC	0,001828	-0,76	

Tabela 28 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto 1, a partir do tetrâmero. (continuação)

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M10 M1···M11	-3,42	CH···N CH···O	0,006912 0,004865	-2,01 -1,41	
M1···M12 M1···M13	-3,35	CH···N CH···O	0,00691 0,004864	-1,97 -1,38	
M1···M14 M1···M15	-3,16	π···π π···π	0,004387 0,004387	-1,58 -1,58	
M1···M16 M1···M17	-1,12	CH···HC CH···HC	0,003648 0,003056	-0,61 -0,51	
M1···M18 M1···M19	-1,05	CH···HC CH···HC	0,003649 0,003056	-0,57 -0,48	
M1···M20 M1···M21	-0,24	CH···HC	0,002015	-0,24	

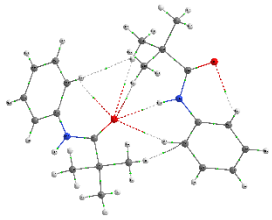
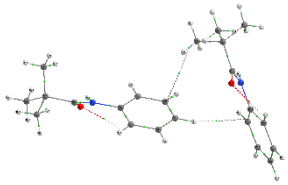
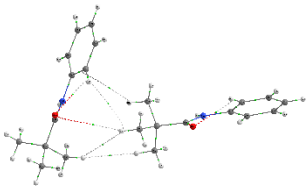
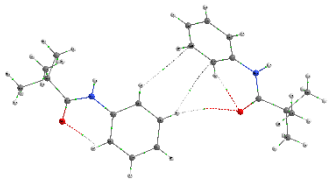
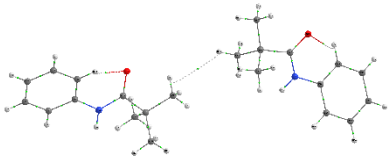
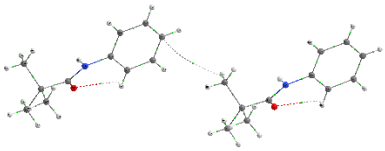
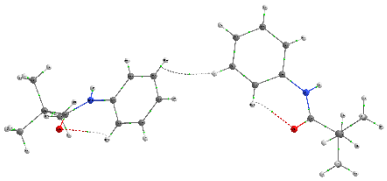
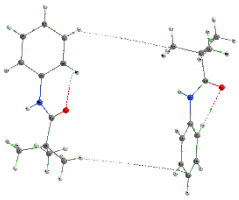
[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 29 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **2**.

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2	-9,97	N···N	0,005864	-2,61	
		CH···π	0,004471	-1,99	
		CH···π	0,004471	-1,99	
		CH···π	0,003803	-1,69	
		CH···π	0,003803	-1,69	
M1···M3 M1···M4	-9,34	NH···O	0,024893	-5,75	
		CH···O	0,009685	-2,24	
		CH···HC	0,005874	-1,36	
M1···M5 M1···M6	-6,02	CH···O	0,007973	-2,45	
		CH···π	0,007603	-2,34	
		CH···N	0,004009	-1,23	
M1···M7	-2,00	CH···HC	0,002462	-1,00	
		CH···HC	0,002462	-1,00	
M1···M8 M1···M9	-1,79	CH···π	0,005314	-1,79	
M1···M10 M1···M11	-1,38	CH···π	0,005068	-0,72	
		CH···HC	0,004672	-0,66	
M1···M12 M1···M13	-0,68	CH···HC	0,002882	-0,39	
		CH···HC	0,002165	-0,29	
M1···M14 M1···M15	-0,68	CH···HC	0,000422	-0,68	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 30 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **3**.

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2 M1···M3	-10,67	NH···O CH···O CH···O CH···O CH···π CH···HC	0,015802 0,006611 0,005571 0,004919 0,004391 0,004173	-4,07 -1,70 -1,43 -1,27 -1,13 -1,07	
M1···M4 M1···M5	-3,45	CH···π CH··· π	0,005721 0,002649	-2,36 -1,09	
M1···M6 M1···M7	-3,38	CH··· π CH···HC CH···HC CH···O CH···HC	0,002921 0,002115 0,001488 0,001381 0,001297	-1,07 -0,78 -0,55 -0,51 -0,48	
M1···M8 M1···M9	-2,30	CH···π CH···π CH···O	0,001611 0,001433 0,001088	-0,90 -0,80 -0,61	
M1···M10 M1···M11	-1,35	CH···HC	0,003653	-1,35	
M1···M12 M1···M13	-1,12	CH··· π	0,001676	-1,12	
M1···M14 M1···M15	-1,01	CH···π	0,002601	-1,01	
M1···M16 M1···M17	-0,39	CH···C	0,000036	-0,39	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 31 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **4**.

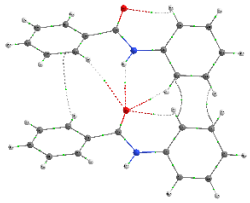
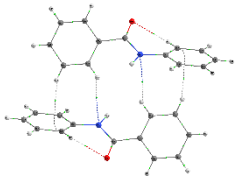
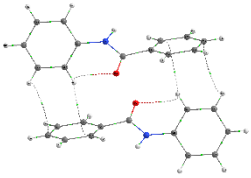
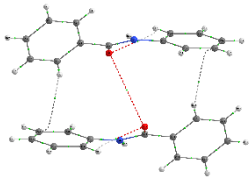
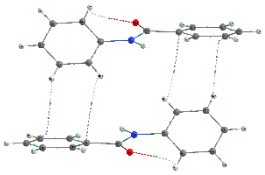
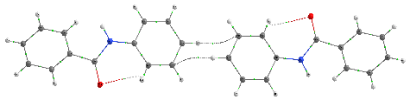
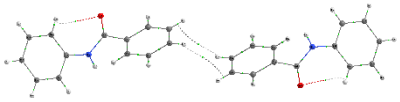
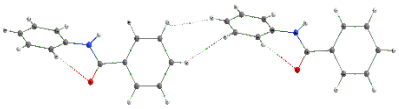
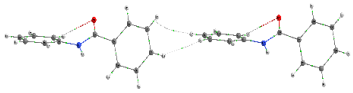
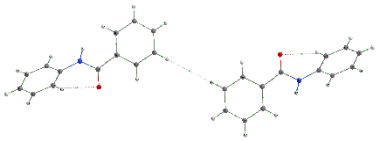
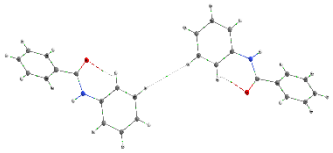
Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2 M1···M3	-10,05	NH···O	0,008921	-3,05	
		CH···O	0,005772	-1,97	
		CH···π	0,003904	-1,33	
		π···π	0,003841	-1,31	
		π ···π	0,003788	-1,29	
		CH···O	0,003177	-1,09	
M1···M4	-8,51	CH···π	0,005481	-2,66	
		CH···π	0,00548	-2,66	
		CH···N	0,003274	-1,59	
		CH···N	0,003274	-1,59	
M1···M5	-8,47	CH···π	0,005075	-2,59	
		CH···π	0,005074	-2,59	
		CH···π	0,003212	-1,64	
		CH···π	0,003211	-1,64	
M1···M6	-8,30	CH···π	0,005367	-3,84	
		CH···π	0,005367	-3,84	
		O···O	0,000877	-0,63	
M1···M7	-8,20	CH···π	0,004842	-2,45	
		CH···π	0,004842	-2,45	
		CH···π	0,003265	-1,65	
		CH···π	0,003265	-1,65	
M1···M8	-1,86	CH···π	0,00243	-0,93	
		CH···π	0,00243	-0,93	
M1···M9	-1,76	CH···π	0,002424	-0,88	
		CH···π	0,002424	-0,88	
M1···M10 M1···M11	-1,21	CH···π	0,002068	-0,68	
		CH···HC	0,001629	-0,53	
M1···M12 M1···M13	-1,17	CH···HC	0,002384	-0,60	
		CH···HC	0,002264	-0,57	

Tabela 31 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **4**. (continuação)

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1⋯M14	-0,53	CH⋯HC	0,000648	-0,53	
M1⋯M15	-0,46	CH⋯HC	0,000426	-0,46	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 32 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **5**M1A.

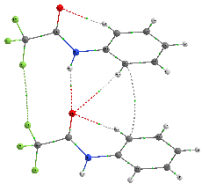
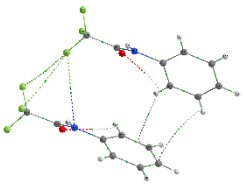
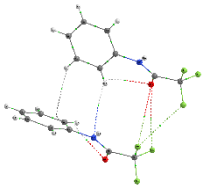
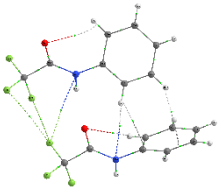
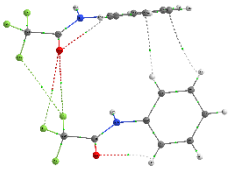
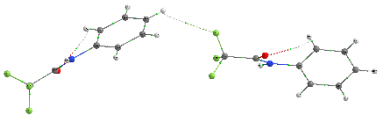
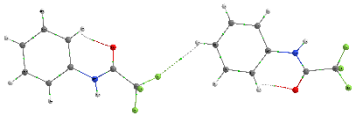
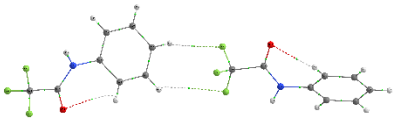
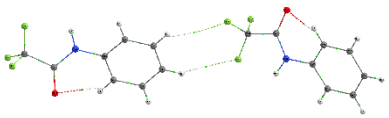
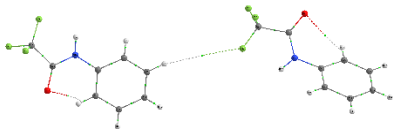
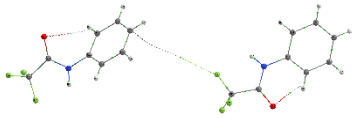
Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2 M1···M3	-8,00	NH···O	0,013583	-4,53	
		CH···O	0,004982	-1,66	
		π···π	0,004323	-1,44	
		F···F	0,001116	-0,37	
M1···M4	-4,37	CH···π	0,00528	-1,68	
		CH···π	0,003292	-1,05	
		F···F	0,001854	-0,59	
		F···N	0,001701	-0,54	
		F···F	0,001572	-0,50	
M1···M5	-4,22	CH···π	0,004981	-1,69	
		CH···N	0,003914	-1,33	
		F···F	0,001433	-0,49	
		F···O	0,001272	-0,43	
		F···O	0,000825	-0,28	
M1···M6	-3,93	CH···π	0,0052	-1,19	
		CH···N	0,003503	-0,80	
		CH···π	0,003376	-0,77	
		F···F	0,001897	-0,43	
		F···F	0,001654	-0,38	
		F···N	0,001506	-0,35	
M1···M7	-3,75	CH···π	0,004932	-1,58	
		CH···π	0,003415	-1,09	
		F···F	0,001721	-0,55	
		F···O	0,000955	-0,31	
		F···O	0,000694	-0,22	
M1···M8	-1,36	CH···F	0,003095	-1,36	
M1···M9 M1···M10	-1,26	CH···F	0,002985	-1,26	
M1···M11	-1,19	CH···F	0,003066	-0,85	
		CH···F	0,0012	-0,33	

Tabela 32 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **5**M1A. (continuação)

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1⋯M12 M1⋯M13	-1,03	CH⋯F CH⋯F	0,002304 0,001217	-0,67 -0,36	
M1⋯M14	-0,43	CH⋯F	0,000154	-0,43	
M1⋯M15	-0,20	F⋯π	0,000007	-0,20	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 33 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **6**.

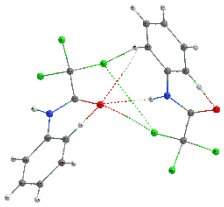
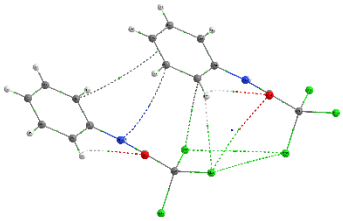
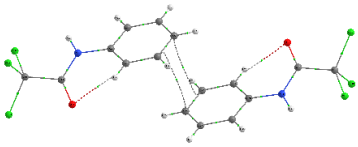
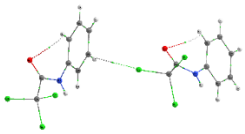
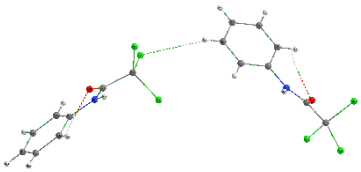
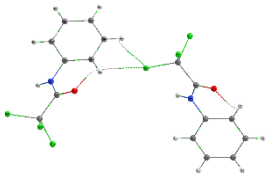
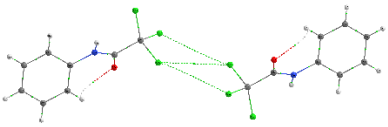
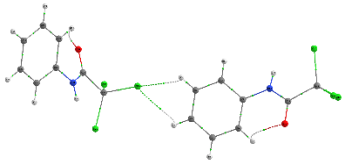
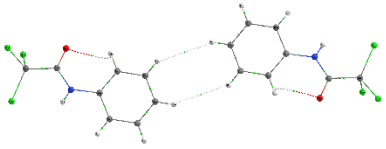
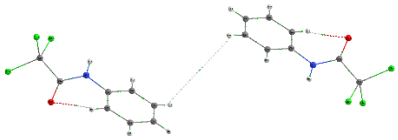
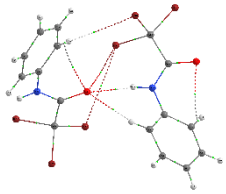
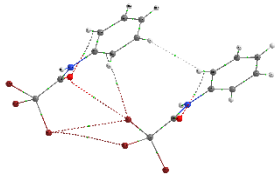
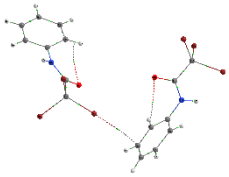
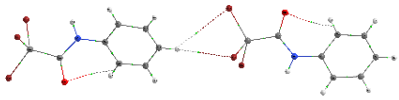
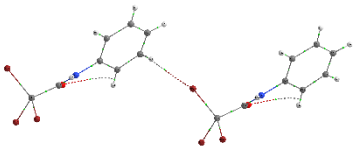
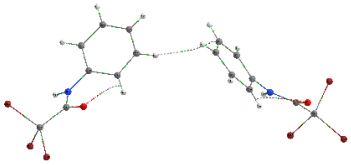
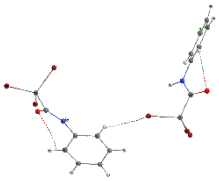
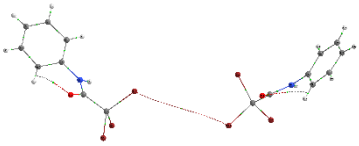
Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2 M1···M3	-6,93	NH···O	0,011568	-2,63	
		CH···Cl	0,005775	-1,31	
		O···Cl	0,005294	-1,20	
		Cl···Cl	0,004142	-0,94	
		CH···O	0,003728	-0,85	
M1···M4 M1···M5	-5,83	Cl···π	0,00569	-1,26	
		CH···Cl	0,005113	-1,13	
		Cl···Cl	0,003986	-0,88	
		N···π	0,003645	-0,80	
		Cl···Cl	0,003182	-0,70	
		Cl···O	0,002454	-0,54	
		π···π	0,002314	-0,51	
M1···M6	-4,35	π···π	0,0051	-2,17	
		π···π	0,0051	-2,17	
M1···M7 M1···M8	-1,86	π···$_{\sigma\text{-hole}}$Cl	0,006176	-1,86	
M1···M9 M1···M10	-1,82	CH···Cl	0,003435	-1,82	
M1···M11 M1···M12	-0,92	CH···Cl	0,005739	-0,56	
		CH···Cl	0,003766	-0,37	
M1···M13	-0,92	Cl···Cl	0,003137	-0,36	
		Cl···Cl	0,002461	-0,28	
		Cl···Cl	0,002461	-0,28	
M1···M14 M1···M15	-0,86	CH···Cl	0,004309	-0,43	
		CH···Cl	0,004225	-0,42	

Tabela 33 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **6**. (continuação)

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1⋯M16	-0,55	CH⋯HC	0,001344	-0,28	
		CH⋯HC	0,001344	-0,28	
M1⋯M17	-0,12	CH⋯HC	0,000053	-0,12	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.

Tabela 34 - Dados energéticos, tipos e caminhos de interação para o cluster do composto **7**.

Dímeros	$G_{M1\cdots MN}$[a]	Interação	ρ_{INT}	G_{IA}[a]	Caminhos de Interação
M1···M2 M1···M3	-8,62	NH···O Br···Br CH···O O···Br CH···Br	0,014279 0,006533 0,006114 0,00577 0,00432	-3,33 -1,52 -1,42 -1,34 -1,01	
M1···M4 M1···M5	-5,90	Br···Br Br···π O···Br Br···Br CH···HC	0,005188 0,004792 0,003294 0,002721 0,001713	-1,73 -1,60 -1,10 -0,91 -0,57	
M1···M6 M1···M7	-2,40	$Br_{\sigma\text{-hole}}\cdots\pi$	0.007440	-2,40	
M1···M8 M1···M9	-2,28	CH···Br CH···Br	0,003925 0,003678	-1,18 -1,10	
M1···M10 M1···M11	-1,92	$\pi\cdots_{\sigma\text{-hole}}Br$	0,006343	-1,92	
M1···M12 M1···M13	-1,11	CH···π	0,002285	-1,11	
M1···M14 M1···M15	-0,99	CH···Br	0,006149	-0,99	
M1···M16 M1···M17	-0,39	Br···Br	0.000151	-0,39	

[a] G = energia da interação em kcal mol^{-1}.