

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

Geórgia Cristiane Zimmer

**ENGENHARIA DE CRISTAIS: ESTUDO CONFORMACIONAL,
TOPOLÓGICO E ENERGÉTICO DE *t*-BUTILPIRAZÓIS E BIS-*t*-
BUTILPIRAZÓIS**

Santa Maria, RS

2019

Geórgia Cristiane Zimmer

**ENGENHARIA DE CRISTAIS: ESTUDO CONFORMACIONAL, TOPOLÓGICO E
ENERGÉTICO DE *t*-BUTILPIRAZÓIS E BIS-*t*-BUTILPIRAZÓIS**

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2019**

Zimmer, Geórgia Cristiane

ENGENHARIA DE CRISTAIS: ESTUDO CONFORMACIONAL,
TOPOLÓGICO E ENERGÉTICO DE t-BUTILPIRAZÓIS E BIS-t
BUTILPIRAZÓIS / Geórgia Cristiane Zimmer.- 2019.

252 p.; 30 cm

Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins

Coorientadora: Clarissa Piccinin Frizzo

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Engenharia de Cristais 2. Estudo Conformacional 3.
t-butilpirazóis 4. Regioisômeros 5. Mecanismo de
Cristalização I. Martins, Marcos Antonio Pinto II.
Frizzo, Clarissa Piccinin III. Título.

Geórgia Cristiane Zimmer

ENGENHARIA DE CRISTAIS: ESTUDO CONFORMACIONAL, TOPOLÓGICO E ENERGÉTICO DE *t*-BUTILPIRAZÓIS E BIS-*t*-BUTILPIRAZÓIS

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

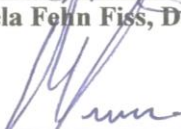
Aprovado em 22 de fevereiro de 2019



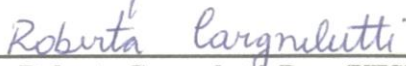
Marcos Antonio Pinto Martins, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Gabriela Fehn Fiss, Dra. (UFPB)



Helio Gauze Bonacorso, Dr. (UFSM)



Roberta Cargnelutti, Dra. (UFSM)



Wilson João Cunico Filho, Dr. (UFPel)

Santa Maria, RS
2019

*Á minha família, em especial a minha mãe
Sônia S. Zimmer, meu pai Jorge Zimmer, meu
irmão Fernando Zimmer e ao meu namorado
Guilherme Martins, pelo apoio incondicional,
força e incentivo.*

Ao Prof. Marcos A. P. Martins, pela orientação, confiança e principalmente por todos os ensinamentos, não só da química, mas também de outras áreas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus por me permitir vir ao mundo, e poder conhecer a beleza da vida. A toda a minha família, pais, avós, irmão, tios(a), primos(a), pela confiança, apoio, paciência e carinho; e principalmente por acreditarem em mim, muito obrigada por tudo.

Ao Professor Marcos A. P. Martins, por todos ensinamentos que me proporcionou nesses seis anos de convivência no grupo NUQUIMHE. Pelas horas de conversas em sua sala, os debates de filosofia e psicanálise. Meu muito obrigada.

A Professora Clarissa P. Frizzo por todas as contribuições na realização desta tese, como também a co-orientação. Muito obrigada por todos os ensinamentos ao longo da minha jornada no grupo NUQUIMHE.

Aos professores Manfredo Horner, Clarissa P. Frizzo, Lucas C. Ducati e Gabriela F. Fiss pela disponibilidade de participar da banca de qualificação e sugestões dadas ao referido trabalho.

Aos Professores Wilson Cunico, Gabriela Fiss, Hélio Bonacorso e Roberta Cargnelutti por aceitaram participar da banca de defesa.

Ao meu namorado Guilherme Martins por todo o companheirismo, amor, carinho e paciência. Muito obrigada por sempre cuidar de mim.

Gostaria de agradecer em especial, a minha mãe, a minha madrinha Elaine Krause, ao meu namorado Guilherme Martins, Bruna Kuhn, Fernando Cavalheiro, Elisandra Scapin, Fernanda Zelinski, Raquel Rech, Danieli Cari, Fabiane Prochnow, Maria Nunes, Patrícia Foletto, aos meus amigos do quarteto fantástico, Elaine Pizato, Suellen Barth e Alexandre Ernzen, e tantos outros, que sempre estiveram do meu lado nos momentos mais difíceis. Muito obrigada, pelo constante incentivo e palavras de conforto no decorrer deste trabalho e também entenderem a minha ausência em determinados momentos.

Aos meus queridos companheiros de sala Anderson Pagliari, Alexandre Mayer, Vanessa Solner e Luiz Welter, muito obrigada por sempre me ajudarem nas discussões dos trabalhos dessa tese,

em especial ao Anderson que sempre me ajudou nas publicações dos artigos, e no decorrer da escrita da tese.

Aos demais amigos do laboratório Caroline, Gustavo, João, Paulo, Fabrício, Tainara, Jéssica, Fellipe, Carmen, Thaíssa, Bruno, Vithória, Jean e Alison; aos ex-colegas de laboratório Elisandra, Keli, Priscila, Guilherme, Letícia, Andrei e Anieli, entre outros, por todas as discussões de química e pelos momentos de descontração. Em especial a Caroline e Paulo por toda ajuda nas publicações dos artigos. Também, aos demais colegas do NUQUIMHE e do prédio 18 da química. Muito obrigada.

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

Aos Funcionários do NAPO, Sérgio Brondani, Geovana e Lisiane. Aos professores Nilo Zanatta e Hélio Bonocarso, muito abrigada.

Agradecer a Mariana Bassaco por auxiliar nos experimentos de infravermelho em solução e raios X em pó, alocado no prédio da engenharia química, CT-UFSM. Também ao pessoal da física por me disponibilizar tempo do equipamento de raios X em pó, alocado no prédio 13, CCNE-UFSM.

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

“Diferentemente do filósofo, o artista não nos dá suas razões; ele se contenta em admirar e revelar”.

Émile Male

RESUMO

ENGENHARIA DE CRISTAIS: ESTUDO CONFORMACIONAL, TOPOLÓGICO E ENERGÉTICO DE *t*-BUTILPIRAZÓIS E BIS-*t*-BUTILPIRAZÓIS

AUTOR: Geórgia Cristiane Zimmer
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 22 de Fevereiro de 2019.

Este trabalho apresenta proposta de mecanismo de cristalização e estudo conformacional de regioisômeros de 5(3)-aril-3(5)-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (aril, 4-X-C₆H₄, onde X = H, F, Cl e Br) e 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3'(5')-il))-etano (bis-*t*-butilpirazóis), embasados na abordagem do cluster supramolecular. Para o desenvolvimento deste trabalho análises de difração de raios X de monocristal, difração de raios X em pó, infravermelho em solução, ressonância magnética nuclear no estado sólido e em solução, cálculos de mecânica quântica foram realizados. Os pirazóis-1,3 (grupo carboxila na posição 3) cristalizaram em três formas diferentes: *s-cis*, *s-trans* e *s-cis* + *s-trans*. Por outro lado, o pirazol-1,5 cristalizou apenas na conformação *s-trans*. Os pirazóis-1,5 apresentaram interações intramoleculares do tipo CH...O=C, entre o grupo carbonila e o *t*-butila, o que pode influenciar na cristalização no estado sólido. Já os pirazóis-1,3 não apresentaram esse tipo de interação intramolecular, e a conformação adotado no estado sólido deve ser consequência do empacotamento cristalino. A análise QTAIM dos dímeros mais estáveis conformação *s-trans*...*s-trans*, X = Cl, Br, mostrou que os átomos de halogênio interagem com o grupo COOEt, ajudando a estabilizar essa conformação. Por outro lado, no dímero de conformação *s-cis*...*s-cis* (X = Cl, Br), o grupo COOEt foi estabilizado pelo grupo fenila, que é a mesma estabilização para X = H. Os regioisômeros de pirazóis apresentaram dois tipos de mecanismos de cristalização, com dois e três estágios. Os regioisômeros dos compostos 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3'(5')-il))-etano, apresentaram dois tipos de conformações no estado sólido: linear e curvada. Os dados de difração de raios X em pó e SSRMN ¹³C CPMAS revelaram que os compostos anidros apresentaram a mesma conformação observada por difração de raios X de monocristal. O regioisômero-1,5, que apresenta como substituinte na posição 3 do pirazol 4-Br-Ph, apresentou polimorfos conformacionais (conformação linear e curvada), e por raios X em pó e SSRMN ¹³C, foi possível caracterizar que a forma linear está presente na amostra total (material policristalino obtido após a síntese). Através do estudo do QTAIM para os dímeros com maior energia de estabilização foi observado que os 1,3-bis-*t*-butilpirazóis não realizam ligações de hidrogênio do tipo NH...O. Entretanto, para as 1,5-bis-*t*-butilpirazóis esse tipo de interação foi observado. O mesmo resultado foi obtido por RMN de ¹H em solução, por variação de concentração, onde somente o regioisômero-1,5 realizou ligações de hidrogênio. As propostas de mecanismo de cristalização revelaram que as 1,3-bis-*t*-butilpirazóis apresentaram dois e três estágios de cristalização. Já as 1,5-bis-*t*-butilpirazóis apresentaram três estágios de cristalização, exceto polimorfo linear que apresenta como substituinte na posição 3 do pirazol 4-Br-Ph, que revelou quatro estágios de cristalização. Em resumo, a mudança posicional do grupo carbonila alterou o mecanismo de cristalização, as conformações da COOEt e impediu a formação das ligações de hidrogênio nos compostos dos 1,3-bis-*t*-butilpirazóis.

Palavras chaves: Estudo conformacional, *t*-butil pirazóis, cluster supramolecular, mecanismo de cristalização, engenharia de cristais.

ABSTRACT

CRYSTAL ENGINEERING: CONFORMATIONAL, TOPOLOGICAL AND ENERGETIC STUDY OF *t*-BUTYLPIRAZOLIS AND BIS-*t*-BUTYLPIRAZOLIS

AUTHOR: Geórgia Cristiane Zimmer
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, February 22, 2019

This work presents a proposed crystallization mechanism and conformational study of regioisomers of 5(3)-aryl-3(5)-carboxyethyl-1-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-pyrazole (aryl, 4-X-C₆H₄, where X = H, F, Cl and Br) and a series of (1'-(1',1'-dimethylethyl)-1*H*-pyrazol-3'(5')-yl) ethane (bis-pyrazoles), based on the supramolecular cluster approach. For the development of this work analyzes of monocrystal X-ray diffraction, powder X-ray diffraction, solution infrared, solid-state nuclear magnetic resonance and solution, quantum mechanics calculations were performed. The 1,3-pyrazoles (carboxyethyl group in 3-position) crystallized in three different forms: *s-cis*, *s-trans* and *s-cis* + *s-trans*. On the other hand, 1,5-pyrazole crystallized only in the *s-trans* conformation. The 1.5-pyrazoles showed intramolecular interactions of the CH \cdots O=C type, between the carbonyl group and *t*-butyl, which was obtained by QTAIM analysis. This interaction can influence crystallization in the solid state. In contrast, the 1,3-pyrazoles did not showed this type of intramolecular interaction, and the conformation adopted in the solid state should be a consequence of the crystalline packaging. The QTAIM analysis of the more stable dimers *s-trans* \cdots *s-trans* conformation, for X = Cl, Br, showed that the halogen atoms interact with the COOEt group, helping stabilize this conformation. On the other hand, in the *s-cis* \cdots *s-cis* conformation dimer (X = Cl, Br), the COOEt group was stabilized by the phenyl group, which is the same stabilization for X = H. The regioisomers of *t*-butylpyrazoles have two types of crystallization mechanisms, with two and three stages. The regioisomers 1,2-Bis(aminocarbonyl-(1'-(1',1'-dimethylethyl)-1*H*-pyrazole-3'(5')-yl)ethane presented two types of conformations in the solid state: linear and curved. The powder X-ray diffraction and SSRMN ¹³C CPMAS analysis revealed that the anhydrous compounds had the same conformation as observed by single-crystal X-ray diffraction. The 1.5-regioisomer, which has 3-substituted pyrazole 4-Br-Ph, presented conformational polymorphs (linear and curved conformation), and by PXRD and SSRMN ¹³C, linear form was present in the bulk (polycrystalline material obtained after the synthesis). The QTAIM analysis for dimers with higher stabilizing energy, showed that the 1,3-bis-pyrazoles do not realize hydrogen bonds NH \cdots O type. However, for 1,5-bis-pyrazoles this type of interaction was observed. The same result was obtained by ¹H NMR in solution, by concentration variation, where only the 1,5-regioisomer showed hydrogen bonds. The proposed of crystallization mechanisms revealed that the 1,3-diamides exhibit two and three stages of crystallization. The 1,5-bis-pyrazoles showed three stages of crystallization, except for the linear polymorph, that present the 4-Ph-Br substituinte in 3-position of pyrazole, which revealed four stages of crystallization. In summary, the positional change of carbonyl group has altered the crystallization mechanism, the conformations of COOEt and prevent the hydrogen bonds in 1,3-bis-pyrazole compounds.

Keywords: Conformational study, *t*-butyl pyrazoles, supramolecular cluster, crystallization mechanism, crystal engineering.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos desenvolvidos a partir da Química Supramolecular. (a) Rotaxanos(MARTINS et al., 2017a); (b) cristal multicomponente(JACOBS; AMOMBO NOA, 2015).	33
Figura 2. Estrutura dos regioisômeros de 1,3-pirazóis e 1,5-pirazóis.	37
Figura 3. Estrutura dos regioisômeros-1,3 e -1,5 de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1- <i>t</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-3(5)-il))-etanos	38
Figura 4. Representação esquemática dos objetivos para desenvolvimento do trabalho.	39
Figura 5. Relação entre as celas unitárias dos cristais de naftaleno e antraceno utilizadas para poder estimar o tamanho de um anel benzeno. Adaptada da ref. (BRAGG, 1921).....	41
Figura 6. Exemplos de síntons supramoleculares.	43
Figura 7. Hábito cristalino dos polimorfos do composto ritonavir (a) forma I; (b) forma II. Imagem adaptada da referência (BAUER et al., 2001).	45
Figura 8. Representação esquemática o equilíbrio conformacional <i>anti-syn</i> do rotor molecular da <i>N</i> -(<i>o</i> -tolil)succinimida bicíclica.(LI et al., 2015)	46
Figura 9. Conformação de compostos com dupla conjugada.	46
Figura 10. Espectro experimental de IV do 2-pirrol-carboxilato de metila da região de estiramento da C=O <i>s-trans</i> (1701 cm ⁻¹) e <i>s-cis</i> (1719 cm ⁻¹).	47
Figura 11. Representação da proposta de cristalização: do estágio inicial até a formação da Forma I e Forma II.	49
Figura 12. Compostos avaliados por RMN de ¹ H em solução com variação de concentração.	50
Figura 13. Cluster supramolecular da M1 (hexágono laranja) é formado por MN moléculas vizinhas (hexagonos azuis). O cluster supramolecular representa a porção mínima do cristal que contém todas as informações topológicas e energéticas.....	53
Figura 14. Deslocamento químico de RMN de ¹ H para os sinais dos grupos 3-NH ₂ e 5-CH ₃ em CDCl ₃ para o composto 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol.	56
Figura 15. Proposta do mecanismo de cristalização baseado na hierarquia energética para o composto 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol.	57
Figura 16. (a) Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para o composto 1-(4-fluorfenil)-3-feniltriazeno- <i>N</i> 1-óxido. (b) Proposta do mecanismo de cristalização.	58
Figura 17. Resumo das etapas utilizados neste trabalho.	60
Figura 18. Numeração das estruturas	66
Figura 19. Representação ORTEP dos regioisômero-1,3 (3b-e) e regioisomero-1,5 (4b-e) obtidos a partir da difração de raios X. As elipsoides estão representadas com 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários. Os compostos 3b-c e 4e foram medidos a 293 K. Os compostos 3d-e e 4b-d foram medidos a 100 K.....	68
Figura 20. Representação das conformações obtidas para os compostos 3b-e e 4b-c	69

Figura 21. Padrões de PXRD dos compostos 3b-e e 4b-e	71
Figura 22. Comparação do espectro de RMN de ¹³ C (150.903 MHz) para o composto 3c : a) em solução CDCl ₃ ; b) no estado sólido. As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).	73
Figura 23. Comparação do espectro de RMN de ¹³ C (150.903 MHz) para o composto 3e : (a) em solução CDCl ₃ ; (b) no estado sólido. As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).	74
Figura 24. Espectros de infravermelho em solução para o composto 3b e 4b	76
Figura 25. Espectro de infravermelho e ajuste da curva (linha tracejada) da região da carbonila para o composto 3b em CCl ₄	77
Figura 26. PES scan para o composto 3d (a) e composto 4d (b) da rotação do ângulo diedro N2A-C3A-C31A-O2 e N1-C5-C51-O1, respectivamente.	81
Figura 27. Interações intramoleculares obtidas por QTAIM para os compostos 3b-c e 4b	82
Figura 28. Representação dos clusters A e B para o composto 3d e 3e	84
Figura 29. a) Clusters dos isômeros-1,3 a) pirazol-Ph (3b); b) pirazol-4-F-Ph (3c).	84
Figura 30. Cluster A e B do composto 3d	85
Figura 31. Clusters dos isômeros-1,5: a) Pirazol-Ph (4b); b) Pirazol 4-F-Ph (4c); c) Pirazol 4-Cl-Ph (4d); d) Pirazol 4-Br-Ph (4e)	86
Figura 32. Correlação da área de contato e energia de estabilização normalizados dos dímeros M1...MN dos regioisômeros de pirazóis 3b-e . $G_{M1...MN} = 1,1067C_{M1...MN} - 0,1067$. $R^2 = 0,9127$	90
Figura 33. Correlação da área de contato e energia de estabilização normalizados dos dímeros M1...MN dos regioisômeros de pirazóis 4b-e . $G_{M1...MN} = 1,2518C_{M1...MN} - 0,2558$. $R^2 = 0,9435$	92
Figura 34. Representação do equilíbrio em solução do primeiro estágio da cristalização para os compostos 3b-e e 4b-e . Dímero AA: <i>s-trans</i> ... <i>s-trans</i> ; dímero BB: <i>s-cis</i> ... <i>s-cis</i>	93
Figura 35. Imagens das interações intermoleculares dos dímeros obtidos pela análise de QTAIM. As interações intramoleculares, os pontos críticos dos anéis (RCPs) e ponto crítico de gaiola (CCPs) foram omitidos para uma melhor visualização. Valores das principais interações (acima de 10% da energia total do dímero) em kcal mol ⁻¹	95
Figura 36. (a) Sobreposição das conformações <i>s-cis</i> dos compostos 3b , 3dB e 3eB ; (b) sobreposição da conformação <i>s-cis</i> 3b e <i>s-trans</i> 3dA . Os valores do RMS dos compostos 3dB , 3eB e 3dA são: 0,43, 0,42 e 0,84, respectivamente.	96
Figura 37. Análise de QTAIM a partir da estrutura otimizada para o composto 3c . A estrutura do dímero foi obtido a partir do dímero <i>s-trans</i> 3dA , com a mudança do átomo de halogênio por F.	97
Figura 38. Contribuição energética (%) de cada tipo de interação na estabilização do cluster supramolecular 3b-e e 4b-e , na qual X = F, Cl e Br; Pz =pirazol; Ph = fenila.....	97
Figura 39. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3b	101
Figura 40. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3c	102
Figura 41. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3d	103
Figura 42. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4b	104

Figura 43. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4e	105
Figura 44. Resumo dos mecanismos de cristalização propostos para os <i>1,3-</i> e <i>1,5-</i> pirazóis.....	106
Figura 45. Numeração dos átomos referentes às estruturas moleculares 7-8	107
Figura 46. Representação ORTEP dos <i>1,3-bis-<i>t</i>-butilpirazóis (7a-e)</i> e <i>1,5-bis-<i>t</i>-butilpirazóis (8a-e)</i> obtidos a partir da difração de raios X. As elipsoides estão representadas a 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários. Os compostos 7c·2H₂O , 7e , 8a·2H₂O e 8b-e foram medidos a 293 K. Os compostos 7a-b , 7d e 8a foram medidos a 100 K.....	109
Figura 47. Identificação dos compostos que apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica. .	113
Figura 48. Comparação dos espectros em solução e de SSRMN ¹³ C CPMAS, 25°C, para os compostos 7b , 7e , 8c e 8e : a) em CDCl ₃ , apenas o composto 8c em CDCl ₃ :MeOH (9:1), 150,903 MHz; b) no estado sólido 150,903 MHz. As bandas laterais dos sinais estão assinaladas no espectro com asterisco (*)......	116
Figura 49. Comparação dos padrões de difração de raios X em pó para os compostos 7b-e e 8b-e . .	118
Figura 50. Estruturas correspondente a unidade assimétrica obtidas por difração de raios X de monocristal: a) 8b molécula inteira (<i>Z'</i> = 1); b) 8c metade da molécula (<i>Z'</i> = 0,5).....	120
Figura 51. PES scan para o composto 7e (a) e composto 8e (b) da rotação do ângulo diedro N32-C33-C33'-N32' e N52-C53-C53'-N52', respectivamente. (*) Representa os mínimos locais utilizados na otimização das conformações.....	121
Figura 52. Clusters supramoleculares dos compostos 7a-e	128
Figura 53. Representação da formação dos polimorfos 7a-I e 7a-II	132
Figura 54. Correlação entre área de contato e energia de estabilização normalizadas dos compostos 7a-e . ($NG_{M1...MN} = 0.9909NC_{M1...MN} + 0.0092$; $R^2 = 0.87$).....	135
Figura 55. Clusters supramoleculares para os compostos 8a-b e 8e	136
Figura 56. Dímeros com maior energia de estabilização para o composto 8a e 8a·2H₂O	139
Figura 57. Estrutura dos polimorfos 8e-I e 8e-II	141
Figura 58. Dímeros iniciais dos compostos 8e-I e 8e-II	141
Figura 59. Correlação entre área de contato e energia de estabilização normalizadas dos compostos 8a-e . ($NG_{M1...MN} = 1.1437NC_{M1...MN} - 0.1439$; $R^2 = 0.846$).....	142
Figura 60. Dímero com maior energia de estabilização para os compostos 7a-e e 8a-e	143
Figura 61. Aproximação do espectro de RMN de ¹ H dos compostos 7d e 8d com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio NH.	151
Figura 62. Dados Normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos 7a-e	152
Figura 63. Dados Normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos 8a-b , 8e-I e 8e-II	153
Figura 64. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto 7a-I	155

Figura 65. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto 7a-II .	156
Figura 66. Empilhamento inicial dos dímeros com maior energia de estabilização dos compostos 7a-d : a) estágio I; b) permanência da água na cristalização.	157
Figura 67. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto 7c·2H₂O .	158
Figura 68. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 7e·2CH₃CN .	160
Figura 69. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8a .	162
Figura 70. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8a·2H₂O .	162
Figura 71. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8b .	163
Figura 72. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8e.I .	164
Figura 73. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto 8e-II .	165
Figura 74. Resumo dos mecanismos de cristalização propostos para as <i>1,3</i> - e <i>1,5</i> -bis- <i>t</i> -butilpirazóis.	166
Figura 75. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz, CDCl ₃) do composto 3b .	191
Figura 76. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 3b no estado sólido.	191
Figura 77. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz, CDCl ₃) do composto 3c .	191
Figura 78. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 3c no estado sólido.	192
Figura 79. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz, CDCl ₃) do composto 3d .	192
Figura 80. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 3d no estado sólido.	192
Figura 81. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz, CDCl ₃) do composto 3e .	193
Figura 82. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 3e no estado sólido.	193
Figura 83. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 4b no estado sólido.	193
Figura 84. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 4c no estado sólido.	194
Figura 85. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 4d no estado sólido.	194
Figura 86. Espectro de RMN ¹³ C (150.903 MHz) do composto 4e no estado sólido.	194
Figura 87. Comparação do espectro de RMN ¹³ C para o composto 7c : a) em CDCl ₃ (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).	195
Figura 88. Comparação do espectro de RMN ¹³ C para o composto 7d : a) em CDCl ₃ (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).	195
Figura 89. Comparação do espectro de RMN ¹³ C para o composto 8b : a) em CDCl ₃ (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).	196
Figura 90. Comparação do espectro de RMN ¹³ C para o composto 8d : a) em CDCl ₃ (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).	196
Figura 91. Aproximação do espectro de RMN de ¹ H dos compostos 7b,7c e 8b com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio NH.	198
Figura 92. Espectro de infravermelho região da carbonila para os compostos 3b, 3d-e e 4b em CCl ₄	200

Figura 93. Espectro de infravermelho região da carbonila para os compostos 3b-e e 4b em CH ₃ CN.	200
Figura 94. Interações intermoleculares para os compostos 3d-e e 4c-e	203
Figura 95. Cluster supramolecular para o composto 3e	234
Figura 96. Cluster supramolecular para o composto 8c-d	234
Figura 97. Dados normalizados de área de contato e energia de interação para os compostos 8c-d .	247
Figura 98. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 3e	249
Figura 99. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4c	249
Figura 100. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 4d .	250
Figura 101. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 7b .	250
Figura 102. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 7d .	251
Figura 103. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8c	251
Figura 104. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto 8d .	252

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estabilidade da conformação <i>s-trans</i> em relação a <i>s-cis</i>	48
Tabela 2: Numeração dos isômeros de 1,3-pirazóis e 1,5-pirazóis (3-4).	61
Tabela 3: Numeração e nomenclatura dos compostos bis- <i>t</i> -butilpirazóis regioisômero- <i>1,3</i> e - <i>1,5</i>	63
Tabela 4: Dados cristalográficos e solventes de cristalização para os compostos 3b-e e 4b-e	67
Tabela 5. Estimativa de deslocamento químico induzido por sistemas aromáticos para o composto 3e	75
Tabela 6. Dados ^a calculados das absorvâncias de infravermelho para os compostos 3d e 4b , para a região da $\nu(\text{C}=\text{O})$	77
Tabela 7. Dados da taxa conformacional do infravermelho ^a experimental e teórico da $\nu(\text{C}=\text{O})$ para as conformações <i>s-cis</i> e <i>s-trans</i> , concentração de 0,05 M, para os compostos 3b-e e 4b	78
Tabela 8. Valores da energia livre de Gibbs para os conformeros dos compostos 3d e 4b	79
Tabela 9: NCM para regioisômero pirazol- <i>1,3</i>	85
Tabela 10. NCM para o regioisômero de pirazol- <i>1,5</i>	86
Tabela 11. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja para os compostos 3b-c	87
Tabela 12. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para o composto 3d	89
Tabela 13. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para o composto 3e	89
Tabela 14. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos 4b-c	91
Tabela 15. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos 4d-e	91
Tabela 16. Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos 3b-d , 4b e 4e	100
Tabela 17: Dados cristalográficos e solventes de cristalização para os compostos 7-8	108
Tabela 18. Caracterização de três ângulos diedros para os compostos 7-8	111
Tabela 19. Sobreposição das estruturas dos bis- <i>t</i> -butilpirazóis 7a-e	113
Tabela 20. Sobreposição das estruturas dos bis- <i>t</i> -butilpirazóis 8a-e	114
Tabela 21. Conformações dos mínimos obtidos por PES-scan para o composto 7e	122
Tabela 22. Conformações dos mínimos obtidos por PES-scan para o composto 8e	123
Tabela 23. Dados de QTAIM das interações intramoleculares presentes na estrutura molecular dos compostos 7a-II , 7d , 7c·2H₂O e 7e·2CH₃CN . No composto 7c foi omitida a molécula de água. Foram omitidos também CCPs e RCPs.	124

Tabela 24. Dados de QTAIM das interações intramoleculares presentes na estrutura molecular dos compostos 8a , 8a·2H₂O , 8e-I e 8e-II .	125
Tabela 25. Número de coordenação molecular para os compostos 7a-e .	127
Tabela 26. Dados supramoleculares do composto 7a-I . Principais dímeros estão destacados em azul e laranja.	130
Tabela 27. Dados supramoleculares do composto 7a-II . Principais dímeros estão destacados em azul e laranja.	131
Tabela 28. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos 7b-e .	134
Tabela 29. Número de coordenação molecular para os compostos 8a-e .	136
Tabela 30. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos 8a-b .	137
Tabela 31. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos 8c-e .	140
Tabela 32. Dados principais de QTAIM para os compostos 7a-e .	144
Tabela 33. Dados principais de QTAIM para os compostos 7e·2CH₃CN .	146
Tabela 34. Dados parciais de QTAIM das interações intramoleculares para os compostos 8a-e .	147
Tabela 35. Dados cristalográficos	185
Tabela 36. Dados cristalográficos	186
Tabela 37. Dados Cristalográficos	187
Tabela 38. Dados Cristalográficos	188
Tabela 39. Dados Cristalográficos	189
Tabela 40. Cálculo do deslocamento químico para o composto 3e .	197
Tabela 41. Dados da análise de QTAIM das interações intramoleculares para os compostos 3b-e e 4b-e .	203
Tabela 42. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 3b .	204
Tabela 43. Dados de QTAIM e G _{AI} dos dímeros do composto 3b .	206
Tabela 44. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 3c .	207
Tabela 45. Dados de QTAIM e G _{AI} dos dímeros do composto 3c .	208
Tabela 46. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 3d (Cluster A e B).	209
Tabela 47. Dados de QTAIM e G _{AI} dos dímeros do composto 3d .	211
Tabela 48. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 3e (Cluster A e B).	213

Tabela 49. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto 3e	215
Tabela 50. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 4b	217
Tabela 51. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto 4b	218
Tabela 52. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 4c	219
Tabela 53. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto 4c	221
Tabela 54. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 4d	222
Tabela 55. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto 4d	223
Tabela 56. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto 4e	224
Tabela 57. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto 4e	225
Tabela 58. Dados de QTAIM das interações intramolecular dos compostos 7a-II , 7c-e , 8a , 8a·2H₂O , 8e-I e 8e-II	226
Tabela 59. Dados de QTAIM das interações intermolecular dos compostos 7a-e	227
Tabela 60. Dados de QTAIM das interações intermolecular dos compostos 8a-e	229
Tabela 61. Cálculo da população conformacional para os compostos 3d e 4d . Os valores de energia foram obtidos a través de cálculos teóricos.....	232
Tabela 62. Dados supramoleculares do composto 3b	235
Tabela 63. Dados supramoleculares do composto 3c	235
Tabela 64. Dados supramoleculares do composto 3dA	236
Tabela 65. Dados supramoleculares do composto 3dB	236
Tabela 66. Dados supramoleculares do composto 3eA	237
Tabela 67. Dados supramoleculares do composto 3eB	237
Tabela 68. Dados supramoleculares do composto 4b	238
Tabela 69. Dados supramoleculares do composto 4c	238
Tabela 70. Dados supramoleculares do composto 4d	239
Tabela 71. Dados supramoleculares do composto 4e	239
Tabela 72. Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos 3e , 4c e 4d	240
Tabela 73. Dados supramoleculares do composto 7b	241
Tabela 74. Dados supramoleculares do composto 7c·2H₂O	241
Tabela 75. Dados supramoleculares do composto 7d	242
Tabela 76. Dados supramoleculares do composto 7e , considerando a M1= bis- <i>t</i> -butilpirazol + CH ₃ CN.....	242
Tabela 77. Dados supramoleculares do composto 7e , considerando a M1= Bis- <i>t</i> -butilpirazol.....	243

Tabela 78. Dados supramoleculares do composto 8a	243
Tabela 79. Dados supramoleculares do composto 8a·2H₂O	244
Tabela 80. Dados supramoleculares do composto 8b	244
Tabela 81. Dados supramoleculares do composto 8c	245
Tabela 82. Dados supramoleculares do composto 8d	245
Tabela 83. Dados supramoleculares do composto 8e·I	246
Tabela 84. Dados supramoleculares do composto 8e·II	246

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

BCP	<i>Bond Critical Point</i> (Ponto Crítico de Ligação)
cc-pVDZ	<i>Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization</i>
$C_{M1...MN}$	Área de contato resultante entre a M1 e a molécula vizinha do cluster
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional da Densidade)
$G_{M1...MN}$	Energia resultante da interação entre a M1 e cada molécula do cluster
IV	Espectroscopia de infravermelho
M1	Molécula central
MN	Molécula vizinha à M1
$M1...MN$	Interação entre a molécula central e uma molécula vizinha do cluster
NCM	Número de Coordenação Molecular
NC	Área de contato normalizada
NG	Energia de estabilização normalizada
PES-scan	<i>Potential Energy Surface scan</i> (scan da Superfície de Energia Potencial)
PVD	Poliedro Voronoi-Dirichlet
QTAIM	<i>Quantum Theory Of Atoms in Molecules</i> (Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SSRMN CPMAS	Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido de polarização cruzada e rotação segundo o ângulo mágico
UV/Vis	Espectroscopia no ultravioleta/visível
RCP	<i>Ring Critical Point</i> (Ponto Crítico de Anel)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	33
2	REVISÃO DA LITERATURA	41
2.1	ENGENHARIA DE CRISTAIS.....	41
2.1.1	<i>Estudo conformacional.....</i>	<i>44</i>
2.1.2	<i>Mecanismo de cristalização</i>	<i>48</i>
2.2	ABORDAGEM DO CLUSTER SUPRAMOLECULAR PARA PROPOSTA DE MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO.	52
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	61
3.1	NOMENCLATURA E NUMERAÇÃO	61
3.1	SÍNTESE DOS REGIOISÔMEROS DE <i>T</i> -BUTILPIRAZÓIS E BIS- <i>T</i> -BUTILPIRAZÓIS.....	64
3.2	ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DOS 1-(1,1-DIMETILETIL) -1 <i>H</i> - PIRAZOL-3(5) -CARBOXILATO DE ETILA	65
3.2.1	<i>Obtenção e caracterização dos cristais dos compostos 1-(1,1-dimetiletil) -1<i>H</i>-pirazol-3(5)- carboxilato de etila (3<i>b-e</i> e 4<i>b-e</i>).....</i>	<i>66</i>
3.2.2	<i>Estudo conformacional dos compostos 3<i>b-e</i> e 4<i>b-e</i>.</i>	<i>70</i>
3.2.3	<i>Estudo supramolecular dos compostos 3<i>b-e</i> 4<i>b-e</i>.</i>	<i>83</i>
3.2.4	<i>Estudos das interações intermoleculares e propostas de mecanismo de cristalização para os compostos 3-4.</i>	<i>94</i>
3.2.4.1	<i>Proposta de mecanismo de cristalização</i>	<i>98</i>
3.3	ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DOS COMPOSTOS 1,2- BIS(AMINOCARBONIL-(1'-(1',1'-DIMETILETIL)-1 <i>H</i> -PIRAZOL-3'(5')-IL))-ETANO.....	106
3.3.1	<i>Obtenção e caracterização dos cristais dos compostos 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'- dimetiletil)-1<i>H</i>-pirazol-3'(5')-il))-etano.</i>	<i>106</i>
3.3.2	<i>Estudo molecular dos compostos 7-8.</i>	<i>112</i>
3.3.3	<i>Estudo supramolecular dos compostos 7-8.</i>	<i>127</i>
3.3.4	<i>Estudo das interações intermoleculares e propostas de mecanismos de cristalização para os compostos 7-8.</i>	<i>143</i>
3.3.4.1	<i>Propostas de mecanismo de cristalização.....</i>	<i>152</i>
4	CONCLUSÕES.....	167
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	171
5.1	SÍNTESE DOS COMPOSTOS	171
5.1.1	<i>Procedimento para a síntese dos 1,3-pirazóis 3<i>a-b</i></i>	<i>171</i>

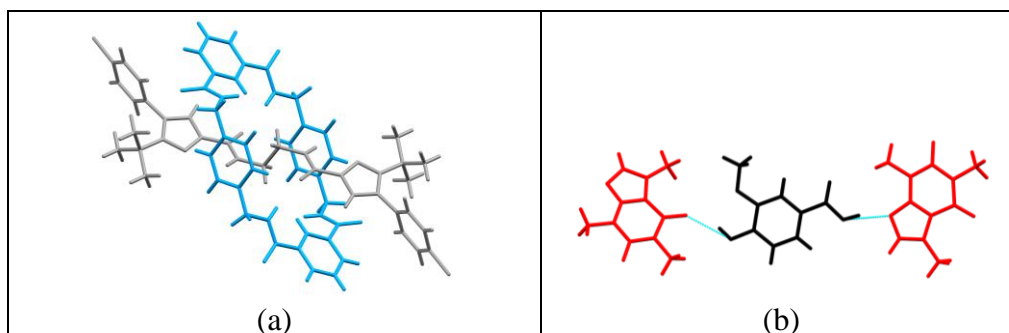
5.1.2 Procedimento para a síntese dos 1,3-pirazóis 3c-e	171
5.1.3 Procedimento para a síntese dos 1,5-pirazóis 4a-e	171
5.1.4 Procedimento para a hidrólise do grupamento éster dos 1,3-pirazóis 5a-e	172
5.1.5 Procedimento para a hidrólise do grupamento éster dos 1,5-pirazóis 6a-e	172
5.1.6 Procedimento para a síntese dos filamentos lineares 7a e 8a	172
5.1.7 Procedimento para a síntese dos filamentos lineares 7c-e e 8a-e	173
5.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL	173
5.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ	174
5.4 CÁLCULOS DE MECÂNICA QUÂNTICA	174
5.5 POLIEDRO VORONOI-DIRICHLET.....	175
5.6 TEORIA QUÂNTICA DOS ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM).....	175
5.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	176
5.8 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO.....	176
6 REFERÊNCIAS	177
ANEXO 1.....	184
TABELAS DOS DADOS CRISTALOGRÁFICOS	184
ANEXO 2.....	190
ESPECTROS DE RMN DE ¹³C NO ESTADO SÓLIDO E EM SOLUÇÃO.....	190
ANEXO 3.....	199
ESPECTROS DE INFRAVERMELHO EM SOLUÇÃO	199
ANEXO 4.....	202
DADOS DE TEORIA QUÂNTICA DOS ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM).....	202
ANEXO 5.....	231
CÁLCULO DA POPULAÇÃO CONFORMACIONAL	231
ANEXO 6.....	233
CLUSTERS SUPRAMOLECULARES E DADOS DE ÁREA DE CONTATO E ENERGIA ..	233
ANEXO 7.....	248
MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO	248

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O estudo das interações intermoleculares teve um grande avanço nas últimas décadas, (DESIRAJU, 2007; GAVEZZOTTI, 2013) isso porque durante muito tempo os químicos direcionaram seus estudos especificamente em nível molecular, visando às ligações covalentes. Entretanto, alguns dos fenômenos biológicos mais importantes não envolvem a formação ou a quebra de ligações covalentes, mas sim, interações intermoleculares, como, por exemplo, as interações entre as bases nitrogenadas que mantêm unidas as fitas do DNA. Essas estruturas são mantidas interligadas tridimensionalmente por interações intra e intermoleculares, e sua estrutura tridimensional é responsável pela atividade biológica específica destas moléculas, o que confere a importância do compreender tais interações (DESIRAJU, 2001).

O estudo das interações intermoleculares levou ao surgimento da química supramolecular, termo que foi introduzido por Jean-Marie Lehn que a definiu como “a química além da molécula”. Para Lehn, a química supramolecular é considerada a “química das interações intermoleculares, que abrange as estruturas e funções das entidades formadas pela associação de duas ou mais moléculas” (LEHN, 1988). Inicialmente os objetivos relacionados a química supramolecular eram desenvolver sistemas químicos que mimetizassem processos biológicos (WANG; YANG, 2013). Contudo, com o rápido desenvolvimento dessa área de pesquisa, uma grande diversidade de sistemas complexos foram reportados, como por exemplo os rotaxanos que são formados a partir das interações intermoleculares entre o macrociclo e o filamento linear (Figura 1a), e cristais multicomponentes, nos quais duas moléculas distintas se mantêm unidas a partir das interações intermoleculares (Figura 1b). O estudo das interações intermoleculares é fundamental para a compreensão e controle do auto arranjo dos sistemas moleculares.

Figura 1. Exemplos de compostos desenvolvidos a partir da Química Supramolecular. (a) Rotaxanos(MARTINS et al., 2017a); (b) cristal multicomponente(JACOBS; AMOMBO NOA, 2015).



Uma das subáreas dentro da química supramolecular é a engenharia de cristais, que se tornou alvo de estudos durante os últimos 30 anos e teve como emergência a integração da cristalografia e a química. Isso se deu devido à grande necessidade de se compreender as interações intermoleculares no contexto de formação do cristal e a utilização dessas informações na construção de novos compostos com propriedades físicas e químicas desejáveis (AAKERÖY, 1997; DESIRAJU, 2013, 2017). Atualmente, diversas abordagens vêm sendo empregadas e introduzidas para o entendimento da arquitetura supramolecular de cristais mono- e multicomponentes. A abordagem supramolecular mais comum destes cristais advém do entendimento geométrico, baseada em distâncias e ângulos em um âmbito supramolecular, semelhante ao utilizado na química sintética, envolvendo a ligação covalente. Assim, baseados no conceito de sinton molecular desenvolvido por Corey em 1967 (COREY, 1967) para o estudo sintético e retrosintético de moléculas orgânicas, foram propostos os 'sintons supramoleculares'. Embora essa abordagem tem sido amplamente explorada (DESIRAJU, 1995; THALLADI et al., 1996) para explicar e prever as estruturas de cristais mono e multicomponentes, ela não leva em conta (i) interações intermoleculares fracas, ou seja, outros sítios da molécula que são capazes de interagir; (ii) fatores topológicos; e (iii) as energias das interações intermoleculares.

Na engenharia de cristais diversas técnicas vêm sendo utilizadas para compreender o auto arranjo das moléculas e assim descrever as interações intermoleculares presentes. Dentre as técnicas e ferramentas utilizadas estão a difração de raios X de monocristal, ressonância magnética nuclear, cálculos de mecânica quântica em conjunto com ferramentas importantes como a teoria quântica dos átomos em moléculas (QTAIM, do inglês, *Quantum theory of atoms in molecules*). O objetivo central da engenharia de cristais é projetar estruturas cristalinas usando as moléculas como blocos de construção. Os cristais representam um nível de complexidade mais elevado do que um nível molecular, e a estrutura cristalina é conseqüentemente uma emergência da cristalização (DESIRAJU, 2007). Assim, as dúvidas sobre como ocorre o processo da cristalização e como são os primeiros estágios da cristalização, vem sendo alvo de estudos nos últimos anos, (MARTINS et al., 2015, 2018) de modo que técnicas vem sendo utilizadas para correlacionar a associação de moléculas em solução com aqueles presentes nos cristais (HUNTER; MCCABE; SPITALERI, 2012; SPITALERI et al., 2004).

Também, para compreender a formação do cristal, é preciso conhecer como os grupos funcionais de uma estrutura influenciam nos arranjos, pois os mesmos podem ser responsáveis por conduzir a cristalização. Em sistemas rígidos é mais fácil de prever a conformação adotada

pela molécula no estado sólido. Entretanto, em moléculas flexíveis essa situação não é tão plausível. (THOMPSON; DAY, 2014) Nesses sistemas, a molécula pode adotar diversas conformações no estado sólido. Esses sistemas podem favorecer a formação de polimorfos, ou seja, um mesmo composto pode apresentar diferentes estruturas no estado sólido. Estudos vêm buscando prever as conformações a serem obtidas no estado sólido, como por exemplo, a identificação da conformação predominante em solução é mantida durante o processo de cristalização, sendo observada no estado sólido. (LI et al., 2015). Também, a mudança conformacional pode levar a formação de polimorfos, na qual a formação dos mesmos é vista como o perfil energético de Curtim-Hammett, que a obtenção das diferentes estruturas não depende da concentração dos reagentes (equilíbrio entre as conformações), mas sim, o quão rápido os produtos são formados (cristais) (ROY; NANGIA, 2007). Entretanto, faz necessário um estudo mais aprofundado, sobre o efeito que a vizinhança apresenta nas conformações no estado sólido, utilizando a abordagem do cluster supramolecular. (MARTINS et al., 2014, 2018; ZIMMER et al., 2018) É necessário utilizar uma retró síntese que simplifique a estrutura cristalina para uma unidade menor, levando a identificar os primeiros dímeros formados em solução e que apresentam a maior energia de estabilização no estado sólido. (MARTINS et al., 2014, 2018; ZIMMER et al., 2018)

Na literatura existe uma lacuna a respeito do estudo estrutural de confôrmeros de isômeros de posição, derivados de heterociclos, que correlacionem os efeitos que a mudança posicional do substituinte ocasiona no empacotamento cristalino. Também, é importante compreender quais as consequências que grupos volumosos apresentam no empacotamento cristalino, observando os efeitos desses grupos na participação das interações intermoleculares. Além do mais, heterociclos que apresentam como grupo funcional carboxietila, não tem sido alvo de estudo, uma vez que grande parte dos compostos, utilizados no estudo supramolecular, apresentam grupos funcionais do tipo OH, NH₂, COOH e CONH₂, levando à formação de fortes ligações de hidrogênio. O sistema carboxietila, quando conjugado com dupla ligação, leva a formação de estruturas de carbonilas α,β -insaturadas. Esses sistemas em solução, apresentam um equilíbrio entre as conformações *s-cis* e *s-trans*, enquanto que no estado sólido, apenas uma conformação pode ser observada. Essas estruturas são pouco estudadas no âmbito supramolecular, e são restritas aos possíveis dímeros cíclicos envolvendo ligações de hidrogênio (GRABOWSKI et al., 2004).

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos- NUQUIMHE têm trabalhado por mais de vinte anos com a síntese de diversos heterociclos, e nos últimos anos, tem cultivado interesse em estudar as interações intra e intermoleculares desses compostos, visando o

desenvolvimento de novos materiais sólidos. Os primeiros artigos publicados pelo grupo neste contexto eram relacionados a descrição dos sítios supramoleculares da estrutura cristalina dos heterociclos (FRIZZO et al., 2009, 2010; MARTINS et al., 2010). A partir desses trabalhos, observou-se que a abordagem do sítio supramolecular apresentava limitações na descrição das interações intermoleculares fracas e na descrição das estruturas supramoleculares nesses sistemas. Assim houve uma necessidade de compreender as energias e dados topológicos envolvidos das interações intermoleculares (FRIZZO et al., 2015; MARTINS et al., 2014). Deste modo, na busca de uma proposta com uma concepção mais ampla da arquitetura supramolecular de cristais orgânicos, uma nova abordagem dentro da Engenharia de cristais vem sendo empregada. Nesta abordagem, ocorre uma demarcação onde o cristal é representado por um fragmento mínimo que fornece uma completa caracterização baseada em área de contato e energia de estabilização de todas as interações intermoleculares envolvidas no cristal. Esta demarcação mínima do cristal é chamada de cluster supramolecular e compreende a primeira esfera de coordenação molecular. A primeira esfera de coordenação molecular em torno de uma molécula qualquer, nomeada de M1 (molécula central), é formada por todas as moléculas que possuem área de contato com a M1, determinada pelos raios de van der Waals, considerando o conjunto de interações de todas as MN moléculas vizinhas a essa molécula (MARTINS et al., 2014). Essa abordagem tem sido usada para a discussão e o entendimento da organização cristalina em heterociclos (MARTINS et al., 2014, 2015), líquidos iônicos (FRIZZO et al., 2015) e recentemente o estudo mecanístico de cristalização de metilisoaxazois (MARTINS et al., 2015) e de triazeno-*N*-óxidos (MARTINS et al., 2018), formação de polimorfos em macrociclos (MARTINS et al., 2016), estudo de [2]rotaxanos (MARTINS et al., 2017a, 2017b; ORLANDO et al., 2018a) e a introdução de novos índices de similaridade supramolecular (SALBEGO et al., 2018). Esses estudos nos mostram que não somos capazes de pré-determinar o desenho da estrutura supramolecular de um novo cristal a partir de uma molécula, pois propriedades emergentes não podem ser deduzidas a partir de fragmentos moleculares.

Deste modo, é de suma importância o desenvolvimento de novos modelos moleculares que permitam o estudo das interações intermoleculares em sólidos cristalinos, com a abordagem do cluster supramolecular. Até o momento, essa abordagem não foi introduzida para regioisômeros-*1,3* e -*1,5* de pirazóis, considerando os poucos artigos da literatura que abordam o tema regioisômeros, destacando assim, a importância significativa de estudos nessa área. Visando dar continuidade ao estudo desenvolvido em 2015 (ZIMMER, 2015) (MARTINS, Marcos A. P. e colab., 2017a), na qual os aril-1-*t*-butil-5(3)-*1H*-pirazol-3(5)-carboxilatos de

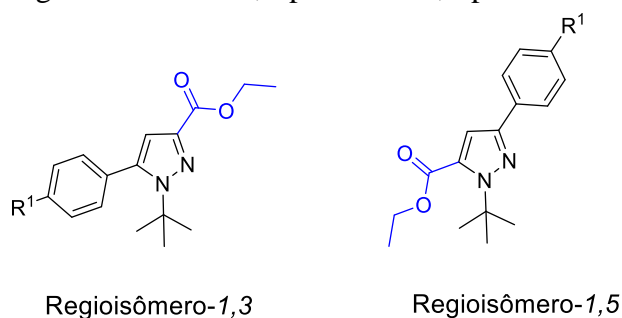
etila e os 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos foram precursores na síntese de [2]rotaxanos (MARTINS et al., 2017a), viu-se nesses regioisômeros, estruturas promissoras para o desenvolvimento do estudo supramolecular, uma vez que um regioisômero-1,3 (1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3-il))-etano) permitiu a obtenção dos [2]rotaxanos, e o outro não (regioisômero-1,5). Isso está relacionado a competição das interações de ligação de hidrogênio do homo e hetero-associação. Também o regioisômero-1,3 não realiza ligação de hidrogênio no homo-associação, apenas na heteroassociação (formação do [2]rotaxano).(MARTINS et al., 2017a) Assim, viu-se nessas estruturas o interesse de compreender porque a mudança da carbonila acarretou em mudanças das interações no estado sólido e solução. Também, compreender porque os regioisômeros-1,3 apresentaram apenas uma conformação no estado sólido (conformação linear), enquanto as regioisômero-1,5 duas conformações (linear e curvada).

Portanto, tem-se como objetivo geral desta tese, realizar o estudo conformacional dos regioisômeros *t*-butil-5(3)-Aril-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilatos de etila e 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos, utilizando uma abordagem molecular e supramolecular para compreender as conformações adotadas no estado sólido. Também, investigar as influências que os regioisômeros apresentam no empacotamento cristalino através das propostas de mecanismos de cristalização.

E, como objetivos específicos:

- 1) Utilizar uma série de compostos dos regioisômeros aril-1-*t*-butil-5(3)-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilatos de etila (Figura 2) como modelo de estudo molecular e supramolecular, para investigar as conformações dos regioisômeros-1,3 e -1,5 tanto em solução quanto no estado sólido.

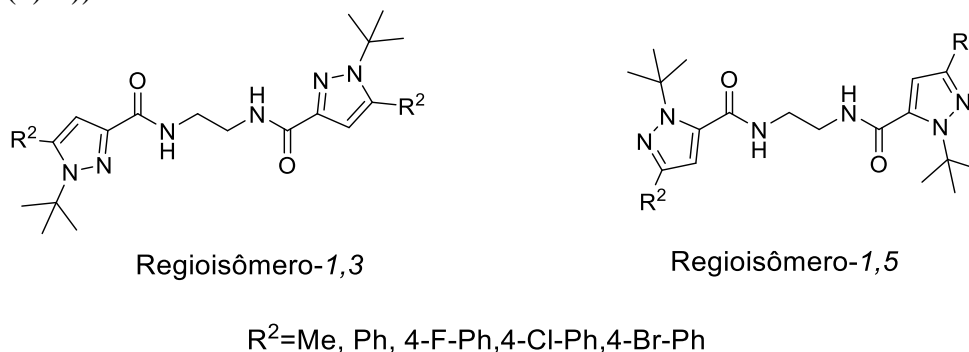
Figura 2. Estrutura dos regioisômeros de 1,3-pirazóis e 1,5-pirazóis.



$R^1 = \text{H, F, Cl, Br}$

- 2) Utilizar a abordagem do cluster supramolecular para determinar a área de contato e energia de estabilização dos dímeros dos regioisômeros de *t*-butil-5(3)-aril-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilatos de etila. A partir dos dímeros com maior energia de estabilização utilizar a análise de QTAIM para compreender a conformação adotada para cada composto no estado sólido.
- 3) Caracterizar todas as interações intermoleculares presentes nos dímeros através da análise da QTAIM, a fim de compreender quais interações contribuem mais para a estabilização do cluster supramolecular.
- 4) Propor o mecanismo de cristalização para cada regioisômero de pirazóis, observando a influência posicional do grupamento *t*-butila no empacotamento cristalino.
- 5) Utilizar as séries de estruturas dos regioisômeros 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos (Figura 3) como modelo de estudo molecular e supramolecular, buscando explicar porque os regioisômeros-1,3 e -1,5 apresentaram diferentes conformações no estado sólido.

Figura 3. Estrutura dos regioisômeros-1,3 e -1,5 de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos



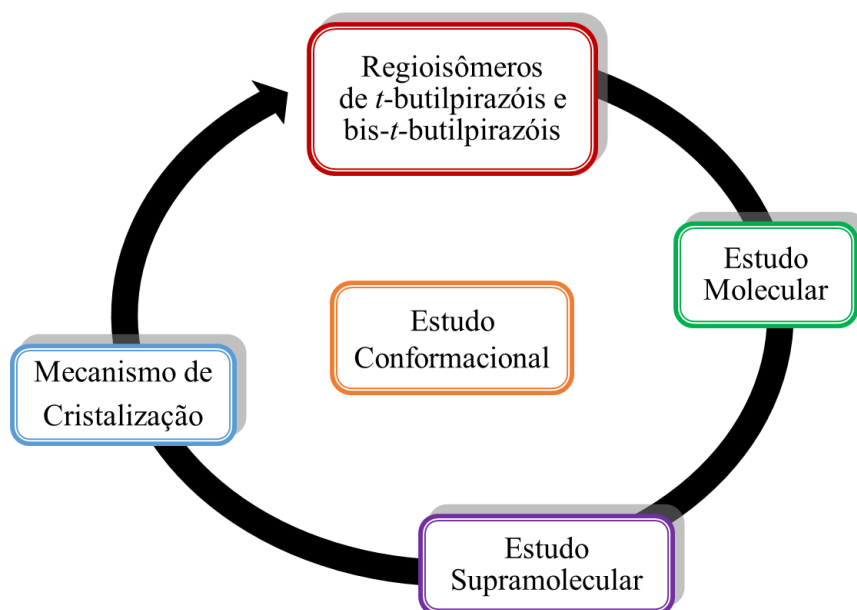
- 6) Utilizar a abordagem do cluster supramolecular para determinar a área de contato e energia de estabilização dos dímeros dos regioisômeros de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos, para identificar o efeito da vizinhança nas conformações adotadas no estado sólido. A partir dos dímeros com maior energia de estabilização utilizar a análise de QTAIM para compreender a conformação adotada para cada composto no estado sólido.
- 7) Realizar uma investigação, em solução, das ligações de hidrogênio para os compostos de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos. Será realizado uma variação de concentração por ressonância magnética nuclear (RMN) dos regioisômeros

de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos. Esses dados serão correlacionados com os estudos supramoleculares também investigados nesta tese.

- 8) Propor o mecanismo de cristalização para cada regioisômero de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos.

Os objetivos acima propostos para este trabalho podem ser resumidos de forma esquemática na Figura 4.

Figura 4. Representação esquemática dos objetivos para desenvolvimento do trabalho.



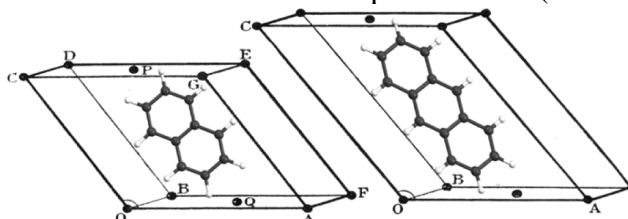
2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão abordadas referências da literatura que estão relacionadas com os estudos desenvolvidos nessa tese. Sendo assim, serão abordados (i) o tema engenharia de cristais apresentando um contexto histórico; (ii) estudo conformacional de moléculas flexíveis; (iii) entendimento dos mecanismos de cristalização; (iv) a abordagem do cluster supramolecular, para propostas do mecanismo de cristalização de estruturas provenientes da difração de raios X de monocristal.

2.1 ENGENHARIA DE CRISTAIS

Desde os primórdios da química estrutural e de estado sólido, muitos químicos já trabalhavam na área de engenharia de cristais, antes mesmo de ser criada. (AAKERÖY, 1997) Embora o nome “engenharia de cristais” não tenha aparecido antes de 1971, quando foi introduzido por Schmidt (SCHMIDT, 1971), Desiraju em 1989, trouxe uma definição plausível em seu livro “[...] a engenharia de cristais é o entendimento das interações intermoleculares no contexto do empacotamento de cristais e na utilização de tal entendimento no projeto de novos sólidos com propriedade químicas e físicas desejadas”. Essa definição nos faz perceber que a química estrutural e difração de raios X estavam envolvidos com a engenharia de cristais muito antes de o próprio conceito ter sido explicitamente verbalizado (AAKERÖY, 1997). Como por exemplo, quando Bragg em 1921 notou semelhanças entre as estruturas de cristais de naftaleno e do antraceno, dizendo que certas unidades estruturais, como o anel benzeno, tem um tamanho e uma forma definida que podem ser retidos com quase nenhuma mudança de uma estrutura cristalina para outra (ver Figura 5). (BRAGG, 1921) Também, esse estudo retrata a primeira vez que foi abordado a inter-relação entre moléculas e cristais. (DESIRAJU, 2013)

Figura 5. Relação entre as celas unitárias dos cristais de naftaleno e antraceno utilizadas para poder estimar o tamanho de um anel benzeno. Adaptada da ref. (BRAGG, 1921).



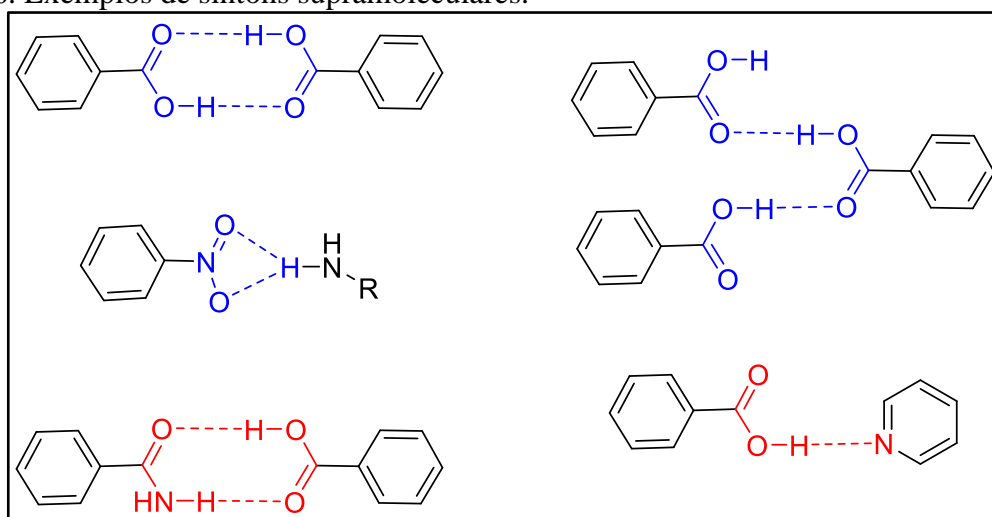
A engenharia de cristais se preocupa com a síntese de estruturas funcionais no estado sólido a partir de blocos construtores neutros ou iônicos, utilizando as interações intermoleculares como estratégia de síntese. (DESIRAJU, 2007, 2010) Geralmente, o cristal a ser projetado pode apresentar uma função específica, seja na reatividade química desejada, em uma propriedade ótica, magnética ou eletrônica, ou ainda a capacidade de formar sistemas de hetero-associação. (DESIRAJU, 2003) Desta forma, os conceitos de engenharia de cristais são aplicáveis a qualquer tipo de sistema que apresenta uma associação intermolecular, como por exemplo, reconhecimento de proteína-ligante. O interesse da engenharia de cristais se estende a diversos campos de pesquisas, desde da química orgânica à inorgânica. Atualmente inclui três atividades distintas, que formam uma sequência contínua: 1) o estudo das interações intermoleculares; 2) o estudo dos modos de empacotamento, no contexto dessas interações com o objetivo de definir uma estratégia *design* para novos sólidos; e 3) o estudo das propriedades cristalinas. (DESIRAJU, 2007) Claramente, analisando essas atividades distintas, muitas habilidades estão envolvidas na arte e na ciência da engenharia de cristais, pois nos dois casos é necessário compreender o todo para entender a obra final.

A aplicação das estratégias de *design* supramolecular em sólidos orgânicos ainda é muito limitada. Ainda se tem uma dificuldade em prever, a partir da molécula, as emergências que apresentará após a formação do cristal. A maioria dos estudos iniciais reportados pela engenharia de cristais de moléculas orgânicas está concentrada no entendimento das interações intermoleculares e na identificação de sítions supramoleculares. Muitos artigos se baseiam nos sítions supramoleculares para explicar a formação do cristal e quais interações direcionaram o empacotamento. (DESIRAJU, 2007; SHISHKIN et al., 2014) Entretanto, propor como ocorreu a formação do cristal é algo muito mais complexo, pois não depende de um grupo de sítions, mais de um todo que se encontra em torno da molécula inicial. Já é bem reconhecido que os cristais representam um nível de complexidade mais elevado do que as moléculas individuais, e a estrutura cristalina é conseqüentemente uma propriedade emergente, e que sua análise em unidades menores é, por necessidade, uma simplificação.

O conceito de sítions supramoleculares foi proposto por Desiraju em 1995 (DESIRAJU, 1995), onde unidades estruturais cineticamente definidas, que idealmente expressam as características centrais de uma estrutura cristalina, representam a essência do cristal em termos de reconhecimento molecular, ou seja, o sítion consiste em fragmentos moleculares e as associações supramoleculares entre eles (Figura 6). (DESIRAJU, 2007) O conceito de sítions supramoleculares exemplifica uma abordagem retróssintética à química supramolecular. Desta forma, considera a ligação intermolecular análoga à ligação covalente, na qual propriedades

geométricas tais como distâncias interatômicas, ângulo de ligação e ângulos diedros caracterizam a ligação, o que torna os sítions supramoleculares representativos de arranjos espaciais de interações intermoleculares. (MUKHERJEE, 2015) Entretanto essa abordagem de utilizar só sítion supramolecular para falar da formação do cristal é limitada, pois não representa o todo, e falar em cristais é ir bem além de só olhar para um sítio principal direcional da cristalização. Também, essa abordagem pode ser considerada ineficiente para explicar as interações fracas, uma vez que o conceito parece estar limitado as distâncias determinadas pelo investigador e com base no raio de van der Waals.(MARTINS et al., 2014) Desta forma, requer uma análise mais sistemática de toda a rede cristalina.

Figura 6. Exemplos de sítions supramoleculares.



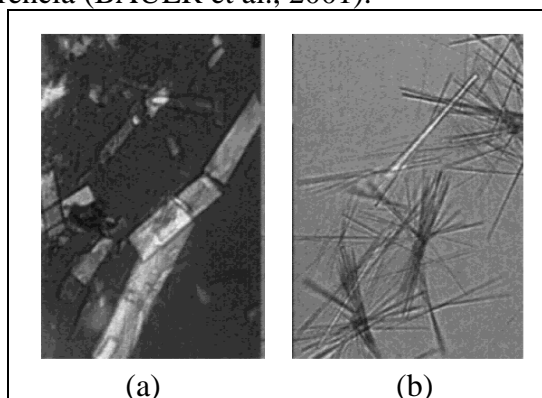
Dentro da engenharia de cristais, outro ponto que vem tendo destaque, são os estudos de energia de estabilização das interações intermoleculares. Grande parte das caracterizações das interações intermoleculares são baseados em dados geométricos obtidos a partir de estudos cristalográficos. Contudo, os cristais são formados por diversas interações intermoleculares que atuam cooperativamente unindo as moléculas formando a estrutura cristalina, o que leva a um sistema complexo. Assim, dados geométricos (distâncias e ângulos) de uma determinada interação podem ser significativamente afetados por interações intermoleculares vizinhas. Dessa forma, cálculos de mecânica quântica vêm sendo amplamente utilizados no estudo das energias de estabilização das interações intermoleculares, a fim de compreender a formação do cristal. Para isso, pesquisadores tem trabalhado na caracterização energética das interações intermoleculares, utilizando abordagens de sítions supramoleculares,(SHISHKIN et al., 2014) energia de redes cristalinas (GAVEZZOTTI, 2005), energia de dímeros (GRABOWSKI et al.,

2004; MARTINS et al., 2014; SINNOKROT et al., 2006), co-cristais (TAYLOR; DAY, 2018) e clusters supramoleculares (MARTINS et al., 2014; ZIMMER et al., 2018). Portanto, o estudo das interações intermoleculares desfruta de ricas contribuições a partir de dados experimentais. (GAVEZZOTTI, 2013) A natureza e a força das interações intermoleculares nos cristais são consideradas uma questão chave da química orgânica no estado sólido, pois são elas que direcionam as moléculas formando as estruturas supramoleculares.(GAVEZZOTTI; PRESTI, 2016)

2.1.1 Estudo conformacional

O arranjo molecular no estado sólido pode ser facilmente previsto para moléculas rígidas, mas se torna mais difícil prever com o aumento dos graus de liberdade da estrutura para formar o cristal. A conformação adotada determina a forma que a estrutura se arranjará e também influencia na posição espacial dos substituintes, de forma que diferentes conformeros de uma mesma estrutura pode levar à um empacotamento cristalino distinto, e conseqüentemente pode influenciar nas propriedades do cristal. (THOMPSON; DAY, 2014) Esta habilidade é conhecida como polimorfismo, onde um composto pode existir em mais de um arranjo cristalino no estado sólido.(BERNSTEIN, 2002) Contudo, as estruturas que podem apresentar polimorfos, são um grande problema para as indústrias farmacêuticas, pois podem apresentar propriedades químicas e físicas distintas. Como foi o caso do composto ritonavir, que em 1998 teve problemas em sua comercialização. A indústria farmacêutica estava comercializando o polimorfo que apresentava menor solubilidade que sua forma original. Depois de algumas análises descobriram que correspondia a forma II, que foi caracterizado como polimorfo conformacional (ver na Figura 7 os hábitos cristalinos dos polimorfos do ritonavir). (BAUER et al., 2001) Portanto, a flexibilidade conformacional de uma estrutura pode ser vista como um grande obstáculo à engenharia de cristais, porque a mesma dificulta a previsão da conformação a ser adotado no estado sólido. (THOMPSON; DAY, 2014)

Figura 7. Hábito cristalino dos polimorfos do composto ritonavir (a) forma I; (b) forma II. Imagem adaptada da referência (BAUER et al., 2001).



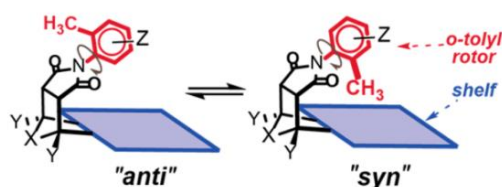
Thompson e Day (THOMPSON; DAY, 2014) realizaram um estudo conformacional em busca de prever quais conformações uma molécula flexível poderia adotar no estado sólido. Eles utilizaram cálculos teóricos com os métodos desenvolvidos para a previsão da estrutura cristalina (CSP, do inglês, *Crystal Structure Prediction*). Assim, os autores realizaram o estudo com 15 moléculas que apresentam flexibilidade, raios X de monocristal, e também, estruturas semelhantes a produtos farmacêuticos que satisfazem a regra dos cinco de Lipinski. (LIPINSKI, 2004)

Para reduzir os dados obtidos de cada molécula, foram selecionadas 15 moléculas com polimorfos mais relatados em cada nível de flexibilidade. Do conjunto inicial de 36 geometrias moleculares independentes, apenas 21 conformamentos distintos foram encontrados porque algumas geometrias moleculares (por exemplo, os polimorfos de empacotamento) convergem para o mesmo conformamento na superfície de energia molecular da fase gasosa. Assim, das 15 moléculas estudadas 6 estruturas adotaram a conformação mínima global em uma das suas estruturas conhecidas. Os autores ainda relatam que a partir dos resultados obtidos, fica claro que é necessário fazer um amplo estudo de conformamentos, e que na maioria dos casos, a geometria cristalina está energeticamente próxima do conformamento mais estável da molécula isolada: dos 21 conformamentos analisados no estudo, a conformação apresentada no estado sólido está $1,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ do mínimo global nos 15 casos avaliados. Desta forma, as moléculas frequentemente não adotam seu conformamento de menor energia (mínimo global) em suas estruturas cristalinas, mas assumem uma conformação com energia levemente elevada para favorecer o equilíbrio de interações inter e intramoleculares e levar à formação do cristal. (THOMPSON; DAY, 2014)

O estudo conformacional também tem sido avaliado correlacionando as conformações obtidas no estado sólido com as conformações em solução. Li e col., (LI et al., 2015) realizaram

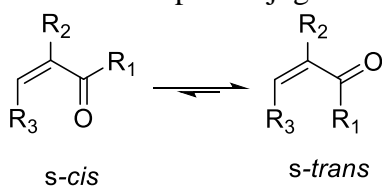
essa correlação utilizando 30 estruturas derivadas da *N*-(*o*-tolil)succinimida, (ver Figura 8) avaliando o equilíbrio das conformação *syn-anti* desse rotor molecular. As conformações foram avaliadas utilizando RMN de ^1H em solução (CDCl_3) e as estruturas do estado sólido obtidos por difração de raios X de monocristal. Os autores encontraram uma forte correlação para a conformação *syn* em solução e estado sólido. A preferência conformacional em solução é mantida durante todo o processo de cristalização, porque a concentração do conformero preferida está continuamente sendo mantida, devido a taxa de interconversão em solução ser mais rápida do que a taxa de cristalização. Já para as estruturas que não apresentaram uma preferência em solução, ocorreu a formação do conformero *syn* ou *anti*, ou as duas conformações na unidade assimétrica.

Figura 8. Representação esquemática o equilíbrio conformacional *anti-syn* do rotor molecular da *N*-(*o*-tolil)succinimida bicíclica.(LI et al., 2015)



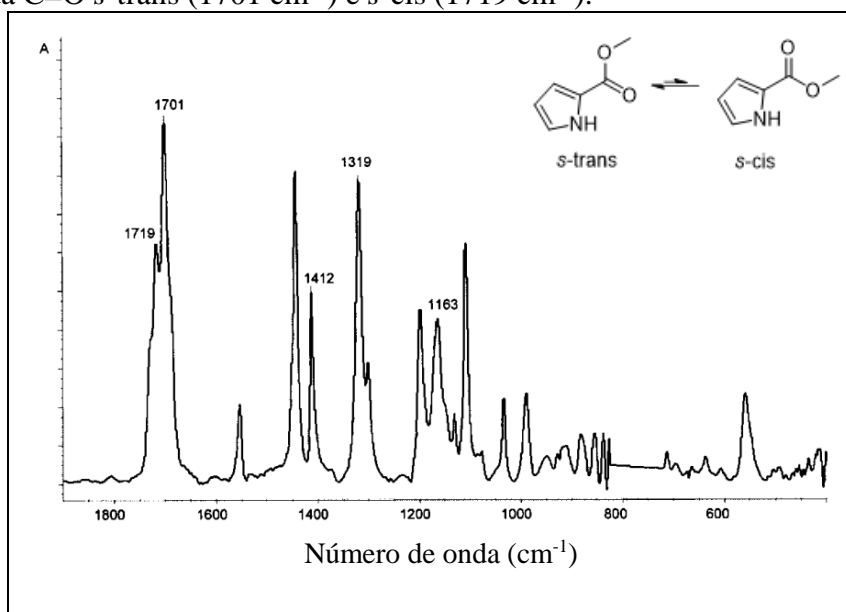
Outras estruturas que despertaram interesse para estudos conformacionais são compostos que apresentam substituintes com duplas conjugadas, como é o caso das cetonas α,β -insaturadas (Figura 9). Quando presente nos compostos, esse sistema conjugado leva a formação de conformeros em solução e no estado sólido. Em solução, estes compostos apresentam um equilíbrio entre a conformação *s-cis* e *s-trans*, enquanto no estado sólido é comum ser observado uma das conformações. Como é o caso da acroleína, que grande parte da sua conformação em solução é relacionado a conformação *s-trans* com uma barreira energética de $1,7 \text{ kcal mol}^{-1}$. (BLOM; BAUDER, 1982; COURTIEU et al., 1974) Assim, essas mudanças conformacionais são um grande atrativo pois podem levar a interações intermoleculares diferentes no empacotamento cristalino e também a formação de polimorfos.

Figura 9. Conformação de compostos com dupla conjugada.



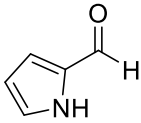
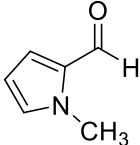
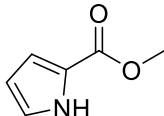
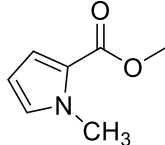
A presença de confôrmeros também pode ser encontrada em heterociclos que apresentam um grupo carbonila ligado diretamente ao anel. Dubis e Grabowski em 2001 (DUBIS; GRABOWSKI, 2001) realizaram um estudo conformacional do composto metil pirrol-2-carboxilato. O estudo foi realizado utilizando espectroscopia de infravermelho (IV) em solução e os dados experimentais foram comparados com os dados dos cálculos ab initio com nível de teoria RHF/6-31G** e RHF/6-311++G. Para caracterizar o confôrmero em solução os autores realizaram o estudo de variação de concentração por espectroscopia de infravermelho em CCl₄ (0,64, 0,32, 0,15, 0,04, 0,02, 0,01 e 0,001 M). Em altas frequências os autores observaram duas bandas dominante em 3465 e 3318 cm⁻¹ poderiam estar relacionadas ao sinal do NH livre ou fazendo interação intermolecular. A intensidade da banda do NH diminui com a diluição do meio, mas permanece mesmo em mais baixas concentrações (0,001M). Assim, na concentração mais baixa, foi realizado a deconvolução da banda do estiramento NH, e observou-se duas bandas em 3480 e 3465 cm⁻¹. Comparando os dados em solução com os cálculos teóricos de IV os autores confirmaram que a banda em 3465 corresponde a conformação *s-trans*. Nos dados experimentais, na região da carbonila duas bandas também foram observadas em 1719 e 1701 cm⁻¹, na concentração de 0,001 M (Figura 10). Comparado com os cálculos teóricos, a banda da carbonila de menor frequência corresponde a conformação *s-trans*. Também, a diferença energética entre as duas conformações foi de 1,3 kcal mol⁻¹, sendo o confôrmero *s-trans* o mais estável.

Figura 10. Espectro experimental de IV do 2-pirrol-carboxilato de metila da região de estiramento da C=O *s-trans* (1701 cm⁻¹) e *s-cis* (1719 cm⁻¹).



Dubis e Grabowski também publicaram a estabilidade de quatro compostos: pirrol-2-carboxilato de metila, pirrol-carboxialdeído, *N*-metilpirrol-2-carboxilato de metila, e *N*-metilpirrol-2-carboxialdeído. (DUBIS; GRABOWSKI, 2003) Nas quatro estruturas, foi observado que a conformação *s-trans* é a mais estável (ver dados na Tabela 1). Também identificaram por infravermelho a conformação predominante em solução com variação do solvente. Assim, em solventes mais apolares, como CCl₄ a conformação *s-trans* apresenta maior proporção, enquanto em solventes mais polares, o equilíbrio se desloca para a conformação *s-cis*.

Tabela 1. Estabilidade da conformação *s-trans* em relação a *s-cis*.

Composto	 <i>s-cis</i>	 <i>s-cis</i>	 <i>s-cis</i>	 <i>s-cis</i>
ΔE^a kcal mol ⁻¹	3,84	4,52	1,06	1,93

^a Obtidos por cálculo DFT no nível de teoria B3LYP/6-311++G**, no vácuo.

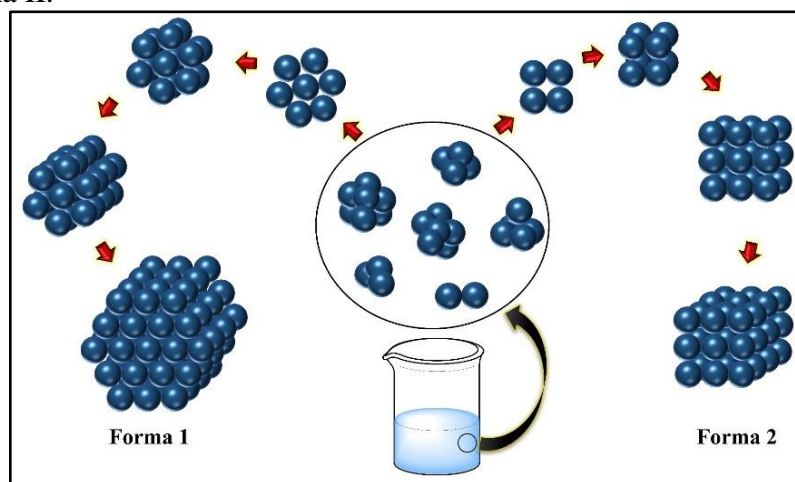
Os exemplos de estudos conformacionais abordados mostram a importância dessa área para o entendimento da formação do cristal. Como já mencionando, uma molécula flexível pode levar a formação de diferentes interações intermoleculares e consequentemente a formação de polimorfos, o que torna essa área de pesquisa muito atrativa.

2.1.2 Mecanismo de cristalização

Uma pergunta ainda fica em aberto: Como as moléculas se organizam umas com as outras durante a cristalização? Essa questão é difícil de responder sendo que a formação de uma rede cristalina é um fenômeno de automontagem muito complexo. (RISSANEN, 2006) Atualmente ainda não se tem uma resposta geral para saber como as moléculas se organizam umas com as outras durante o evento da cristalização. Contudo, de acordo com Kitaigorodskii (A. L. KITAIGORODSKII, 1961), a rota de montagem das moléculas aos cristais é governada por moléculas que se aproximam umas das outras para formar o primeiro bloco, que são então compactadas por outras camadas ou cadeias de moléculas. Por causa disso, o processo de cristalização pode ser visto como uma progressão gradual na qual a associação de moléculas aumenta a complexidade do sistema, levando ao cristal 3D final (ver Figura 11). Essa progressão ocorre de forma análoga à evolução darwinista (KURAKIN, 2007) onde o processo

de auto-organização combina competição, cooperação e complementaridade. O processo darwinista melhora a organização individual, o que leva ao surgimento do arranjo cristalino.

Figura 11. Representação da proposta de cristalização: do estágio inicial até a formação da Forma I e Forma II.



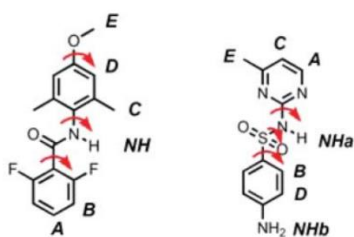
A difração de raios X fornece informações sobre a estrutura cristalina final de uma molécula. Até o presente momento, os químicos estruturais estão restritos a molécula inicial e o cristal final. (DESIRAJU, 2010) Os estágios intermediários de como as moléculas estão agregadas, com grandes detalhes, ainda é uma lacuna, embora certas linhas de pesquisas estão direcionando uma luz sobre esses estágios transitórios da cristalização. (DAVEY et al., 2006; MARTINS et al., 2015; MONDAL et al., 2006; SPITALERI et al., 2004) Técnicas espectroscópicas incluindo IV, RMN, Raman, UV/Vis e cálculos teóricos tem sido utilizados para obter informações sobre a automontagem de moléculas nos primeiros estágios de cristalização. (DAVEY; SCHROEDER; TER HORST, 2013)

Por exemplo, a espectroscopia de IV pode ser usada para definir a natureza das interações intermoleculares envolvidas nos dímeros, particularmente se a ligação de hidrogênio estiver envolvida nessas interações. Davey e colab., em 2006, (DAVEY et al., 2006) relataram um estudo sobre os sintonos estruturais na nucleação dos cristal, utilizando a espectroscopia de IV em solução e estado sólido, em compostos derivados de ácidos carboxílicos. Primeiramente foram caracterizados os sintonos no espectro de IV no estado sólido, para depois realizar a caracterização dos sinais no IV em solução. Para os ácidos benzóico e tetróico uma ligação entre o sinton de crescimento e o sinton estrutural foi observado. Já para o ácido mandélio, devido ao seu sistema ser um pouco mais complexo, não foi possível correlacionar os sintonos.

Outro exemplo a se citar para a investigação da nucleação inicial do cristal, é o estudo da variação de concentração por espectroscopia de RMN de ^1H que simula esses primeiros passos em solução (quando o solvente evapora lentamente e a solução fica saturada). (HUNTER; MCCABE; SPITALERI, 2012; SPITALERI et al., 2004) Assim, nos experimentos de RMN com o aumento da concentração, pode ser observado a mudança de deslocamento químico, devido a aproximação das moléculas. Essas mudanças mostram quais partes da molécula estão envolvidas em interações intermoleculares. A partir desses dados, pode-se sugerir quais dímeros moleculares serão os primeiros a se formar.

Spitaleri e colab., em 2004, (SPITALERI et al., 2004) relataram essa abordagem da variação de concentração por RMN de ^1H em dois compostos (Figura 12), para mostrar que os dados de RMN em solução podem fornecer alguma informação útil sobre as estruturas no estado sólido.

Figura 12. Compostos avaliados por RMN de ^1H em solução com variação de concentração.



O primeiro composto é uma amida simples, relativamente rígida, que cristaliza como uma cadeia polimérica por ligação de hidrogênio com empilhamentos aromáticos periféricos. O segundo composto, derivado de uma sulfonamida, é uma molécula mais complexa, onde existe múltiplas conformações possíveis e vários locais potenciais de ligação de hidrogênio. Para o composto amida foram observadas grandes alterações dependentes da concentração no deslocamento químico de alguns no RMN de ^1H em CDCl_3 . Em particular, a desblindagem do hidrogênio da amida é característica de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os grupos amidas. Essas mudanças no deslocamento químico podem refletir um único equilíbrio entre o monômero e uma única estrutura agregada bem definida ou uma média de troca rápida de múltiplas estruturas agregadas. Se ocorrer múltiplas estruturas que tenham diferentes estabilidades e perturbem o deslocamento químico no RMN de ^1H , diferentes curvas de diluição seriam observadas para todos os sinais. Entretanto, isso não ocorre para a amida, onde todos os sinais de hidrogênio avaliados correspondem a um comportamento similar. Assim, esses dados foram correlacionados com dados teóricos. A estrutura do dímero foi determinada utilizando o programa Shifty, para encontrar a conformação da estrutura e calcular os deslocamentos

químicos até que uma boa correspondência seja encontrada entre o cálculo e experimental. Os dados de deslocamento químico obtidos para a estrutura otimizada estão de acordo com os dados experimentais de RMN de ^1H . A estrutura encontrada no estudo teórico também foi observada na estrutura de raios X para a amida. Este exemplo demonstra que os dados de RMN de ^1H com variação de concentração são úteis para prever os dímeros encontrado no empacotamento cristalino.

O segundo composto, derivado da sulfonamida, por ser mais flexível e apresentar mais sítios para realizar interações intermoleculares, apresenta duas formas cristalinas. A forma I é metaestável à temperatura ambiente e pode ser cristalizada a partir de acetona, acetonitrila e metanol. A forma II é obtida a partir do cristal proveniente da acetonitrila com o passar dos dias. Assim, o RMN pode fornecer informações a respeito dos processos de nucleação que acarretam os polimorfos. Desta forma, as variações de concentração foram realizadas em acetona- D_6 , metanol- D_3 e acetonitrila- D_3 . Os dados de deslocamento químico foram insignificantes para o metanol- D_3 , entretanto para os outros dois solventes a mudança de deslocamento químico foram significativas. Assim todos os sinais foram comparados para verificar se múltiplos equilíbrios estão envolvidos. Em ambos os solventes, o padrão de deslocamento químico se apresentou semelhante, indicando processos similares de agregação. O estudo teórico de deslocamento químico, mostrou que a estrutura otimizada do dímero se apresentou praticamente a mesma para os dois solventes. A estrutura encontrada no estudo teórico também foi observada na estrutura de raios X para a sulfonamida.

Spitaleri e colab., em 2012 (HUNTER; MCCABE; SPITALERI, 2012) também estudaram a estrutura de dímeros por variação de solventes com variação de concentração por RMN de ^1H . Para esse estudo eles utilizaram o composto carbamazepina em dois solventes com diferentes polaridade, CD_3OH e CDCl_3 . Os autores observaram que a dimerização é fracamente direcionada por interações aromáticas em CD_3OH e fortemente direcionados por ligações de hidrogênio em CDCl_3 . Os resultados obtidos em solução foram comparados com os dímeros encontrados na estrutura de difração de raios X de monocristal e demonstraram semelhança. Os autores relatam que os resultados obtidos sugerem que os dímeros em solução representam os primeiros estágios para a nucleação do cristal e que as estruturas dos dímeros formados em solução permanecem até a formação do cristal. Também, a estrutura que antecede a nucleação é fortemente dependente do solvente utilizado para a cristalização.

Assim, várias propostas buscam encontrar meios de compreender o que acontece durante o processo da cristalização. O cluster supramolecular, abordagem utilizada por Martins

e col., (MARTINS et al., 2014, 2015) tem se mostrado uma ferramenta importante para compreender a formação dos cristais de moléculas orgânicas.

2.2 ABORDAGEM DO CLUSTER SUPRAMOLECULAR PARA PROPOSTA DE MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO.

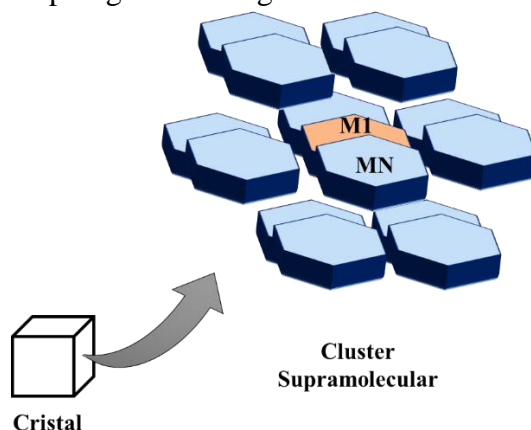
O grupo NUQUIMHE durante mais de 25 anos têm estudado a síntese de compostos de heterociclos utilizando como um dos precursores as cetonas α,β -insaturadas, que apresentam substituintes como o CF_3 , CCl_3 ou COOEt . Durante todo esse tempo o grupo tem cultivado o interesse no entendimento da estrutura supramolecular de heterociclos, com o objetivo de desenvolver novos materiais sólidos. O conceito do sinton supramolecular que muitos abordam na literatura, não é adequado para responder uma série de perguntas referentes ao arranjo cristalino. Assim, viu-se uma necessidade de considerar aspectos topológicos e energéticos das interações intermoleculares, envolvidas no arranjo cristalino desses compostos. Desta forma, foi proposto a abordagem do cluster supramolecular para a compreensão da arquitetura cristalina a partir do conceito de cluster supramolecular. Esse conceito do cluster supramolecular já é bem empregado nos artigos do grupo.(FRIZZO et al., 2015; MARTINS et al., 2014, 2015, 2016, 2017b, 2018; ZIMMER et al., 2018)

O cluster supramolecular representa a porção mínima do cristal, que engloba todas as informações necessárias para a compreensão das interações intermoleculares contidas no sistema cristalino, incluindo informações energéticas e topológicas. Para isso, é fundamental primeiramente definir a esfera de coordenação e o número de coordenação molecular (NCM). Esse conceito foi definido por Kitaigorodskii como sendo o número de moléculas que apresenta pelo menos um contato com uma dada molécula, o qual é determinado pelo princípio de empacotamento fechado de cristais orgânicos.(KITAIGORODSKY, 1974) Pesquisadores tem mostrado que grande parte das moléculas apresentam clusters supramoleculares com 14 moléculas vizinhas (>50%), e outra quantidade de moléculas são compostas por 12 ou 16 moléculas vizinhas. (BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO et al., 2014; MITINA; BLATOV, 2013; PERESYPKINA; BLATOV, 2000)

Assim, para a determinação do cluster supramolecular e o NCM é importante lembrar que a auto-organização das moléculas no cristal incluem fatores topológicos. Também, a primeira esfera de coordenação molecular em torno da M1 (molécula central) é formada por todas as moléculas que possuem contato com a M1, que corresponde a todas as interações

intermoleculares das moléculas vizinhas com molécula central. Desta forma, para a determinação da área de contato é utilizado o Poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD), que foi introduzido por Fisher e Koch (FISCHER; KOCH, 1979) para encontrar o número de moléculas vizinhas que fazem contato com uma dada molécula. O PVD se baseia nas faces perpendiculares a segmentos conectados ao átomo central do PVD e outras moléculas vizinhas. A partir disto, foi estabelecido que a área da face do PVD corresponde a área de contato entre duas moléculas e reflete suas interações intermoleculares. Para um melhor entendimento, da abordagem do cluster supramolecular utilizada pelo grupo, a molécula central do cluster foi denominada M1 e as demais moléculas MN (M2, M3 M4...MN), conforme a esfera de coordenação de cada composto, como mostra a Figura 13. (MARTINS et al., 2014) A área de contato entre um dímero é caracterizada por $C_{M1...MN}$, e a somatória de todas as áreas de contatos com a M1 é caracterizado por $C_{Cluster} = \sum C_{M1...MN}$.

Figura 13. Cluster supramolecular da M1 (hexágono laranja) é formado por MN moléculas vizinhas (hexagonos azuis). O cluster supramolecular representa a porção mínima do cristal que contém todas as informações topológicas e energéticas.



A formação do cristal ocorre com a aproximação das moléculas em solução de modo que se agregam em torno da M1 em um processo que ocorre em harmonia com as forças responsáveis pela estabilidade do cristal. Então para compreender essa estabilidade do cristal é necessário investigar as energias envolvidas entre a M1 e MN moléculas que formam a primeira esfera de coordenação molecular. A energia de estabilização é quantizada utilizando cálculos teóricos, que possibilitam o estudo das interações intermoleculares, bem como outras aplicações. Dentre os métodos empregados de mecânica quântica, o que vem sendo mais utilizado é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês, *Density Functional Theory*) com correção para dispersão eletrônica, de modo que a entidade básica empregada é a densidade

eletrônica $-\rho(r)$, que descreve a distribuição de carga em uma molécula. Esse método surgiu como uma alternativa aos tradicionais métodos *ab initio* e semi-empíricos no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. (RILEY et al., 2010) A partir dos dados obtidos por cálculos de DFT é possível quantificar a energia de interação entre duas moléculas ($G_{M1\dots MN}$), cujo somatório de todas as energias dos dímeros, pertencentes a um determinado cluster, resulta a energia de estabilização do cluster supramolecular ($G_{\text{Cluster}} = \sum G_{M1\dots MN}$). Assim, a energia do dímero é obtido através da equação $G_{M1\dots MN} = G_{M1+MN} - (G_{M1} + G_{MN})$.

Os dados de energia de interação revelam a importância dos dímeros nas hierarquias de estabilização entre as moléculas. Assim, para determinar a contribuição de cada dímero em seu respectivo cluster, os dados são normalizados, o que permite a comparação entre diferentes clusters, uma vez que estão em uma mesma métrica. Também, é possível verificar se um dímero contribui com área e energia iguais ou diferentes, em relação aos demais dímeros do cluster supramolecular. Os dados de áreas de contato entre os dímeros também são normalizados. Desta forma, segue abaixo as equações para as normalizações. (MARTINS et al., 2014)

$$NG_{M1\dots MN} = \frac{G_{M1\dots MN}}{\sum G_{M1\dots MN}} \times NCM \quad (1)$$

$$NC_{M1\dots MN} = \frac{C_{M1\dots MN}}{\sum C_{M1\dots MN}} \times NCM \quad (2)$$

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

- Tipo I: valores de energia elevados e área de contato pequenas.
- Tipo II: valores energéticos e área de contato elevados.
- Tipo III: valores pequenos e médios de energia de interação e área de contato.
- Tipo IV: valores pequenos de energia e área de contato relativamente grandes.

Martins e col., (MARTINS et al., 2014) realizaram essa avaliação dos dímeros em estruturas cristalinas de uma série de moléculas orgânicas neutras, com características energéticas e topológicas distintas. A normalização dos dados e a classificação dos tipos de interação contribuem, tanto para a discussão dos resultados, como para propostas de mecanismos de cristalização, permitindo a comparação entre compostos distintos.

Para a determinação das interações intermoleculares existente nos cristais, a QTAIM tem sido empregada com muita eficiência. É possível através deste método, mapear e identificar quais as interações envolvidas entre os dímeros, átomo a átomo. As propriedades observáveis de um sistema químico, segundo os conceitos de mecânica-quântica da QTAIM, estão contidas em sua densidade eletrônica molecular, (ρ), de modo que o vetor $\nabla\rho$ é a condição básica para se determinar a topologia molecular. A QTAIM traça um caminho de interação entre dois átomos que estão interagindo e ao longo desse caminho é observado um ponto crítico, BCP (*Bond Critical point*), neste ponto a densidade de interação entre os dois núcleos será mínima. Assim, o QTAIM fornece dois dados importantes para a identificação das interações intermoleculares: (i) o termo Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$) que demonstra o caráter da interação; (ii) e o valor da densidade eletrônica nos caminhos de interações (ρ) o qual pode ser fragmentado proporcionalmente à energia de interação. (BADER, 1991) Correlacionando os dados do QTAIM, mais especificamente os valores de ρ , com as energias obtidas por cálculos DFT para cada dímero, é possível fragmentar e determinar a energia de interação (G_{IA}) em cada dímero, obtendo a contribuição energética de cada interação intermolecular para a formação do cristal (Equação 3). (MARTINS et al., 2015; ZOU et al., 2017) Portanto, utilizando os dados de QTAIM e as energias envolvidas na formação dos dímeros, é possível sugerir o mecanismo de cristalização para cada composto estudado. (MARTINS et al., 2015)

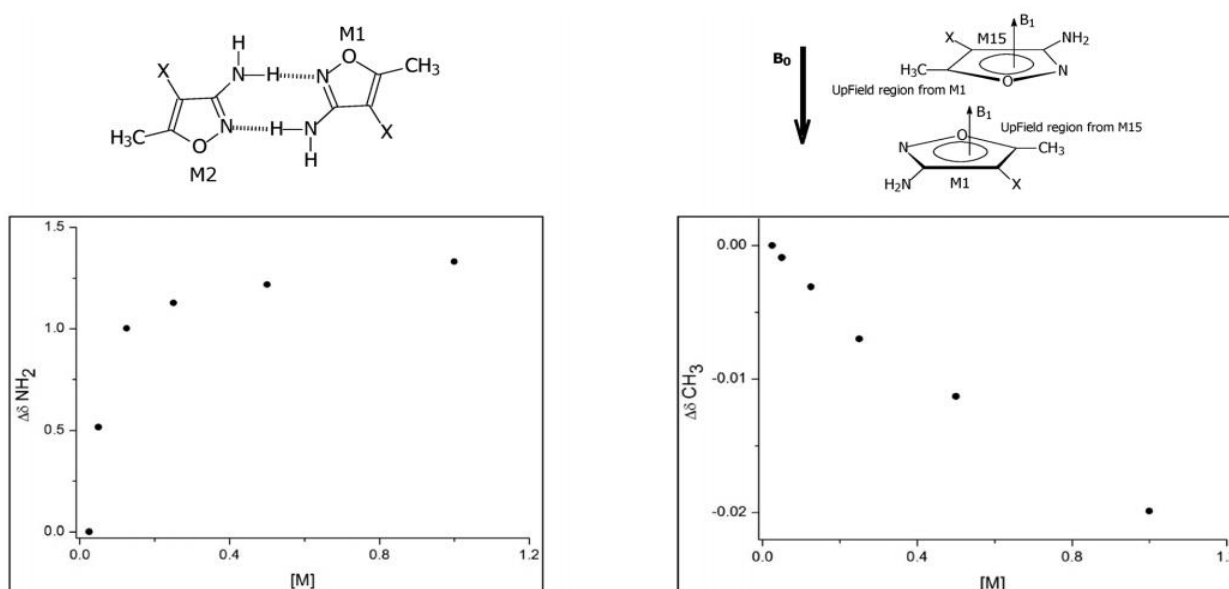
$$G_{AI(X\cdots Y)} = \frac{G_{M1\cdots MN} \times \rho_{INT}}{\sum \rho_{INT}} \quad (3)$$

O primeiro mecanismo de cristalização proposto pelo grupo, utilizando a abordagem do cluster supramolecular, foi publicado em 2015 (MARTINS et al., 2015) com o objetivo de compreender a formação do cristal. Neste trabalho foram utilizadas estruturas pequenas como 3-amino-4-halo-5-metilisoxazol (halo = Cl, Br e I), onde a hierarquia das interações intermoleculares durante o crescimento do cristal foram determinadas por difração de raios X de monocristal, titulação em RMN de ^1H , análise de QTAIM e cálculos de mecânica quântica. A relação dos dados de QTAIM e energéticos foram a inovação do trabalho que permitiu o particionamento das energias dos dímeros entre os átomos de interações. O particionamento mostra a cooperação das interações intermoleculares na estabilização dos dímeros e levou à observação das consequências energéticas que pequenas mudanças na estrutura molecular de cada composto podem ter sobre o empacotamento do cristal.

No estudo da área de contato, energia de interação e QTAIM foi observado que os dímeros com maior energia de estabilização apresentaram as ligações de hidrogênio como as

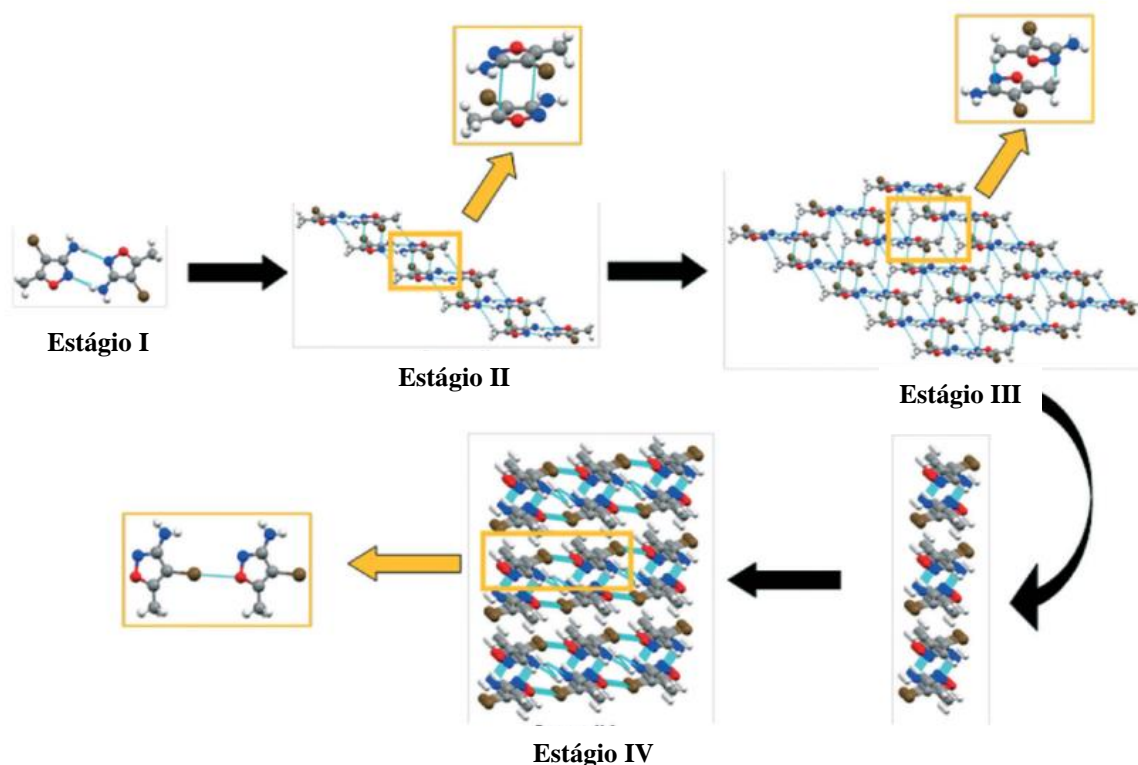
interações mais fortes, e que o segundo dímero com maior energia de estabilização apresentou interações do tipo π . Essas duas interações também foram observadas em solução pelos experimentos de variação de concentração em RMN de ^1H em CDCl_3 , onde os grupos 3- NH_2 e 5- CH_3 foram monitorados (Figura 14). O sinal para o hidrogênio do grupo 3- NH_2 revelou uma grande mudança deslocamento químico, mostrando uma desblindagem do hidrogênio, com o aumento da concentração, indicando a formação da ligação de hidrogênio. Já para o grupo 5- CH_3 mostra uma blindagem dos hidrogênios com aumento da concentração, que provavelmente ocorre devido ao efeito anisotrópico ocasionado pela aproximação dos anéis aromáticos.

Figura 14. Deslocamento químico de RMN de ^1H para os sinais dos grupos 3- NH_2 e 5- CH_3 em CDCl_3 para o composto 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol.



O mecanismo de cristalização foi proposto baseado na hierarquia energética em conjunto com as interações observadas na QTAIM (ver Figura 15), na qual a ligação de hidrogênio é a primeira a se formar (estágio I) formando dímeros, e as interações $\pi \cdots \pi$ formam blocos 1D. As interações π são responsáveis pelo crescimento do cristal 3D, conectando as camadas formadas pelas ligações de hidrogênio (estágio II). Também, a ligação de halogênios foi observada nos dímeros, entretanto ela não é tão energética, na qual em conjunto com as demais interações leva a formação da rede 3D do cristal.

Figura 15. Proposta do mecanismo de cristalização baseado na hierarquia energética para o composto 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol.



Essa proposta de mecanismo de cristalização tem sido utilizada nos trabalhos do grupo, entretanto em 2018 novos parâmetros foram adicionados para melhor descrever os estágios do mecanismo de cristalização. (MARTINS et al., 2018) A principal diferença entre o mecanismo de cristalização descrito anteriormente e o novo é que os valores normalizados foram utilizados em todas as etapas e na interpretação dos mecanismos. Primeiramente, os dados de energia de estabilização individuais foram utilizados para definir as hierarquias de energia de estabilização dos dímeros. Em seguida, foram determinadas as etapas principais.

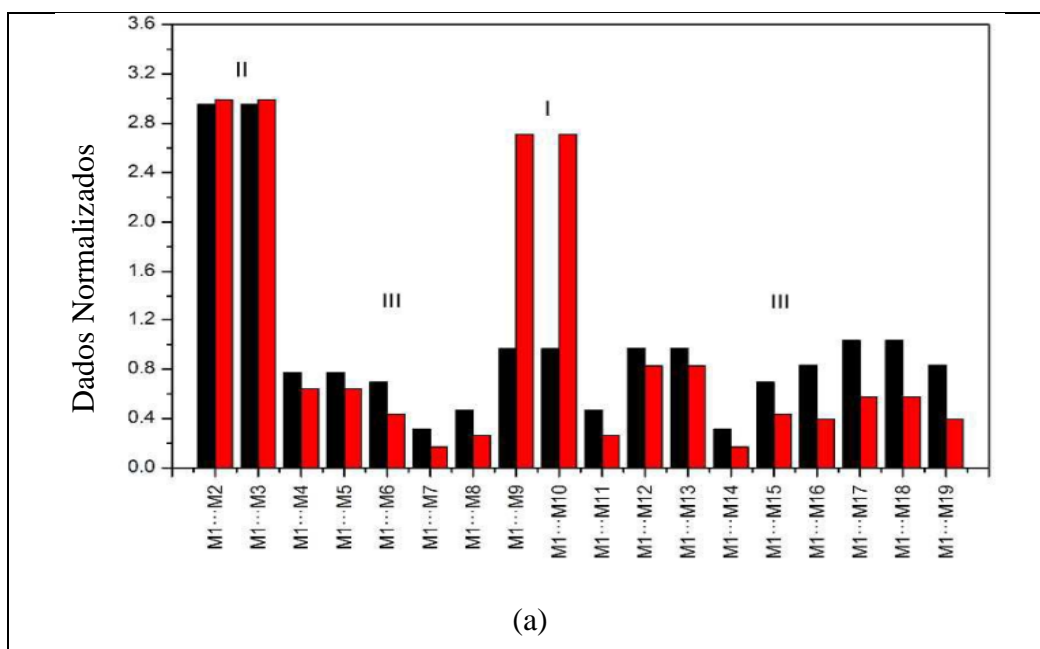
Determinado os passos principais do mecanismo de cristalização, retornamos aos dados normalizados dos dímeros, a fim de obter dois parâmetros principais para avaliar a elucidação do processo:

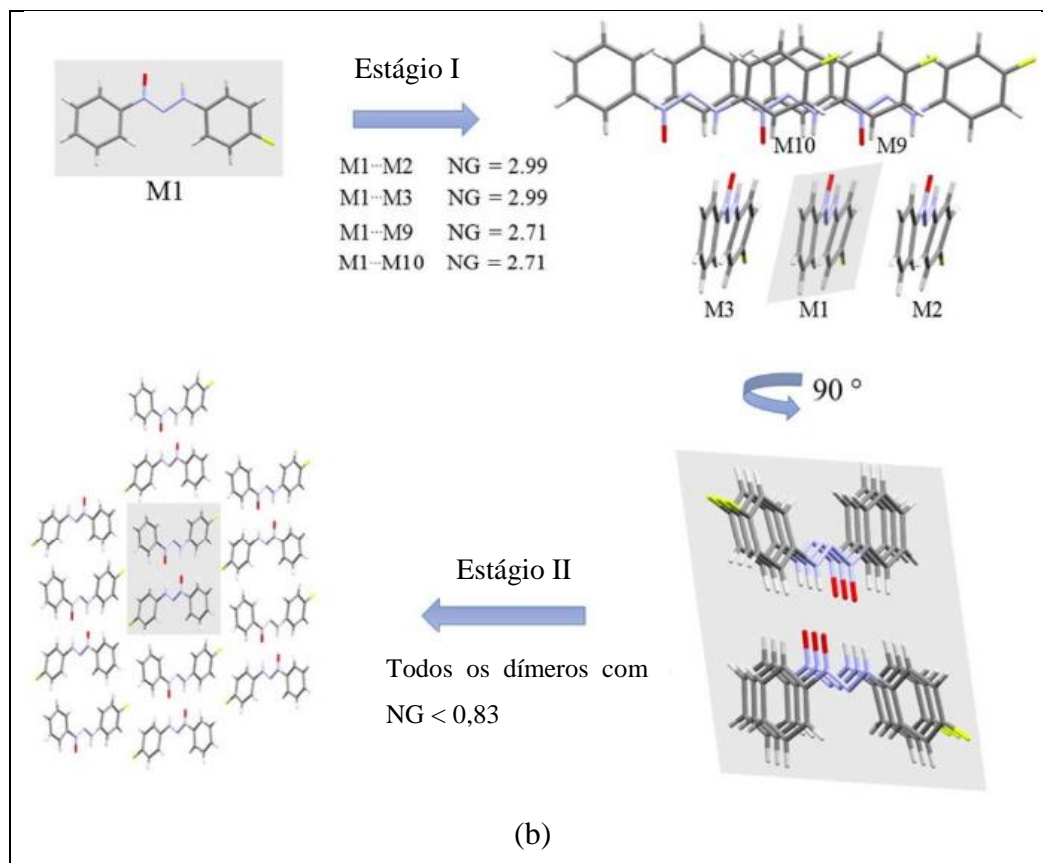
- A contribuição topológica e energética para cada etapa do crescimento do cristal. A porcentagem de contribuição ($N_{CG}\%$) de cada etapa pode ser encontrada pela soma dos dados topológicos e energéticos normalizados ($NC + NG$) de cada etapa, dividido por duas vezes o NCM, multiplicado por 100 ($\frac{\sum NC + \sum NG}{2 \times NCM} \times 100$). Como resultado podemos estabelecer as etapas com a maior contribuição para ambos os parâmetros, ou seja, área de contato e energia de estabilização. A contribuição da etapa pode indicar onde ocorreu a etapa definitiva que direcionada a formação do cristal.

- A relação entre NG e NC para encontrar o parâmetro que rege cada etapa. O NG/NC fornece informações importantes sobre o parâmetro governante em cada etapa, em que valores acima de 1,0 indicam maior contribuição energética e valores abaixo de 1,0 indicam o parâmetro topológico dominante. Valores próximos de 1,0 indicam um equilíbrio entre os parâmetros. Assim, é possível informar onde ocorrem as mudanças entre os parâmetros dominantes.

Esse formato de mecanismo de cristalização, utilizando os dois novos parâmetros, foi publicado em 2018 em cinco estruturas derivadas de triazenos *N*-óxidos.(MARTINS et al., 2018) Essa abordagem se mostrou eficiente, de forma que auxiliou na interpretação do crescimento dos cristais. Assim, foram observados dois tipos de mecanismo de cristalização com duas e três etapas. Segue na Figura 16 a nova proposta de mecanismo de cristalização, e os dados normalizados para o composto 1-(4-fluorfenil)-3-feniltriazeno *N*1-óxido.

Figura 16. (a) Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para o composto 1-(4-fluorfenil)-3-feniltriazeno-*N*1-óxido. (b) Proposta do mecanismo de cristalização.



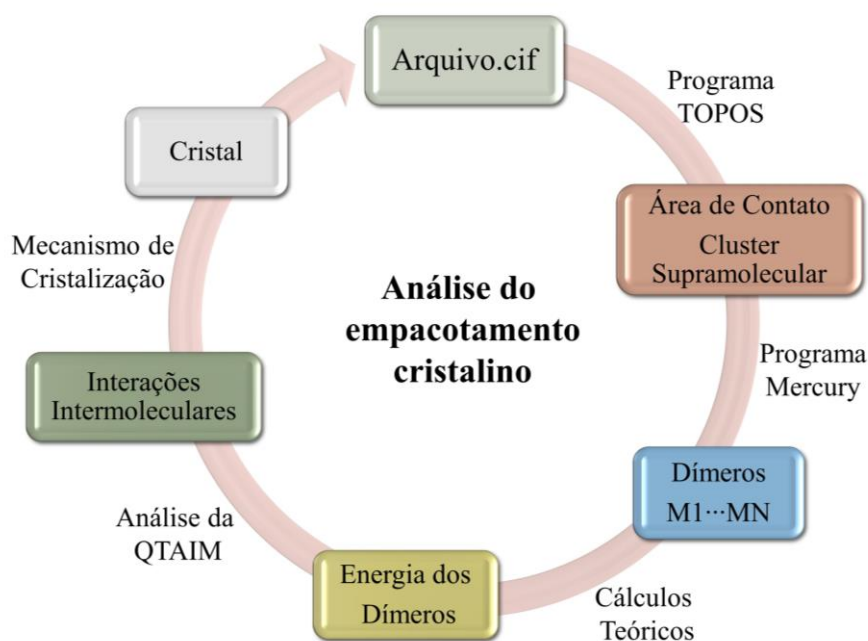


Na Figura 16(a) mostra que o composto 1-(4-fluorfenil)-3-feniltiazeno *M1*-óxido possui dois dímeros do tipo I e dois dímeros do tipo II, o que corresponde aos dímeros envolvidos nas interações de hidrogênio e empilhamentos, respectivamente. Os demais dímeros mostraram um comportamento do tipo III com baixos valores de área de contato e energia de interação. Assim o mecanismo de cristalização apresentado na Figura 16(b) mostra que o primeiro passo ocorre com a formação de colunas interconectadas por interações de hidrogênio com energia de interação de $-9,78 \text{ kcal mol}^{-1}$ (NG = 2,99) para cada um dos dímeros envolvidos e energia de $-8,85 \text{ kcal mol}^{-1}$ (NG = 2,71) o empilhamento das moléculas de cada dímero. Os dímeros nesta etapa apresentaram as maiores áreas de contato e energia de interação em relação ao cluster supramolecular. Assim, essa etapa contribui com 53,4% para a formação do cristal, considerando a soma da área de contato e energia de interação (N_{CG}%). A segunda etapa apresenta a formação do cristal (crescimento 3D) com a interação entre as colunas formados na etapa 1. Essas interações dos dímeros ocorrem quando a energia de interação é inferior a $-2,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ (NG < 0,83). No entanto, apesar do maior número de dímeros envolvidos, os 46,6% restante de contribuição topológica e energética, o mecanismo de cristalização ocorre para formar a rede 3D. Na primeira etapa ocorre uma maior contribuição energética para a formação dos dímeros, NG/NC = 1,46, ou seja quase 50% maior influência energética do que topológica.

Já a segunda etapa apresentou um NG/NC de 0,65, demonstrando uma mudança no parâmetro dominante neste passo da cristalização, de forma que a topologia desempenha um papel mais relevante do que a energia de estabilização.

Portanto, a introdução desses novos parâmetros permitiu compreender melhor o mecanismo de cristalização dos compostos. Esse modelo já foi utilizado em outros trabalhos do grupo (ORLANDO et al., 2018b; PAGLIARI et al., 2018; ZIMMER et al., 2018) e também será utilizado para compreender a formação dos conformeros *s*-cis e *s*-trans nos regioisômeros de aril-1-*t*-butil-5(3)-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilatos de etila e a mudança conformacional nos regioisômeros de 1,2-Bis(aminocarbonil-(1-*t*-butil-1*H*-pirazol-3(5)-il))-etanos. Deste modo, segue na Figura 17 um resumo de como será realizado o estudo do cluster supramolecular, para levar a proposta do mecanismo de cristalização dos compostos a serem estudados.

Figura 17. Resumo das etapas utilizadas neste trabalho.



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

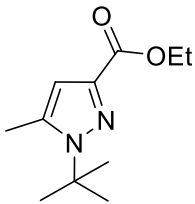
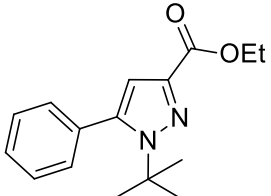
A apresentação e discussão dos resultados estão relacionados com o estudo estrutural topológico e energético de compostos já sintetizados pelo grupo no ano de 2015 (ZIMMER, 2015) e publicados no ano de 2017 (MARTINS et al., 2017a). Essas estruturas se mostraram importante na obtenção de máquinas moleculares, os [2]rotaxanos, instigando a investigação dos mesmos. Assim, esses compostos permitem realizar um estudo das interações intermoleculares, possibilitando compreender quais as principais interações governam as cristalizações e as conformações adotadas pelos compostos. Neste capítulo será abordado o estudo molecular e supramolecular de compostos 1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila e 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3'(5')-il))-etano (bis-*t*-butilpirazóis).

Para um melhor entendimento dos resultados dessa tese, ela será dividida da seguinte forma: (i) Nomenclatura, numeração e síntese dos compostos; (ii) Estudo molecular e supramolecular dos 1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila; (iii) estudo molecular e supramolecular dos 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'-dimetiletil)-1*H*-pirazol-3'(5')-il))-etano.

3.1 NOMENCLATURA E NUMERAÇÃO

A nomenclatura dos β -cetoésteres **1a-e** bem como a sua síntese já são bem conhecidas e encontram-se descritas na literatura (MACHADO et al., 2011). Já a terminologia dos compostos **3-4** e **7-8** utilizados neste trabalho está presente nas Tabela 2 e Tabela 3 de acordo com a IUPAC.

Tabela 2: Numeração dos isômeros de 1,3-pirazóis e 1,5-pirazóis (**3-4**).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		1-(1,1-Dimetiletil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3b		5-Fenil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila

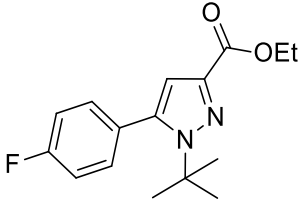
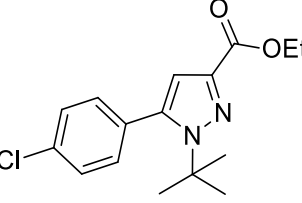
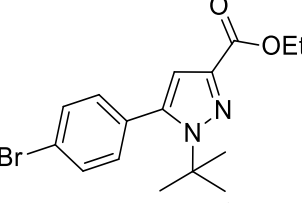
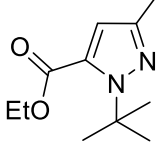
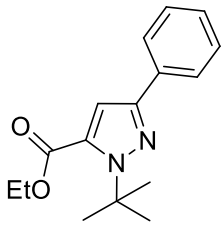
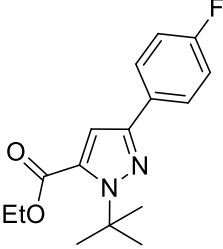
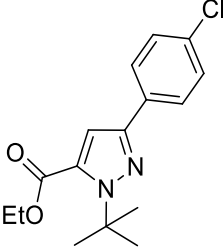
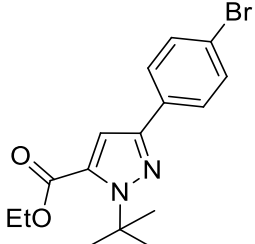
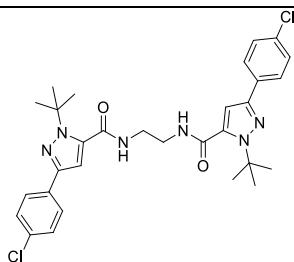
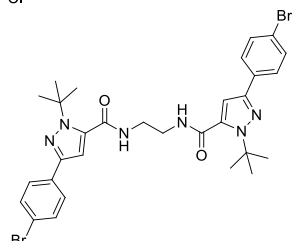
3c		5-(4-Fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3d		5-(4-Clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
3e		5-(4-Bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
4a		1-(1,1-dimetiletil)-3-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila
4b		3-Fenil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila
4c		3-(4-Fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila
4d		3-(4-Clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila
4e		3-(4-Bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila

Tabela 3: Numeração e nomenclatura dos compostos bis-*t*-butilpirazóis regioisômero-1,3 e -1,5

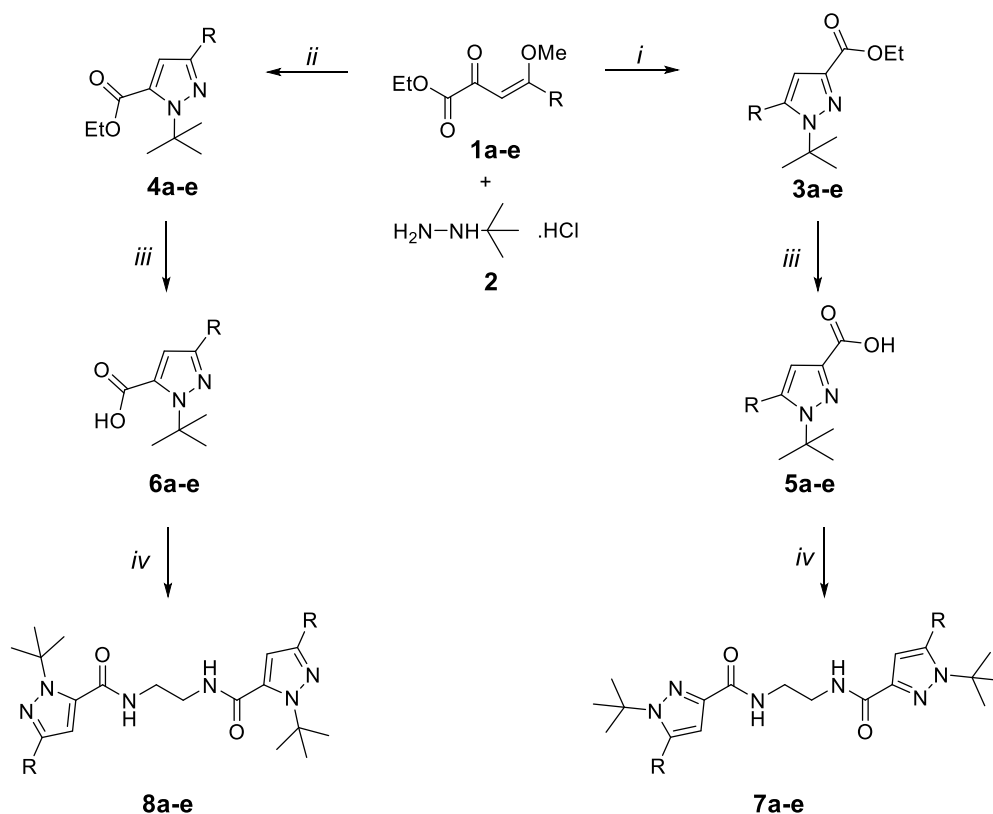
Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		1,2-Bis(aminocarbonyl-(1'-(1,1-dimetiletil)-5'-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3'-il))-etano
7b		1,2-Bis(aminocarbonyl-(1'-(1,1-dimetiletil)-5'-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3'-il))-etano
7c		1,2-Bis(aminocarbonyl-(5'-(4-fluorfenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3'-il))-etano
7d		1,2-Bis(aminocarbonyl-(5'-(4-clorofenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3'-il))-etano
7e		1,2-Bis(aminocarbonyl-(5'-(4-bromofenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3'-il))-etano
8a		1,2-Bis(aminocarbonyl-(1'-(1,1-dimetiletil)-3'-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5'-il))-etano
8b		1,2-Bis(aminocarbonyl-(3'-fenil)-(1'-(1,1-dimetiletil))-1 <i>H</i> -pirazol-5'-il))-etano
8c		1,2-Bis(aminocarbonyl-(3'-(4-fluorfenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5'-il))-etano

8d1,2-Bis(aminocarbonyl-(3'-(4-clorofenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-5'-il))-etano**8e**1,2-Bis(aminocarbonyl-(3'-(4-bromofenil)-1'-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol-5'-il))-etano

3.1 SÍNTESE DOS REGIOISÔMEROS DE *t*-BUTILPIRAZÓIS E BIS-*t*-BUTILPIRAZÓIS

Os regioisômeros-*1,3* e -*1,5* dos compostos pirazóis e bis-*t*-butilpirazóis, foram utilizados como modelos de estudo estrutural nesta tese. Os mesmos já estão descritos na literatura, entretanto a rota sintética para esses compostos encontra-se no Esquema 1.

Os compostos **3-4** foram sintetizados através de reação de ciclocondesação dos β -cetoésteres com cloridrato de *t*-butil hidrazina, sendo esta metodologia descrita na literatura.(MARTINS et al., 2017a) Para a síntese dos bis-*t*-butilpirazóis **7-8** foi necessário realizar a hidrólise da função éster do pirazol dos compostos **3-4**. A metodologia empregada para a síntese dos bis-*t*-butilpirazóis, está descrita na literatura, desenvolvida por Sarkar e Biradha (SARKAR; BIRADHA, 2006). Essa metodologia utiliza trifenilfosfito e piridina para ativação da carbonila de ácidos, para levar a formação da amida.



i: Piridina, EtOH, 78°C, 16h, 69-81%.

ii: KOH, EtOH, 78°C, 16h, 78-88%.

iii: NaOH, EtOH, 78°C, 3-4h, 75-98%.

iv: Etilenodiamina, piridina, trifenil fosfito, 120°C, 6h, 69-75%.

R= **a** = Me; **b** = Ph; **c** = 4-F-Ph; **d** = 4-Cl-Ph; **e** = 4-Br-Ph;

Esquema 1. Rota sintética dos compostos **3-4** e **7-8** apresentados nessa tese.

3.2 ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DOS 1-(1,1-DIMETILETIL)-1H-PIRAZOL-3(5)-CARBOXILATO DE ETILA

Para a compreensão das conformações obtidas no estado sólido para o substituinte COOEt dos regioisômeros de *t*-butilpirazóis (**3-4**), um estudo molecular e supramolecular foi realizado. Assim, primeiro será abordado a obtenção e caracterização dos cristais. Posteriormente, um estudo molecular e supramolecular será apresentado, e a partir dos dados topológicos e energéticos, um mecanismo de cristalização será proposto, para melhor compreensão da mudança posicional do grupo *t*-butila ocasiona no empacotamento cristalino dos regioisômeros de pirazóis.

3.2.1 Obtenção e caracterização dos cristais dos compostos 1-(1,1-dimetiletil) -1H-pirazol-3(5)-carboxilato de etila (3b-e e 4b-e)

Para poder realizar o estudo da mudança conformacional do carboxietila nos compostos 3-4 no estado sólido, a cristalização dos mesmos foi realizada. Para esse fim, dissolveu-se 10 mg de amostra em 10 mL de solvente anidro. Os compostos foram cristalizados tanto em um único solvente, como também, em misturas de solventes. As proporções e os solventes utilizados estão apresentadas na Tabela 4. Os pirazóis com substituinte metila (3a e 4a) foram obtidos na forma de óleo, não sendo possível obter cristais dos mesmos. Já os demais foram colocados em frascos, contendo as soluções, foram deixados na bancada do laboratório para que ocorresse a evaporação lenta do solvente, em temperatura de 10-30°C. Deste modo, foram obtidos monocristais dos produtos que posteriormente foram submetidos à difração de raios X. Os dados cristalográficos das estruturas cristalinas dos compostos desta tese estão listados no Anexo 1. Na Figura 18 está representada a numeração dos átomos referentes à estrutura molecular de cada composto estudado. Os sistemas cristalinos, os grupos espaciais e fotos dos cristais para cada composto 3b-e e 4b-e deste trabalho encontram-se na Tabela 4. Os pirazol-5(3)-carboxilato de etila cristalizaram em sistemas monoclinicos e triclinicos.

Figura 18. Numeração das estruturas

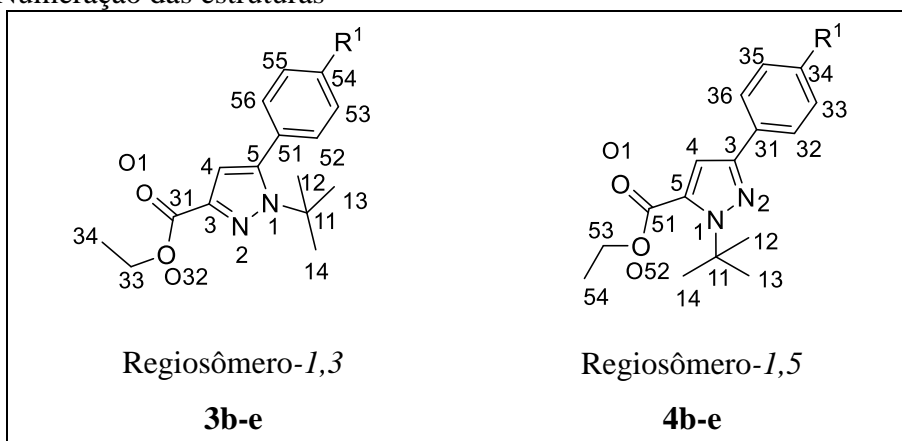
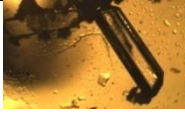
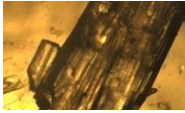
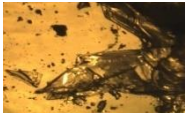
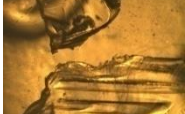
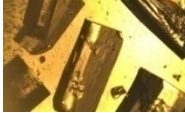
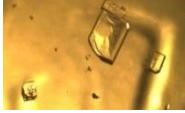




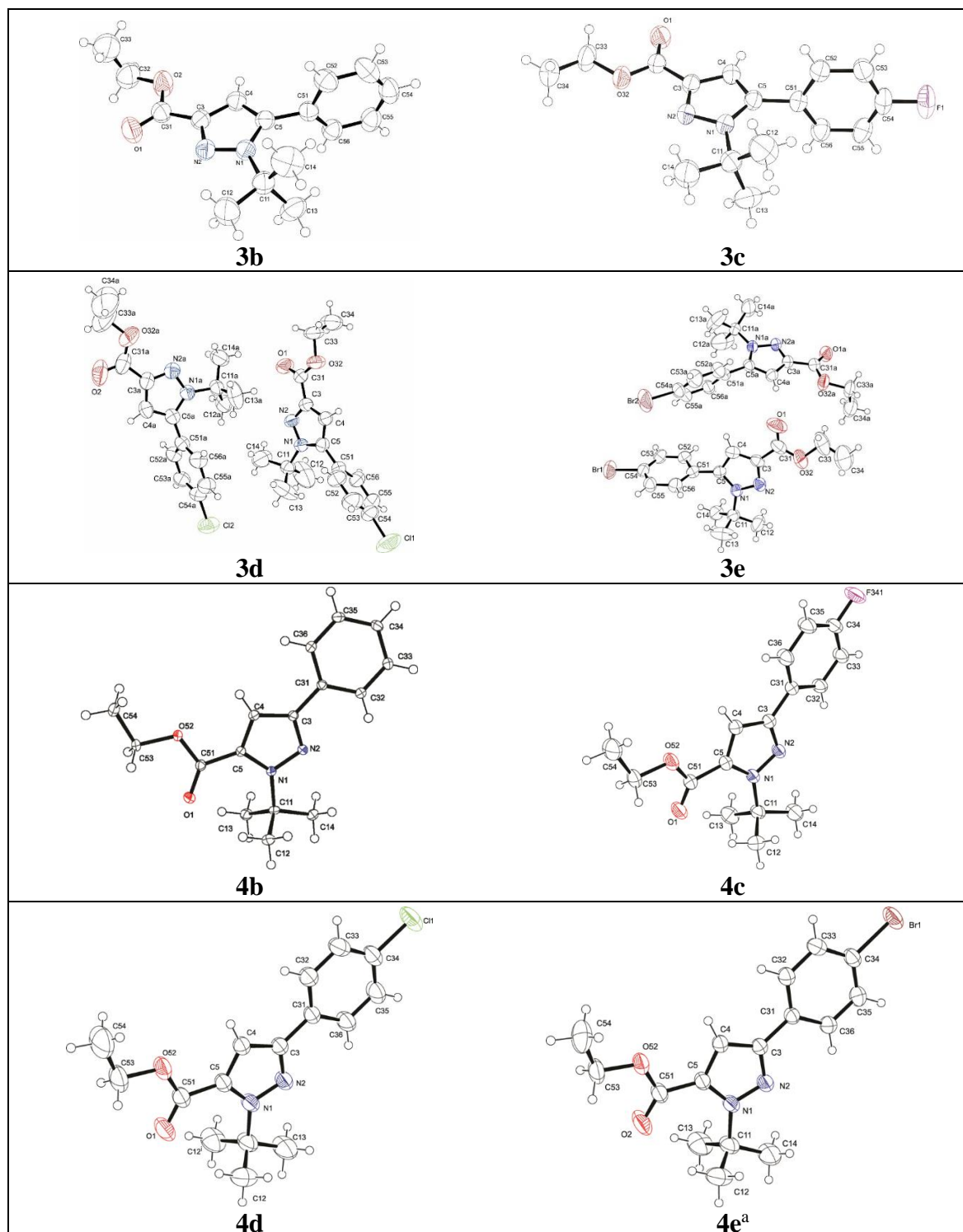
Tabela 4: Dados cristalográficos e solventes de cristalização para os compostos **3b-e** e **4b-e**.

Composto	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	Solvente Cristalização ^a	Imagem Do Cristal
3b	$P2_1/n$	Monoclínico	EtOH	
3c	$P2_1/c$	Monoclínico	CH ₃ CN	
3d^b	$P\bar{1}$	Triclínico	CHCl ₃	
3e	$P\bar{1}$	Triclínico	CHCl ₃	
4b	$P2_1/c$	Monoclínico	EtOH	
4c	$P\bar{1}$	Triclínico	CHCl ₃	
4d	$P2_1/m$	Monoclínico	MeOH	
4e	$C2/c$	Monoclínico	EtOH	

^asolventes anidro. ^bO composto **3d** também foi cristalizado em metanol apresentando o mesmo sistema cristalino e grupo espacial.

Para cada composto utilizado no estudo estrutural, foi obtida a projeção ORTEP (FARRUGIA, 1997) (Figura 19), a partir da difração de raios X. Os compostos **3d** e **3e** apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica e demais compostos apresentaram apenas uma molécula na unidade assimétrica. Tentativas de cristalização, em outros solventes para obtenção de apenas uma molécula na unidade assimétrica, para os compostos **3d** e **3e**, não obtiveram êxito.

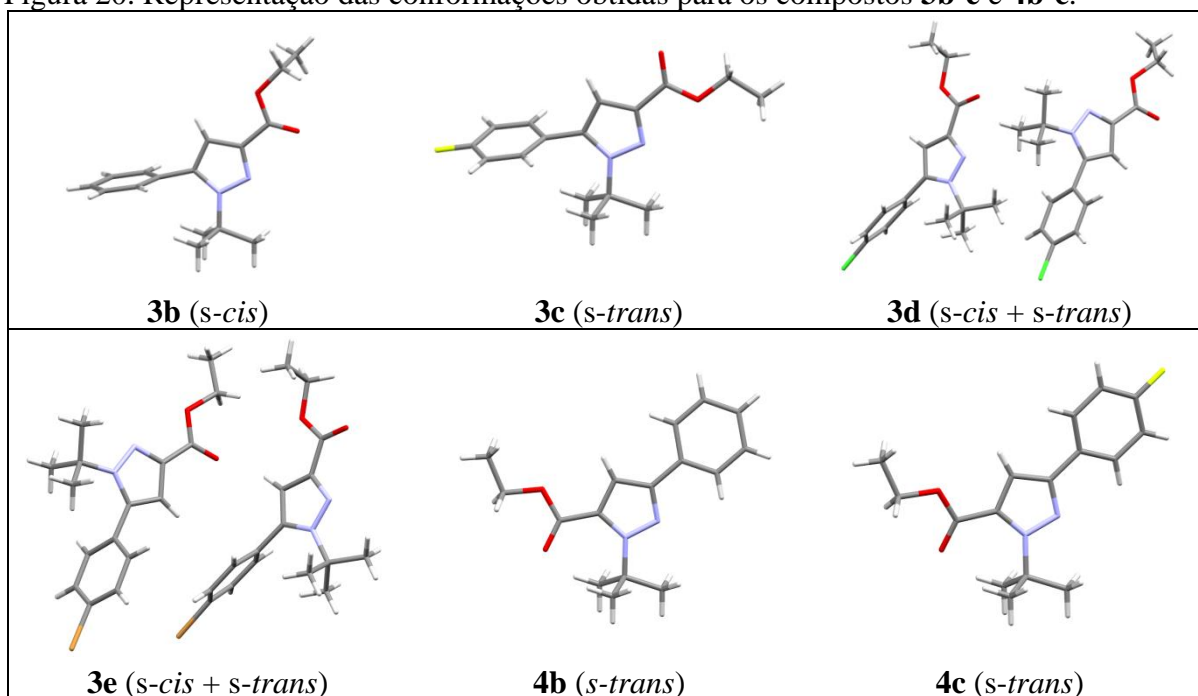
Figura 19. Representação ORTEP dos regioisômero-1,3 (**3b-e**) e regioisômero-1,5 (**4b-e**) obtidos a partir da difração de raios X. As elipsoides estão representadas com 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários. Os compostos **3b-c** e **4e** foram medidos a 293 K. Os compostos **3d-e** e **4b-d** foram medidos a 100 K.



A partir dos dados de difração de raios X alguns detalhes importantes sobre as estruturas foram observados. Os compostos **3b-e** cristalizaram com Z' diferentes, ou seja, com

quantidades diferentes de moléculas na unidade assimétrica. Também, cada composto apresentou conformações diferentes referente à carbonila do substituinte carboxietila. Como mencionado anteriormente, o sistema carboxietila em conjunto ao pirazol forma um sistema α,β -insaturado que permite adotar conformações diferentes em solução e no estado sólido, podendo ser *s-cis* ou *s-trans* (Figura 20). Assim, nas estruturas **3b-e** o substituinte COOEt cristalizou na conformação *s-cis* para o composto **3b**, conformação *s-trans* para o composto **3c** e *s-cis* + *s-trans* para os compostos **3d-e**, que cristalizaram com duas moléculas na unidade assimétrica. A diferença dessa conformação pode estar relacionada com os tipos de interações dos dímeros formados em solução, como também a energia envolvida na estabilização dos primeiros dímeros formados, na qual essa investigação será abordada mais adiante. Já para os compostos **4b-e**, derivados do regioisômero-1,5, apresentaram somente a conformação *s-trans* para o substituinte COOEt (ver Figura 20, compostos **4b-c**).

Figura 20. Representação das conformações obtidas para os compostos **3b-e** e **4b-c**.

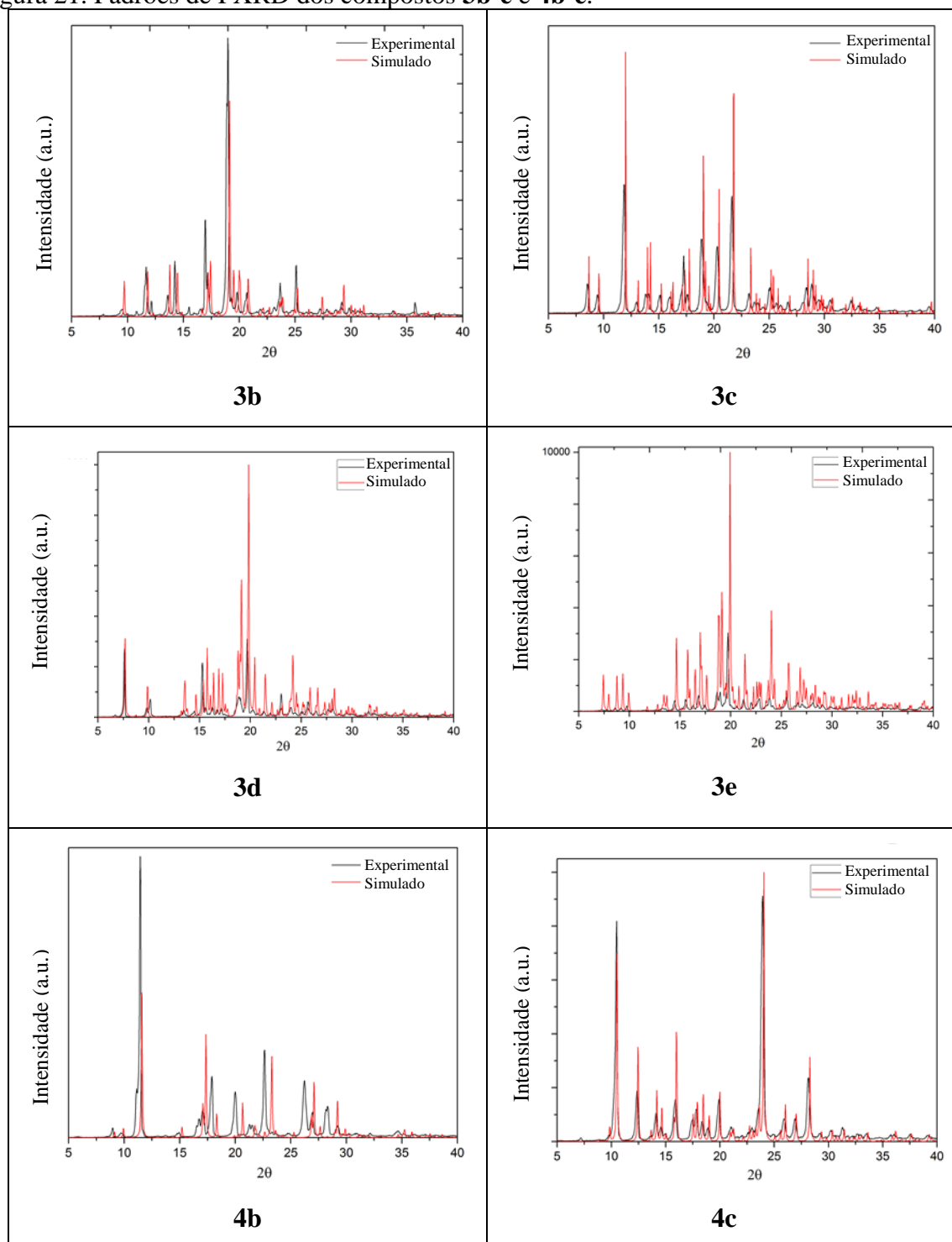


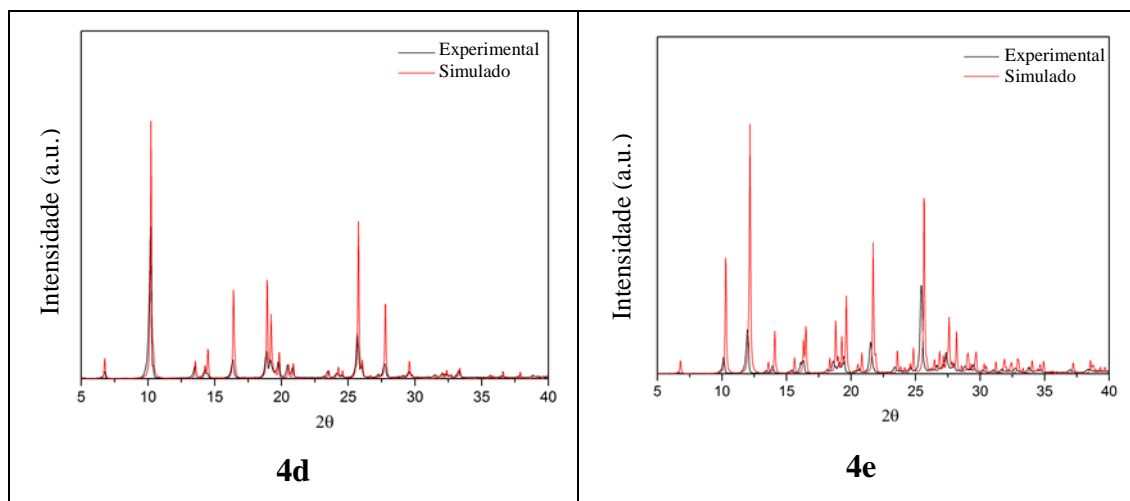
Assim, para responder um dos objetivos da tese, compreender a conformação adotada pelo substituinte COOEt no estado sólido nos compostos **3-4**, um estudo conformacional molecular foi realizado utilizando raios X em pó (PXRD, do inglês *Powder X-ray diffraction*), ressonância magnética nuclear no estado sólido (SSRMN), infravermelho (IV) no estado líquido, cálculo da barreira energética e estabilidade das conformações.

3.2.2 Estudo conformacional dos compostos 3b-e e 4b-e.

Para verificar se nos mesmos frascos de cristalização não ocorreu a formação de polimorfos ou a presença dos outros confôrmeros para os compostos **3-4**, uma investigação nos cristais foi realizada. Inicialmente foi realizado difração de raios X em pó dos compostos **3-4** obtidos, a fim de comparar com o padrão simulado. O padrão de difração de raios X em pó simulado pode ser obtido a partir dos dados cristalográficos derivados da difração de raios X de monocristal, utilizando o programa Mercury (MACRAE et al., 2008). Através do PXRD é possível verificar se o material é mono ou polifásico, obtendo-se o padrão da difração experimental. Cada substância apresenta um padrão de difração característico, ou seja, uma fase cristalina.

Para a análise de PXRD, a amostra utilizada é correspondente ao composto obtido através da cristalização. Cada amostra foi macerada para que ficasse o mais policristalino possível, ou seja, que apresentasse microcristais aleatoriamente orientados ao feixe de raios X. Cada amostra foi colocada em um suporte, deixando a superfície lisa e plana para a incidência do feixe de raios X. Desta forma, a comparação dos padrões de difração de raios X experimental e simulado para os compostos **3-4** encontram-se na Figura 21. Para os compostos **3c**, **4c** e **4d** foi possível observar a presença de uma fase cristalina na amostra a partir da comparação dos padrões experimentais e teóricos, o que mostra que esses compostos apresentam apenas a conformação obtida por difração de raios X de monocristal. Entretanto para os compostos **3b**, **3d-e**, **4b** e **4e** a comparação dos padrões não foi conclusiva para confirmar a existência de uma ou mais fases cristalinas presentes nas amostras. Isso pode ter ocorrido devido as condições da amostra que não apresentou uniformidade na distribuição do tamanho das partículas cristalinas e/ou uma baixa cristalinidade.

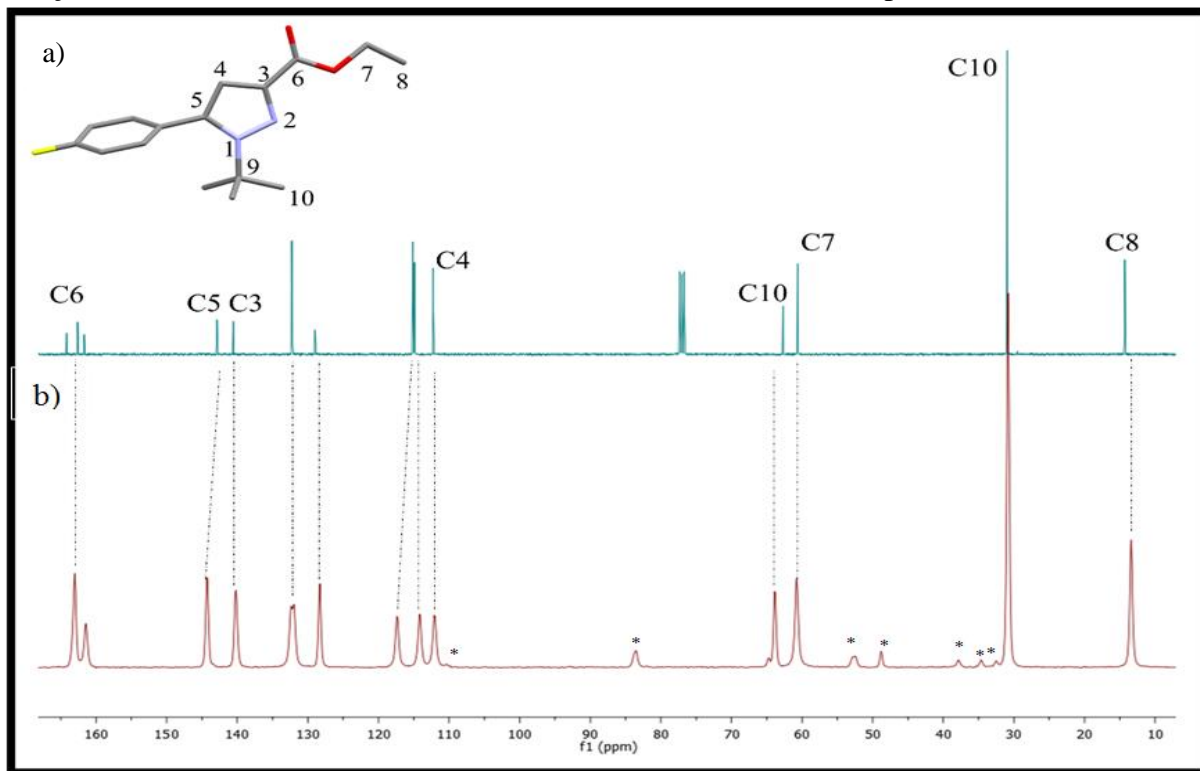
Figura 21. Padrões de PXRD dos compostos **3b-e** e **4b-e**.



Assim, para responder a possível presença ou não de outros confôrmeros (**3b-c**), ou de apenas um confôrmero para os compostos **3d-e** (que cristalizaram com duas moléculas na unidade assimétrica) no mesmo frasco de cristalização, análise de ressonância magnética nuclear no estado sólido de polarização cruzada e rotação segundo o ângulo mágico de ^{13}C (SSRMN de ^{13}C CPMAS) foi realizada para os compostos **3-4**. A caracterização conformacional usando SSRMN de estruturas com $Z' > 1$ também foi relatada por Heider e col., em 2007 (HEIDER; HARPER; GRANT, 2007). Eles demonstraram que o composto paclitaxel apresentou diferentes deslocamentos químicos nos carbonos dos dois confôrmeros na unidade assimétrica.

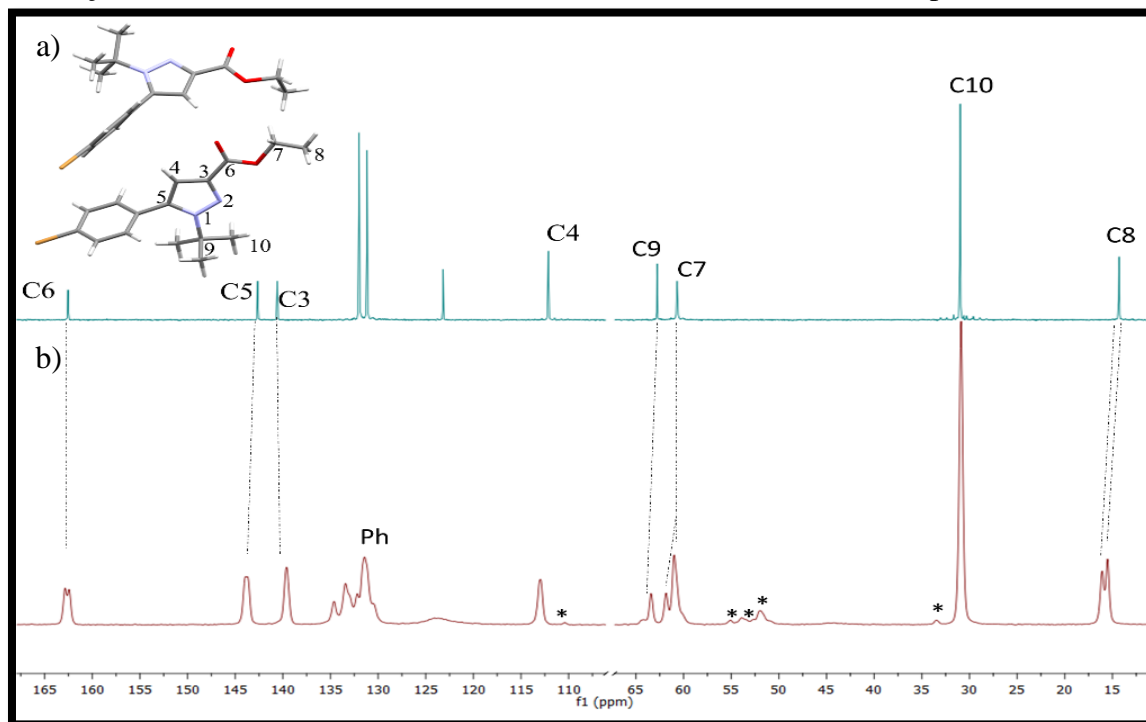
Para a identificação dos sinais, os dados de RMN no estado sólido ^{13}C CPMAS foram comparados aos sinais dos dados de RMN ^{13}C em solução usando CDCl_3 como solvente. Os espectros do RMN em solução já foram publicados (MARTINS et al., 2017a) e encontram-se no Anexo 2. Desta forma, a partir do espectro de RMN ^{13}C CPMAS dos compostos **3a-b**, apenas um sinal referente ao carbono da carbonila em 161,10 ppm para o composto **3b** (*s-cis*) e 163,01 ppm para o composto **3c** (*s-trans*) foi observado. Na Figura 22 pode ser observado o espectro de RMN ^{13}C CPMAS do composto **3c** em comparação com o RMN de ^{13}C no estado líquido.

Figura 22. Comparação do espectro de RMN de ^{13}C (150.903 MHz) para o composto **3c**: a) em solução CDCl_3 ; b) no estado sólido. As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).



Por outro lado, o espectro de ^{13}C CPMAS para os compostos **3d-e** apresentaram dois sinais para o carbono da carbonila: 162,52/162,88 ppm para o composto **3d** e 162,42 /162,83 ppm para o composto **3e** (ver Figura 23). Esse resultado colabora com a possível existência dos dois conformêros, como foi observado na estrutura obtida pela difração raios X de monocristal, que revelou as duas conformações na unidade assimétrica. O composto **3e** também mostrou sinais duplicados para o C7 e C8 relacionado ao CH_2 e CH_3 do grupamento etila (ver Figura 23). O composto **3d** revelou sinal duplicado para o CH_2 , entretanto para o CH_3 o sinal ficou alargado (ver Anexo 2). É importante ressaltar que não foi observado a duplicação da carbonila no RMN ^{13}C em solução, mesmo em baixa temperatura para os compostos **3a-b**. Os compostos **4b-e** apresentaram apenas um sinal para a carbonila nos espectros de RMN de ^{13}C CPMAS. Os espectros no estado sólido estão disponíveis no Anexo 2. Esse resultado pode ser correlacionado com os dados obtidos na difração de raios X, que mostraram apenas uma molécula na unidade assimétrica para essa série. Portanto, através dos dados de RMN no estado sólido, foi possível verificar que apenas um conformêro estava presente para os compostos **3b-c** e **4b-e**. Já os compostos **3d-e** apresentaram as duas carbonilas que são referentes aos dois conformêros da unidade assimétrica da estrutura de raios X.

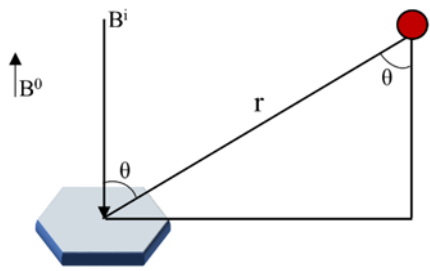
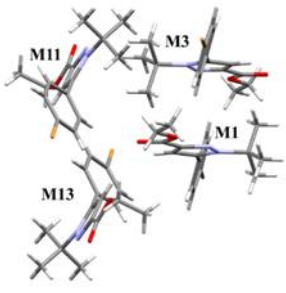
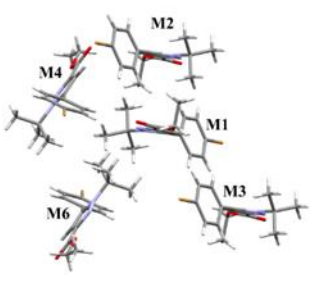
Figura 23. Comparação do espectro de RMN de ^{13}C (150.903 MHz) para o composto **3e**: (a) em solução CDCl_3 ; (b) no estado sólido. As bandas laterais são indicadas por asteriscos (*).



O composto **3e** apresentou sinais duplicados para os grupos CH_2 , CH_3 e CO . Assim, para estimar os sinais dos conformeros que correspondem ao confôrmero *s-cis* e *s-trans*, foi utilizado a equação de McConnell-Robertson (ALONSO; GÓMEZ; PEKERAR, 1993; MCCONNELL; ROBERTSON, 1958). Em princípio, pode ser utilizada para prever o deslocamento químico por anisotropia do benzeno e pirazol sobre os grupos CH_2 , CH_3 e CO , e assim estimar uma identificação dos confôrmeros. Desta forma, foram adicionadas moléculas em torno da M1 (molécula central) que poderiam apresentar influência no deslocamento químico de cada grupo (ver Tabela 5 para a carbonila, e Anexo 2 para os grupos CH_2 e CH_3). Na Tabela 5 estão demonstrados a figura que representa como foram obtidos os valores; a equação de McConnell-Robertson, onde r é a distância do centroide do anel até o átomo de interesse e o deslocamento químico de cada dímero sobre a carbonila *s-cis* e *s-trans*. Valores negativos encontrados representam o efeito de blindagem e positivos o efeito de desblindagem do benzeno ou pirazol. As distâncias foram obtidas pelo programa Mercury.

Através dos valores obtidos, foi possível estimar que a carbonila mais desblindada para o composto **3e** refere-se a carbonila do confôrmero *s-trans*, enquanto a carbonila mais blindada refere-se ao confôrmero *s-cis*. Assim, podemos assumir que os todos os sinais mais blindados estudados referem-se ao confôrmero *s-cis*.

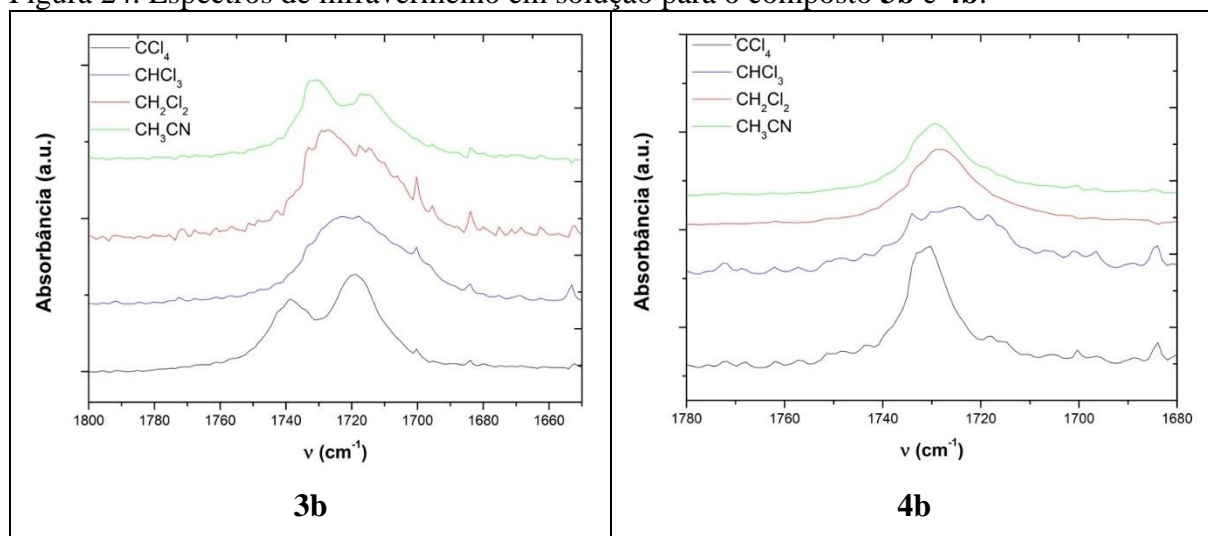
Tabela 5. Estimativa de deslocamento químico induzido por sistemas aromáticos para o composto **3e**.

		$\frac{\Delta\delta}{K} = \frac{(3\cos^2\theta - 1)}{r^3}$			
	Confômero	Dímero	r	θ	Δδ/K
	<i>s-trans</i> C=O	M1...M13Ph	5.342	25	0.0096
		M1...M13Pir	5.286	79	-0.0060
		M1...M11Ph	5.549	67	-0.0032
		M1...M11Pir	5.780	26	0.0074
		M1...M3Ph	5.113	82	-0.0070
		M1...M3Pir	7.007	48	0.0010
Total				0.0017	
	<i>s-cis</i> C=O	M1...M4Ph	5.6780	84	-0.0053
		M1...M4Pir	7.684	48	0.0008
		M1...M2Ph	5.156	83	-0.0070
		M1...M2Pir	6.017	39	0.0037
		M1...M3Ph	5.850	76	-0.0041
		M1...M3Pir	8.388	60	-0.0004
		M1...M6Ph	7.259	27	0.0036
	M1...M6Pir	7.045	88	-0.0028	
Total				-0.0115	

Dando continuidade ao estudo conformacional, após a caracterização no estado sólido confirmando apenas a presença de um confômero para os compostos **3b-c** e **4b-e** e os dois confômeros para os compostos **3d-e**, um estudo em solução foi realizado. Através da espectroscopia infravermelho em solução é possível investigar a mudança conformacional de carbonilas. Já é bem conhecido que frequências vibracionais não dependem apenas da estrutura molecular, mas também são consideravelmente afetados pelos fatores do meio (TEKIN; NAMLI; TURHAN, 2005). Além do mais, efeito de solventes são importantes na determinação das constantes de equilíbrio e conformações de estruturas que apresentam mudanças conformacionais (XU et al., 1999). Assim, para verificar se os conformeros *s-cis* e *s-trans* coexistem em solução, uma investigação com variação de polaridade de solventes foi realizado por espectroscopia de infravermelho para os compostos **3b-e** e **4b**. Para a série dos pirazóis-1,5 apenas foi realizado experimentos para um composto (**4b**), visto que nessa série todos os compostos apresentaram conformação *s-trans*. Portanto, para esse estudo, foram utilizados os solventes com polaridades distintas como: CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN. Segue na Figura 24

os espectros de infravermelho em solução, referente a região da carbonila, para o composto **3b** e **4b**, e para os demais pirazóis seguem no Anexo 3.

Figura 24. Espectros de infravermelho em solução para o composto **3b** e **4b**.



Através dos dados obtidos de infravermelho em solução foi possível observar a presença de duas bandas de absorção para a carbonila nos compostos **3b-e** em CCl_4 e CH_3CN , em torno de $1740\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ e $1731\text{-}1718\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Já o composto **4b** apenas uma banda de absorção para a carbonila foi observada nos mesmos solventes, sendo a banda de absorção em torno de 1730 cm^{-1} . Por outro lado, apenas uma banda de absorção foi observada em CHCl_3 e CH_2Cl_2 para todos os compostos, sendo a banda de absorção em torno de 1725 cm^{-1} para os compostos **3b-e** e 1730 cm^{-1} para o composto **4b**.

A caracterização das frequências das carbonilas observadas nas conformações *s-cis* e *s-trans* foram determinadas por cálculos de mecânica quântica. As frequências vibracionais teóricas foram obtidas para os compostos **3a** e **4b** através do nível de teoria B3LYP/cc-pVTz a partir das estruturas otimizadas, para os solventes CCl_4 e CH_3CN que estão listadas na Tabela 6. As frequências das carbonilas observadas em CCl_4 para o composto **3b** foram de 1749 e 1724 cm^{-1} para a conformação *s-cis* e *s-trans*, respectivamente. Contudo, as bandas de absorção para o composto **4b** foram 1715 e 1725 cm^{-1} para as conformações *s-cis* e *s-trans*, respectivamente, frequências contrárias as observadas para os regioisômeros-1,3. Os dados obtidos para os regioisômeros-1,3 estão de acordo com os valores calculados para $\nu_{\text{C=O}}$, dispostos na literatura do metil pirrole-2-carboxilato, onde as frequências para a conformação *s-cis* foi de 1747 cm^{-1} e *s-trans* 1720 cm^{-1} (DUBIS; GRABOWSKI, 2001).

Tabela 6. Dados^a calculados das absorbâncias de infravermelho para os compostos **3d** e **4b**, para a região da $\nu(\text{C}=\text{O})$.

Composto	Solvente	<i>s-cis</i> ($\nu \text{ cm}^{-1}$)	<i>s-trans</i> ($\nu \text{ cm}^{-1}$)
3d	CCl_4	1749	1724
	CH_3CN	1721	1705
4b	CCl_4	1715	1725
	CH_3CN	1700	1711

^a B3LYP/cc-pVTZ nível de teoria a partir das estruturas otimizadas.

Para determinar a taxa conformacional nos solventes CCl_4 e CH_3CN , foi realizado a deconvolução múltipla dos picos a partir da curva do espectro de infravermelho na região da carbonila utilizando o programa OringiPro 8. Segue na Figura 25 os dados de absorção experimental e da Gaussiana plotada para o composto **3b**, e para os demais *t*-butilpirazóis seguem no Anexo 3. De modo geral os compostos **3b-e** apresentaram 67% da conformação *s-trans* e 33% da conformação *s-cis* para o solvente CCl_4 . O composto **4b** apresentou apenas uma banda de absorção na região da carbonila, sendo da conformação *s-trans*. Por outro lado, a proporção encontrada para os compostos **3b-e** foi de 1:1 para o solvente CH_3CN . Já o composto **4b** também apresentou uma banda de absorção na região da carbonila para a CH_3CN , caracterizado como conformação *s-trans* (ver Tabela 7).

Figura 25. Espectro de infravermelho e ajuste da curva (linha tracejada) da região da carbonila para o composto **3b** em CCl_4 .

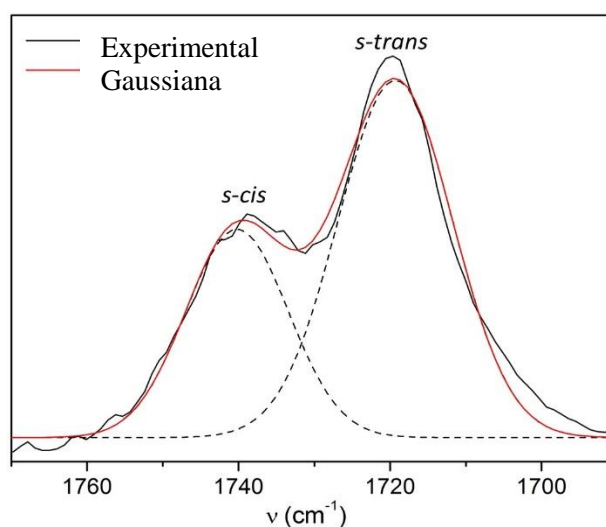


Tabela 7. Dados da taxa conformacional do infravermelho^a experimental e teórico da $\nu(\text{C}=\text{O})$ para as conformações *s-cis* e *s-trans*, concentração de 0,05 M, para os compostos **3b-e** e **4b**.

Composto	Solvente	Experimental ($\nu \text{ cm}^{-1}$)		Confômero % ^a	
		Banda Absorção 1	Banda Absorção 2	<i>s-trans</i> ^b	<i>s-cis</i> ^b
3b	CCl ₄	1719	1739	63	37
	CHCl ₃	1722	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	1727	-	-	-
	CH ₃ CN	1716	1731	46	54
3c	CCl ₄	1720	1739	67	33
	CHCl ₃	1721	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	1725	-	-	-
	CH ₃ CN	1718	1730	51	49
3d	CCl ₄	1719	1739	66	34
	CHCl ₃	1720	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	1725	-	-	-
	CH ₃ CN	1718	1731	48	52
Dado teórico			79 ^c	21 ^c	
3e	CCl ₄	1719	1740	67	33
	CHCl ₃	1718	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	1725	-	-	-
	CH ₃ CN	1717	1731	55	45
4b	CCl ₄	1730	-	100	-
	CHCl ₃	1725	-	100	-
	CH ₂ Cl ₂	1729	-	100	-
	CH ₃ CN	1729	-	100	-
Dado teórico			99 ^c	1 ^c	

^a As porcentagens dos conformeros foram obtidos a partir dos dados dos espectros de infravermelho experimentais.

^b A classificação das conformações em *s-cis* e *s-trans* dos dados experimentais foram baseados em cálculos de mecânica quântica onde as frequências da C=O foram obtidas para o composto **3d** em CCl₄: 1724 (*s-trans*) e 1749 cm^{-1} (*s-cis*); para o composto **4b**: 1725 (*s-trans*) e 1715 cm^{-1} (*s-cis*). ^c Proporção determinada por cálculos de mecânica quântica utilizando a estabilização da energia livre de Gibbs pelos cálculos da constante de equilíbrio (*K*).

Para poder compreender a proporção de conformeros, é necessário examinar a relação de estabilidade de um confômero em relação ao outro. A mudança na energia livre de Gibbs entre dois estados químicos diferentes é a qual determina a direção do equilíbrio entre dois estados, neste caso, entre os confômeros *s-cis* e *s-trans* da carbonila. Conhecendo a energia livre de Gibbs (*G*) de cada confômero, é possível determinar a proporção dos mesmos, utilizando a constante de equilíbrio K_{eq} (equação 4)(ANSLYN; DOUGHERTY, 2006).

$$K_{eq} = \frac{[M_1]}{[M_2]} = e^{-(\Delta G/RT)} \quad (4)$$

Onde M1 e M2 são representados pela interconversão das conformações *s-trans* e *s-cis*, ΔG é a diferença da energia livre de Gibbs entre os dois conformeros M1 e M2, R é denotado pelos gases ideais (0,0019872 kcal $\text{K}^{-1} \text{mol}^{-1}$) e T é a temperatura em Kelvin (273,15° K). A

equação abaixo apresenta a relação da constante de equilíbrio e a mudança de energia livre para qualquer processo químico. Assim, a energia livre de Gibbs foi obtida a partir das estruturas otimizadas das conformações *s-cis* e *s-trans* para os compostos **3d** e **4b**, à 298,15 K. A otimização das geometrias bem como as frequências calculadas foram realizados utilizando o nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. Portanto, segue na Tabela 8 os valores obtidos para os compostos **3d** e **4b**.

Tabela 8. Valores da energia livre de Gibbs para os conformeros dos compostos **3d** e **4b**.

3d	Energia livre de Gibbs (kcal mol ⁻¹)	4b	Energia livre de Gibbs (kcal mol ⁻¹)
<i>s-trans</i>	0	<i>s-trans</i>	0
<i>s-cis</i>	0,78	<i>s-cis</i>	3,03

Encontrado o valor da K_{eq} , é possível determinar a proporção dos confôrmeros, sabendo que $[s-trans] + [s-cis] = 1$ (ver Anexo 5 o cálculo detalhado). Portanto, a proporção encontrada para o composto **3d** foi de 21% e 79% para as conformações *s-cis* e *s-trans*, respectivamente (ver Tabela 7). Esse resultado colabora com os dados experimentais encontrados onde as duas conformações foram observadas para o regioisômero-1,3. Já, para o regioisômero-1,5 (**4d**), a proporção dos confôrmeros foi de 1 e 99% para a conformação *s-cis* e *s-trans*, respectivamente. O equilíbrio é completamente deslocado para o confôrmero *s-trans*, sendo assim, uma explicação para observação de apenas um confôrmero, em solução, para os regioisômeros-1,5.

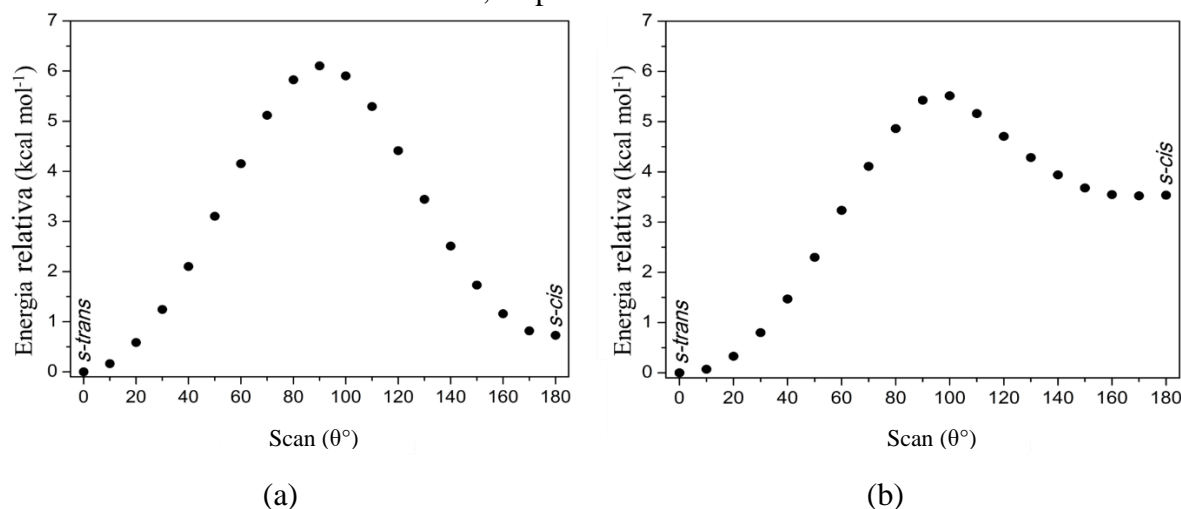
Assim, a partir dos dados de infravermelho, foi possível estimar que os compostos **3b**-e mostraram preferência conformacional para a conformação *s-trans* em solvente não polar (CCl₄). Também, com o aumento da polaridade do solvente (CH₂Cl₂, CHCl₃ e CH₃CN), o equilíbrio entre os conformeros é deslocado para a forma *s-cis*. O regioisômero-1,5 (**2a**) apresentou apenas uma banda de absorção para a carbonila no espectro de infravermelho mesmo com a mudança da polaridade do solvente. Esta banda, para o composto **2a**, foi atribuída ao confôrmero *s-trans* de acordo com as bandas de absorbâncias obtidas por cálculos teóricos. Assim sendo, foi possível notar que os dois conformeros coexistem em solução, enquanto que para o regioisômero-1,5 adota apenas uma conformação. Ambos os resultados sugerem que a preferência conformacional é transferida para o estado sólido. Além do mais, estudos tem mostrado a relação entre o momento de dipolo dos confôrmeros *s-cis* e *s-trans* com a população conformacional observado em solventes apolares e polares, respectivamente. (CHENG et al.,

1974; DUBIS; GRABOWSKI, 2003). Nesta tese, a predominância da conformação *s-cis* e *s-trans* não são explicadas em termos de momento de dipolo. De modo geral, a conformação *s-trans* apresenta o momento de dipolo um pouco maior em relação a conformação *s-cis* nos compostos **3b-e**, por exemplo o composto **3d** apresentou 2,12 D e 3,13D para a conformação *s-cis* e *s-trans*, respectivamente. Contudo, foi possível observar que a proporção da conformação *s-cis* aumenta com o aumento da polaridade do solvente.

Realizado o estudo em solução e caracterizado as bandas de absorção dos confômeros *s-cis* e *s-trans*, um estudo da energia de estabilização dos confômeros foi realizado através do escaneamento da superfície de energia potencial (PES-scan *Potential Energy Surface scan*) utilizando o nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. Essa análise permite obter a barreira energética da mudança conformacional da carbonila (*s-cis* \leftrightarrow *s-trans*) e determinar a diferença de estabilidade entre os confômeros, a fim de compreender as conformações adotados no estado sólido. Para esse estudo foram utilizados os compostos **3d** e **4d** (substituinte 4-Cl-Ph do pirazol), onde utilizou-se os átomos para rotação de ângulos diedros N2A-C34-C31A-O2 (**3d**) e N1-C5-C51-O1 (**4d**), sendo a rotação de 0° até 180° com a taxa de 10°, como pode ser observado na Figura 26. O giro iniciou a partir das geometrias otimizadas da conformação *s-trans*. Para o regioisômero-1,3, a barreira energética da conformação *s-trans* para a *s-cis* é de 6,10 kcal mol⁻¹, enquanto a conversão da conformação *s-cis* para a *s-trans* é 5,37 kcal mol⁻¹ Figura 26(a). Além do mais, a conformação *s-trans* (a 0°) é somente -0,73 kcal mol⁻¹ mais estável que a conformação *s-cis* (a 180°). A pequena diferença de energia de estabilização indica um equilíbrio entre as conformações *s-trans* e *s-cis* para os dois conformeros do regioisômero-1,3, o que corrobora o comportamento em solução.

Por outro lado, para regioisômero-1,5 uma grande barreira energética foi observada para os dois confômeros, quando realizado a análise do PES scan (ver Figura 26(b)). O confômero *s-trans* (a 0°) é -3,54 kcal mol⁻¹ mais estável que o confômero *s-cis* (a 180°). Também, foi observado uma grande barreira energética de 5,51 kcal mol⁻¹ para a conversão da conformação *s-trans* para *s-cis*, enquanto o caminho oposto corresponde a 1,98 kcal mol⁻¹. Desta forma, a grande diferença energética e estabilidade dos conformeros, sugere que o equilíbrio esteja deslocado para o confômero *s-trans*.

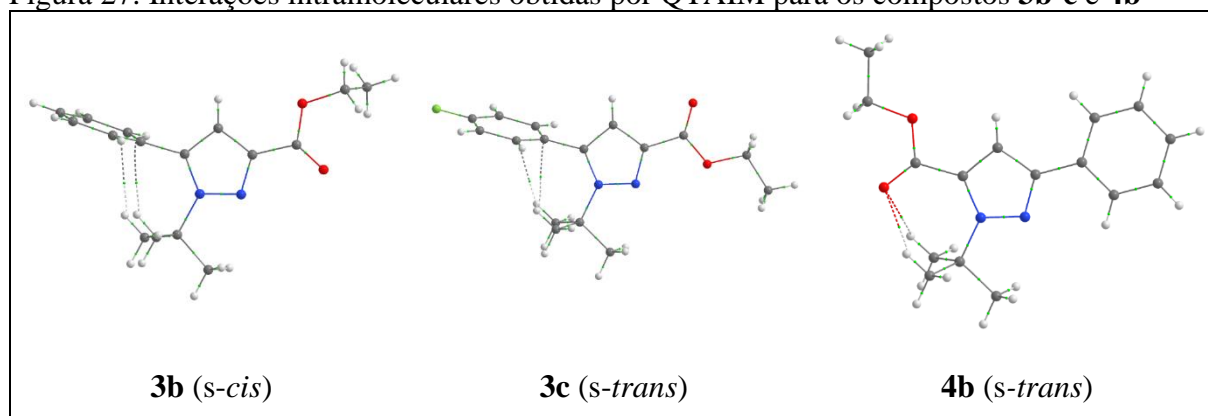
Figura 26. PES scan para o composto **3d** (a) e composto **4d** (b) da rotação do ângulo diedro N2A-C3A-C31A-O2 e N1-C5-C51-O1, respectivamente.



Estudos conformacionais para a acroleína e 2-butenal mostram que o confôrmere *s-trans* é mais estável que o confôrmere *s-cis*, com energias de 2,89 e 3,14 kcal mol⁻¹, respectivamente (TEZER; OZKAN, 2001). Para o composto pirrol-2-carboxilato de metila, o confôrmere *s-trans* é 1,3 kcal mol⁻¹ mais estável que o confôrmere *s-cis* (DUBIS; GRABOWSKI, 2001). Para o composto ácido pirrol-2-carboxílico o confôrmere *s-trans* apresentou 0,97 kcal mol⁻¹ mais estável que o confôrmere *s-cis*, (DUBIS et al., 2002) sendo a barreira energética de aproximadamente 13 kcal mol⁻¹ (GRABOWSKI et al., 2004). Esses resultados mostram como a estrutura molecular pode regular a estabilidade do composto, que irá depender da posição dos substituintes na estrutura bem como os efeitos estéricos desses grupos.

Afim de compreender quais as características moleculares determinantes para levar a conformação *s-cis* e *s-trans* para os regioisômeros-1,3 e conformação *s-trans* para o regioisômeros-1,5 no estado sólido, a análise da densidade eletrônica molecular (ρ), foi realizada a partir da QTAIM. As duas séries de isômeros de pirazóis foram submetidas à análise da QTAIM para verificar a existência de caminhos de interações intramoleculares, que é dado pelo ponto crítico da ligação (BCP-*bond critical point*) entre dois átomos. A análise BCP pode fornecer informações detalhadas sobre a natureza das interações e descrição da ligação química. As imagens que demonstram os caminhos de interações, que retratam as interações intramoleculares, estão ilustradas na Figura 27 para os compostos **3b-c** e **4b**, os demais compostos estão no Anexo 4, bem como os dados teóricos de QTAIM.

Figura 27. Interações intramoleculares obtidas por QTAIM para os compostos **3b-c** e **4b**



Analisando a estrutura a partir da análise de QTAIM para os regioisômeros de pirazóis-*1,3* apenas foi observado interações intramoleculares do tipo $\text{CH}\cdots\pi\text{Ph}$ entre o grupamento *t*-butila e a fenila. Assim os regioisômeros-*1,3* apresentam a livre rotação do grupo carboxietila, o que faz o equilíbrio *s-cis/s-trans* não ter influências das interações intramoleculares, e sim da supramolecular. Também, o efeito estérico do oxigênio da carbonila e o oxigênio do OEt, é pequeno frente ao hidrogênio aromático do pirazol e o N2 do pirazol, o que permite o grupamento do carboxietila apresentar um livre movimento. Deste modo, o estudo das conformações será analisado via estudo supramolecular dos pirazóis-*1,3* no próximo item, a fim de identificar quais interações direcionam a formação de cada conformação entre dímeros. Entretanto, para os regioisômeros de pirazóis-*1,5* foi possível verificar duas interações intramoleculares, do tipo ligação de hidrogênio $\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$, entre a carbonila e o *t*-butila. Isso mostra que esse sistema pode atuar como uma âncora, diminuindo a livre rotação da carboxietila, direcionando a formação preferencial da conformação *s-trans* no estado sólido. Também, entre o oxigênio da carbonila e o grupo OEt, o oxigênio (carbonila) é o menos volumoso e deverá ficar no mesmo lado do grupo mais volumoso, o *t*-butila, diminuindo os efeitos estéricos. As interações $\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$ foram caracterizadas como ligação de hidrogênio considerando o critério proposto por Koch e Popellier (KOCH; POPELLIER, 1995).

De um modo geral, os estudos realizados mostraram uma preferência pela conformação *s-trans*, entretanto, a conformação *s-cis* também foi observado no estado sólido para os regioisômeros-*1,3*. Assim, para dar procedimento no estudo conformacional, uma análise da vizinhança supramolecular será realizada, afim de investigar a participação das moléculas vizinhas na conformação adotada no estado sólido, utilizando a abordagem do cluster supramolecular (MARTINS et al., 2014).

3.2.3 Estudo supramolecular dos compostos **3b-e** e **4b-e**.

Para o estudo do cluster supramolecular será utilizado a metodologia desenvolvida pelo grupo NUQUIMHE, que foi abordada na revisão da literatura. Inicialmente, para o estudo do cluster supramolecular, é necessário investigar quantas moléculas MN estão em contato com a molécula investigada M1, determinando assim, o número de coordenação molecular (NCM). Essa demarcação pode ser considerada a menor porção do cristal que fornece uma caracterização completa baseada na energia e área de contato de todas as interações intermoleculares envolvidas no cristal. Assim, para este estudo foram utilizados os dados de difração de raios X dos regioisômeros de *1,3*- e *1,5*-pirazóis.

Os pirazóis do regioisômero-*1,3* cristalizaram com quantidades distintas de moléculas na unidade assimétrica (*Z'*). Os compostos com substituintes Ph (**3b**) e 4-F-Ph (**3c**), apresentaram apenas uma molécula na unidade assimétrica. Já os compostos com os substituintes 4-Cl-Ph (**3d**) e 4-Br-Ph (**3e**) apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica. Assim, foi utilizado o programa TOPOS para a determinação do cluster supramolecular, área de contato e o NCM dos compostos **3b-e**. Este programa gera faces com áreas que correspondem a todos os contatos intermoleculares da molécula central com moléculas vizinhas. Para os compostos **3b-c** foram gerados apenas um cluster, e para os compostos **3d-e** dois clusters A e B (com duas moléculas na unidade assimétrica) foram obtidos, como demonstra na Figura 28. Sendo assim, o cluster A correspondente ao confômero *s-trans* e o cluster B ao confômero *s-cis*, onde a M1 foi nomeada como M1A e M1B, respectivamente. Também, para uma melhor rastreabilidade para as MN moléculas, essas também foram caracterizadas como MNA (*s-trans*) e MNB (*s-cis*), onde *N* é o número do monômero dentro da esfera de coordenação. A numeração das moléculas da primeira esfera de coordenação molecular, para o composto **3b** e **3c**, pode ser observado na Figura 29, e o composto **3d**, cluster A e B, na Figura 30. O cluster do composto **3e**, segue o mesmo modelo de numeração para o composto **3d**, que está no Anexo 6. O NCM para os quatro compostos de *1,3*-pirazol encontra-se na Tabela 9.

Figura 28. Representação dos clusters A e B para o composto **3d** e **3e**.

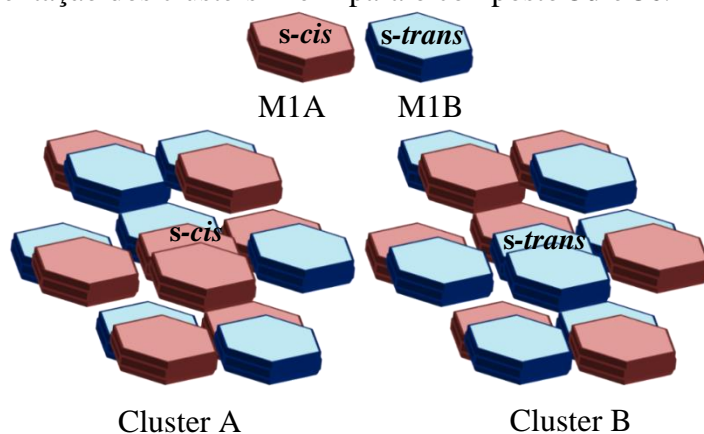
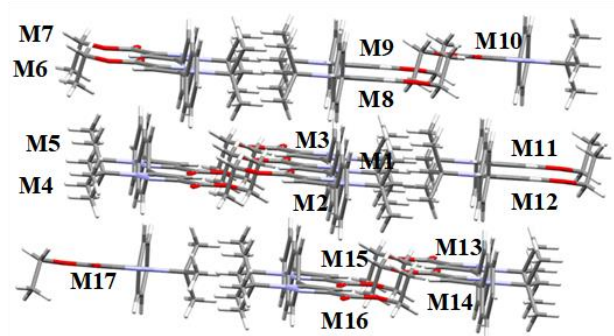
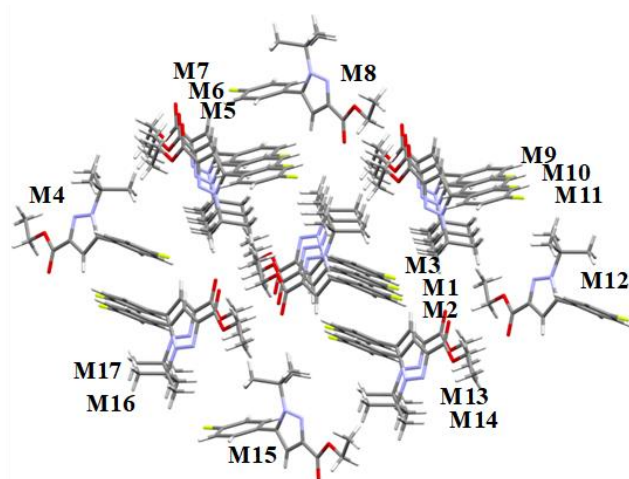


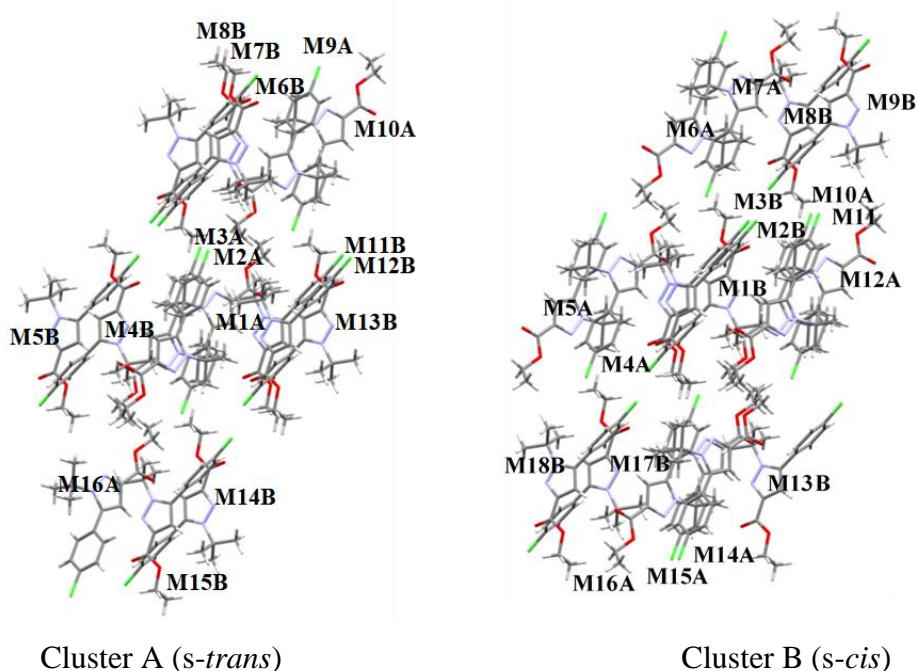
Figura 29. a) Clusters dos isômeros-*1,3* a) pirazol-Ph (**3b**); b) pirazol-4-F-Ph (**3c**).



(a)



(b)

Figura 30. Cluster A e B do composto **3d**.

Para os compostos **3b** (Ph) e **3c** (4-F-Ph) foi observado o NCM 16. Os compostos **3d** e **3e** apresentaram NCM de 15 para o cluster A (M1 corresponde a conformação *s-trans*) e 17 para o cluster B (M1 corresponde a conformação *s-cis*). Na formação do cluster A foi possível observar a formação de dímeros A...A e A...B, como também, para o cluster B, ocorreu a formação de dímeros B...B e B...A.

Tabela 9: NCM para regioisômero pirazol-1,3

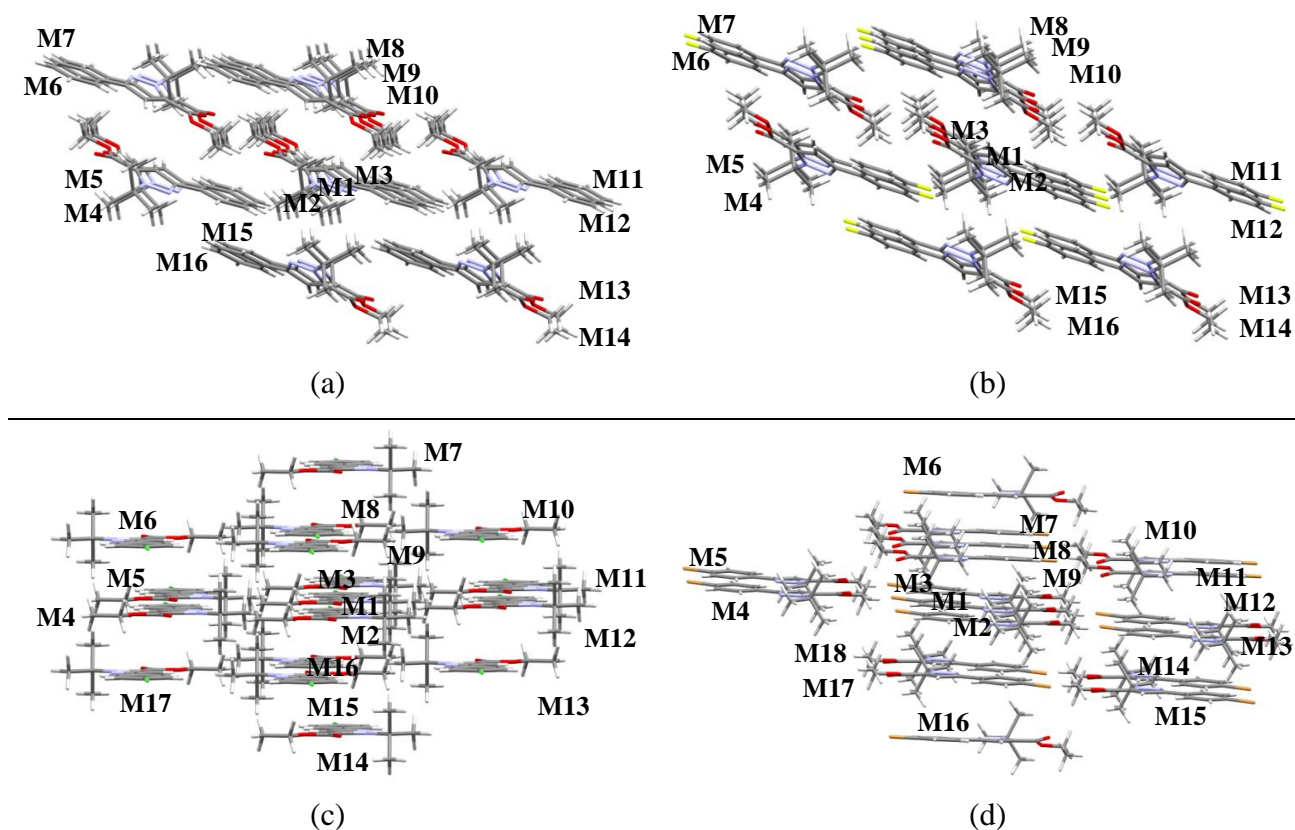
Composto	NCM
3b	16
3c	16
3d	15:17 ^a
3e	15:17 ^a

^aCluster A:B

Para os pirazóis regioisômeros-1,5 (**4b-e**), também foi determinado o cluster supramolecular, área de contato e o NCM, utilizando o programa TOPOS[®]. Os compostos cristalizaram com apenas uma molécula na unidade assimétrica. Portanto, os pirazóis **4b** e **4c** apresentaram o mesmo NCM. Já para os compostos **4d** e **4e**, com substituinte 4-Cl-Ph e 4-Br-Ph, foram obtidos clusters com um NCM diferente. Desta forma, segue na Tabela 10 o NCM para os compostos **4b-e**, bem como na Figura 31 a numeração das moléculas e o cluster supramolecular.

Tabela 10. NCM para o regioisômero de pirazol-1,5

Composto	NCM
4b	15
4c	15
4d	16
4e	17

Figura 31. Clusters dos isômeros-1,5: a) Pirazol-Ph (**4b**); b) Pirazol 4-F-Ph (**4c**); c) Pirazol 4-Cl-Ph (**4d**); d) Pirazol 4-Br-Ph (**4e**)

A área de contato ($C_{M1...MN}$) foi obtida com auxílio do programa TOPOS, na qual cada molécula que apresenta ao menos um contato com a M1 é classificada como dímero. Assim, para os compostos **3b-e** foi determinada a área de contato para cada dímero ($C_{M1...MN}$), bem como para os compostos **4b-e**. Os dados totais da área de contato para os pirazóis-1,3 e -1,5 estão apresentados no Anexo 6. Os dados parciais estão apresentados na Tabela 11, para os compostos **3c-d** e Tabela 12 e Tabela 13 compostos **3d-e**.

Após a determinação das moléculas que pertencem ao cluster supramolecular, foram determinadas as energias de estabilização de cada dímero através de cálculos de mecânica quântica. Estes dados estão relacionados às energias de interações intermoleculares entre duas moléculas, que podem ser de apenas uma interação, como também, de um somatório de diversas interações. Assim, foram utilizados cálculos *single point*, através das geometrias obtidas a partir

da difração de raios X de monocristal, por meio de cálculos DFT (*density functional theory*), com o nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ e correção de sobreposição de base. A energia de estabilização para cada dímero $G_{M1\cdots MN}$ foi obtida através da diferença de energia entre a energia do dímero e a energia de cada monômero, como mencionado na revisão da literatura. O somatório de todas as energias dos dímeros resulta na energia de estabilização do cluster supramolecular ($G_{cluster}$). Desta forma, segue na Tabela 11, destacados em azul e laranja, os dados de maior energia de estabilização dos principais dímeros pertencentes aos compostos **3b-c**. Os dados de todos os dímeros do cluster seguem no Anexo 6. Para os compostos **3d-e**, a energia dos dímeros se encontram na Tabela 12 e Tabela 13. Os dados supramoleculares, foram normalizados para comparar os diferentes sistemas na mesma escala (MARTINS et al., 2014, 2018). O NC foi determinado pela equação $NC_{M1\cdots MN} = ((MCN \times C_{M1\cdots MN}) / C_{cluster})$, e o NG pela equação $NG_{M1\cdots MN} = ((MCN \times G_{M1\cdots MN}) / G_{cluster})$. Estes dados estão juntos com os dados de área de contato e energia de interação para cada composto da série **3b-e** no Anexo 6. Cada dímero foi classificado conforme o tipo de interação, de acordo com o artigo publicado por Martins e col. (MARTINS et al., 2014)

Tabela 11. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja para os compostos **3b-c**.

Dímero	3b			3c		
	$C_{M1\cdots MN}^a$	$G_{M1\cdots MN}^b$	$NG_{M1\cdots MN}$	$C_{M1\cdots MN}^a$	$G_{M1\cdots MN}^b$	$NG_{M1\cdots MN}$
M1 \cdots M2	12,05	-2,38	0,59	58,71	-10,67	2,72
M1 \cdots M3	12,05	-2,38	0,59	58,71	-10,67	2,72
M1 \cdots M5	51,18	-8,27	2,06	1,46	-0,35	0,09
M1 \cdots M6	20,27	-3,64	0,91	52,02	-6,09	1,55
M1 \cdots M8	35,90	-6,97	1,73	9,06	-2,74	0,70
M1 \cdots M9	35,90	-6,97	1,73	1,46	-0,35	0,09
M1 \cdots M10	11,95	-1,61	0,40	52,02	-6,09	1,55
M1 \cdots M13	20,27	-3,64	0,91	33,82	-7,15	1,82
M1 \cdots M16	66,08	-11,91	2,96	20,17	-2,89	0,74
Total	378,48	-64,27	16	399,72	-62,76	16

^a Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

A partir da Tabela 11 é possível observar que o composto **3b** (conformação *s-cis*) apresentou apenas um dímero com maior energia de estabilização, M1 \cdots M16, que apresenta uma energia de -11,91 kcal mol⁻¹ (NG = 2,96). Esse dímero representa 18% da energia do total do cluster, ressaltando a sua importância. Os próximos dímeros com maior energia de estabilização, correspondem aos dímeros M1 \cdots M5, M1 \cdots M8/M9, que juntos somam aproximadamente 40% da energia total do cluster supramolecular. Esses três dímeros, em

conjunto com o dímero com maior energia de estabilização do cluster supramolecular, somam mais de 50% da energia total, mostrando a importância desses dímeros para a formação do cristal. Já o composto **3c**, apresentou um comportamento diferente nas hierarquias dos dímeros. De acordo com a Tabela 11 o composto apresentou dois dímeros com maior energia de estabilização. Diferentemente do que foi observado no composto **3b**, que ocorre a formação de apenas um dímero com maior energia de estabilização. Assim, esses dois dímeros com maior energia de estabilização, M1...M2/M3, apresentam uma energia de $-10,67 \text{ kcal mol}^{-1}$, que corresponde a 34% da energia do cluster (composto **3c**). Os próximos dímeros com maior energia de estabilização correspondem aos dímeros M1...M13, M1...M6/M10, que representam aproximadamente 31% da energia total do cluster, uma contribuição tão significativa quanto o primeiro dímero. Assim, os quatro dímeros avaliados, no qual juntos correspondem a 65% da energia total do cluster supramolecular, que mostra a importância desses dímeros para a formação do cristal. A mudança do substituinte do átomo de H pelo átomo de F, na posição *para* do grupo fenila, proporcionou a mudança do empacotamento, já evidenciada nos primeiros dímeros com maior energia de estabilização.

Nas Tabela 12 e Tabela 13 estão os principais dímeros com maior energia de estabilização para os compostos **3d** e **3e**, respectivamente. É importante mencionar que nos dois casos foram gerados dois clusters, um para a conformação *s-trans* (A) e outro para a conformação *s-cis* (B). Essa abordagem foi utilizada, pois nos dois compostos, ao realizar a cluster para as conformações, o dímero com maior energia de estabilização corresponde a conformação *s-trans*...*s-trans* (cluster A) e *s-cis*...*s-cis* (cluster B) (destacado em azul nas duas tabelas). Para o composto **3d** os dímeros com maior energia de estabilização correspondem M1A...M3A (cluster A) e M1B...M2B (cluster B), que apresentam uma energia de $-14,81 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-13,95 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente. Esses dímeros representam aproximadamente 22% da energia total do cluster. Essa pequena diferença de energia dos dímeros mostra a possibilidade da formação dos dois dímeros em solução e sua alta energia de estabilização. O próximo dímero com maior energia de estabilização, para cada cluster, corresponde aos dímeros M1A...M12B e M1B...M11A, com energia de $-9,62 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esse dímero, apresenta conformação *s-trans*...*s-cis* (cluster A) ou *s-cis*...*s-trans* (cluster B), e representa em torno de 15% da energia total do cluster. O dímero M1A...M12B (ou M1B...M11A) representa a energia de estabilização entre os dímeros *s-trans*...*s-trans* + *s-cis*...*s-cis*. Os próximos dois dímeros com maior energia de estabilização do cluster A são M1A...M4B e M1A...M13B, que juntos correspondem aproximadamente 22% da energia total. A mesma contribuição energética foi observada nos dímeros M1B...M12A e M1B...M4A, para o cluster B. Assim, os dímeros

destacados na Tabela 12, apresentam 59% da energia total cluster supramolecular, o que retrata a importância dos mesmos para a formação do cristal.

Tabela 12. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para o composto **3d**.

3dA^c				3dB^c			
Dímero	C _{M1...MN} ^a	G _{M1...MN} ^b	NG _{M1...MN}	Dímero	C _{M1...MN} ^a	G _{M1...MN} ^b	NG _{M1...MN}
M1A...M2A	36,16	-4,60	1,06	M1B...M2B	77,33	-13,95	3,78
M1A...M3A	75,83	-14,81	3,41	M1B...M3B	38,92	-5,76	1,56
M1A...M4B	46,36	-7,90	1,82	M1B...M4A	46,20	-6,53	1,77
M1A...M11B	27,59	-4,97	1,14	M1B...M11A	39,17	-9,62	2,61
M1A...M12B	39,17	-9,62	2,22	M1B...M12A	46,36	-7,90	2,14
M1A...M13B	46,20	-6,53	1,50	M1B...M13B	1,01	-0,48	0,13
Total	399,24	-65,10	15	Total	399,3	-62,68	17

^a Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ). ^c M1A conformação *s-trans*, M1B conformação *s-cis*.

As mesmas observações destacadas para o composto **3d** também foram notadas para o composto **3e**. Os dímeros com maior energia de estabilização correspondem aos dímeros M1A...M3A (cluster A) e M1B...M3B (cluster B) com energias de -15,60 e -14,22 kcal mol⁻¹, respectivamente, sendo uma contribuição em torno de 22% da energia total do cluster. O próximo dímero com maior energia de estabilização corresponde ao dímero M1A...M13B (cluster A) e M1B...M5A (cluster B), com uma energia de -9,41 kcal mol⁻¹. Também, o cluster A apresentou mais dois dímeros com maior energia de estabilização, M1A...M4B e M1A...M11B, que representam aproximadamente 23% da energia do cluster. O mesmo foi observado para o cluster B, que apresentou os dímeros M1B...M6A e M1B...M13A com altas energias de estabilização.

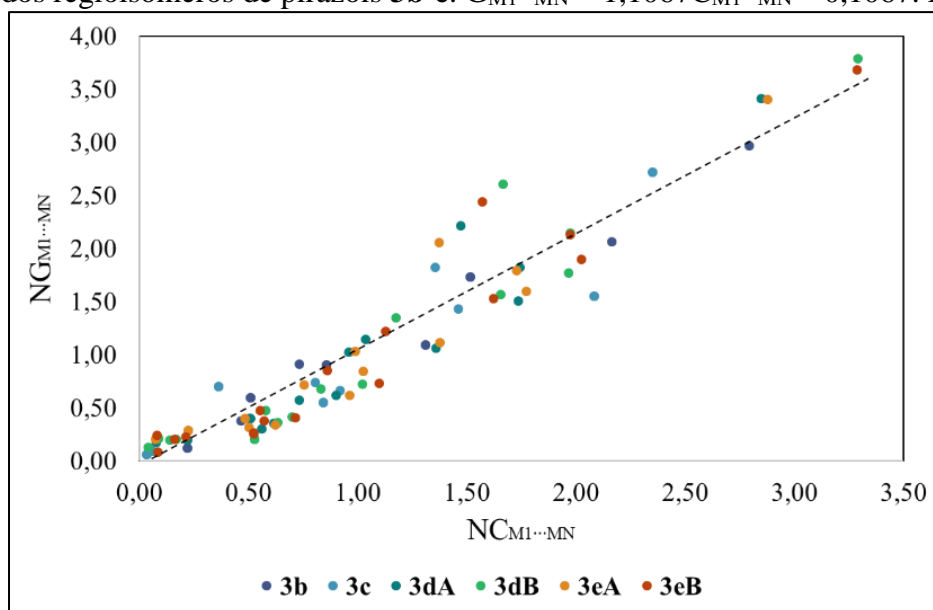
Tabela 13. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para o composto **3e**.

3eA^c				3eB^c			
Dímero	C _{M1...MN} ^a	G _{M1...MN} ^b	NG _{M1...MN}	Dímero	C _{M1...MN} ^a	G _{M1...MN} ^b	NG _{M1...MN}
M1A...M3A	78,12	-15,60	3,40	M1B...M3B	78,08	-14,22	3,68
M1A...M4B	46,90	-8,21	1,79	M1B...M4A	26,84	-4,71	1,22
M1A...M5B	13,13	-1,83	0,40	M1B...M5A	37,30	-9,41	2,44
M1A...M6B	26,14	-2,82	0,62	M1B...M6A	46,90	-8,21	2,13
M1A...M11B	48,09	-7,33	1,60	M1B...M11B	12,45	-1,00	0,26
M1A...M13B	37,30	-9,41	2,05	M1B...M13A	48,09	-7,33	1,90
Total	406,97	-68,75	15	Total	403,88	-65,63	17

^a Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ). ^c M1A conformação *s-trans*, M1B conformação *s-cis*.

Um dado que pode ser avaliado é as correlações da área de contato e energia de estabilização. Segundo Blatov (BLATOV, 2004) esta correlação deve ser linear, uma vez que a energia de estabilização de cada molécula vizinha a M1 deve ser proporcional a superfície de contato entre elas. Assim, na Figura 32, é possível verificar essa tendência para os compostos **3b-e**, que se mostrou uma boa linearidade, apresentando um $R = 0,95$. Também, podemos observar que quanto maior a área de contato, maior as energias de interação, e conseqüentemente mais interações intermoleculares estão envolvidas na formação dos dímeros. Assim, os dímeros foram classificados em interações do tipo II e III, de forma que a tipo II corresponde a grande área de contato e energia de estabilização, e a tipo III corresponde a pequenas áreas de contato e energia de estabilização, com máximo de diferença de $\pm 0,5$ entre os dois parâmetros, que indica fracas interações.

Figura 32. Correlação da área de contato e energia de estabilização normalizados dos dímeros $M1 \cdots MN$ dos regioisômeros de pirazóis **3b-e**. $G_{M1 \cdots MN} = 1,1067C_{M1 \cdots MN} - 0,1067$. $R^2 = 0.9127$



As áreas de contato e energia de estabilização também foram obtidas para os dímeros dos compostos **4b-e**. Esses compostos cristalizaram apenas na conformação *s-trans*. Assim, segue na Tabela 14 e Tabela 15 os dados principais de área de contato e energia de estabilização, destacados em azul e laranja, e no Anexo 6 os dados de todos os dímeros do cluster supramolecular de área de contato, energia de estabilização, código de simetria, dados normalizados e a classificação dos dímeros por tipos de interação para os compostos **4b-e**.

Tabela 14. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos **4b-c**.

Dímero	4b			4c		
	$C_{M1...MN}^a$	$G_{M1...MN}^b$	$NG_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}^a$	$G_{M1...MN}^b$	$NG_{M1...MN}$
M1...M4	13,30	-1,56	0,35	29,22	-5,55	1,44
M1...M5	29,65	-6,32	1,43	16,41	-1,98	0,51
M1...M7	8,78	-0,43	0,10	30,14	-5,83	1,51
M1...M9	73,76	-14,77	3,34	76,54	-14,39	3,73
M1...M11	13,30	-1,56	0,35	29,22	-5,55	1,44
M1...M12	29,65	-6,32	1,43	16,41	-1,98	0,51
M1...M15	27,00	-5,79	1,31	5,70	-0,66	0,17
M1...M16	27,00	-5,79	1,31	43,10	-8,70	2,25
TOTAL	353,28	-66,31	15	387,16	-61,79	15

^a Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 15. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos **4d-e**.

Dímero	4d			4e		
	$C_{M1...MN}^a$	$G_{M1...MN}^b$	$NG_{M1...MN}$	$C_{M1...MN}^a$	$G_{M1...MN}^b$	$NG_{M1...MN}$
M1...M8	72,44	-13,68	3,87	83,89	-16,08	4,52
M1...M10	37,11	-5,37	1,52	20,28	-2,70	0,76
M1...M13	37,11	-5,37	1,52	9,60	-1,72	0,48
M1...M16	72,44	-13,68	3,87	4,90	-0,92	0,26
M1...M17	8,91	-0,64	0,18	36,63	-5,23	1,47
M1...M18	-	-	-	77,02	-15,28	4,29
TOTAL	392,00	-56,48	16	393,88	-60,48	17

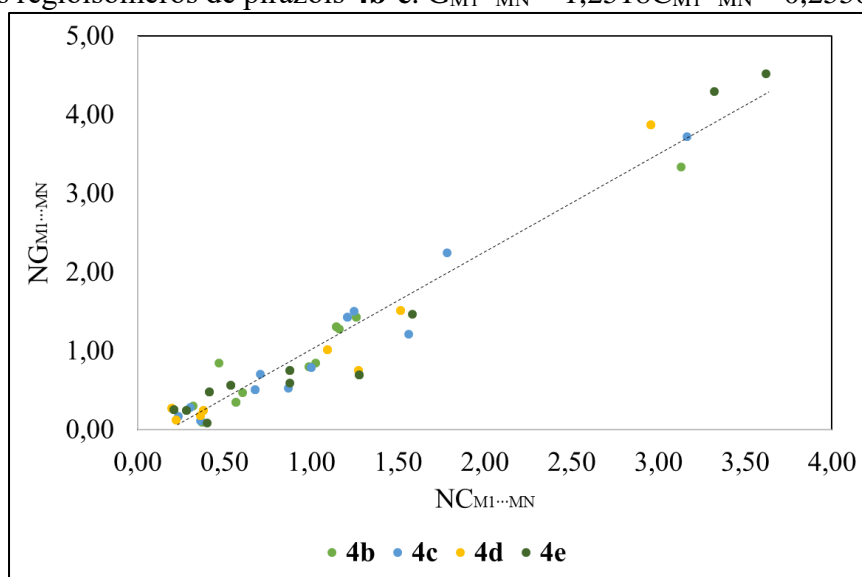
^a Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^b kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Como mostra a Tabela 14 os compostos **4b** e **4c** apresentaram um dímero com maior energia de estabilização, dímero M1...M9 (energia de -14,77 e -14,39 kcal mol⁻¹) que representam 22 e 23% da energia total do cluster, respectivamente. Os próximos dímeros com maior energia de estabilização, para o composto **4b**, apresentam dois pares de dímeros com energias de -6,32 kcal mol⁻¹ (M1...M5/M12) e -5,79 kcal mol⁻¹ (M1...M15/M16) que somam 36% da energia do cluster. Já o composto **4c** exibiu quatro dímeros com maior energia de estabilização, sendo dois deles com a mesma energia M1...M16 (-8,70 kcal mol⁻¹), M1...M7 (-5,83 kcal mol⁻¹) e M1...M4/M11 (-5,55 kcal mol⁻¹), que somam 41% da energia total do cluster. O somatório dos dímeros da primeira e segunda hierarquia, para cada composto, mostra a importância desses dímeros para a formação do cristal, que somam 58% (**4b**) e 64% (**4c**) da energia total.

Já os compostos **4d** e **4e** apresentaram um comportamento distinto nas hierarquias dos dímeros, em comparação aos compostos **4b-c**. Como mostra a Tabela 15, esses compostos exibiram dois dímeros com maior energia de estabilização, M1...M8/M17 (**4d**), energia de -13,68 kcal mol⁻¹, e M1...M8 e M1...M18 (**4e**), com energias de -16,08 e -15,28 kcal mol⁻¹. Nesses dímeros estão inseridos aproximadamente metade da energia do cluster supramolecular 48% e 51%, respectivamente, o que mostra a importância desses dímeros no direcionamento da formação do cristal. O composto **4d** apresentou dois dímeros como segunda hierarquias M1...M10/M16 que correspondem a 19% da energia total do cluster. O composto **4e** mostrou apenas um dímero M1...M17, na segunda hierarquia, que representa apenas 8% da energia total do cluster.

A correlação de área de contato e energia de estabilização também foi gerada para os compostos **4b-e**. Os dados normalizados foram plotados em um gráfico, como mostra a Figura 33. O gráfico revelou uma boa linearidade dos dados, o que confere um R= 0,97. Podemos observar que quanto maior a área de contato, maior as energias de interação, e conseqüentemente mais interações intermoleculares estão envolvidas na formação dos dímeros. Assim, os dímeros foram classificados em interações do tipo II e III, de forma que a tipo II corresponde a grande área de contato e energia de estabilização, e a tipo III corresponde a pequenas áreas de contato e energia de estabilização, com máximo de diferença de $\pm 0,5$ entre os dois parâmetros, que indica fracas interações.

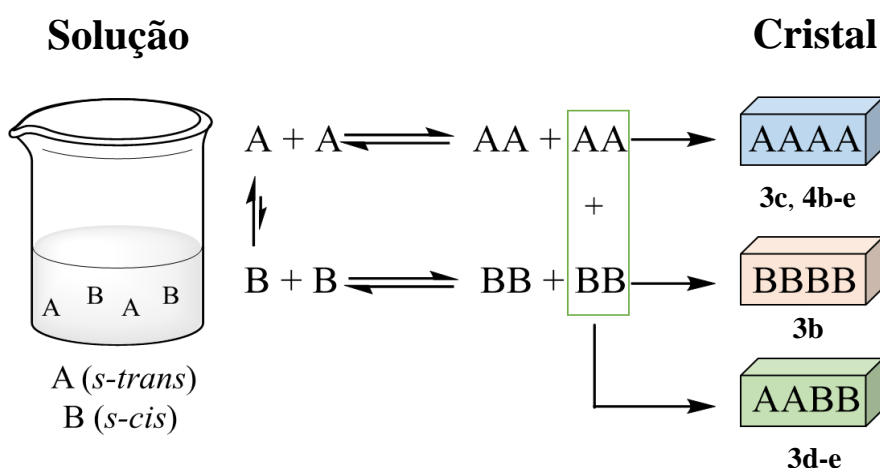
Figura 33. Correlação da área de contato e energia de estabilização normalizados dos dímeros M1...MN dos regioisômeros de pirazóis **4b-e**. $G_{M1...MN} = 1,2518C_{M1...MN} - 0,2558$. $R^2 = 0,9435$.



Os compostos **3d-e** apresentaram, como mencionado anteriormente, a mesma conformação nos dímeros com maior energia de estabilização no cluster supramolecular, ou seja, os dímeros mais estáveis apresentam duas moléculas *s-trans*⋯*s-trans* (AA) ou duas moléculas *s-cis*⋯*s-cis* (BB). Os compostos **3b-c** e **4b-e** apresentaram apenas uma conformação no estado sólido, na qual o composto **3b** exibiu conformação AA e o composto **3c** e **4b-e** apresentaram conformação AA. No entanto, é importante enfatizar que a cristalização de diferentes conformeros no estado sólido, não depende do equilíbrio entre as conformações *s-trans*/*s-cis* (ver Figura 34). Isso porque, de acordo com o princípio de Curtin-Hammett, o produto final de uma reação não é determinado pela proporção população conformacional dos reagentes, mas sim pela maior taxa de formação do produto (cinético) ou estabilidade de outro produto (termodinâmico). (CAREY; SUNDBERG, 2007)

Assim, a maior proporção de uma conformação em solução não significa que ele direcionará o cristal final. Desta forma, os dados de infravermelho e os cálculos de mecânica quântica desta tese mostraram *s-trans* como preferência conformacional e, contudo, para os compostos **3b** e **3d-e** foram observadas nos cristais, conformações *s-cis* e *s-cis* + *s-trans*, respectivamente. Assim, somente através das energias dos dímeros não é o suficiente para explicar as conformações obtidas no estado sólido. É necessário investigar as interações intermoleculares presentes nos dímeros AA e BB.

Figura 34. Representação do equilíbrio em solução do primeiro estágio da cristalização para os compostos **3b-e** e **4b-e**. Dímero AA: *s-trans*⋯*s-trans*; dímero BB: *s-cis*⋯*s-cis*.



3.2.4 Estudos das interações intermoleculares e propostas de mecanismo de cristalização para os compostos 3-4.

Para entender quais tipos de interações estão presentes nos dímeros com maior energia de estabilização para os compostos **3b-c**, análises de QTAIM foram realizadas. Os dados de QTAIM serão correlacionados com as energias do dímero, obtido por cálculos de DFT, como mencionado na revisão da literatura. Os cálculos de QTAIM foram realizados com o auxílio do programa AIMAL[®](KEITH, 2014), com funções de onda geradas no nível de teoria ω B97X-D/ccpVDZ, para os dímeros com maior energia de estabilização existentes nos compostos **3b-c**. Na Figura 35 estão ilustrados os pontos críticos de ligação (BCPs) envolvidos nos dímeros avaliados. Os dados totais de QTAIM estão disponíveis no Anexo 4. Os dímeros foram avaliados para identificar quais interações diferem na região do grupo COOEt, uma vez que o dímero com maior energia de estabilização direcionou a conformação adotada pelo COOEt no estado sólido.

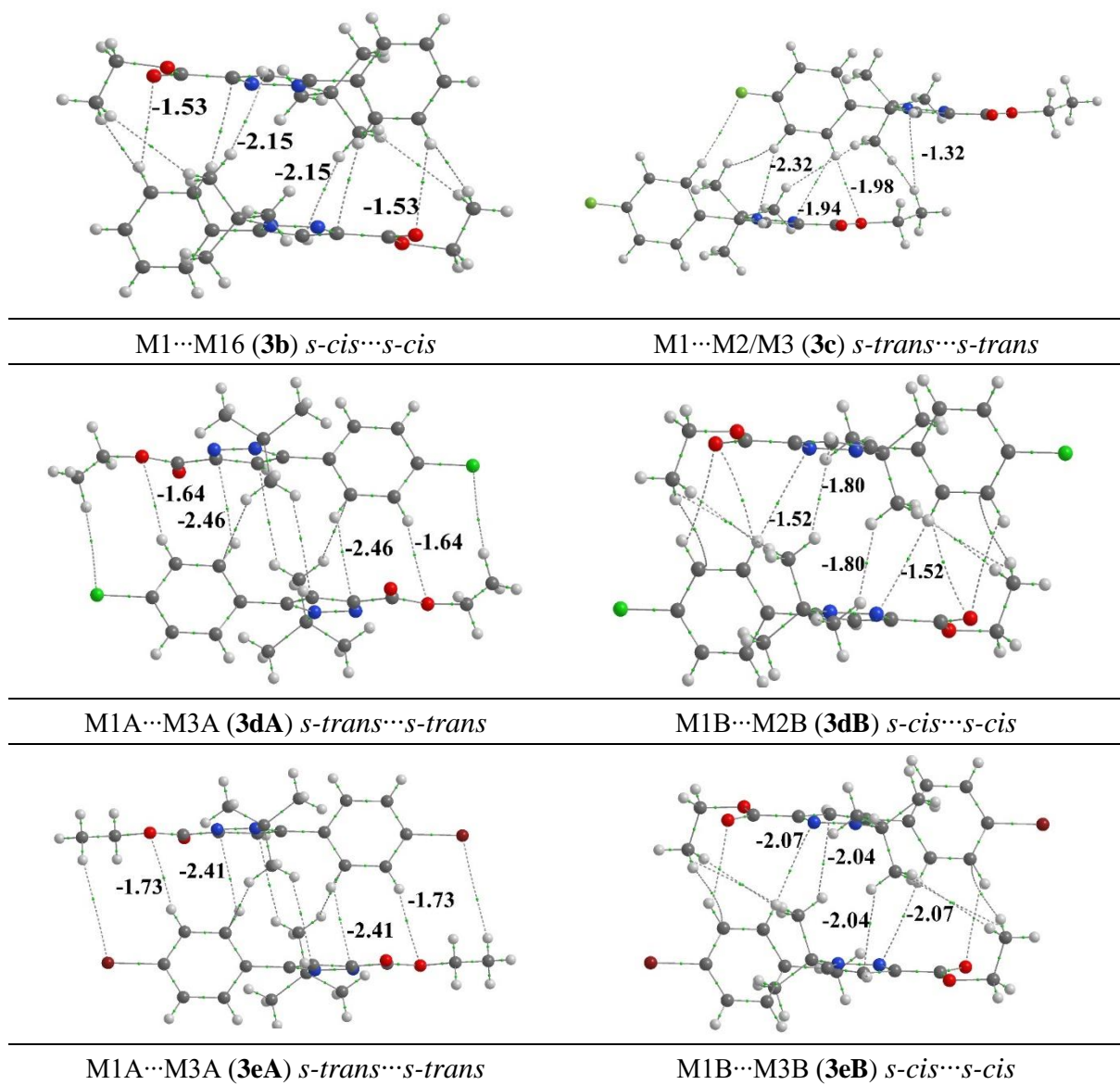
No geral, os dados de QTAIM, referentes aos dímeros com maior energia de estabilização, revelaram vários caminhos de interação, mostrando que não há uma única interação forte que estabilize o dímero. A energia de estabilização do dímero é distribuída entre vários caminhos de interação (Figura 35).

As moléculas que apresentam a conformação *s-cis* revelaram a presença de ligações de hidrogênio envolvendo o grupo carbonila ($\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$) e grupo fenila (veja os dímeros **3b**, **3dB** e **3eB** na Figura 35), com energia de interação (G_{IA}) em torno de $-1,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada. Também, apresentaram interações do tipo $\text{CH}\cdots\pi$, com energias em torno $-2,0 \text{ kcal mol}^{-1}$, entre o pirazol e o grupo *t*-butila (interação com maior energia de estabilização). Os compostos **3dB** e **3eB** revelaram interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{N}$ entre o pirazol e o grupo fenila, com energia de estabilização de $-1,52$ e $-2,07 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente.

As moléculas que apresentam a conformação *s-trans* revelaram interações de ligação de hidrogênio envolvendo os grupos OEt e fenila ($\text{CH}\cdots\text{OEt}$) (veja os dímeros **3c**, **3dA** e **3eA** na Figura 35). O composto **3c** apresentou diferentes interações intermoleculares em relação aos outros compostos da conformação *s-trans* (**3dA** e **3eA**). Isso é esperado uma vez que a formação do dímero do composto **3c** apresenta um empilhamento distinto dos compostos **3dA** e **3eA**. Assim, o dímero do composto **3c** exibe interação do tipo $\text{CH}\cdots\text{N}$, com energia de $-2,32 \text{ kcal mol}^{-1}$ (corresponde a maior energia do dímero). Também revelou interação de ligação de hidrogênio do tipo $\text{CH}\cdots\text{OEt}$ com energia de $-1,98 \text{ kcal mol}^{-1}$. Por outro lado, os compostos **3dA** e **3eA** apresentaram duas interações de hidrogênio do tipo $\text{CH}\cdots\text{OEt}$, com energias de

estabilização em torno de $-2,0$ kcal mol⁻¹. Os dímeros M1A...M3A (**3dA**) e M1A...M3A (**3eA**) também apresentaram quatro interações do tipo CH... π Pz duas com energias em torno de $-2,5$ kcal mol⁻¹ e duas interações com energia em torno de $-1,5$ kcal mol⁻¹.

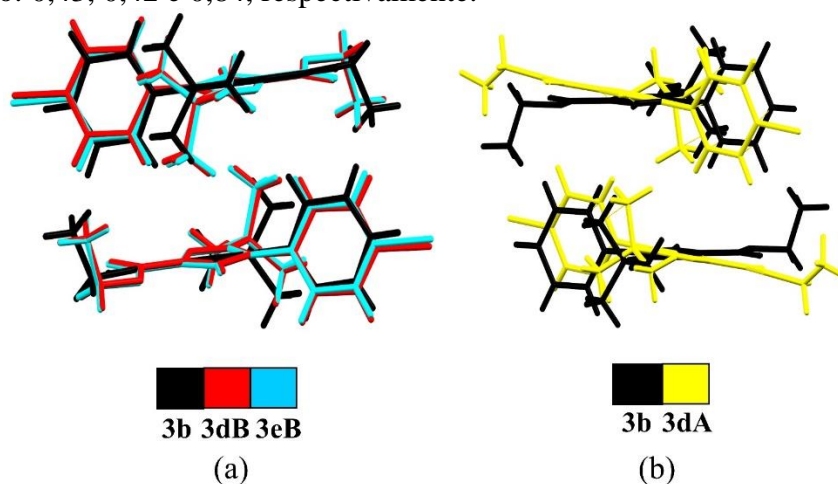
Figura 35. Imagens das interações intermoleculares dos dímeros obtidos pela análise de QTAIM. As interações intramoleculares, os pontos críticos dos anéis (RCPs) e ponto crítico de gaiola (CCPs) foram omitidos para uma melhor visualização. Valores das principais interações (acima de 10% da energia total do dímero) em kcal mol⁻¹.



Para identificar as semelhanças e diferenças nos dímeros apresentados acima, uma sobreposição dos dímeros foi realizado, o que pode ajudar a explicar as conformações observados no estado sólido. O programa Mercury(MACRAE et al., 2008) oferece a ferramenta *overlay structure* e também valores de magnitude da similaridade molecular das estruturas, ou seja, possibilita identificar graus de semelhanças e diferenças entre as moléculas, através do

dato estatístico de *root mean square* (*RMS*). Quanto mais próximo de zero for o valor de *RMS* obtido, significa que as moléculas sobrepostas apresentam maiores semelhanças. A sobreposição foi realizada considerando os grupos *t*-butil, pirazol e fenila como a parte rígida. Segue na Figura 36 a sobreposição dos dímeros.

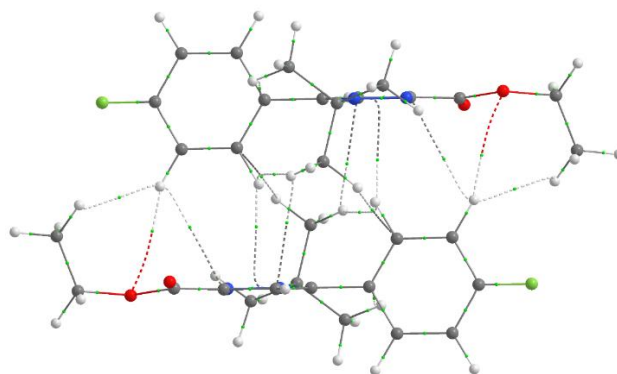
Figura 36. (a) Sobreposição das conformações *s-cis* dos compostos **3b**, **3dB** e **3eB**; (b) sobreposição da conformação *s-cis* **3b** e *s-trans* **3dA**. Os valores do RMS dos compostos **3dB**, **3eB** e **3dA** são: 0,43, 0,42 e 0,84, respectivamente.



A sobreposição dos compostos **3b**, **3dB** e **3eB** das conformações *s-cis* revelou ser similar, mostrando a mesma torção do grupo COOEt (Figura 36(a)), na qual o grupo fenila estabiliza o grupo COOEt nos dímeros *s-cis*...*s-cis*. No entanto, a sobreposição dos dímeros dos compostos **3b** e **3dA** (conformação *s-cis* e *s-trans*) mostrou que as moléculas da conformação *s-trans* precisaram se deslocar para formar o dímero (ver Figura 36(b)). As mudanças na conformação do grupo COOEt nos compostos **3dA** e **3eA** foi possível pois o átomo de halogênio pode estabilizar o grupo CH₂CH₃ nos dímeros *s-trans*...*s-trans* (veja Figura 35, **3dA** e **3eA**). O grupo CH₂CH₃ para o composto **3dA** está fora do plano do pirazol, próximo ao átomo de cloro da outra molécula do dímero, enquanto para o composto **3eA** o grupo está no plano do pirazol, o qual está relacionado ao átomo do bromo. Além disso, para realçar o papel do átomo de halogênio na participação da estabilização do grupo CH₂CH₃, obteve-se uma estrutura teórica a partir do dímero *s-trans* **3dA** com alteração do átomo de cloro pelo átomo de flúor. A função de onda foi gerada a partir da estrutura otimizada e a análise de QTAIM foi realizada, de forma que não foram observadas interações intermoleculares via BCP entre o átomo de F e a molécula vizinha do dímero (ver Figura 37). Esse resultado corrobora a dificuldade desse empacotamento nesta fase cristalina. Então, a contribuição do grupo halogênio para a

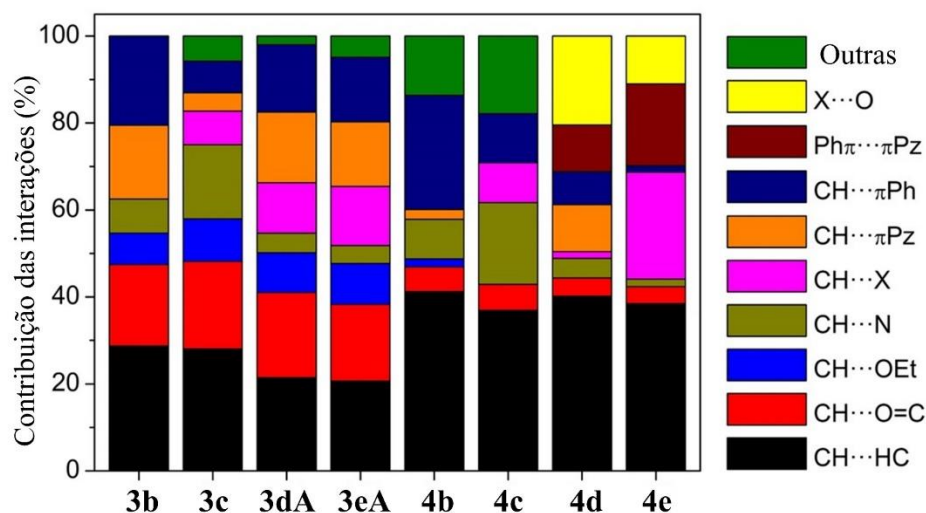
estabilização do grupo COOEt, nesse empacotamento de dímero *s-trans*...*s-trans*, somente ocorre para os compostos **3d-e**, que apresentou dois dímeros com alta energia de estabilização.

Figura 37. Análise de QTAIM a partir da estrutura otimizada para o composto **3c**. A estrutura do dímero foi obtido a partir do dímero *s-trans* **3dA**, com a mudança do átomo de halogênio por F.



Além das informações específicas sobre as interações nos dímeros com maior energia de estabilização, que ajudam a entender as interações envolvidas na primeira etapa da cristalização, a partição da energia do dímero permite uma visão sistemática da estabilização do cluster. Desta forma, análise de QTAIM foi realizada para os demais dímeros dos cluster obtidos dos compostos **3-4**. Com os dados QTAIM de todos os dímeros envolvidos nos clusters considerados, é possível obter a contribuição energética de todas as interações intermoleculares dos regioisômeros de *t*-butil-pirazóis-*1,3* e -*1,5*. Os dados totais de QTAIM estão no Anexo 4, e a contribuição de cada tipo de interação na estabilização do cluster supramolecular estão disponíveis na Figura 38.

Figura 38. Contribuição energética (%) de cada tipo de interação na estabilização do cluster supramolecular **3b-e** e **4b-e**, na qual X = F, Cl e Br; Pz =pirazol; Ph = fenila.



Os *t*-butilpirazóis revelaram uma ampla variedade de interações intermoleculares que contribuem para a estabilização do cluster supramolecular (Figura 38). Em geral, os compostos **3b-e** apresentaram um perfil mais semelhante entre as estruturas desta série, diferentemente do que foi observado para os compostos **4b-e**. Os regioisômeros-*1,3* apresentaram interações do tipo CH \cdots CH e CH \cdots O=C com maiores contribuições energéticas com valores similares, que apresentam juntos cerca de 45% da energia total do cluster supramolecular (Figura 38). Por outro lado, os regioisômeros-*1,5* (**4b-e**), apresentaram como maior contribuição energética interações do tipo CH \cdots CH, que representam cerca de 40% da energia total do cluster. Os compostos **4b-e** apresentam baixa contribuição energética das interações do tipo CH \cdots O, e isso pode estar relacionado ao impedimento estérico ocasionado pelo grupo *t*-butila. Nos compostos **3b-e**, as outras principais interações estão relacionadas as interações do tipo CH \cdots π referentes aos grupos fenila e pirazol. Uma menor contribuição (cerca de 5%) é observada para os compostos **3b-e** quando se considera as interações do tipo CH \cdots π O=C, Ph $\pi\cdots\pi$ Ph, X $\cdots\pi$ Ph, O \cdots O e X \cdots X.

A Figura 38 mostra que a contribuição das interações intermoleculares é distinta em cada cluster para as estruturas **4b-e**, o que, conseqüentemente, não apresentou o mesmo comportamento. Os compostos **4b-c** apresentaram contribuição importante das interações CH $\cdots\pi$ Ph e CH \cdots N. Também foi possível observar cinco interações menores (classificadas como outras) que juntas representam cerca de 15% da contribuição. Estas interações são classificadas em C=O $\pi\cdots\pi$ Ph, C=O $\pi\cdots\pi$ Pz, EtO $\cdots\pi$ Ph, Ph $\pi\cdots\pi$ Ph e Pz $\pi\cdots\pi$ Pz. Os compostos **2d-e** apresentaram interações do tipo X \cdots O e Ph $\pi\cdots\pi$ Pz, que juntas consistem quase em 30% da contribuição e não apresentaram “outras” menores interações (Figura 38).

Claramente, as mudanças posicionais do grupo *t*-butila nos regioisômeros levam a mudanças nas interações entre as moléculas responsáveis pela energia de estabilização da rede cristalina. A mudança conformacional da carboxietila e a posição do grupo fenila perpendicular ao plano pirazol, nos regioisômeros-*1,3*, permitiu a interação intermolecular do tipo CH \cdots OEt entre estas porções. Entretanto, nos regioisômeros-*1,5*, os grupos fenila e carboxietila estão no plano do pirazol e o empilhamento dos dímeros resultou principalmente nas interações intermoleculares do tipo CH \cdots HC.

3.2.4.1 Proposta de mecanismo de cristalização

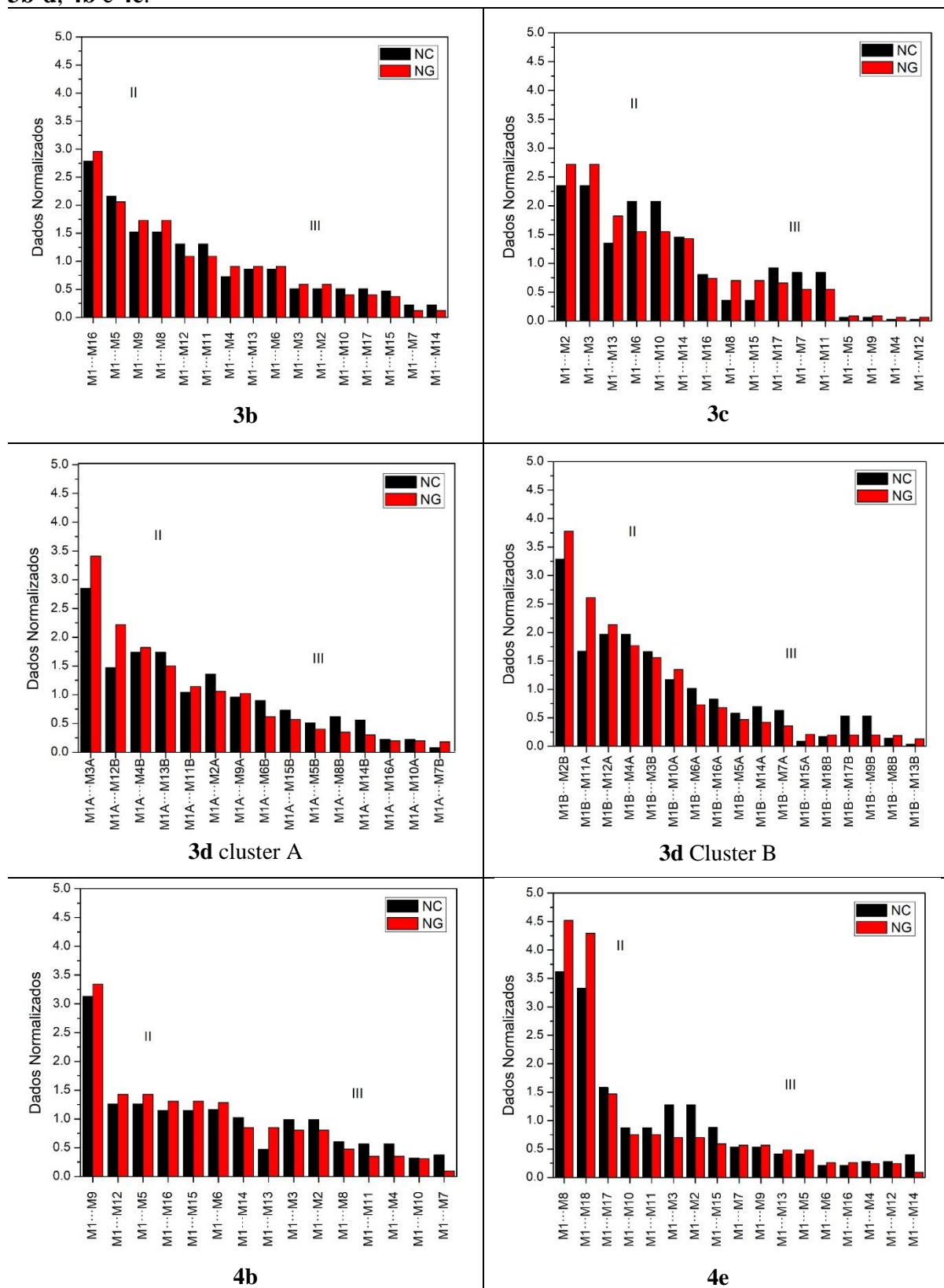
Caracterizadas as interações intermoleculares dos dímeros com maior energia de estabilização a fim de compreender suas conformações, foi proposto o mecanismo de

cristalização para os regioisômeros de pirazóis. A cristalização pode ser entendida como um processo em etapas no qual a associação de moléculas forma primeiro núcleos mais estáveis, que interagem para formar estruturas cada vez mais complexas e, conseqüentemente, a rede cristalina. Para melhor visualização dos estágios, gráficos com os dados normalizados de área de contato e energia de estabilização foram plotados. Assim segue na Tabela 16 os gráficos dos compostos **3b-d**, **4b** e **4e**, os demais estão no Anexo 6, pois apresentam um comportamento similar aos ilustrados abaixo. Deste modo, os dados normalizados de energia de estabilização dos dímeros foi utilizada para determinar as etapas gerais do mecanismo de cristalização dos compostos **3b-e** e **4b-e**.

Também, o mecanismo de cristalização auxiliou na identificação das diferenças entre o crescimento do cristal para cada estrutura. Dois principais parâmetros foram utilizados, $N_{CG}\%$ e NG/NC , como relatado na revisão da literatura. O parâmetro $N_{CG}\%$ mostra a contribuição em porcentagem da soma da área de contato e energia de interação de cada estágio do crescimento do cristal. O Parâmetro NG/NC é a razão entre a soma do NG e a soma do NC , que indica qual parâmetro governa cada estágio. Assim, segue nas Figura 39, Figura 40, Figura 41, Figura 42 e Figura 43 as propostas de mecanismo de cristalização para os compostos **3b**, **3c**, **3d**, **4b** e **4d**, respectivamente, e para os demais estão ilustrados no Anexo 7.

Os mecanismos propostos revelam que são três comportamentos diferentes para o crescimento dos cristais dos compostos cristalizados nas conformações *s-cis* (**3b**), *s-trans* (**3c**) e *s-cis* + *s-trans* (**3d-e**, $Z' = 2$). Os compostos **4b-c** e **4d-e**, que cristalizaram apenas na conformação *s-trans*, apresentaram mecanismo de cristalização similar aos compostos **3b** e **3c**, respectivamente.

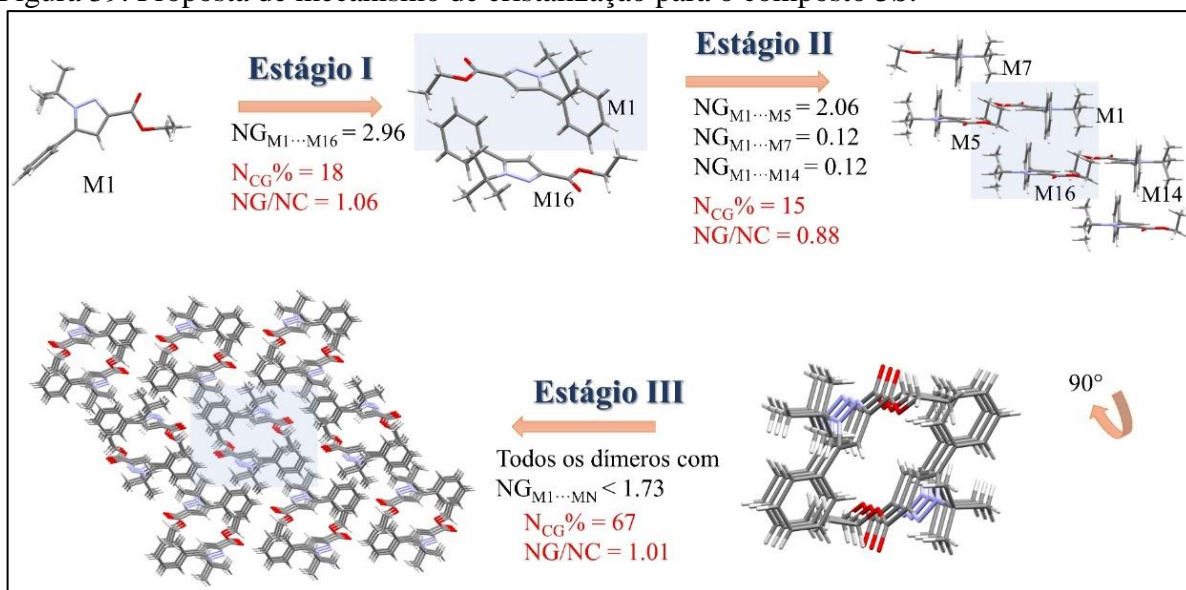
Tabela 16. Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos **3b-d**, **4b** e **4e**.



A proposta para o composto **3b** (Figura 39) apresentou três etapas principais, na qual as primeiras interações formam dímeros robustos com energia de estabilização de -11,91 kcal

mol⁻¹ (NG = 2,96), demonstrando a tendência em formar esses dímeros. A contribuição topológica e energética nessa primeira etapa corresponde a 18% (N_{CG}%). A aproximação desses dímeros leva a formação de blocos unidimensionais (1D) com energias entre os dímeros de -8,27 e -0,5 kcal mol⁻¹ (NG = 2,06 e 0,12). Esta etapa é responsável por 15% da contribuição topológica e energética do cristal. O segundo estágio leva a formação de blocos, que quando se aproximam leva a formação da rede tridimensional (3D), que caracteriza a formação do cristal. Nesse terceiro estágio diversas energias de estabilização abaixo -6,97 kcal mol⁻¹ estão envolvidas (NG_{M1...MN} < 1,73), onde apresentou um N_{CG}% = 67. O NC/NG no primeiro estágio revelou um equilíbrio entre os dois parâmetros, com um decréscimo na contribuição do parâmetro energético no segundo estágio. O último estágio também apresentou um equilíbrio entre os dois parâmetros. Este resultado mostra um comportamento diferente quando comparado com trabalhos da literatura,(MARTINS et al., 2018) um vez que é esperado ocorrer um aumento na contribuição topológica no último estágio (NG/NC < 1,0).

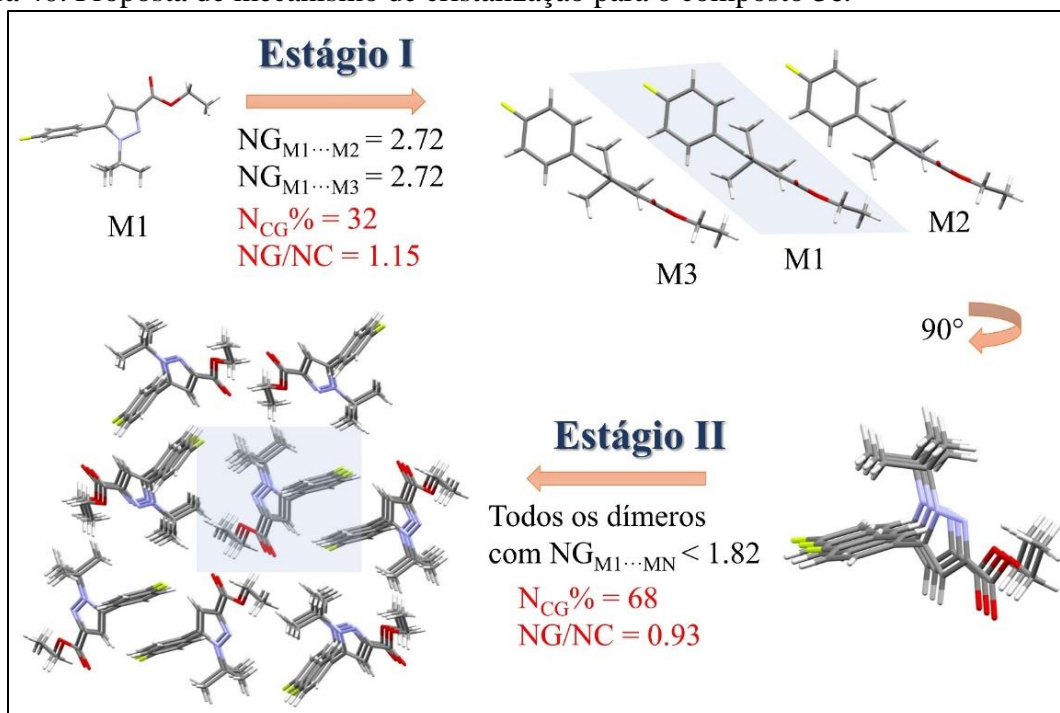
Figura 39. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3b**.



Por outro lado, o composto **3c** cristalizou em dois estágios, como mostra a proposta de cristalização na Figura 40. A presença de apenas dois estágios está relacionada com os dois dímeros com maior energia de estabilização formados no cluster desse composto. Assim, no primeiro estágio ocorre interações entre molécula com conformação *s-trans*, que formam infinitas colunas 1D com energia do dímero de -10,67 kcal mol⁻¹ (NG = 2,72). Esse estágio apresenta uma contribuição topológica e energética de 32% (N_{CG}%). O segundo estágio corresponde as interações entre os blocos formados no primeiro estágio. Estes blocos 1D

interagem com energias abaixo de $-7,15 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG < 1,82$), e esse estágio apresenta uma contribuição topológica e energética de 68% ($N_{CG}\%$). No primeiro estágio ocorre uma predominância do parâmetro energético ($NG/NC = 1,15$), enquanto no segundo estágio ocorre uma pequena predominância do parâmetro topológico ($NG/NC = 0,93$), quando os blocos 1D se unem para formar a rede 3D do cristal.

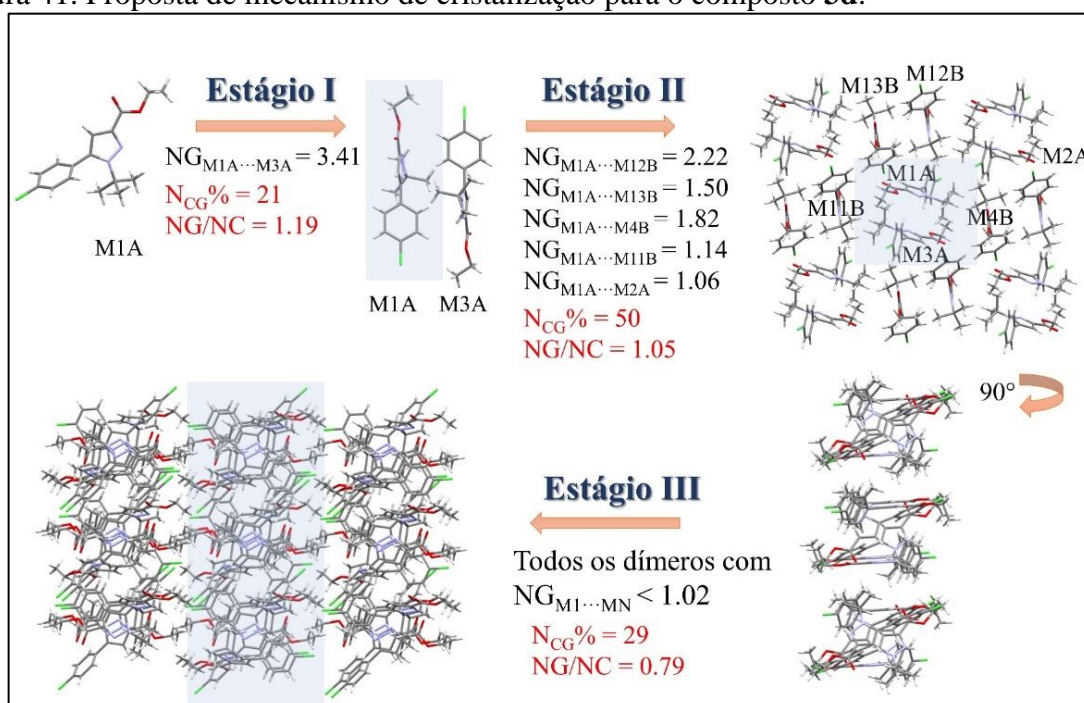
Figura 40. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3c**.



Os compostos **3d-e**, apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica, com conformação *s-cis* + *s-trans*. Dois cluster foram gerados para esses compostos, uma vez que em cada cluster o dímero com maior energia de estabilização é caracterizado pela conformação *s-trans*...*s-trans* ou *s-cis*...*s-cis*. Assim, na Figura 41 está ilustrado a proposta do mecanismo de cristalização para o composto **3d**, e no Anexo 7 para o composto **3e**, pois apresentou o mesmo mecanismo de cristalização. Para a proposta, foi utilizado a conformação *s-trans* (M1A) como passo inicial da representação do mecanismo. Desta forma, esse mecanismo apresentou três estágios, de forma que no primeiro estágio ocorre a formação do dímero de conformação *s-trans*...*s-trans* com energia de $-14,81 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 3,41$). Esse estágio apresentou uma contribuição topológica e energética de 21% ($N_{CG}\%$). É importante lembrar que os dois dímeros, com conformações distintas estão presentes em solução. Assim, é no segundo estágio que ocorre a aproximação desses dímeros *s-trans*...*s-trans* e *s-cis*...*s-cis*, formando a uma rede bidimensional (2D). Assim, dímeros com energia entre de $-9,62$ e $-4,60 \text{ kcal mol}^{-1}$ estão

envolvidos para formar a rede 2D. A contribuição topológica e energética desse estágio é de 50% ($N_{CG}\%$) no processo de cristalização. Por fim, os blocos formados no segundo estágio se unem levando a formação da rede 3D do cristal, que é representado por dímeros com energias abaixo de $-4,44 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG < 1,02$). A contribuição topológica e energética desse estágio é de 29% ($N_{CG}\%$) no processo de cristalização. No primeiro estágio ocorre uma contribuição maior de fatores energéticos, $NG/NC = 1,19$. Já no segundo estágio do mecanismo de cristalização ocorre um equilíbrio entre esses parâmetros, de modo que no terceiro estágio ao acréscimo da contribuição topológico no mecanismo de cristalização, sendo o NG/NC de 0,79.

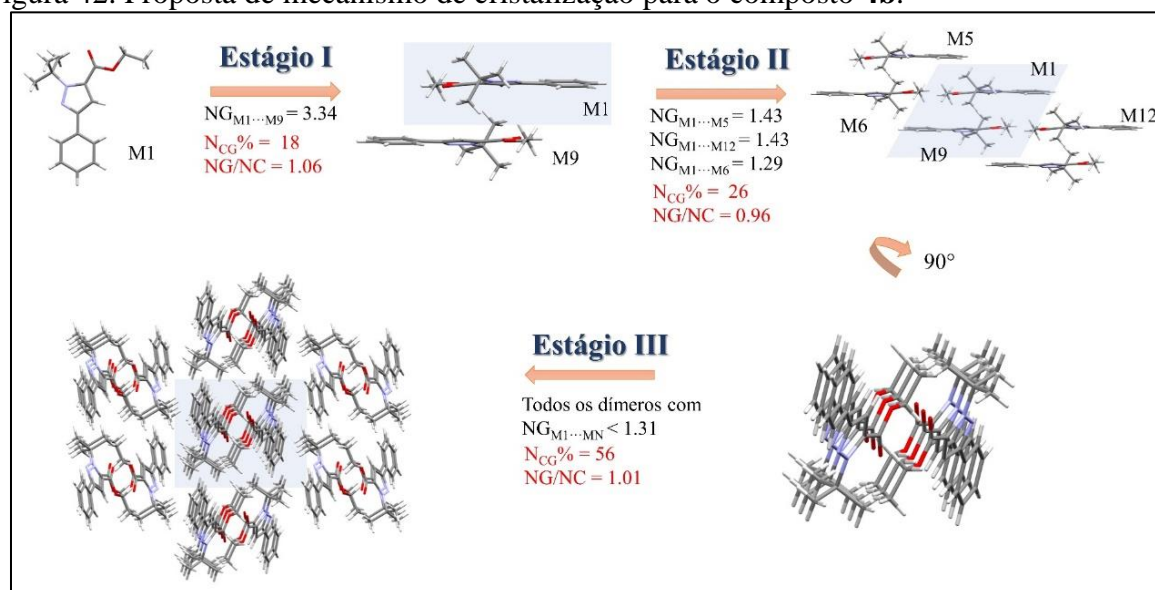
Figura 41. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3d**.



A partir dessa análise sistemática, é possível observar um fenômeno interessante em relação às interações entre os dímeros que apresentaram as duas conformações em sua estrutura. Os compostos **3d** e **3e** demonstraram a mais alta energia de estabilização entre os monômeros da mesma conformação, mostrando as duas interações *s-trans*...*s-trans* (AA) e *s-cis*...*s-cis* (BB) (estágio I do mecanismo de cristalização). Então, o segundo dímero com maior energia de estabilização apresentou interação entre *s-trans*...*s-cis* (AB) para ambos os clusters, o que é observado no segundo estágio de cristalização. Esta etapa reflete a preferência desses compostos em intercalar os confôrmeros AA e BB no cristal, de forma que uma alta energia de estabilização está envolvida no dímero AA...BB.

O composto **4b** apresentou três etapas principais de mecanismo de cristalização (Figura 42), semelhante ao composto **3b**. As primeiras interações formam dímeros com energia de estabilização de $-14,77 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{NG} = 3,34$). A contribuição topológica e energética nessa primeira etapa corresponde a 18% ($\text{N}_{\text{CG}}\%$). A aproximação desses dímeros leva a formação de blocos unidimensionais (1D) com energias entre os dímeros de $-6,32$ e $-5,68 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{NG} = 1,43$ e $1,29$). Esta etapa é responsável por 26% da contribuição topológica e energética do cristal. O segundo estágio leva a formação de blocos, que quando se aproximam leva a formação da rede tridimensional (3D), que caracteriza a formação do cristal. Nesse terceiro estágio diversas energias de estabilização abaixo $-5,79 \text{ kcal mol}^{-1}$ estão envolvidas ($\text{NG}_{\text{M1}\dots\text{MN}} < 1,31$), onde apresentou um $\text{N}_{\text{CG}}\% = 56$. O NG/NC no primeiro estágio revelou um equilíbrio entre os dois parâmetros, com um pequeno decréscimo na contribuição do parâmetro energético no segundo estágio ($\text{NG}/\text{NC} = 0,96$). O último estágio também apresentou um equilíbrio entre os dois parâmetros ($\text{NG}/\text{NC} = 1,01$). O composto **4c** apresentou três estágios no mecanismo de cristalização, este semelhante aos compostos **3b** e **4b**, e está ilustrado no Anexo 7.

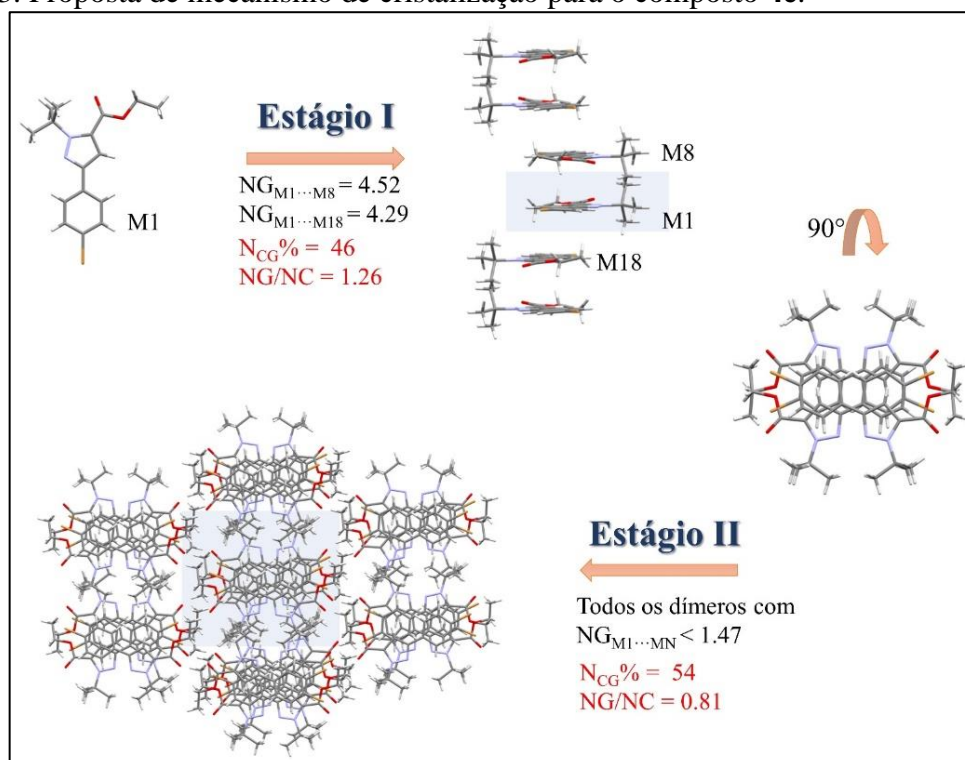
Figura 42. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4b**.



O composto **4e** cristalizou em dois estágios, como mostra a proposta de cristalização na Figura 43. Esse mecanismo é similar ao mecanismo proposto para o composto **3c**. Também, o composto **4d** apresenta um mecanismo de cristalização similar ao composto **4e**, e está ilustrado no Anexo 7. No primeiro estágio ocorre interações entre molécula que formam infinitas colunas 1D com energia do dímero de $-16,08$ e $-15,28 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{NG} = 4,52$ e $4,29$). Esse estágio apresenta uma contribuição topológica e energética de 46% ($\text{N}_{\text{CG}}\%$). O segundo estágio

corresponde as interações entre os blocos 1D formados no primeiro estágio, que se unem com energias abaixo de $-5,23 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG < 1,47$), e esse estágio apresenta uma contribuição topológica e energética de 54% ($N_{CG}\%$). No primeiro estágio ocorre uma predominância do parâmetro energético ($NG/NC = 1,26$), enquanto no segundo estágio ocorre uma predominância do parâmetro topológico ($NG/NC = 0,81$), quando os blocos 1D se unem para formar a rede 3D do cristal.

Figura 43. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4e**.



Pode-se observar, que a mudança posicional do grupo *t*-butila, e a mudança do substituinte na fenila, levou a distintos mecanismos de cristalização, como também, interações intermoleculares diferentes para essas duas séries de regioisômeros. Para os regioisômeros-*1,3*, a flexibilidade do grupo COOEt levou a cristalização de conformações *s-cis*, *s-trans* e *s-cis* + *s-trans*, e conseqüentemente três tipos de mecanismos de cristalização foram propostos (ver Figura 44). Para os regioisômeros-*1,5*, que apresentou apenas a conformação *s-trans* no estado sólido, dois tipos de mecanismos de cristalização foram propostos, com dois e três estágios de cristalização (ver Figura 44).

Figura 44. Resumo dos mecanismos de cristalização propostos para os *1,3*- e *1,5*-pirazóis.

	3b	3c	3d / 3e	4b / 4c	4d / 4e
	<i>s-cis</i>	<i>s-trans</i>	<i>s-cis</i> + <i>s-trans</i>	<i>s-trans</i>	<i>s-trans</i>
Estágio I	Dímeros NCG% = 18 NG/NC = 1,06	Blocos 1D 32 1,15	Dímeros 21 21 1,19 1,18	Dímeros 18 22 1,06 1,18	Blocos 1D 46 46 1,30 1,26
Estágio II	Blocos 1D NCG% = 15 NG/NC = 0,88	Blocos 3D 68 0,93	Blocos 2D 50 49 1,0 1,05	Blocos 1D 26 13 0,96 1,26	Blocos 3D 54 54 0,81 0,81
Estágio III	Blocos 3D NCG% = 67 NG/NC = 1,01		Blocos 3D 29 30 0,79 0,82	Blocos 3D 56 65 1,01 0,90	

3.3 ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DOS COMPOSTOS 1,2-BIS(AMINOCARBONIL-(1'-(1',1'-DIMETILETIL)-1H-PIRAZOL-3'(5')-IL))-ETANO.

Outra série de compostos a ser estudada, nesta tese, são os regioisômeros de bis-*t*-butilpirazóis, provenientes dos regioisômeros de pirazóis. Para melhor entendimento, esse subcapítulo será dividido em (i) obtenção e caracterização dos cristais dos compostos **7-8**; (ii) estudo molecular da estrutura dos bis-*t*-butilpirazóis; (iii) compreender a formação do cristal, propondo mecanismos de cristalização. Também será discutido a obtenção dos polimorfos para os compostos **7a** e **8e**, e para o composto **8a**, será estudado a obtenção do cristal hidrato e anidro.

3.3.1 Obtenção e caracterização dos cristais dos compostos 1,2-Bis(aminocarbonil-(1'-(1',1'-dimetiletil)-1H-pirazol-3'(5')-il))-etano.

Para o desenvolvimento do estudo estrutural utilizando os bis-*t*-butilpirazóis regioisoméricas **7-8**, foram obtidos cristais dos compostos sob evaporação lenta, utilizando 10 mg de amostra em 10 mL de solvente anidro, exceto CH₃CN, que foram deixados em repouso em uma estufa com temperatura controlada à 25°C. Os compostos foram cristalizados tanto em um único solvente, como também, em misturas de solventes. As proporções de solventes utilizados encontram-se na Tabela 17. Alguns compostos apresentaram como polimorfos e outros apresentaram solvatos. Assim, para melhor discussão dos dados, aos compostos que apresentaram moléculas de solvente na unidade assimétrica, serão descritos acrescentando ao número do composto a identificação do solvente (ex. **7c·2H₂O**). Para os compostos que apresentaram polimorfos, será acrescentado números romanos (ex. **7a·I**, **7a·II**, para o composto **7** na forma I e II, respectivamente, para os demais ver Tabela 17). Na Figura 45 está

representada a numeração dos átomos referentes à estrutura molecular e a identificação de cada composto estudado.

Os compostos que apresentaram moléculas de água na cela unitária, **7c·2H₂O** e **8a·2H₂O**, proveniente da difração de raios X, foram colocados cristalizar por evaporação lenta, em solventes secos e foram deixados em repouso em uma estufa a 25 °C. Para o composto **7c**, não foi possível obter cristal anidro, todas as tentativas levaram à um cristal com presença de moléculas de água na unidade assimétrica, ou material amorfo. Já para o composto **8a**, foi possível obter o composto livre de água, e assim poder realizar o estudo do efeito da água no empacotamento dessa estrutura.

Também, para os compostos que não cristalizaram com moléculas de água na unidade assimétrica, da série dos bis-*t*-butilpirazóis, foram realizadas tentativas de cristalizar em misturas de solventes envolvendo água, CHCl₃:MeOH:H₂O (8:1:1). Dessas tentativas, nenhum dos compostos cristalizou com água, entretanto, os compostos **7a** e **8e** formaram cristais diferentes dos já obtidos, levando à formação de polimorfos (ver Figura 46). Os sistemas cristalinos e os grupos espaciais para cada regioisômero de bis-*t*-butilpirazol desta tese, encontram-se na Tabela 17. Os sistemas cristalinos variaram entre monoclinicos, triclinicos e tetragonal.

Figura 45. Numeração dos átomos referentes às estruturas moleculares **7-8**.

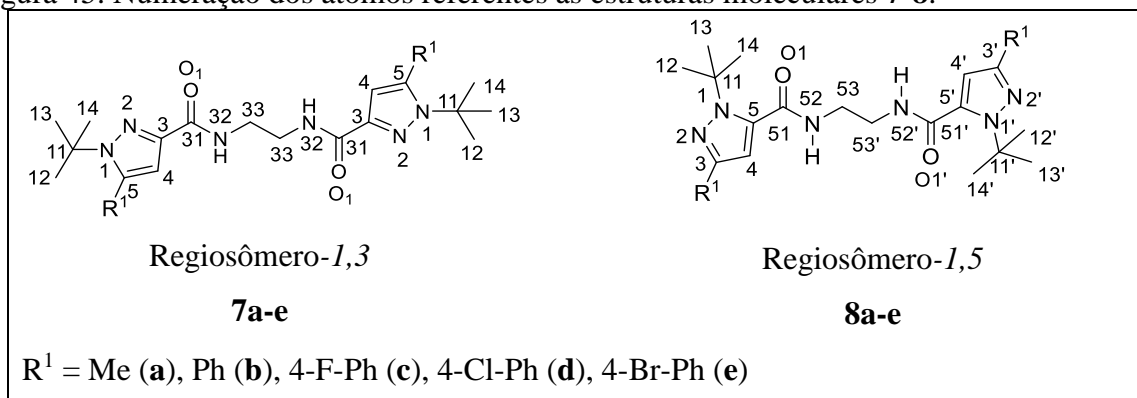
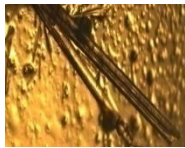


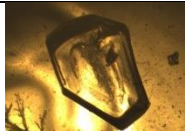

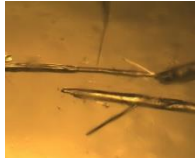
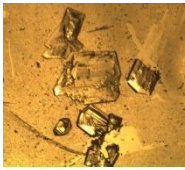
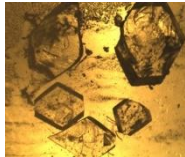
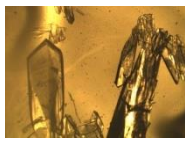
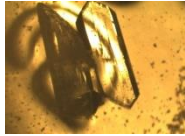
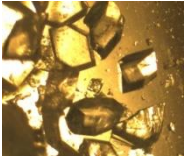



Tabela 17: Dados cristalográficos e solventes de cristalização para os compostos 7-8.

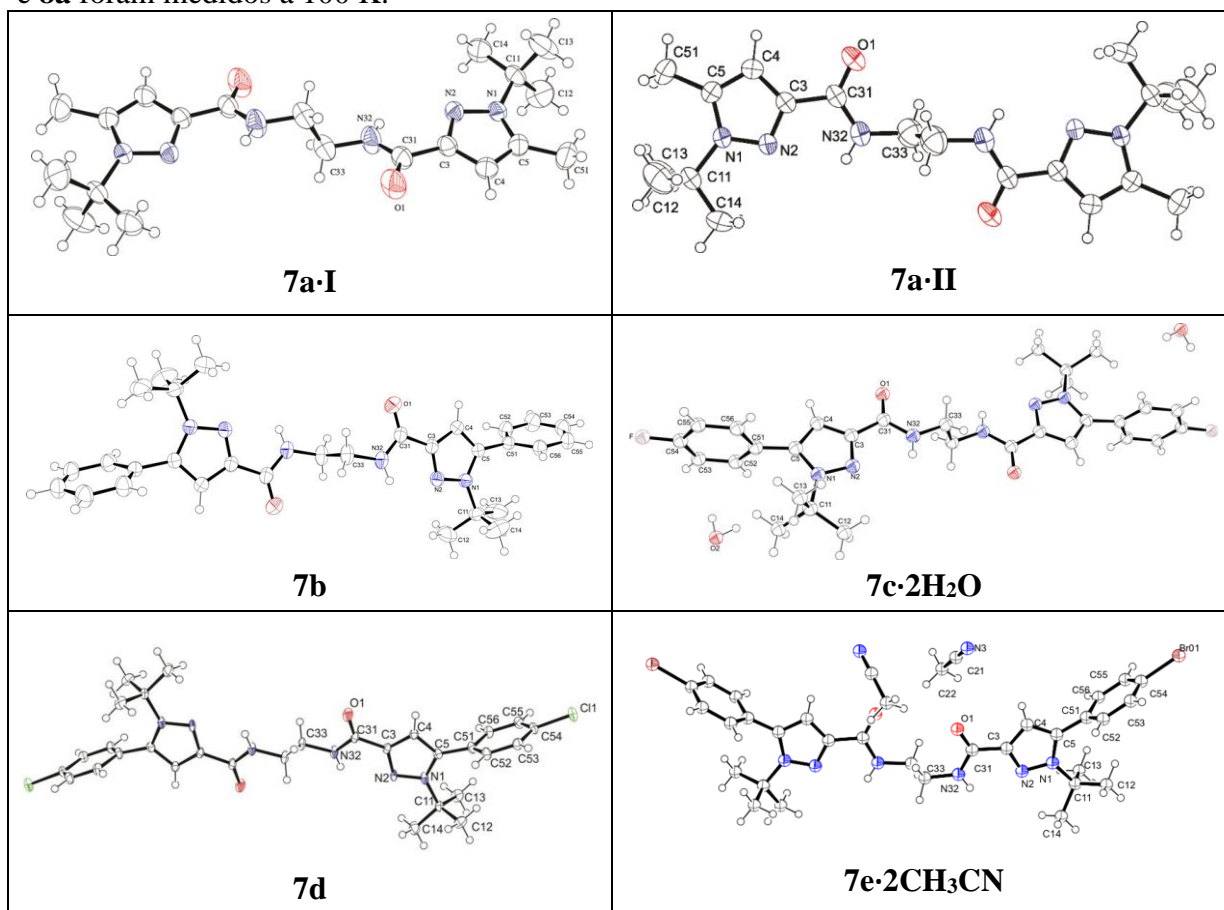
Composto	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	Solvente Cristalização ^a	Imagem Do Cristal
7a-I	$P2_1/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	
7a-II	$P\bar{1}$	Triclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1:1)	
7b	$P2_1/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (1:1)	
7c·2H₂O	$P\bar{1}$	Triclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	
7d	$P2_1/n$	Monoclínico	CDCl_3	
7e·2CH₃CN	$C2/c$	Monoclínico	CH_3CN	_a
8a	$P2_1/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	
8a·2H₂O	$P2_1/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (8:2)	
8b	$P2_1/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (1:3)	
8c	$C2/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	
8d	$C2/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	

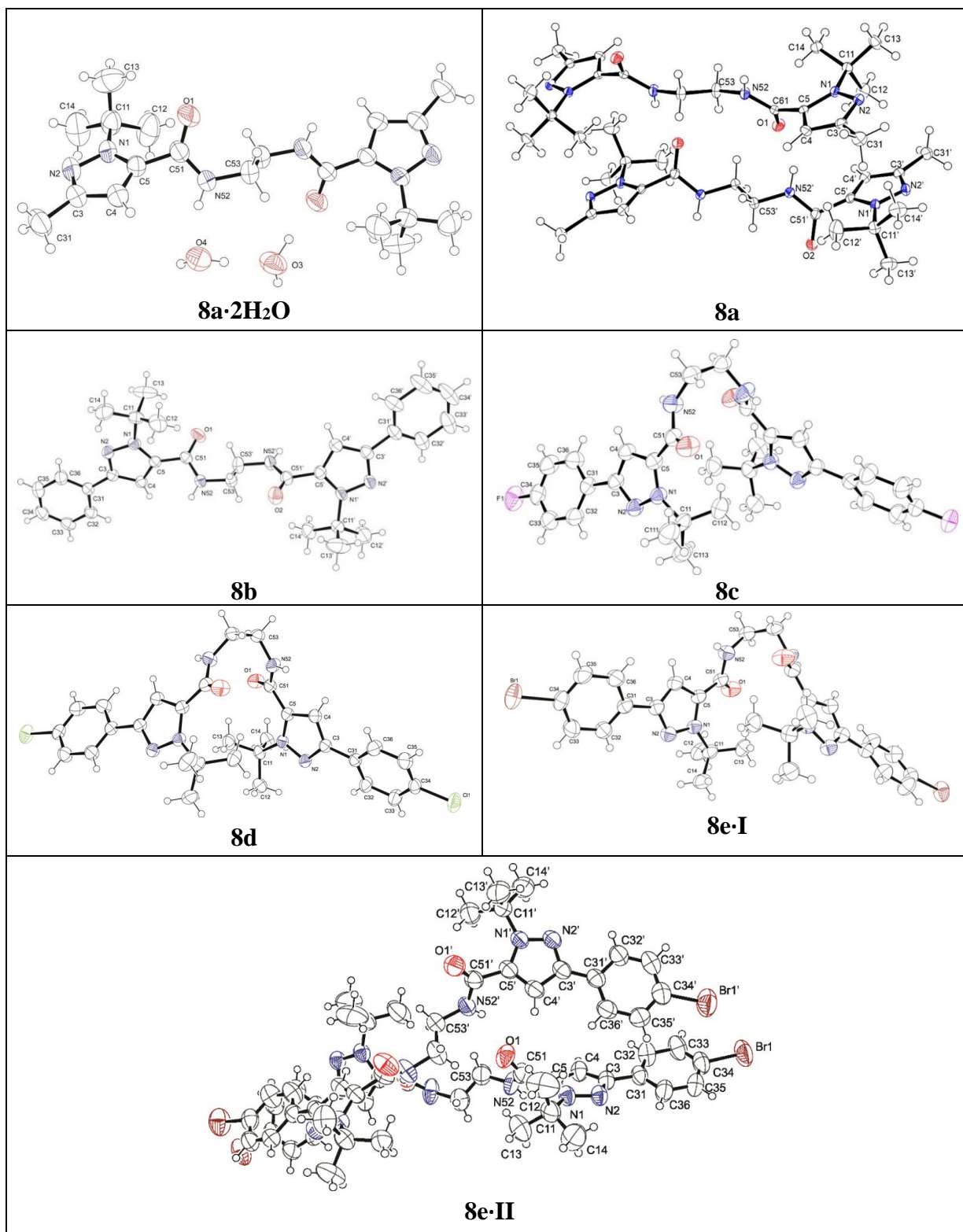
8e.I	$C2/c$	Monoclínico	$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1)	
8e.II	$P4_2/n$	Tetragonal	$\text{CHCl}_3:\text{MEOH}:$ H_2O (8:1:1)	

^a Não foi possível tirar foto dos cristais.

Para cada composto utilizado no estudo estrutural, foi obtida a projeção ORTEP (Figura 46), a partir da difração de raios X. Os compostos **8a** e **8e** apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica, os compostos **7c·2H₂O**, **7e·2CH₃CN** e **8a·2H₂O** apresentaram solventes de cristalização e os demais compostos apresentaram apenas uma molécula na unidade assimétrica.

Figura 46. Representação ORTEP dos 1,3-bis-*t*-butilpirazóis (**7a-e**) e 1,5-bis-*t*-butilpirazóis (**8a-e**) obtidos a partir da difração de raios X. As elipsoides estão representadas a 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários. Os compostos **7c·2H₂O**, **7e**, **8a·2H₂O** e **8b-e** foram medidos a 293 K. Os compostos **7a-b**, **7d** e **8a** foram medidos a 100 K.





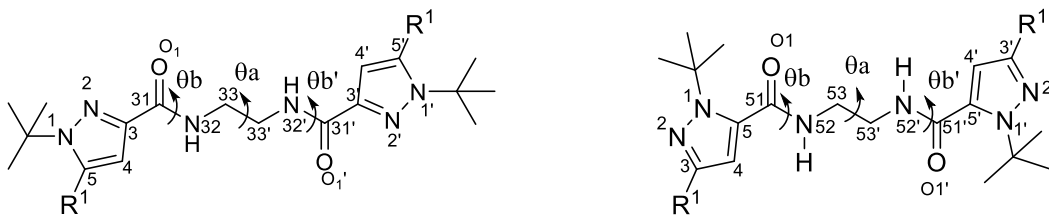
Nessa série de compostos foi observado conformações lineares e curvadas para os bis-*t*-butilpirazóis, como também polimorfos. Para os regioisômeros-*1,3* foi observado apenas a conformação linear, por outro lado, para os regioisômeros-*1,5*, foram obtidas conformações lineares (**8a**, **8a·2H₂O**, **8b** e **8e-II**) e curvadas (**8c-d** e **8e-I**). Desta forma, três ângulos diedros foram selecionados para mostrar essas diferenças, como mostra a Tabela 18.

Nos regioisômeros-*1,3* observou-se que apenas o composto **7e**·**2CH₃CN** não apresentou o ângulo diedro de 180 ° para os átomos N32-C33-C33'-N32'. Isso pode estar relacionado a presença da acetonitrila no cristal. Entretanto, todos os compostos dos *1,3*-bis-*t*-butilpirazóis apresentaram os mesmos valores de ângulos diedros para os átomos C3-C31-N32-C33/C3'-C31'-N32'-C33', o que reflete apresentarem meia molécula na unidade assimétrica, com $Z' = 0,5$.

Já os regioisômeros-*1,5* apresentaram duas conformações, sendo que as formas lineares apresentaram ângulos diedros entre 172 e 180 ° e as formas curvadas com ângulos diedros de 59 °, para os átomos N52-C53-C53'-N52'. Entretanto, apenas os compostos **8a**·**2H₂O** e **8b** não apresentaram os mesmos valores de ângulos diedros para os átomos C5-C51-N52-C53/C5'-C51'-N52'-C53', o que reflete apresentarem $Z' = 1$ (molécula inteira na unidade assimétrica).

Os polimorfos do composto **7a** apresentaram pequena diferença nos ângulos, e desta forma, o polimorfismo se refletiu no empacotamento cristalino, de modo que um cristalizou no sistema monoclinico e o outro no triclinico. Entretanto, os polimorfos do composto **8e** já apresentam uma mudança significativa na conformação (uma linear e a outra curvada), o que refletiu diretamente no empacotamento cristalino, sendo que uma cristalizou em um sistema monoclinico e a outro no tetragonal.

Tabela 18. Caracterização de três ângulos diedros para os compostos **7-8**.



Compostos	Regioisômero- <i>1,3</i> R ¹ = Me (a), Ph (b), 4-F-Ph (c), 4-Cl-Ph (d), 4-Br-Ph (e)			Compostos	Regioisômero- <i>1,5</i>		
	Ângulo diedro (°)				Ângulo diedro (°)		
	θ _a ^a	θ _b ^b	θ _{b'} ^c		θ _a ^d	θ _b ^e	θ _{b'} ^f
7a-I	-180	-180	180	8a^g	180	177	-177
7a-II	180	173	-173	8a · 2H₂O	-180	180	178
7b	180	-174	174	8b	-177	-175	178
7c · 2H₂O	180	-177	177	8c	-59	-177	-177
7d	180	-179	179	8d	-59	-178	-178
7e · 2CH₃CN	-171	-178	-178	8e-I	-59	-179	-179
				8e-II^g	-172	177	177
					-178	-172	-172

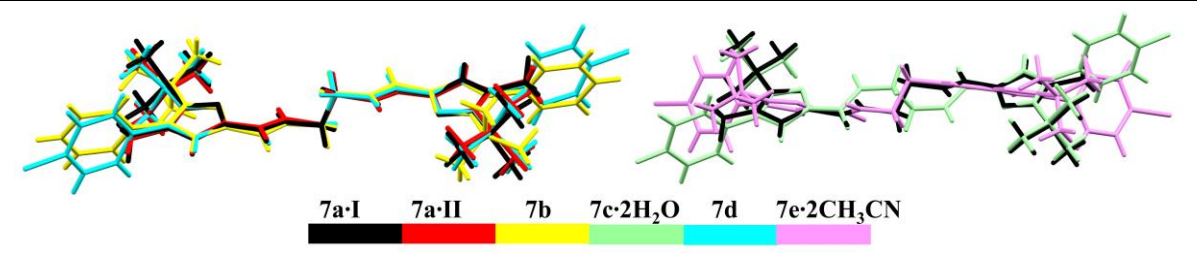
^aN32-C33-C33'-N32'; ^bC3-C31-N32-C33; ^cC3'-C31'-N32'-C33'; ^dN52-C53-C53'-N52'; ^eC5-C51-N52-C53; ^fC5'-C51'-N52'-C53; ^gCorresponde a duas moléculas na unidade assimétrica.

3.3.2 Estudo molecular dos compostos 7-8.

Para compreender melhor as mudanças conformacionais e o arranjo das moléculas, uma investigação estrutural no estado sólido foi realizada, isto porque alguns compostos apresentaram polimorfos, outros não. Também, alguns compostos foram difíceis para cristalizarem sem moléculas de água, como é o caso do composto **7c**, que apresenta como substituinte no pirazol 4-F-Ph. Assim, estudo da similaridade molecular, análise de ressonância magnética nuclear no estado sólido de polarização cruzada e rotação segundo o ângulo mágico de ^{13}C (SSRMN de ^{13}C CPMAS), difração de raios X em pó, cálculos de mecânica quântica e análise das interações intramoleculares foram realizadas para compreender melhor este sistema molecular.

Primeiramente foi realizado um estudo da similaridade molecular, com o intuito de investigar a semelhança molecular dos compostos **7-8**. Esse estudo pôde ser realizado utilizando o programa Mercury e as estruturas provenientes da difração de raios X, onde os átomos ou partes comuns às estruturas foram utilizados para realizar a sobreposição. O programa Mercury oferece a ferramenta *overlay structure* e também valores de magnitude da similaridade molecular das estruturas, ou seja, possibilita identificar graus de semelhanças e diferenças entre as moléculas, através do dado estatístico de *root mean square (RMS)*. Quanto mais próximo de zero for o valor de *RMS* obtido, significa que as moléculas sobrepostas apresentam maiores semelhanças.

Assim, visto que os compostos **7a-e** cristalizaram na forma linear e os compostos **8a-e** cristalizaram na forma linear ou curvada, um estudo da similaridade molecular foi realizado entre as moléculas semelhantes. Para a série de compostos **7a-e**, as sobreposições foram realizadas utilizando o composto **7a-I** como referência em relação as demais estruturas, de modo que os átomos pirazol-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-pirazol foram utilizados para a sobreposição. Segue na Tabela 19 os valores e imagem da sobreposição para os compostos **7a-e**.

Tabela 19. Sobreposição das estruturas dos bis-*t*-butilpirazóis **7a-e**.


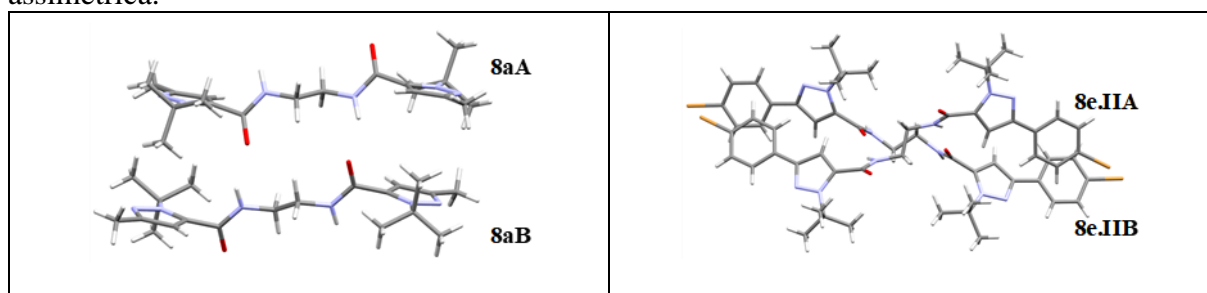
Compostos	RMS ^a
7a·I e 7a·II	0,249
7a·I e 7b	0,141
7a·I e 7c·2H₂O	0,612
7a·I e 7d	0,126
7a·I e 7e·2CH₃CN	1,1

^a Valor obtido a partir da sobreposição dos átomos pirazol-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-pirazol das estruturas.

A Tabela 19 mostra que os compostos **7c·2H₂O** e **7e·2CH₃CN** apresentaram pouca similaridade da estrutura molecular, de modo que os valores de RMS foram altos. Isso pode estar relacionado a influência das moléculas de solventes afetando tais conformações no estado sólido. Já os demais compostos apresentaram um certo grau de similaridades, com base nos valores obtidos, onde todas foram semelhantes a molécula de referência **7a·I**. Importante mencionar que os compostos **7a·I** e **7a·II** são polimorfos, e suas estruturas moleculares são semelhantes. Um estudo mais aprofundado sobre a mudança no empacotamento cristalino será discutido mais a frente, no estudo supramolecular.

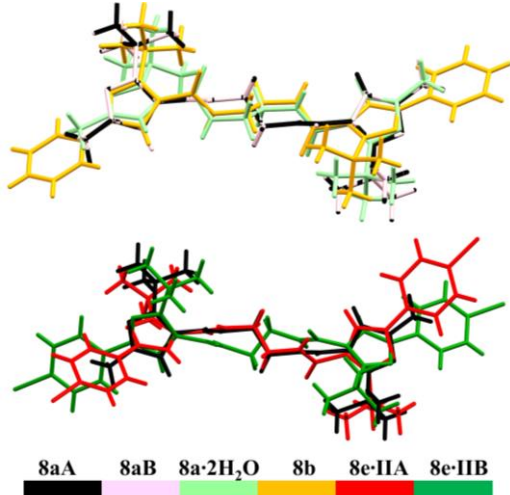
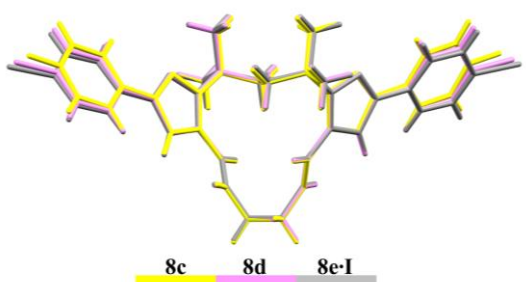
A série de compostos **8a-e** apresentou estruturas moleculares com conformações diferentes. Os compostos **8a-b** e **8e·II** cristalizaram na forma linear, enquanto os compostos **8c-d** e **8e·I** cristalizaram na forma curvada. Também, os compostos **8a** e **8e·II** cristalizaram com duas moléculas na unidade assimétrica ($Z' = 1$). Assim, segue na Figura 47 uma terminologia para a abordagem da similaridade desses compostos.

Figura 47. Identificação dos compostos que apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica.



Para a série de compostos **8a-b** e **8e-II**, as sobreposições foram realizadas utilizando o composto **8aA** como referência em relação as demais estruturas, e os átomos fixados para obter a similaridade foram pirazol-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-pirazol. Para os compostos **8c-d** e **8e-I** foi utilizado o composto **8c** como referência de estudo, e também foram utilizados os mesmos átomos fixados para verificar a similaridade. Assim, segue na Tabela 20 os dados encontrados para os bis-*t*-butilpirazóis **8a-e**.

Tabela 20. Sobreposição das estruturas dos bis-*t*-butilpirazóis **8a-e**.

	Compostos	RMS ^a
	8aA e 8aB	2,61x10 ⁻¹⁴
	8aA e 8a·2H₂O	0,826
	8aA e 8b	0,883
	8aA e 8e-IIA	0,524
	8aA e 8e-IIB	0,852
	8c e 8d	0,039
	8c e 8e-I	0,0674

^a Valor obtido a partir da sobreposição dos átomos pirazol-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-pirazol das estruturas.

Os dados da Tabela 20 mostram que as moléculas A e B do composto **8a** apresentaram uma alta similaridade estrutural, sendo o RMS um valor muito baixo. Os compostos **8c-d** e **8e-I** também apresentaram uma boa similaridade, que pode ser visto claramente na imagem. Entretanto, os compostos **8a·2H₂O**, **8b** e as moléculas A e B do composto **8e-II**, apresentaram baixa similaridade molecular.

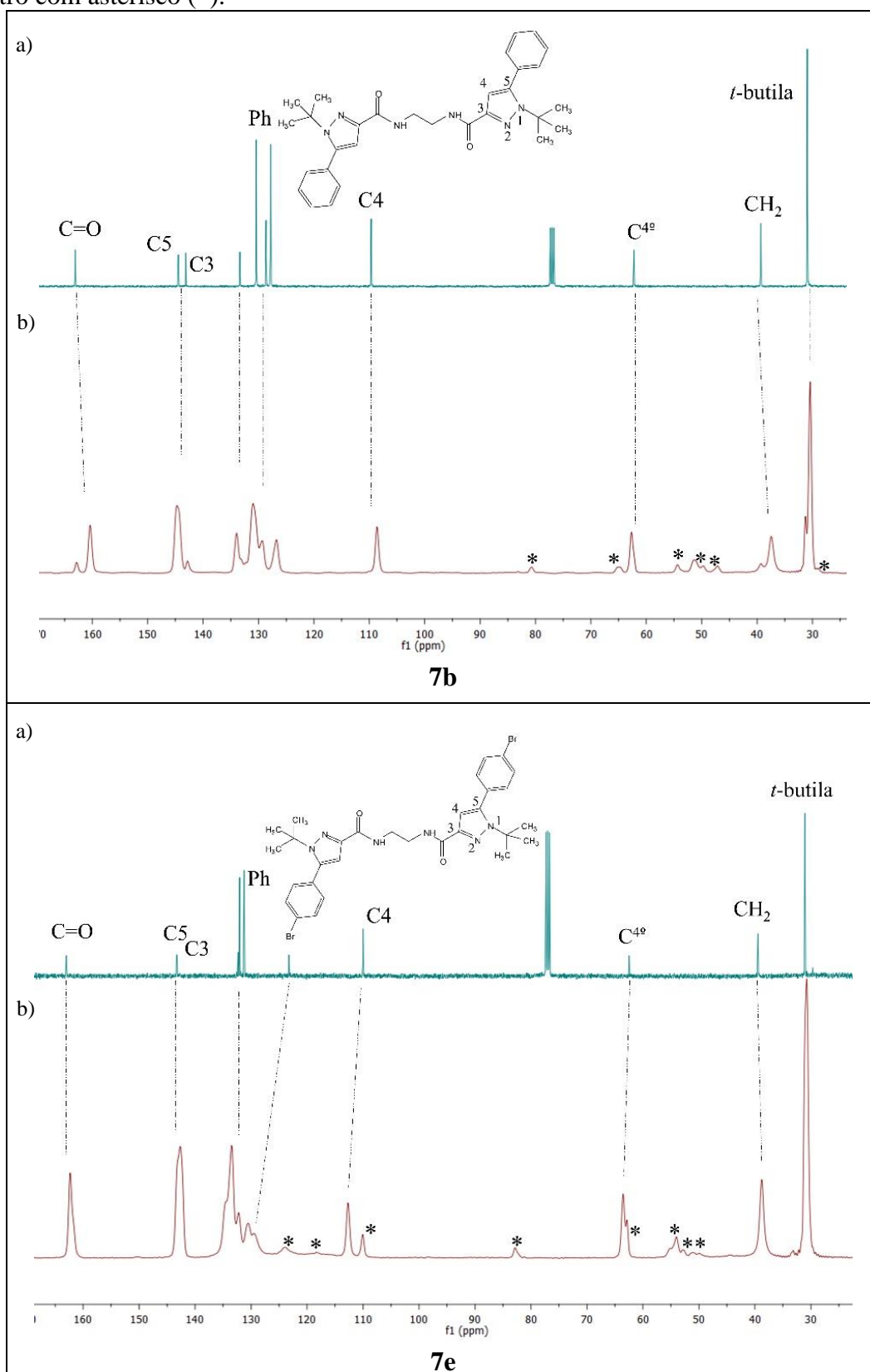
Após a análise da similaridade molecular, foi realizada análise de RMN de ¹³C CPMAS no estado sólido para os compostos **7b-e** e **8b-e**, para identificar a possível presença de uma ou mais conformações na amostra. Os deslocamentos químicos no espectro de RMN são muito

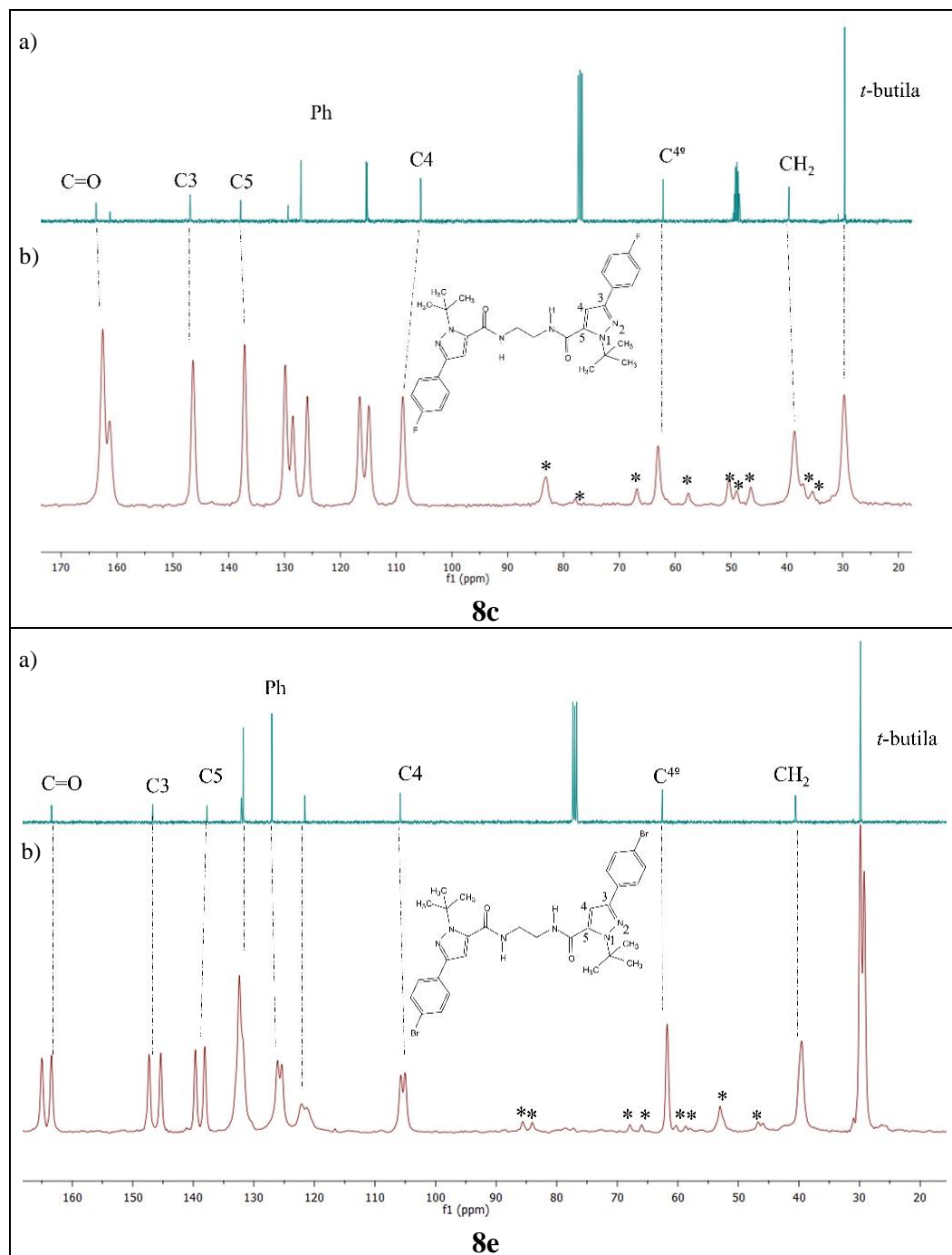
sensíveis à estrutura e conformação da molécula. A amostra utilizada é correspondente ao produto obtido logo após a síntese, que apresenta microcristalitos. Para a identificação dos sinais, os dados obtidos no estado sólido foram comparados com os dados obtidos em solução. Os dados de RMN em solução estão bem caracterizados e publicados na literatura (MARTINS et al., 2017a).

Os compostos **7b-c**, **8b** e **8e** apresentaram sinais duplicados para os carbonos da amostra (ver na Figura 48 os espectros dos compostos **7b** e **8e**, os outros dois estão no Anexo 2). A duplicação de sinais observados para as amostras pode ser tanto do tipo de conformação adotada pela molécula (não sendo simétrica), como também, pode ser pela presença de mais de uma conformação na amostra (duas moléculas na unidade assimétrica do cristal). (BERNSTEIN, 2002; HEIDER; HARPER; GRANT, 2007) Os compostos **7d-e** e **8c-d** apresentaram um conjunto de sinais para a estrutura no espectro de ^{13}C (ver na Figura 48 espectros para os compostos **7e** e **8c**, os outros dois estão no Anexo 2).

O composto **8e** apresentou polimorfos com conformações diferentes, estruturas **8e-I** e **8e-II**, uma na forma curvada e outra na forma linear, respectivamente. O espectro de RMN no estado sólido mostra a duplicação de sinais, entretanto pode ser tanto da mistura das conformações, como também apenas do composto **8e-II**, que apresentou duas metades moléculas na unidade assimétrica ($Z'=1$). O estudo dos *terc*-butil-pirazóis regioisômero-1,3 nesta tese, já mostrou que é possível ter a identificação da unidade assimétrica ($Z'=2$) obtida na difração de raios X, como também trabalhos na literatura (BERNSTEIN, 2002; HEIDER; HARPER; GRANT, 2007).

Figura 48. Comparação dos espectros em solução e de SSRMN ^{13}C CPMAS, 25°C, para os compostos **7b**, **7e**, **8c** e **8e**: a) em CDCl_3 , apenas o composto **8c** em $\text{CDCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1), 150,903 MHz; b) no estado sólido 150,903 MHz. As bandas laterais dos sinais estão assinaladas no espectro com asterisco (*).



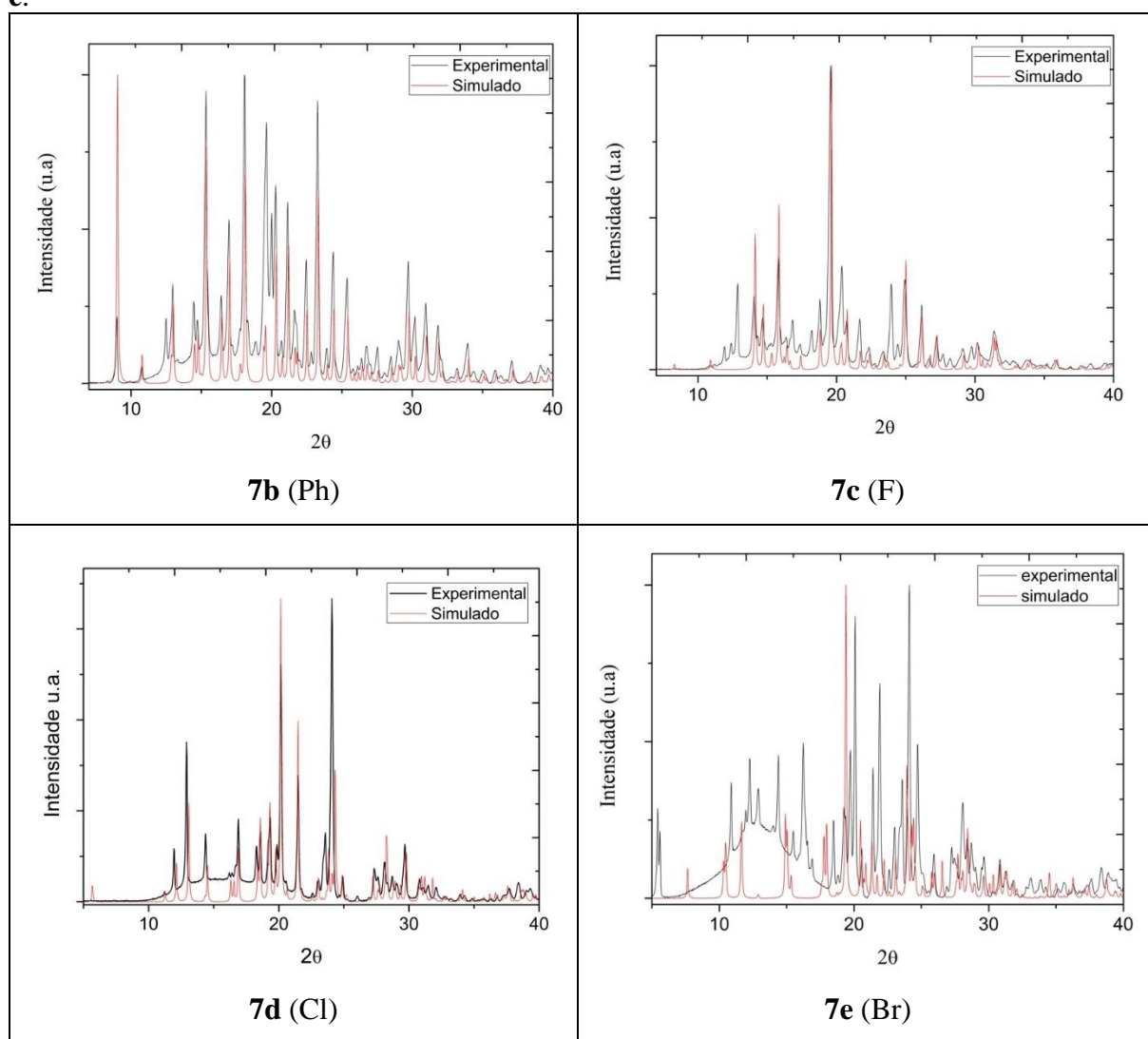


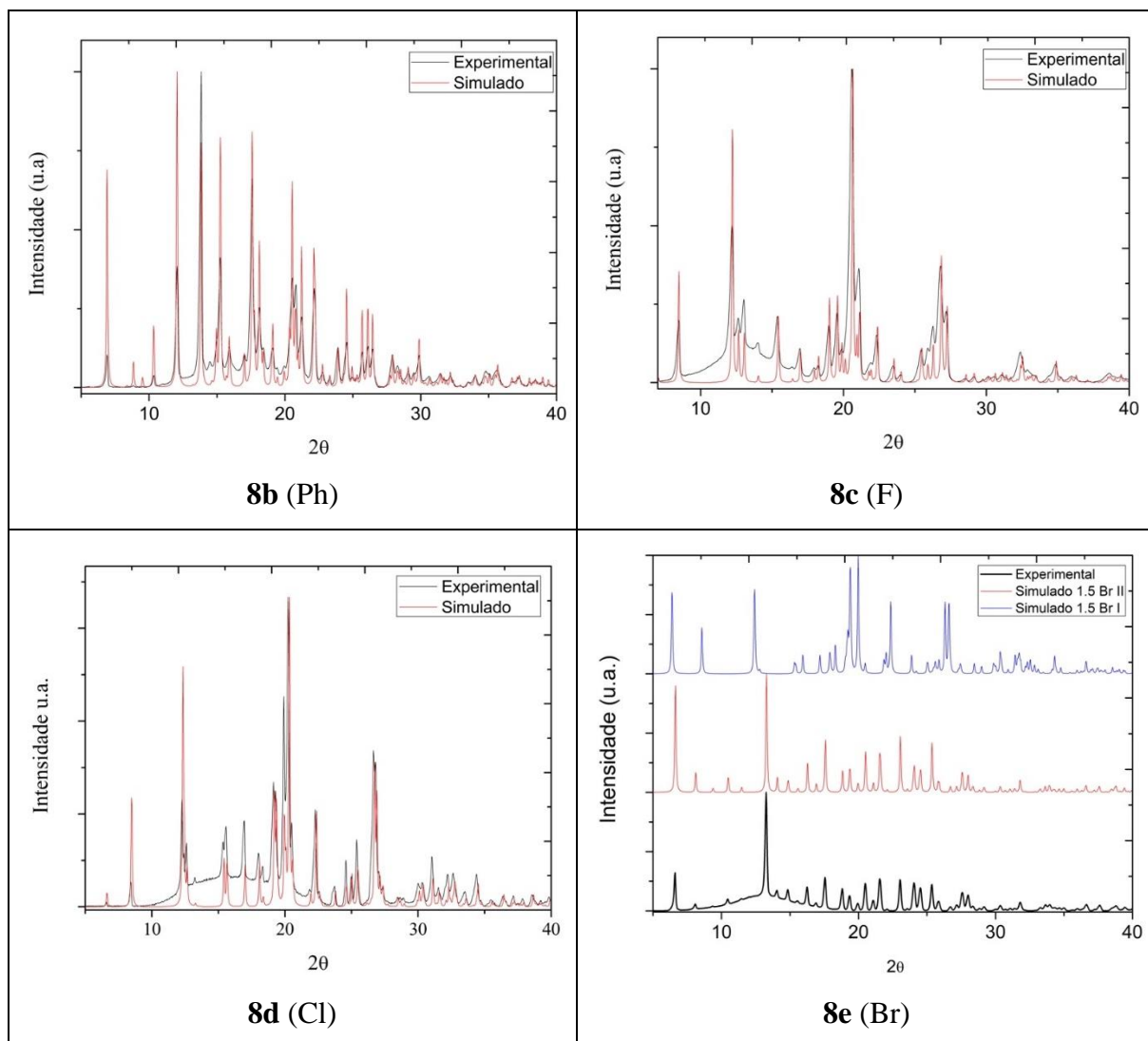
Para identificar se os dados obtidos por RMN de ^{13}C no estado sólido são referentes as conformações obtidas na difração de raios X de monocristal dos compostos, a difração de raios X em pó foi realizada para os compostos **7b-e** e **8b-e**. Através da difração de raios X em pó é possível verificar se o material é mono ou polifásico, obtendo-se o padrão da difração. Cada substância apresenta um padrão de difração característico, ou seja, uma fase cristalina. Dessa forma, um polimorfo gera um padrão de difração sendo possível caracterizar cada forma cristalina, podendo ser comparado com um padrão simulado proveniente da difração de raios

X do monocristal. Assim, é possível em uma amostra saber se há uma mistura de formas cristalinas ou apenas de uma forma.

Para a análise de difração de raios X em pó, a amostra utilizada corresponde ao produto obtido logo após a síntese, do produto puro. Cada amostra foi macerada para que ficasse o mais policristalino possível. Cada amostra foi colocada em um suporte, deixando a superfície lisa e plana para a incidência do feixe de raios X. Na Figura 49 é possível ver os padrões de raios X das amostras analisadas (linha de cor preta) comparado ao padrão simulado (linha de cor vermelha). A identificação das fases foi realizada utilizando o padrão simulado obtido no programa Mercury (MACRAE et al., 2008) dos dados cristalográficos das estruturas obtidas por difração de raios X do monocristal.

Figura 49. Comparação dos padrões de difração de raios X em pó para os compostos **7b-e** e **8b-e**.



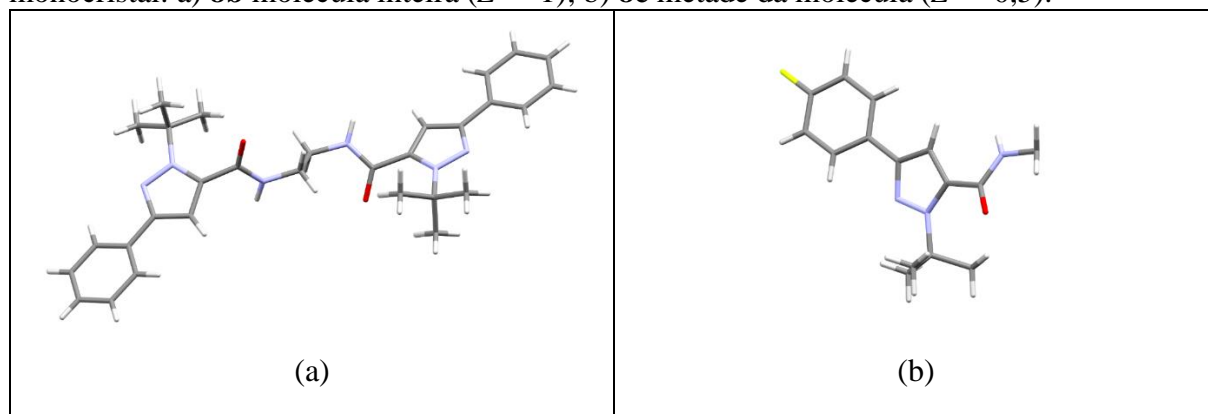


O padrão experimental para o composto **7b** apresentou picos característicos ao padrão simulado, sendo que grande parte da amostra detectada por difração raios X em pó correspondem a conformação detectada na difração de raios X no monocristal. O padrão experimental desse composto apresentou outros picos, que podemos supor ser outra fase cristalina presente na amostra. Também, o SSRMN ^{13}C CPMAS mostrou duplicação dos sinais, sendo um conjunto deles mais intensos, que podemos correlacionar com a conformação detectada na difração de raios X do monocristal. Os compostos **7c**·**2H₂O** e **7e**·**2CH₃CN** cristalizaram com solvente, e o padrão simulado refere-se a essas estruturas. Assim, ao comparar os padrões de difração de raios X em pó para o composto **7c**·**2H₂O**, observou-se que os picos do padrão simulado estão presentes no padrão experimental, entretanto, foi possível observar outra fase cristalina na amostra. Esse resultado, considerando que o SSRMN ^{13}C CPMAS apresentou duplicação de sinais, mostra que outro empacotamento cristalino está presente da amostra. Já para o composto **7e**·**2CH₃CN**, os picos do padrão simulado não

correspondem aos picos do padrão experimental. Desta forma, a conformação apresentada no SSRMN ^{13}C CPMAS não corresponde a conformação obtida por difração de raios X em pó. O composto **7d** mostra apenas uma fase no padrão experimental quando comparado com o simulado. Assim, podemos sugerir que o conjunto de sinais encontrados no SSRMN ^{13}C CPMAS corresponde a conformação encontrada por difração de raios X do monocristal.

Os compostos **8b-d** apresentaram apenas uma fase no padrão experimental, que comparado ao padrão simulado, correspondem aos mesmos sinais. Assim, a conformação obtida para esses compostos por difração de raios X do monocristal, é a mesma observada no SSRMN ^{13}C CPMAS. O composto **8b** apresentou conformação linear ($Z' = 1$) e composto **8c-d** conformação curvada ($Z' = 0,5$) (ver Figura 50). A ocorrência de sinais com deslocamentos químicos diferentes, no SSRMN ^{13}C CPMAS do composto **8b**, é uma indicação de que o campo magnético sentido pelo átomo apresenta ambiente químico diferente, o que caracteriza a molécula não ser simétrica ($Z' = 1$). Já os compostos **8c-d**, que apresentam conformação curvada ($Z' = 0,5$), sugere que o ambiente químico é o mesmo para cada átomo de carbono, pois apresentaram apenas um conjunto de sinais no RMN de ^{13}C CPMAS no estado sólido, o que mostra que a molécula é simétrica.

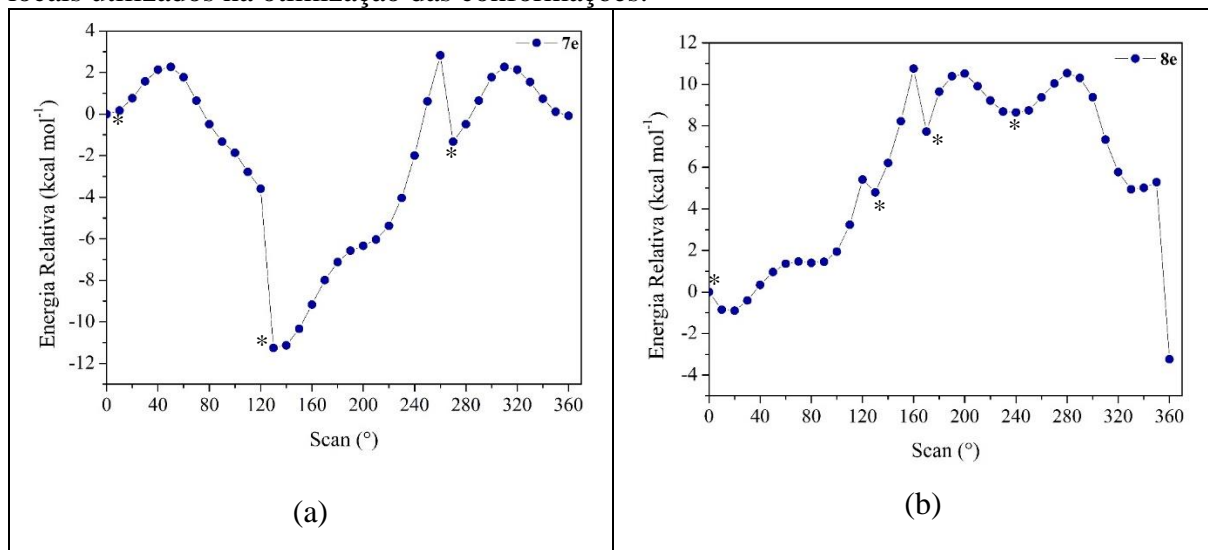
Figura 50. Estruturas correspondente a unidade assimétrica obtidas por difração de raios X de monocristal: a) **8b** molécula inteira ($Z' = 1$); b) **8c** metade da molécula ($Z' = 0,5$).



Duas conformações foram obtidas por difração de raios X de monocristal para o composto **8e**, tanto a linear (**8e-I**) quanto curvada (**8e-II**). O padrão de raios X em pó experimental, quando comparado com os padrões simulados dos polimorfos, mostrou que apenas a conformação do composto **8e-II** estava presente na amostra. Assim, os sinais duplicados apresentados no RMNSS ^{13}C CPMAS, correspondem as duas metades de moléculas presentes na unidade assimétrica ($Z'=1$) do composto **8e-II**.

Visto que é possível a obtenção da estrutura linear e curvada nessa série de compostos, um estudo teórico foi realizado para buscar informações a respeito das possíveis conformações que os bis-*t*-butilpirazóis podem adotar no estado sólido. Para isso, foi utilizado o scan da superfície de energia potencial (PES scan, do inglês, *Potential Energy Surface scan*), que permite informar as conformações mais estáveis adotadas (CRUZ-CABEZA; LIEBESCHUETZ; ALLEN, 2012), e correlacionar com as estruturas obtidas no estado sólido. Para esse estudo, foram utilizados os compostos **7e** e **8e** (substituinte Br). O nível de teoria utilizado foi o ω B97X-D/cc-pVDZ, cujo escaneamento foi realizado utilizando para a rotação do ângulo diedro os átomos N32-C33-C33'-N32' (**7e**) e N52-C53-C53'-N52' (**8e**), sendo a rotação de 0° a 360° com a taxa de 10°, como pode ser visto na Figura 51. Para o composto **8e**, partiu-se da conformação curvada obtida no estado sólido por difração de raios X. Já para o composto **7e** foi utilizada a estrutura linear do composto cloro, obtida por difração de raios X, mas com a substituição do átomo de Cl por átomo de Br, seguindo posteriormente para o PES scan.

Figura 51. PES scan para o composto **7e** (a) e composto **8e** (b) da rotação do ângulo diedro N32-C33-C33'-N32' e N52-C53-C53'-N52', respectivamente. (*) Representa os mínimos locais utilizados na otimização das conformações.

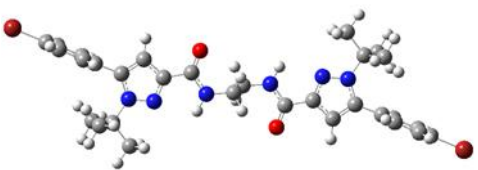
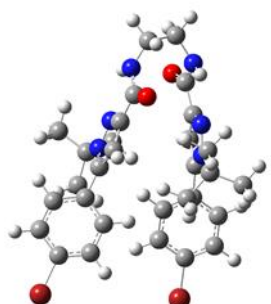


A partir das estruturas obtidas pelo scan nos mínimos marcados na Figura 51, uma otimização das mesmas foi realizada para determinar a energia de estabilização das conformações. Desta forma, foram selecionadas para o composto **7e** as estruturas nos passos do scan de ângulos 0°, 130° e 270°. Ao realizar a otimização da conformação no ângulo de 270°, a estrutura convergiu para a conformação obtida no passo do ângulo de 130°, mostrando que não se tratava de uma estrutura com conformação estável, apresentando o mesmo valor

energético. Já, as duas outras estruturas mantiveram suas conformações iniciais após a otimização. A estrutura inicial do composto **7e** do PES-scan no ângulo de 0° exibe uma conformação linear e no ângulo 130°, a conformação curvada, semelhante às estruturas obtidas na série de dimidas-1,5 (**8c-d** e **8e-I**) (Ver Tabela 21 as imagens e dados de energia). Assim, após a otimização das estruturas foi possível obter a energia de estabilização, onde a conformação linear (0°) é 11,3 kcal mol⁻¹ menos estável que a estrutura curvada, considerando essas conformações no vácuo.

Os dados obtidos por difração de raios X de monocristal da série de bis-*t*-butilpirazóis **7a-e**, mostraram as conformações lineares, isso pode estar relacionado à formação do cristal ocorrer principalmente pela participação das moléculas vizinhas na estabilização da M1, o que reflete na conformação adotada no estado sólido. Já no vácuo na dimida-1,3 a conformação mais estável revelou a conformação curvada, não refletindo a conformação linear obtida no estado sólido por difração de raios X. Isso revela que as moléculas vizinhas são fundamentais na formação do cristal, refletindo sua estabilização adicional.

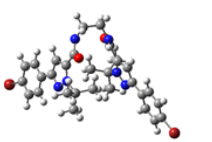
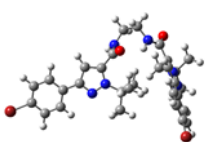
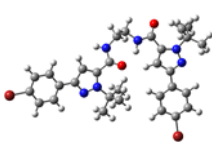
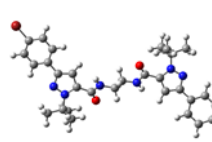
Tabela 21. Conformações dos mínimos obtidos por PES-scan para o composto **7e**.

Composto		
7e		
Conformação		
Ângulo scan	0°	130°
ΔE (kcal mol ⁻¹)	11,3	0

Já o composto **8e** apresentou quatro mínimos de energia (destacados com asterisco (*) no gráfico da Figura 51b). Esses quatro mínimos foram otimizados utilizando o mesmo nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ para determinar a sua energia de estabilização. Para o cálculo foi utilizada os dados da estrutura de raios X de monocristal, da conformação curvada do composto **8e-I**. Assim, a conformação inicial corresponde a estrutura curvada. Assim, quatro mínimos foram obtidos no PES scan: 0°, 130°, 170° e 240°. No passo de 130° e 170° do scan, foram observadas estruturas também curvadas, com mudanças na posição do *t*-butil-pirazol em relação ao outro grupo *t*-butil-pirazol da mesma molécula. Já no passo de 240° do scan uma

estrutura linear foi observada, como pode ser visto na Tabela 22. Das quatro estruturas apresentadas, a qual apresentou maior energia de estabilização foi a estrutura curvada, referente a conformação inicial do PES scan. Já a estrutura linear, observada no ângulo de 240°, é 9,60 kcal mol⁻¹ menos estável que a estrutura inicial. As outras duas estruturas apresentaram ser 5,8 (170°) e 4,5 (130°) kcal mol⁻¹ menos estável que a inicial. Assim, no estudo teórico das conformações dos 1,5-bis-*t*-butilpirazóis (**8e**) a conformação curvada se mostrou a mais estável, a qual foi obtida no estado sólido por difração de raios X. Entretanto, a conformação linear, que se apresentou menos estável que a curvada no estudo teórico, também foi obtida no estado sólido, o que mostra, nesse caso, que a formação do cristal está muito mais atrelada ao efeito das moléculas vizinhas do que apenas a estabilidade molecular. Portanto, utilizando a ferramenta do PES-scan, para os dois regioisômeros de bis-*t*-butilpirazóis, a conformação curvada se apresentou mais estável que as demais. Isso pode estar relacionado as interações intramoleculares que a estrutura realiza, o que auxilia na estabilidade da mesma.

Tabela 22. Conformações dos mínimos obtidos por PES-scan para o composto **8e**.

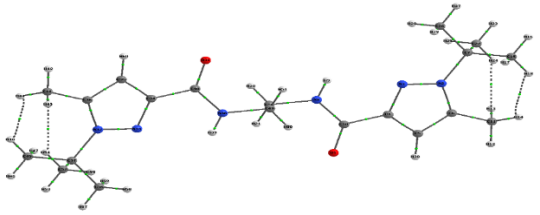
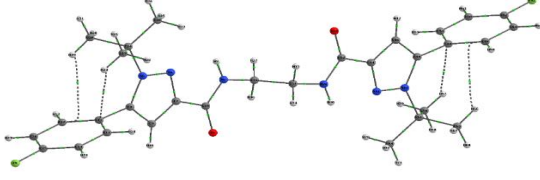
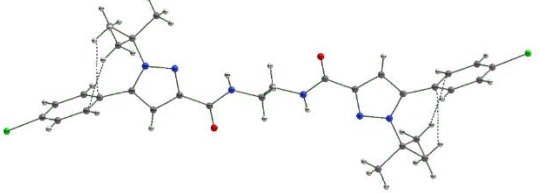
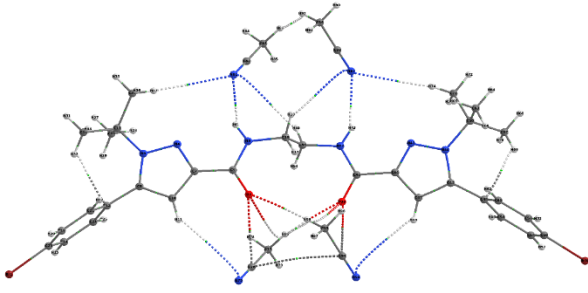
Composto				
8e				
Conformação				
Ângulo Scan	0°	130°	170°	240°
ΔE (kcal mol ⁻¹)	0	4,5	5,8	9,6

Determinada a estabilidade dos compostos, um estudo das interações intramoleculares foi realizado para os compostos **7-8**, para analisar e caracterizar essas interações envolvidas na estabilização da estrutura molecular. Desta forma, funções de onda foram geradas a partir da estrutura molecular, partindo das estruturas obtidas pela difração de raios X, no nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ e posteriormente analisadas sob a teoria quântica dos átomos em moléculas (QTAIM) implementada no programa AIMALL (KEITH, 2014).

Os compostos **7a-I**, **7a-II**, **7b** e **7c** apresentaram a mesma conformação, assim, apenas serão mostrados os dados de QTAIM das amostras **7a-II** e **7d**. Também, serão apresentados os dados intramoleculares dos compostos **7c·2H₂O** e **7e·2CH₃CN**. Os dados resumidos de QTAIM para os compostos listados acima estão apresentados na Tabela 23, os dados totais de QTAIM estão disponíveis no Anexo 4. A obtenção da energia de interação intramolecular foi obtida

considerando metade do valor da densidade de energia potencial eletrônica local ($V(r)$)(ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998).

Tabela 23. Dados de QTAIM das interações intramoleculares presentes na estrutura molecular dos compostos **7a-II**, **7d**, **7c·2H₂O** e **7e·2CH₃CN**. No composto **7c** foi omitida a molécula de água. Foram omitidos também CCPs e RCPs.

Composto	Estrutura molecular	Interação	ρ_{INT}	$G_{\text{AI}(x\cdots y)}$ a
7a-II		CH...CH CH...CH CH...CH CH...CH	0.008422 0.008424 0.011953 0.011956	-1.71 -1.71 -2.58 -2.58
7c·2H₂O		CH...π CH...π CH...π CH...π	0.005692 0.005704 0.011512 0.011553	-0.88 -0.88 -2.02 -2.03
7d		CH...π CH...π CH...π CH...π	0.00686 0.006861 0.009633 0.009633	-1.07 -1.07 -1.66 -1.66
7e·2CH₃CN		CH...π CH...π	0,0132 0,0132	-2,53 -2,53

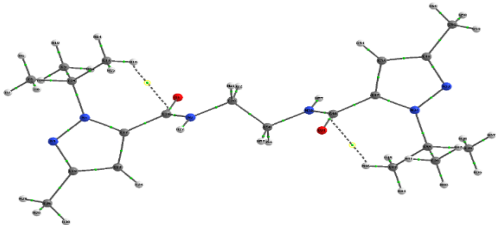
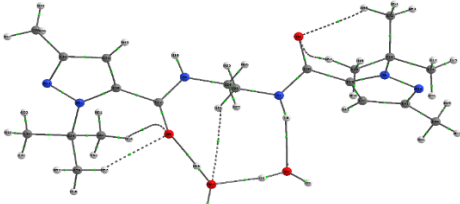
$$^a G_{\text{AI}(x\cdots y)} = (V/2) \times 627.5095 \text{ kcal mol}^{-1}$$

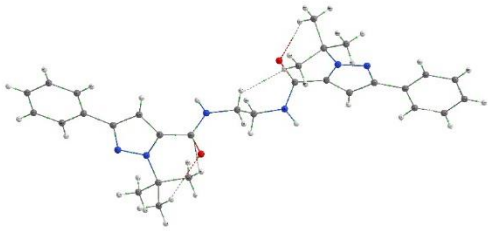
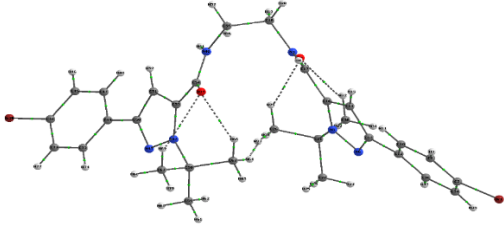
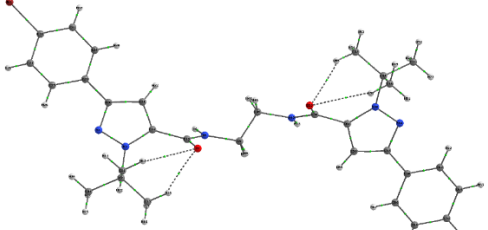
A partir dos dados da Tabela 23 foi possível observar que os compostos apresentaram interações intramoleculares entre o substituinte da posição 3 do anel do pirazol com o *terc*-butila. O composto **7a-II** apresentou quatro interações do tipo CH...CH, entre o grupo metila e *t*-butila, com energias de estabilização de -1,71 e -2,58 kcal mol⁻¹. Os compostos **7c·2H₂O** e **7d** apresentaram quatro interações intramoleculares do tipo CH...π, entre as fenilas e a *t*-butila. Esses compostos apresentaram energias de estabilização pequenas, que variaram de -1,0 e -2,0 kcal mol⁻¹. Já o composto **7e·2CH₃CN**, apresentou apenas duas interações intramoleculares do

tipo $\text{CH}\cdots\pi$, também entre a fenila e a *t*-butila, com energias de estabilização de $-2,53 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esse composto pode ter tido interferência do solvato na mudança conformacional da sua estrutura, o que pode ter levado a fazer duas interações a menos em comparação aos outros compostos das damidas-1,3. Diferentemente, foi observado para o composto **7c·2H₂O**, na qual a água não interferiu tanto na estrutura molecular do composto, pois as quatro interações presentes nesse composto, são as mesmas para o composto **7d**, que também apresenta conformação linear no estado sólido. Um estudo mais aprofundado será realizado para esses compostos, para compreender o total efeito da água e da acetonitrila no âmbito supramolecular. É importante mencionar, que as interações entre as fenilas e o *t*-butila encontradas nos 1,3-bis-*t*-butilpirazóis, também estiveram presentes nos pirazóis do mesmo regioisômero.

O estudo das interações intramoleculares também foi realizado para os compostos dos 1,5-bis-*t*-butilpirazóis. Para isso, foram selecionadas as estruturas **8a**, **8a·2H₂O**, **8b**, **8e-I** e **8e-II**. Os compostos **8c-d** cristalizaram com a mesma conformação do composto **8e-I**, e por isso não serão apresentadas, entretanto os compostos que cristalizaram na forma linear serão discutidos, pois apresentam pequenas variações na estrutura (como será mostrado no estudo da similaridade molecular mais a frente). Assim, segue na Tabela 24 os dados parciais do QTAIM, e no Anexo 4 os dados totais do QTAIM dos compostos.

Tabela 24. Dados de QTAIM das interações intramoleculares presentes na estrutura molecular dos compostos **8a**, **8a·2H₂O**, **8e-I** e **8e-II**.

Composto	Estrutura molecular	Interação	ρ_{INT}	$G_{\text{AI}(x\cdots y)}^a$
8a		$\text{CH}\cdots\pi$ $\text{CH}\cdots\pi$	0,01553 0,01553	-3,48 -3,48
8a·2H₂O		$\text{CH}\cdots\text{O}$ $\text{CH}\cdots\text{O}$ $\text{CH}\cdots\text{O}$ $\text{CH}\cdots\text{O}$	0.00879 0.01102 0.01118 0.01142	-1.92 -2.32 -2.55 -2.38

8b		CH...CH CH...O CH...O CH...π	0.0041 0.0081 0.0118 0.0137	-0.73 -1.76 -2.70 -2.97
8e-I		CH...CH CH...O CH...O CH...O CH...O	0.00828 0.00864 0.00864 0.01725 0.01725	-1.66 -1.91 -1.91 -4.08 -4.08
8e-II		CH...O CH...O CH...O CH...O	0.00590 0.00590 0.01594 0.01594	-1.22 -1.22 -3.65 -3.65

$$^a G_{Al(x...y)} = (V/2) \times 627.5095$$

A partir dos dados da Tabela 24 podemos observar que os compostos que cristalizaram na forma linear, apresentaram diferentes interações intramoleculares. O composto **8a** apresentou apenas duas interações intramoleculares do tipo CH...π, entre a o carbono da carbonila e o *t*-butila, com energias de estabilização de -3,48 kcal mol⁻¹ cada. Já o composto **8a·2H₂O**, que cristalizou com água, apresentou quatro interações intramoleculares, sendo estas diferentes do composto **8a**, interações do tipo CH...O, entre o oxigênio da carbonila e *t*-butila, com energias entre -2 e -2,55 kcal mol⁻¹. Já o composto **8b**, apresentou uma interação CH...CH (entre o *t*-butila e o CH₂), duas interações CH...O (entre o oxigênio da carbonila e *t*-butila) e uma interação CH...π (entre a o carbono da carbonila e o *t*-butila), sendo esta última a interação com maior energia, de -2,97 kcal mol⁻¹. Outro composto que cristalizou na forma linear, foi o polimorfo **8e-II**, que também apresentou quatro interações intramoleculares do tipo CH...O (entre o oxigênio da carbonila e *t*-butila), como o composto **8a·2H₂O**. Essas interações apresentaram energias de -1,22 e -3,65 kcal mol⁻¹. Já o polimorfo **8e-I**, apresentou quatro interações intermoleculares, do tipo CH...O (entre o oxigênio da carbonila e *t*-butila) e uma CH...CH (entre as *t*-butilas). Desta forma, podemos destacar que na conformação curvada, duas ligações de hidrogênio do tipo CH...O apresentaram maior energia de interação, sendo de -4,08 kcal mol⁻¹ cada. Também, apenas o composto **8a** não apresentou ligação de hidrogênio

intramolecular do tipo CH...O, como os demais compostos. Essas ligações de hidrogênio também foram destacadas nos precursores dos bis-*t*-butilpirazóis, nos pirazóis-*1,5*.

No estudo teórico da estabilidade dos confôrmeros, foi visto que a conformação curvada era mais estável que a linear (nos dois regioisômeros de bis-*t*-butilpirazóis). Relacionando essa informação com os dados da análise de QTAIM, obtidos a partir da estrutura de raios X dos compostos que apresentaram a conformação curvada (**8c-d** e **8e-I**), é possível destacar que essa maior estabilidade obtida no estudo teórico está relacionado as interações intramoleculares. A conformação curvada apresentou quatro interações intramoleculares do tipo CH...O com altas energias, e que auxilia na estabilização da molécula (ver Tabela 24, composto **8e-I**). Para justificar a conformação adotada no estado sólido por uma estrutura, necessita-se também explorar a influência do empacotamento cristalino, no estudo supramolecular desses compostos.

De um modo geral, o estudo molecular revelou que os regioisômeros dos *1,3*- e *1,5*-bis-*t*-butilpirazóis apresentaram um alto grau de flexibilidade, que pode levar a diferentes conformações, como no caso dos regioisômeros-*1,5*, que obteve tanto a conformação linear quanto a curvada.

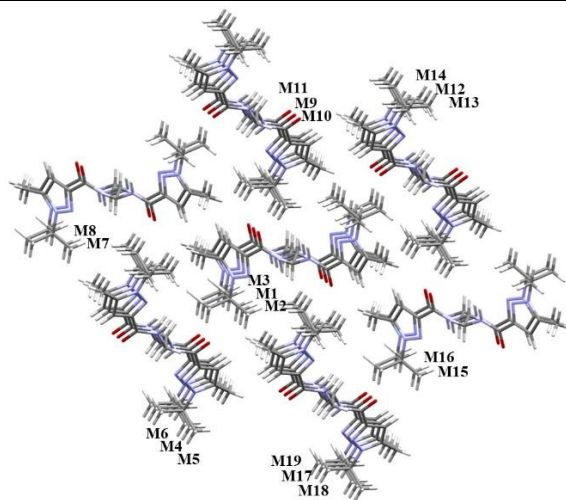
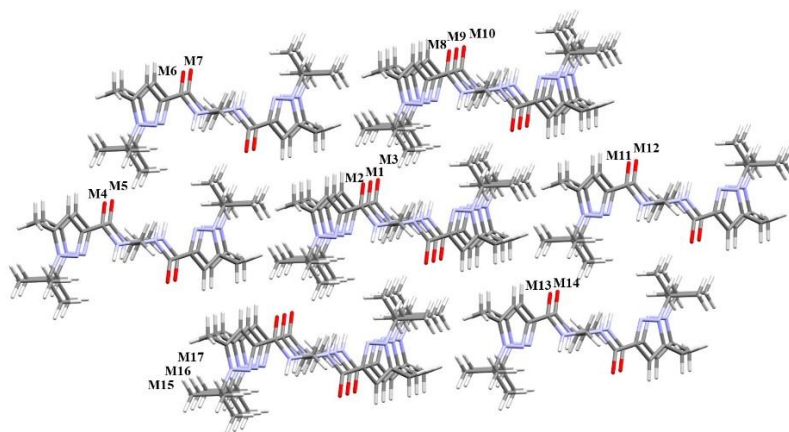
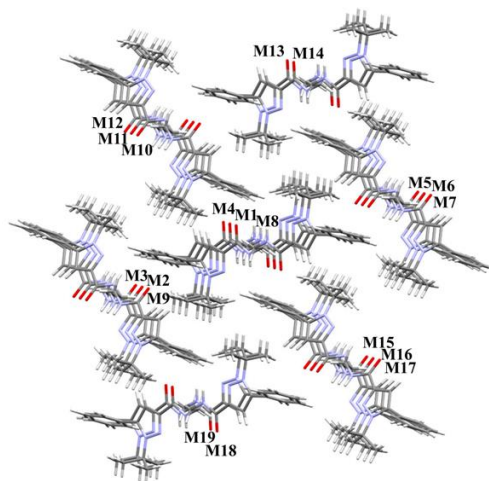
3.3.3 Estudo supramolecular dos compostos 7-8.

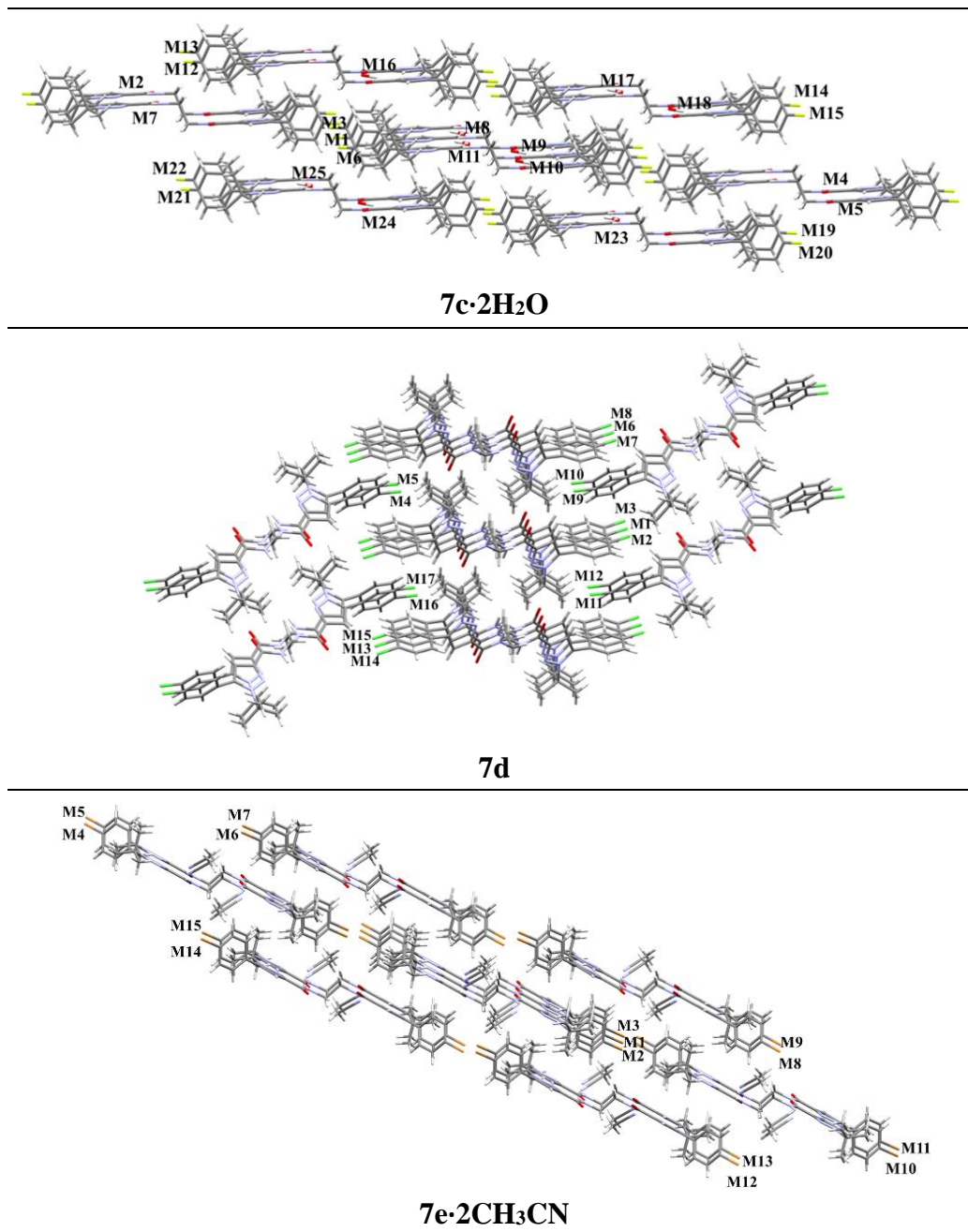
Caracterizadas as possíveis conformações para os bis-*t*-butilpirazóis regioisoméricas por técnicas experimentais e cálculos de mecânica quântica, um estudo supramolecular dos compostos cristalizados **7-8** foi realizado. Para melhor discussão das séries dos bis-*t*-butilpirazóis, primeiramente será apresentado os resultados dos compostos **7a-e** e depois os compostos **8a-e**.

Inicialmente foi determinado o número de coordenação molecular (NCM) dos compostos **7a-e** utilizando o programa TOPOS, através das áreas de contato, utilizando o cluster supramolecular como demarcação do estudo. O NCM para os *1,3*-bis-*t*-butilpirazóis **7a-e** está disponível na Tabela 25 e as imagens dos clusters supramoleculares bem como a numeração das moléculas encontram-se na Figura 52.

Tabela 25. Número de coordenação molecular para os compostos **7a-e**.

Composto	NCM	Composto	NCM
7a-I	18	7c-2H₂O	24 (14:10)
7a-II	16	7d	16
7b	18	7e-2CH₃CN	14

Figura 52. Clusters supramoleculares dos compostos **7a-e**.**7a-I****7a-II****7b**



A área de contato para cada dímero do cluster, bem como os códigos de simetria de cada molécula, foram determinados e encontram-se nas Tabela 26 e Tabela 27 para os compostos **7a·I** e **7a·II**, e demais compostos **7b-e** no Anexo 6. A energia de interação de cada dímero ($G_{M1 \cdots MN}$), entre a molécula central e suas vizinhas, foi obtida a partir de cálculos *single point*, através das geometrias obtidas a partir da difração de raios X, por meio de cálculos DFT, com o nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ e correção de sobreposição de bases através o método *counterpoise*. O somatório das energias de estabilização dos dímeros fornece a energia total de interação do cluster (G_{cluster}). Nas Tabela 26 e Tabela 27 estão dispostas as energias de estabilização para os compostos **7a·I** e **7a·II**, e para os demais compostos **7b-e** no Anexo 6. Os

valores totais de área de contato e energia de estabilização para os polimorfos do composto **7a** são apresentados para uma melhor compreensão da formação desses cristais. Os dados supramoleculares, foram normalizados pelo NCM, permitindo a comparação entre os diferentes clusters, como mencionado na revisão da literatura (MARTINS et al., 2014, 2018). Estes dados estão apresentados juntos com os dados de área de contato e energia de interação para cada composto da série **7a-e**. Normalizados os dados, cada dímero foi classificado conforme o tipo de interação, que foram determinados conforme o artigo publicado Martins e col. no ano de 2014 (MARTINS et al., 2014), e também estão descritos na revisão da literatura.

Tabela 26. Dados supramoleculares do composto **7a-I**. Principais dímeros estão destacados em azul e laranja.

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}$ ^b	$G_{M1...MN}$ ^c	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo interação
M1...M2	1+x, y, z	89.12	-15.92	3.07	2.93	II
M1...M3	-1+x, y, z	89.12	-15.92	3.07	2.93	II
M1...M4	1-x, 1/2+y, 1.5-z	35.67	-7.18	1.23	1.32	III
M1...M5	2-x, 1/2+y, 1.5-z	16.94	-3.18	0.58	0.59	III
M1...M6	-x, 1/2+y, 1.5-z	17.80	-2.11	0.61	0.39	III
M1...M7	-1+x, 1+y, z	20.54	-6.49	0.71	1.20	III
M1...M8	-2+x, 1+y, z	11.17	-1.51	0.38	0.28	III
M1...M9	1+x, 1.5-y, -1/2+z	35.67	-7.18	1.23	1.32	III
M1...M10	2+x, 1.5-y, -1/2+z	17.80	-2.11	0.61	0.39	III
M1...M11	x, 1.5-y, -1/2+z	16.94	-3.18	0.58	0.59	III
M1...M12	1+x, 1/2-y, -1/2+z	35.67	-7.18	1.23	1.32	III
M1...M13	2+x, 1/2-y, -1/2+z	17.80	-2.11	0.61	0.39	III
M1...M14	x, 1/2-y, -1/2+z	16.94	-3.18	0.58	0.59	III
M1...M15	2+x, -1+y, z	11.17	-1.51	0.38	0.28	III
M1...M16	1+x, -1+y, z	20.54	-6.49	0.71	1.20	III
M1...M17	-1+x, 1/2-y, 1/2+z	35.67	-7.18	1.23	1.32	III
M1...M18	x, 1/2-y, 1/2+z	16.94	-3.18	0.58	0.59	III
M1...M19	-2+x, 1/2-y, 1/2+z	17.8	-2.11	0.61	0.39	III
Total		523.30	-97.71	18	18	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 27. Dados supramoleculares do composto **7a-II**. Principais dímeros estão destacados em azul e laranja.

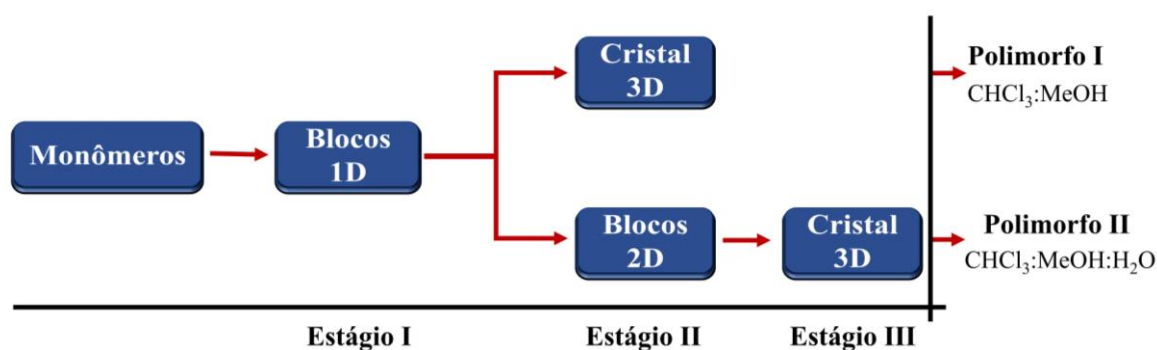
Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	1+x, y, z	88.53	-16.77	2.70	2.74	II
M1...M3	-1+x, y, z	88.53	-16.77	2.70	2.74	II
M1...M4	-1+x,1+y, -1+z	21.48	-2.40	0.65	0.39	III
M1...M5	-2+x,1+y, -1+z	28.16	-4.87	0.86	0.80	III
M1...M6	-1+x, y, -1+z	7.78	-1.11	0.69	0.18	III
M1...M7	-2+x, y, -1+z	22.55	-6.35	0.24	1.04	III
M1...M8	2+x, -1+y, z	29,76	-4.50	0.34	0.74	III
M1...M9	1+x, -1+y, z	52.98	-10.56	1.62	1.73	II
M1...M10	x, -1+y, z	11,14	-2.33	0.91	0.38	III
M1...M11	2+x, -1+y,1+z	28.16	-4.87	0.86	0.80	III
M1...M12	1+x, -1+y,1+z	21.48	-2.58	0.65	0.42	III
M1...M13	2+x, y,1+z	22.55	-6.41	0.24	1.05	III
M1...M14	1+x, y,1+z	7.78	-1.17	0.69	0.19	III
M1...M15	x,1+y, z	11,14	-2.33	0.91	0.38	III
M1...M16	-1+x,1+y, z	52.98	-10.33	1.62	1.69	II
M1...M17	-2+x,1+y, z	29,76	-4.50	0.34	0.74	III
Total		524.76	-97.84	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Analisando os dados das tabelas acima, foi possível observar que os polímeros **7a-I** e **7a-II** apresentaram área de contato e energia de estabilização do cluster supramolecular muito próximas, sendo de 523.30 Å² e -97.71 kcal mol⁻¹ e 524,76 e -97,84 kcal mol⁻¹, respectivamente. É importante mencionar que os clusters desses compostos apresentaram um empacotamento cristalino diferente (ver Figura 52) e também, o polímero **7a-I** apresentou duas moléculas a mais no cluster supramolecular, e mesmo assim as energias totais dos clusters dos polímeros foram próximas. Analisando os dados das Tabela 26 e Tabela 27 foi observado que os dois polímeros apresentaram dois dímeros com maior energia de estabilização, sendo de -15.92 kcal mol⁻¹ (**7a-I**) e -16,77 kcal mol⁻¹ (**7a-II**). Esses dímeros representam uma energia de 32% (**7a-I**) e 34% (**7a-II**) da energia total do cluster, e são caracterizados como interações do tipo II (quando apresentam grande área de contato e energia de estabilização). Entretanto é nos próximos dímeros com maior energia de estabilização que os polímeros se diferem. O polímero **7a-I** apresentou quatro dímeros energéticos, dímeros M1...M9, M1...M12, M1...M17 e M1...M4, que representam uma energia total de aproximadamente 30%. Já o polímero **7a-II** apresentou somente dois dímeros com maior energia de estabilização, dímeros M1...M9 e M1...M16, que juntos representam aproximadamente 21% da energia de estabilização total do cluster. Assim, é nesse ponto que podemos sugerir que ocorreu uma diferenciação na

cristalização desses compostos, como pode ser visto na Figura 53. Os primeiros dímeros se formam, entretanto, devido as condições do meio que apresenta água, os dímeros posteriores se organizam de maneira distinta, levando a formação dos polimorfos. Esses compostos são conhecidos como polimorfos de empacotamento, onde a conformação da molécula adotada no estado sólido é a mesma (como visto no estudo da similaridade molecular), entretanto o empacotamento cristalino é diferente. Martins e col. (MARTINS et al., 2016) relataram esse tipo de polimorfismo, onde um macrociclo de 18 membros cristalizou em três empacotamentos cristalinos diferentes, onde as principais interações intermoleculares são do tipo $H\cdots H$, $H\cdots\pi$ e empilhamento $\pi\cdots\pi$. Por outro lado, Jha e col., (JHA et al., 2016) relataram a obtenção de três polimorfos isoestruturais do composto (Z)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-nitrofenil)acrilonitrila, onde observaram semelhanças bidimensionais e tridimensionais dos polimorfos utilizando o programa XPac 2.0 (GELBRICH; HURSTHOUSE, 2005). Um estudo mais aprofundado em relação a cristalização dos polimorfos **7a·I** e **7a·II** será abordado mais adiante, no mecanismo de cristalização.

Figura 53. Representação da formação dos polimorfos **7a·I** e **7a·II**



Os principais dímeros com maior energia de estabilização para os compostos **7b-e** estão apresentados na Tabela 28, e demais dados estão disponíveis no Anexo 6. Analisando os dados da Tabela 28 para o composto **7b** (substituinte Ph), verifica-se um comportamento semelhante ao composto **7a·I** em relação aos dímeros com maior energia de estabilização. Esses dois compostos apresentaram clusters semelhantes (ver Figura 52), e também, cristalizaram no mesmo grupo espacial ($P2_1/c$).

Os dímeros com maior energia de estabilização para o composto **7b**, M1 \cdots M4 e M1 \cdots M8, apresentaram uma energia de $-20,31 \text{ kcal mol}^{-1}$, que representa 35% da energia de estabilização total do cluster supramolecular (representados em azul na Tabela 28). Já os

próximos dímeros com maior energia de estabilização, M1...M5, M1...M6, M1...M9, M1...M10, M1...M11, M1...M15 e M1...M16 (ver Tabela 28), representam 54% da energia do cluster, que junto com os primeiros dímeros somam 89%, o que mostra uma concentração maior de energia do cluster nesses 9 dímeros. Assim, podemos sugerir que esses dímeros que irão direcionar a formação do cristal.

O composto **7c·2H₂O** cristalizou com duas moléculas de água na cela unitária. O cluster para esse composto foi gerado utilizando a estrutura de bis-*t*-butilpirazóis como molécula central. Assim, os dímeros com maior energia de estabilização M1...M5 e M1...M22 apresentaram uma energia de -12,02 kcal mol⁻¹, que representam uma energia total de 20% da energia do cluster, e que são dímeros entre duas moléculas de bis-*t*-butilpirazol (representados em azul na Tabela 28). Os próximos dímeros com maior energia de estabilização também são formados por dímeros de bis-*t*-butilpirazóis, M1...M12, M1...M19, M1...M14, M1...M21, M1...M3 e M1...M6 e representam 46% da energia de estabilização total do cluster. Dos dímeros formados entre o bis-*t*-butilpirazol e água que estão presentes nesse cluster, dois apresentaram energias de -5,36 kcal mol⁻¹, M1...M9 e M1...M11 (ver Anexo 6). Esses dímeros não foram considerados nas primeiras hierarquias pois a molécula de água é pequena e apresenta poucas interações com o bis-*t*-butilpirazol, se relacionarmos essa situação a duas moléculas de bis-*t*-butilpirazóis, que são estruturas bem maiores e podem apresentar maiores áreas de contato e energia de estabilização.

O composto **7d** apresentou um cluster semelhante ao cluster do polimorfo **7a-II**. Esse sistema apresentou dois dímeros com maior energia de estabilização, dímero M1...M2 e M1...M3, com energias de -23,17 kcal mol⁻¹ cada, que ao total representam 37% da energia total do cluster (representados em azul na Tabela 28). Os próximos dímeros com maior energia de estabilização correspondem aos dímeros M1...M6 e M1...M13, com energias de -11,79 kcal mol⁻¹, que representam uma energia de 20% da energia do cluster. Assim, somente esses quatro pares de dímeros já representam 57% da energia do cluster, que sugere um direcionamento da cristalização desse composto e da importância desses dímeros.

Tabela 28. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos **7b-e**.

Dímero	Composto							
	7b		7c·2H₂O		7d		7e·2CH₃CN	
	G _{M1...MN} ^a	NG _{M1...MN}	G _{M1...MN} ^a	NG _{M1...MN}	G _{M1...MN} ^a	NG _{M1...MN}	G _{M1...MN} ^a	NG _{M1...MN}
M1...M2	-8.06	1.25	-4.84	0.95	-23.17	3.01	-23.42	1.99
M1...M3	-1.74	0.27	-8.52	1.67	-23.17	3.01	-23.42	1.99
M1...M4	-20.31	3.14	-0.45	0.09	-3.61	0.47	-1.85	0.16
M1...M5	-7.61	1,18	-5.08	1.00	-5.46	0.71	-1.86	0.16
M1...M6	-8.09	1.25	-8.52	1.67	-11.79	1.53	-6.39	0.54
M1...M7	-1,76	0,27	-0.01	0.00	-1.62	0.21	-20.95	1.78
M1...M8	-20.31	3.14	-1.11	0.22	-6.92	0.90	-19.09	1.62
M1...M9	-7,59	1,17	-5.36	1.05	-5.46	0.71	-8.88	0.75
M1...M10	-7,61	1,18	-1.11	0.22	-3.61	0.47	-1.84	0.16
M1...M11	-8.08	1.25	-5.36	1.05	-5.46	0.71	-1.84	0.16
M1...M12	-1.76	0.27	-9.95	1.96	-3.61	0.47	-6.37	0.54
M1...M13	-0.52	0.08	-7.44	1.46	-11.79	1.53	-20.92	1.78
M1...M14	-2.49	0.39	-9.71	1.91	-6.92	0.90	-19.09	1.62
M1...M15	-7,59	1,17	-12.02	2.36	-1.62	0.21	-8.90	0.76
M1...M16	-8.06	1.25	-0.47	0.09	-3.61	0.47	-	-
M1...M19	-2.49	0,39	-9,95	1,96	-	-	-	-
M1...M21	-	-	-9,71	1,91	-	-	-	-
M1...M22	-	-	-12,02	2,36	-	-	-	-
Total	-116,34	18	-122,09	24	-123,29	16	-164,81	14

^a kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

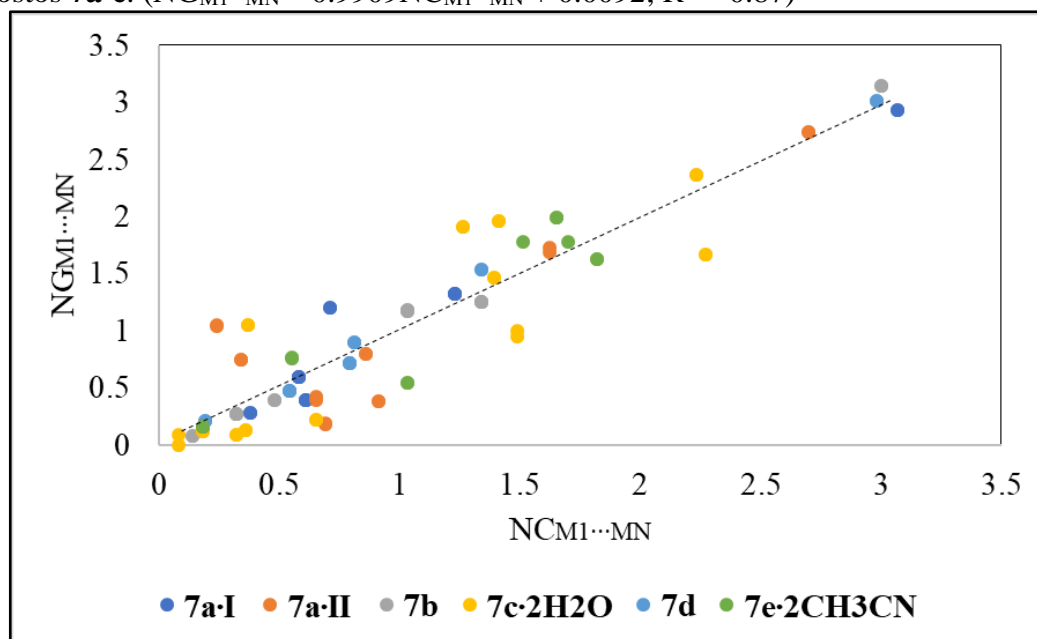
Para o composto **7e·2CH₃CN**, foram construídos dois clusters supramoleculares, um considerando o bis-*t*-butilpirazol como M1 e outro cluster considerando como M1 o bis-*t*-butilpirazol mais duas moléculas de CH₃CN. Assim, optou-se por trabalhar os dados do cluster supramolecular considerando a M1 com duas moléculas de solvente, por apresentar uma melhor coerência nos dados para compreender o mecanismo de cristalização desse sistema complexo. Na Tabela 28 está apresentado os dímeros com maior energia de estabilização do cluster supramolecular. Os dímeros M1...M2/M3, apresentaram uma energia de -23,42 kcal mol⁻¹, que juntos representam 28% da energia do cluster. Os próximos dímeros com maior energia de estabilização M1...M7, M1...M13, M1...M14 e M1...M8 representam 48% da energia total do cluster supramolecular. Isso nos mostra que a energia do cluster está distribuída nos 6 primeiros dímeros com maior energia de estabilização, e que sugerem direcionar a cristalização desses compostos. A importância de considerar o solvente junto para construir o cluster ficará mais evidente quando abordado o mecanismo de cristalização desse composto.

Uma correlação dos dados supramoleculares pode ser realizada entre a área de contato e energia de estabilização, que segundo Blatov (BLATOV, 2004) esta correlação deve ser

linear. Portanto, quanto maior a área de contato maior a energia de estabilização. Assim, na Figura 54 é possível observar essa tendência para os compostos **7a-e**, de modo que os dados apresentaram uma boa correlação de $R = 0,932$.

Os compostos **7a-e** apresentaram dois dímeros com maior energia de estabilização, sugerindo a formação de empilhamentos no primeiro estágio da cristalização. Esses dímeros são caracterizados, segundo Martins e col.,(MARTINS et al., 2014) como interações do Tipo II (quando apresentam grande área de contato e energia de estabilização), e conseqüentemente, apresentam uma maior quantidade de interações intermoleculares. O que diferencia esses sistemas são as próximas etapas da cristalização, após o empilhamento inicial, que pode levar direto ao cristal tridimensional ou fragmentar em mais estágios da cristalização, que posteriormente leva a formação do cristal.

Figura 54. Correlação entre área de contato e energia de estabilização normalizadas dos compostos **7a-e**. ($NG_{M1...MN} = 0.9909NC_{M1...MN} + 0.0092$; $R^2 = 0.87$)



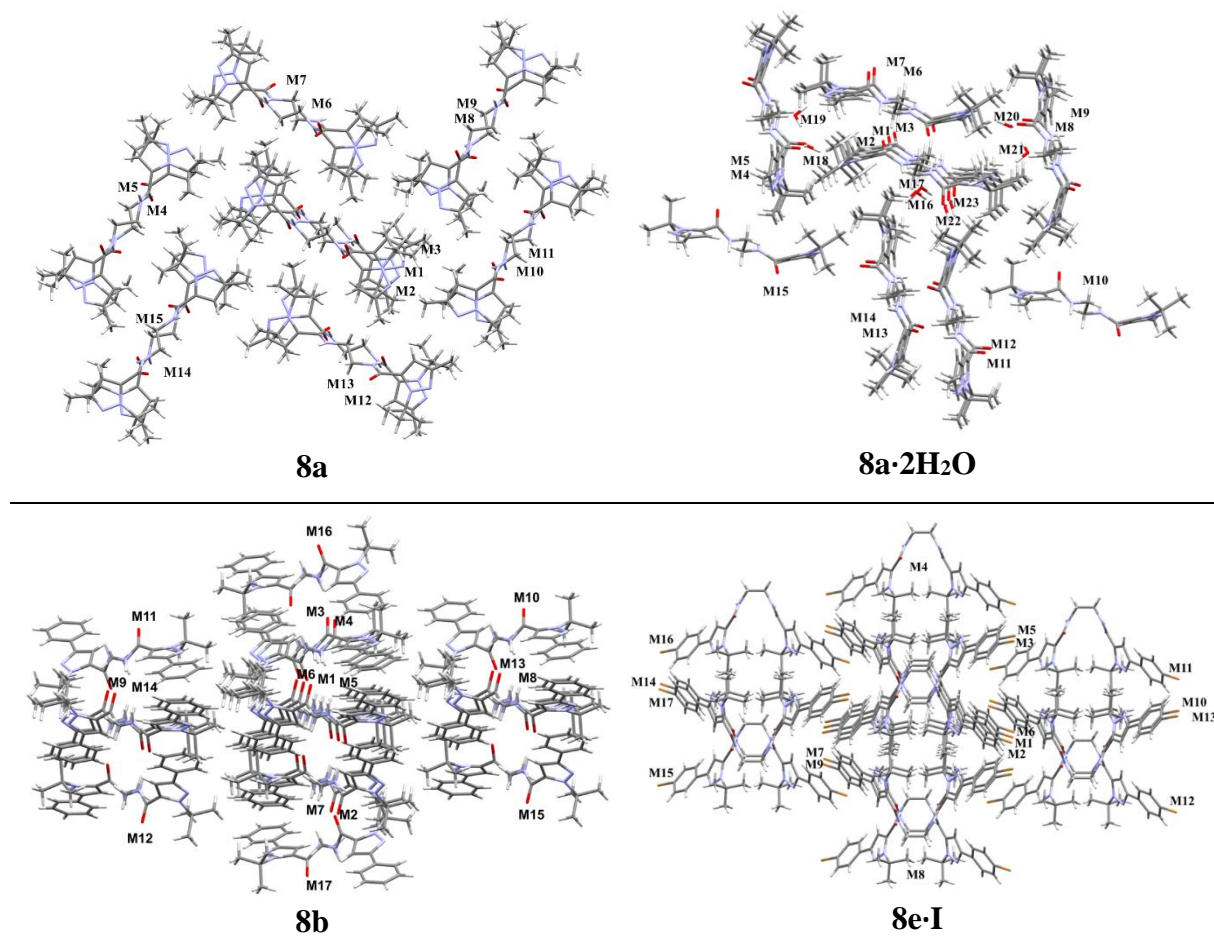
Realizado o estudo do cluster supramolecular para os compostos **7a-e**, a mesma abordagem foi realizada para os compostos **8a-e**. Desta forma, foram determinados o número de coordenação molecular (NCM) dos compostos **8a-e** que estão descritos na Tabela 29. Também, as imagens dos clusters supramoleculares com a numeração das moléculas para os compostos **8a-b** e **8e** encontram-se na Figura 55. As imagens dos clusters supramoleculares para os compostos **8c-d** estão no Anexo 6, pois esses apresentam cluster semelhante ao do composto **8e-I**.

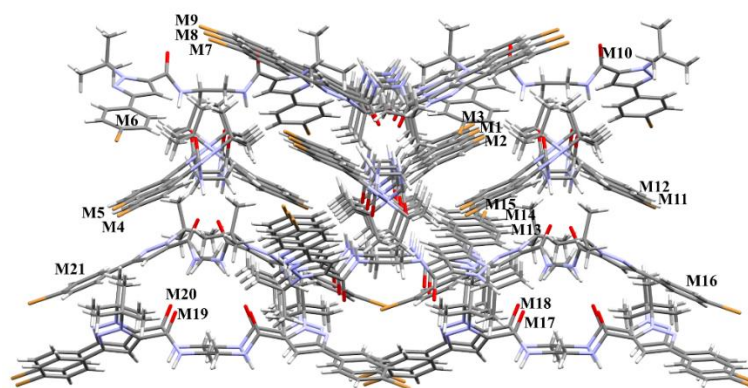
O composto **8a** apresentou duas moléculas na unidade assimétrica. No estudo da similaridade molecular, foi observado que as duas moléculas apresentam alta similaridade, com baixo valor RMS. Também, o dímero com maior energia de estabilização desse sistema, representa as duas moléculas da unidade assimétrica. Desta forma, apenas um cluster foi gerado para esse composto. O composto **8e-II** também apresentou duas moléculas na unidade assimétrica. Assim, para esse composto também foi gerado apenas um cluster supramolecular, pois o dímero com maior energia de estabilização também corresponde as duas moléculas da unidade assimétrica.

Tabela 29. Número de coordenação molecular para os compostos **8a-e**.

Composto	NCM	Composto	NCM
8a	14	8d	16
8a·2H₂O	22 (14 : 8 H ₂ O)	8e-I	16
8b	16	8e-II	20
8c	16		

Figura 55. Clusters supramoleculares para os compostos **8a-b** e **8e**.



**8e-II**

Determinado o cluster supramolecular dos compostos pelo programa TOPOS, as áreas de contato entre a molécula M1 e MN de cada dímero também foram obtidas. Assim, a área de contato para cada dímero do cluster bem como os códigos de simetria de cada molécula **8a-e**, encontram-se no Anexo 6. Determinados os dímeros de cada cluster, a energia de estabilização do dímero ($G_{M1\cdots MN}$), entre a molécula central e suas vizinhas, foram obtidas assim como realizado para os compostos anteriormente apresentados. Para uma melhor discussão dos dados energéticos, duas tabelas foram geradas com dados principais dos dímeros com maior energia de estabilização da série **8a-e**, de forma que os dados de todos os dímeros do cluster supramolecular estão no Anexo 6. Na Tabela 30 estão apresentados os dados principais de energia de estabilização e dados normalizados para os compostos **8a**, **8a·2H₂O** e **8b**, e na Tabela 31 os dados principais para os compostos **8c**, **8d**, **8e-I** e **8e-II**.

Tabela 30. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos **8a-b**.

Dímero	Composto					
	8a		8a·2H₂O		8b	
	$G_{M1\cdots MN}^a$	$NG_{M1\cdots MN}$	$G_{M1\cdots MN}^a$	$NG_{M1\cdots MN}$	$G_{M1\cdots MN}^a$	$NG_{M1\cdots MN}$
M1 \cdots M2	-26.61	3,70	-3.10	0.69	-9.53	1.26
M1 \cdots M3	-26.61	3,70	-3.10	0.69	-21.76	2.88
M1 \cdots M4	-2.87	0,40	-1.48	0.33	-21.76	2.88
M1 \cdots M5	-3.12	0,43	-5.26	1.18	-9.53	1.26
M1 \cdots M6	-5.98	0,83	-6.19	1.39	-4.29	0.57
M1 \cdots M7	-6.21	0,86	-23.92	5.36	-31.76	4.20
M1 \cdots M12	-6.21	0,86	-5.26	1.18	-2.16	0.29
M1 \cdots M13	-5.98	0,83	-3.93	0.88	-2.13	0.28
M1 \cdots M22	–	–	-9.58	2.15	–	–
Total	-100,59	14	-98,15	22	-120,89	16

^a kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

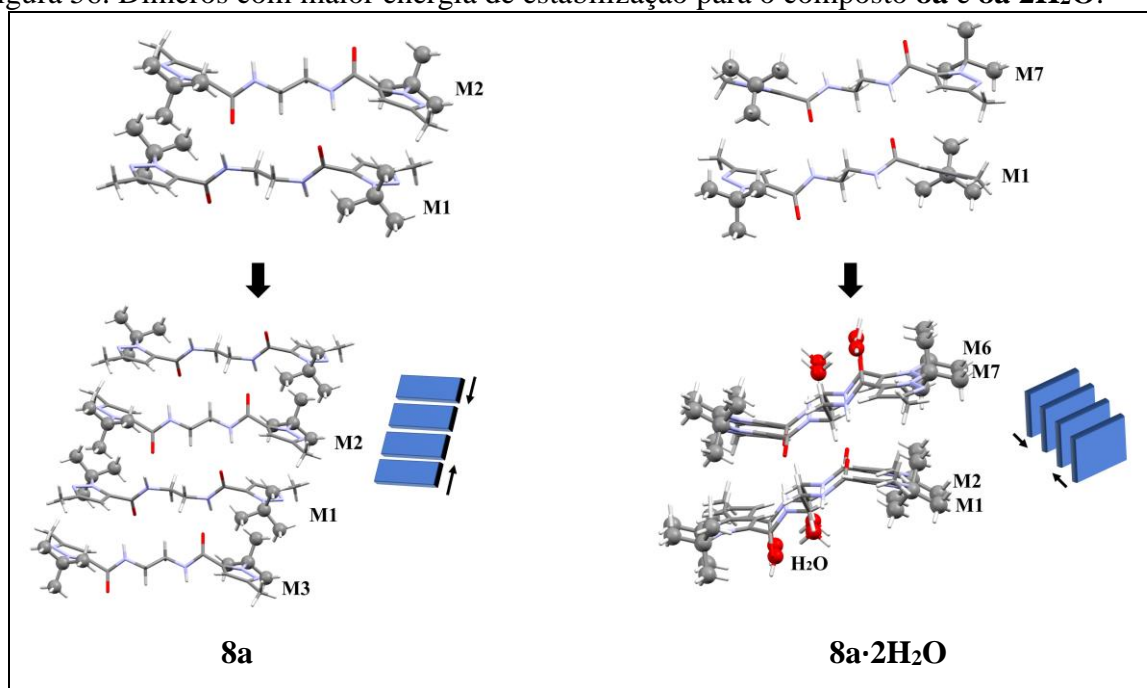
Os três compostos **8a**, **8a·2H₂O** e **8b** apresentaram a forma linear do 1,5-bis-*t*-butilpirazol, entretanto o comportamento supramolecular mostrou-se distinto. A partir da Tabela 30 podemos observar que apenas o composto **8a** apresentou dois dímeros com maior energia de estabilização, dímero M1···M2/ M3, que apresentam uma energia de -26,61 kcal mol⁻¹, e que juntos representam 53% da energia do cluster supramolecular. Isso nos sugere a importância desse dímero na cristalização desse composto, sendo que os 47% da energia do cluster restante é distribuída nos outros 12 dímeros que compõem o cluster supramolecular. Dos 12 dímeros restantes, quatro deles os dímeros M1···M6, M1···M7, M1···M12 e M1···M13, são os próximos dímeros com maior energia de estabilização, que correspondem a 24% da energia total do cluster. Assim, esses quatro dímeros, em conjunto com os dois dímeros com maior energia de estabilização, representam 77% da energia do cluster (destacados em azul e laranja na Tabela 30).

Os compostos **8a·2H₂O** e **8b** apresentam um dímero com maior energia de estabilização M1···M7, com energia de -23,92 e -31,76 kcal mol⁻¹, respectivamente. Esses dímeros representam uma energia total do cluster de 25% (**8a·2H₂O**) e 26% (**8b**). Os próximos dímeros com maior energia de estabilização para o composto **8a·2H₂O** e **8b** são os destacados em laranja na Tabela 30. Para o composto **8a·2H₂O** esses dois dímeros representam 16% da energia total do cluster, sendo que o dímero M1···M22 é o dímero da interação da M1 com uma molécula de água. Já para o composto **8b**, os próximos dímeros com maior energia de estabilização, M1···M2, M1···M3, M1···M4 e M1···M5, representam 52% da energia do cluster, o que mostra a importância desses dímeros para a formação do cristal.

O composto **8a** cristalizou na forma anidro e hidrato (composto **8a** e **8a·2H₂O**). O que podemos observar a partir do estudo do cluster supramolecular, é que o cluster anidro é -1,85 kcal mol⁻¹ mais estável que o cluster do hidrato, mostrando que a água não teve um papel tão significativo na energia total do cluster, mas sim no empacotamento dos dímeros. Assim, podemos supor que a presença da água apenas compensou a energia de estabilização nos sítios que ela ocupou, diminuindo algumas interações entre dímeros. Outro detalhe importante é em relação a formação do dímero com maior energia de estabilização para esses dois compostos M1···M2/M3 (**8a**) e M1···M7 (**8a·2H₂O**). Os dímeros com maior energia de estabilização são semelhantes, entretanto no composto **8a** os substituintes *t*-butila estão em lados contrários no dímero, e no composto **8a·2H₂O** estão posicionados no mesmo lado no dímero (Figura 56). Também, a aproximação dos dímeros com maior energia de estabilização ocorre de maneira diferente como mostra a Figura 56. Enquanto no composto **8a** são formadas fitas, no composto

8a·2H₂O ocorre empilhamento dos dímeros com maior energia de estabilização. Assim, podemos supor que essa mudança na formação do dímero com maior energia de estabilização permitiu: (i) a mudança da aproximação dos outros dímeros, mudando o empacotamento; (ii) e a presença de água no composto **8a·2H₂O**, que também permitiu a alteração do empacotamento cristalino. Um estudo mais detalhado do mecanismo de cristalização será discutido mais adiante nesta tese.

Figura 56. Dímeros com maior energia de estabilização para o composto **8a** e **8a·2H₂O**.



Os compostos **8c-d** e **8e-I** cristalizaram na forma curvada e o composto **8e-II** cristalizou na forma linear. Os compostos **8c-d** e **8e-I** apresentaram semelhança visual na distribuição tridimensional do cluster supramolecular. Também, esses três compostos apresentaram dois dímeros com maior energia de estabilização M1···M3 e M1···M5 (destacados em azul na Tabela 31), que apresentam cerca de $-23 \text{ kcal mol}^{-1}$ para cada dímero. Juntos esses dímeros representam aproximadamente 40% da energia total do cluster, o que mostra a grande importância desses dímeros na cristalização. A segunda hierarquia de dímeros com maior energia de estabilização, para os compostos **8c-d** correspondem aos dímeros M1···M7, M1···M9, M1···M10 e M1···M14 que juntos apresentam 41% da energia do cluster. O composto **8e-I** apresenta os dímeros M1···M7, M1···M9, M1···M10 e M1···M17 como a segunda hierarquia de dímeros com maior energia de estabilização, que representam 41% da energia do cluster. Esses seis dímeros

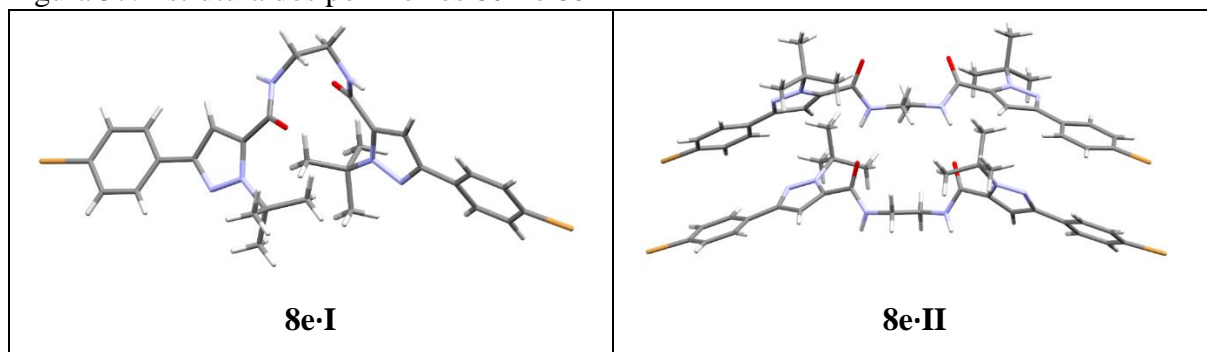
apresentados são os que compõem a maior parte da energia do cluster supramolecular, o que mostra a grande importância desses dímeros no processo de cristalização.

Tabela 31. Dados dos principais dímeros com maior energia de estabilização, destacados em azul e laranja, para os compostos **8c-e**.

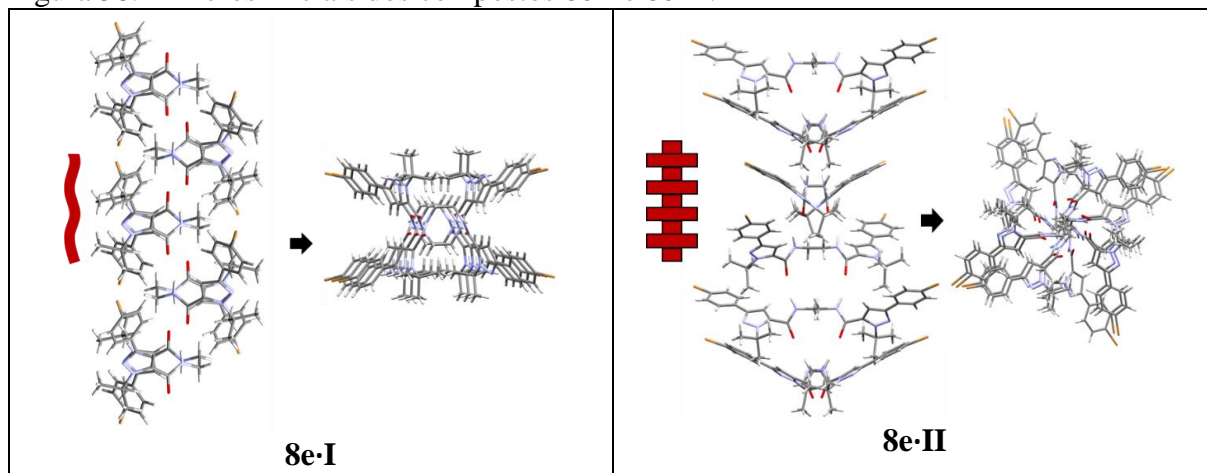
Dímero	Composto							
	8c		8d		8e-I		8e-II	
	$G_{M1\cdots MN}^c$	$NG_{M1\cdots MN}$	$G_{M1\cdots MN}^c$	$NG_{M1\cdots MN}$	$G_{M1\cdots MN}^c$	$NG_{M1\cdots MN}$	$G_{M1\cdots MN}^c$	$NG_{M1\cdots MN}$
M1...M3	-21,91	3,22	-23,21	3,27	-22,86	3,15	-2,85	0,48
M1...M4	-1,25	0,18	-1,32	0,19	-1,51	0,21	-9,42	1,54
M1...M5	-22,05	3,25	-23,22	3,27	-22,86	3,15	-0,12	0,02
M1...M6	-3,75	0,55	-4,19	0,59	-4,32	0,60	-11,73	1,91
M1...M7	-13,52	1,99	-13,70	1,93	-14,08	1,94	-2,50	0,41
M1...M8	-1,25	0,18	-1,32	0,19	-1,51	0,21	-24,46	3,99
M1...M9	-13,35	1,96	-13,70	1,93	-14,08	1,94	-2,50	0,41
M1...M10	-9,07	1,33	-9,68	1,36	-9,99	1,38	-11,73	1,91
M1...M12	-1,61	0,24	-1,53	0,22	-1,85	0,26	-9,42	1,54
M1...M14	-9,07	1,33	-9,68	1,36	-1,55	0,21	-29,86	4,87
M1...M17	-1,65	0,24	-1,60	0,23	-9,99	1,38	-0,89	0,14
Total	-108,73	16	-113,52	16	-116,02	16	-122,66	20

^a kcal mol⁻¹, energia de interação determinado usando o pacote Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

O composto **8e-II** apresentou uma estrutura conformacional diferente do composto **8e-I** no estado sólido, destacando-se como polimorfo conformacional (ver Figura 57). A estrutura **8e-II** cristalizou com duas moléculas na unidade assimétrica e as duas lineares. Já o composto **8e-I** cristalizou com uma molécula na unidade assimétrica e curvada (ver Figura 57). Assim, o cluster supramolecular obtido apresentou-se diferente, bem como o NCM. O cluster do polimorfo da forma curvada (**8e-I**) é 6,6 kcal mol⁻¹ menos estável que o polimorfo da forma linear (**8e-II**). O composto **8e-II**, diferentemente do composto **8e-I**, apresentou apenas um dímero com maior energia de estabilização, dímero M1...M14, com energia de -29,86 kcal mol⁻¹, que representa 24% da energia do cluster supramolecular. Esse composto apresentou um segundo dímero com alta energia, dímero M1...M8 de -24,46 kcal mol⁻¹, que representa 20% da energia total do cluster supramolecular. Esses dois dímeros mostram a importância dos mesmos na formação do cristal, que juntos representam quase a metade da energia total do cluster. Os próximos dímeros com maior energia de estabilização são M1...M4, M1...M6, M1...M10 e M1...M12 de modo que o somatório equivale a 34,5% da energia total do cluster, o que mostra a importância dos mesmos na formação do cristal.

Figura 57. Estrutura dos polimorfos **8e-I** e **8e-II**

A partir do estudo do cluster supramolecular para os polimorfos do composto **8e** foi observado que os dímeros com maior energia de estabilização direcionam a formação de fitas, entretanto a aproximação desses dímeros ocorre de forma distinta. Para o composto **8e-I**, devido ao seu arranjo conformacional na forma curvada, levou a formação de fitas lineares através da aproximação dos dímeros (ver Figura 58). Já o composto **8e-II**, que apresenta a forma linear, permitiu a formação de fitas, com dímeros intercalados apresentando um empacotamento em forma “cruz” (ver Figura 58). Além da mudança conformacional dos polimorfos, também ocorreu uma mudança na formação dos blocos 1D. Esses dois compostos foram cristalizados em estufa com temperatura controlada à 25 °C, entretanto o solvente de cristalização mudou. O composto **8e-I** foi cristalizado em CHCl₃:MeOH (9:1) e o composto **8e-II** em CHCl₃:MeOH:H₂O (8:1:1), ocasionando na formação de polimorfos e com possível influência desse meio para a formação do polimorfo **8e-II**.

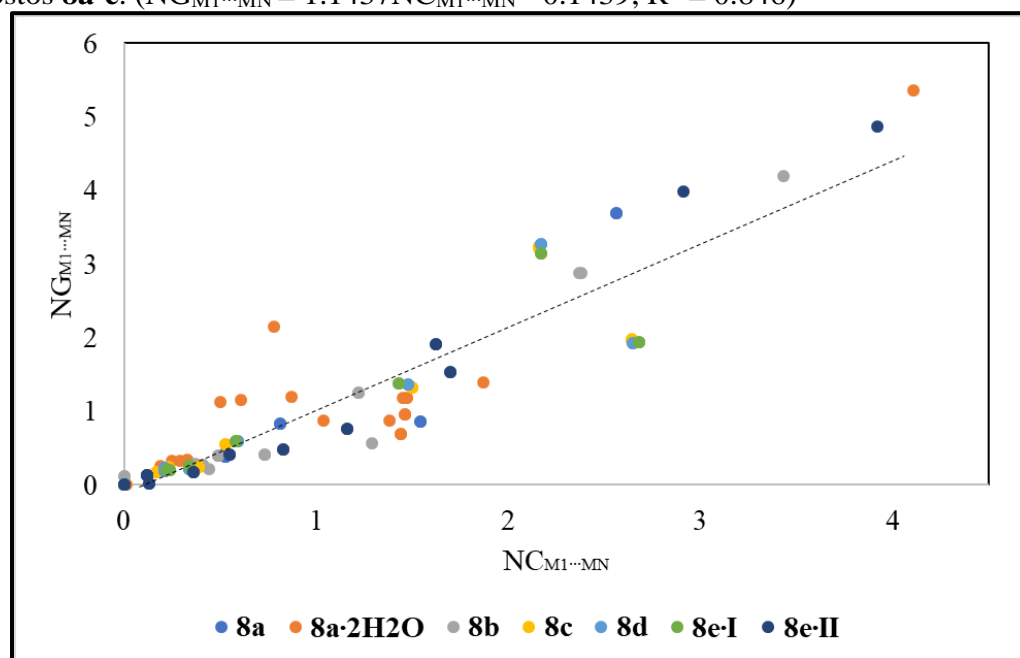
Figura 58. Dímeros iniciais dos compostos **8e-I** e **8e-II**.

A correlação dos dados obtidos através do cluster supramolecular, de área de contato e energia de estabilização, realizado para os compostos **7a-e** também foi realizado para os

compostos **8a-e**. Assim, na Figura 59 é possível observar uma linearidade nos dados, de forma que quanto maior a área de contato maior a energia de interação para os compostos **8a-e**, de modo que os dados apresentaram uma boa correlação de $R = 0,92$.

Os compostos **8a**, **8c**, **8d** e **8e-I**, apresentaram dois dímeros com maior energia de estabilização, o que sugere formação de fitas ou empilhamentos no primeiro estágio da cristalização. Já os compostos **8a-2H₂O** e **8b** apresentaram apenas um dímero com maior energia de estabilização, de modo que podemos supor que irão formar empilhamento desses dímeros. O composto **8e-II** apresentou dois dímeros com maior energia de estabilização, entretanto com energias diferentes. Porém, esses dois dímeros levam a formação da fita em forma de “cruz”, como foi visto anteriormente. Esses dímeros são caracterizados como interações do Tipo II (quando apresentam grande área de contato e energia de estabilização), e conseqüentemente, possibilitam uma maior quantidade de interações intermoleculares. Diferentemente da série dos *1,3-bis-t*-butilpirazóis, a série dos *1,5-bis-t*-butilpirazóis apresentaram diferentes estruturas conformacionais no estado sólido, o que levou a obtenção de clusters supramoleculares distintos.

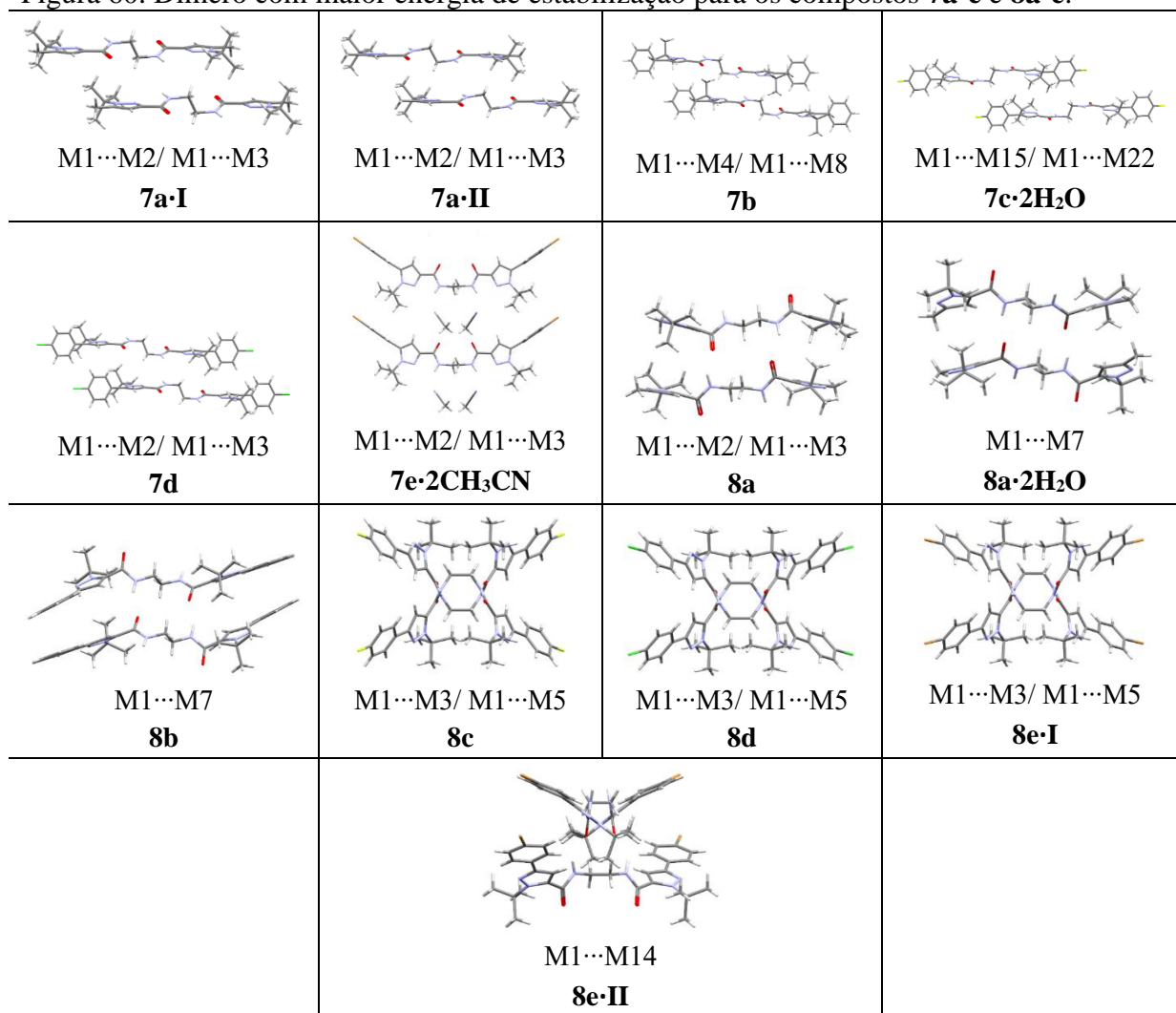
Figura 59. Correlação entre área de contato e energia de estabilização normalizadas dos compostos **8a-e**. ($NG_{M1...MN} = 1.1437NC_{M1...MN} - 0.1439$; $R^2 = 0.846$)



3.3.4 Estudo das interações intermoleculares e propostas de mecanismos de cristalização para os compostos 7-8.

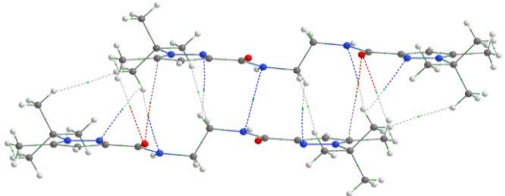
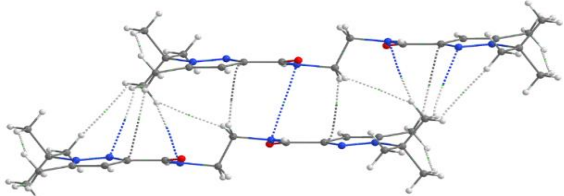
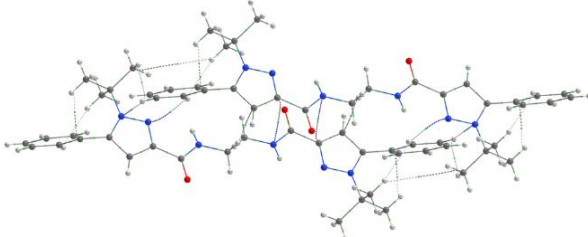
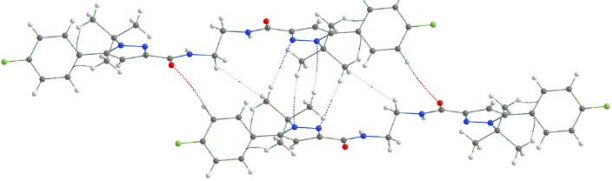
Após a determinação das áreas de contato e energia de estabilização dos cluster supramoleculares, é necessário analisar as interações entre dímeros com maior energia de estabilização para ajudar na compreensão das conformações adotados no estado sólido. Na série dos *1,3-bis-*t*-butilpirazóis*, os compostos **7a-d** apresentaram a mesma formação do dímero com maior energia de estabilização (Figura 60), sendo que o composto **7c·2H₂O** cristalizou como um hidrato. Já o composto **7e·2CH₃CN** cristalizou com a presença de acetonitrila como solvente, afetando a formação dos dímeros iniciais e também a conformação da estrutura. Na série dos *1,5-bis-*t*-butilpirazóis* dois tipos de conformações foram encontrados no estado sólido, a linear e a curvada, e também, o composto **8a·2H₂O** apresentou como hidrato. Assim, foi realiza uma investigação para saber quais as interações intermoleculares envolvidas nos dímeros com maior energia de estabilização.

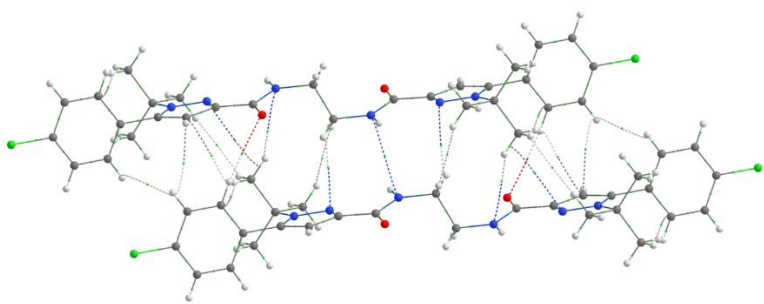
Figura 60. Dímero com maior energia de estabilização para os compostos **7a-e** e **8a-e**.



Para responder a essa pergunta, a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) foi utilizado para analisar as interações e compreender esses sistemas apresentados no estado sólido. Os dados de QTAIM serão correlacionados com as energias do dímero, obtido por cálculos de DFT. Portanto, cálculos de QTAIM foram realizados com o auxílio do programa AIMAL[®](KEITH, 2014), com funções de onda geradas no nível de teoria ω B97X-D/ccpVDZ, para os dímeros com maior energia de estabilização existentes nos regioisômeros **7a-e** e **8a-e**. Na Tabela 32 são apresentados os dados de QTAIM das interações com energia acima de -1 kcal mol⁻¹ para os compostos **7a-d**, e na Tabela 33 para o composto **7e**·2CH₃CN, os dados completos estão no anexo 4. Na Tabela 34 estão demonstrados os dados de QTAIM para os compostos **8a-e**, e dados totais no anexo 4.

Tabela 32. Dados principais de QTAIM para os compostos **7a-e**.

Composto e interações	Interação	ρ	G _{IA} ^a
 7a-I (M1...M2/ M1...M3)	CH...N	0.002697	-1.08
	CH...N	0.002697	-1.08
	CH...N	0.004114	-1.64
	CH...N	0.004114	-1.64
	N...N	0.004892	-1.96
	CH...N	0.005442	-2.18
	CH...N	0.005442	-2.18
 7a-II (M1...M2/ M1...M3)	CH...N	0.002995	-1.30
	CH...N	0.002995	-1.30
	CH...N	0.003021	-1.31
	CH...N	0.003021	-1.31
	N...N	0.003837	-1.66
	CH... π	0.005564	-2.41
	CH... π	0.005564	-2.41
 7b (M1...M4/ M1...M8)	CH...N	0.003154	-1.62
	CH...N	0.003154	-1.62
	CH...N	0.004303	-2.21
	CH...N	0.004303	-2.21
	π hole... π	0.004647	-2.38
	π hole... π	0.004648	-2.38
	CH... π	0.005241	-2.69
	CH... π	0.005241	-2.69
 7c·2H₂O (M1...M15/ M1...M22)	CH...CH	0.001975	-1.25
	CH...CH	0.001976	-1.25
	CH...N	0.002319	-1.47
	CH...N	0.00232	-1.47
	CH...N	0.004998	-3.16
	CH...N	0.004998	-3.16

 <p style="text-align: center;">7d (M1...M2/ M1...M3)</p>	CH... π	0.00433	-1.39
	CH... π	0.00433	-1.39
	N... π	0.004641	-1.49
	N... π	0.004642	-1.49
	CH...O	0.004835	-1.56
	CH...O	0.004836	-1.56
	CH...N	0.005011	-1.61
	CH...N	0.005011	-1.61
	CH...N	0.005721	-1.84
	CH...N	0.005722	-1.84
	N...N	0.00594	-1.91

$${}^a G_{AI} = [(\rho_{int} \div \rho_{total}) \times G_{d\u00edmero}] \text{ em kcal mol}^{-1}.$$

Atrav\u00e9s do estudo das intera\u00e7\u00f5es intermoleculares para os d\u00edmeros com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o foi poss\u00edvel observar que os d\u00edmeros interagem por mais de um caminho de intera\u00e7\u00e3o nos compostos **7a-d**. Tamb\u00e9m, n\u00e3o foram observadas intera\u00e7\u00f5es do tipo liga\u00e7\u00e3o de hidrog\u00eanio (NH...O) nesses d\u00edmeros, o que poderia ser esperado devido \u00e0 presen\u00e7a de grupamentos amida nos compostos, somente liga\u00e7\u00f5es de hidrog\u00eanio do tipo CH...O e CH...N, sendo que a intera\u00e7\u00e3o do tipo CH...N foi observado nos compostos **7a-d**. \u00c9 importante mencionar que os bis-*t*-butilpiraz\u00f3is dessa tese apresentam s\u00edtios doadores e aceptores de liga\u00e7\u00e3o de hidrog\u00eanio. A forma\u00e7\u00e3o da liga\u00e7\u00e3o de hidrog\u00eanio do tipo NH...O pode n\u00e3o ter sido formada devido a posi\u00e7\u00e3o do *terc*-butila, que impede a aproxima\u00e7\u00e3o de duas mol\u00e9culas para formar um d\u00edmero por esse tipo de intera\u00e7\u00e3o. Assim, a aproxima\u00e7\u00e3o por empilhamento \u00e9 favorecida, o que leva a formar outros tipos de intera\u00e7\u00f5es.

A forma\u00e7\u00e3o do d\u00edmero **7a-II** apresentou-se um pouco deslocado em rela\u00e7\u00e3o ao polimorfo **7a-I**, o que levou a forma\u00e7\u00e3o das intera\u00e7\u00f5es com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o do tipo CH... π (-2,41 kcal mol⁻¹) entre o C3 do anel do pirazol e o CH₂. J\u00e1 o polimorfo **7a-I** apresentou duas intera\u00e7\u00f5es com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o do tipo CH...N (-2,18 kcal mol⁻¹) entre o N2 do pirazol e o grupo CH₂. O composto **7b** apresentou intera\u00e7\u00f5es mais similares ao composto **7a-II**, sendo duas intera\u00e7\u00f5es intermoleculares com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o do tipo CH... π (-2,69 kcal mol⁻¹) entre o C4 do pirazol e o grupo CH₂. Entretanto, o composto **7b** foi o \u00fanico que apresentou duas intera\u00e7\u00f5es do tipo π hole... π (-2,38 kcal mol⁻¹) entre os pares de el\u00e9trons do N32 e o C3 do pirazol.

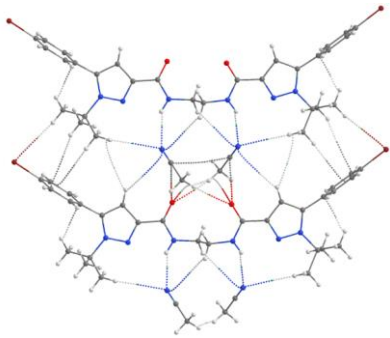
O composto **7c-2H₂O** apresentou um maior deslocamento entre as mol\u00e9culas, de modo que esse d\u00edmero faz intera\u00e7\u00f5es intermoleculares com metade da mol\u00e9cula. Esse d\u00edmero apresentou poucas intera\u00e7\u00f5es, entretanto com energias um pouco mais elevadas, em rela\u00e7\u00e3o aos demais compostos. As duas intera\u00e7\u00f5es com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o correspondem as

interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{N}$ ($-3,16 \text{ kcal mol}^{-1}$) entre o N2 do pirazol e a metila do grupo *terc*-butila. Esse dímero também apresentou outras duas interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{N}$ com uma energia de $-1,47 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada, entre o N1 do pirazol e a metila do grupo *terc*-butila. Assim, podemos supor, que esse deslocamento da molécula para formar o dímero, possibilitou a permanência da água para a formação do cristal. Essa explicação ficará mais clara quando for mostrado o estudo do mecanismo de cristalização dos compostos.

O composto **7d** apresentou mais caminhos de interação entre as moléculas do dímero com maior energia de estabilização, e conseqüentemente maior área de contato ($128,07 \text{ \AA}^2$). A energia do dímero está distribuída nos 19 caminhos de interações intermoleculares, que conseqüentemente leva a interações com baixa energia de estabilização, sendo a interação do tipo $\text{N}\cdots\text{N}$ com maior energia de estabilização ($-1,91 \text{ kcal mol}^{-1}$), que é formada pelos N32 da amida. Esse dímero também apresentou quatro interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{N}$, duas com energias de $-1,84 \text{ kcal mol}^{-1}$ e duas com energias de $-1,61 \text{ kcal mol}^{-1}$, entre o N2 e o grupo CH_2 , e entre o grupo *terc*-butila e o N32, respectivamente.

Analisando os dados da Tabela 33 foi possível observar que devido a presença de duas moléculas de solvente, as principais interações entre as moléculas de bis-*t*-butilpirazóis estão localizadas entre o grupamento *terc*-butila e o grupamento fenila. Entretanto, as interações com maior energia de estabilização estão localizadas entre a acetonitrila e ao grupo carbonila do bis-*t*-butilpirazol, apresentando quatro interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$, duas com energias de $-2,61 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada e duas com energias de $-2,49 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada, duas interações do tipo $\text{O}\cdots\pi$ com energias de $-2,45 \text{ kcal mol}^{-1}$. Assim, as interações entre os bis-*t*-butilpirazóis correspondem as interações com energias inferiores a -2 kcal mol^{-1} , o que ajuda na hipótese que de a acetonitrila está presente desde o início da cristalização. Já no caso do composto **7c**·**2H₂O** não há evidências nem topológicas e nem energéticas de que a água está presente na primeira etapa de formação dos dímeros.

Tabela 33. Dados principais de QTAIM para os compostos **7e**·**2CH₃CN**

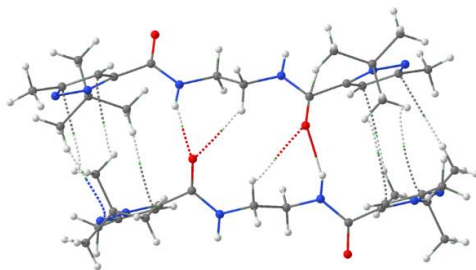
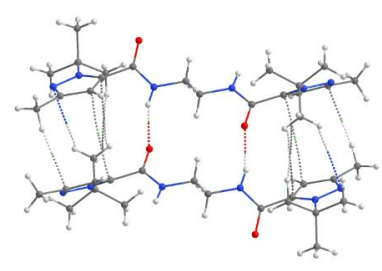
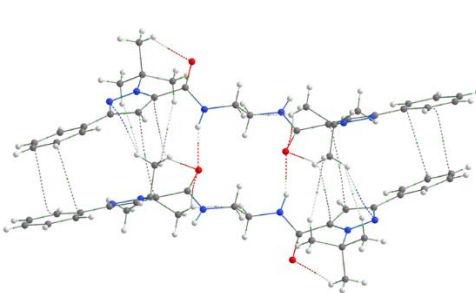
Composto e QTAIM	Interação	ρ	G_{IA}^a
 <p>7a-I (M1\cdotsM2/ M1\cdotsM3)</p>	CH \cdots Br	0.003845	-1.35
	CH \cdots Br	0.003846	-1.35
	CH \cdots CH	0.00405	-1.43
	CH \cdots CH	0.004051	-1.43
	O \cdots π	0.006951	-2.45
	O \cdots π	0.006951	-2.45
	CH \cdots O	0.007066	-2.49
	CH \cdots O	0.007066	-2.49
	CH \cdots O	0.007419	-2.61
	CH \cdots O	0.007419	-2.61

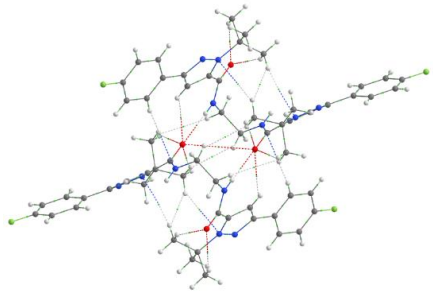
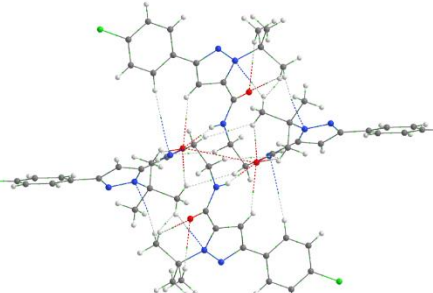
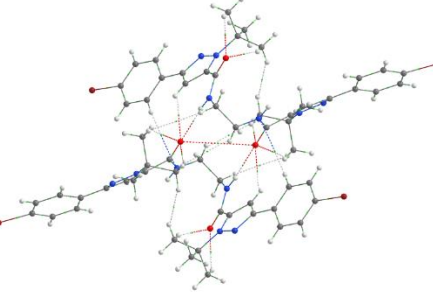
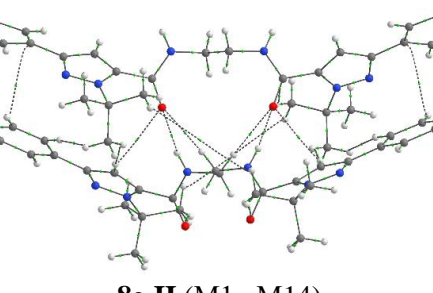
$${}^a G_{AI} = [(\rho_{int} \div \rho_{total}) \times G_{d\u00edmero}] \text{ em kcal mol}^{-1}.$$

De um modo geral os compostos **7a-e** n\u00e3o realizaram liga\u00e7\u00f5es de hidrog\u00eanio NH...O, como poderia ser esperado. (PAGLIARI et al., 2018) Entretanto, foi poss\u00edvel observar que os compostos que n\u00e3o apresentaram solvatos em sua estrutura cristalina (**7a-b** e **7d**) tem a forma\u00e7\u00e3o do d\u00edmero direcionado pelo grupo pirazol e o grupo CH₂, que s\u00e3o as intera\u00e7\u00f5es com maior energia de estabiliza\u00e7\u00e3o apresentadas nesses d\u00edmeros. J\u00e1 os compostos que apresentaram solventes em sua estrutura (**7c**·2H₂O e **7e**·2CH₃CN) apenas o composto **7e**·2CH₃CN n\u00e3o apresentou semelhan\u00e7a no empacotamento do d\u00edmero em rela\u00e7\u00e3o aos demais compostos dessa s\u00e9rie de regiois\u00f4meros. A presen\u00e7a da acetonitrila no sistema direcionou a mudan\u00e7a da estrutura molecular no estado s\u00f3lido.

Na s\u00e9rie dos bis-*t*-butilpiraz\u00f3iss **8a-e** dois tipos de conforma\u00e7\u00f5es foram observadas, a curvada (compostos **8c-d** e **8e-I**) e tamb\u00e9m a linear (compostos **8a-b** e **8e-II**). O estudo das intera\u00e7\u00f5es intermoleculares por an\u00e1lise da ferramenta QTAIM, mostrou que os d\u00edmeros apresentam mais de um caminho de intera\u00e7\u00e3o nos dois tipos de conforma\u00e7\u00f5es (ver Tabela 34).

Tabela 34. Dados parciais de QTAIM das intera\u00e7\u00f5es intramoleculares para os compostos **8a-e**.

Composto e QTAIM	Intera\u00e7\u00e3o	ρ	$G_{AI(x-y)}^a$
 <p>8a (M1...M2/ M1...M3)</p>	CH... π	0.00378	-1.11
	CH... π	0.00446	-1.31
	CH...O	0.00487	-1.43
	CH... π	0.00513	-1.51
	CH... π	0.00544	-1.59
	CH...O	0.00885	-2.59
	NH...O	0.01949	-5.71
	NH...O	0.02614	-7.66
 <p>8a·2H₂O (M1...M7)</p>	CH...N	0.00314	-1.06
	CH...N	0.00314	-1.06
	CH... π	0.00468	-1.58
	CH... π	0.00468	-1.58
	NH...O	0.02132	-7.18
	NH...O	0.02132	-7.18
 <p>8b (M1...M7)</p>	CH... π	0.00288	-1.02
	CH... π	0.00288	-1.02
	CH...N	0.00366	-1.29
	CH...N	0.00366	-1.29
	π ... π	0.00477	-1.69
	π ... π	0.00477	-1.69
	π ... π	0.00618	-2.19
	π ... π	0.00618	-2.19
	NH...O	0.02139	-7.56
	NH...O	0.02139	-7.56

 <p style="text-align: center;">8c (M1...M3/ M1...M5)</p>	CH...HC CH...HC CH...O CH...O NH...O NH...O	0.00377 0.00377 0.00632 0.00632 0.01673 0.01673	-1.34 -1.34 -2.25 -2.25 -5.96 -5.96
 <p style="text-align: center;">8d (M1...M3/ M1...M5)</p>	CH...HC CH...HC CH...O CH...O NH...O NH...O	0.00359 0.00359 0.00721 0.00721 0.01644 0.01644	-1.33 -1.33 -2.67 -2.67 -6.08 -6.08
 <p style="text-align: center;">8e-I (M1...M3/ M1...M5)</p>	CH...HC CH...HC CH...O CH...O NH...O NH...O	0.00304 0.00304 0.00783 0.00783 0.01593 0.01593	-1.12 -1.12 -2.88 -2.88 -5.86 -5.86
 <p style="text-align: center;">8e-II (M1...M14)</p>	CH...HC CH...HC CH...π CH...π Br...π Br...π CH...O CH...O NH...O NH...O	0.00405 0.00405 0.00443 0.00443 0.00502 0.00502 0.00552 0.00552 0.01445 0.01445	-1.53 -1.53 -1.67 -1.67 -1.89 -1.89 -2.08 -2.08 -5.45 -5.45

$${}^a G_{AI} = [(\rho_{\text{int}} \div \rho_{\text{total}}) \times G_{\text{dimero}}] \text{ em kcal mol}^{-1}.$$

Desta forma, de acordo com a Tabela 34, nessas duas conformações apresentadas, foram observadas duas ligações de hidrogênio do tipo NH...O para os compostos **8a-e**. Desses, apenas o composto **8a** não apresentou as duas ligações de hidrogênio NH...O com a mesma energia de estabilização (-7,66 e -5,71 kcal mol⁻¹). Também, as ligações de hidrogênio são as interações intermoleculares com maior energia de estabilização nos regioisômeros **8a-e** com energias variando de -5,44 à -7,66 kcal mol⁻¹.

Os compostos **8a** e **8a·2H₂O** apresentam o grupo metila como substituinte, entretanto foi observado que o empacotamento do dímero com maior energia de estabilização é formado de maneira diferente. A partir da Tabela 34 foi possível observar que esses dímeros apresentam o mesmo tipo de interação, entretanto por grupos doadores e aceptores diferentes. Para o composto **8a** todas as interações intermoleculares do tipo CH... π são realizadas entre o grupo *t*-butila e pelo pirazol, uma vez que o grupo metila não faz interações intermoleculares nesse dímero. Já o composto **8a·2H₂O** as interações com maior energia de estabilização do tipo CH... π (-1,58 kcal mol⁻¹) são formadas pelo grupo metila e pelo pirazol, e as outras duas interações desse tipo são realizadas pelo *t*-butila e pirazol.

O composto **8b** (substituinte o grupo fenila) apresentou duas interações do tipo π ... π como segundas interações com maior energia de estabilização no dímero, com energias de -2,69 kcal mol⁻¹, entre os grupos fenilas. Esse tipo de interação está diretamente ligado ao empacotamento do dímero, onde a porção pirazol e o grupo fenila da M1 estão paralelos a porção pirazol e fenila da outra molécula M7, formando interações entre as fenilas e os pirazóis. Também, esse dímero apresentou um maior número de caminhos de interações intermoleculares.

Os compostos **8c-d** e **8e-I** são as três estruturas que cristalizaram na forma curvada, e apresentaram uma alta similaridade molecular. Assim, analisando os dados obtidos pela QTAIM para esses compostos, também se observou que as interações intermoleculares são similares, sendo 11 caminhos de interações. Os caminhos de interações também são formados pelos mesmos grupos doadores e aceptores, e o que muda, são as energias dessas interações que estão diretamente ligadas a energia do dímero, uma vez que ocorre apenas a mudança do substituinte F (**8c**), Cl (**8d**) e Br (**8e-I**). Além das ligações de hidrogênios do tipo NH...O, esses dímeros realizam duas ligações de hidrogênio do tipo CH...O entre o hidrogênio aromático do pirazol e o oxigênio da carbonila, com energias de -2,50 kcal mol⁻¹. O polimorfo **8e-II**, que se apresentou na conformação linear no estado sólido, também apresentou duas interações do tipo CH...O com energia de -2,08 kcal mol⁻¹, entretanto a interação acontece entre o grupo CH₂ e o oxigênio da carbonila. Essa conformação, por se encontrar na forma linear, apresentou diferentes interações em relação ao polimorfo **8e-I**. Interações do tipo Br... π foram observados entre o grupo fenila e o halogênio, com energia de -1,89 kcal mol⁻¹. Também, interações do tipo CH... π foram observados entre os grupos fenilas, com energia de estabilização de -1,67 kcal mol⁻¹. Assim, podemos supor que essas duas interações auxiliaram na estabilização do dímero (em conjunto com as ligações de hidrogênio) e a permanência do mesmo para direcionar a

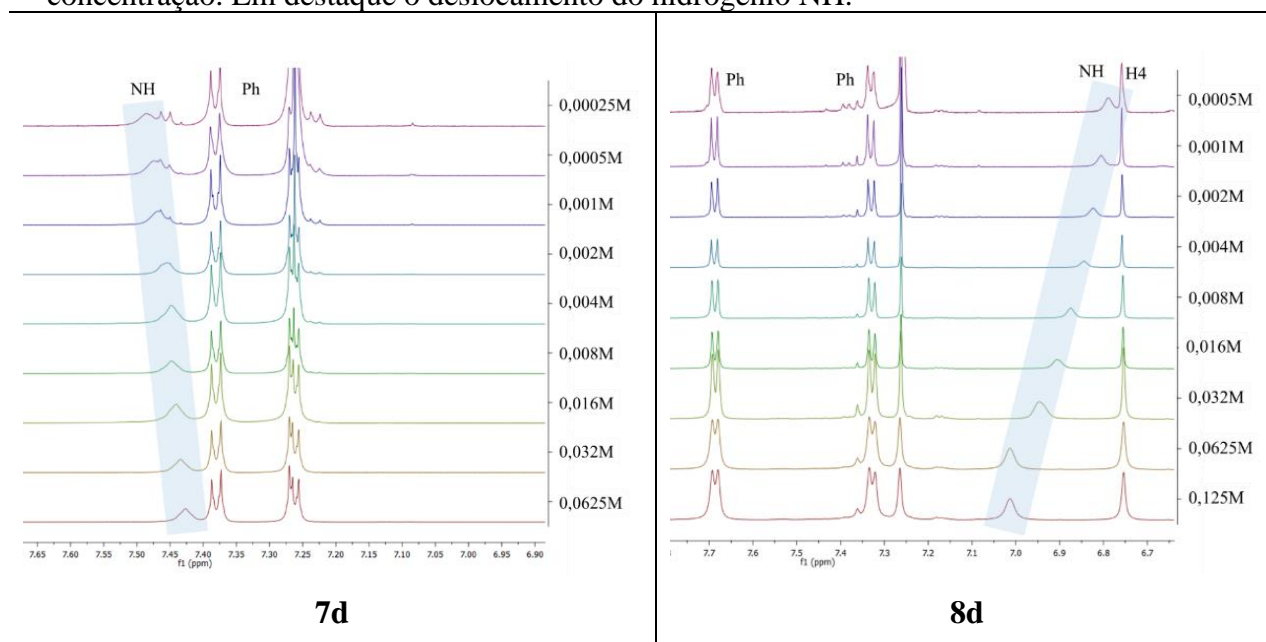
cristalização, uma vez que a fita em cruz nesse sistema é formada pelo empilhamento alternado desse dímero.

As estruturas com os substituintes metila (**8a** e **8a·H₂O**) e fenila (**8b**) cristalizaram na forma linear. Já com as estruturas dos substituintes 4-F-Ph (**8c**) e 4-Cl-Ph (**8d**) ocorreu apenas a formação da conformação curvada, mesmo variando os solventes de cristalização e repetindo as condições em que foi obtido a forma linear para o substituinte 4-Br-Ph. Contudo, para o substituinte 4-Br-Ph (**8e**) dois polimorfos conformacionais foram observados. Assim, utilizando a análise de QTAIM, foi possível observar que no composto **8e·II** ocorre a participação do halogênio na estabilização do dímero, o que não é observado na conformação curvada (**8c**, **8d** e **8e·I**), onde o substituinte halogênio não participa da estabilização para a formação do dímero com maior energia de estabilização. Desta forma podemos supor que devido a participação do átomo de bromo na formação do dímero, houve um direcionamento para formar o polimorfo **8e·II**.

Visto que através do estudo das interações intermoleculares no estado sólido, foram observadas as ligações de hidrogênio do tipo NH...O nos regioisômeros-1,5 (**8a-e**) e para os regioisômeros-1,3 (**7a-e**) não foram observadas, um estudo em solução foi realizado para investigar se o mesmo comportamento acontece em solução. Desta forma, experimentos de espectroscopia de RMN de ¹H foram realizados para observar mudanças do deslocamento químico de alguns sinais com a variação da concentração das soluções. Estas variações do deslocamento químico podem ser atribuídas a diferentes interações intermoleculares que ocorrem em solução, devido a alterações de densidade eletrônica sofridas nas proximidades do núcleo, e que reflete no deslocamento químico.

Assim para esse estudo foram utilizados os compostos **7b**, **7c**, **7d**, **8b** e **8d** em CDCl₃, variando as concentrações de 0,25 M até 0,00025 M. Para as demais bis-*t*-butilpirazóis não foi realizado o estudo devido à baixa solubilidade. Assim, segue na Figura 61 a aproximação do espectro de RMN de ¹H dos compostos **7d** e **8d** da variação de concentração realizada em solvente CDCl₃. Para os compostos **7b**, **7c** e **8b** os espectros aproximados estão no Anexo 2.

Figura 61. Aproximação do espectro de RMN de ^1H dos compostos **7d** e **8d** com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio NH.



Analisando os dados da Figura 61 observa-se que para o composto **7d** não ocorreu a formação da ligação de hidrogênio com o aumento da concentração, isso porque ocorre uma blindagem do deslocamento químico do hidrogênio da amida. Se correlacionarmos esse resultado com os dados obtidos no estado sólido, podemos sugerir que ocorre uma blindagem do NH devido ao empilhamento dos dímeros iniciais, que podem estar relacionados ao cone de blindagem do pirazol. De acordo com Spitaleri e col., (SPITALERI et al., 2004) os dímeros detectados em solução, utilizando a espectroscopia de RMN, são mantidos nos primeiros estágios adicionais da formação do cristal, e desta forma, são encontrados no estado sólido, podendo assim ser correlacionados os dois estados físicos. Assim, como visto na análise do cluster supramolecular que os *1,3-bis-*t*-butilpirazóis* não realizam a ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}$ no estado sólido, o mesmo comportamento foi observado em solução. Entretanto, na série dos regioisômeros-*1,5* foi possível verificar que com o aumento da concentração ocorre a desblindagem do hidrogênio da amida (Figura 61 composto **8d**). Quando ocorre a formação da ligação de hidrogênio, o hidrogênio sofre influência da eletronegatividade do oxigênio, que atrai os elétrons do hidrogênio e conseqüentemente diminui a densidade eletrônica em torno deste, fazendo com que o H da amida sofra maior influência do campo magnético aplicado, ocorrendo a desblindagem do mesmo. Assim, a ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}$ detectada nos dímeros com maior energia de estabilização no estado sólido, também foram observados em solução para o composto **8d**. Os mesmos resultados foram encontrados para os compostos **7b**,

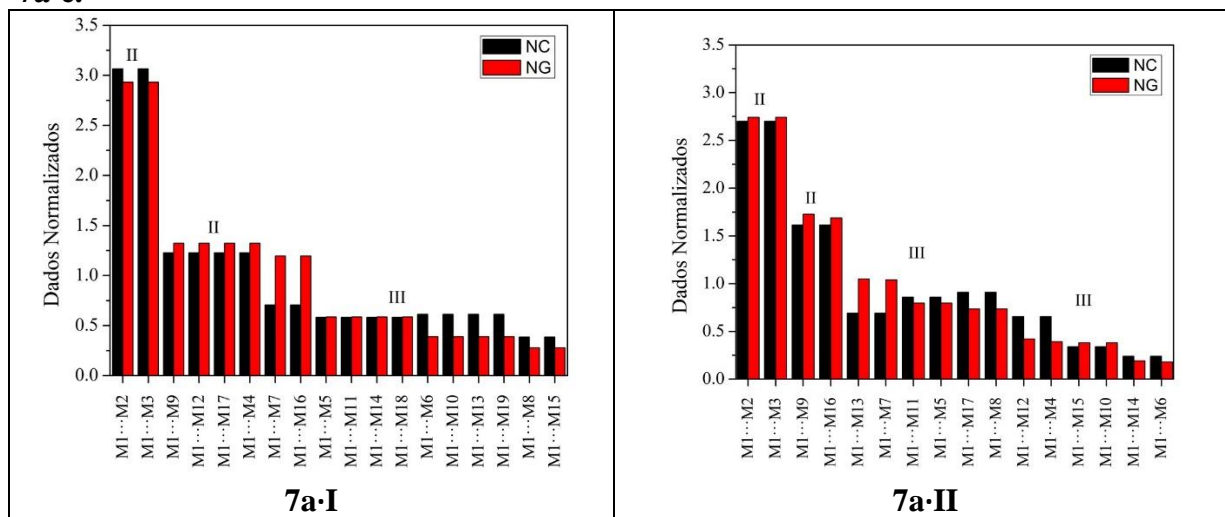
7c e **8b**, mostrando que tanto na conformação linear referente ao composto **8b** e quanto na conformação curvada, referente ao composto **8d**, a ligação de hidrogênio se fez presente em solução. Também, nos compostos **7b**, **7c** e **7e** não foram observadas ligações de hidrogênio NH...O, entretanto outros tipos de interações estão envolvidos na autoassociação das moléculas.

3.3.4.1 Propostas de mecanismo de cristalização

Após o estudo do empacotamento das moléculas no estado sólido envolvendo o cluster supramolecular e também o estudo da autoassociação em solução, é possível propor mecanismos de cristalização para os compostos **7-8**, e também, a partir disso, corroborar com explicações da formação de polimorfos e solvatos no estado sólido. Também, mostrar as diferenças no empacotamento cristalino dos regioisômeros de bis-*t*-butilpirazóis devido a mudança posicional da carbonila no pirazol.

A cristalização pode ser entendida como um processo em etapas no qual a associação de moléculas forma primeiro os núcleos mais estáveis, que interagem para formar estruturas cada vez mais complexas e, conseqüentemente, a rede cristalina. (MARTINS et al., 2015) Assim, os dados topológicos e energéticos foram normalizados e em conjunto com a hierarquia da energia de estabilização dos dímeros, os mesmos foram utilizados para propor e determinar as etapas dos mecanismos de cristalização. Desta forma, gráficos com os dados da área de contato e energia de estabilização normalizados foram gerados para os compostos **7-8** e estão disponíveis na Figura 62 (**7a-e**) e Figura 63 (**8a-b**, **8e-I** e **8e-II**, os compostos **8c-d** estão no anexo 7).

Figura 62. Dados Normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos **7a-e**.



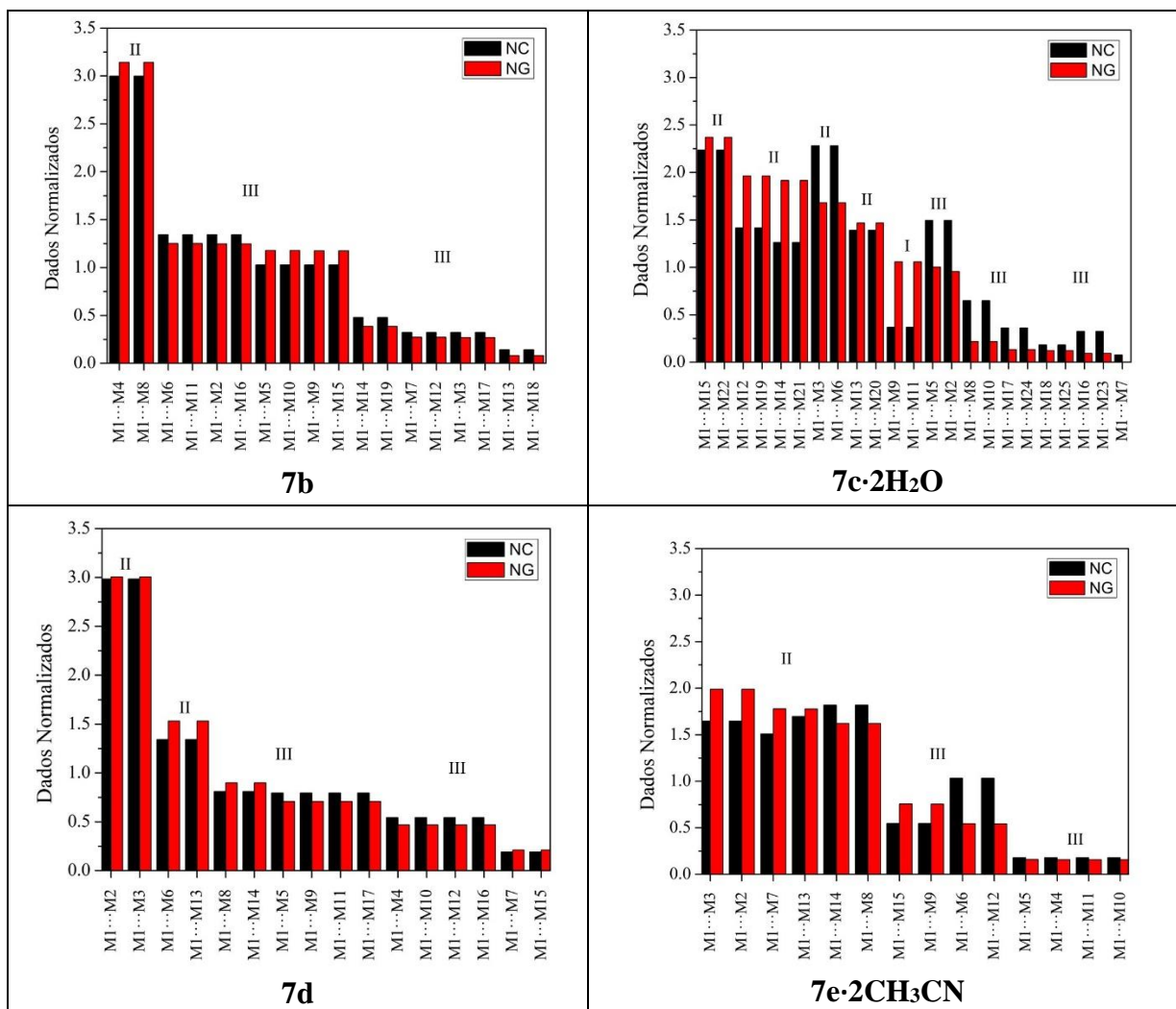
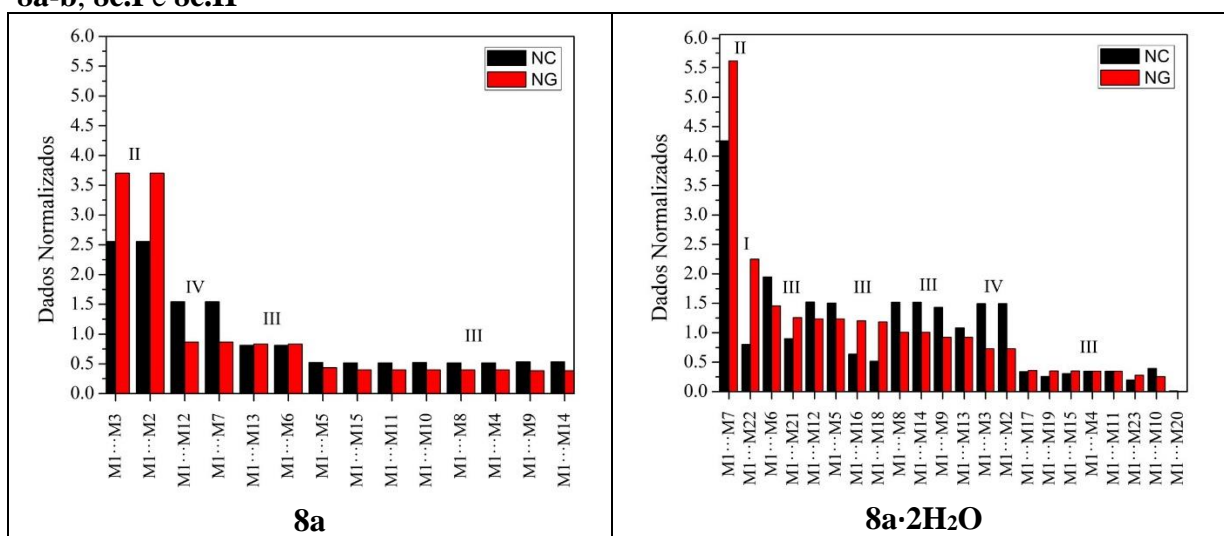
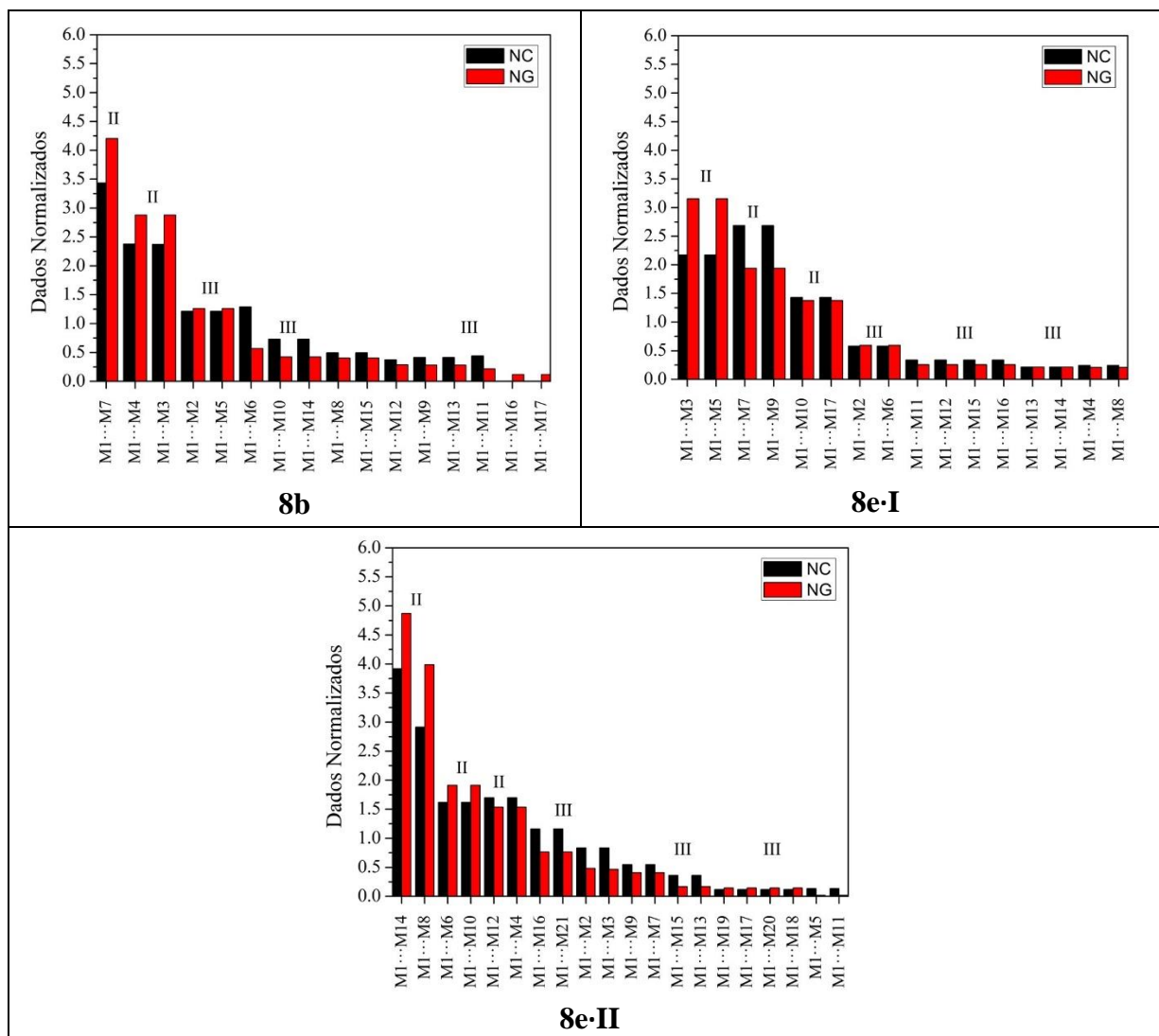


Figura 63. Dados Normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos **8a-b**, **8e.I** e **8e.II**





As propostas de mecanismo de cristalização para os polimorfos **7a-I** e **7a-II** apresentaram 2 e 3 estágios de cristalização, respectivamente, e estão demonstrados na Figura 64 (**7a-I**) e na Figura 65 (**7a-II**). A primeira etapa da cristalização dos polimorfos apresentam empilhamento dos dímeros com maior energia de estabilização M1...M2/M3, com energias de $-15,92 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o composto **7a-I** ($\text{NG} = 2,93$) e $-16,77 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o composto **7a-II** ($\text{NG} = 2,74$), sendo a contribuição topológica e energética é de aproximadamente 1 para os dois compostos. Esse primeiro estágio apresenta uma alta contribuição energética e área de contato do cluster sendo o $\text{N}_{\text{CG}}\% = 33\%$ para o composto **7a-I** e 34% para o composto **7a-II**. É nessa próxima etapa que podemos visualizar a mudança no empacotamento cristalino (ver Figura 64 e Figura 65, segundo estágio). Para o composto **7a-I** os dímeros empilham formando blocos, de modo que esses blocos se aproximam levando a formação do cristal. Nessa etapa os quatro próximos dímeros com maior energia de

estabilização mostram um direcionamento 3D da estrutura, os dímeros M1...M4/M9/M12/M17 com energias de $-7,18 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada. Todos os demais dímeros entram nesse estágio da cristalização, que apresentam energias abaixo de $-6,49 \text{ kcal mol}^{-1}$. Geralmente no último estágio, tem-se um aumento da contribuição da área de contato na formação do cluster, (MARTINS et al., 2018) entretanto, ouve um equilíbrio entre os parâmetros de área de contato e de energia para a formação do cristal. Essa situação também foi observada para o composto **3b** dessa tese.

Por outro lado, o polimorfo **7a-II** apresentou mais duas etapas na proposta do mecanismo de cristalização. Na segunda etapa os blocos se aproximam formando colunas 2D, sendo o $N_{CG}\% = 35,5$. Os principais dímeros M1...M9 e M1...M16 dessa etapa apresentam energias de $-10,56$ e $-10,33 \text{ kcal mol}^{-1}$, onde também apresentam dímeros adicionais nesse estágio, dímeros M1...M8/M10/M15/M17 (ver estágio II Figura 65), que juntos com os dímeros com maior energia de estabilização mostram o direcionamento dos blocos da etapa I em um empilhamento 2D. Também, nessa etapa foi observado um equilíbrio na contribuição da área de contato e energia de estabilização sendo o $NG/NC \cong 1$. A formação do cristal 3D se dá pela aproximação dessas colunas com energias abaixo de $-6,41 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG < 1,05$) sendo o $N_{CG}\% = 30,5$. O último estágio também apresentou um equilíbrio área de contato e energia de estabilização para a formação do cristal 3D.

Figura 64. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto **7a-I**.

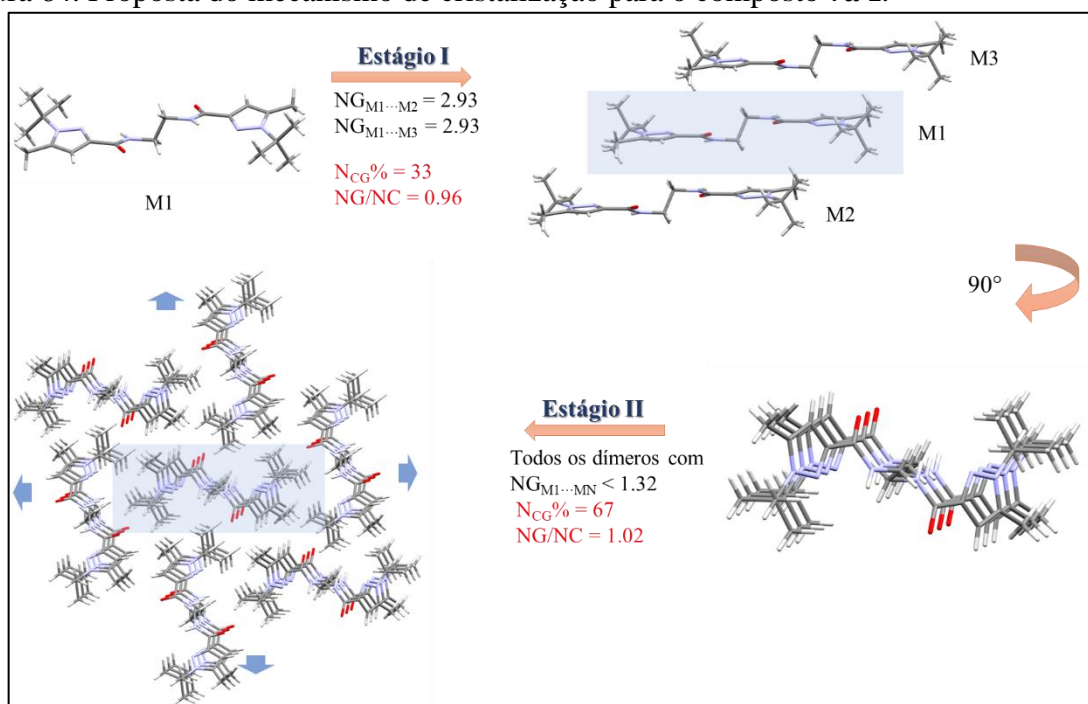
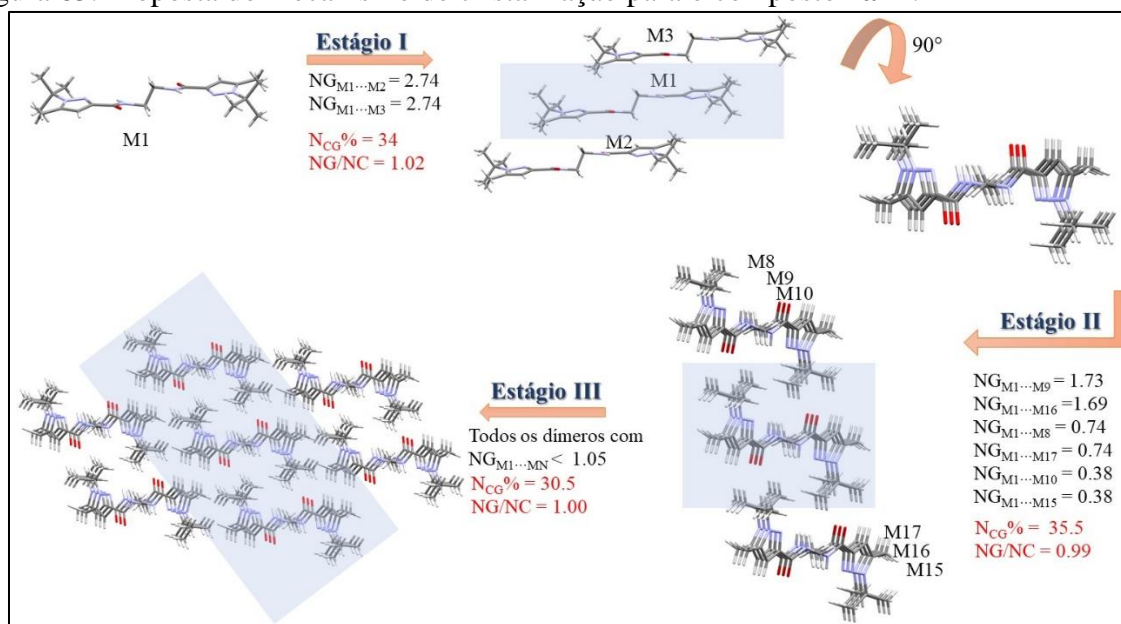


Figura 65. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto **7a-II**.

O composto **7b** apresentou um empacotamento cristalino semelhante ao polimorfo **7a-I**, com dois estágios de cristalização, onde no primeiro estágio ocorre o empilhamento dos dímeros com maior energia de estabilização ($M1 \cdots M4/M5$) com $N_{CG}\% = 34,12$, formando blocos (ver Anexo 7 o mecanismo de cristalização). No segundo estágio ocorre a aproximação desses blocos em mais duas direções levando a formação do cristal 3D. Os dímeros que mostram esse direcionamento 3D são $M1 \cdots M6/M11$ e $M1 \cdots M2/M16$ com energias em torno de $-8,00 \text{ kcal mol}^{-1}$. Nesse estágio grande parte da energia do cluster e área de contato estão envolvidas sendo o $N_{CG}\% = 65,88$, que também mostra um equilíbrio entre os dois parâmetros para o direcionamento do crescimento do cristal. Esse equilíbrio entre os parâmetros também foi observado no primeiro estágio da cristalização com NG/NC próximo de 1. O direcionamento 3D no segundo estágio da cristalização também foi observado para o composto **7a-I**.

O composto **7c·2H₂O** apresentou solvato em sua estrutura cristalina. Como já mencionado, diversas tentativas de cristalizar esse composto na forma anidra, que apresenta como substituinte no pirazol 4-F-Ph, não foram obtidas. Assim, o mecanismo de cristalização foi baseado nos demais compostos em relação aos dímeros do primeiro estágio, de forma que as estruturas **7a-d** apresentaram o mesmo empilhamento inicial dos dímeros com maior energia de estabilização do cluster supramolecular (Figura 66a). Entretanto, analisando a Figura 66a é possível observar que o composto **7c·2H₂O** apresentou os dímeros com maior energia de estabilização em forma de um empilhamento deslocado. Desta forma, ao se empilharem, os

dímeros deixam espaços disponíveis para a permanência da água, o que mostra a importância da molécula de água para unir os blocos formados no primeiro estágio, e levar a formação do cristal. Uma evidência dessa formação de dímero inicial do primeiro estágio da cristalização para o composto **7c·2H₂O** foi o estudo de variação de concentração por RMN de ¹H, que mostrou a blindagem do H do NH, como nos outros dois compostos avaliadas (**7b** e **7d**), onde a ligação de hidrogênio entre os dímeros não foi observada. Assim, a proposta do mecanismo de cristalização para o composto **7c·2H₂O** está demonstrada na Figura 67.

O mecanismo proposto para o composto **7c·2H₂O** apresenta dois estágios de cristalização. No primeiro estágio os dímeros com maior energia de estabilização M1...M15/M22 (-12,02 kcal mol⁻¹) fazem um empilhamento deslocado, com o N_{CG}% = 19,19. Na primeira etapa o fator energético é mais pronunciado, sendo o direcionador desse estágio, com o NG/NC = 1,39. O segundo estágio é formado pela aproximação desses blocos, momento em que a água fica presa, levando a formação da rede 3D. Fazem parte desses estágios, os dímeros com energias de estabilização menores -9,95 kcal mol⁻¹. Também, há um equilíbrio entre a contribuição energética e topológica sendo o NG/NC = 0,99.

Figura 66. Empilhamento inicial dos dímeros com maior energia de estabilização dos compostos **7a-d**: a) estágio I; b) permanência da água na cristalização.

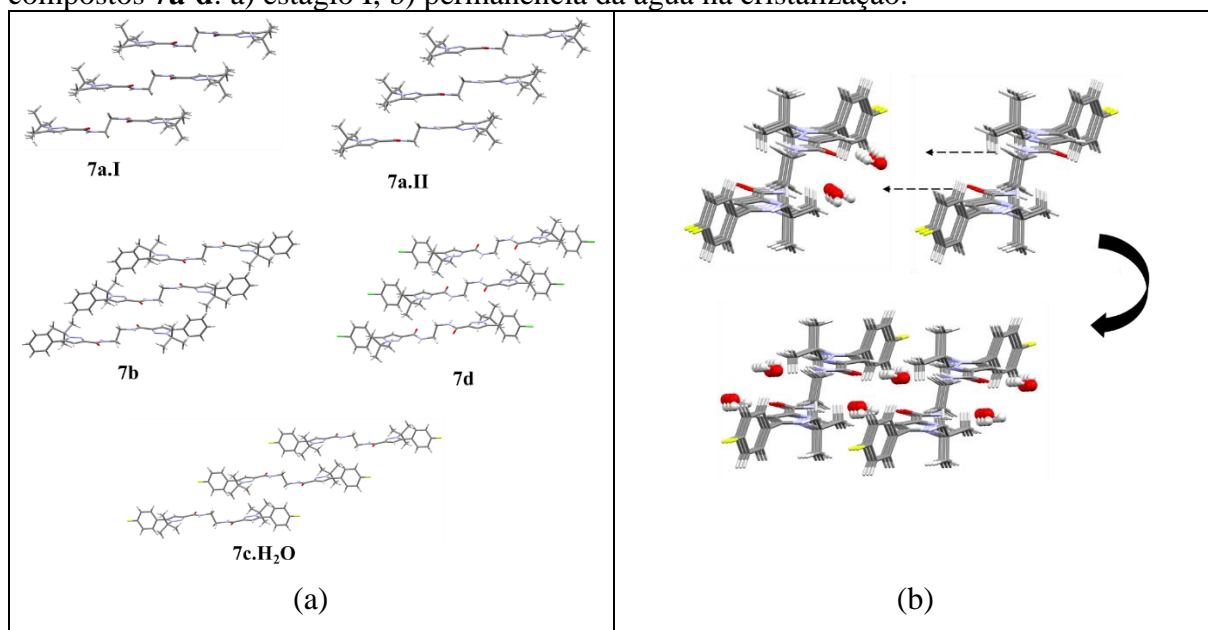
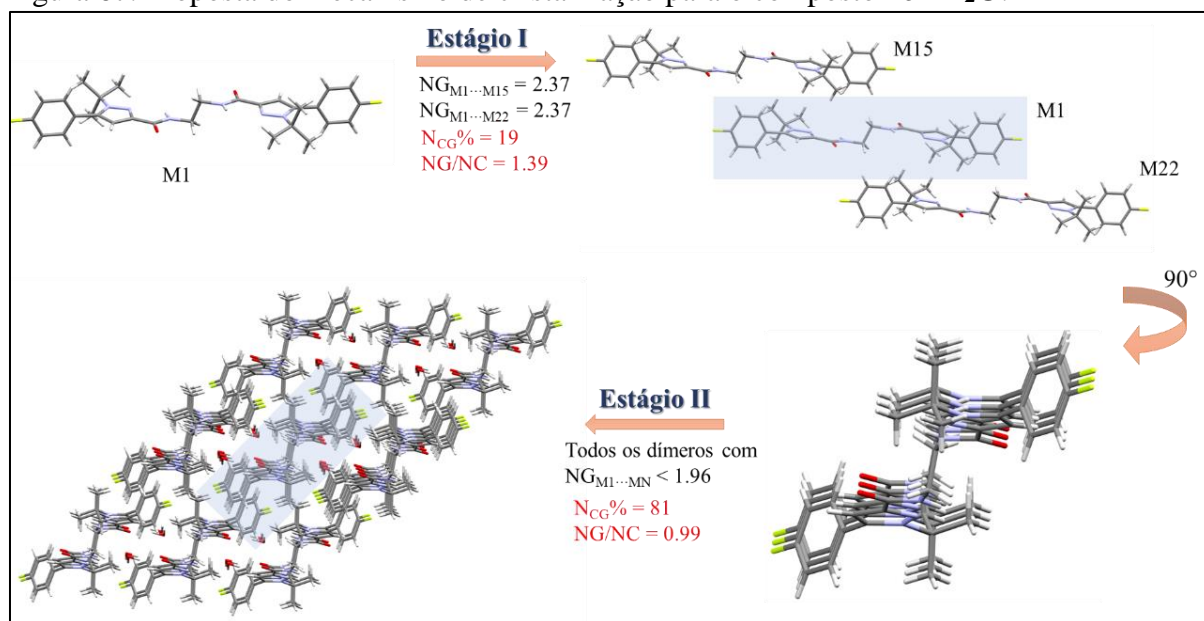


Figura 67. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto **7c**·2H₂O.

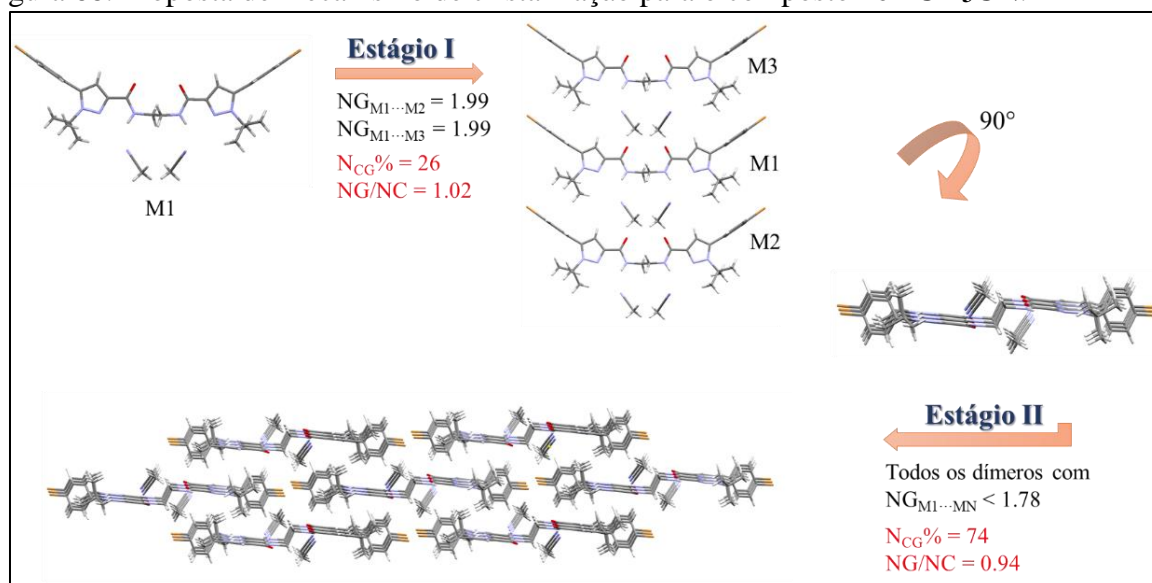
A mudança do empacotamento do composto **7c** na formação dos primeiros dímeros em relação aos demais bis-*t*-butilpirazóis da série-*1,3*, pode estar relacionada às propriedades do átomo de flúor, que ocasiona essas mudanças estruturais. Já é descrito que o número de átomos de flúor e a sua posição na estrutura, não somente afeta as propriedades eletrônicas ou estrutural de uma molécula, mas também leva a um comportamento distinto das interações intermoleculares comparado a composto sem a presença do átomo de flúor em sua estrutura. (EISENBACH, 2011) Schwarzer e Weber relataram esse comportamento no estudo da influência do átomo de flúor no empacotamento cristalino das *N*-fenilmalemidas e correspondentes ftalimidias, onde interações do tipo CH...F foram importantes no empacotamento cristalino. (SCHWARZER; WEBER, 2008) Também, Calvo-Castro e col., relataram a influência do flúor na estrutura cristalina e também sua interferência nas pilhas unidimensionais $\pi \cdots \pi$ em uma série de *N*-benzil dicetonaspirrolpirroles substituídas. (CALVO-CASTRO et al., 2016) É importante lembrar que nos regiosômeros-*1,3* dos pirazóis presentes nessa tese, o composto **3c** (que apresenta o substituinte 4-F-Ph) também diferenciou na formação do bloco 1D em relação às demais estruturas da série. Enquanto os compostos **3b** e **3d-e** formam dímeros iniciais no formato “sanduiche”, o composto **3c** forma dímeros paralelos deslocados, evidenciando, também, a participação do flúor na formação dos dímeros iniciais.

O composto **7d** apresentou um mecanismo de cristalização em três estágios, semelhante ao mecanismo de cristalização proposto para o polimorfo **7a-II** (ver Anexo 7 o mecanismo de cristalização proposto). Os dímeros iniciais M1...M2/M3 mostram que ocorre um

empilhamento desses dímeros, onde a energia envolvida é de $-23,17 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 3,01$). Essa etapa apresenta um $N_{CG}\%$ de 35,5, o que representa uma alta concentração de área de contato e energia de estabilização nesse estágio. Observou-se que no próximo estágio, considerando os dados energéticos, que ocorre a formação de uma coluna 2D dos blocos formados no primeiro estágio, de forma que os dímeros $M1\cdots M6/M13$ representam essa formação 2D das colunas, com energias de $-11,79 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada. Os dímeros $M1\cdots M8/M14$ e $M1\cdots M7/M15$ se juntam a essa etapa para evidenciar essa formação de colunas, que participam na estabilização da coluna formada. Esse estágio apresenta um $N_{CG}\%$ de 31 e NG/NC de 1,13, que mostra um leve deslocamento para a predominância do fator energético na formação das colunas. No terceiro estágio ocorre a aproximação das colunas que é direcionado por fatores topológicos, sendo o $NG/NC = 0,88$, levando a formação da rede 3D do cristal. Esta etapa é representada pelos dímeros com $NG < 0,71$, e apresentam um $N_{CG}\%$ de 31,5, praticamente a mesma representação da área de contato e energia de estabilização total do cluster em relação ao estágio II.

Para o composto **7e**·**2CH₃CN** o cluster supramolecular foi considerado utilizando o bis-*t*-butilpirazol e duas moléculas de acetonitrila como M1, para conseguir propor um mecanismo de cristalização adequado. Também, considerando as outras estruturas da série, é possível ver uma mudança na conformação adotada no estado sólido para a estrutura do composto **7e**·**2CH₃CN**. Enquanto para as outras 1,3-bis-*t*-butilpirazóis (**7a-d**) as estruturas cristalizadas mostram que as carbonilas estão em lados opostos, para o composto **7e**·**CH₃CN** as carbonilas estão para o mesmo lado, o que sugere a presença da acetonitrila desde o início da cristalização, realizando interações intermoleculares com o solvente, e como consequência, atuaram na mudança conformacional da estrutura no estado sólido. Portanto, segue na Figura 68 a proposta do mecanismo de cristalização.

O mecanismo de cristalização para o composto **7e**·**2CH₃CN** foi proposto em dois estágios. No primeiro estágio são formados os empilhamentos dos dímeros, $M1\cdots M2/M3$, que apresentam uma energia $-23,40 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 1,99$). Esse estágio apresentou um $N_{CG}\%$ de 26 e apresentou um equilíbrio na contribuição topológica e energética. O segundo estágio mostra a aproximação desses blocos, que leva a formação do cristal 3D. Nesse estágio o direcionamento 3D é representado pelos dímeros $M1\cdots M7/M13$ e $M1\cdots M8/M14$ que mostra um crescimento em mais duas direções, que apresentam $NG < 1,78$. Esse estágio apresenta um $N_{CG}\%$ de 74 e um leve direcionamento por área de contato para formar o cristal 3D ($NG/NC = 0,94$).

Figura 68. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **7e·2CH₃CN**.

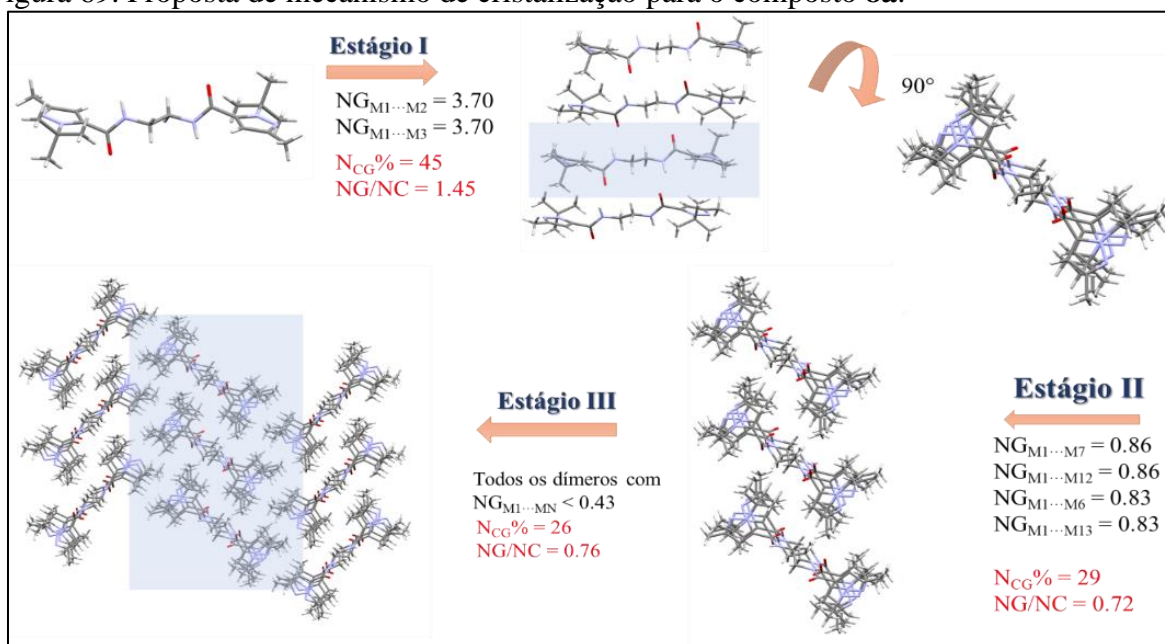
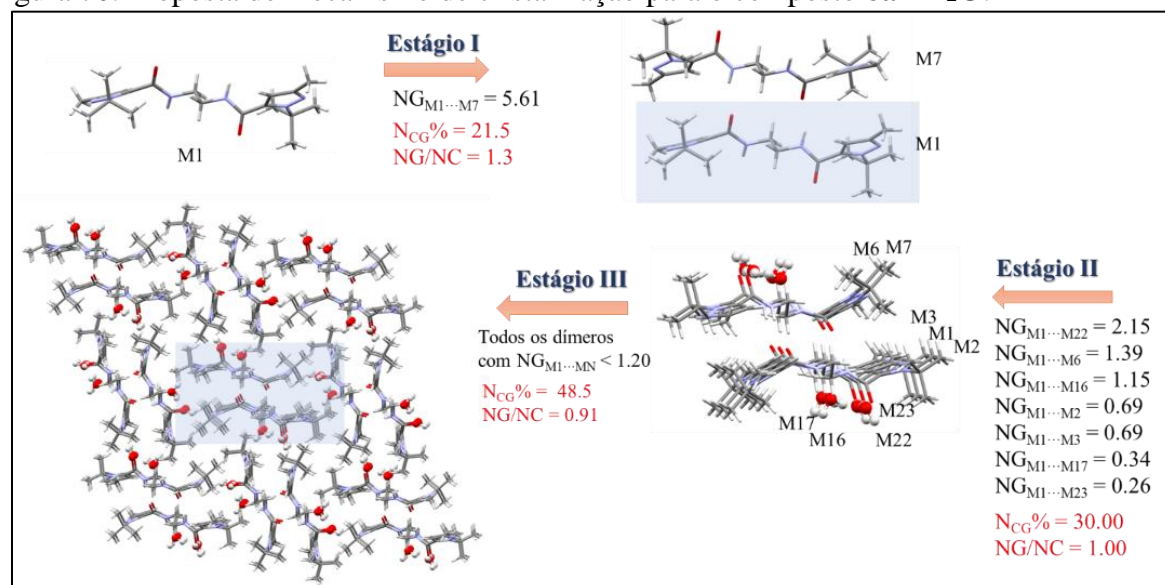
Os *1,3-bis-*t*-butilpirazóis* apresentaram mecanismo de cristalização com dois e três estágios, onde os compostos **7a·I** e **7b** apresentaram um mecanismo semelhante com dois estágios de cristalização, e os compostos **7a·II** e **7d** também apresentam mecanismo de cristalização semelhantes com três estágios de cristalização, formando colunas no segundo estágio. Os polimorfos **7a·I** e **7a·II** mostraram mecanismos de cristalização diferentes, de modo que o polimorfo **II** se distingue por formar colunas no segundo estágio, necessitando de mais um estágio para formar a rede 3D. Já o polimorfo **7a·I** forma a rede 3D no segundo estágio com a aproximação dos blocos formados na primeira etapa. E os compostos **7c·2H₂O** e **7e·2CH₃CN** apresentaram dois estágios de cristalização na qual as evidências mostraram que no primeiro a água permanece no segundo estágio para ajudar a formar a rede 3D e no segundo a acetonitrila permanece desde o início da cristalização, formando os blocos, que se unem para formar o 3D do cristal.

O mecanismo de cristalização também foi proposto para os bis-*t*-butilpirazóis **8a-e**. Nessa série foram cristalizados compostos na forma linear (**8a-b**, **8e·II**) e na forma curvada (**8c-d**, **8e·I**), como também um polimorfo (**8e·II**). As duas estruturas apresentaram três estágios de cristalização, entretanto o empilhamento dos dímeros se apresenta em direções diferentes (ver Figura 69 e Figura 70). Como mencionado anteriormente, os dímeros com maior energia de estabilização são semelhantes, entretanto no composto **8a** os substituintes *t*-butila estão em lados contrários no dímero, e no composto **8a·2H₂O** estão posicionados no mesmo lado no dímero. Essa mudança pode ter direcionado a mudança no empacotamento desses dímeros.

Para a estrutura **8a** o primeiro estágio forma colunas infinitas que são representados pelos dímeros M1...M2/M3, que apresentam um alto valor energético de $-26,61 \text{ kcal mol}^{-1}$ cada, que se empilham levando a formação dos blocos 1D. Nesse estágio há um maior direcionamento energético ($NG/NC = 1,45$) (ver Figura 69).

No segundo estágio ocorre a aproximação desses blocos formando colunas infinitas 2D, onde a contribuição da área de contato e energia de estabilização é $N_{CG}\% = 29$, onde se tem uma predominância do parâmetro da área de contato para formar essa etapa ($NG/NC = 0,72$). Assim, essas colunas se unem para formar a rede 3D do cristal onde a contribuição energética e área de contato é $N_{CG}\% = 26$ sendo o parâmetro de área de contato mais participativa na formação do cristal no terceiro estágio.

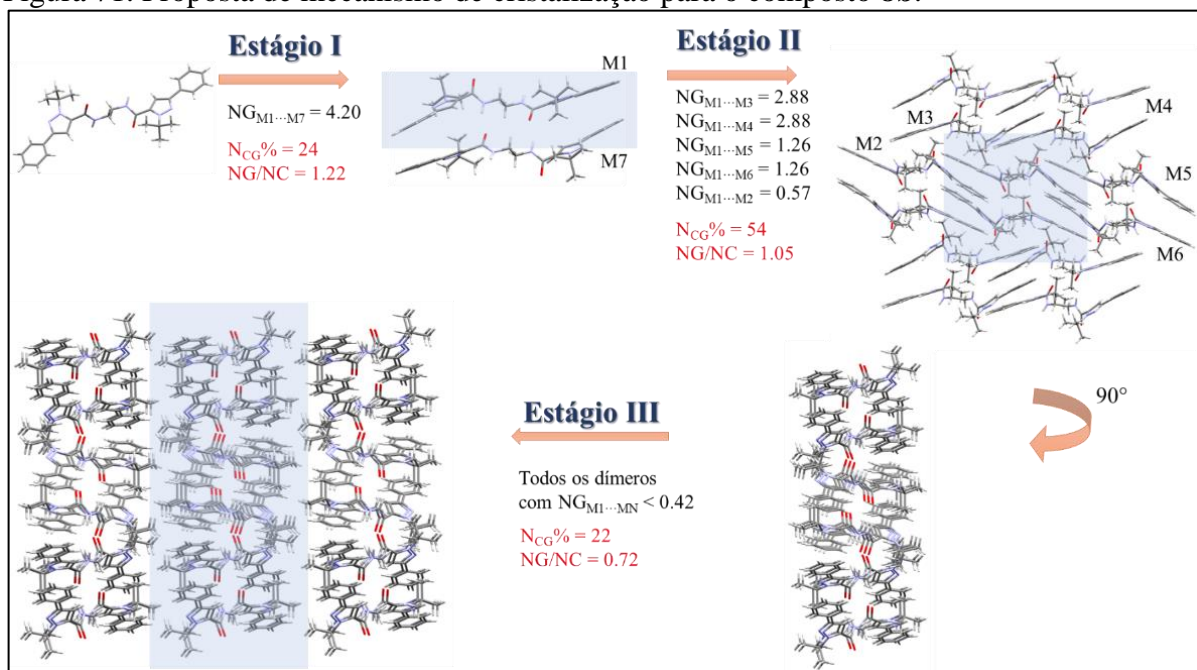
Já para o composto **8a·2H₂O** no primeiro estágio forma dímeros iniciais com energia de $-23,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 5,61$), que é representado pelo dímero M1...M7 (ver Figura 70). Esse estágio apresenta uma maior contribuição energética ($NG/NC = 1,3$). É no segundo estágio que se observa a formação dos blocos dos dímeros formados no primeiro estágio, onde essa etapa apresenta $N_{CG}\% = 30$ em relação soma das áreas de contato e energia de estabilização envolvidas no cluster, e que apresenta um equilíbrio entre esses dois parâmetros ($NG/NC = 1,00$). Contudo, é nessa etapa, fazendo a retró síntese $3D \rightarrow 2D$, embasado nos dados de energia, que se observa permanência da água. Ela ocupa os sítios doadores (NH) e aceptores (C=O) de ligação de hidrogênio dos dímeros do primeiro estágio, formando os blocos do segundo estágio da cristalização (ver Figura 70). A água impede que os dímeros formem fitas infinitas, onde a aproximação dos dímeros ocorre com a entrada da água. Por não ocorrer interações do tipo NH...O dímero a dímero, devido ao bloqueio dos sítios pela água, é necessário que os dímeros se empilhem de outra forma formando blocos. Esses blocos formados se unem formando a rede 3D do cristal no terceiro estágio da cristalização. O terceiro estágio apresentou a maior contribuição da área de contato e energia de estabilização do cluster no qual apresentou um $N_{CG}\% = 48,5$ tendo o parâmetro área de contato com maior contribuição para esse estágio ($NG/NC = 0,91$). Assim, analisando os mecanismos propostos para os compostos **8a** e **8a·2H₂O**, essa pequena mudança posicional do grupo *t*-butila na formação do dímero inicial do composto **8a·2H₂O** pode ter dificultado a ocorrência das fitas por interação NH...O, como ocorreu no composto **8a** (primeiro estágio), e permitiu a entrada da água, mudando o empacotamento cristalino.

Figura 69. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8a**.Figura 70. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8a·2H₂O**.

O composto **8b** (substituinte Ph) apresentou três estágios de cristalização, que segue a proposta na Figura 71 do mecanismo de cristalização. Primeiramente são formados os dímeros com maior energia de estabilização, representados pelo dímero M1...M7, com energia de $-31,76 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 4,20$), onde a contribuição topológica e energética do estágio é $N_{CG}\% = 24$, com predominância do parâmetro energético como direcionador desse estágio ($NG/NC = 1,22$). Esse estágio é direcionado pelas ligações de hidrogênio (evidenciadas através da QTAIM). Os dímeros formados no primeiro estágio se unem em mais duas direções, onde os dímeros

M1...M3/M4 e M1...M5/M6 representam esse direcionamento 2D do segundo estágio, levando a formação de colunas. Nessa etapa a contribuição topológica e energética é de $N_{CG}\% = 54$, ocorrendo um equilíbrio entre os dois parâmetros ($NG/NC = 1,05$). E o terceiro estágio, é formado pela aproximação das colunas, onde dímeros com energia menor que $-3,18 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG < 0,42$) participam desse estágio, apresentando um $N_{CG}\% = 22$ com direcionamento topológico desse estágio ($NG/NC = 0,72$).

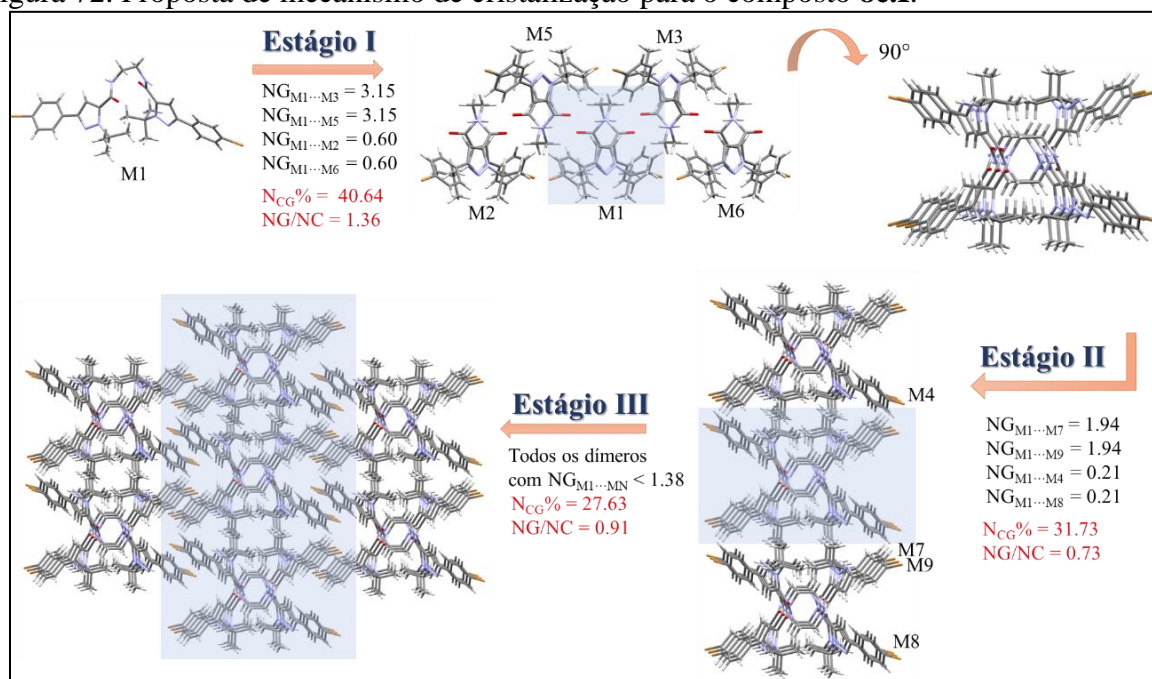
Figura 71. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8b**.



Os compostos **8c-d** e **8e-I** cristalizaram na forma curvada e apresentaram um mecanismo semelhante. Assim, segue na Figura 72 a proposta do mecanismo de cristalização para o composto **8e-I** e para os compostos **8c-d**, está disponível no Anexo 7. Os três compostos apresentaram três estágios de cristalização. No primeiro estágio formam fitas por ligações de hidrogênio, representados pelos dímeros M1...M3/M5, que apresentam uma energia em torno de $-22,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($NG = 3,25$ composto **8c**; $NG = 3,27$ composto **8d**; $NG = 3,15$ composto **8e-I**). Nesse estágio a contribuição da área de contato e energia de estabilização é mais pronunciada, com $N_{CG}\% = 40$, com um direcionamento energético desse estágio para os três compostos ($NG/NC = 1,4$). Essas fitas formam blocos que se unem para formarem colunas 2D no segundo estágio da cristalização, e são representados em energia pelos dímeros M1...M7/M9. Esse segundo estágio apresenta um $N_{CG}\% = 31$ e um direcionamento da etapa pelo parâmetro área de contato onde o NG/NC é $0,77$ para o composto **8c**, $0,74$ para o composto

8d e 0,73 para o composto **8e-I**. Por fim, no terceiro estágio, ocorre a aproximação dessas colunas que leva ao cristal 3D. Nesse estágio estão envolvidos dímeros com energia menor que $-10 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{NG} < 1,33$ (**8c**); $< 1,36$ (**8d**) e $< 1,38$ (**8e-I**)). O terceiro estágio apresenta uma menor contribuição da área de contato e energia de estabilização dos três estágios ($\text{N}_{\text{CG}}\% = 28,5$ (**8c**); $27,5$ (**8d**) e $27,6$ (**8e-I**)), onde também ocorre um direcionamento por área de contato na aproximação das colunas ($\text{NG}/\text{NC} = 0,82$ (**8c**); $0,85$ (**8d**) e $0,91$ (**8e-I**)).

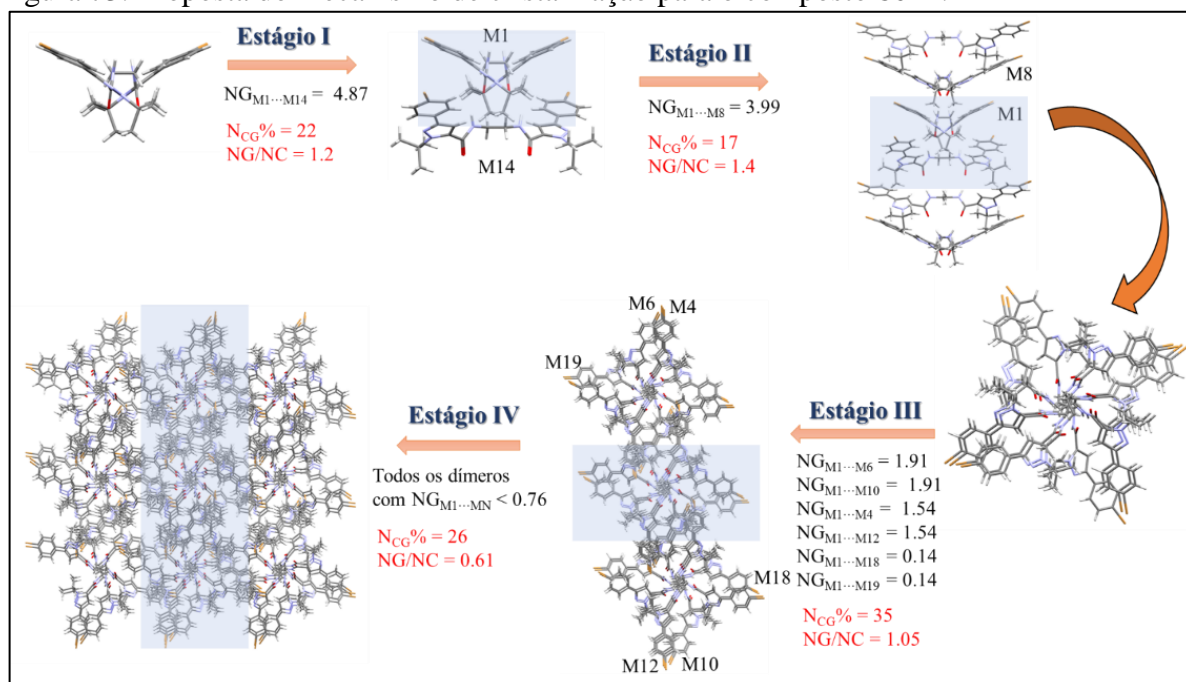
Figura 72. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8e-I**.



O composto **8e-II** é um polimorfo do composto **8e-I**, que cristalizou na forma linear e apresentou a formação de fitas de ligação de hidrogênio, pela aproximação dos dímeros de forma cruzada, e a formação do cristal foi proposto com 4 estágios de cristalização. No primeiro estágio é formado os dímeros com maior energia de estabilização, que caracterizam essa mudança conformacional. O dímero do cluster supramolecular que representa esse estágio é o $\text{M1}\cdots\text{M14}$ (que também são as duas moléculas da unidade assimétrica) com energia de $-29,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{NG} = 4,87$). Esse estágio apresentou uma contribuição de área de contato e energia de estabilização alta por ser um dímero do cluster, com $\text{N}_{\text{CG}}\% = 22$, tendo o parâmetro energético direcionador desse estágio ($\text{NG}/\text{NC} = 1,2$). Os dímeros formados no primeiro estágio se interagem levando formação de uma fita com os dímeros interagindo de forma cruzada por ligações de hidrogênio do tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$, no segundo estágio da cristalização. Essa interação dos dímeros é representado pelo dímero $\text{M1}\cdots\text{M8}$, que apresenta uma energia de $-24,46 \text{ kcal mol}^{-1}$

(NG = 3,99), que apresenta um NCG% = 17, tendo uma maior contribuição do parâmetro energético para a formação do estágio 1D. O terceiro estágio da cristalização é formado pela aproximação dos blocos 1D com crescimento 2D, onde os dímeros que representam esse crescimento são M1...M6/M10 e M1...M4/M12 com energia de -11,73 (NG = 1,91) e -9,42 kcal mol⁻¹ (NG = 1,54), respectivamente. Esse estágio apresentou um NCG% = 35%, apresentando um equilíbrio de direcionamento do cristal de área de contato e energia de estabilização (NG/NC = 1,05). E por último, temos a aproximação das colunas formadas no terceiro estágio, levando a formação do cristal 3D, onde os dímeros desse estágio apresentam energias menores que -4,69 kcal mol⁻¹ (NG < 0,76). O quarto estágio apresenta NCG% = 26 com o parâmetro de área de contato direcionando o crescimento do cristal (NG/NC = 0,61).

Figura 73. Proposta do mecanismo de cristalização para o composto **8e-II**.



Diferentemente da série de 1,3-bis-*t*-butilpirazóis, os compostos **8a-e** apresentaram dois tipos de conformações, onde somente a forma curvada [**8c** (F), **8d** (Cl) e **8e-I** (Br)] apresentou comportamento semelhante nos estágios do mecanismo de cristalização e no empacotamento cristalino (ver Figura 74). Já os compostos que cristalizaram de forma linear [**8a** (Me), **8a·2H₂O** (Me), **8b** (Ph) e **8e-II** (Br)] cada um apresentou um tipo de mecanismo de cristalização, sendo de três (**8a-b**) e quatro estágios (**8e-II**), entretanto com aproximação diferente dos dímeros com maior energia de estabilização na formação do bloco 1D (ver Figura 74). Desta forma, nota-se que a possibilidade de realizar as ligações de hidrogênio, do tipo NH...O, entre os dímeros de

1,5-bis-*t*-butilpirazóis, permitiu uma maior variação da conformação da estrutura molecular, e consequentemente afetou no empacotamento cristalino. Entretanto, a série dos compostos **7a-d** não realizam ligações de hidrogênio do tipo NH...O entre os dímeros de bis-*t*-butilpirazóis, ocorrendo um empilhamento sanduíche inicial para os dímeros com maior energia de estabilização, que formam os blocos 1D. Vale lembrar que o composto **7c·2H₂O** cristalizou com água, mas mesmo assim permaneceu com a mesma formação do dímero inicial, empilhamento sanduíche deslocado. Já, o composto **7e·2CH₃CN**, devido a presença do solvato, apresentou outro tipo de formação de dímeros, sendo que a estrutura molecular do bis-*t*-butilpirazol mudou com a presença da acetonitrila.

Figura 74. Resumo dos mecanismos de cristalização propostos para as *1,3*- e *1,5*-bis-*t*-butilpirazóis.

	7a-I / 7b	7a-II / 7d	7c·2H₂O / 7e·2CH₃CN	8a	8a·2H₂O	8b	8c / 8d / 8e-I	8e-II
Estágio I	Blocos 1D NCG% = 33 34 NG/NC = 0,96 1,05	Blocos 1D 34 38 1,02 1,01	Blocos 1D 19 26 1,39 1,02	Blocos 1D 45 1,45	Dímeros 22 1,30	Dímeros 24 1,22	Blocos 1D 41 41 41 1,4 1,4 1,4	Dímeros 22 1,20
Estágio II	Blocos 3D NCG% = 67 66 NG/NC = 1,02 0,98	Blocos 2D 35 31 0,99 1,13	Blocos 3D 81 74 0,99 0,94	Blocos 2D 29 0,72	Blocos 1D 30 1,00	Blocos 2D 54 1,05	Blocos 2D 41 41 41 1,4 1,4 1,4	Blocos 1D 17 1,40
Estágio III		Blocos 3D NCG% = 31 31 NG/NC = 1,0 0,88		Blocos 3D 26 0,76	Blocos 3D 48 0,91	Blocos 3D 22 0,72	Blocos 3D 28 28 28 0,82 0,85 0,91	Blocos 2D 35 1,05
Estágio IV								Blocos 3D NCG% = 26 NG/NC = 0,61
Conformação	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Linear	Dobrada	Linear

4 CONCLUSÕES

Neste estudo, uma ampla investigação utilizando métodos em nível molecular e supramolecular foi realizada para responder por que os regioisômeros-*1,3* e -*1,5* *t*-butilpirazóis e bis-*t*-butilpirazóis cristalizaram em diferentes conformações.

Para os regioisômeros de pirazóis (**3-4**), os dados de infravermelho e dados teóricos, mostraram a preferência para a conformação *s-trans* em ambos os regioisômeros, e a análise da estabilidade dos compostos utilizando PES scan mostrou que a conformação *s-trans* é mais estável que a conformação *s-cis*. Para os pirazóis **3b-e**, a conformação preferida no estado sólido está relacionado ao ambiente supramolecular que auxilia na estabilização do grupo COOEt. A conformação *s-cis* dos compostos **3b** (H) e **3d-e** (Cl e Br) apresentaram estrutura semelhante para os dímeros com maior energia de estabilização (*s-cis*...*s-cis*) de forma que o grupo COOEt é estabilizado pelo grupo fenila. A análise de QTAIM para a conformação *s-trans*...*s-trans* (o dímero com maior energia de estabilização) exibiu uma contribuição significativa do substituinte halogenado Cl e Br na estabilização do grupo COOEt através do empilhamento antiparalelo adotado para os compostos **3d-e** (Cl e Br). Este tipo de empacotamento não foi observado para os compostos **3b-c** (H e F) pois o tamanho do substituinte na posição *para* do grupo fenila, apresenta um tamanho pequeno, dificultando a estabilização do grupo COOEt. Assim, o composto **3c** (F) – que adotou a conformação *s-trans* – cristalizou em um diferente empilhamento em relação aos compostos **3b** (H) e **3d-e** (Cl Br). Já, a preferência da conformação *s-trans* no estado sólido pelo regioisômero-*1,5* pode estar relacionada às interações intramoleculares do tipo CH...O=C, entre o grupo *t*-butila e o grupo carbonila, que foi observado na análise QTAIM. Este resultado pode influenciar na estabilização da conformação *s-trans* no estado sólido.

O estudo das interações intermoleculares para os pirazóis-*1,3* revelou que 45% da energia total do cluster corresponde a soma das interações do tipo CH...HC e CH...O, enquanto para os pirazóis-*1,5* 40% da energia refere-se as interações do tipo CH...HC, revelando a importância do somatório de interações consideradas fracas na estabilização da rede.

Os mecanismos de cristalização propostos indicam diferenças no crescimento de cristais com as mudanças estruturais nas séries. Os compostos **3b** (H), **4b-c** (H e F) e **3c** (F), **4d-e** (Cl e Br) apresentaram mecanismos de cristalização análogos divididos em três e dois estágios principais, respectivamente. Os compostos **3d-e** (Cl e Br) apresentaram mecanismo de cristalização em três estágios, em que no estágio II ocorre a interação das conformações *s-cis*...*s-cis* e *s-trans*...*s-trans*.

Já para o segundo conjunto de moléculas apresentados nessa tese, *1,3-* e *1,5-bis-t*-butilpirazóis verificou-se através de um estudo molecular que as conformações curvadas apresentam uma maior estabilidade energética. Entretanto, para os compostos **7a-e** foi observado a conformação linear, e nos compostos **8a-e** as duas conformações, posteriormente relacionando à influência do empacotamento cristalino. Também, correlacionando as análises de SSRMN ¹³C CPMAS e raios X em pó, para os compostos **7d** (4-Cl-Ph) e **8b-d** (4-X-Ph, X = H, F, Cl), os dados correspondem a mesma conformação obtida por difração de raios X de monocristal. O composto **8e** (4-Br-Ph), que apresentou polimorfos conformacionais, os dados de SSRMN ¹³C CPMAS e raios X em pó, correspondem a conformação referente ao composto **8e-II** (forma linear). O composto **8b** apresentou duplicação de sinais no SSRMN ¹³C CPMAS, entretanto esses dados refletem a estrutura da unidade assimétrica que não é simétrica ($Z' = 1$), na qual os dados de raios X em pó correspondem a conformação obtida por raios X de monocristal.

O estudo supramolecular revelou que as *1,3-bis-t*-butilpirazóis não apresentaram ligações de hidrogênio do tipo NH...O, nem no estado sólido e nem no estudo de variação de concentração por RMN de ¹H, em CDCl₃. Isso pode estar relacionado a posição do *t*-butila que interfere na aproximação das moléculas para formar o dímero por ligação de hidrogênio, formando dímeros por outros tipos de interação intermoleculares. Por outro lado, a série de *1,5-bis-t*-butilpirazóis revelou interações por ligação de hidrogênio, tanto no estado sólido quando em solução (RMN de ¹H), na qual as energias observadas por cálculos teóricos, das ligações de hidrogênio, estão entre -5,5 a -7,7 kcal mol⁻¹.

O mecanismo de cristalização revelou importantes informações das conformações e polimorfos. Os compostos **7a-I** (Me), **7b** (Ph), **7c·2H₂O** (4-F-Ph) e **7e·2CH₃CN** (4-Br-Ph) apresentaram dois estágios de cristalização. Já os compostos **7a-II** e **7d** (4-Cl-Ph), apresentaram três estágios de cristalização. Os polimorfos **7a-I** e **7a-II**, foram caracterizados como polimorfos de empacotamento, uma vez que a estrutura molecular apresentou a mesma conformação. A obtenção dos polimorfos está relacionado a aproximação dos blocos formados no primeiro estágio da cristalização, que para o composto **7a-I** os blocos se aproximam formando a rede 3D do cristal, enquanto no composto **7a-II** os blocos se unem formando colunas 2D, e posteriormente ao 3D do cristal, o que no caso do composto **7a-II** a presença da água no meio pode ter auxiliado nessa mudança de empacotamento.

A cristalização da forma hidrato para o composto **7c·2H₂O** está relacionado ao dímero inicial, que forma um “sanduíche” deslocado, que permite a permanência da água quando ocorre a aproximação dos blocos formados no estágio I. Essa hipótese foi baseada nos demais

dímeros da série, que apresentam um empacotamento semelhante. Por outro lado, para o composto **7e·2CH₃CN**, a permanência da acetonitrila ocorre no primeiro estágio da cristalização. Essa hipótese foi baseada nos dados energéticos e topológicos, e também, porque a conformação do composto se distingue dos demais compostos da série, na qual a acetonitrila pode ter direcionado a mudança da conformação.

Os compostos **8a**, **8a·2H₂O**, **8b**, **8c**, **8c-d** e **8e-I** apresentaram mecanismo de cristalização em três estágios, já o composto **8e-II** apresentou quatro estágios de cristalização.

A formação dos dímeros iniciais dos compostos **8a** e **8a·2H₂O**, já se distinguem no primeiro estágio. Essa mudança pode estar relacionada com a posição que os grupos *t*-butilas ocuparam no dímero inicial. Enquanto para o composto **8a** as *t*-butilas estão em lados contrários, e leva a formação de blocos infinitos interagindo por ligações de hidrogênio (estágio I), no composto **8a·2H₂O**, as *t*-butilas estão posicionadas para o mesmo lado, formando dímeros (estágio I). Assim, na estrutura **8a·2H₂O**, essa mudança das *t*-butilas, pode impedir a formação de blocos infinitos 1D por ligação de hidrogênio, ocorrendo o empilhamento desses dímeros por outros tipos de interações (estágio II), facilitando a permanência da água ao ocorrer a aproximação dos blocos 1D para formar o 3D.

O composto **8e** apresentou a formação de polimorfos, os quais foram caracterizados como polimorfos conformacionais (**8e-I** e **8e-II**), por apresentarem conformações diferentes no estado sólido. Através dos dados energéticos normalizados, foi observado que o dímero inicial da conformação linear apresenta uma maior energia de estabilização (NG = 4,87), em relação a curvada (NG = 3,15). E isso pode estar relacionado a maior área de contato que o dímero linear apresenta, e conseqüentemente uma maior quantidade de interações intermoleculares. Assim, devido à alta energia de estabilização apresentada nessas conformações nos dímeros iniciais, e a permanência até a formação do cristal, permitiu a formação dos polimorfos.

Também, a conformação linear obtida para os compostos **8b** e **8e-II**, pode estar relacionado com a estabilização da região da fenila, que nesses dois compostos a análise de QTAIM relevou interações intermoleculares. No caso do substituinte Br (**8e-II**) o halogênio participa dessas interações intermoleculares, contribuindo para a estabilização do dímero. Entretanto, não foi observado a conformação linear para os halogênios F e Cl, mesmo utilizando as condições na qual foram obtidos os cristais da Br (conformação linear, **8e-II**), obtendo apenas a conformação curvada.

Portanto, a mudança posicional da carbnila no pirazol mudou o comportamento dos pirazóis **3-4** e das bis-*t*-butilpirazóis **7-8**, o que mostra a importância de estudos

conformacionais de regioisômeros, uma vez que mudanças de configuração podem levar a diferenças no empacotamento cristalino de moléculas, como observado nessa tese.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

5.1.1 Procedimento para a síntese dos *1,3*-pirazóis **3a-b**

Uma mistura de β -cetoésteres **1a-b** (4-metoxi-2-oxo-alkil[aril]-3-butenato de etila; 1 mmol), cloridrato de *N-terc*-butil hidrazina **2** (1,2 mmol, 0,149 g), piridina (1,2 mmol, 0,097 mL) e etanol (5 mL) foi adicionada a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78 °C durante 16 h. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 10 mL) e com água ácida (1 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção do *1,3*-pirazol **3a-b** com mistura de isômeros. O produto **3a** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (8:2,vv). E o produto **3b** foi purificado por recristalização com hexano.

5.1.2 Procedimento para a síntese dos *1,3*-pirazóis **3c-e**

Uma mistura de β -cetoésteres **1c-e** (1 mmol), cloridrato de *N-terc*-butil hidrazina **2** (1,2 mmol, 0,149 g), piridina (1,2 mmol, 0,097 mL) e etanol (5 mL) foi adicionada a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78 °C durante 16 h. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 10 mL) e água ácida (1 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto **3c-e** foi purificado por recristalização em hexano, levando a obtenção do isômero-*1,3* de forma pura.

5.1.3 Procedimento para a síntese dos *1,5*-pirazóis **4a-e**.

Uma mistura de β -cetoésteres **1a-e** (4-metoxi-2-oxo-alkil[aril]-3-butenato de etila; 1 mmol), cloridrato de *N-terc*-butil hidrazina **2** (1,5 mmol, 0,186), hidróxido de potássio (1,5 mmol, 0,084 g) e etanol (5 mL) foi adicionada a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78 °C durante 15 h. Depois

de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção do *1,5*-pirazol **4a-e** de forma pura.

5.1.4 Procedimento para a hidrólise do grupamento éster dos *1,3*-pirazóis 5a-e

Uma mistura do pirazol **3a-e** (1,0 mmol), NaOH (1,8 mmol, 0,072 g) e etanol (10 mL) foi adicionada a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78 °C durante 3h. Após retornar a temperatura ambiente uma solução de HCl/H₂O (1:10,vv, 25 mL) foi adicionada na mistura. Posteriormente, o etanol foi evaporado a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 ml). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos *1,3*-pirazol **5a-e** produto puro.

5.1.5 Procedimento para a hidrólise do grupamento éster dos *1,5*-pirazóis 6a-e

Uma mistura dos pirazóis **4a-e** (1,0 mmol), NaOH (1,8 mmol, 0,072 g) e etanol (10 mL) foi adicionada a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78 °C durante 4h. Após retornar a temperatura ambiente uma solução de HCl/H₂O (1:10,vv, 25 mL) foi adicionada na mistura. Posteriormente, o etanol foi evaporado a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 ml). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos *1,5*-pirazol **6a-e** produto puro.

5.1.6 Procedimento para a síntese dos filamentos lineares 7a e 8a.

Os pirazóis **5a** e **6a** (2,0mmol), etileno diamina **7** (1mmol, 0,06 g), o trifenil fosfito (2,2 mmol, 0,578 mL) e piridina (5mL) foram adicionados a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida, sob agitação magnética, a uma temperatura de 115 °C durante 6 h. Posteriormente, a piridina foi evaporada a pressão reduzida com auxílio de um

evaporador rotatório. A mistura resultante foi solubilizada com clorofórmio (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 ml). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em clorofórmio/metanol (97:3 v/v) obtendo os produtos **8a** e **9a** puro.

5.1.7 Procedimento para a síntese dos filamentos lineares **7c-e** e **8a-e**.

Os pirazóis **5c-e** e **6c-e** (2,0 mmol), etileno diamina (1 mmol, 0,06 g), o trifenil fosfito (2,2 mmol, 0,578 mL) e piridina (5 mL) foram adicionados a um balão adaptado com condensador de refluxo. Esta mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 115 °C durante 6 h. Após esse período, a piridina foi evaporada a pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório, obtendo o produto na forma de um sólido impuro. Os produtos **8b-e** e **9a-e** foram purificados lavando-os com etanol.

5.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL

A cristalização dos compostos **3-4** e **7-8** foi realizada utilizando 10 mg de amostra dissolvendo em 10 mL de solvente (um único solvente ou mistura de solventes). Os frascos dos compostos **3-4** contendo as soluções foram deixados na bancada do laboratório para que ocorresse a evaporação lenta do solvente, em temperatura de 10-30 °C. Já os frascos com os compostos **7-8** foram deixados em repouso em uma estufa com temperatura controlada à 25 °C. Após a obtenção dos cristais os mesmos foram levados para a medida de difração de raios X de monocristal.

A coleta de dados para a análise estrutural cristalina e molecular dos compostos **3c-e**, **4c-e**, **7a-e** e **8a-e** por difração de Raios X em monocristal foi realizada em dois modelos de equipamentos: (i) difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Também, Difratômetro Bruker D8 *Quest* com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON II CPAD, fonte de radiação Cu-K α ($\lambda = 1,54080 \text{ \AA}$) e Difratômetro Bruker D8 *Venture* com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON 100 CMOS, monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), sendo os três equipamentos instalados no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram realizados com o pacote de programas cristalográficos

WinGX(FARRUGIA, 2012) a partir dos programas SHELXL-97(SHELDRICK, 2008) baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados experimentalmente baseado na interpretação dos Mapas de Fourier diferença e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram localizados geometricamente e refinados com parâmetros térmicos isotrópicos. As projeções gráficas foram construídas utilizando o programa *Ortep-3*(FARRUGIA, 2012) para Windows incluído no pacote de programas *WinGx*.

5.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM PÓ

Os padrões de difração de raios X para os compostos **3b-e** e **4b-e** foram obtidos em um equipamento difratômetro de pó RigaKu Miniflex 300 (330 kV, 10 mA) conectado a um goniômetro com radiação de Cu K α ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$), instalado no departamento da engenharia química, CT-UFSM. Os padrões foram coletados no modo de varredura de passos de $0,03^\circ$ e contagem de tempo de 0,9 s no intervalo angular de 5° até 50° com configuração de $\theta - 2\theta$. O pó da amostra foi manualmente prensado no porta amostras. Todos os espectros foram recolhidos em ar à temperatura ambiente. Para os compostos **7b-e** e **8b-e**, os padrões de difração foram realizados em um difratômetro de pó Bruker D5005 conectado a um goniômetro com radiação monocromatizada de Cu-K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), instalado no departamento da física, CCNE-UFSM. Os padrões foram coletados no modo de varredura de passos de $0,03^\circ$ e contagem de tempo de 0,9 s no intervalo angular de 5° até 50° com configuração de $\theta - 2\theta$. O pó da amostra foi manualmente prensado no porta amostras. Todos os espectros foram recolhidos em ar à temperatura ambiente.

5.4 CÁLCULOS DE MECÂNICA QUÂNTICA

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas Gaussian 09(FRISCH et al., 2009) de modo que foi utilizado o nível de teoria ω B97x-D/cc-pVDZ, com correção de base para todos os cálculos apresentados. Geometrias moleculares foram obtidas através de dados de difração de raios X e cálculos *single point*. A energia de contato para cada par de moléculas foi obtida subtraindo-se a energia do dímero menos a energia do monômero M1 e monômero MN ($G_{M1 \dots MN} = G_{M1+MN} - (G_{M1} + G_{MN})$). Todos os cálculos teóricos foram efetuados no cluster do NAPO, prédio 15A, UFSM.

O estudo da energia de superfície potencial (PES scan) foi realizado utilizando o nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ para os compostos **3d** e **4d**, com escaneamento a partir de 0° até

360°, com incremento de 10°. O ponto inicial do scan foi realizado a partir da geometria otimizada, de conformação *s-trans*, para ambos os regioisômeros de pirazóis, com a rotação do ângulo diedro N2A-C3A-C31A-O2 e N1-C5-C51-O1, respectivamente. O mesmo processo foi realizado para os compostos **7e** e **8e**, utilizando para a rotação o ângulo diedro os átomos N32-C33-C33'-N32' e N52-C53-C53'-N52', respectivamente.

Os dados de espectroscopia de vibracional teórico foram obtidos para os compostos **3d** e **4b** através do nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ, a partir das geometrias otimizadas. A frequência da carbonila foi estimada para os solventes CCl₄ e CH₃CN.

A estrutura otimizada para o composto **3c** foi obtida a partir do dímero *s-trans* do conformero **3dA** com auxílio do software GaussView, de forma que o átomo de cloro foi trocado pelo átomo de flúor. Os dímeros foram otimizados usando o método PM6 e a geometria similar aos outros compostos (aqueles com o grupo COOEt direcionados para o halogênio *s-trans*...*s-trans*). A partir dessa nova estrutura teórica, funções de ondas foram geradas no nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ e analisadas utilizando o estudo da QTAIM.

5.5 POLIEDRO VORONOI-DIRICHLET

Para a análise do NCM e área de contatos dos dímeros foi utilizado o poliedro de Voronoi-Dirichlet através do pacote de programas TOPOS (BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO et al., 2014).

5.6 TEORIA QUÂNTICA DOS ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM)

Todas as análises de QTAIM foram realizadas utilizando o pacote de programas AIMALL (KEITH, 2014), obtidos pelo pacote de programas instalados no cluster de computadores, localizados no NAPO, prédio 15A UFSM. As funções de ondas utilizadas na análise de QTAIM foram geradas através do nível de teoria ω B97x-D/cc-pVDZ. Os caminhos de interações mostram quais átomos estão interagindo e a análise da densidade eletrônica no BCP fornece informações importantes sobre as interações intermoleculares. O valor da densidade eletrônica (ρ) no BCP está relacionado a força da interação intermolecular; quanto maior o valor de ρ , maior o valor da energia de estabilização. O Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$) mostra a natureza da interação: valores positivos indicam interação eletrostática e valores negativos indicam ligações covalentes.

5.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os dados espectroscópicos de RMN ^{13}C foram obtidos com um equipamento Bruker Avance III, 150.903 MHz em CDCl_3/TMS a 298 K, e os deslocamentos químicos são dados em ppm com resolução digital de 0,01 ppm. Os dados do SSNMR foram registrados em um Bruker Avance III 600 na frequência de Larmor de 150.903 MHz. O equipamento encontra-se localizado no NAPO, prédio 15A, UFSM. Os espectros ^{13}C CPMAS foram adquiridos em uma sonda de 4,0 mm a uma taxa de rotação de 12 kHz. Os pulsos de 90° para ^1H e ^{13}C foram ajustados para 3,4 e 5,0 μs , correspondendo à intensidade de campo de radiofrequência (RF) de 74 e 50 kHz, respectivamente. O CPMAS foi adquirido usando um tempo de contato de 3 ms com ^1H e ^{13}C de 72 (70-100% RAMP-CP) e 74 kHz, respectivamente. Durante a aquisição foi aplicado um desacoplamento de ^1H SPINAL-64 com um comprimento de pulso de 7,25 μs a uma intensidade de campo de RF de 74 kHz.

5.8 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho em solução para os compostos **3b-e** e **4a** foram obtidos utilizando um espectrômetro Prestige 21 (Shimadzu), localizado no prédio da engenharia química, CT-UFSM. A amostra foi medida nos solventes CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN , na concentração de 0,05 M.

6 REFERÊNCIAS

- A. L. KITAIGORODSKII. **Organic Chemical Crystallography, Consultants Bureau** New York, 1961.
- AAKERÖY, C. B. Crystal Engineering: Strategies and Architectures. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 53, n. 4, p. 569–586, 1 ago. 1997.
- ALONSO, M. E.; GÓMEZ, J. D.; PEKERAR, S. V. Transmission of electronic effects through 2-[donor]-1-[acceptor] cyclopropanes. Part III. Conformational studies of 2-(p-x-aryl)-1-cyclopropane aldehydes with lanthanide shift reagents. **Tetrahedron**, v. 49, n. 34, p. 7427–7436, ago. 1993.
- ANSLYN, E. V; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**. Sausalito, California: University Science Books, 2006.
- BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.
- BAUER, J. et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 6, p. 859–66, jun. 2001.
- BERNSTEIN, J. **Polymorphism in Molecular Crystals**. First ed. ed. New York: Oxford University Press, 2002.
- BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO, D. M. et al. Applied topological analysis of crystal structures with the program package ToposPro. **Cryst. Growth Des.**, v. 14, n. 7, p. 3576–3586.
- BLATOV, V. A. Voronoi–dirichlet polyhedra in crystal chemistry: theory and applications. **Crystallography Reviews**, v. 10, n. 4, p. 249–318, 2004.
- BLOM, C. E.; BAUDER, A. Microwave spectrum, rotational constants and dipole moment of s-cis acrolein. **Chemical Physics Letters**, v. 88, n. 1, p. 55–58, 1982.
- BRAGG, W. H. The structure of organic crystals. **Proceedings of the Physical Society of London**, v. 34, n. 1, p. 33–50, 1921.
- CALVO-CASTRO, J. et al. Effects of Fluorine Substitution on the Intermolecular Interactions, Energetics, and Packing Behavior of N-Benzyl Substituted Diketopyrrolopyrroles. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 4, p. 2371–2384, 2016.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism**. Fifth Edit ed. [s.l: s.n.].
- CHENG, C. L. et al. Conformations of 2-formyl-, 2-acetyl-, and 2 benzoyl-pyrroles. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 127, n. 11, p. 1318, 1974.

- COREY, E. J. J. General methods for the construction of complex molecules. **Pure and Applied Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 19–37, 1967.
- COURTIEU, J. et al. Résonance Magnétique Nucléaire en phase nématique. Exploration de la barrière d'empêchement à la libre rotation pour le fluorure d'acryle et l'acroléine. **Organic Magnetic Resonance**, v. 6, n. 3, p. 151–154, mar. 1974.
- CRUZ-CABEZA, A. J.; LIEBESCHUETZ, J. W.; ALLEN, F. H. Systematic conformational bias in small-molecule crystal structures is rare and explicable. **CrystEngComm**, v. 14, n. 20, p. 6797–6811, 2012.
- DAVEY, R. J. et al. Concerning the relationship between structural and growth synthons in crystal nucleation: Solution and crystal chemistry of carboxylic acids as revealed through IR spectroscopy. **Crystal Growth and Design**, v. 6, n. 8, p. 1788–1796, 2006.
- DAVEY, R. J.; SCHROEDER, S. L. M.; TER HORST, J. H. Nucleation of organic crystals - A molecular perspective. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 8, p. 2167–2179, 2013.
- 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. Chemistry beyond the molecule. **Nature**, v. 412, n. 6845, p. 397–400, 2001.
- DESIRAJU, G. R. **Crystal Design: Structure and Function**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- DESIRAJU, G. R. Crystal Engineering: A Holistic View. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342–8356, 2007.
- DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A brief overview. **Journal of Chemical Sciences**, v. 122, n. 5, p. 667–675, 2010.
- 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. Crystal engineering: structure, property and beyond. **IUCrJ**, v. 4, n. 6, p. 710–711, 2017.
- DUBIS, A. T. et al. Pyrrole-2-carboxylic acid and its dimers: Molecular structures and vibrational spectrum. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 106, n. 44, p. 10613–10621, 2002.
- DUBIS, A. T.; GRABOWSKI, S. J. Infrared spectroscopic and theoretical ab initio studies on conformational isomers of methyl pyrrole-2-carboxylate. **Journal of Molecular Structure**, v. 562, n. 1–3, p. 107–117, 2001.
- DUBIS, A. T.; GRABOWSKI, S. J. Infrared, density-functional theory, and atoms in molecules

method studies on conformers of some 2-substituted 1H-pyrroles. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 107, n. 41, p. 8723–8729, 2003.

EISENBACH, I. **English for Materials Science and Engineering**. Wiesbaden: Vieweg+Teubner, 2011.

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

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, out. 1997.

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

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

FRISCH, M. J. et al. **GAUSSIAN version 09** Wallingford CT Gaussian, Inc., , 2009.

FRIZZO, C. P. et al. Molecular structure of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines: X-ray diffractometry and theoretical study. **Journal of Molecular Structure**, v. 933, n. 1–3, p. 142–147, 2009.

FRIZZO, C. P. et al. Supramolecular structure of enamines in solid-state. **Journal of Molecular Structure**, v. 981, n. 1–3, p. 71–79, 2010.

FRIZZO, C. P. et al. Energetic and topological insights into the supramolecular structure of dicationic ionic liquids. **CrystEngComm**, v. 17, n. 15, p. 2996–3004, 2015.

GAVEZZOTTI, A. Calculation of lattice energies of organic crystals: The PIXEL integration method in comparison with more traditional methods. **Zeitschrift für Kristallographie**, v. 220, n. 5–6, p. 499–510, 2005.

GAVEZZOTTI, A. The “sceptical chymist”: intermolecular doubts and paradoxes. **CrystEngComm**, v. 15, n. 20, p. 4027, 2013.

GAVEZZOTTI, A.; PRESTI, L. LO. Building blocks of crystal engineering: A large-database study of the intermolecular approach between C-H donor groups and O, N, Cl, or F acceptors in organic crystals. **Crystal Growth and Design**, v. 16, n. 5, p. 2952–2962, 2016.

GELBRICH, T.; HURSTHOUSE, M. B. A versatile procedure for the identification, description and quantification of structural similarity in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 7, n. 53, p. 324, 2005.

GRABOWSKI, S. J. et al. Crystal and molecular structure of pyrrole-2-carboxylic acid; π -electron delocalization of its dimers-DFT and MP2 calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 27, p. 5815–5822, 2004.

HEIDER, E. M.; HARPER, J. K.; GRANT, D. M. Structural characterization of an anhydrous polymorph of paclitaxel by solid-state NMR. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 9, n. 46, p. 6083, 2007.

HUNTER, C. A.; MCCABE, J. F.; SPITALERI, A. Solvent effects of the structures of prenucleation aggregates of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 14, n. 21, p. 7115, 2012.

JACOBS, A.; AMOMBO NOA, F. M. Co-crystals and co-crystal hydrates of vanillic acid. **CrystEngComm**, v. 17, n. 1, p. 98–106, 2015.

JHA, K. K. et al. Isostructural polymorphs: qualitative insights from energy frameworks. **CrystEngComm**, v. 18, n. 43, p. 8497–8505, 2016.

KEITH, T. A. **AIMAll** Overland Park KS, USATK Gristmill Software, 2014.

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

KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 24, p. 9747–9754, 1995.

KURAKIN, A. The universal principles of self-organization and the unity of Nature and knowledge. **Network**, n. August, p. 1–34, 2007.

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, jan. 1988.

LI, P. et al. Correlation between Solid-State and Solution Conformational Ratios in a Series of N-(o-Tolyl)Succinimide Molecular Rotors. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 8, p. 3561–3564, 2015.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 337–341, 2004.

MACHADO, P. et al. Efficient and highly regioselective synthesis of ethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylates under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, n. 1, p. 293–299, 2011.

MACRAE, C. F. et al. Mercury CSD 2.0-New features for the visualisation and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 466–470, 1 abr. 2008.

MARTINS, M. A. P. et al. X-ray structure, semi-empirical MO calculations and π -electron delocalization of 1-cyanoacetyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. **Journal of Molecular Structure**, v. 969, n. 1–3, p. 111–119, abr. 2010.

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

- MARTINS, M. A. P. et al. Proposal for crystallization of 3-amino-4-halo-5-methylisoxazoles: an energetic and topological approach. **CrystEngComm**, v. 17, n. 38, p. 7381–7391, 2015.
- MARTINS, M. A. P. et al. Polymorphism in an 18-membered macrocycle: an energetic and topological approach to understand the supramolecular structure. **CrystEngComm**, v. 18, n. 21, p. 3866–3876, 2016.
- MARTINS, M. A. P. et al. Competition between the donor and acceptor hydrogen bonds of the threads in the formation of [2]rotaxanes by clipping reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 13303–13318, 2017a.
- MARTINS, M. A. P. et al. Density Functional Theory and Quantum Theory of Atoms in Molecules Analysis: Influence of Intramolecular Interactions on Pirouetting Movement in Tetraalkylsuccinamide[2]rotaxanes. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 11, p. 5845–5857, 2017b.
- MARTINS, M. A. P. et al. Understanding the crystalline formation of triazene N -oxides and the role of halogen $\cdots\pi$ interactions. **CrystEngComm**, v. 20, n. 1, p. 96–112, 2018.
- MCCONNELL, H. M.; ROBERTSON, R. E. Isotropic Nuclear Resonance Shifts. **The Journal of Chemical Physics**, v. 29, n. 6, p. 1361–1365, 1958.
- MITINA, T. G.; BLATOV, V. A. Topology of 2-Periodic Coordination Networks: Toward Expert Systems in Crystal Design. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 4, p. 1655–1664, 2013.
- MONDAL, R. et al. Crystallographic studies of supramolecular synthons in amine solvates of trans-1,5-dichloro-9,10-diethynyl-9,10-dihydroanthracene-9,10-diol. **Crystal Growth and Design**, v. 6, n. 11, p. 2507–2516, 2006.
- MUKHERJEE, A. Building upon supramolecular synthons: Some aspects of crystal engineering. **Crystal Growth and Design**, v. 15, n. 6, p. 3076–3085, 2015.
- ORLANDO, T. et al. Conformer Distribution in Rotaxanes Containing Nonsymmetric Threads: A Systematic Approach. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 36, p. 4978–4990, 2018a.
- ORLANDO, T. et al. Polymorphism in a Rotaxane Molecule: Intra- and Intermolecular Understanding. **Crystal Growth & Design**, p. acs.cgd.8b01560, 2018b.
- PAGLIARI, A. B. et al. Supramolecular Packing of a Series of N -Phenylamides and the Role of NH \cdots O=C Interactions. **ACS Omega**, v. 3, n. 10, p. 13850–13861, 2018.
- PERESYPKINA, E. V.; BLATOV, V. A. Topology of molecular packings in organic crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 56, n. 6, p. 1035–1045, 2000.
- RILEY, K. E. et al. Stabilization and structure calculations for noncovalent interactions in extended molecular systems based on wave function and density functional theories. **Chemical**

Reviews, v. 110, n. 9, p. 5023–5063, 2010.

RISSANEN, K. **Analytical Methods in Supramolecular Chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. v. 1

ROY, S.; NANGIA, A. Kinetic and Thermodynamic Conformational Polymorphs of Bis(p - tolyl) Ketone p -Tosylhydrazone: The Curtin–Hammett Principle in Crystallization. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 10, p. 2047–2058, 2007.

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

SARKAR, M.; BIRADHA, K. Amide-to-Amide Hydrogen Bonds in the Presence of a Pyridine Functionality : Crystal Structures of Bis(pyridinecarboxamido)alkanes. **Cryst. Growth Des.**, v. 6, p. 202–208, 2006.

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

SCHWARZER, A.; WEBER, E. Influence of Fluorine Substitution on the Crystal Packing of N -Phenylmaleimides and Corresponding Phthalimides. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 8, p. 2862–2874, 2008.

SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Cryst.**, v. A64, n. 1, p. 112–122, 2008.

SHISHKIN, O. V. et al. Role of supramolecular synthons in the formation of the supramolecular architecture of molecular crystals revisited from an energetic viewpoint. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, n. 14, p. 6773, 2014.

SINNOKROT, M. O. et al. High - Accuracy Quantum Mechanical Studies of π - π Interactions in Benzene Dimers. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 37, p. 10656–10668, 2006.

SPITALERI, A. et al. A ¹H NMR study of crystal nucleation in solution. **CrystEngComm**, v. 6, n. 80, p. 489, 2004.

TAYLOR, C. R.; DAY, G. M. Evaluating the Energetic Driving Force for Cocrystal Formation. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 2, p. 892–904, 2018.

TEKIN, N.; NAMLI, H.; TURHAN, O. Solvents effect on infrared spectra of 1,3-indanedione in organic solvents. **Vibrational Spectroscopy**, v. 39, n. 2, p. 214–219, 2005.

TEZER, N.; OZKAN, R. Mechanisms and transition structures for conjugate and carbonyl addition of ammonia to three small α, β -unsaturated carbonyl compounds . An ab initio molecular orbital study. **Journal of Molecular Structure**, v. 546, p. 79–88, 2001.

THALLADI, V. R. et al. Supramolecular synthons in crystal engineering. Structure simplification, synthon robustness and supramolecular retrosynthesis. **Chemical**

Communications, v. 1, n. 3, p. 401–402, 1996.

THOMPSON, H. P. G.; DAY, G. M. Which conformations make stable crystal structures? Mapping crystalline molecular geometries to the conformational energy landscape. **Chem. Sci.**, v. 5, n. 8, p. 3173–3182, 2014.

WANG, K.; YANG, Y.-W. Supramolecular chemistry. **Annual Reports Section “B” (Organic Chemistry)**, v. 109, p. 67, 2013.

XU, S. et al. A combined DFT and SCRF study of solvent effects on 4-methyl-3-penten-2-one. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 459, n. 1–3, p. 163–170, 1999.

ZIMMER, G. C. **Síntese de [2]Rotaxanos: relação entre as estruturas de pirazóis ligados ao filamento linear e a formação da molécula entrelaçada**. [s.l.] Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.

ZIMMER, G. C. et al. Insights on conformation in the solid state: a case study – s-cis and/or s-trans crystallization of 5(3)-aryl-3(5)-carboxyethyl-1-tert-butylpyrazoles. **CrystEngComm**, v. 20, n. 35, p. 5154–5168, 2018.

ZOU, J. et al. 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 1

TABELAS DOS DADOS CRISTALOGRAFICOS

Tabela 35. Dados cristalográficos

COMPOSTO	3b	3c	3d	3e
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ FN ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	C ₃₂ H ₃₈ BrN ₄ O ₄
Peso molecular	272,34	290,33	306,78	702,48
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	100(2)	100(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P-1	P-1
Fonte/λ (Å)	Cu / 1,54178	Cu / 1,54178	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073
Parâmetros de cela				
a (Å)	8,0704(9)	6,9381 (7)	10,9637(5)	10,8799(6)
b (Å)	10,6122 (13)	18,463 (3)	13,2546(6)	13,3677(7)
c (Å)	17,698 (4)	12,600 (2)	13,9344(6)	13,9345(8)
α (°)	90	90	62,661(2)	62,953(3)
β (°)	93,130 (11)	103,702 (10)	67,366(2)	68,018(3)
γ (°)	90	90	81,873(3)	82,371(3)
V (Å ³)	1513,5(4)	1568,1	1658,68(13)	1672,04(16)
Z (Z')	4 (1)	4 (1)	4 (2)	2 (2)
Densidade (Calc.) (g.cm ⁻³)	1,195	1,230	1,229	1,395
Coef. Abs. (mm ⁻¹)	0,636	0,740	0,236	2,464
F (000)	584	616	648	720
Tamanho do Cristal (mm)	0,3x0,2 x 0,2	0,3 x0,25 x0,2	0,58x0,18 x0,1	0,42x0,33x0,1
Região de varredura angular θ °	5,01 até 68,33	4,33 até 72,13	1,73 até 27,30	1,71 até 27,22
Índices de varredura h,k,l	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -21 ≤ l ≤ 20	-8 ≤ h ≤ 8, -22 ≤ k ≤ 22, -15 ≤ l ≤ 15	-14 ≤ h ≤ 14 -17 ≤ k ≤ 16 -17 ≤ l ≤ 17	-13 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 17, -17 ≤ l ≤ 17
N° de reflexos coletados	13793 / 2685	29117 / 3058	50297 / 7388	45369 / 7398
N° de reflexos independentes	[R(int) = 0,0193]	[R(int) = 0,0276]	[R(int) = 0,0742]	[R(int) = 0,0520]
Dado/restrições/ parâmetros	2685 / 0 / 181	3058 / 0 / 190	7388 / 0 / 380	7398 / 1 / 379
Correção Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Gaussian	Gaussian
Método refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
R índices de discordância Final	R1 = 0,0725, wR2 = 0,1928	R1 = 0,0438 wR2 = 0,1194	R1 = 0,0664, wR2 = 0,1691	R1 = 0,0553, wR2 = 0,1291
R índices de discordância Final (dados totais)	R1 = 0,0770, wR2 = 0,1967	R1 = 0,0516 wR2 = 0,1264	R1 = 0,1601, wR2 = 0,2187	R1 = 0,1240, wR2 = 0,1531
Goodness of fit on F ²	1,052	1,030	1,014	1,034
Densidade eletrônica residual (e Å ³)	0,633 e -0,430	0,172 e -0,176	0,419 e -0,266	0,654 e -0,896

Tabela 36. Dados cristalográficos

Composto	4b	4c	4d	4e
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ FN ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₀
Peso molecular	272,34	290,33	306,78	351,24
Temperatura (K)	100(2)	100(2)	100(2)	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c	P-1	P2 ₁ /m	C2/c
Fonte/ λ (Å)	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Cu / 1,54178
Parâmetros de cela				
a (Å)	8,900 (5)	8,5662 (3)	9,077(2)	26,040(3)
b (Å)	8,307 (4)	8,9965 (3)	6,9098(15)	9,0972(11)
c (Å)	19,352 (11)	10,0893 (4)	13,708(2)	13,8867(19)
α (°)	90	92,860 (2)	90	90
β (°)	91,44 (11)	100,776 (10)	107,735(7)	91,957 (10)
γ (°)	90	91,266 (2)	90	90
V (Å ³)	1430,2 (13)	762,49	819,0(3)	3287,7
Z (Z')	4 (1)	2 (1)	2 (1)	8 (1)
Densidade (Calc.) (g.cm ⁻³)	1,265	1,265	1,244	1,419
Coef. Abs. (mm ⁻¹)	0,084	0,092	0,239	3,456
F (000)	584	308	324	1440
Tamanho do Cristal (mm)	0,29x0,22x0,16	0,75x0,49x ,39	0,26x0,2x0,13	0,75x0,5x0,39
Região de varredura angular θ °	2,29 até 30,12	2,06 até 27,12	2,40 até 27,12	3,40 até 70,24
Índices de varredura h,k,l	-12 \leq h \leq 12, -11 \leq k \leq 11, -22 \leq l \leq 27	-10 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 11, -12 \leq l \leq 12	-11 \leq h \leq 11, -8 \leq k \leq 8, -17 \leq l \leq 17	-31 \leq h \leq 31, -11 \leq k \leq 11, -16 \leq l \leq 16
N° de reflexos coletados	23991 / 4174	21320 / 3352	10540 / 1940	23652 / 3043
N° de reflexos independentes	[R(int) = 0,0311]	[R(int)=0,0276]	[R(int) = 0,0289]	[R(int) = 0,0230]
Dado/restrições/ parâmetros	4174 / 0 / 181 Gaussian	3352 / 0 / 190 Gaussian	1940 / 0 / 131 Gaussian	3043 / 0 / 190 Gaussian
Correção Absorção	Full-matrix least-	Full-matrix	Full-matrix	Full-matrix least-
Método refinamento	squares on F ²	least-squares on F ²	least-squares on F ²	squares on F ²
R índices de discordância Final	R1 = 0,0417, wR2 = 0,093	R1 = 0,0392 wR2 = 0,1187	R1 = 0,0443, wR2 = 0,1127	R1 = 0,0319, wR2 = 0,0843
R índices de discordância Final (dados totais)	R1 = 0,0557, wR2 = 0,1061	R1 = 0,0474 wR2 = 0,1285	R1 = 0,0681, wR2 = 0,1257	R1 = 0,0335, wR2 = 0,0855
Goodness of fit on F ²	1,040	0,947	1,035	1,035
Densidade eletrônica residual (e Å ³)	0,352 e -0,229	0,206 e -0,167	0,166 e -0,176	0,26 e -0,493

Tabela 37. Dados Cristalográficos

Composto	7a-I	7a-I	7b	7c·2H ₂ O
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ N ₆ O ₂ ·2H ₂ O
Peso molecular	388,52	388,52	512,65	584,66
Temperatura (K)	100	100	100	293
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclinic	Triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1
Fonte/λ (Å)	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073
Parâmetros de cela				
a (Å)	6,207 (3)	6,3362 (2)	6,9687(3)	8,0475 (3)
b (Å)	11,186 (6)	7,9693 (3)	12,1818(6)	9,0924 (5)
c (Å)	15,526 (8)	10,7737 (4)	16,6042(9)	11,3156 (5)
α (°)	90	87,1720 (10)	90	108,716 (3)
β (°)	92,969 (13)	83,2190 (10)	99,584	95,044 (2)
γ (°)	90	87,6340 (10)	90	95,755 (2)
V (Å ³)	1076,4 (10)	539,21 (3)	1389,88(12)	773,88 (6)
Z (Z')	4 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,5)
Densidade (Calc.) (g.cm ⁻³)	1,199	1,196	1,225	1,255
Coef. Abs. (mm ⁻¹)	0,080	0,080	0,079	0,093
F (000)	420	210	548	310
Tamanho do Cristal (mm)	0,40×0,20×0,19	0,30×0,25×0,20	0,65× 0,24×0,23	0,62×0,56× 0,37
Região de arredura angular θ °	3,87 até 30,09	3,24 até 27,14	2,49 to 30,10	1,92 até 27,27
Índices de varredura h,k,l	-8 ≤ h ≤ 8 -15 ≤ k ≤ 15 -21 ≤ l ≤ 21	-8 ≤ h ≤ 8 -10 ≤ k ≤ 10 -13 ≤ l ≤ 10	-9 ≤ h ≤ 9 -17 ≤ k ≤ 17 -23 ≤ l ≤ 23	-10 ≤ h ≤ 10 -11 ≤ k ≤ 11 -14 ≤ l ≤ 14
N° de reflexos coletados	14140 / 3121	17455 / 2357	95541 / 4058	22264 / 3466
N° de reflexos independentes	[R(int) = 0,0245]	[R(int) = 0,0268]	[R(int) = 0,0990]	[R(int) = 0,0252]
Dado/restrições/ parâmetros	3121 / 0 / 127	2357 / 18 / 131	4058 / 0 / 180	3466 / 4 / 189
Correção Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Gaussian
Método refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least- squares on F ²
R índices de discordância Final	R1 = 0,0748, wR2 = 0,2195	R1 = 0,0929, wR2 = 0,2445	R1 = 0,0506, wR2 = 0,1384	R1 = 0,0517, wR2 = 0,1332
R índices de discordância Final (dados totais)	R1 = 0,0993, wR2 = 0,2390	R1 = 0,1027, wR2 = 0,2532	R1 = 0,0660, wR2 = 0,1538	R1 = 0,0669, wR2 = 0,1466
Goodness of fit on F ²	1,065	1,050	1,057	1,039
Densidade eletrônica residual (e Å ³)	0,838 e -0,303	1,011 e -0,488	0,306 e -,221	0,509 e -0,405

Tabela 38. Dados Cristalográficos

Composto	7d	7e·2CH₃CN	8a	8a·2H₂O
Fórmula molecular	C ₃₀ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ Br ₂ N ₆ O ₂ , 2(C ₂ H ₃ CN)	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂ , 2(H ₂ O)
Peso molecular	581,53	752,56	388,51	424,55
Temperatura (K)	100	296 (2)	100	293
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Fonte/λ (Å)	Mo / 0,71073	Cu / 1,54178	Mo / 0,71073	Cu / 1,54178
Parâmetros de cela				
a (Å)	6,2058 (6)	18,2905 (13)	9,6598(5)	9,4612(2)
b (Å)	7,4087 (8)	8,4837 (5)	26,0820(15)	18,6670(4)
c (Å)	31,068 (3)	24,6711 (15)	9,6981(5)	14,2833(3)
α (°)	89,973 (3)	90	90	90
β (°)	89,033 (3)	110,526 (6)	117,691	101,4630(10)
γ (°)	89,989 (3)	90	90	90
V (Å ³)	1428,3 (3)	3585,2 (4)	2163,6 (2)	2472,29(9)
Z (Z')	2 (0,5)	4 (0,5)	4 (1)	4(1)
Densidade (Calc.) (g.cm ⁻³)	1,352	1,394	1,193	1,141
Coef. Abs. (mm ⁻¹)	0,267	3,199	0,080	0,659
F (000)	612	1544	840	920
Tamanho do Cristal (mm)	0,31×0,05×0,05	0,16×0,14×0,06	0,28×0,15×0,09	0,44×0,26×0,18
Região de varredura angular θ °	2,623 até 27,15	3,826 até 68,634	2,381 até 27,145	4,769 até 68,261
Índices de varredura h,k,l	-7 ≤ h ≤ 7 -9 ≤ k ≤ 9 -39 ≤ l ≤ 39	-17 ≤ h ≤ 21 -10 ≤ k ≤ 10 -29 ≤ l ≤ 29	-12 ≤ h ≤ 12 -33 ≤ k ≤ 33 -12 ≤ l ≤ 12	-11 ≤ h ≤ 11 -22 ≤ k ≤ 22 -17 ≤ l ≤ 17
Nº de reflexos coletados	37699 / 3150	26365 / 3232	31440 / 4782	29580 / 4434
Nº de reflexos independentes	[R(int) = 0,198]	[R(int) = 0,098]	[R(int) = 0,065]	[R(int) = 0,027]
Dado/restrições/ parâmetros	3150 / 0 / 181	3232 / 0 / 209	4782 / 0 / 289	4434 / 0 / 295
Correção Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Método refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
R índices de discordância Final	R1 = 0,0849, wR2 = 0,1642	R1 = 0,0602, wR2 = 0,1502	R1 = 0,0595, wR2 = 0,1123	R1 = 0,0506, wR2 = 0,1384
R índices de discordância Final (dados totais)	R1 = 0,1528, wR2 = 0,1823	R1 = 0,0917, wR2 = 0,1639	R1 = 0,0970, wR2 = 0,1243	R1 = 0,0600, wR2 = 0,1469
Goodness of fit on F ²	1,165	1,065	1,060	1,045
Densidade eletrônica residual (e Å ³)	0,502 e -0,397	0,338 e -0,551	0,361 e -0,228	0,352 e -0,178

Tabela 39. Dados Cristalográficos

Composto	8b	8c	8d	8e-I	8e-II
Fórmula molecular	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ Br ₂ N ₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₄ Br ₂ N ₆ O ₂
Peso molecular	512,65	548,63	581,53	670,43	670,45
Temperatura (K)	293	293(2)	293	293	296
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclínico	Monoclinico	Monoclínico	Tetragonal
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 4 ₂ / <i>n</i>
Fonte/ λ (Å)	Cu / 1,54178	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Mo / 0,71073	Cu / 1,54178
Parâmetros de cela					
a (Å)	13,0096(5)	25,2656(6)	26,6417 (8)	27,6305(9)	18,7994(4)
b (Å)	18,5432(5)	11,4447(2)	11,3041 (3)	11,0991(3)	18,7994(4)
c (Å)	12,0412(5)	9,7315(2)	9,7939 (2)	9,8477(2)	18,8804(6)
α (°)	90(5)	90	90	90	90
β (°)	100,744(5)	94,7990(10)	91,318 (2)	90,520(2)	90
γ (°)	90(5)	90	90	90	90
V (Å ³)	2853,9 (4)	2804,07(10)	2948,76 (13)	3019,91(14)	6672,7
Z (Z')	4 (1)	4(0,5)	8 (0,5)	4(0,5)	8(0,5)
Densidade (Calc.) (g.cm ⁻³)	1,193	1,300	1,310	1,475	1,335
Coef. Abs. (mm ⁻¹)	0,612	0,093	0,258	2,722	3,353
F (000)	1096	1160	1224	1368	2736
Tamanho do Cristal (mm)	0,46×0,43×0,25	0,44×0,38×0,20	0,77×0,54×0,44	0,45×0,367×0,27	0,30×0,21×0,13
Região de arredura angular θ °	4,20 até 68,18	1,62 até 27,18	1,96 até 27,57	1,47 até 28,36	3,317 até 68,38
Índices de varredura h,k,l	-15 ≤ h ≤ 15 -22 ≤ k ≤ 21 -14 ≤ l ≤ 14	-32 ≤ h ≤ 32 -14 ≤ k ≤ 14 -12 ≤ l ≤ 12	-34 ≤ h ≤ 34 -14 ≤ k ≤ 14 -12 ≤ l ≤ 12	-36 ≤ h ≤ 36 -14 ≤ k ≤ 14 -13 ≤ l ≤ 13	-22 ≤ h ≤ 22 -22 ≤ k ≤ 22 -22 ≤ l ≤ 22
Nº de reflexos coletados	22676 / 5035	38626 / 3119	40005/3402	34371/ 3758	102040 / 6111
Nº de reflexos independentes	[R(int) = 0,0257]	[R(int)= 0,043]	[R(int) = 0,0275]	[R(int) = 0,0297]	[R(int) = 0,050]
Dado/restrições/parâmetros	5035 / 0 / 343	3119 / 0 / 194	3402/ 0 / 171	3758 / 0 / 190	6111/ 0 / 361
Correção Absorção	Multi-scan	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Multi-scan
Método refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
R índices de discordância Final	R1 = 0,0996, wR2 = 0,33	R1 = 0,0400, wR2 = 0,0986	R1 = 0,0387, wR2 = 0,1041	R1 = 0,0338, wR2 = 0,1027	R1 = 0,0553, wR2 = 0,1679
R índices de discordância Final (dados totais)	R1 = 0,1086, wR2 = 0,345	R1 = 0,0649, wR2 = 0,1127	R1 = 0,0485, wR2 = 0,1112	R1 = 0,0567, wR2 = 0,1300	R1 = 0,0727, wR2 = 0,1831
Goodness of fit on F ²	1,176	1,039	1,052	0,757	1,044
Densidade eletrônica residual (e Å ³)		0,179 e -0,129	0,186 e -0,255	0,477 e -0,256	0,560 e -0,568

ANEXO 2

ESPECTROS DE RMN DE ^{13}C NO ESTADO SÓLIDO E EM SOLUÇÃO

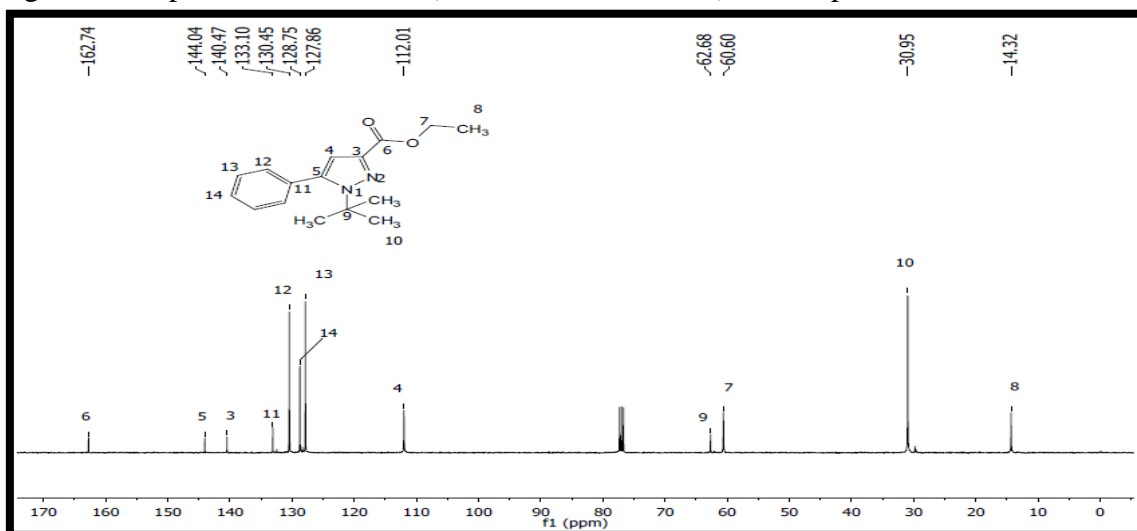
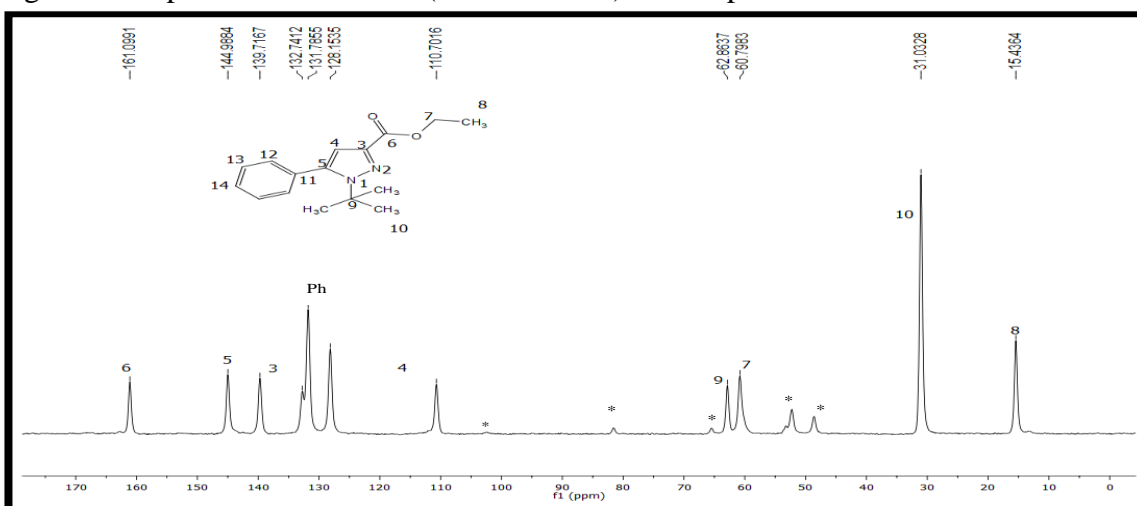
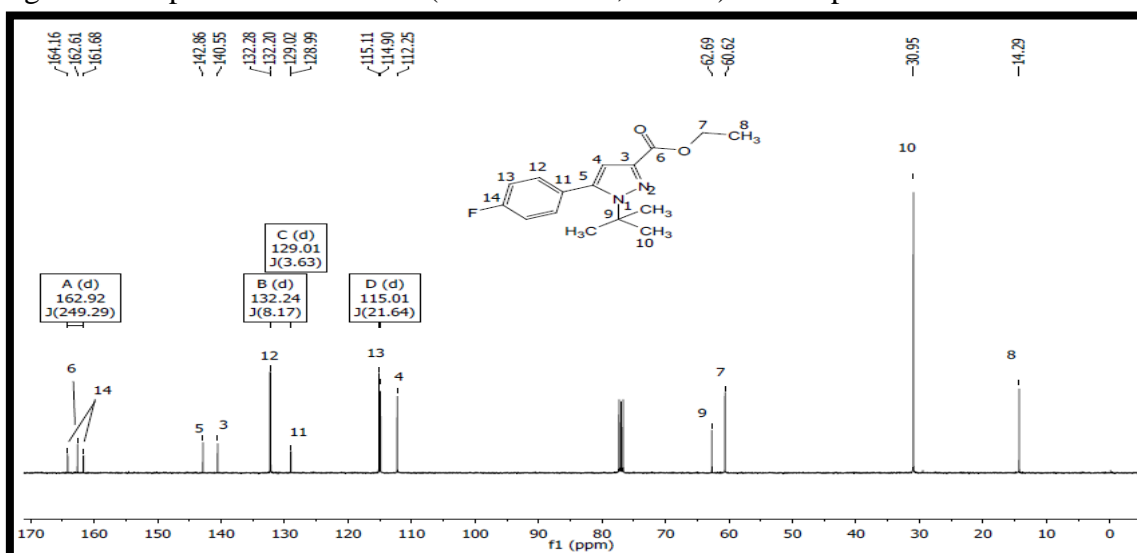
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **3b** no estado sólido.Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

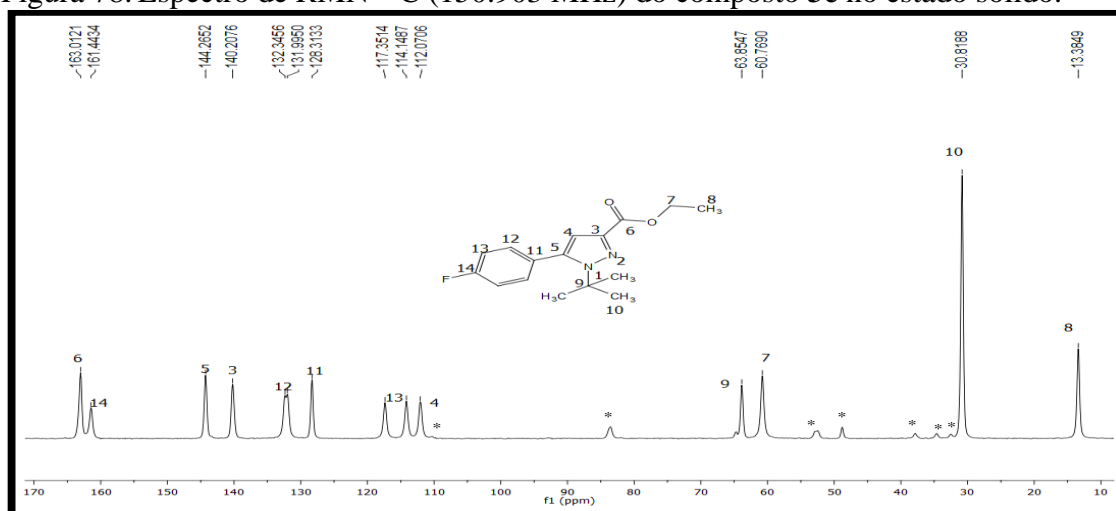
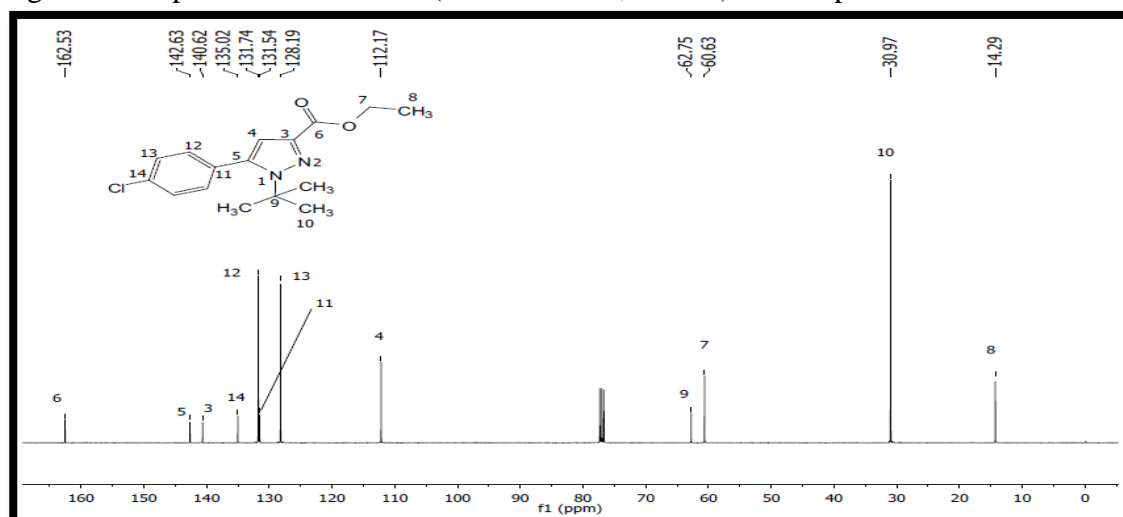
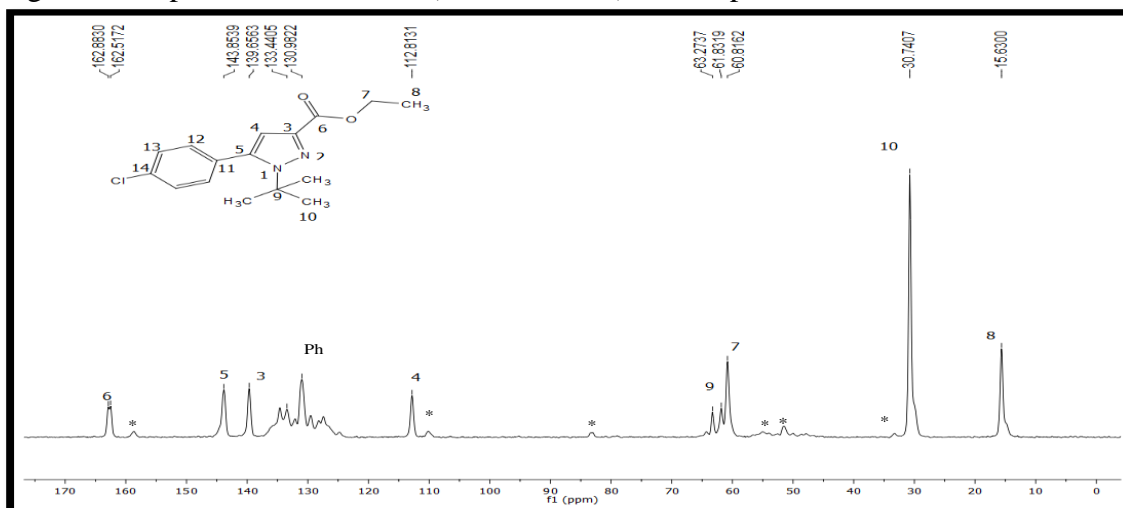
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **3c** no estado sólido.Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **3d** no estado sólido.

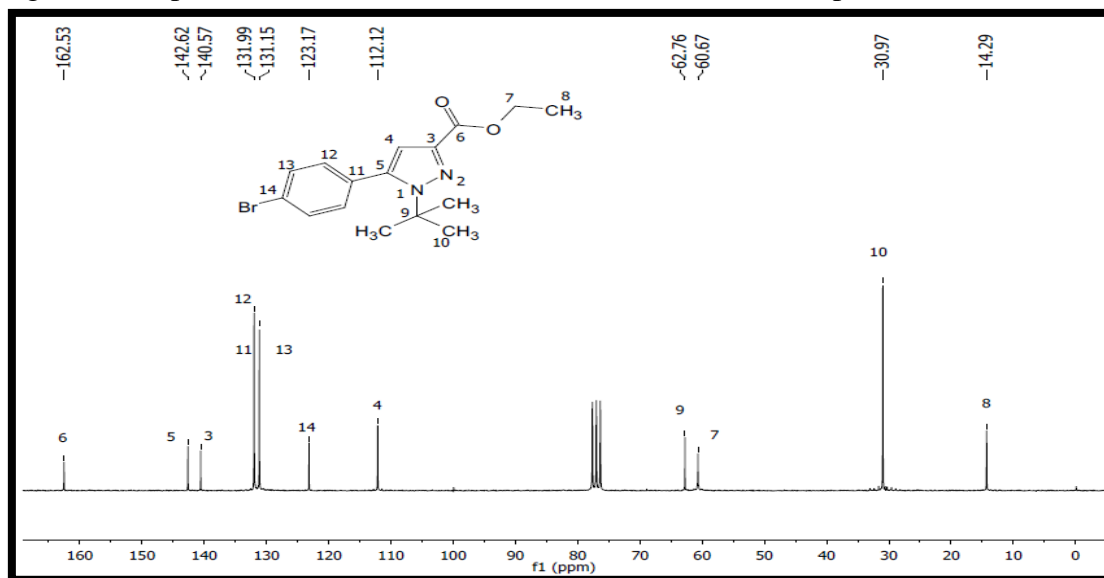
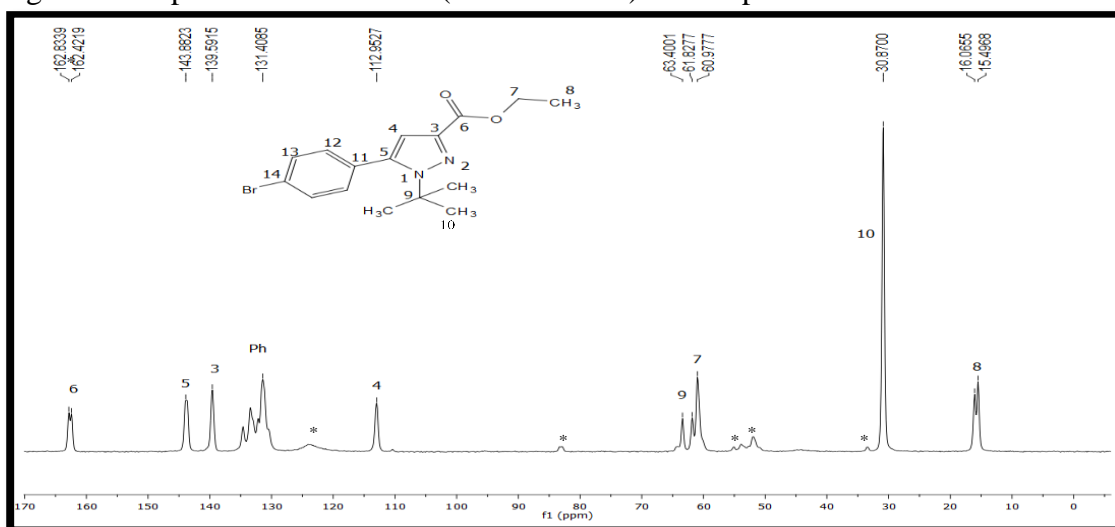
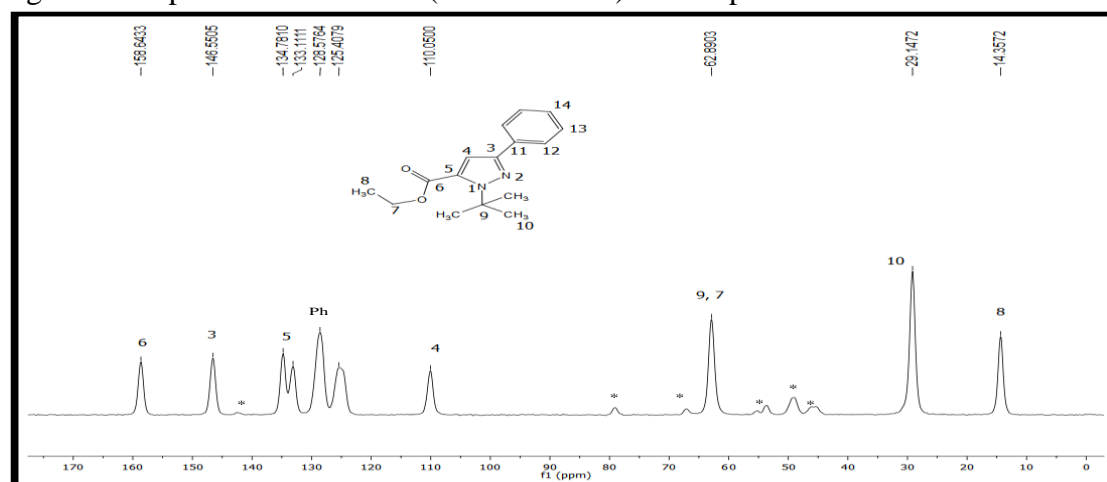
Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **3e** no estado sólido.Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **4b** no estado sólido.

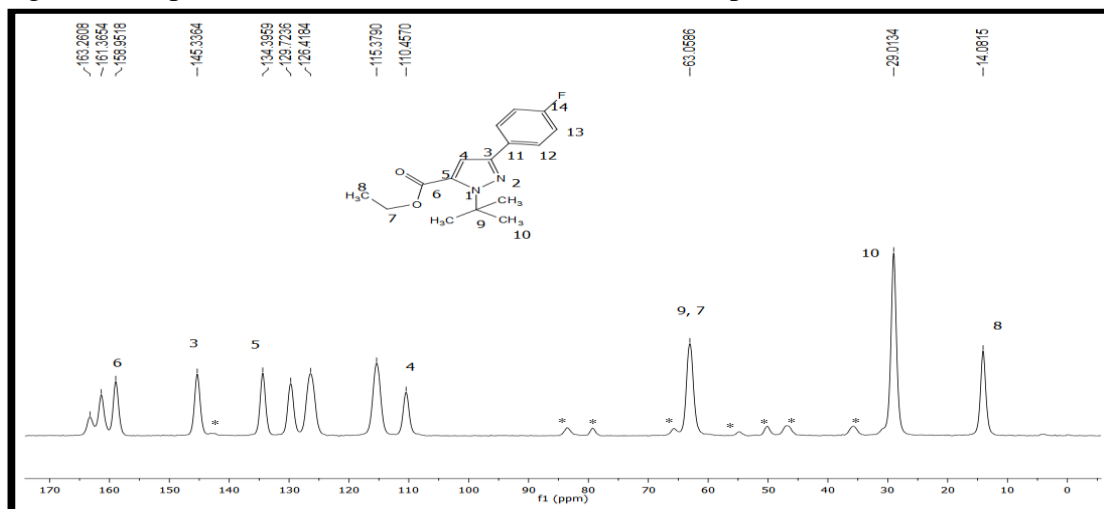
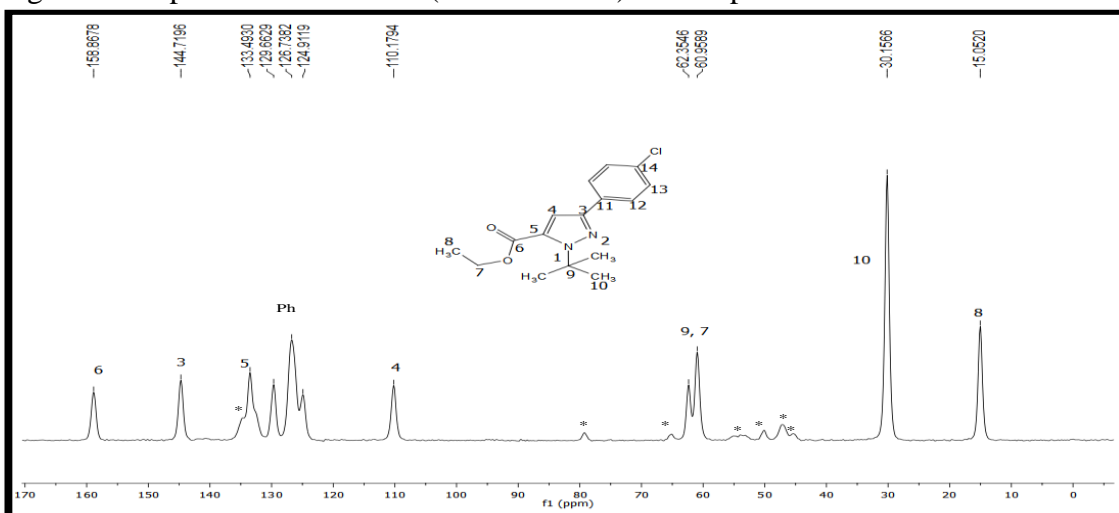
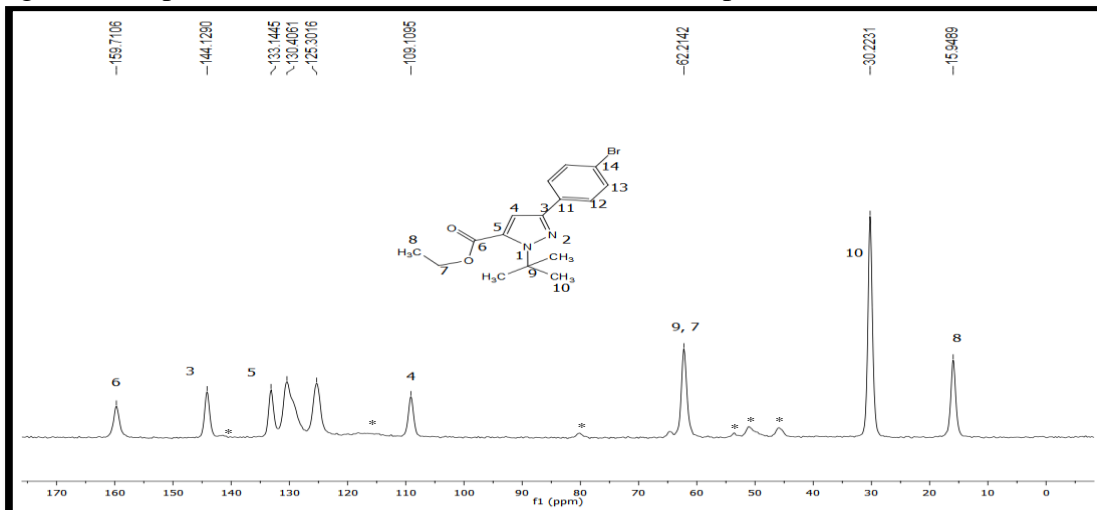
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **4c** no estado sólido.Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **4d** no estado sólido.Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (150.903 MHz) do composto **4e** no estado sólido.

Figura 87. Comparação do espectro de RMN ^{13}C para o composto **7c**: a) em CDCl_3 (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).

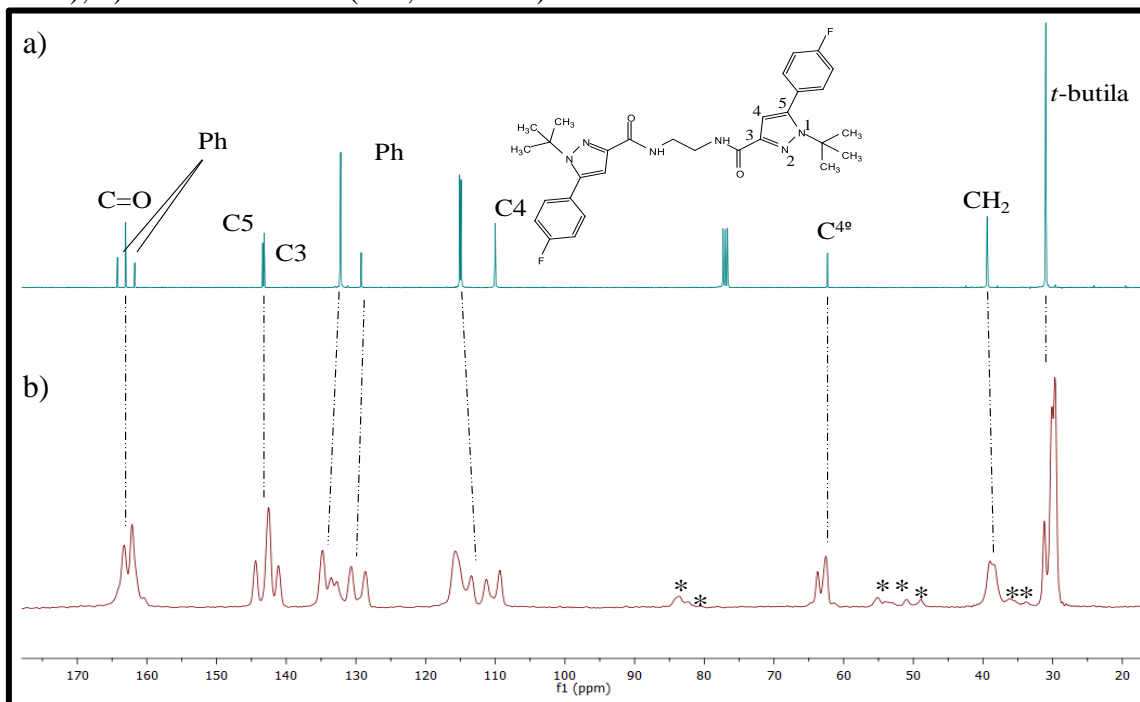


Figura 88. Comparação do espectro de RMN ^{13}C para o composto **7d**: a) em CDCl_3 (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).

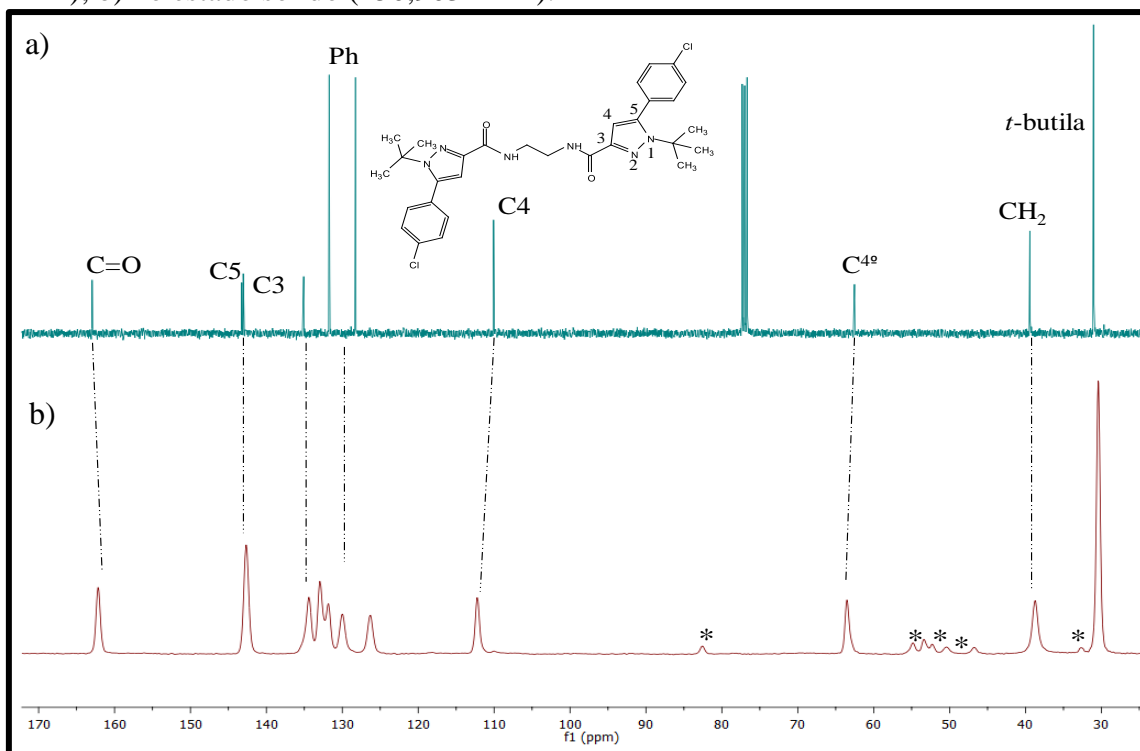


Figura 89. Comparação do espectro de RMN ^{13}C para o composto **8b**: a) em CDCl_3 (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).

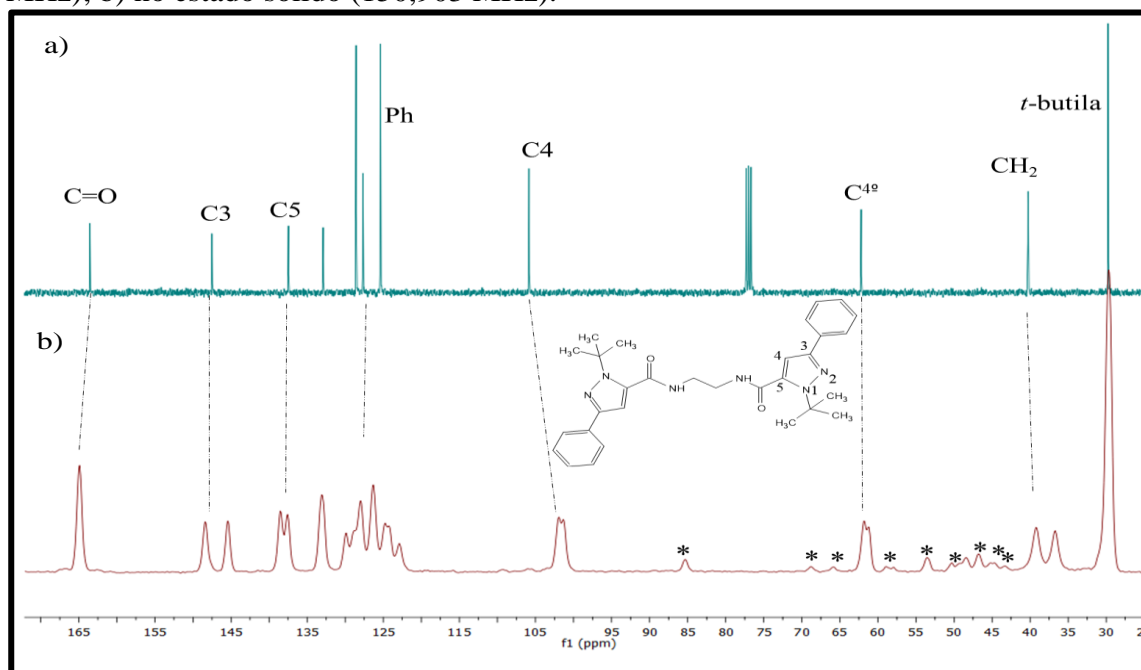


Figura 90. Comparação do espectro de RMN ^{13}C para o composto **8d**: a) em CDCl_3 (150,903 MHz); b) no estado sólido (150,903 MHz).

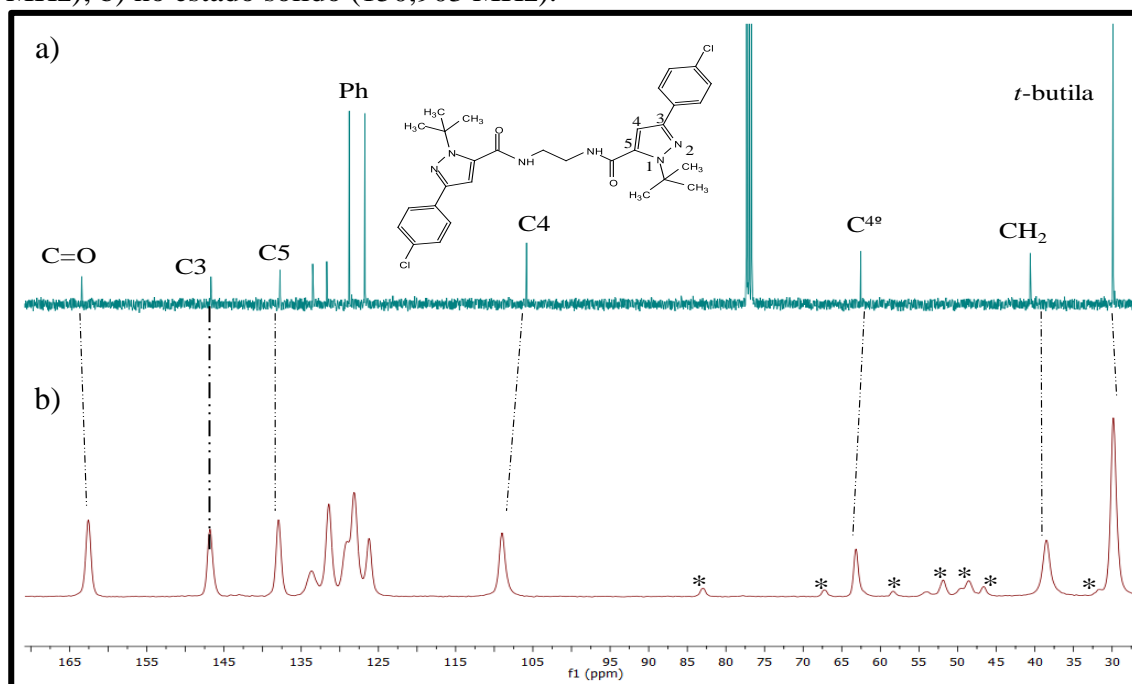


Tabela 40. Cálculo do deslocamento químico para o composto **3e**.

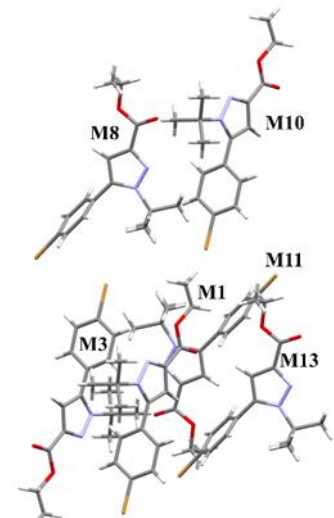
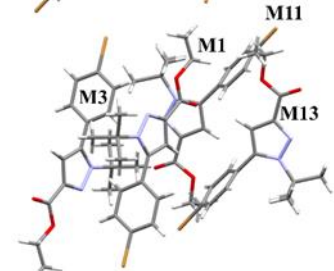
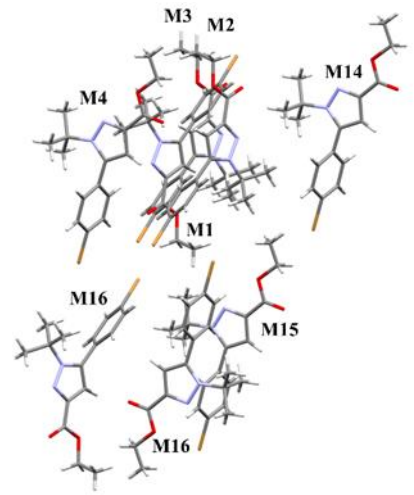
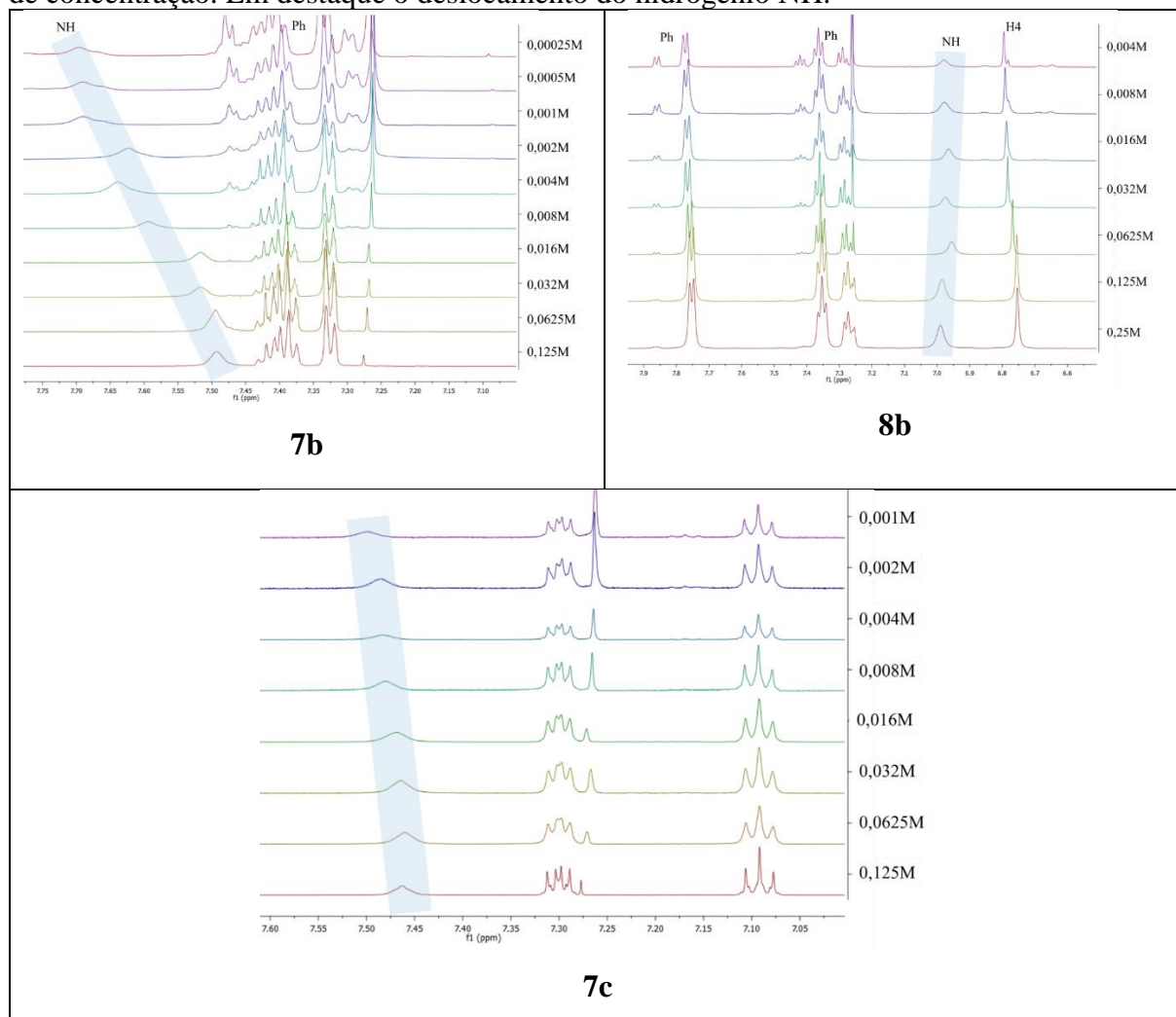
	Confômero	Dimers	r	θ	$\Delta\delta/K$	
	<i>s-trans</i> -CH ₂	M1...M8Ph	7.976	20	0.0032	
		M1...M8Pir	8.248	90	-0.0018	
		M1...M3Ph	5.959	81	-0.0045	
		M1...M3Pir	8.78	58	-0.0002	
		M1...M13Ph	7.194	37	0.0025	
		M1...M13Pir	6.068	88	-0.0045	
		M1...M11Ph	4.774	50	0.0022	
		M1...M11Pir	6.304	46	0.0018	
		M1...M10Ph	7.299	66	-0.0013	
	M1...M10Pir	11.074	79	-0.0007		
	Total				-0.0032	
		<i>s-trans</i> -CH ₃	M1...M8Ph	7.062	26	0.0040
			M1...M8Pir	6.986	89	-0.0029
			M1...M3Ph	6.303	87	-0.0040
			M1...M3Pir	9.501	61	-0.0003
M1...M13Ph			8.505	36	0.0016	
M1...M13Pir			7.206	87	-0.0027	
M1...M11Ph			5.536	41	0.0042	
M1...M11Pir			7.286	51	0.0005	
M1...M10Ph			6.571	57	-0.0004	
M1...M10Pir		10.221	79	-0.0008		
Total					-0.0008	
		<i>s-cis</i> -CH ₂	M1...M3Ph	5.998	84	-0.0045
			M1...M3Pir	8.701	60	-0.0004
			M1...M15Ph	9.119	67	-0.0008
			M1...M15Pir	5.86	83	-0.0047
	M1...M18Ph		6.879	84	-0.0030	
	M1...M18Pir		10.898	89	-0.0008	
	M1...M4Ph		7.044	78	-0.0025	
	M1...M4Pir		8.955	49	0.0004	
	M1...M2Ph		6.290	64	-0.0017	
	M1...M2Pir		7.526	52	0.0003	
	M1...M14Ph		10.847	39	0.0006	
	M1...M14Pir		13.794	84	-0.0004	
	M1...M16Ph	5.951	41	0.0034		
	M1...M16Pir	8.587	63	-0.0006		
	Total				-0.0146	
	<i>s-cis</i> -CH ₃	M1...M3Ph	6.906	79	-0.0027	
		M1...M3Pir	9.633	54	0.0000	
		M1...M15Ph	8.731	75	-0.0012	
		M1...M15Pir	5.201	74	-0.0055	
		M1...M18Ph	6.784	78	-0.0028	
		M1...M18Pir	10.767	83	-0.0008	
		M1...M4Ph	7.242	66	-0.0013	
		M1...M4Pir	9.092	51	0.0003	
		M1...M2Ph	5.620	52	0.0008	
M1...M2Pir		7.084	63	-0.0011		
M1...M14Ph		9.794	46	0.0005		
M1...M14Pir		12.908	86	-0.0005		
M1...M16Ph	4.828	50	0.0021			
M1...M16Pir	7.873	65	-0.0010			
Total				-0.0131		

Figura 91. Aproximação do espectro de RMN de ^1H dos compostos **7b**, **7c** e **8b** com variação de concentração. Em destaque o deslocamento do hidrogênio NH.



ANEXO 3

ESPECTROS DE INFRAVERMELHO EM SOLUÇÃO

Figura 92. Espectro de infravermelho região da carbonila para os compostos **3b**, **3d-e** e **4b** em CCl_4 .

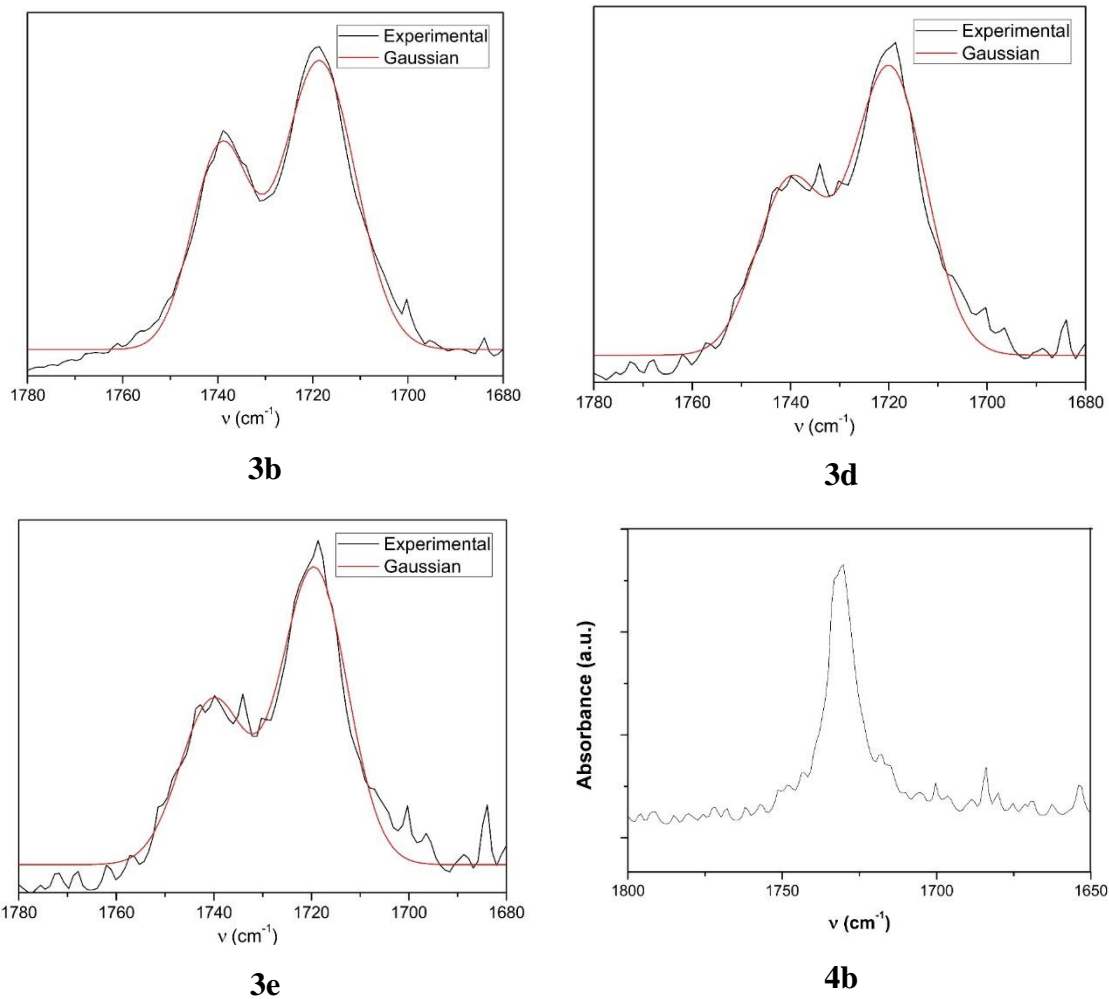
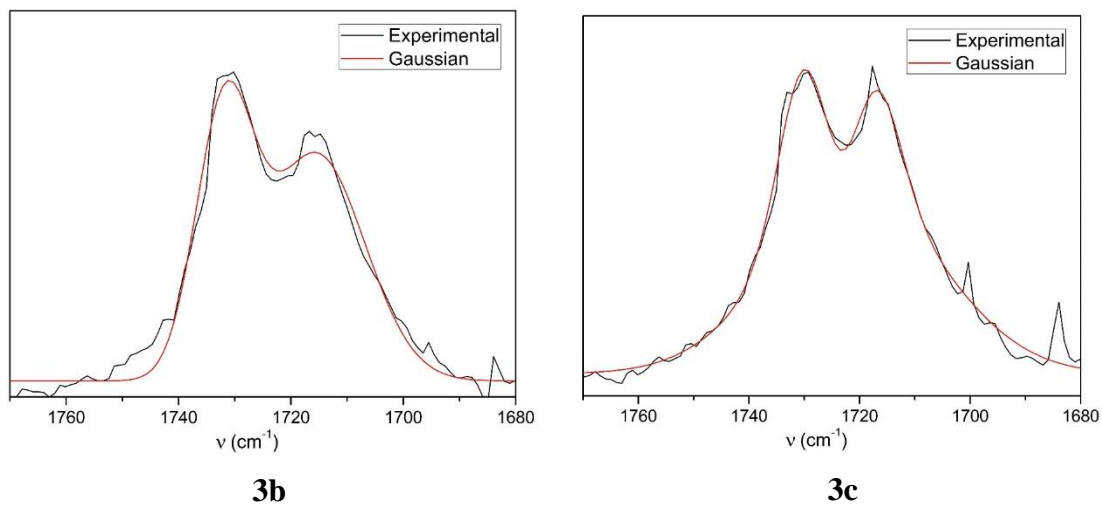
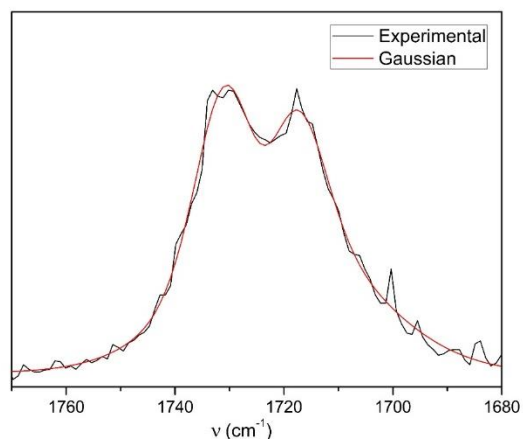
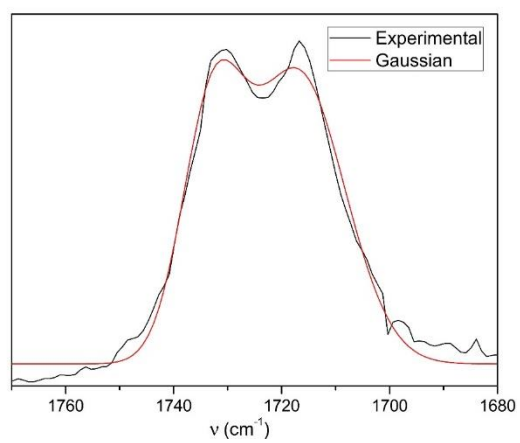
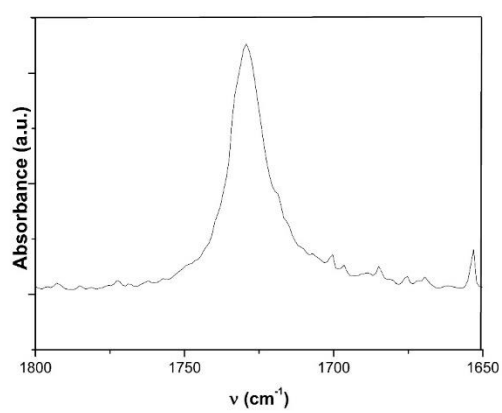


Figura 93. Espectro de infravermelho região da carbonila para os compostos **3b-e** e **4b** em CH_3CN .



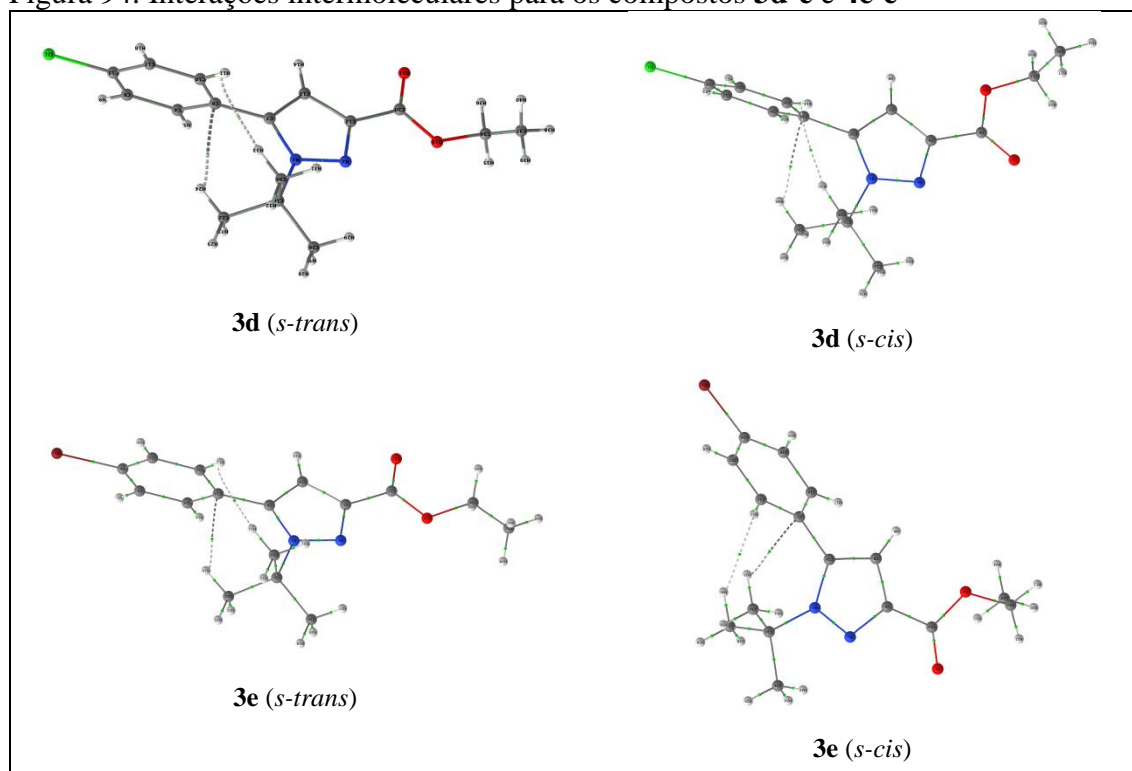
**3d****3e****4b**

ANEXO 4

DADOS DE TEORIA QUÂNTICA DOS ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM)

Tabela 41. Dados da análise de QTAIM das interações intramoleculares para os compostos **3b-e** e **4b-e**.

Comp.		ρ	$\nabla^2\rho$	ε	k	V	G	H _c
3b	CH... π	0.00919	+0.03008	1.30858	-0.00138	-0.00475	+0.00614	0.00139
		0.00923	+0.02992	1.40425	-0.00135	-0.00479	+0.00614	0.00135
3c	CH... π	0.00744	+0.03010	0.90748	-0.00172	-0.00408	+0.00580	0.00172
		0.01139	+0.03796	0.22007	-0.00145	-0.00658	+0.00803	0.00145
3d	CH...HC (<i>s-trans</i>)	0.00588	+0.02467	0.52900	-0.00148	-0.00321	+0.00469	0.00148
		0.01290	+0.04339	0.02831	-0.00150	-0.00786	+0.00935	0.00149
	CH...HC (<i>s-cis</i>)	0.00660	+0.02703	0.75629	-0.00161	-0.00354	+0.00515	0.00161
		0.01236	+0.04193	0.07143	-0.00151	-0.00747	+0.00897	0.00150
3e	CH...HC (<i>s-trans</i>)	0.00607	+0.02536	0.45027	-0.00148	-0.00339	+0.00486	0.00147
		0.01296	+0.04381	0.05260	-0.00152	-0.00791	+0.00943	0.00152
	CH...HC (<i>s-cis</i>)	0.00669	+0.02767	0.59600	-0.00162	-0.00368	+0.00530	0.00162
		0.01258	+0.04281	0.01530	-0.00152	-0.00765	+0.00918	0.00153
4b	CH...O	0.0137	+0.04511	0.101645	-0.00050	-0.01027	+0.01077	0.000503
		0.0158	+0.05284	0.058971	-0.00061	-0.01199	+0.01260	0.000611
4c	CH...O	0.0138	+0.04534	0.105465	-0.00051	-0.01032	+0.01083	0.000511
		0.0159	+0.05338	0.052123	-0.00064	-0.01206	+0.01270	0.000642
4d	CH...O	0.01561	+0.05168	0.080369	-0.00056	-0.01180	+0.01236	0.000563
		0.01561	+0.05169	0.080351	-0.00056	-0.01181	+0.01236	0.000554
4e	CH...O	0.01486	+0.04974	0.06835	-0.00062	-0.01120	+0.01182	0.00062
		0.01553	+0.05101	0.08994	-0.00051	-0.01174	+0.01225	0.00051

H_c = V_c + G_cFigura 94. Interações intermoleculares para os compostos **3d-e** e **4c-e**

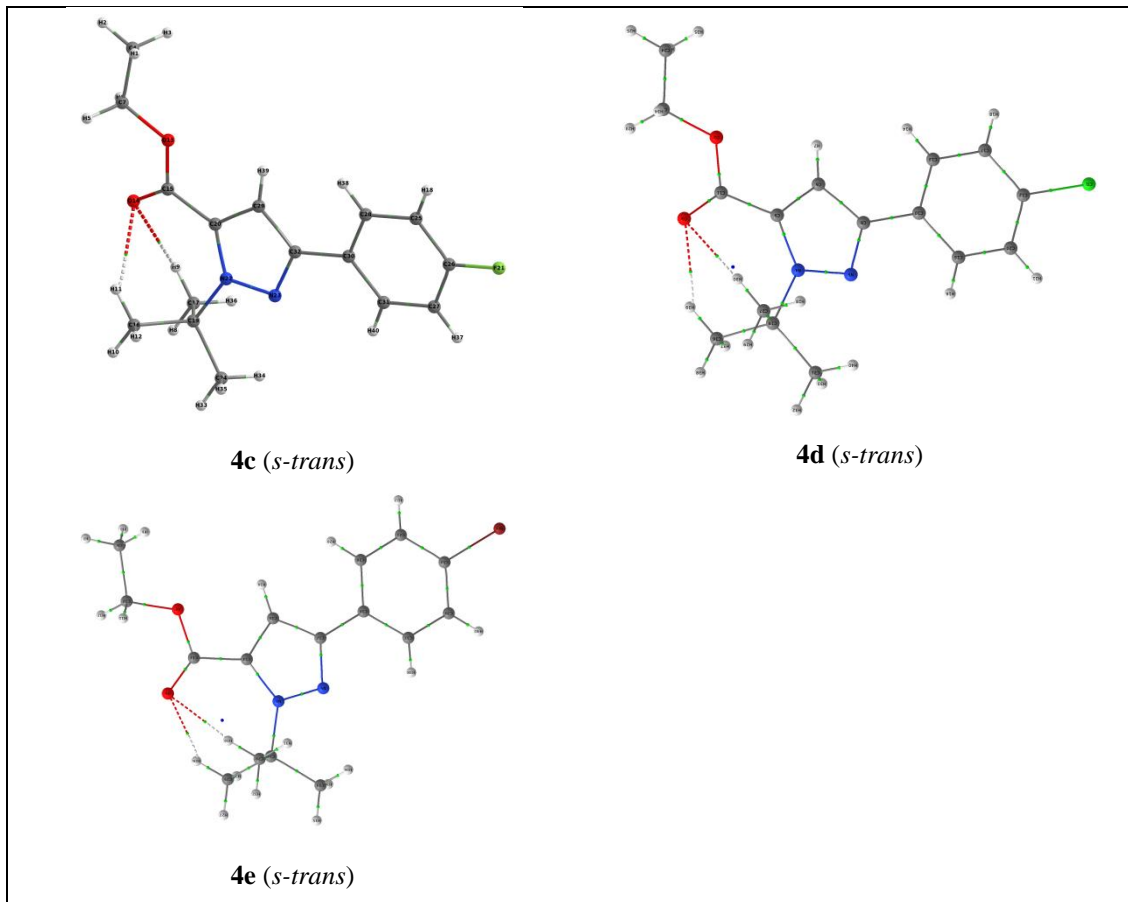
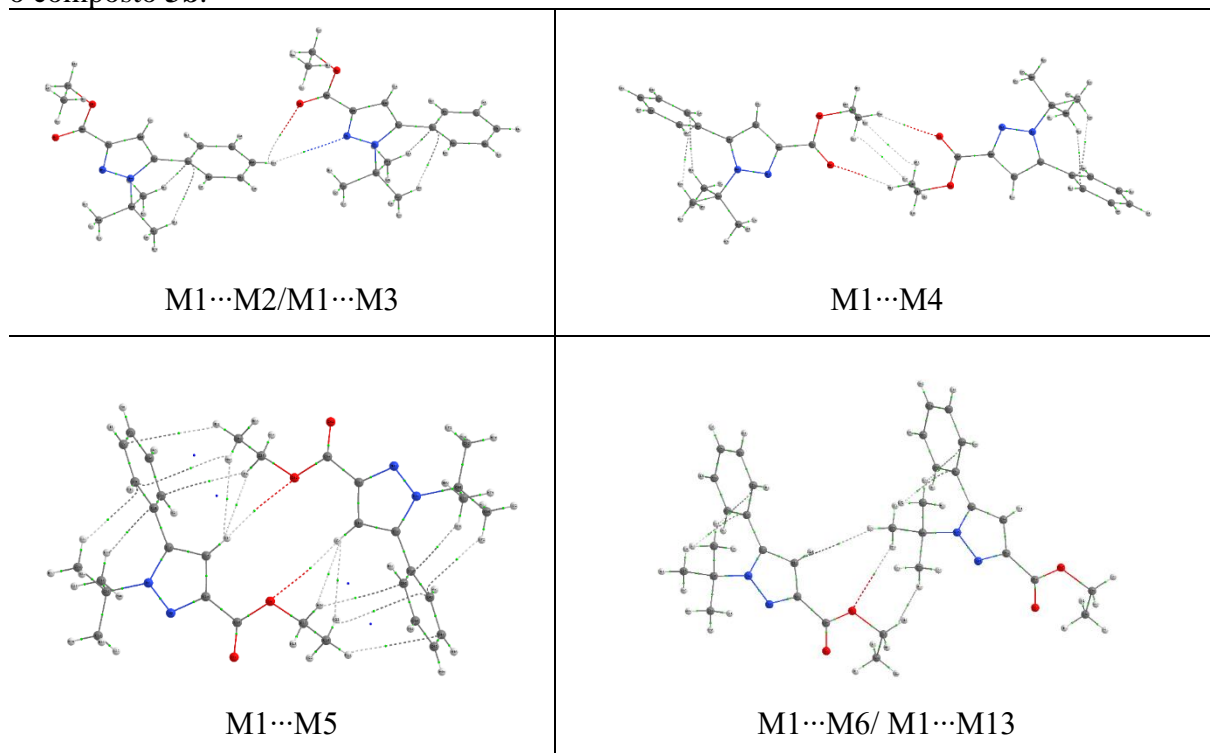
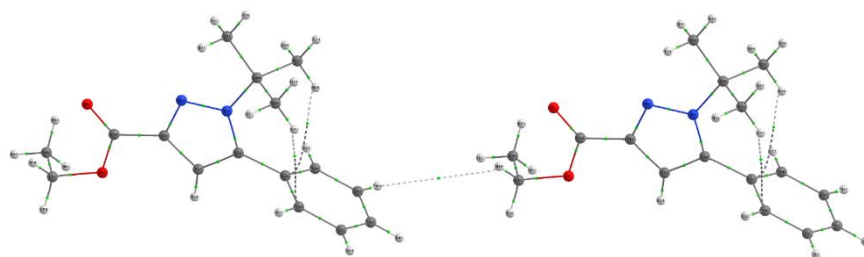
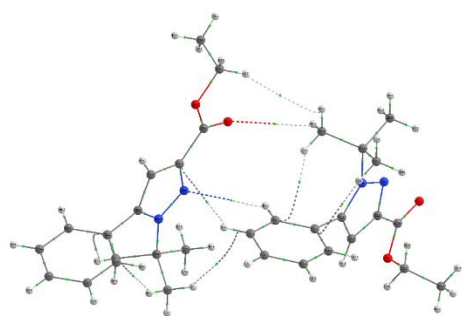


Tabela 42. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **3b**.

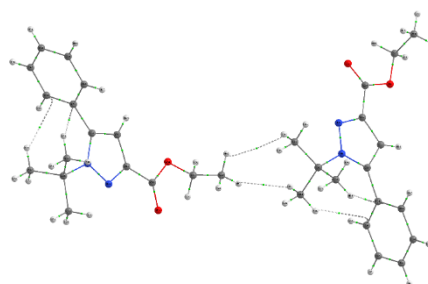




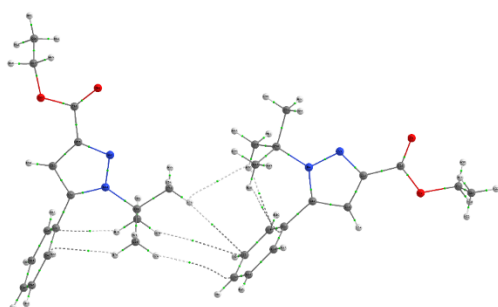
M1...M7/ M1...M14



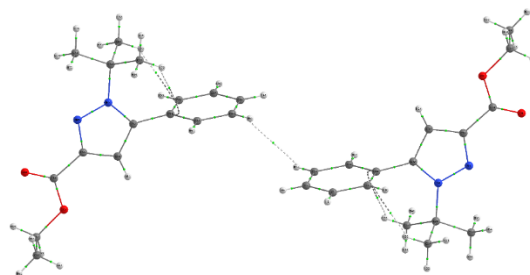
M1...M8/ M1...M9



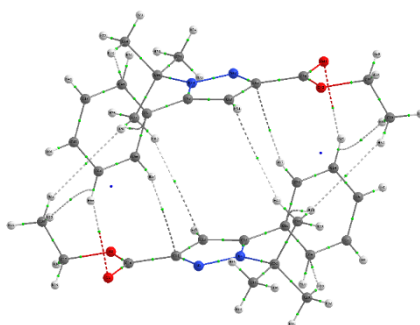
M1...M10/ M1...M17



M1...M11/ M1...M12



M1...M15



M1...M16

Tabela 43. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **3b**.

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ε	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M16	CH...HC	0.001312	0.005144	0.433189	-0.000405	-0.000476	0.000881	0.000405	-0.56
	CH...HC	0.001312	0.005144	0.433157	-0.000405	-0.000476	0.000881	0.000405	-0.56
	CH... π Pi	0.001400	0.004891	0.451069	-0.00036	-0.000502	0.000862	0.00036	-0.60
	CH... π Pi	0.001406	0.004891	0.451049	-0.00036	-0.000502	0.000862	0.00036	-0.60
	CH...HC	0.002578	0.009777	0.693528	-0.000706	-0.001032	0.001738	0.000706	-1.11
	CH...HC	0.002578	0.009777	0.693334	-0.000706	-0.001032	0.001738	0.000706	-1.11
	CH...O	0.003561	0.014946	0.110693	-0.000802	-0.002132	0.002934	0.000802	-1.53
	CH...O	0.003562	0.014947	0.110661	-0.000802	-0.002133	0.002935	0.000802	-1.53
	CH... π Pi	0.005013	0.015732	0.272544	-0.000704	-0.002524	0.003229	0.000705	-2.15
	CH... π Pi	0.005013	0.015732	0.272611	-0.000704	-0.002524	0.003229	0.000705	-2.15
M1...M5	CH...HC	0.002120	0.010378	1.208164	-0.00081	-0.000974	0.001784	0.00081	-0.51
	CH...HC	0.002120	0.010378	1.207871	-0.00081	-0.000974	0.001784	0.00081	-0.51
	CH...Oet	0.002196	0.009967	0.474996	-0.000615	-0.001262	0.001877	0.000615	-0.52
	CH...Oet	0.002196	0.009967	0.475039	-0.000615	-0.001262	0.001877	0.000615	-0.52
	CH...HC	0.002429	0.011044	0.25093	-0.00079	-0.00118	0.001971	0.000791	-0.58
	CH...HC	0.002429	0.011045	0.250828	-0.00079	-0.00118	0.001971	0.000791	-0.58
	CH... π Ph	0.003055	0.01028	0.903743	-0.000627	-0.001316	0.001943	0.000627	-0.73
	CH... π Ph	0.003055	0.010281	0.903601	-0.000627	-0.001316	0.001943	0.000627	-0.73
	CH... π Ph	0.003386	0.010896	2.34694	-0.000537	-0.00165	0.002187	0.000537	-0.81
	CH... π Ph	0.003386	0.010897	2.34838	-0.000537	-0.00165	0.002187	0.000537	-0.81
	CH... π Ph	0.004146	0.012531	0.295072	-0.000625	-0.001883	0.002508	0.000625	-0.99
	CH... π Ph	0.004146	0.012532	0.295202	-0.000625	-0.001883	0.002508	0.000625	-0.99
M1...M9	CH...HC	0.001818	0.007303	0.590521	-0.000558	-0.000709	0.001268	0.000559	-0.77
M1...M8	CH... π Ph	0.002431	0.008385	0.466078	-0.000581	-0.000933	0.001515	0.000582	-1.03
	CH...O	0.003537	0.016032	0.27864	-0.000986	-0.002037	0.003022	0.000985	-1.50
	CH... π Pi	0.004325	0.01626	2.616438	-0.000769	-0.002526	0.003296	0.00077	-1.83
	CH...N	0.004361	0.01591	0.211154	0.000766	-0.002447	0.003213	0.000766	-1.84
M1...M12	CH... π Ph	0.00147	0.004785	1.269363	-0.000324	-0.000548	0.000872	0.000324	-0.62
M1...M11	CH... π Ph	0.002504	0.007851	0.056325	-0.000489	-0.000985	0.001474	0.000489	-1.06
	CH...HC	0.003129	0.013092	0.458476	-0.000926	-0.001421	0.002347	0.000926	-1.32
	CH... π Ph	0.003279	0.009775	0.940838	-0.000478	-0.001488	0.001966	0.000478	-1.38
M1...M4	CH...HC	0.001777	0.007891	0.406792	-0.000618	-0.000736	0.001354	0.000618	-0.54
	CH...HC	0.001777	0.007891	0.406546	-0.000618	-0.000736	0.001355	0.000619	-0.54
	CH...O	0.004269	0.017495	0.058397	-0.000814	-0.002746	0.00356	0.000814	-1.29
	CH...O	0.004269	0.017495	0.058393	-0.000814	-0.002746	0.00356	0.000814	-1.29
M1...M6	CH... π Pi	0.001898	0.006507	0.516377	-0.00046	-0.000707	0.001167	0.00046	-0.87
M1...M13	CH...HC	0.002092	0.009023	0.54485	-0.000699	-0.000857	0.001556	0.000699	-0.96
	CH...Oet	0.003919	0.016672	0.044144	0.000855	-0.002457	0.003313	0.000856	-1.80
M1...M3	CH...N	0.0017	0.006758	0.696011	-0.000481	-0.000728	0.001209	0.000481	-0.67
M1...M2	CH...O	0.004343	0.020255	0.856742	-0.001282	-0.002499	0.003782	0.001283	-1.71
M1...M10	CH...HC	0.001239	0.005066	0.502009	-0.00041	-0.000446	0.000856	0.00041	-0.40
M1...M17	CH...HC	0.003748	0.01548	0.182344	0.001016	-0.001838	0.002854	0.001016	-1.21
M1...M15	CH...HC	0.003014	0.013287	1.605336	0.001011	-0.001299	0.00231	0.001011	-1.5
M1...M7	CH...HC	0.000405	0.001587	0.92108	-0.00013	-0.000137	0.000267	0.00013	-0.55
M1...M14									

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

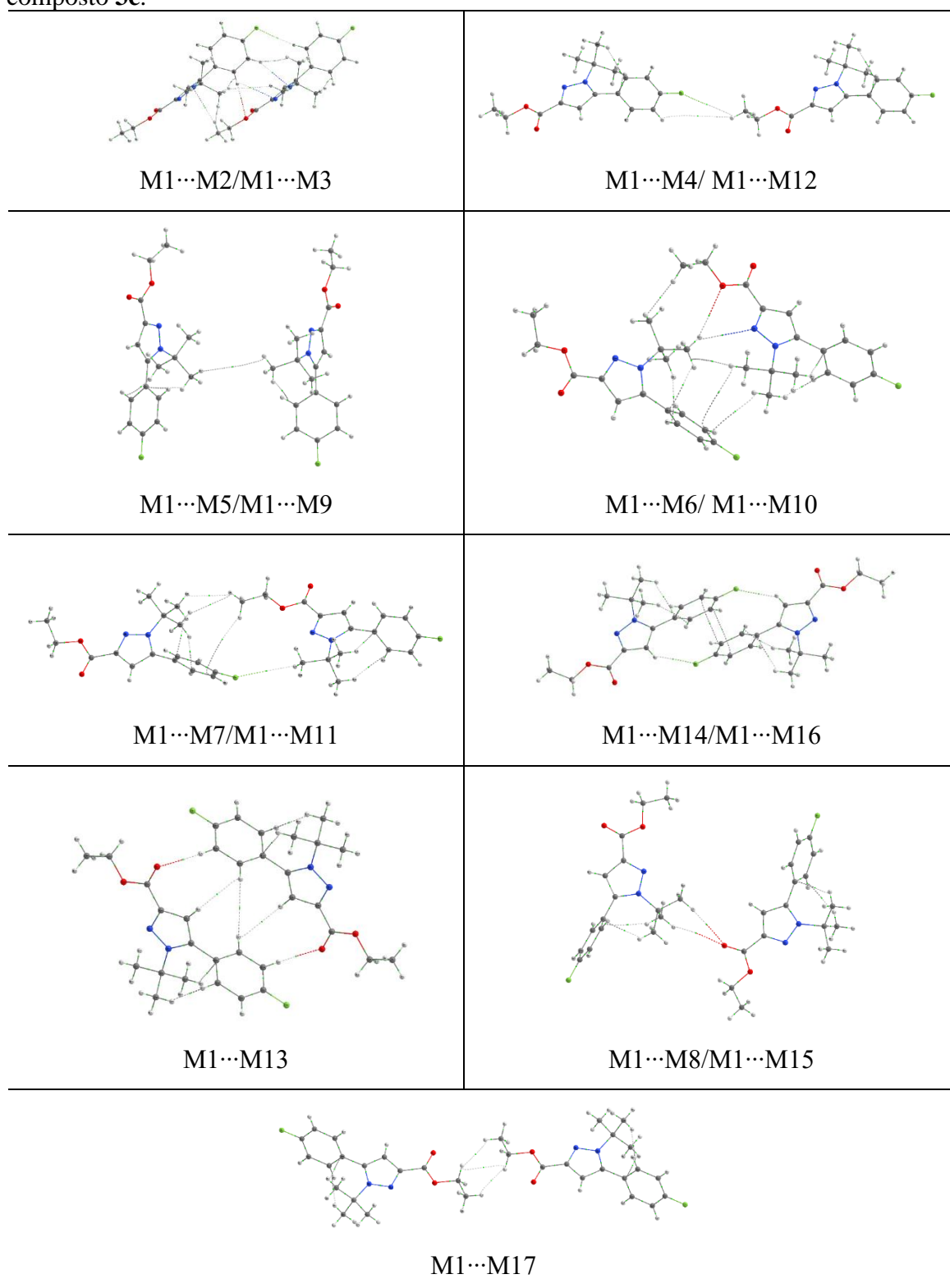
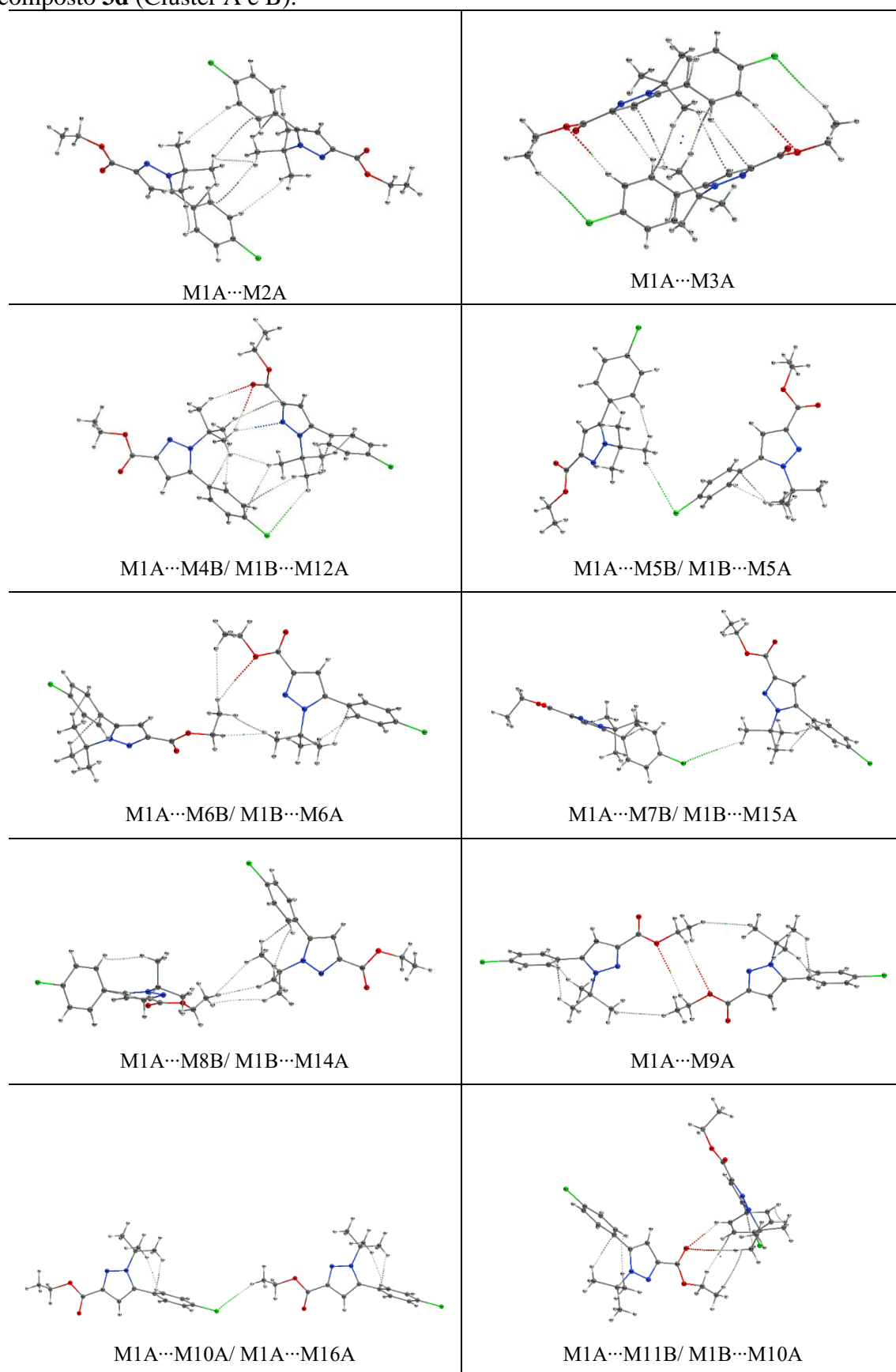
Tabela 44. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **3c**.

Tabela 45. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **3c**

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M2	CH...HC	0.00121	0.004973	0.231473	-0.000401	-0.000441	0.000842	0.000401	-0.49
	CH...F	0.001706	0.009021	0.060406	-0.000705	-0.000845	0.00155	0.000705	-0.69
	CH...HC	0.00211	0.009048	0.235129	-0.000678	-0.000906	0.001584	0.000678	-0.85
	CH...HC	0.002685	0.011573	1.721625	-0.000809	-0.001275	0.002084	0.000809	-1.08
	CH... π Pi	0.003287	0.011634	3.476110	-0.000563	-0.001782	0.002345	0.000563	-1.32
	CH...N	0.004835	0.017744	0.385902	-0.000843	-0.00275	0.003593	0.000843	-1.94
	CH...Oet	0.004924	0.018718	0.105100	-0.000755	-0.003169	0.003924	0.000755	-1.98
	CH...N	0.005781	0.020488	0.827096	-0.000534	-0.004054	0.004588	0.000534	-2.32
TOTAL		0.026538							-10.67
M1...M13	CH...HC	0.001255	0.004974	0.478271	-0.000413	-0.000417	0.00083	0.000413	-0.51
	CH...HC	0.001997	0.007967	0.671334	-0.000609	-0.000774	0.001383	0.000609	-0.81
	CH...HC	0.001997	0.007968	0.671243	-0.000609	-0.000774	0.001383	0.000609	-0.81
	CH...O	0.0062	0.020615	0.026797	-0.000514	-0.004125	0.00464	0.000515	-2.51
	CH...O	0.0062	0.020615	0.026795	-0.000514	-0.004125	0.00464	0.000515	-2.51
	TOTAL		0.017649						
M1...M6	CH...HC	0.001784	0.007263	0.953345	-0.000562	-0.000691	0.001253	0.000562	-0.65
M1...M10	CH... π Ph	0.001969	0.006251	1.018032	-0.000398	-0.000766	0.001164	0.000398	-0.72
	CH...N	0.002974	0.011243	0.385620	-0.000679	-0.001453	0.002132	0.000679	-1.08
	CH...Oet	0.003021	0.013755	0.057839	-0.000845	-0.001749	0.002594	0.000845	-1.10
	CH...HC	0.003237	0.013301	0.071816	-0.000859	-0.001606	0.002466	0.00086	-1.18
	CH... π Ph	0.003746	0.012388	0.390985	-0.00078	-0.001538	0.002317	0.000779	-1.36
	TOTAL		0.016731						
M1...M14	CH...F	0.004865	0.023616	0.030969	-0.001116	-0.003672	0.004788	0.001116	-1.38
	CH...F	0.004865	0.023616	0.030968	-0.001116	-0.003672	0.004788	0.001116	-1.38
	Ph π ... π Ph	0.005008	0.011627	0.927182	-0.000417	-0.002073	0.00249	0.000417	-1.42
	Ph π ... π Ph	0.005008	0.011627	0.927169	-0.000417	-0.002073	0.00249	0.000417	-1.42
	TOTAL		0.019746						
M1...M16	O...O	0.003034	0.013411	0.224325	-0.000741	-0.00187	0.002611	0.000741	-0.79
	CH...O	0.004044	0.016106	0.043254	-0.000755	-0.002517	0.003272	0.000755	-1.05
	CH...O	0.004044	0.016107	0.043248	-0.000755	-0.002518	0.003272	0.000754	-1.05
TOTAL		0.011122							-2.89
M1...M8	CH...O	0.001158	0.0059	5.627038	-0.000741	-0.00187	0.002611	0.000741	-0.69
M1...M15	CH...O	0.00343	0.014116	0.046920	-0.000755	-0.002517	0.003272	0.000755	-2.05
TOTAL		0.004588							-2.74
Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M17	CH...HC	0.003716	0.016529	0.532422	-0.001115	-0.001903	0.003017	0.001114	-0.86
	CH...HC	0.003716	0.016529	0.532326	-0.001115	-0.001903	0.003017	0.001114	-0.86
	CH...HC	0.003776	0.020121	3.676149	-0.001561	-0.001908	0.003469	0.001561	-0.88
TOTAL		0.011208							-2.60
M1...M7	CH... π Ph	0.000482	0.001807	4.626078	-0.000149	-0.000154	0.000303	0.000149	-0.20
M1...M11	CH...F	0.000523	0.003111	0.335394	-0.00027	-0.000238	0.000508	0.00027	-0.22
	CH...HC	0.00202	0.00856	0.137908	-0.000658	-0.000824	0.001482	0.000658	-0.85
	CH...HC	0.00213	0.008952	0.192381	0.000683	-0.000872	0.001555	0.000683	-0.90
TOTAL		0.005155							-2.17
M1...M5	CH...HC	0.000068	0.000266	0.269934	-0.000023	-0.000021	0.000044	0.000023	-0.35
M1...M9									
M1...M4	CH...HC	0.000057	0.000222	1.425203	-0.00002	-0.000016	0.000035	0.000019	-0.11
M1...M12	CH...F	0.000073	0.000594	0.403660	-0.000059	-0.000031	0.00009	0.000059	-0.14
		0.000130							-0.24

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

Tabela 46. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **3d** (Cluster A e B).



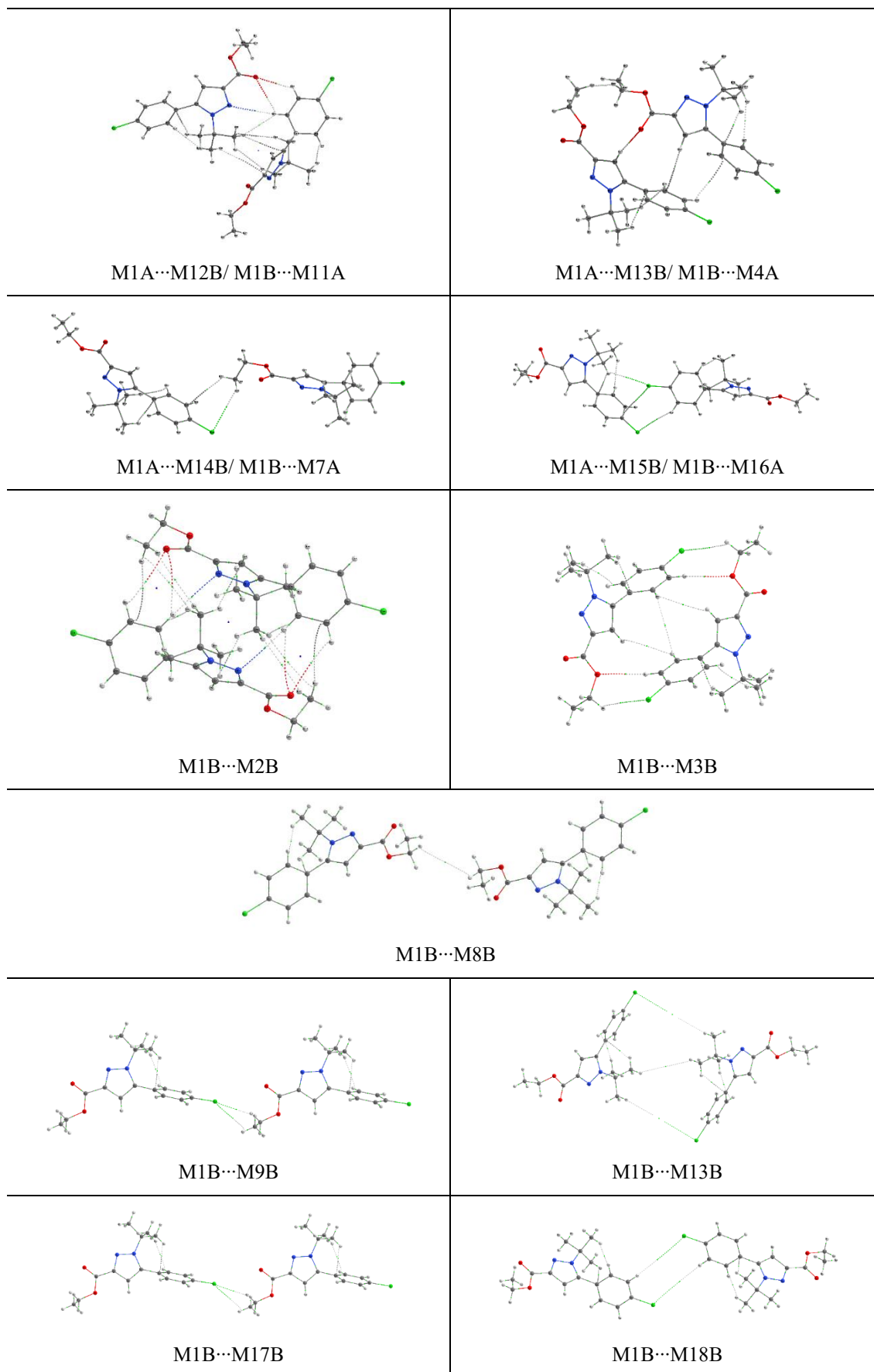
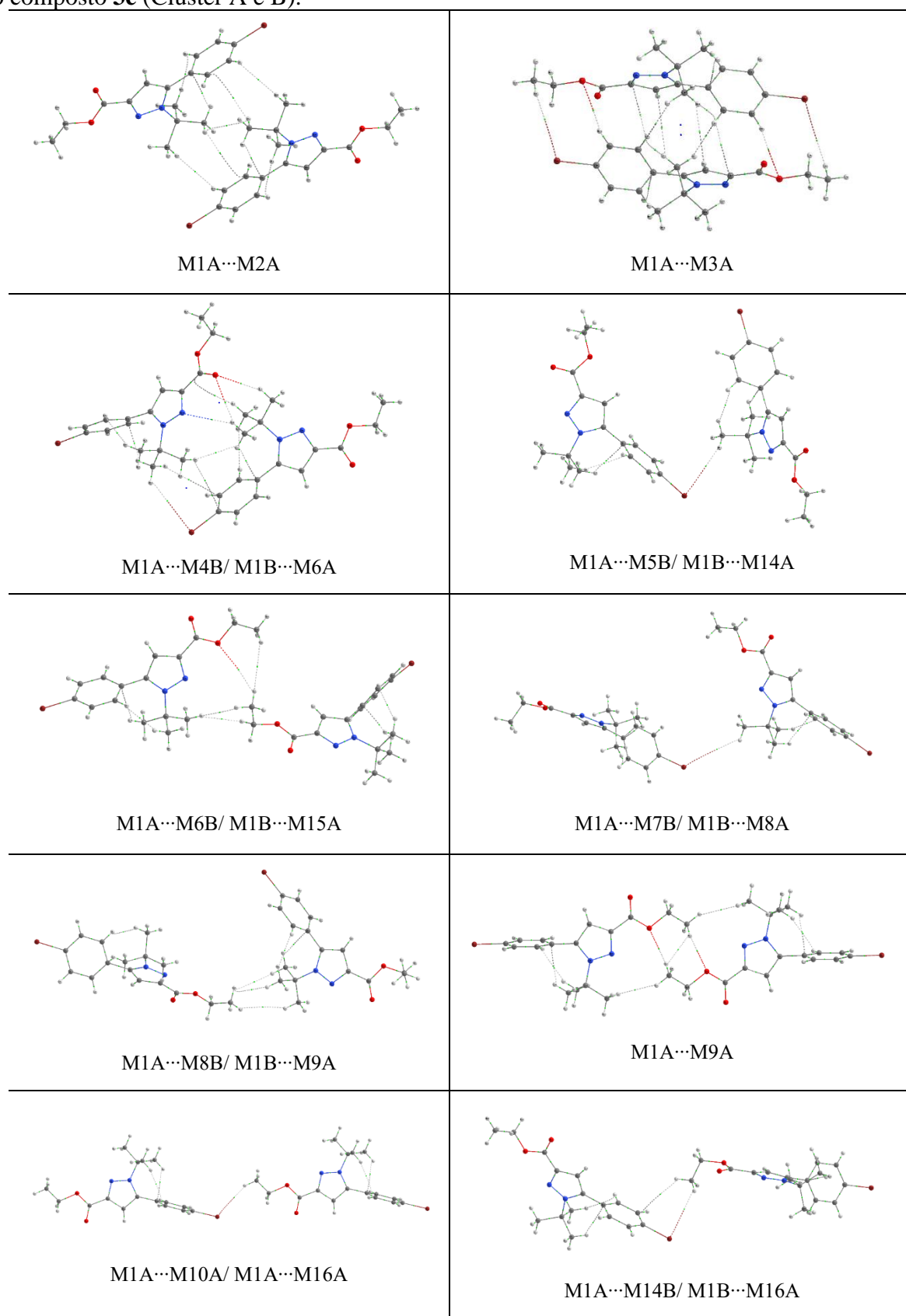


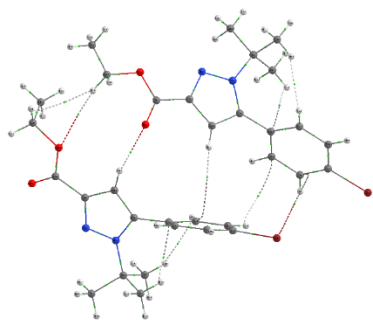
Tabela 47. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **3d**.

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1A...M3A	CH...Cl	0.00091	0.00333	0.01282	-0.00025	-0.00034	0.000586	0.00025	-0.44
	CH...Cl	0.00091	0.00333	0.01239	-0.00025	-0.00034	0.000586	0.00025	-0.44
	CH... π Ph	0.00288	0.00942	0.09129	-0.00059	-0.00117	0.00176	0.00059	-1.38
	CH... π Ph	0.00288	0.00942	0.09169	-0.00059	-0.00117	0.001762	0.00059	-1.38
	CH... π Pi	0.00309	0.00925	0.06397	-0.00052	-0.00128	0.001795	0.00052	-1.48
	CH... π Pi	0.00309	0.00925	0.06433	-0.00052	-0.00128	0.001795	0.00052	-1.48
	CH...Oet	0.00342	0.01345	0.29388	-0.00069	-0.00198	0.002673	0.00069	-1.64
	CH...Oet	0.00343	0.01346	0.29296	-0.00069	-0.00199	0.002678	0.00069	-1.64
	CH... π Pi	0.00514	0.01829	2.12895	-0.00080	-0.00297	0.00377	0.00080	-2.46
CH... π Pi	0.00514	0.01830	2.12011	-0.00080	-0.00297	0.003775	0.00080	-2.46	
TOTAL		0.03091							-14.81
M1A...M12B	CH... π Pi	0.001608	0.005499	0.553282	-0.000357	-0.000661	0.0010180	0.000357	-0.65
M1B...M11A	CH...HC	0.001923	0.008508	2.127294	-0.000634	-0.000859	0.0014930	0.000634	-0.77
	CH...HC	0.00244	0.009878	0.666165	-0.000736	-0.000997	0.0017330	0.000736	-0.98
	CH...HC	0.002715	0.011317	0.048645	-0.000760	-0.001309	0.0020690	0.00076	-1.09
	CH...N	0.002758	0.009462	0.197331	-0.000503	-0.001359	0.0018620	0.000503	-1.11
	CH... π Pi	0.003516	0.011592	1.179545	-0.000564	-0.001770	0.0023340	0.000564	-1.42
	CH...O	0.003706	0.01715	0.544693	-0.001024	-0.002239	0.0032630	0.001024	-1.49
	CH...O	0.005223	0.02351	0.204333	-0.001100	-0.003677	0.0047770	0.0011	-2.10
	TOTAL		0.023889						
M1A...M4B	CH... π Ph	0.001471	0.005125	0.980676	-0.000322	-0.000637	0.000959	0.000322	-0.47
M1B...M12A	CH... π Ph	0.001482	0.004777	0.306362	-0.000311	-0.000573	0.000884	0.000311	-0.48
	CH...Cl	0.001719	0.006274	0.177386	-0.000414	-0.000741	0.001155	0.000414	-0.55
	CH... π Pi	0.001926	0.006775	1.196006	-0.000430	-0.000833	0.001264	0.000431	-0.62
	CH...CH	0.003884	0.015435	0.169226	-0.000945	-0.001969	0.002914	0.000945	-1.25
	CH...O	0.00408	0.015931	0.171048	-0.000731	-0.002521	0.003252	0.000731	-1.31
	CH...O	0.004345	0.016722	0.091222	-0.000739	-0.002702	0.003441	0.000739	-1.40
	CH...N	0.005693	0.018127	0.090310	-0.000606	-0.003319	0.003926	0.000607	-1.83
	TOTAL		0.0246						
M1A...M13B	CH...CH	0.002542	0.010653	0.1502	-0.0007	-0.0012	0.0019	0.000735	-0.91
M1B...M4A	CH... π Ph	0.002783	0.009089	0.9483	-0.0005	-0.0013	0.0018	0.000489	-0.99
	CH... π Ph	0.004098	0.013134	1.3270	-0.0008	-0.0017	0.0025	0.000794	-1.46
	CH...O	0.008893	0.02917	0.0370	-0.0005	-0.0064	0.0068	0.000464	-3.17
TOTAL		0.018316							-6.53
Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1A...M11B	CH...O	0.000557	0.002833	2.083489	-0.000258	-0.000191	0.000450	0.000259	-0.22
M1B...M10A	CH...HC	0.001723	0.006463	0.495287	-0.000478	-0.000659	0.001138	0.000479	-0.68
	CH... π Ph	0.002605	0.008897	0.932249	-0.000582	-0.001060	0.001642	0.000582	-1.02
	CH...O	0.007761	0.030582	0.144448	-0.000977	-0.005692	0.006669	0.000977	-3.05
TOTAL		0.012646							-4.97
M1A...M2A	CH...CH	0.001671	0.00706	2.77693	-0.00059	-0.00059	0.00118	0.000587	-0.64
	CH...HC	0.001671	0.00706	2.79728	-0.00059	-0.00059	0.00118	0.000586	-0.64
	CH...HC	0.00263	0.01100	0.72447	-0.00082	-0.00110	0.00193	0.000824	-1.01
	CH... π Ph	0.003001	0.00948	0.46628	-0.00060	-0.00118	0.00177	0.000596	-1.15
	CH... π Ph	0.003003	0.00948	0.46457	-0.00060	-0.00118	0.00177	0.000596	-1.15
TOTAL		0.011976							-4.60
M1A...M9A	CH...CH	0.000989	0.004184	0.06308	-0.000351	-0.000345	0.000695	0.00035	-1.05
	CH...CH	0.000989	0.004184	0.06308	-0.000351	-0.000345	0.000695	0.00035	-1.05
	CH...Oet	0.001093	0.005658	0.114082	-0.000456	-0.000502	0.000958	0.000456	-1.16
	CH...Oet	0.001093	0.005658	0.114082	-0.000456	-0.000502	0.000958	0.000456	-1.16
TOTAL		0.004164							-4.44
M1A...M6B	CH...Oet	0.001403	0.00702	0.292425	-0.000553	-0.000649	0.001202	0.000553	-0.32
M1B...M6A	CH...CH	0.001515	0.006113	0.102976	-0.000477	-0.000575	0.001052	0.000477	-0.35
	CH...CH	0.003472	0.014958	1.052449	-0.00098	-0.001779	0.002759	0.00098	-0.80
	CH...CH	0.005192	0.021524	0.165994	-0.001154	-0.003073	0.004227	0.001154	-1.20
TOTAL		0.011582							-2.68
M1A...M15B	CH...Cl	0.001556	0.005661	0.546236	-0.000385	-0.000646	0.001031	0.000385	-0.55
M1B...M16A	CH...Cl	0.001877	0.007211	0.285365	-0.000471	-0.000862	0.001332	0.00047	-0.66
	Cl... π Ph	0.003652	0.009954	1.690851	-0.00038	-0.001729	0.002109	0.00038	-1.29
TOTAL		0.007085							-2.49
M1A...M5B	CH...Cl	0.002712	0.009659	0.100079	-0.000559	-0.001298	0.001856	0.000558	-1.74
M1B...M5A	CH...Cl	0.002712	0.009659	0.100079	-0.000559	-0.001298	0.001856	0.000558	-1.74
M1A...M8B	CH...CH	0.001337	0.005319	1.460156	-0.000424	-0.000482	0.000906	0.000424	-0.26
	CH...CH	0.002038	0.008274	0.984211	-0.000612	-0.000845	0.001457	0.000612	-0.39

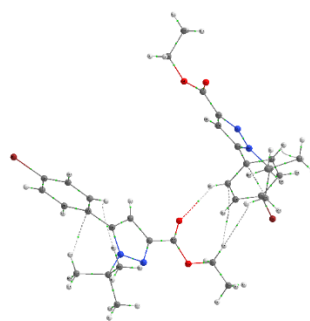
	CH...CH	0.004599	0.016517	0.038697	-0.000812	-0.002506	0.003318	0.000812	-0.89
TOTAL		0.007974							-1.54
M1A...M14B	CH... π	0.002878	0.010141	0.287793	-0.000685	-0.001165	0.00185	0.000685	-0.62
M1B...M7A	CH...Cl	0.003302	0.01139	0.147867	-0.00063	-0.001587	0.002217	0.00063	-0.71
TOTAL		0.00618							-1.32
Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1A...M16A	CH...Cl	0.002016	0.007232	0.249761	-0.000463	-0.000881	0.001345	0.000464	-0.85
M1A...M10A									
M1A...M7B	CH...Cl	0.000811	0.003089	0.068665	-0.000232	-0.000307	0.00054	0.000233	-0.77
M1B...M2B	CH... π Ph	0.000754	0.002628	0.527696	-0.000203	-0.000251	0.000454	0.000203	-0.31
	CH... π Ph	0.000754	0.002629	0.527311	-0.000203	-0.000251	0.000454	0.000203	-0.31
	CH...HC	0.001397	0.005475	7.28310	-0.000442	-0.000484	0.000927	0.000443	-0.58
	CH...HC	0.001397	0.005475	7.28310	-0.000442	-0.000484	0.000927	0.000443	-0.58
	CH...HC	0.001565	0.006391	0.69469	-0.00051	-0.000578	0.001088	0.00051	-0.65
	CH...HC	0.001565	0.006391	0.69469	-0.00051	-0.000578	0.001088	0.00051	-0.65
	CH...O	0.002115	0.010615	0.589014	-0.000755	-0.001143	0.001899	0.000756	-0.87
	CH...O	0.002115	0.010615	0.589014	-0.000755	-0.001143	0.001899	0.000756	-0.87
	CH...O	0.003035	0.012974	1.053454	-0.000788	-0.001668	0.002456	0.000788	-1.25
	CH...O	0.003035	0.012974	1.053454	-0.000788	-0.001668	0.002456	0.000788	-1.25
	CH...N	0.003682	0.011688	0.841218	-0.000499	-0.001925	0.002423	0.000498	-1.52
	CH...N	0.003682	0.011688	0.841218	-0.000499	-0.001925	0.002423	0.000498	-1.52
	CH... π Pi	0.004367	0.013447	0.243683	-0.000726	-0.00191	0.002636	0.000726	-1.80
	CH... π Pi	0.004367	0.013447	0.243683	-0.000726	-0.00191	0.002636	0.000726	-1.80
TOTAL		0.033830							-13.95
M1B...M3B	CH...CH	0.000637	0.002278	0.507777	-0.000194	-0.000182	0.000376	0.000194	-0.28
	CH...CH	0.001069	0.004512	0.517692	-0.000374	-0.000381	0.000754	0.000373	-0.47
	CH...CH	0.001069	0.004512	0.517692	-0.000374	-0.000381	0.000754	0.000373	-0.47
	CH...Cl	0.001129	0.004208	0.043864	-0.000301	-0.000451	0.000751	0.0003	-0.50
	CH...Cl	0.001129	0.004208	0.043935	-0.000301	-0.000451	0.000751	0.0003	-0.50
	CH...O	0.004006	0.015161	0.023006	-0.000656	-0.002478	0.003134	0.000656	-1.77
	CH...O	0.004007	0.015161	0.022999	-0.000656	-0.002478	0.003134	0.000656	-1.77
TOTAL		0.013046							-5.76
M1B...M18B	CH...Cl	0.000167	0.000655	0.037089	-0.000059	-0.000045	0.000105	0.00006	-0.37
	CH...Cl	0.000167	0.000655	0.037104	-0.000059	-0.000045	0.000105	0.00006	-0.37
TOTAL		0.000334							-0.75
M1B...M17B	CH...Cl	0.003338	0.013212	0.968076	-0.000839	-0.001626	0.002465	0.000839	-0.27
M1B...M9B	CH...Cl	0.005928	0.022971	0.095338	-0.001105	-0.003532	0.004637	0.001105	-0.47
TOTAL		0.009266							-0.74
M1B...M8B	CH...CH	0.000187	0.000684	0.674369	-0.000055	-0.000061	0.000116	0.000055	-0.71
M1B...M13B	CH...CH	0.000113	0.000428	0.153263	-0.000037	-0.000034	0.00007	0.000036	-0.48

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol^{-1}).

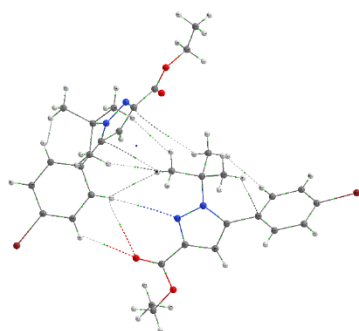
Tabela 48. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **3e** (Cluster A e B).



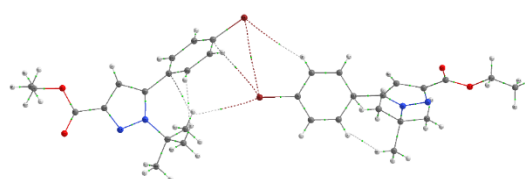
M1A...M11B/ M1B...M13A



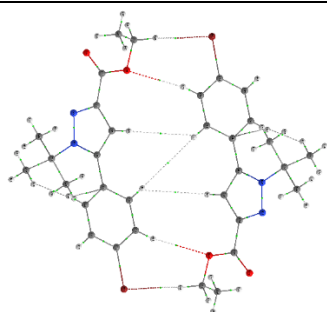
M1A...M12B/ M1B...M4A



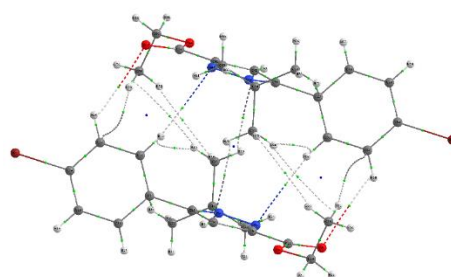
M1A...M13B// M1B...M5A



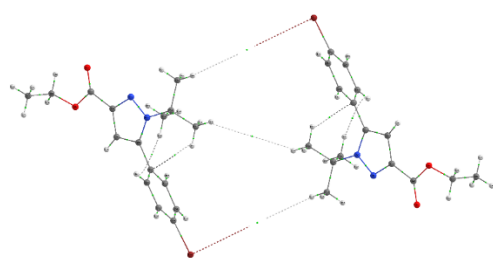
M1A...M15B/ M1B...M10A



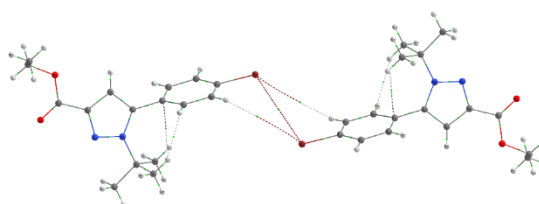
M1B...M2B



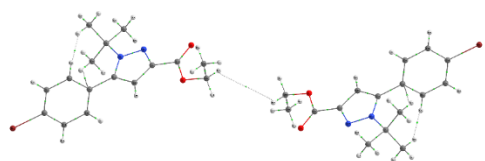
M1B...M3B



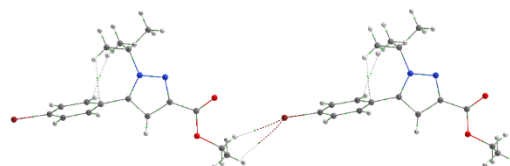
M1B...M7B



M1B...M12B



M1B...M12B



M1B...M11B/ M1B...M18B

Tabela 49. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **3e**.

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1A...M3A	CH...Br	0.001295	0.004388	0.009242	-0.00031	-0.00048	0.000789	0.000308	-0.61
	CH...Br	0.001295	0.004388	0.009242	-0.00031	-0.00048	0.000789	0.000308	-0.61
	CH... π Ph	0.003113	0.010197	0.06762	-0.00064	-0.00128	0.001912	0.000637	-1.47
	CH... π Ph	0.003114	0.010198	0.067682	-0.00064	-0.00128	0.001913	0.000637	-1.47
	CH... π Pi	0.00336	0.009992	0.060445	-0.00055	-0.00141	0.001952	0.000545	-1.58
	CH... π Pi	0.00336	0.009992	0.060469	-0.00055	-0.00141	0.001952	0.000545	-1.58
	CH...OEt	0.00366	0.014265	0.256618	-0.00069	-0.00219	0.00288	0.000687	-1.73
	CH...OEt	0.003661	0.014266	0.256374	-0.00069	-0.00219	0.00288	0.000686	-1.73
	CH... π Pi	0.005114	0.018529	2.398319	-0.00081	-0.003	0.003818	0.000814	-2.41
CH... π Pi	0.005114	0.01853	2.397605	-0.00081	-0.003	0.003818	0.000814	-2.41	
TOTAL		0.033086							-15.60
M1A...M13B M1B...M5A	CH...Pi	0.001876	0.00628	0.645848	-0.00039	-0.00078	0.001176	0.000394	-0.79
	CH...HC	0.002054	0.009063	1.11727	-0.00066	-0.00094	0.001602	0.000663	-0.86
	CH...HC	0.002482	0.010075	0.4357	-0.00075	-0.00102	0.001767	0.000752	-1.04
	CH...N	0.002562	0.008894	0.18513	-0.0005	-0.00123	0.001728	0.000495	-1.08
	CH...HC	0.002837	0.011735	0.056963	-0.00077	-0.00139	0.002164	0.00077	-1.19
	CH...O	0.002868	0.013681	0.754843	-0.0009	-0.00161	0.002516	0.000905	-1.21
	CH... π Pi	0.003396	0.011266	1.106.618	-0.00056	-0.00169	0.002253	0.000563	-1.43
	CH...O	0.004302	0.019868	0.19621	-0.00102	-0.00292	0.003944	0.001024	-1.81
TOTAL		0.022377							-9.41
M1A...M4B M1B...M6A	CH... π Ph	0.001332	0.00442	0.329977	-0.0003	-0.00051	0.000809	0.000295	-0.43
	CH... π Ph	0.001678	0.005776	1.14711	-0.00035	-0.00074	0.001093	0.000351	-0.54
	CH... π CO	0.00208	0.007464	2.41941	-0.00048	-0.00091	0.001385	0.00048	-0.67
	CH...Br	0.00223	0.007429	0.151166	-0.00046	-0.00093	0.001396	0.000462	-0.72
	CH...HC	0.004128	0.016269	0.13815	-0.00096	-0.00214	0.003105	0.000963	-1.33
	CH...O	0.004209	0.016277	0.154703	-0.00073	-0.00262	0.003343	0.000726	-1.35
	CH...O	0.004463	0.017147	0.095595	-0.00074	-0.00281	0.00355	0.000736	-1.43
	CH...N	0.005455	0.017669	0.072712	-0.00063	-0.00316	0.00379	0.000628	-1.75
TOTAL		0.025575							-8.21
M1A...M11B M1B...M13A	Br... π Ph	0.001697	0.00487	2.937466	-0.00022	-0.00078	0.000997	0.00022	-0.57
	CH...HC	0.002176	0.01043	1.197537	-0.0008	-0.00102	0.001812	0.000796	-0.74
	CH...Oet	0.002372	0.010767	0.410764	-0.00066	-0.00137	0.002029	0.000664	-0.80
	CH... π Ph	0.002595	0.008745	1.324985	-0.00048	-0.00123	0.001709	0.000478	-0.88
	CH... π Ph	0.004128	0.01371	1.201975	-0.00088	-0.00167	0.002548	0.000879	-1.39
	CH...O	0.008711	0.028795	0.038841	-0.00049	-0.00622	0.006711	0.000488	-2.94
TOTAL		0.021679							-7.33
M1A...M2A	CH...HC	0.001944	0.008383	0.682559	-0.00067	-0.00075	0.001421	0.000674	-0.76
	CH...HC	0.001944	0.008383	0.682242	-0.00067	-0.00075	0.001421	0.000674	-0.76
	CH...HC	0.002547	0.010607	0.76738	-0.0008	-0.00106	0.001853	0.000798	-1.00
	CH... π Ph	0.003295	0.010439	0.446195	-0.00066	-0.0013	0.001955	0.000655	-1.29
	CH... π Ph	0.003295	0.01044	0.446265	-0.00066	-0.0013	0.001955	0.000654	-1.29
TOTAL		0.013025							-5.10
M1A...M12B M1B...M4A	CH...HC	0.001948	0.007969	0.337254	-0.0006	-0.00079	0.001393	0.000599	-0.75
	CH... π Ph	0.002247	0.007259	0.474555	-0.00045	-0.00091	0.00136	0.000454	-0.86
	CH...O	0.008062	0.030882	0.10387	-0.0009	-0.00592	0.006818	0.000902	-3.10
TOTAL		0.012257							-4.71
M1A...M9A	CH...HC	0.001364	0.005821	0.035685	-0.00047	-0.00052	0.000987	0.000469	-0.48
	CH...HC	0.001364	0.005821	0.03571	-0.00047	-0.00052	0.000987	0.000469	-0.48
	CH...HC	0.001963	0.008665	0.869375	-0.00066	-0.00085	0.00151	0.000657	-0.69
	CH...OEt	0.003158	0.012946	0.046644	-0.00071	-0.00182	0.002529	0.000707	-1.11
	CH...OEt	0.003158	0.012946	0.046636	-0.00071	-0.00182	0.002529	0.000707	-1.11
TOTAL		0.011007							-3.87
M1A...M15B M1B...M10A	CH...Br	0.002174	0.007217	0.376322	-0.00044	-0.00092	0.00136	0.000444	-0.51
	CH...Br	0.002715	0.009503	0.31516	-0.00058	-0.00122	0.0018	0.000576	-0.63
	Br...Br	0.004568	0.012005	0.876718	-0.00041	-0.00218	0.00259	0.000411	-1.06
	Br... π Ph	0.004614	0.012211	1.456318	-0.00046	-0.00214	0.002594	0.000459	-1.07
TOTAL		0.014071							-3.28
M1A...M6B M1B...M15A	CH...O	0.001078	0.005578	0.737185	-0.00046	-0.00048	0.000938	0.000457	-0.27
	CH...HC	0.00146	0.006117	0.230443	-0.00049	-0.00055	0.001038	0.000491	-0.37
	CH...HC	0.003744	0.015833	0.636768	-0.00099	-0.00197	0.002965	0.000994	-0.94
	CH...HC	0.00497	0.020993	0.199476	-0.00118	-0.00289	0.004071	0.001177	-1.25
TOTAL		0.011252							-2.82

M1A...M5B	CH...Br	0.003133	0.010109	0.089902	-0.00055	-0.00144	0.001981	0.000546	-1.83
M1B...M14A									
M1A...M8B	CH...HC	0.001685	0.006994	0.23967	-0.00054	-0.00067	0.00121	0.000538	-0.34
M1B...M9A	CH...HC	0.00287	0.011753	0.044837	-0.00081	-0.00133	0.002133	0.000806	-0.57
	CH...HC	0.003297	0.013701	0.378695	-0.00094	-0.00155	0.002487	0.000939	-0.66
TOTAL		0.007852							-1.57
M1A...M14B	CH...πPh	0.002394	0.008394	0.271054	-0.00058	-0.00095	0.001522	0.000576	-0.58
M1B...M16A	CH...Br	0.003601	0.011425	0.142896	-0.00061	-0.00165	0.002251	0.000605	-0.87
TOTAL		0.005995							-1.45
M1A...M16A	CH...Br	0.002511	0.008085	0.050056	-0.00047	-0.00109	0.001554	0.000468	-1.32
M1A...M10A									
M1A...M7B	CH...Br	0.000956	0.00335	0.035449	-0.00025	-0.00034	0.00059	0.000248	-0.93
M1B...M8A									
M1B...M3B	CH...πPh	0.000773	0.002708	0.128991	-0.000212	-0.000254	0.000465	0.000211	-0.37
	CH...πPh	0.000773	0.002708	0.128872	-0.000212	-0.000254	0.000465	0.000211	-0.37
	CH...HC	0.001201	0.004567	1.232496	-0.000366	-0.000409	0.000776	0.000367	-0.57
	CH...HC	0.001201	0.004568	1.211303	-0.000366	-0.000409	0.000776	0.000367	-0.57
	CH...HC	0.001302	0.005195	0.919574	-0.000419	-0.000462	0.000880	0.000418	-0.62
	CH...HC	0.001302	0.005195	0.919308	-0.000419	-0.000462	0.000880	0.000418	-0.62
	CH...O	0.003044	0.014171	0.164152	-0.000860	-0.001822	0.002682	0.000860	-1.45
	CH...O	0.003045	0.014171	0.164196	-0.000860	-0.001822	0.002682	0.000860	-1.45
	CH...πPi	0.004294	0.013473	0.225723	-0.000763	-0.001842	0.002605	0.000763	-2.04
	CH...πPi	0.004294	0.013473	0.225764	-0.000763	-0.001842	0.002605	0.000763	-2.04
	CH...N	0.004366	0.013415	0.821582	-0.000501	-0.002351	0.002852	0.000501	-2.07
	CH...N	0.004366	0.013415	0.821662	-0.000501	-0.002351	0.002852	0.000501	-2.07
TOTAL		0.029961							-14.22
M1B...M2B	CH...HC	0.00058	0.00206	1.0990150	-0.000176	-0.000163	0.0003390	0.000176	-0.26
	CH...Br	0.001115	0.003909	0.0397290	-0.000279	-0.000419	0.0006980	0.000279	-0.50
	CH...Br	0.001115	0.003909	0.0396930	-0.000279	-0.000419	0.0006980	0.000279	-0.50
	CH...HC	0.001153	0.004914	0.3538940	-0.000408	-0.000412	0.0008200	0.000408	-0.51
	CH...HC	0.001153	0.004914	0.3539840	-0.000408	-0.000412	0.0008200	0.000408	-0.51
	CH...Oet	0.00408	0.015356	0.0208170	-0.000652	-0.002536	0.0031870	0.000651	-1.82
	CH...Oet	0.00408	0.015356	0.0208380	-0.000652	-0.002536	0.0031870	0.000651	-1.82
TOTAL		0.013276							-5.91
M1B...M18B	CH...Br	0.003641	0.013422	0.533216	-0.000833	-0.00169	0.002523	0.000833	-0.38
M1B...M11B	CH...Br	0.006058	0.021253	0.121913	-0.000995	-0.003323	0.004318	0.000995	-0.63
TOTAL		0.009699						0.000000	-1.01
M1B...M12B	CH...Br	0.000408	0.001442	0.130419	-0.000122	-0.000116	0.000239	0.000123	-0.28
	CH...Br	0.000408	0.001442	0.130418	-0.000122	-0.000116	0.000239	0.000123	-0.28
	Br...Br	0.000419	0.001781	0.578442	-0.000141	-0.000164	0.000305	0.000141	-0.29
TOTAL		0.001235							-0.85
M1B...M17B	CH...HC	0.000183	0.000664	0.41682	-0.000054	-0.000057	0.000112	0.000055	0.78
M1B...M7B	CH...HC	0.000088	0.00034	0.166222	-0.000029	-0.000027	0.000056	0.000029	-0.31

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

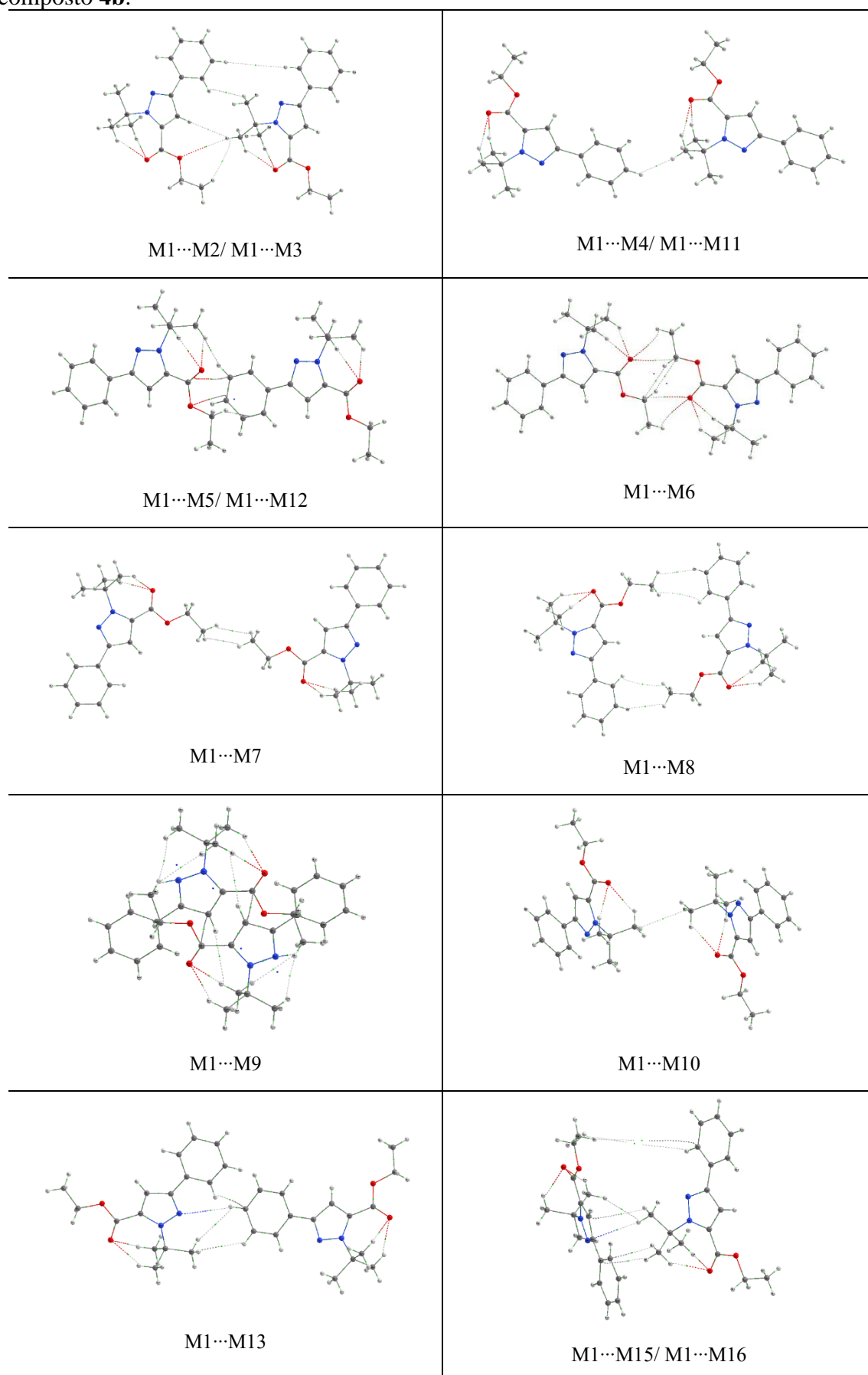
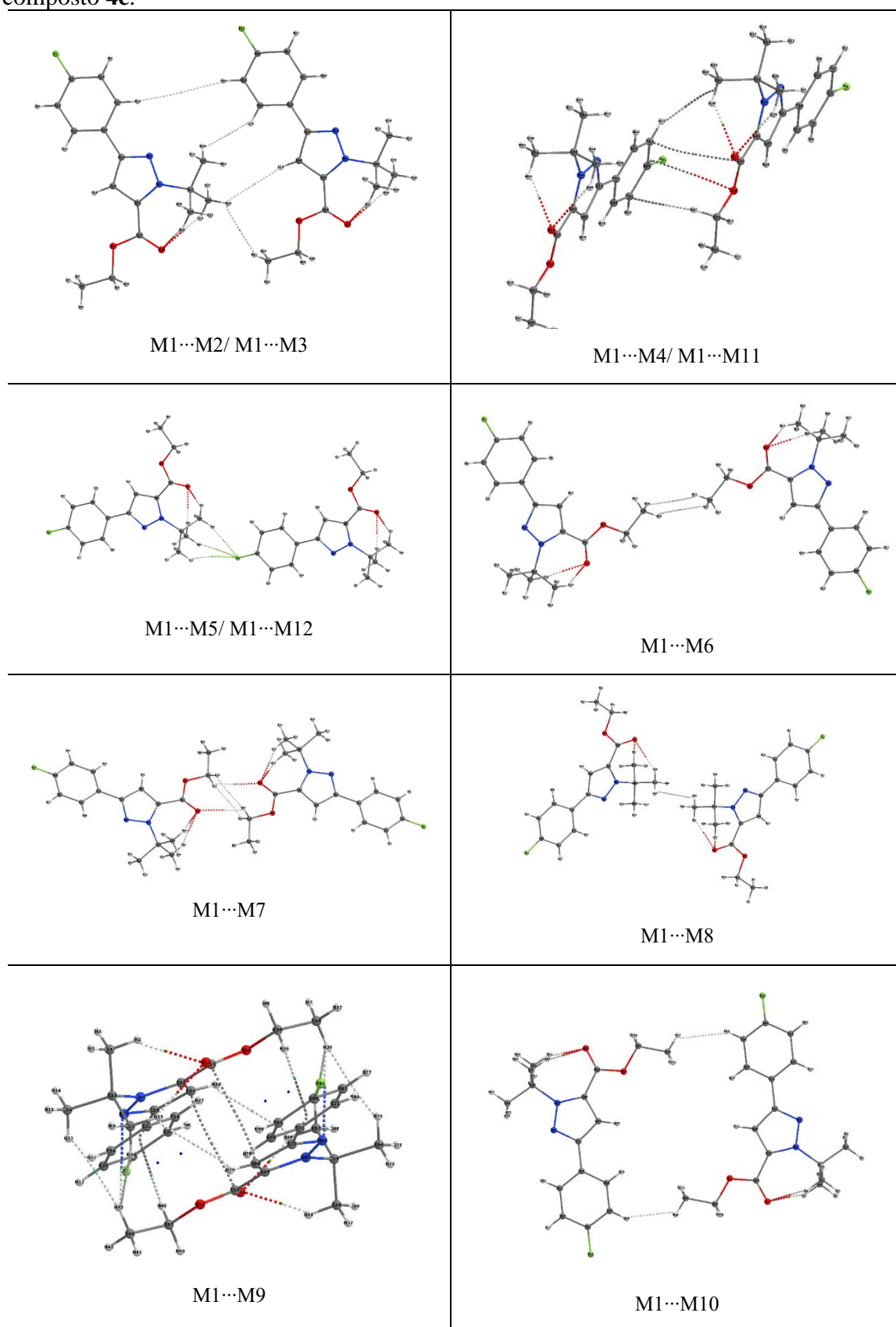
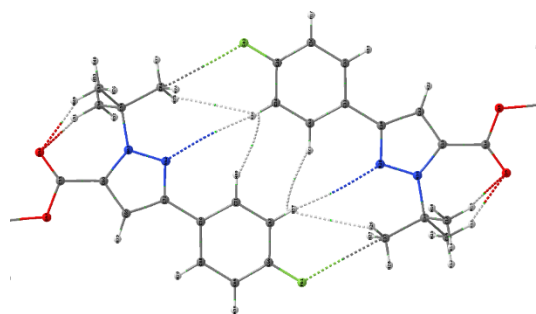
Tabela 50. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **4b**.

Tabela 51. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **4b**

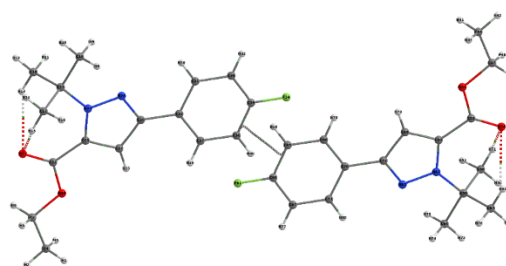
Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M9	H...H	0.001659	0.007228	0.444255	-0.000568	-0.00067	0.001239	0.000569	-0.53
	H...H	0.001659	0.007228	0.444377	-0.000568	-0.00067	0.001239	0.000569	-0.53
	H...H	0.002576	0.011073	0.677213	-0.000765	-0.001239	0.002004	0.000765	-0.83
	H...H	0.002576	0.011074	0.67692	-0.000765	-0.001239	0.002004	0.000765	-0.83
	H...H	0.003684	0.014735	0.087367	-0.000863	-0.001957	0.00282	0.000863	-1.18
	H...H	0.003685	0.014736	0.087369	-0.000863	-0.001957	0.002821	0.000864	-1.18
	CH...N	0.004304	0.015392	0.180777	-0.000713	-0.002422	0.003135	0.000713	-1.38
	CH...N	0.004304	0.015391	0.180772	-0.000713	-0.002422	0.003135	0.000713	-1.38
	$\pi\cdots\pi$	0.005009	0.016349	0.461762	-0.000942	-0.002204	0.003146	0.000942	-1.61
	$\pi\cdots\pi$	0.005009	0.01635	0.461736	-0.000942	-0.002204	0.003146	0.000942	-1.61
	CH... π	0.005806	0.018204	1.535601	-0.000778	-0.002995	0.003773	0.000778	-1.86
CH... π	0.005807	0.018206	1.535285	-0.000778	-0.002996	0.003774	0.000778	-1.86	
TOTAL		0.046078	0.165966						-14.77
M1...M12	CH...CH	0.003548	0.01643	6.686639	-0.001251	-0.001605	0.002856	0.001251	-1.33
M1...M5	$\pi\cdots\pi$	0.003781	0.012542	3.651281	-0.000754	-0.001628	0.002382	0.000754	-1.41
	LP... π	0.004029	0.01331	1.036099	-0.000559	-0.00221	0.002769	0.000559	-1.51
	CH... π	0.005552	0.01828	4.339799	-0.00077	-0.00303	0.0038	0.00077	-2.07
TOTAL		0.016910	0.060562						-6.32
M1...M16	CH... π	0.002127	0.00702	1.469952	-0.000395	-0.000965	0.00136	0.000395	-0.74
M1...M15	H...H	0.002426	0.0102	0.124581	-0.000727	-0.001095	0.001823	0.000728	-0.85
	CH...N	0.002752	0.010869	0.382676	-0.000624	-0.00147	0.002094	0.000624	-0.96
	CH... π	0.004392	0.01546	4.619899	-0.00094	-0.001986	0.002925	0.000939	-1.53
	CH... π	0.004921	0.015525	1.633245	-0.000811	-0.00226	0.003071	0.000811	-1.72
TOTAL		0.016618	0.059074						-5.79
M1...M6	CH...O	0.003732	0.017982	1.683657	-0.001087	-0.002322	0.003409	0.001087	-0.79
	CH...O	0.003733	0.017984	1.683314	-0.001087	-0.002323	0.003409	0.001086	-0.79
	H...H	0.004512	0.019805	0.172351	-0.001275	-0.002401	0.003676	0.001275	-0.96
	H...H	0.004513	0.019805	0.172269	-0.001275	-0.002401	0.003676	0.001275	-0.96
	CH...O	0.005147	0.025399	0.63529	-0.001508	-0.003333	0.004841	0.001508	-1.09
	CH...O	0.005148	0.025403	0.636077	-0.001509	-0.003333	0.004842	0.001509	-1.09
TOTAL		0.026785	0.126378						-5.68
M1...M14	H...H	0.002194	0.010127	0.287253	-0.000756	-0.00102	0.001776	0.000756	-0.69
M1...M13	CH...N	0.002195	0.008995	0.413069	-0.000608	-0.001033	0.001641	0.000608	-0.69
	H...H	0.002748	0.012243	1.156129	-0.000933	-0.001195	0.002128	0.000933	-0.86
	CH... π	0.004846	0.016725	0.479676	-0.00104	-0.002102	0.003142	0.00104	-1.52
TOTAL		0.011983	0.04809						-3.75
M1...M2	H...H	0.000181	0.000553	0.195731	-0.000042	-0.000053	0.000096	0.000043	-0.08
M1...M3	CH...OEt	0.001452	0.007103	0.527383	-0.000557	-0.000661	0.001218	0.000557	-0.61
	H...H	0.001931	0.008312	0.159638	-0.000629	-0.000819	0.001448	0.000629	-0.81
	H...H	0.002021	0.008676	1.468273	-0.000689	-0.000791	0.00148	0.000689	-0.84
	H...H	0.00291	0.012496	0.229789	-0.000897	-0.00133	0.002227	0.000897	-1.22
TOTAL		0.008495							-3.55
M1...M8	H...H	0.001937	0.008371	2.229425	-0.000629	-0.000835	0.001464	0.000629	-0.31
	H...H	0.001937	0.008371	2.22247	-0.000629	-0.000835	0.001464	0.000629	-0.31
	H...H	0.004551	0.019113	0.071352	-0.001155	-0.002469	0.003623	0.001154	-0.74
	H...H	0.004552	0.019114	0.071368	-0.001155	-0.002469	0.003624	0.001155	-0.74
TOTAL		0.012977							-2.11
M1...M4	H...H	0.00304	0.013174	0.117858	-0.000852	-0.001589	0.002441	0.000852	-1.56
M1...M11									
M1...M10	H...H	0.002625	0.010942	0.559675	-0.000822	-0.001092	0.001913	0.000821	-1.36
M1...M7	H...H	0.002481	0.010819	0.732894	-0.000828	-0.001048	0.001877	0.000829	-0.215
	H...H	0.002481	0.010820	0.73265	-0.000828	-0.001048	0.001877	0.000829	-0.215
TOTAL		0.004962							-0.43

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

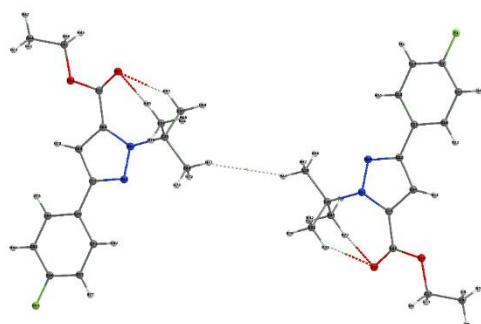
Tabela 52. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **4c**.



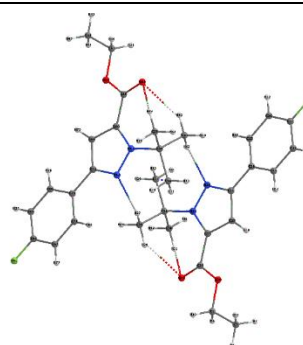
M1...M13



M1...M14



M1...M15



M1...M16

Tabela 53. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **4c**.

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M9	H...H	0.00174	0.007526	0.397941	-0.000593	-0.000695	0.001288	0.000593	-0.67
	H...H	0.001741	0.007525	0.395855	-0.000593	-0.000695	0.001288	0.000593	-0.67
	H...H	0.002178	0.009372	0.157761	-0.000679	-0.000986	0.001664	0.000678	-0.83
	H...H	0.002187	0.009401	0.154039	-0.00068	-0.00099	0.00167	0.00068	-0.84
	CH...N	0.00286	0.011391	0.354344	-0.000673	-0.001501	0.002175	0.000674	-1.10
	CH...N	0.002861	0.011389	0.354125	-0.000673	-0.001502	0.002174	0.000672	-1.10
	H...H	0.003172	0.012865	0.073701	-0.000799	-0.001618	0.002417	0.000799	-1.21
	H...H	0.003182	0.01289	0.073737	-0.000799	-0.001624	0.002423	0.000799	-1.22
	π hole... π	0.004184	0.013097	1.511789	-0.000734	-0.001807	0.002541	0.000734	-1.60
	π hole... π	0.004187	0.013104	1.508571	-0.000734	-0.001808	0.002542	0.000734	-1.60
	CH... π	0.004647	0.014326	1.729213	-0.000634	-0.002314	0.002948	0.000634	-1.78
CH... π	0.00465	0.014336	1.73266	-0.000634	-0.002316	0.00295	0.000634	-1.78	
TOTAL		0.037589							-14.39
M1...M16	CH...N	0.006593	0.019478	0.262167	-0.000481	-0.003907	0.004388	0.000481	-4.35
	CH...N	0.006597	0.019482	0.261716	-0.000481	-0.003909	0.00439	0.000481	-4.35
TOTAL		0.01319							-8.70
M1...M7 -5.83	H...H	0.003438	0.015467	0.150338	-0.001096	-0.001675	0.002771	0.001096	-1.07
	H...H	0.003439	0.015463	0.149922	-0.001095	-0.001675	0.00277	0.001095	-1.07
	CH...O	0.005935	0.026872	0.194182	-0.001357	-0.004005	0.005361	0.001356	-1.84
	CH...O	0.005936	0.026875	0.194555	-0.001357	-0.004005	0.005362	0.001357	-1.84
TOTAL		0.018748							-5.83
M1...M4	π hole... π	0.002742	0.008986	3.690961	-0.000541	-0.001164	0.001705	0.000541	-1.24
M1...M11	H...H	0.002849	0.012979	15.183146	-0.001023	-0.001199	0.002222	0.001023	-1.29
	EtO... π	0.002888	0.010378	1.55392	-0.00052	-0.001555	0.002075	0.00052	-1.31
	CH... π	0.003779	0.012872	2.398953	-0.000613	-0.001992	0.002605	0.000613	-1.71
TOTAL		0.012258							-5.55
M1...M13	CH...N	0.00136	0.005624	2.747515	-0.000426	-0.000553	0.00098	0.000427	-0.35
	CH...N	0.00136	0.005624	2.747514	-0.000426	-0.000553	0.00098	0.000427	-0.35
	H...H	0.002142	0.009472	0.215362	-0.00073	-0.000908	0.001638	0.00073	-0.55
	H...H	0.002142	0.009472	0.215362	-0.00073	-0.000908	0.001638	0.00073	-0.55
	H...H	0.002233	0.009336	1.524367	-0.000688	-0.000958	0.001646	0.000688	-0.58
	H...H	0.002233	0.009336	1.524367	-0.000688	-0.000958	0.001646	0.000688	-0.58
	CH...F	0.003313	0.017532	0.266466	-0.001322	-0.001739	0.003061	0.001322	-0.86
	CH...F	0.003313	0.017532	0.266466	-0.001322	-0.001739	0.003061	0.001322	-0.86
TOTAL		0.018096							-4.69
M1...M2	H...H	0.000098	0.000295	0.337728	-0.000022	-0.00003	0.000052	0.000022	-0.06
M1...M3	H...H	0.001094	0.004541	0.188208	-0.000375	-0.000386	0.00076	0.000374	-0.63
	H...H	0.001713	0.007266	0.113437	-0.000576	-0.000665	0.001241	0.000576	-0.99
	H...H	0.002389	0.010225	0.287291	-0.00076	-0.001036	0.001796	0.00076	-1.39
TOTAL		0.005294							-3.07
M1...M14	π ... π	0.00394	0.008926	8.124341	-0.000319	-0.001593	0.001913	0.00032	-2.74
M1...M10	H...H	0.003073	0.013341	0.086239	-0.000916	-0.001503	0.002419	0.000916	-1.03
	H...H	0.003075	0.013355	0.086031	-0.000917	-0.001505	0.002422	0.000917	-1.03
TOTAL		0.006148							-2.06
M1...M12	CH...F	0.001799	0.010303	0.834004	-0.000799	-0.000979	0.001777	0.000798	-0.36
M1...M5	CH...F	0.001954	0.011213	0.899995	-0.00082	-0.001158	0.001978	0.00082	-0.39
	CH...F	0.006128	0.025998	0.022479	-0.000955	-0.004583	0.005538	0.000955	-1.23
TOTAL		0.009881							-1.98
M1...M8	H...H	0.00206	0.008367	0.422244	-0.000636	-0.00082	0.001456	0.000636	-1.10
M1...M15	H...H	0.001087	0.004593	0.040418	-0.000383	-0.000381	0.000765	0.000384	-0.66
M1...M6	H...H	0.001792	0.007612	1.115513	-0.000609	-0.000684	0.001294	0.00061	-0.22
	H...H	0.001794	0.007621	1.103655	-0.00061	-0.000685	0.001295	0.00061	-0.22
TOTAL		0.003586							-0.44

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

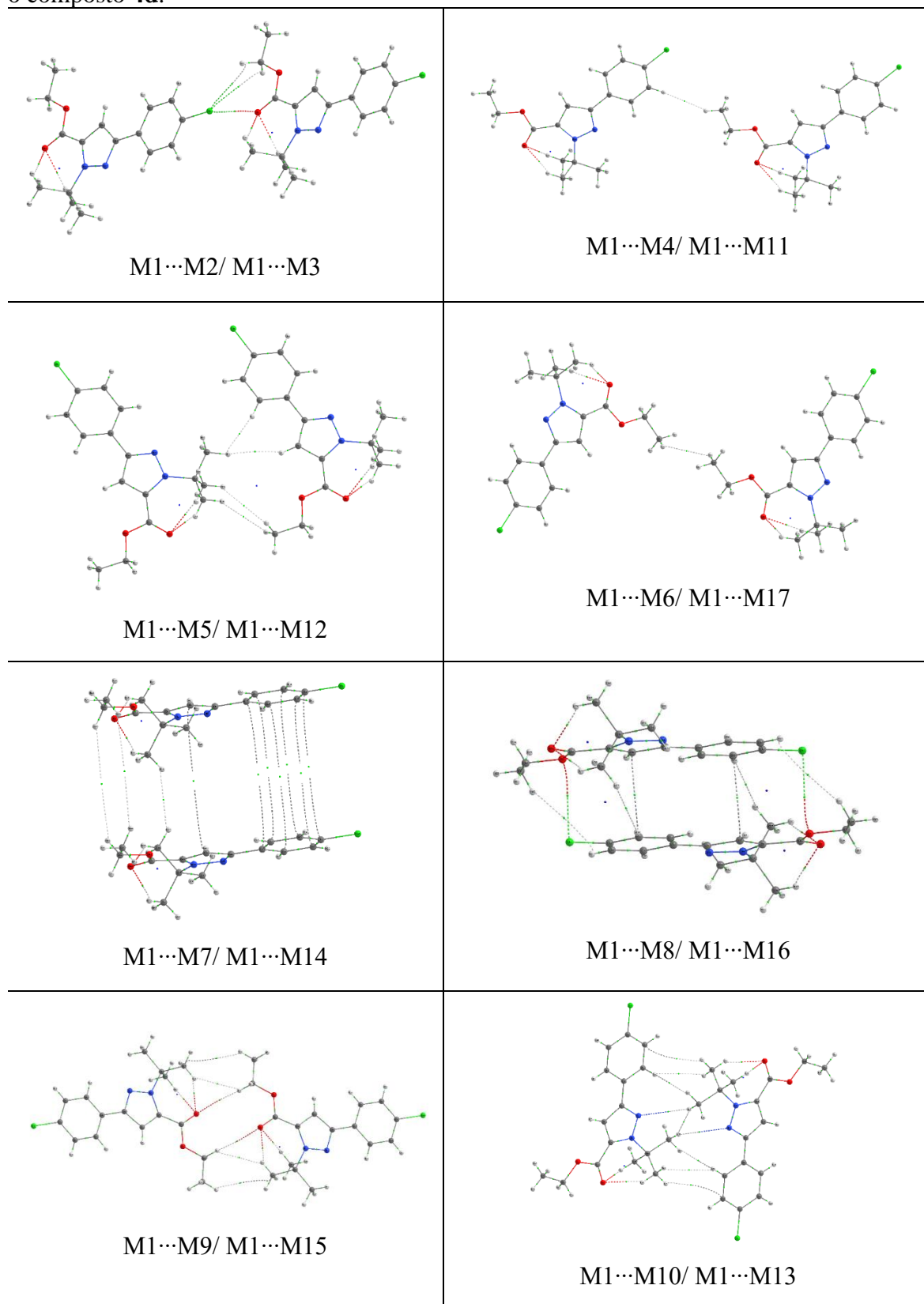
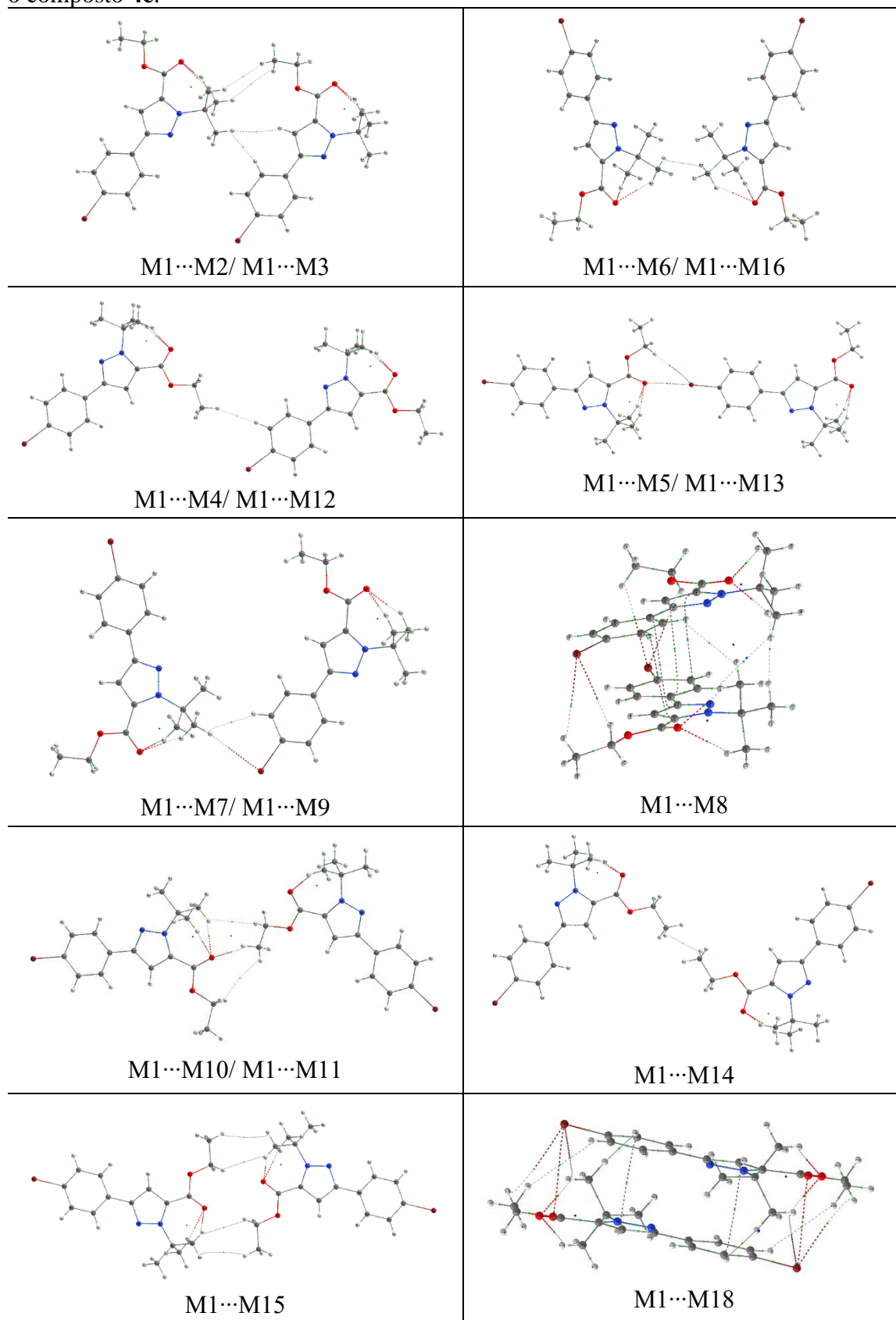
Tabela 54. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **4d**.

Tabela 55. Dados de QTAIM e G_{AI} dos dímeros do composto **4d**

Dímero	Interação	ρ_{INT}	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a
M1...M8	H...H	0.000526	0.002082	1.014266	-0.000178	-0.000164	0.000342	0.000178	-0.29
M1...M16	H...H	0.000526	0.002082	1.01453	-0.000178	-0.000164	0.000342	0.000178	-0.29
	H...H	0.001504	0.006409	0.115487	-0.00051	-0.000582	0.001092	0.00051	-0.83
	H...H	0.001504	0.006409	0.115482	-0.00051	-0.000582	0.001092	0.00051	-0.83
	O...Cl	0.004812	0.017803	3.817467	-0.000828	-0.002794	0.003623	0.000829	-2.67
	O...Cl	0.004812	0.017804	3.824962	-0.000828	-0.002794	0.003623	0.000829	-2.67
	Ph π ... π Pi	0.005496	0.013625	3.715107	-0.000473	-0.002459	0.002933	0.000474	-3.05
	PhCH... π Pi	0.005496	0.013625	3.714339	-0.000473	-0.002459	0.002933	0.000474	-3.05
TOTAL		0.024676							-13.68
M1...M13	CH... π Ph	0.00128	0.004107	0.869838	-0.000281	-0.000465	0.000746	0.000281	-0.44
M1...M10	CH... π Ph	0.00128	0.004107	0.872282	-0.000281	-0.000465	0.000746	0.000281	-0.44
	CH... π Ph	0.001796	0.006131	2.123699	-0.000416	-0.000702	0.001117	0.000415	-0.62
	CH... π Ph	0.001797	0.006132	2.121516	-0.000416	-0.000702	0.001117	0.000415	-0.62
	CH...N	0.001838	0.007288	0.187855	-0.000502	-0.000819	0.00132	0.000501	-0.63
	CH...N	0.001839	0.007289	0.187786	-0.000502	-0.000819	0.001321	0.000502	-0.64
	H...H	0.001887	0.008158	0.613457	-0.000645	-0.000749	0.001394	0.000645	-0.65
	H...H	0.001887	0.008159	0.613343	-0.000645	-0.000749	0.001394	0.000645	-0.65
	H...H	0.001935	0.008299	0.28769	-0.000618	-0.00084	0.001457	0.000617	-0.67
TOTAL		0.015539							-5.37
M1...M9	H...H	0.001398	0.005525	1.730061	-0.000431	-0.00052	0.000951	0.000431	-0.50
M1...M15	H...H	0.001399	0.005526	1.731093	-0.000431	-0.00052	0.000951	0.000431	-0.50
	CH...O	0.001639	0.007733	0.586441	-0.000572	-0.000789	0.001361	0.000572	-0.59
	CH...O	0.001639	0.007735	0.585898	-0.000572	-0.000789	0.001361	0.000572	-0.59
	H...H	0.001982	0.008681	0.292517	-0.000637	-0.000897	0.001533	0.000636	-0.71
	H...H	0.001982	0.008682	0.292533	-0.000637	-0.000897	0.001533	0.000636	-0.71
TOTAL		0.010039							-3.60
M1...M12	H...H	0.001607	0.006829	0.06348	-0.000534	-0.000639	0.001173	0.000534	-0.39
M1...M5	H...H	0.001607	0.006829	0.063467	-0.000534	-0.000639	0.001173	0.000534	-0.39
	H...H	0.00218	0.009083	0.637007	-0.000641	-0.000988	0.00163	0.000642	-0.53
	H...H	0.005518	0.01976	0.101715	-0.000904	-0.003132	0.004036	0.000904	-1.35
TOTAL		0.010912							-2.67
M1...M14	H...H	0.001685	0.007048	0.061801	-0.000541	-0.000681	0.001221	0.00054	-0.96
M1...M7									
M1...M3	H...Cl	0.003245	0.013556	2.260538	-0.000923	-0.001543	0.002466	0.000923	-0.22
M1...M2	H...Cl	0.003245	0.013555	2.260047	-0.000923	-0.001543	0.002466	0.000923	-0.22
	Cl...O	0.006476	0.025422	0.035644	-0.001047	-0.004261	0.005308	0.001047	-0.44
TOTAL		0.012966							-0.88
M1...M6	H...H	0.002265	0.009562	0.277025	-0.000713	-0.000965	0.001678	0.000713	-0.64
M1...M17									
M1...M4	H...H	0.001536	0.006595	0.007476	-0.000498	-0.000652	0.001151	0.000499	-0.45
M1...M11									

^aAtom...atom interaction. G_{AI} = Atom...atom interaction energy (kcal mol⁻¹).

Tabela 56. Imagens dos caminhos de interação dos dímeros a partir da análise de QTAIM para o composto **4e**.

M1...M10	H...H	0.00099	0.004186	3.651332	-0.0004	-0.0003	0.00068	0.00037	-0.45
	H...H	0.0024	0.010649	0.126267	-0.0008	-0.0011	0.0019	0.00077	-1.08
M1...M11	CH...O	0.00261	0.013036	0.615581	-0.0009	-0.0014	0.00232	0.00094	-1.17
TOTAL		0.006							-2.70
M1...M2	H...H	0.00159	0.006924	1.472801	-0.0005	-0.0007	0.0012	0.00053	-0.44
	H...H	0.00161	0.006849	0.084965	-0.0005	-0.0006	0.00118	0.00054	-0.45
M1...M3	H...H	0.00186	0.00782	0.907461	-0.0006	-0.0007	0.00134	0.00062	-0.52
	H...H	0.00394	0.015584	0.118646	-0.0009	-0.0021	0.00299	0.0009	-1.10
TOTAL		0.009							-2.50
M1...M15	H...H	0.0008	0.003035	0.474306	-0.0002	-0.0003	0.00052	0.00024	-0.46
	H...H	0.0008	0.003035	0.474157	-0.0002	-0.0003	0.00052	0.00024	-0.46
	H...H	0.00102	0.00422	0.224531	-0.0003	-0.0004	0.00071	0.00034	-0.59
	H...H	0.00102	0.004221	0.224486	-0.0003	-0.0004	0.00071	0.00034	-0.59
TOTAL		0.00363							-2.11
M1...M7	H...H	0.00208	0.00897	1.374227	-0.0007	-0.0008	0.00154	0.00071	-0.80
M1...M9	CH...Br	0.00316	0.009704	0.058278	-0.0005	-0.0014	0.00193	0.0005	-1.22
TOTAL		0.00525							-2.02
M1...M13	CH...Br	0.00371	0.012196	0.148385	-0.0006	-0.0018	0.0024	0.00065	-0.57
M1...M5	Br...O	0.00754	0.028375	0.083313	-0.0011	-0.0048	0.00595	0.00114	-1.15
TOTAL		0.01125							-1.72
M1...M4	H...H	0.00287	0.011598	0.005503	-0.0007	-0.0015	0.0022	0.0007	-0.9
M1...M12									
M1...M6	H...H	0.0014	0.005794	0.073486	-0.0005	-0.0005	0.00099	0.00046	-0.9
M1...M16									
M1...M14	H...H	0.00443	0.018726	0.329133	-0.0012	-0.0023	0.00349	0.00119	-0.3

^a Interação átomo...átomo. G_{AI} = energia de interação átomo...átomo (kcal mol⁻¹).

Tabela 58. Dados de QTAIM das interações intramolecular dos compostos **7a-II**, **7c-e**, **8a**, **8a·2H₂O**, **8e-I** e **8e-II**.

Comp.	átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H
7a-II	CH13...C51	H...H	0.008422	0.03365	0.27563	-0.00147	-0.00547	0.00694	0.001473
	CH13...C51	H...H	0.008424	0.03365	0.27549	-0.00147	-0.00547	0.00694	0.001473
	CH12...C51	H...H	0.011953	0.04594	0.19487	-0.00164	-0.00821	0.00985	0.001638
	CH12...C51	H...H	0.011956	0.04595	0.19486	-0.00164	-0.00821	0.00985	0.001638
7c.H₂O	CH13...C56	CH... π	0.005692	0.01896	2.66420	-0.000974	-0.00279	0.00377	0.000974
	CH13...C56	CH... π	0.005704	0.01898	2.64379	-0.000975	-0.00279	0.00377	0.000975
	CH14...C51	CH... π	0.011512	0.03877	0.71016	-0.001621	-0.00645	0.00807	0.001621
	CH14...C51	CH... π	0.011553	0.0388	0.71818	-0.00161	-0.00647	0.00808	0.00161
7d	CH12...C51	CH... π	0.00686	0.02367	1.32700	-0.001256	-0.00341	0.00466	0.001256
	CH12...C51	CH... π	0.006861	0.02367	1.32682	-0.001256	-0.00341	0.00466	0.001256
	CH13...C56	CH... π	0.009633	0.03205	0.64232	-0.001354	-0.0053	0.00666	0.001355
	CH13...C56	CH... π	0.009633	0.03205	0.64216	-0.001354	-0.0053	0.00666	0.001354
7e.CH₃C	CH13...C51	CH... π	0.0132	0.04474	0.0998	-0.00156	-0.00807	0.00963	0.001558
	CH13...C51	CH... π	0.0132	0.04474	0.0997	-0.00156	-0.00807	0.00963	0.001558
8a	CH12...O2	CH... π	0.01553	0.05735	0.79809	-0.00162	-0.0111	0.01272	0.001617
	CH12...O2	CH... π	0.01553	0.05735	0.79809	-0.00162	-0.0111	0.01272	0.001617
8a.H₂O	CH13...O1	CH...O	0.008795	0.02943	0.11623	-0.00062	-0.00613	0.00674	0.00061
	CH14'...O1'	CH...O	0.011016	0.04153	1.06964	-0.00149	-0.0074	0.00889	0.00149
	CH13'...O1'	CH...O	0.011183	0.03564	0.08473	-0.00039	-0.00814	0.00852	0.00039
	CH12...O1	CH...O	0.011419	0.04334	1.02156	-0.00162	-0.00759	0.00921	0.00162
8b	CH14'...CH53	CH...CH	0.0041	0.0168	0.86867	-0.0009	-0.0023	0.00326	0.00094
	CH13...O1	CH...O	0.0081	0.0278	0.13938	-0.0007	-0.0056	0.00627	0.00068
	CH13...O2	CH...O	0.0118	0.0379	0.09481	-0.0004	-0.0086	0.00904	0.00045
	CH12...C51	CH... π	0.0137	0.0515	0.72226	-0.0017	-0.0095	0.01118	0.00170
8e-I	CH14...CH14	CH-CH	0.008281	0.02690	0.03463	-0.00072	-0.00528	0.00600	0.00072
	CH13...O1	CH...O	0.008638	0.03034	0.17012	-0.00075	-0.00609	0.00684	0.00075

	CH13...O1	CH...O	0.008638	0.03034	0.17013	-0.00075	-0.00609	0.00684	0.00075
	CH14...O1	CH...O	0.017254	0.05689	0.00771	-0.0006	-0.01302	0.01362	0.00060
	CH14...O1	CH...O	0.017255	0.05689	0.00770	-0.0006	-0.01302	0.01362	0.00060
8e.II	CH13...O1'	CH...O	0.00590	0.02268	0.24842	-0.00089	-0.00389	0.00478	0.00089
	CH13...O1'	CH...O	0.00590	0.02268	0.24842	-0.00089	-0.00389	0.00478	0.00089
	CH12...O1'	CH...O	0.01594	0.05489	0.38918	-0.00104	-0.01163	0.01268	0.00104
	CH12...O1'	CH...O	0.01594	0.05489	0.38918	-0.00104	-0.01163	0.01268	0.00104

Hc= Vc + Gc

Tabela 59. Dados de QTAIM das interações intermolecular dos compostos **7a-e**

Dimero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ	K	V	G	H	G_{AI}^a	
7a.I	CH13...CH12	CH...HC	0.00100	0.00383	0.5394	-0.00031	-0.00034	0.00065	0.00030	-0.40	
	CH12...CH13	CH...HC	0.00100	0.00383	0.5393	-0.00031	-0.00034	0.00065	0.00030	-0.40	
	O1...C5	O... π	0.00112	0.00492	2.5626	-0.00034	-0.00054	0.00088	0.00034	-0.45	
	O1...C5	O... π	0.00112	0.00492	2.5681	-0.00034	-0.00054	0.00088	0.00034	-0.45	
	CH51...O1	CH...O	0.00134	0.00677	0.1772	-0.00053	-0.00063	0.00116	0.00053	-0.54	
	CH51...O1	CH...O	0.00134	0.00677	0.17718	-0.00053	-0.00063	0.00116	0.00053	-0.54	
	CH14...CH33	CH...HC	0.00173	0.00739	0.1543	-0.00057	-0.00072	0.00128	0.00056	-0.69	
	M1...M2	CH14...CH33	CH...HC	0.00173	0.00739	0.1543	-0.00057	-0.00072	0.00128	0.00056	-0.69
	M1...M3	CH12...N32	CH...N	0.00269	0.00964	0.6573	-0.00054	-0.00133	0.00187	0.00054	-1.08
		CH12...N32	CH...N	0.00269	0.00964	0.6578	-0.00054	-0.00133	0.00187	0.00054	-1.08
	CH12...N2	CH...N	0.00411	0.01481	0.09873	-0.00079	-0.00212	0.00291	0.00079	-1.64	
	CH12...N2	CH...N	0.00411	0.01481	0.09867	-0.00079	-0.00212	0.00291	0.00079	-1.64	
	N32...N32	N...N	0.00489	0.01742	1.03699	-0.00075	-0.00285	0.00360	0.00075	-1.96	
	CH33...N2	CH...N	0.00544	0.01834	0.81650	-0.0007	-0.00318	0.00388	0.00070	-2.18	
	CH33...N2	CH...N	0.00544	0.01835	0.81638	-0.0007	-0.00318	0.00388	0.00070	-2.18	
Total			0.03982							-15.92	
7a.II	CH14...CH13	CH...HC	0.00158	0.00647	0.39925	-0.0005	-0.00061	0.00112	0.00050	-0.69	
	CH14...CH13	CH...HC	0.00158	0.00647	0.39917	-0.0005	-0.00061	0.00111	0.00050	-0.69	
	CH13...CH33	CH...HC	0.00202	0.00847	0.63512	-0.00064	-0.00084	0.00148	0.00064	-0.88	
	CH13...CH33	CH...HC	0.00202	0.00847	0.63489	-0.00064	-0.00084	0.00148	0.00064	-0.88	
	CH51...C3	CH... π	0.00223	0.00769	0.44247	-0.00046	-0.00101	0.00147	0.00045	-0.97	
	CH51...C3	CH... π	0.00223	0.00769	0.44261	-0.00046	-0.00101	0.00147	0.00045	-0.97	
	M1...M2	CH13...N2	CH...N	0.00299	0.01120	0.85396	-0.00072	-0.00137	0.00209	0.00071	-1.30
	M1...M3	CH13...N2	CH...N	0.00299	0.01120	0.85368	-0.00072	-0.00137	0.00209	0.00071	-1.30
		CH13...N32	CH...N	0.00302	0.01084	0.06952	-0.00061	-0.00149	0.00210	0.00061	-1.31
		CH13...N32	CH...N	0.00302	0.01084	0.06943	-0.00061	-0.00149	0.00210	0.00061	-1.31
	N32...N32	N...N	0.00384	0.01220	0.367	-0.00037	-0.00232	0.00268	0.00036	-1.66	
	CH33...C3	CH... π	0.00556	0.01776	3.40103	-0.00074	-0.00297	0.00370	0.00074	-2.41	
	CH33...C3	CH... π	0.00556	0.01776	3.39961	-0.00074	-0.00297	0.00370	0.00074	-2.41	
Total			0.03868							-16.77	
7b	CH12...CH14	H...H	0.00053	0.00188	1.05906	-0.00015	-0.00017	0.00032	0.00015	-0.27	
	CH12...CH14	H...H	0.00053	0.00188	1.05923	-0.00015	-0.00017	0.00032	0.00015	-0.27	
	CH12...CH55	H...H	0.00193	0.00819	1.47075	-0.00064	-0.00077	0.00141	0.00064	-0.99	
	CH12...CH55	H...H	0.00193	0.00819	1.47021	-0.00064	-0.00077	0.00141	0.00064	-0.99	
	M1...M4	CH56...N2	CH...N	0.00315	0.01175	0.64975	-0.00067	-0.00160	0.00227	0.00067	-1.62
	M1...M8	CH56...N2	CH...N	0.00315	0.01175	0.65008	-0.00067	-0.00160	0.00227	0.00067	-1.62
		CH55...N1	CH...N	0.00430	0.01526	1.47115	-0.00052	-0.00277	0.00329	0.00052	-2.21
		CH55...N1	CH...N	0.00430	0.01526	1.47098	-0.00052	-0.00277	0.00329	0.00052	-2.21
		N32...C3	π hole... π	0.00465	0.01373	2.69064	-0.00052	-0.00239	0.00291	0.00052	-2.38
		N32...C3	π hole... π	0.00465	0.01373	2.68468	-0.00052	-0.00239	0.00291	0.00052	-2.38
	CH33...C4	CH... π	0.00524	0.01697	0.13129	-0.00091	-0.00241	0.00333	0.00091	-2.69	
	CH33...C4	CH... π	0.00524	0.01697	0.13143	-0.00091	-0.00241	0.00333	0.00091	-2.69	
Total			0.03961							-20.31	
7c	CH53...O1	CH...O	0.00021	0.00129	0.90888	-0.00012	-8.2E-05	0.00020	0.00012	-0.14	
M1...M15	CH53...O1	CH...O	0.00021	0.00129	0.90898	-0.00012	-8.2E-05	0.00020	0.00012	-0.14	
M1...M22	CH14...CH33	CH...CH	0.00197	0.00789	1.44426	-0.00061	-0.00075	0.00136	0.00061	-1.25	
	CH14...CH33	CH...CH	0.00197	0.00789	1.44334	-0.00061	-0.00075	0.00136	0.00061	-1.25	

	CH12...N1	CH...N	0.00232	0.00945	0.84397	-0.0005	-0.00136	0.00186	0.00050	-1.47
	CH12...N1	CH...N	0.00232	0.00945	0.84396	-0.0005	-0.00136	0.00186	0.00050	-1.47
	CH14...N2	CH...N	0.00410	0.01529	0.16737	-0.00052	-0.00279	0.00330	0.00051	-3.16
	CH14...N2	CH...N	0.00410	0.01529	0.16734	-0.00052	-0.00279	0.00330	0.00051	-3.16
Total			0.01901							-12.02
	CH13...CH14	CH...CH	0.00135	0.00579	0.96273	-0.00048	-0.0005	0.00097	0.00047	-0.43
	CH13...CH14	CH...CH	0.00135	0.00579	0.96186	-0.00048	-0.0005	0.00097	0.00047	-0.43
	CH33...CH14	CH...CH	0.00186	0.00804	0.49726	-0.00061	-0.00078	0.00139	0.00061	-0.60
	CH33...CH14	CH...CH	0.00186	0.00804	0.49691	-0.00061	-0.00078	0.00139	0.00061	-0.60
	CH52...CH55	CH...CH	0.00237	0.00996	1.70081	-0.0008	-0.00089	0.00169	0.00079	-0.76
	CH52...CH55	CH...CH	0.00237	0.00996	1.70064	-0.0008	-0.00089	0.00169	0.00079	-0.76
	CH55...C4	CH... π	0.00288	0.01152	9.20865	-0.00085	-0.00119	0.00203	0.00085	-0.93
	CH55...C4	CH... π	0.00288	0.01152	9.41262	-0.00085	-0.00119	0.00203	0.00085	-0.93
7d	CH56...C4	CH... π	0.00433	0.01469	0.48623	-0.00085	-0.00198	0.00282	0.00085	-1.39
M1...M2	CH56...C4	CH... π	0.00433	0.01469	0.48601	-0.00085	-0.00198	0.00282	0.00085	-1.39
M1...M3	C13...N2	π ...N	0.00464	0.01739	0.51197	-0.00105	-0.00226	0.00330	0.00104	-1.49
	C13...N2	π ...N	0.00464	0.01739	0.51137	-0.00105	-0.00226	0.00330	0.00104	-1.49
	CH56...O1	CH...O	0.00483	0.01632	0.07917	-0.00056	-0.00296	0.00352	0.00056	-1.56
	CH56...O1	CH...O	0.00484	0.01632	0.07909	-0.00056	-0.00296	0.00352	0.00056	-1.56
	CH13...N32	CH...N	0.00501	0.01571	0.64581	-0.00058	-0.00277	0.00335	0.00058	-1.61
	CH13...N32	CH...N	0.00501	0.01571	0.64571	-0.00058	-0.00277	0.00335	0.00058	-1.61
	CH33...N2	CH...N	0.00572	0.01948	0.61054	-0.00082	-0.00324	0.00405	0.00081	-1.84
	CH33...N2	CH...N	0.00572	0.01948	0.61061	-0.00082	-0.00324	0.00405	0.00081	-1.84
	N32...N32	N...N	0.00594	0.02116	1.22482	-0.00089	-0.00351	0.0044	0.00089	-1.91
Total			0.07195							-23.17
	CH14...CH4	CH...CH	0.00086	0.00328	1.15903	-0.00026	-0.0003	0.00056	0.00026	-0.30
	CH14...CH4	CH...CH	0.00086	0.00328	1.15904	-0.00026	-0.0003	0.00056	0.00026	-0.30
	CH13...CH55	CH...CH	0.00140	0.00461	0.26893	-0.0003	-0.00055	0.00085	0.00030	-0.49
	CH13...CH55	CH...CH	0.00140	0.00461	0.26895	-0.0003	-0.00055	0.00085	0.00030	-0.49
	CH4...N3	CH...N	0.00168	0.00637	0.53929	-0.00044	-0.00071	0.00115	0.00044	-0.59
	CH4...N3	CH...N	0.00168	0.00637	0.53909	-0.00044	-0.00071	0.00115	0.00044	-0.59
7e.CH ₃ CN	CH12...Br1	CH...Br	0.00385	0.01146	0.03187	-0.00051	-0.00186	0.00236	0.00050	-1.35
M1...M2	CH12...Br1	CH...Br	0.00385	0.01146	0.03184	-0.00051	-0.00186	0.00236	0.00050	-1.35
M1...M3	CH14...CH53	CH...CH	0.00405	0.01254	2.13737	-0.00056	-0.00201	0.00257	0.00056	-1.43
	CH14...CH53	CH...CH	0.00405	0.01254	2.13650	-0.00056	-0.00201	0.00257	0.00056	-1.43
	C21...O1	π ...O	0.00695	0.02802	1.33269	-0.00138	-0.00424	0.00562	0.00138	-2.45
	C21...O1	π ...O	0.00695	0.02802	1.33167	-0.00138	-0.00424	0.00562	0.00138	-2.45
	CH22...O1	CH...O	0.00706	0.03363	0.95387	-0.0018	-0.00481	0.00661	0.0018	-2.49
	CH22...O1	CH...O	0.00706	0.03363	0.95383	-0.0018	-0.00481	0.00661	0.0018	-2.49
	CH22...O1	CH...O	0.00742	0.02556	0.01952	-0.00061	-0.00517	0.00578	0.00061	-2.61
	CH22...O1	CH...O	0.00742	0.02556	0.01952	-0.00061	-0.00517	0.00578	0.00061	-2.61
Total			0.06654							-23.4

$$^a G_{AI} = [(\rho_{\text{int}} \div \rho_{\text{total}}) \times G_{\text{dimero}}]$$

Tabela 60. Dados de QTAIM das interações intermolecular dos compostos **8a-e**

Dímero	Átomos	Interação	ρ	$\nabla^2\rho$	ε	K	V	G	H	G_{AI}^a
8a M1...M2 M1...M3	CH12...C4	CH... π	0.00300	0.00839	0.1359	-0.00041	-0.00128	0.00169	0.00041	-0.88
	CH14...C3	CH... π	0.00301	0.01004	0.3562	-0.00056	-0.0014	0.00195	0.00056	-0.88
	CH12...C3'	CH... π	0.00321	0.01091	13.8075	-0.00066	-0.00141	0.00207	0.00066	-0.94
	CH13...N2'	CH...N	0.00337	0.01108	0.9557	-0.00057	-0.00164	0.00220	0.00057	-0.99
	CH12...C4'	CH... π	0.00378	0.01117	0.7036	-0.00056	-0.00166	0.00223	0.00056	-1.11
	CH13...C3	CH... π	0.00446	0.01615	4.2933	-0.00098	-0.00208	0.00306	0.00098	-1.31
	CH53...O1	CH...O	0.00487	0.02116	0.4821	-0.00103	-0.00323	0.00426	0.00103	-1.43
	CH14...C4'	CH... π	0.00513	0.01396	0.3007	-0.00053	-0.00244	0.00297	0.00053	-1.51
	CH13...C4	CH... π	0.00544	0.01610	0.9672	-0.0007	-0.00262	0.00333	0.00070	-1.59
	CH53...O2	CH...O	0.00885	0.03111	0.1476	-0.00071	-0.00636	0.00707	0.00071	-2.59
	NH52...O2	NH...O	0.01949	0.07411	0.0115	-0.00151	-0.01551	0.01702	0.00151	-5.71
	NH52...O1	NH...O	0.02614	0.10329	0.0204	-0.00261	-0.02061	0.02322	0.00261	-7.66
	Total			0.09075						
8a.H₂O M1...M7	C4'...C5	π ... π	0.00167	0.00455	0.16960	-0.00021	-0.00071	0.00093	0.000212	-0.56
	C5...C4'	π ... π	0.00167	0.00455	0.16966	-0.00021	-0.00071	0.00093	0.000212	-0.56
	CH14...CH13	CH...CH	0.00206	0.00824	0.73760	-0.00062	-0.00081	0.00143	0.000624	-0.69
	CH14...CH13	CH...CH	0.00206	0.00824	0.73760	-0.00063	-0.00081	0.00143	0.000624	-0.69
	CH13...C5'	CH... π	0.00263	0.00882	0.63814	-0.00049	-0.00122	0.00171	0.000491	-0.89
	CH13...C5'	CH... π	0.00263	0.00882	0.63821	-0.00049	-0.00122	0.00171	0.000492	-0.89
	CH13...N2'	CH...N	0.00314	0.01149	0.46065	-0.00058	-0.00172	0.00230	0.000577	-1.06
	CH13...N2'	CH...N	0.00314	0.01149	0.46072	-0.00058	-0.00172	0.00230	0.000577	-1.06
	CH31...C3	CH... π	0.00468	0.01518	0.30908	-0.00071	-0.00239	0.00309	0.000704	-1.58
	CH31...C3	CH... π	0.00468	0.01518	0.30908	-0.00071	-0.00239	0.00309	0.000704	-1.58
	NH52...O1	NH...O	0.02132	0.08691	0.01868	-0.00240	-0.01693	0.01933	0.002397	-7.18
	NH52...O1	NH...O	0.02132	0.08690	0.01867	-0.00240	-0.01693	0.01933	0.002396	-7.18
	Total			0.07099						
8b M1...M7	CH12...CH13	CH...HC	0.00184	0.00799	1.15014	-0.00062	-0.00077	0.00138	0.000615	-0.65
	CH12...CH13	CH...HC	0.00184	0.00799	1.15163	-0.00062	-0.00077	0.00138	0.000615	-0.65
	C5'...C4	π ... π	0.00194	0.00501	0.39344	-0.00021	-0.00083	0.00104	0.000214	-0.69
	C5'...C4	π ... π	0.00194	0.00501	0.39337	-0.00021	-0.00083	0.00104	0.000214	-0.69
	CH13...CH14	CH...HC	0.00225	0.00897	0.66250	-0.00067	-0.00090	0.00157	0.000672	-0.80
	CH13...CH14	CH...HC	0.00225	0.00897	0.66250	-0.00067	-0.00090	0.00157	0.000672	-0.80
	C5...CH13	CH... π	0.00288	0.01003	1.26238	-0.00060	-0.00130	0.00191	0.000602	-1.02
	C5...CH13	CH... π	0.00288	0.01003	1.26065	-0.00060	-0.00130	0.00191	0.000602	-1.02
	CH13...N2	CH...N	0.00366	0.01411	1.87375	-0.00064	-0.00224	0.00289	0.000642	-1.29
	CH13...N2	CH...N	0.00366	0.01411	1.87556	-0.00064	-0.00224	0.00289	0.000642	-1.29
	C35...C31'	π ... π	0.00477	0.01130	0.83860	-0.00037	-0.00208	0.00245	0.00037	-1.69
	C35...C31'	π ... π	0.00477	0.01130	0.83888	-0.00037	-0.00208	0.00245	0.00037	-1.69
	C34...C32'	π ... π	0.00618	0.01473	1.07934	-0.00058	-0.00253	0.00311	0.000575	-2.19
	C34...C32'	π ... π	0.00618	0.01473	1.07934	-0.00058	-0.00253	0.00311	0.000575	-2.19
	NH52...O2	NH...O	0.02139	0.08562	0.04288	-0.00225	-0.01691	0.01916	0.002249	-7.56
NH52...O2	NH...O	0.02139	0.08563	0.04288	-0.00225	-0.01691	0.01916	0.002248	-7.56	
Total			0.08982							-31.76
8c M1...M3 M1...M5	CH36...N52	CH...N	0.00120	0.00498	0.36195	-0.00035	-0.00054	0.00089	0.00035	-0.43
	CH36...N52	CH...N	0.00120	0.00498	0.36177	-0.00035	-0.00054	0.00089	0.00035	-0.43
	O1...O1	O-O	0.00121	0.00650	72.47116	-0.00055	-0.00052	0.00107	0.00055	-0.43
	CH54...CH11	CH...HC	0.00232	0.01019	1.05959	-0.00079	-0.00096	0.00175	0.00079	-0.83
	CH54...CH11	CH...HC	0.00232	0.01019	1.05967	-0.00079	-0.00096	0.00175	0.00079	-0.83
	CH53...CH11	CH...HC	0.00377	0.01586	0.03097	-0.00098	-0.00201	0.00299	0.00098	-1.34
	CH53...CH11	CH...HC	0.00377	0.01586	0.03095	-0.00098	-0.00201	0.00299	0.00098	-1.34
	CH4...O1	CH...O	0.00632	0.02446	0.11913	-0.00092	-0.00428	0.00520	0.00092	-2.25
	CH4...O1	CH...O	0.00632	0.02447	0.11908	-0.00092	-0.00428	0.00520	0.00092	-2.25
	NH52...O1	NH...O	0.01673	0.06553	0.05615	-0.00150	-0.01338	0.01488	0.00150	-5.96
	NH52...O1	NH...O	0.01673	0.06553	0.05615	-0.00150	-0.01338	0.01488	0.00150	-5.96
Total			0.06189							-22.05
8d M1...M3 M1...M5	O1...O1	O-O	0.00109	0.00614	10.07710	-0.00053	-0.00048	0.00101	0.00053	-0.40
	CH32...N52	CH...N	0.00159	0.00635	0.35191	-0.00041	-0.00077	0.00118	0.00041	-0.59
	CH32...N52	CH...N	0.00159	0.00635	0.35205	-0.00041	-0.00077	0.00118	0.00041	-0.59
	CH13...CH53	CH...HC	0.00204	0.00887	0.75180	-0.00070	-0.00083	0.00152	0.00070	-0.75
	CH13...CH53	CH...HC	0.00204	0.00887	0.75151	-0.00070	-0.00083	0.00152	0.00070	-0.75
	CH53...CH13	CH...HC	0.00359	0.01530	0.02712	-0.00095	-0.00193	0.00288	0.00095	-1.33

	CH53...CH13	CH...HC	0.00359	0.01530	0.02708	-0.00095	-0.00193	0.00288	0.00095	-1.33
	CH4...O1	CH...O	0.00721	0.02726	0.09275	-0.00090	-0.00501	0.00591	0.00090	-2.67
	CH4...O1	CH...O	0.00721	0.02726	0.09273	-0.00090	-0.00501	0.00591	0.00090	-2.67
	NH52...O1	NH...O	0.01644	0.06383	0.04810	-0.00146	-0.01304	0.01450	0.00146	-6.08
	NH52...O1	NH...O	0.01644	0.06385	0.04811	-0.00146	-0.01305	0.01450	0.00146	-6.08
Total			0.06281							-23.22
	O1...O1	O-O	0.00108	0.00620	3.16848	-0.00053	-0.00049	0.00102	0.000532	-0.40
	CH36...N52	CH...N	0.00177	0.00696	0.38937	-0.00043	-0.00087	0.00131	0.000433	-0.65
	CH36...N52	CH...N	0.00177	0.00696	0.38955	-0.00043	-0.00087	0.00131	0.000433	-0.65
	CH53...CH12	CH...HC	0.00193	0.00842	1.01459	-0.00067	-0.00077	0.00144	0.000669	-0.71
8e.I	CH53...CH12	CH...HC	0.00193	0.00842	1.01451	-0.00067	-0.00077	0.00144	0.000669	-0.71
M1...M3	CH53...CH13	CH...HC	0.00304	0.01340	0.03787	-0.00090	-0.00156	0.00245	0.000898	-1.12
M1...M5	CH53...CH13	CH...HC	0.00304	0.01341	0.03788	-0.00090	-0.00156	0.00245	0.000898	-1.12
	CH4...O1	CH...O	0.00783	0.02921	0.07826	-0.00089	-0.00553	0.00641	0.000888	-2.88
	CH4...O1	CH...O	0.00783	0.02921	0.07825	-0.00089	-0.00553	0.00642	0.000888	-2.88
	NH52...O1	NH...O	0.01593	0.06153	0.04829	-0.00137	-0.01264	0.01401	0.001373	-5.86
	NH52...O1	NH...O	0.01593	0.06153	0.04828	-0.00137	-0.01264	0.01401	0.001373	-5.86
Total			0.06209							-22.86
	CH12...CH36'	CH...HC	0.00262	0.01050	0.03634	-0.00071	-0.00122	0.00192	0.00071	-0.99
	CH12...CH36'	CH...HC	0.00262	0.01050	0.03634	-0.00071	-0.00122	0.00192	0.00071	-0.99
	CH4'...O1	CH...O	0.00352	0.01571	0.62192	-0.00100	-0.00194	0.00293	0.00100	-1.33
	CH4'...O1	CH...O	0.00352	0.01571	0.62192	-0.00100	-0.00194	0.00293	0.00100	-1.33
	CH12...CH4'	CH...HC	0.00405	0.01548	0.07514	-0.00080	-0.00226	0.00307	0.00080	-1.53
	CH12...CH4'	CH...HC	0.00405	0.01548	0.07514	-0.00080	-0.00226	0.00307	0.00080	-1.53
8e.II	C31...CH35'	CH...π	0.00443	0.01533	3.10517	-0.00094	-0.00195	0.00289	0.00094	-1.67
M1...M14	C31...CH35'	CH...π	0.00443	0.01533	3.10517	-0.00094	-0.00195	0.00289	0.00094	-1.67
	C34...BR1'	Br...π	0.00502	0.01301	0.85883	-0.00046	-0.00234	0.00279	0.00046	-1.89
	C34...BR1'	Br...π	0.00502	0.01301	0.85883	-0.00046	-0.00234	0.00279	0.00046	-1.89
	CH63...O1	CH...O	0.00552	0.02218	0.10554	-0.00088	-0.00379	0.00467	0.00088	-2.08
	CH63...O1	CH...O	0.00552	0.02218	0.10554	-0.00088	-0.00379	0.00467	0.00088	-2.08
	NH52'...O1	NH...O	0.01445	0.05547	0.03876	-0.00102	-0.01182	0.01284	0.00102	-5.45
	NH52'...O1	NH...O	0.01445	0.05547	0.03876	-0.00102	-0.01182	0.01284	0.00102	-5.45
Total			0.07925							-29.86

$$^a G_{AI} = [(\rho_{int} \div \rho_{total}) \times G_{dimer}] \text{ em kcal mol}^{-1}.$$

ANEXO 5

CÁLCULO DA POPULAÇÃO CONFORMACIONAL

Tabela 61. Cálculo da população conformacional para os compostos **3d** e **4d**. Os valores de energia foram obtidos a través de cálculos teóricos.

Composto 3d	Composto 4d
$\Delta G = -841727,3904 - (-841726,611)$ $\Delta G = -0,77937 \text{ kcal mol}^{-1}$	$\Delta G = -841731,3958 - (-841728,3674)$ $\Delta G = -3,028 \text{ kcal mol}^{-1}$
$K_{eq} = \frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{-(\Delta G/RT)}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{-(-0,77937 \div (0,002 \times 298,15))}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{1,307}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = 3,69509$ $[s-trans] = 3,69509[s-cis]$	$K_{eq} = \frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{-(\Delta G/RT)}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{-(-3,028 \div (0,002 \times 298,15))}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = e^{5,08114}$ $\frac{[s - trans]}{[s - cis]} = 160,9578$ $[s-trans] = 160,9578[s-cis]$
$[s-cis] + [s-trans] = 1$ $[s-cis] + 3,69509[s-cis] = 1$ $[s-cis](3,69509 + 1) = 1$ $[s-cis] = \frac{1}{1+3,69509}$ $[s-cis] = 0,21287$ $[s-cis] = 21\% \quad [s-trans] = 79\%$	$[s-cis] + [s-trans] = 1$ $[s-cis] + 160,9578[s-cis] = 1$ $[s-cis](160,9578 + 1) = 1$ $[s-cis] = \frac{1}{1+160,9578}$ $[s-cis] = 0,6$ $[s-cis] = 1\% \quad [s-trans] = 99\%$

ANEXO 6

**CLUSTERS SUPRAMOLECULARES E DADOS DE ÁREA DE CONTATO E
ENERGIA**

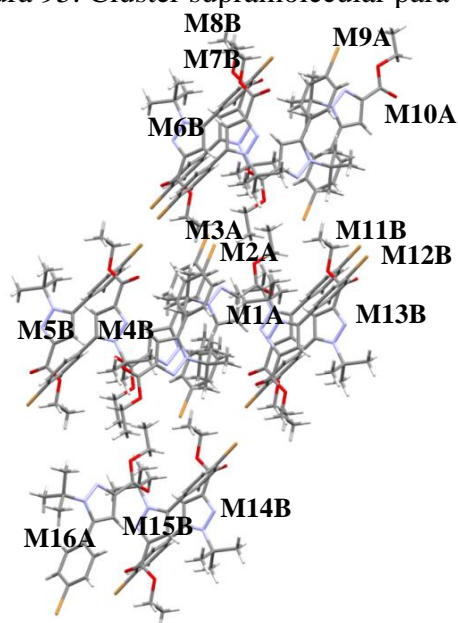
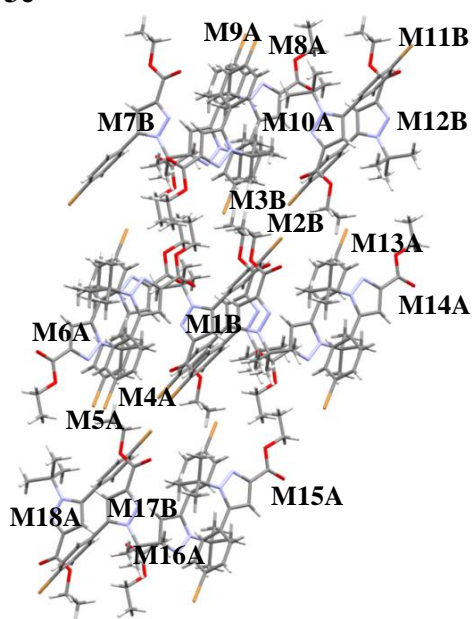
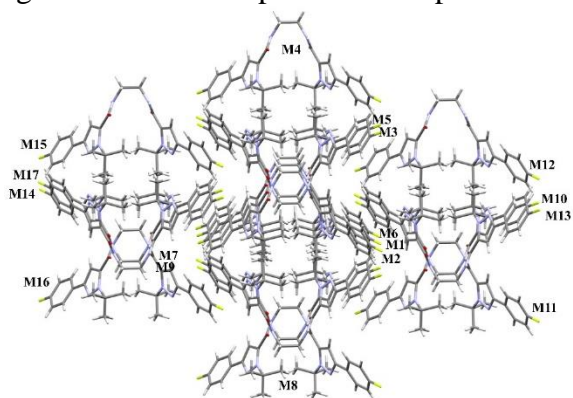
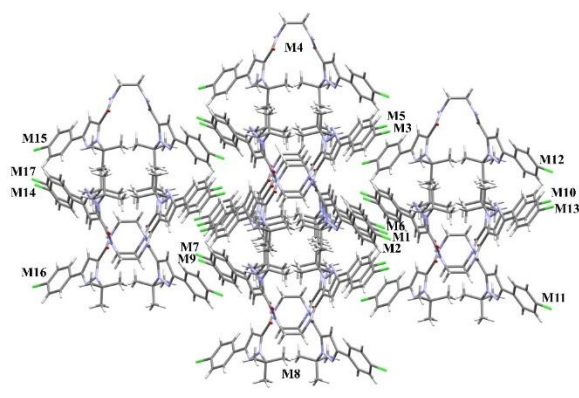
Figura 95. Cluster supramolecular para o composto **3e****3e** Cluster A (*s-trans*)**3e** Cluster B (*s-cis*)Figura 96. Cluster supramolecular para o composto **8c-d****8c****8d**

Tabela 62. Dados supramoleculares do composto **3b**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	x,1+y,z	12,05	-2,38	0,51	0,59	III
M1...M3	x,-1+y,z	12,05	-2,38	0,51	0,59	III
M1...M4	-x,1-y,1-z	17,37	-3,65	0,73	0,91	III
M1...M5	-x,-y,1-z	51,18	-8,27	2,16	2,06	II
M1...M6	-1+x,y,z	20,27	-3,64	0,86	0,91	III
M1...M7	-1+x,-1+y,z	5,25	-0,50	0,22	0,12	III
M1...M8	1/2-x,1/2+y,1/2-z	35,90	-6,97	1,52	1,73	II
M1...M9	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	35,90	-6,97	1,52	1,73	II
M1...M10	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	11,95	-1,61	0,51	0,40	III
M1...M11	1,5-x,-1/2+y,1/2-z	31,00	-4,37	1,31	1,09	III
M1...M12	1,5-x,1/2+y,1/2-z	31,00	-4,37	1,31	1,09	III
M1...M13	1+x,y,z	20,27	-3,64	0,86	0,91	III
M1...M14	1+x,1+y,z	5,25	-0,50	0,22	0,12	III
M1...M15	1-x,2-y,1-z	11,01	-1,50	0,47	0,37	III
M1...M16	1-x,1-y,1-z	66,08	-11,91	2,79	2,96	II
M1...M17	-1/2+x,1/2-y,1/2+z	11,95	-1,61	0,51	0,40	III
Total		378,48	-64,27	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 63. Dados supramoleculares do composto **3c**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	1+x,y,z	58,71	-10,67	2,35	2,72	II
M1...M3	-1+x,y,z	58,71	-10,67	2,35	2,72	II
M1...M4	-1+x,y,1+z	0,82	-0,24	0,03	0,06	III
M1...M5	1+x,1,5-y,1/2+z	1,46	-0,35	0,06	0,09	III
M1...M6	x1,5-y,1/2+z	52,02	-6,09	2,08	1,55	II
M1...M7	-1+x,1,5-y,1/2+z	21,04	-2,17	0,84	0,55	III
M1...M8	1-x,1/2+y,1,5-z	9,06	-2,74	0,36	0,70	III
M1...M9	-1+x,1,5-y,-1/2+z	1,46	-0,35	0,06	0,09	III
M1...M10	x,1,5-y,-1,2+z	52,02	-6,09	2,08	1,55	II
M1...M11	1+x,1,5-y,-1/2+z	21,04	-2,17	0,84	0,55	III
M1...M12	1+x,y,-1+z	0,82	-0,24	0,03	0,06	III
M1...M13	1-x,1-y,1-z	33,82	-7,15	1,35	1,82	II
M1...M14	2-x,1-y,1-z	36,51	-5,60	1,46	1,43	II
M1...M15	1-x,-1/2+y,1,5-z	9,06	-2,74	0,36	0,70	III
M1...M16	1-x,1-y,2-z	20,17	-2,89	0,81	0,74	III
M1...M17	-x,1-y,2-z	23,00	-2,60	0,92	0,66	III
Total		399,72	-62,76	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 64. Dados supramoleculares do composto **3dA**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1A	x,y,z					
M1...M2A	-x,2-y,-z	36,16	-4,60	1,36	1,06	III
M1...M3A	1-x,2-y,-z	75,83	-14,81	2,85	3,41	II
M1...M4B	x,y,z	46,36	-7,90	1,74	1,82	II
M1...M5B	1-x,1-y,-z	13,60	-1,74	0,51	0,40	III
M1...M6B	1-x,2-y,-1-z	24,03	-2,68	0,90	0,62	III
M1...M7B	x,1+y,-1+z	2,07	-0,77	0,08	0,18	III
M1...M8B	1+x,1+y,-1+z	16,43	-1,54	0,62	0,35	III
M1...M9A	1-x,3-y,-1-z	25,51	-4,44	0,96	1,02	III
M1...M10A	1+x,1+y,-1+z	5,92	-0,85	0,22	0,20	III
M1...M11B	1-x,2-y,-z	27,59	-4,97	1,04	1,14	III
M1...M12B	-x,2-y,-z	39,17	-9,62	1,47	2,22	II
M1...M13B	x,1+y,z	46,20	-6,53	1,74	1,50	II
M1...M14B	x,y,1+z	14,90	-1,32	0,56	0,30	III
M1...M15B	-x,1-y,1-z	19,55	-2,49	0,73	0,57	III
M1...M16A	-1+x,-1+y,1+z	5,92	-0,85	0,22	0,20	III
Total		399,24	-65,10	15	15	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 65. Dados supramoleculares do composto **3dB**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1B	x,y,z					
M1...M2B	-x,1-y,-z	77,33	-13,95	3,29	3,78	II
M1...M3B	1-x,1-y,-z	38,92	-5,76	1,66	1,56	II
M1...M4A	x,-1+y,z	46,20	-6,53	1,97	1,77	II
M1...M5A	1-x,1-y,-z	13,60	-1,74	0,58	0,47	III
M1...M6A	1-x,2-y,-1-z	24,03	-2,68	1,02	0,73	III
M1...M7A	x,y,-1+z	14,90	-1,32	0,63	0,36	III
M1...M8B	1-x,2-y,-1-z	3,30	-0,71	0,14	0,19	III
M1...M9B	x,1+y,-1+z	12,43	-0,74	0,53	0,20	III
M1...M10A	1-x,2-y,-z	27,59	-4,97	1,17	1,35	III
M1...M11A	-x,2-y,-z	39,17	-9,62	1,67	2,61	II
M1...M12A	x,y,z	46,36	-7,90	1,97	2,14	II
M1...M13B	-x,1-y,1-z	1,01	-0,48	0,04	0,13	III
M1...M14A	-1+x,-1+y,1+z	16,43	-1,54	0,70	0,42	III
M1...M15A	x,-1+y,1+z	2,07	-0,77	0,09	0,21	III
M1...M16A	-x,1-y,1-z	19,55	-2,49	0,83	0,68	III
M1...M17B	x,-1+y,1+z	12,43	-0,74	0,53	0,20	III
M1...M18B	-x,-y,1-z	3,98	-0,75	0,17	0,20	III
Total		399,3	-62,68	17	17	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 66. Dados supramoleculares do composto **3eA**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1A	x,y,z					
M1...M2A	1-x,1-y,-z	37,40	-5,10	1,38	1,11	III
M1...M3A	2-x,1-y,-z	78,12	-15,60	2,88	3,40	II
M1...M4B	x,-1+y,z	46,90	-8,21	1,73	1,79	II
M1...M5B	2-x,1-y,-z	13,13	-1,83	0,48	0,40	III
M1...M6B	2-x,2-y,-1-z	26,14	-2,82	0,96	0,62	III
M1...M7B	x,y,-1+z	1,98	-0,93	0,07	0,20	III
M1...M8B	1+x,y,-1+z	16,96	-1,57	0,63	0,34	III
M1...M9A	2-x,2-y,-1-z	27,80	-3,87	1,02	0,84	III
M1...M10A	1+x,1+y,-1+z	6,12	-1,32	0,23	0,29	III
M1...M11B	2-x,2-y,-z	48,09	-7,33	1,77	1,60	II
M1...M12B	1-x,2-y,-z	26,84	-4,71	0,99	1,03	III
M1...M13B	x,y,z	37,30	-9,41	1,37	2,05	II
M1...M14B	x,-1+y,2+z	13,62	-1,45	0,50	0,32	III
M1...M15B	1-x,1-y,1-z	20,45	-3,28	0,75	0,72	III
M1...M16A	-1+x,-1+y,1+z	6,12	-1,32	0,23	0,29	III
Total		406,97	-68,75	15	15	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 67. Dados supramoleculares do composto **3eB**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1B	x,y,z					
M1...M2B	1-x,2-y,-z	38,52	-5,91	1,62	1,53	II
M1...M3B	2-x,2-y,-z	78,08	-14,22	3,29	3,68	II
M1...M4A	1-x,2-y,-z	26,84	-4,71	1,13	1,22	III
M1...M5A	2-x,2-y,-z	37,30	-9,41	1,57	2,44	II
M1...M6A	x,1+y,z	46,90	-8,21	1,97	2,13	II
M1...M7B	1-x,2-y,-z	2,04	-0,31	0,09	0,08	III
M1...M8A	-1+x,y,1+z	1,98	-0,93	0,08	0,24	III
M1...M9A	x,y,1+z	16,96	-1,57	0,71	0,41	III
M1...M10A	1-x,1-y,1-z	20,45	-3,28	0,86	0,85	III
M1...M11B	x,-1+y,1+z	12,45	-1,00	0,52	0,26	III
M1...M12B	1-x,1-y,1-z	5,06	-0,86	0,21	0,22	III
M1...M13A	x,y,z	48,09	-7,33	2,02	1,90	II
M1...M14A	1-x,1-y,-z	13,13	-1,83	0,55	0,47	III
M1...M15A	2-x,2-y,-1-z	26,14	-2,83	1,10	0,73	III
M1...M16A	x,1+y,-1+z	13,62	-1,45	0,57	0,38	III
M1...M17B	2-x,3-y,-1-z	3,87	-0,78	0,16	0,20	III
M1...M18B	x,1+y,-1+z	12,45	-1,00	0,52	0,26	III
Total		403,88	-65,63	17	17	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 68. Dados supramoleculares do composto **4b**.

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}^b$	$G_{M1...MN}^c$	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	x,1+y,z	23,30	-3,55	0,99	0,80	III
M1...M3	x,-1+y,z	23,30	-3,55	0,99	0,80	III
M1...M4	-1+x,1+y,z	13,30	-1,56	0,56	0,35	III
M1...M5	-1+x,y,z	29,65	-6,32	1,26	1,43	II
M1...M6	-x,1-y,1-z	27,33	-5,68	1,16	1,29	II
M1...M7	-x,-y,1-z	8,78	-0,43	0,37	0,10	III
M1...M8	1-x,-y,1-z	14,22	-2,11	0,60	0,48	III
M1...M9	1-x,1-y,1-z	73,76	-14,77	3,13	3,34	II
M1...M10	1-x,2-y,1-z	7,54	-1,36	0,32	0,31	III
M1...M11	1+x,-1+y,z	13,30	-1,56	0,56	0,35	III
M1...M12	1+x,y,z	29,65	-6,32	1,26	1,43	II
M1...M13	2-x,-1/2+y,1.5-z	11,03	-3,75	0,47	0,85	III
M1...M14	2-x,1/2+y,1.5-z	24,12	-3,75	1,02	0,85	III
M1...M15	1-x,1/2+y,1.5-z	27,00	-5,79	1,15	1,31	II
M1...M16	1-x,-1/2+y,1.5-z	27,00	-5,79	1,15	1,31	II
Total		353,28	-66,31	15	15	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 69. Dados supramoleculares do composto **4c**.

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}^b$	$G_{M1...MN}^c$	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	-1+x, y, z	24,19	-3,07	1,00	0,80	III
M1...M3	1+x,y,z	24,19	-3,07	1,00	0,80	III
M1...M4	x,1+y,z	29,22	-5,55	1,21	1,44	II
M1...M5	1+x,1+y,z	16,41	-1,98	0,68	0,51	III
M1...M6	-x,1-y,2-z	8,74	-0,44	0,36	0,11	III
M1...M7	1-x,1-y,2-z	30,14	-5,83	1,25	1,51	II
M1...M8	2-x,-y,2-z	7,36	-1,10	0,30	0,29	III
M1...M9	1-x,-y,2-z	76,54	-14,39	3,16	3,73	II
M1...M10	-x,-y,2-z	20,98	-2,06	0,87	0,53	III
M1...M11	x,-1+y,z	29,22	-5,55	1,21	1,44	II
M1...M12	-1+x,-1+y,z	16,41	-1,98	0,68	0,51	III
M1...M13	1-x,-1-y,1-z	37,81	-4,69	1,56	1,21	III
M1...M14	-x,-1-y,1-z	17,15	-2,74	0,71	0,71	III
M1...M15	2-x,-y,1-z	5,70	-0,66	0,24	0,17	III
M1...M16	1-x,-y,1-z	43,10	-8,70	1,78	2,25	II
Total		387,16	-61,79	15	15	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 70. Dados supramoleculares do composto **4d**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	x, y, 1+z	9,34	-0,89	0,38	0,25	III
M1...M3	x, y, -1+z	9,34	-0,89	0,38	0,25	III
M1...M4	1+x, y, 1+z	5,47	-0,45	0,22	0,13	III
M1...M5	1+x, y, z	31,15	-2,67	1,27	0,76	III
M1...M6	2-x, -1/2+y, 2-z	8,91	-0,64	0,36	0,18	III
M1...M7	x, -1+y, z	4,80	-0,96	0,20	0,27	III
M1...M8	1-x, -1/2+y, 1-z	72,44	-13,68	2,96	3,87	II
M1...M9	1-x, -1/2+y, 2-z	26,78	-3,60	1,09	1,02	III
M1...M10	-x, -1/2+y, 1-z	37,11	-5,37	1,51	1,52	II
M1...M11	-1+x, y, -1+z	5,47	-0,45	0,22	0,13	III
M1...M12	-1+x, y, z	31,15	-2,67	1,25	0,76	III
M1...M13	-x, 1/2+y, 1-z	37,11	-5,37	1,51	1,52	II
M1...M14	x, 1+y, z	4,80	-0,96	0,20	0,27	III
M1...M15	1-x, 1/2+y, 2-z	26,78	-3,60	1,09	1,02	III
M1...M16	1-x, 1/2+y, 1-z	72,44	-13,68	2,96	3,87	II
M1...M17	2-x, 1/2+y, 2-z	8,91	-0,64	0,36	0,18	III
Total		392,00	-56,48	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 71. Dados supramoleculares do composto **4e**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo de Interação
M1	x,y,z					
M1...M2	x, -1+y, z	29,57	-2,50	1,28	0,70	III
M1...M3	x, 1+y, z	29,57	-2,50	1,28	0,70	III
M1...M4	-1/2+x, -1/2+y, z	6,52	-0,88	0,28	0,25	III
M1...M5	-1/2+x, 1/2+y, z	9,60	-1,72	0,41	0,48	III
M1...M6	x, -y, 1/2+z	4,90	-0,92	0,21	0,26	III
M1...M7	1-x, 1+y, 1,5-z	12,46	-2,02	0,54	0,57	III
M1...M8	1-x, y, 1,5-z	83,89	-16,08	3,62	4,52	II
M1...M9	1-x, -1+y, 1,5-z	12,46	-2,02	0,54	0,57	III
M1...M10	1,5-x, 1/2+y, 1,5-z	20,28	-2,70	0,88	0,76	III
M1...M11	1,5-x, -1/2+y, 1,5-z	20,28	-2,70	0,88	0,76	III
M1...M12	1/2+x, 1/2+y, z	6,52	-0,88	0,28	0,25	III
M1...M13	1/2+x, -1/2+y, z	9,60	-1,72	0,41	0,48	III
M1...M14	1,5-x, 1,5-y, 1-z	9,32	-0,33	0,40	0,09	III
M1...M15	1,5-x, 1/2-y, 1-z	20,36	-2,11	0,88	0,59	III
M1...M16	x, -y, -1/2+z	4,90	-0,92	0,21	0,26	III
M1...M17	1-x, -y, 1-z	36,63	-5,23	1,58	1,47	II
M1...M18	1-x, 1-y, 1-z	77,02	-15,28	3,32	4,29	II
Total		393,88	-60,48	17	17	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 72. Dados normalizados de área de contato e energia de estabilização para os compostos **3e**, **4c** e **4d**.

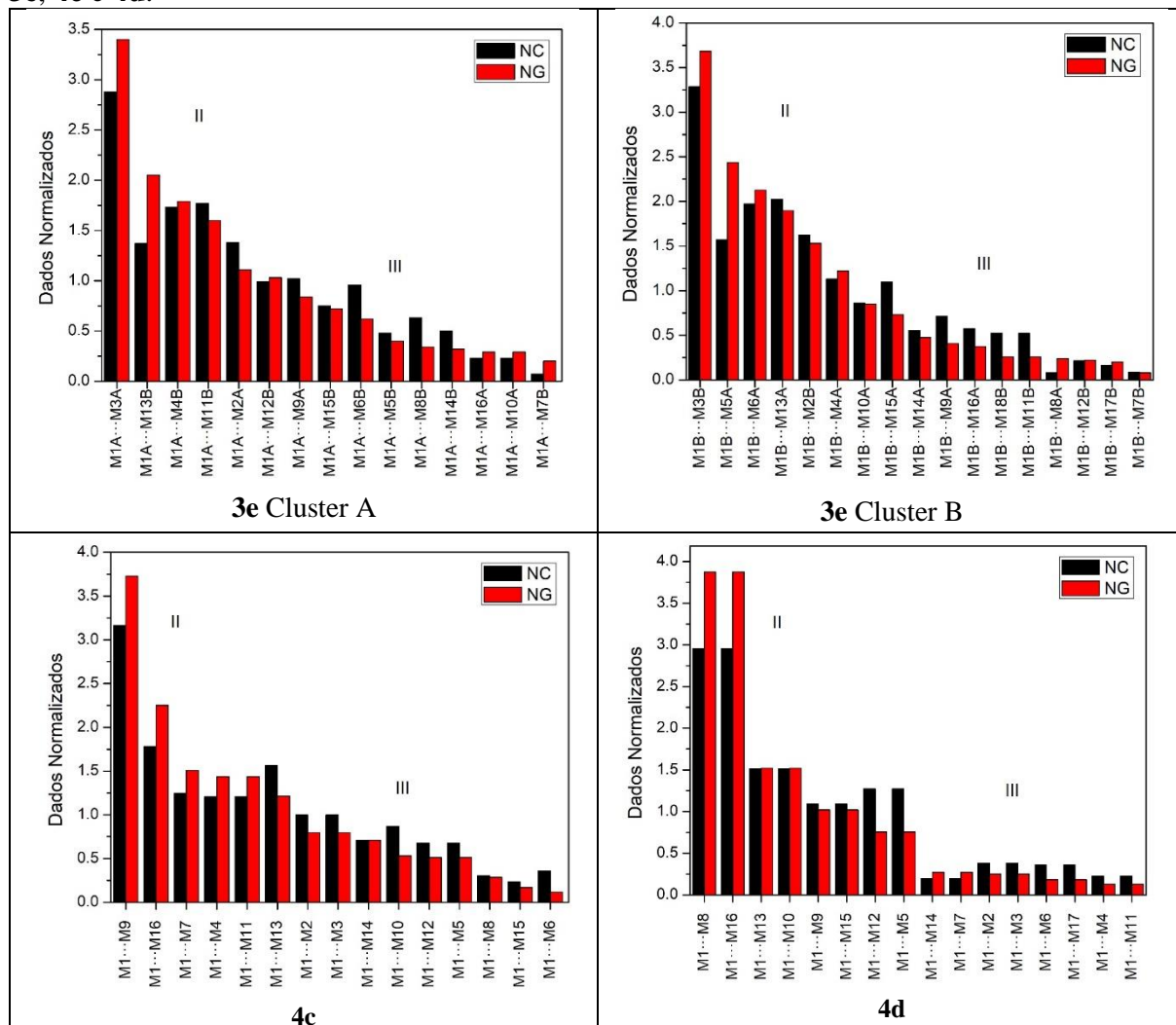


Tabela 73. Dados supramoleculares do composto **7b**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	-1+x,1,5-y,-1/2+z	49,65	-8,06	1,34	1,25	III
M1...M3	-2+x,1,5-y,-1/2+z	11,88	-1,74	0,32	0,27	III
M1...M4	-1+x,y,z	110,9	-20,31	3,00	3,14	II
M1...M5	x,1/2-y,1/2+z	37,98	-7,61	1,03	1,18	III
M1...M6	1+x,1/2-y,1/2+z	49,65	-8,09	1,34	1,25	III
M1...M7	2+x,1/2-y,1/2+z	11,88	-1,76	0,32	0,27	III
M1...M8	1+x,y,z	110,9	-20,31	3,00	3,14	II
M1...M9	x,1,5-y,-1/2+z	37,98	-7,59	1,03	1,17	III
M1...M10	x,1/2-y,-1/2+z	37,98	-7,61	1,03	1,18	III
M1...M11	-1+x,1/2-y,-1/2+z	49,65	-8,08	1,34	1,25	III
M1...M12	-2+x,1/2-y,-1/2+z	11,88	-1,76	0,32	0,27	III
M1...M13	1+x,-1+y,z	5,21	-0,52	0,14	0,08	III
M1...M14	2+x,-1+y,z	17,67	-2,49	0,48	0,39	III
M1...M15	x,1,5-y,1/2+z	37,98	-7,59	1,03	1,17	III
M1...M16	1+x,1,5-y,1/2+z	49,65	-8,06	1,34	1,25	III
M1...M17	2+x,1,5-y,1/2+z	11,88	-1,74	0,32	0,27	III
M1...M18	-1+x,1+y,z	5,21	-0,52	0,14	0,08	III
M1...M19	-2+x,1+y,z	17,67	-2,49	0,48	0,39	III
Total		665,6	-116,34	18	18	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 74. Dados supramoleculares do composto **7c·2H₂O**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	1+x,1+y,2+z	42,2	-4,84	1,49	0,95	III
M1...M3	-1+x,y,z	64,46	-8,52	2,27	1,67	II
M1...M4	-2+x,-1+y,-2+z	2,15	-0,45	0,08	0,09	III
M1...M5	-1+x,-1+y,-2+z	42,2	-5,08	1,49	1,00	III
M1...M6	1+x,y,z	64,46	-8,52	2,27	1,67	II
M1...M7	2+x,1+y,2+z	2,15	-0,01	0,08	0,00	III
M1...M8	x,y,1+z	18,3	-1,11	0,65	0,22	III
M1...M9	-x,1-y,1-z	10,37	-5,36	0,37	1,05	I
M1...M10	1-x,1-y,1-z	18,3	-1,11	0,65	0,22	III
M1...M11	1+x,y,1+z	10,37	-5,36	0,37	1,05	I
M1...M12	1+x,1+y,1+z	40,05	-9,95	1,41	1,96	II
M1...M13	x,1+y,1+z	39,31	-7,44	1,39	1,46	III
M1...M14	-1+x,y,-1+z	35,66	-9,71	1,26	1,91	II
M1...M15	x,y,-1+z	63,19	-12,02	2,23	2,36	II
M1...M16	1-x,2-y,2-z	9,18	-0,47	0,32	0,09	III
M1...M17	x,y,z	10,23	-0,67	0,36	0,13	III
M1...M18	-x,1-y,-z	5,16	-0,62	0,18	0,12	III
M1...M19	-1+x,-1+y,-1+z	40,05	-9,95	1,41	1,96	II
M1...M20	x,-1+y,-1+z	39,31	-7,44	1,39	1,46	III
M1...M21	1+x,y,1+z	35,66	-9,71	1,26	1,91	II
M1...M22	x,y,1+z	63,19	-12,02	2,23	2,36	II
M1...M23	x,-1+y,z	9,18	-0,47	0,32	0,09	III
M1...M24	1-x,1-y,2-z	10,23	-0,67	0,36	0,13	III
M1...M25	1+x,y,2+z	5,16	-0,62	0,18	0,12	III
Total		680,52	-122,09	24	24	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 75. Dados supramoleculares do composto **7d**.

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}$ ^b	$G_{M1...MN}$ ^c	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo interação
M1...M2	-1+x,y,z	128,07	-23,17	2,98	3,01	II
M1...M3	1+x,y,z	128,07	-23,17	2,98	3,01	II
M1...M4	1.5+x,1/2-y,-1/2+z	23,29	-3,61	0,54	0,47	III
M1...M5	2.5+x,1/2-y,-1/2+z	34,10	-5,46	0,79	0,71	III
M1...M6	1+x,1+y,z	57,58	-11,79	1,34	1,53	II
M1...M7	x,1+y,z	8,22	-1,62	0,19	0,21	III
M1...M8	2+x,1+y,z	34,75	-6,92	0,81	0,90	III
M1...M9	-2.5+x,1/2-y,1/2+z	34,10	-5,46	0,79	0,71	III
M1...M10	-1.5+x,1/2-y,1/2+z	23,29	-3,61	0,54	0,47	III
M1...M11	-2.5+x,-1/2-y,1/2+z	34,10	-5,46	0,79	0,71	III
M1...M12	-1.5+x,-1/2-y,1/2+z	23,29	-3,61	0,54	0,47	III
M1...M13	-1+x,-1+y,z	57,58	-11,79	1,34	1,53	II
M1...M14	-2+x,-1+y,z	34,75	-6,92	0,81	0,90	III
M1...M15	x,-1+y,z	8,22	-1,62	0,19	0,21	III
M1...M16	1.5+x,-1/2-y,-1/2+z	23,29	-3,61	0,54	0,47	III
M1...M17	2.5+x,-1/2-y,-1/2+z	34,1	-5,46	0,79	0,71	III
Total		686,80	-123,29	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b \AA^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 76. Dados supramoleculares do composto **7e**, considerando a M1= bis-*t*-butilpirazol + CH₃CN

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}$ ^b	$G_{M1...MN}$ ^c	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo interação
M1...M2	x,-1+y,z	95,35	-23,42	1,65	1,99	II
M1...M3	x,1+y,z	95,35	-23,42	1,65	1,99	II
M1...M4	-1/2+x,-1/2+y,-1+z	10,29	-1,85	0,18	0,16	III
M1...M5	-1/2+x,1/2+y,-1+z	10,29	-1,86	0,18	0,16	III
M1...M6	1/2-x,1/2-y,1-z	59,79	-6,39	1,03	0,54	III
M1...M7	1/2-x,1.5-y,1-z	87,39	-20,95	1,51	1,78	II
M1...M8	1-x,1-y,2-z	105,31	-19,09	1,82	1,62	II
M1...M9	1-x,2-y,2-z	31,68	-8,88	0,55	0,75	III
M1...M10	1/2+x,-1/2+y,1+z	10,29	-1,84	0,18	0,16	III
M1...M11	1/2+x,1/2+y,1+z	10,29	-1,84	0,18	0,16	III
M1...M12	1.5-x,1/2-y,2-z	59,79	-6,37	1,03	0,54	III
M1...M13	1.5-x,1.5-y,2-z	98,24	-20,92	1,70	1,78	II
M1...M14	1-x,1-y,1-z	105,31	-19,09	1,82	1,62	II
M1...M15	1-x,2-y,1-z	31,68	-8,90	0,55	0,76	III
Total		811,05	-164,81	14	14	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b \AA^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 77. Dados supramoleculares do composto **7e**, considerando a M1= Bis-*t*-butilpirazol.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	x,1+y,z	54,62	-9,51	2,00	1,76	II
M1...M3	x,-1+y,z	54,62	-9,51	2,00	1,76	II
M1...M4	1/2+x,1/2+y,1+z	10,29	-2,28	0,38	0,42	III
M1...M5	1/2+x,-1/2+y,1+z	10,29	-2,28	0,38	0,42	III
M1...M6	1-x,2-y,2-z	31,68	-9,08	1,16	1,68	II
M1...M7	1-x,1-y,2-z	64,95	-11,90	2,38	2,21	II
M1...M8	1/2-x,1.5-y,1-z	79,99	-16,12	2,94	2,99	II
M1...M9	1/2-x,1/2-y,1-z	17,71	-2,13	0,65	0,39	III
M1...M10	-1/2+x,1/2+y,-1+z	10,29	-2,28	0,38	0,42	III
M1...M11	-1/2+x,-1/2+y,-1+z	10,29	-2,28	0,38	0,42	III
M1...M12	1-x,2-y,1-z	31,68	-9,08	1,16	1,68	II
M1...M13	1-x,1-y,1-z	64,95	-11,90	2,38	2,21	II
M1...M14	1.5-x,1.5-y,2-z	78,26	-16,12	2,87	2,99	II
M1...M15	1.5-x,1/2-y,2-z	17,71	-2,12	0,65	0,39	III
M1...M16	1-x,y,1.5-z	20,36	-5,71	0,75	1,06	III
M1...M17	1-x,-1+y,1.5-z	19,36	-2,92	0,71	0,54	III
M1...M18	x,y,z	20,36	-5,71	0,75	1,06	III
M1...M19	x,-1+y,z	10,39	-2,92	0,38	0,54	III
M1...M20	1-x,2-y,2-z	13,87	-1,51	0,51	0,28	III
M1...M21	x,2-y,1/2+z	6,31	-2,17	0,23	0,40	III
M1...M22	1/2-x,2.5-y,1-z	9,13	-2,38	0,34	0,44	III
M1...M23	1/2-x,1.5-y,1-z	21,04	-2,12	0,77	0,39	III
M1...M24	1-x,2-y,1-z	13,87	-1,51	0,51	0,28	III
M1...M25	x,2-y,-1/2+z	6,31	-2,17	0,23	0,40	III
M1...M26	1/2+x,2.5-y,1/2+z	9,13	-2,38	0,34	0,44	III
M1...M27	1/2+x,1.5-y,1/2+z	21,04	-2,12	0,77	0,39	III
Total		708,50	-140,20	26	26	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 78. Dados supramoleculares do composto **8a**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	x, y, z	96,94	-26,61	2,56	3,70	II
M1...M3	1+x,y,z	96,94	-26,61	2,56	3,70	II
M1...M4	-x,-1/2+y,-1/2-z	19,56	-2,87	0,52	0,40	III
M1...M5	1-x,-1/2+y,-1/2-z	19,90	-3,12	0,52	0,43	III
M1...M6	x,y,-1+z	30,71	-5,98	0,81	0,83	III
M1...M7	x,y,-1+z	58,56	-6,21	1,54	0,86	IV
M1...M8	-x,1/2+y,-1/2-z	19,56	-2,87	0,52	0,40	III
M1...M9	1-x,1/2+y,-1/2-z	20,29	-2,76	0,53	0,38	III
M1...M10	1-x,1/2+y,1/2-z	19,90	-2,87	0,52	0,40	III
M1...M11	1-x,1/2+y,1/2-z	19,56	-2,87	0,52	0,40	III
M1...M12	x,y,1+z	58,56	-6,21	1,54	0,86	IV
M1...M13	1+x,y,1+z	30,71	-5,98	0,81	0,83	III
M1...M14	1-x,-1/2+y,1/2-z	20,29	-2,76	0,53	0,38	III
M1...M15	1-x,-1/2+y,1/2-z	19,56	-2,87	0,52	0,40	III
Total		531,04	-100,59	14	14	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 79. Dados supramoleculares do composto **8a·2H₂O**

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	1+x,y,z	32,43	-3,10	1,44	0,69	IV
M1...M3	-1+x,y,z	32,43	-3,10	1,44	0,69	IV
M1...M4	2-x,1/2+y,1.5-z	7,51	-1,48	0,33	0,33	III
M1...M5	1-x,1/2+y,1.5-z	32,6	-5,26	1,45	1,18	III
M1...M6	2-x,1-y,1-z	42,19	-6,19	1,87	1,39	III
M1...M7	1-x,1-y,1-z	92,4	-23,92	4,11	5,36	II
M1...M8	x,1/2-y,-1/2+z	32,92	-4,30	1,46	0,96	III
M1...M9	-1+x,1/2-y,-1/2+z	31,04	-3,93	1,38	0,88	III
M1...M10	1-x,-y,1-z	8,54	-1,08	0,38	0,24	III
M1...M11	2-x,-1/2+y,1.5-z	7,51	-1,48	0,33	0,33	III
M1...M12	1-x,-1/2+y,1.5-z	33	-5,26	1,47	1,18	III
M1...M13	1+x,1/2-y,1/2+z	23,52	-3,93	1,04	0,88	III
M1...M14	x,1/2-y,1/2+z	32,92	-4,30	1,46	0,96	III
M1...M15	2-x,1-y,2-z	6,61	-1,49	0,29	0,33	III
M1...M16	x,y,z	13,81	-5,12	0,61	1,15	III
M1...M17	-1+x,y,z	7,39	-1,53	0,33	0,34	III
M1...M18	2-x,1/2+y,1.5-z	11,23	-5,04	0,50	1,13	III
M1...M19	2-x,1/2+y,1.5-z	5,57	-1,49	0,25	0,33	III
M1...M20	x,1/2-y,-1/2+z	0,27	-0,03	0,01	0,01	III
M1...M21	-1+x,1/2-y,-1/2+z	19,51	-5,36	0,87	1,20	III
M1...M22	x, y, z	17,45	-9,58	0,78	2,15	I
M1...M23	-1+x,y,z	4,31	-1,18	0,19	0,26	III
Total		495,16	-98,15	22	22	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 80. Dados supramoleculares do composto **8b**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	x,y,-1+z	49,09	-9,53	1,22	1,26	III
M1...M3	x,1.5-y,-1/2+z	95,79	-21,76	2,37	2,88	II
M1...M4	x,1.5-y,1/2+z	96,07	-21,76	2,38	2,88	II
M1...M5	x,y,1+z	49,09	-9,53	1,22	1,26	III
M1...M6	1-x,1-y,1-z	52,07	-4,29	1,29	0,57	III
M1...M7	1-x,1-y,-z	138,68	-31,76	3,43	4,20	II
M1...M8	-1+x,1.5-y,1/2+z	19,95	-3,04	0,49	0,40	III
M1...M9	-1+x,y,1+z	16,76	-2,13	0,41	0,28	III
M1...M10	-1+x,y,z	29,49	-3,18	0,73	0,42	III
M1...M11	-x,1-y,1-z	17,9	-1,63	0,44	0,22	III
M1...M12	2-x,1-y,-z	15,01	-2,16	0,37	0,29	III
M1...M13	1+x,y,-1+z	16,76	-2,13	0,41	0,28	III
M1...M14	1+x,y,z	29,49	-3,18	0,73	0,42	III
M1...M15	1+x,1.5-y,-1/2+z	19,95	-3,04	0,49	0,40	III
M1...M16	1-x,1/2+y,1/2-z	0,16	-0,89	0,00	0,12	III
M1...M17	1-x,-1/2+y,1/2-z	0,16	-0,89	0,00	0,12	III
Total		646,42	-120,89	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 81. Dados supramoleculares do composto **8c**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	x,y,1+z	20,53	-3,75	0,53	0,55	III
M1...M3	-x,1-y,1-z	82,95	-21,91	2,16	3,22	II
M1...M4	x,1+y,z	6,54	-1,25	0,17	0,18	III
M1...M5	-x,1-y,-z	82,95	-22,05	2,16	3,25	II
M1...M6	x,y,-1+z	20,53	-3,75	0,53	0,55	III
M1...M7	-x,-y,-z	101,44	-13,52	2,64	1,99	II
M1...M8	x,-1+y,z	6,54	-1,25	0,17	0,18	III
M1...M9	-x,-y,1-z	101,44	-13,35	2,64	1,96	II
M1...M10	1/2-x,1/2-y,1-z	57,66	-9,07	1,50	1,33	II
M1...M11	1/2+x,-1/2+y,1+z	14,84	-1,61	0,39	0,24	III
M1...M12	1/2+x,1/2+y,1+z	14,84	-1,61	0,39	0,24	III
M1...M13	1/2-x,1/2-y,2-z	8,87	-1,65	0,23	0,24	III
M1...M14	-1/2-x,1/2-y,-z	57,66	-9,07	1,50	1,33	II
M1...M15	-1/2+x,1/2+y,-1+z	14,84	-1,61	0,39	0,24	III
M1...M16	-1/2+x,-1/2+y,-1+z	14,84	-1,61	0,39	0,24	III
M1...M17	-1/2-x,1/2-y,-1-z	8,87	-1,65	0,23	0,24	III
Total		615,34	-108,73	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 82. Dados supramoleculares do composto **8d**.

Dímero	Código de Simetria ^a	C _{M1...MN} ^b	G _{M1...MN} ^c	NC _{M1...MN}	NG _{M1...MN}	Tipo interação
M1...M2	x,y,1+z	23,59	-4,19	0,59	0,59	III
M1...M3	-x,2-y,1-z	87,14	-23,21	2,17	3,27	II
M1...M4	x,1+y,z	8,22	-1,32	0,21	0,19	III
M1...M5	-x,2-y,-z	87,14	-23,22	2,17	3,27	II
M1...M6	x,y,-1+z	23,59	-4,19	0,59	0,59	III
M1...M7	-x,1-y,-z	106,06	-13,70	2,65	1,93	II
M1...M8	x,-1+y,z	8,22	-1,32	0,21	0,19	III
M1...M9	-x,1-y,1-z	106,06	-13,70	2,65	1,93	II
M1...M10	1/2-x,1.5-y,1-z	59,18	-9,68	1,48	1,36	II
M1...M11	1/2+x,-1/2+y,1+z	13,8	-1,53	0,34	0,22	III
M1...M12	1/2+x,1/2+y,1+z	13,8	-1,53	0,34	0,22	III
M1...M13	1/2-x,1.5-y,2-z	8,55	-1,60	0,21	0,23	III
M1...M14	-1/2-x,1.5-y,-z	59,8	-9,68	1,48	1,36	II
M1...M15	-1/2+x,1/2+y,-1+z	13,8	-1,53	0,34	0,22	III
M1...M16	-1/2+x,-1/2+y,-1+z	13,8	-1,53	0,34	0,22	III
M1...M17	-1/2-x,1.5-y,-1-z	8,55	-1,60	0,21	0,23	III
Total		641,3	-113,52	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å², área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ωB97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 83. Dados supramoleculares do composto **8e-I**.

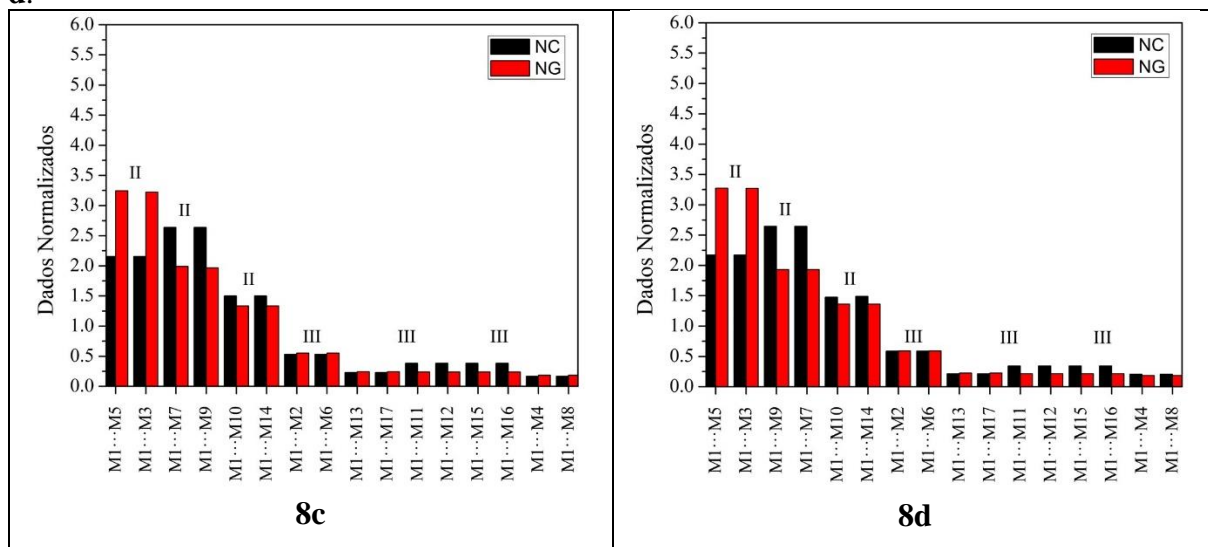
Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}$ ^b	$G_{M1...MN}$ ^c	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo interação
M1...M2	x,y,1+z	23,64	-4,32	0,58	0,60	III
M1...M3	-x,2-y,1-z	88,49	-22,86	2,17	3,15	II
M1...M4	x,1+y,z	9,86	-1,51	0,24	0,21	III
M1...M5	-x,2-y,-z	88,49	-22,86	2,17	3,15	II
M1...M6	x,y,-1+z	23,64	-4,32	0,58	0,60	III
M1...M7	-x,1-y,-z	109,3	-14,08	2,68	1,94	II
M1...M8	x,-1+y,z	9,86	-1,51	0,24	0,21	III
M1...M9	-x,1-y,1-z	109,3	-14,08	2,68	1,94	II
M1...M10	1/2-x,1.5-y,1-z	58,3	-9,99	1,43	1,38	II
M1...M11	1/2+x,1/2+y,1+z	13,69	-1,85	0,34	0,26	III
M1...M12	1/2+x,-1/2+y,1+z	13,69	-1,85	0,34	0,26	III
M1...M13	1/2-x,1.5-y,2-z	8,76	-1,55	0,22	0,21	III
M1...M14	-1/2-x,1.5-y,-1-z	8,76	-1,55	0,22	0,21	III
M1...M15	-1/2+x,-1/2+y,-1+z	13,69	-1,85	0,34	0,26	III
M1...M16	-1/2+x,1/2+y,-1+z	13,69	-1,85	0,34	0,26	III
M1...M17	-1/2-x,1.5-y,-z	58,3	-9,99	1,43	1,38	II
Total		651,46	-116,02	16	16	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Tabela 84. Dados supramoleculares do composto **8e-II**.

Dímero	Código de Simetria ^a	$C_{M1...MN}$ ^b	$G_{M1...MN}$ ^c	$NC_{M1...MN}$	$NG_{M1...MN}$	Tipo interação
M1...M2	x,-1+y,z	31,76	-2,95	0,83	0,48	III
M1...M3	x,1+y,z	31,76	-2,85	0,83	0,48	III
M1...M4	-x,1-y,1-z	64,62	-9,42	1,70	1,54	II
M1...M5	-x,2-y,1-z	5,11	-0,12	0,13	0,02	III
M1...M6	-x,1-y,1-z	61,55	-11,73	1,62	1,91	II
M1...M7	1-y,-1/2+x,1/2+z	20,81	-2,50	0,55	0,41	III
M1...M8	1-y,1/2+x,1/2+z	110,82	-24,46	2,91	3,99	II
M1...M9	1-y,1.5+x,1/2+z	20,81	-2,50	0,55	0,41	III
M1...M10	1-x,2-y,1-z	61,55	-11,73	1,62	1,91	II
M1...M11	1/2+x,-1/2+y,1-z	5,11	-0,12	0,13	0,02	III
M1...M12	1-x,2-y,1-z	64,62	-9,42	1,70	1,54	II
M1...M13	x,-1+y,z	13,72	-1,04	0,36	0,17	III
M1...M14	x,y,z	149,08	-29,86	3,92	4,87	II
M1...M15	1/2-x,2.5-y,z	13,72	-1,04	0,36	0,17	III
M1...M16	y,1/2-x,1/2-z	44,12	-4,69	1,16	0,76	III
M1...M17	y,1/2-x,1/2-z	4,41	-0,89	0,12	0,14	III
M1...M18	y,1.5-x,1/2-z	4,41	-0,89	0,12	0,14	III
M1...M19	-1+y,1/2-x,1/2-z	4,41	-0,89	0,12	0,14	III
M1...M20	-1+y,1.5-x,1/2-z	4,41	-0,89	0,12	0,14	III
M1...M21	-1+y,1.5-x,1/2-z	44,12	-4,69	1,16	0,76	III
Cluster		760,92	-122,66	20	20	

^a Código de simetria obtido pelo programa Mercury. ^b Å^2 , área de contato determinado pelo programa TOPOS. ^c kcal mol⁻¹, energia de interação determinado pelo programa Gaussian 09 (nível de teoria ω B97X-D/cc-pVDZ).

Figura 97. Dados normalizados de área de contato e energia de interação para os compostos **8c** e **8d**.

ANEXO 7

MECANISMO DE CRISTALIZAÇÃO

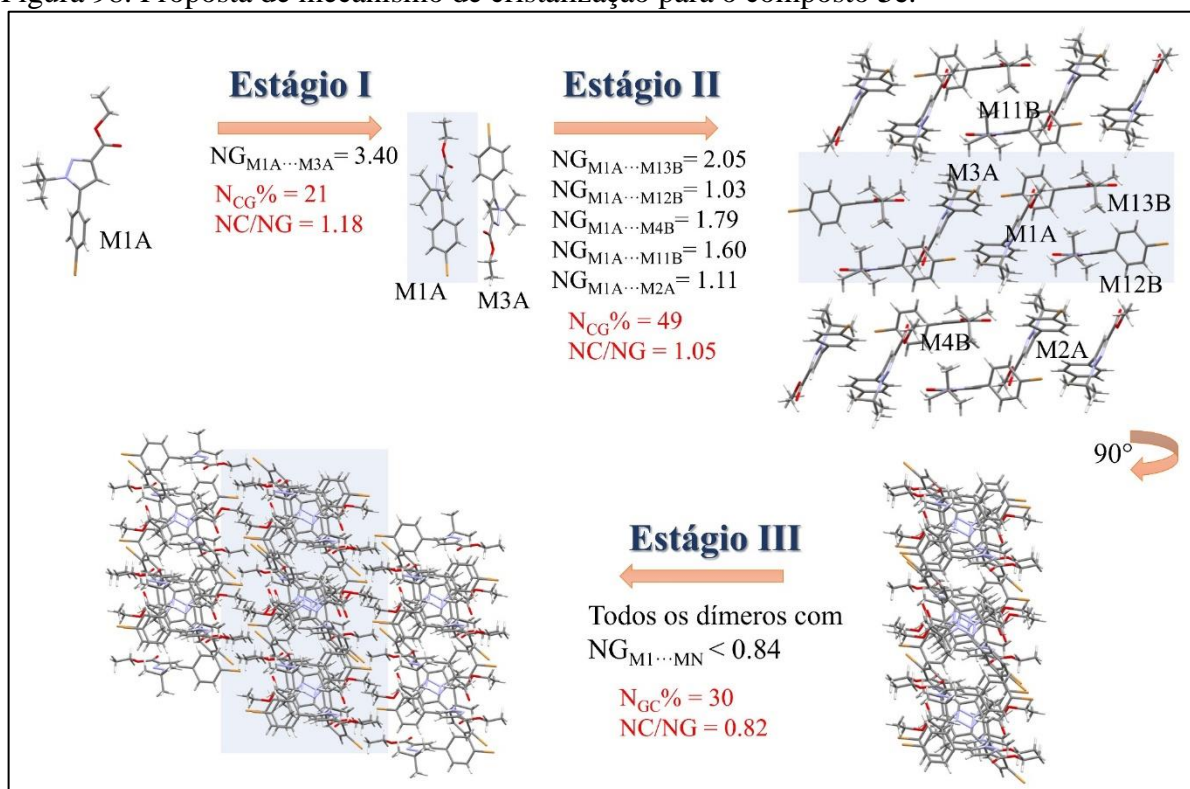
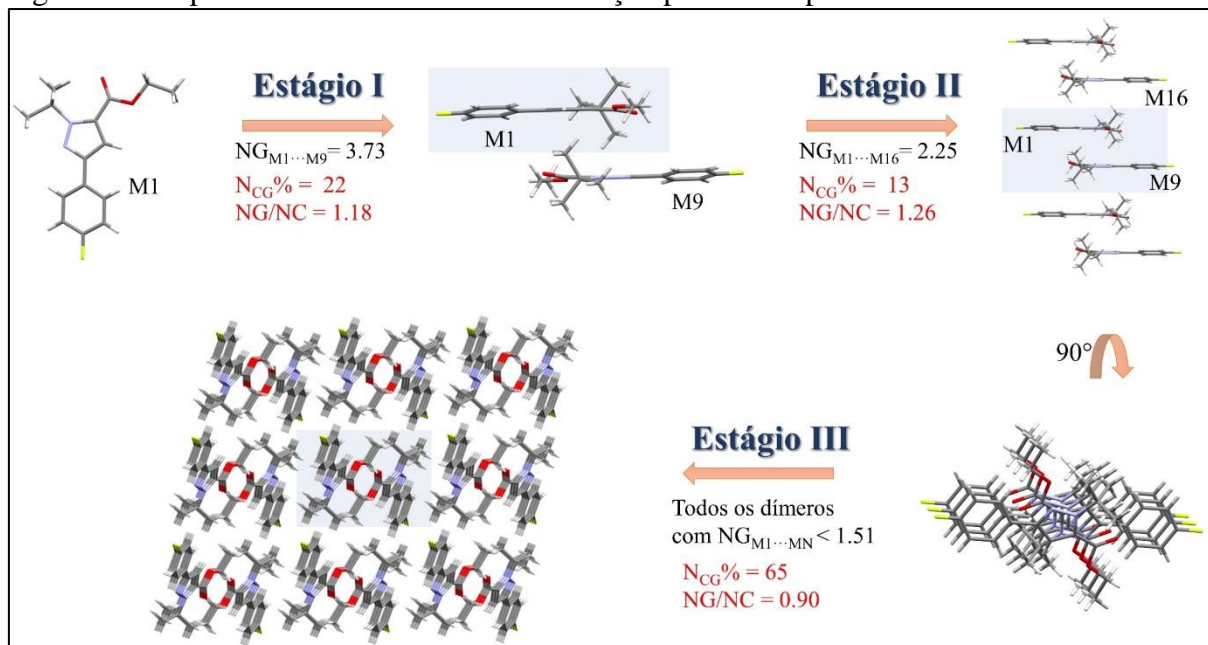
Figura 98. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **3e**.Figura 99. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4c**.

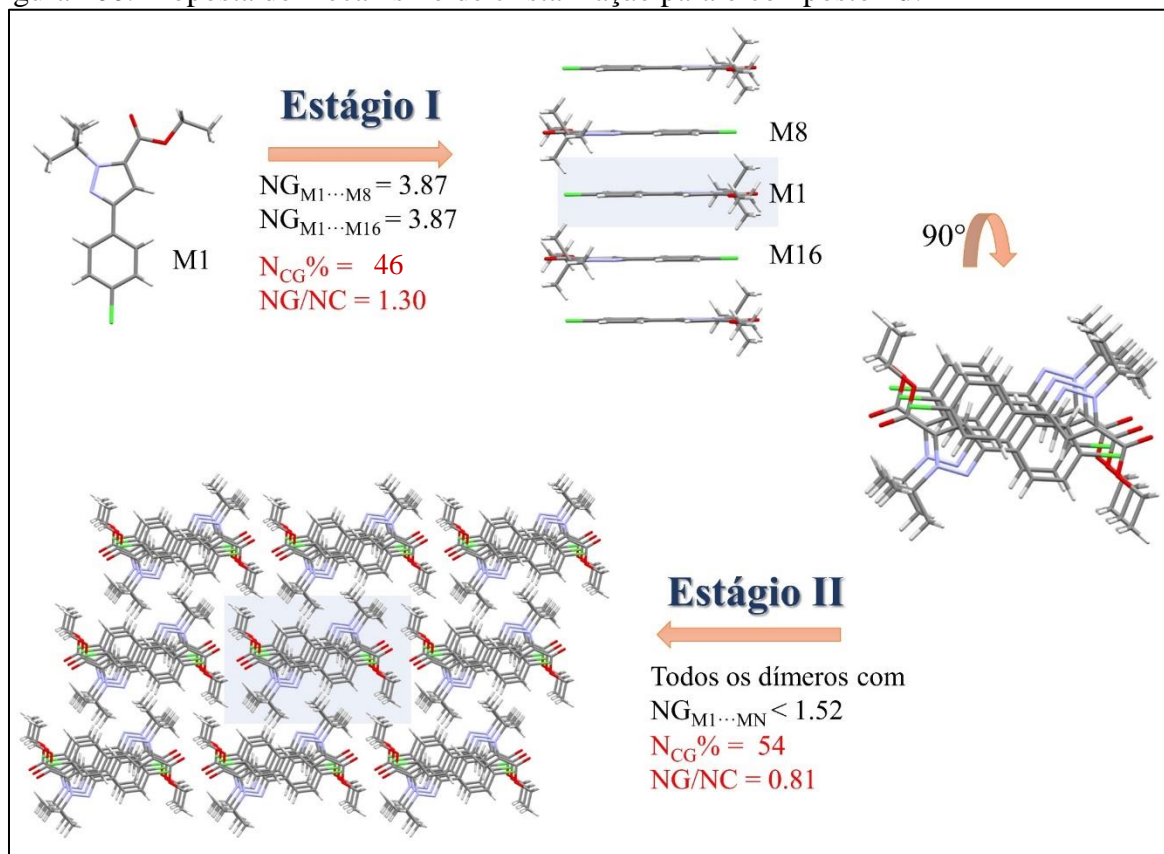
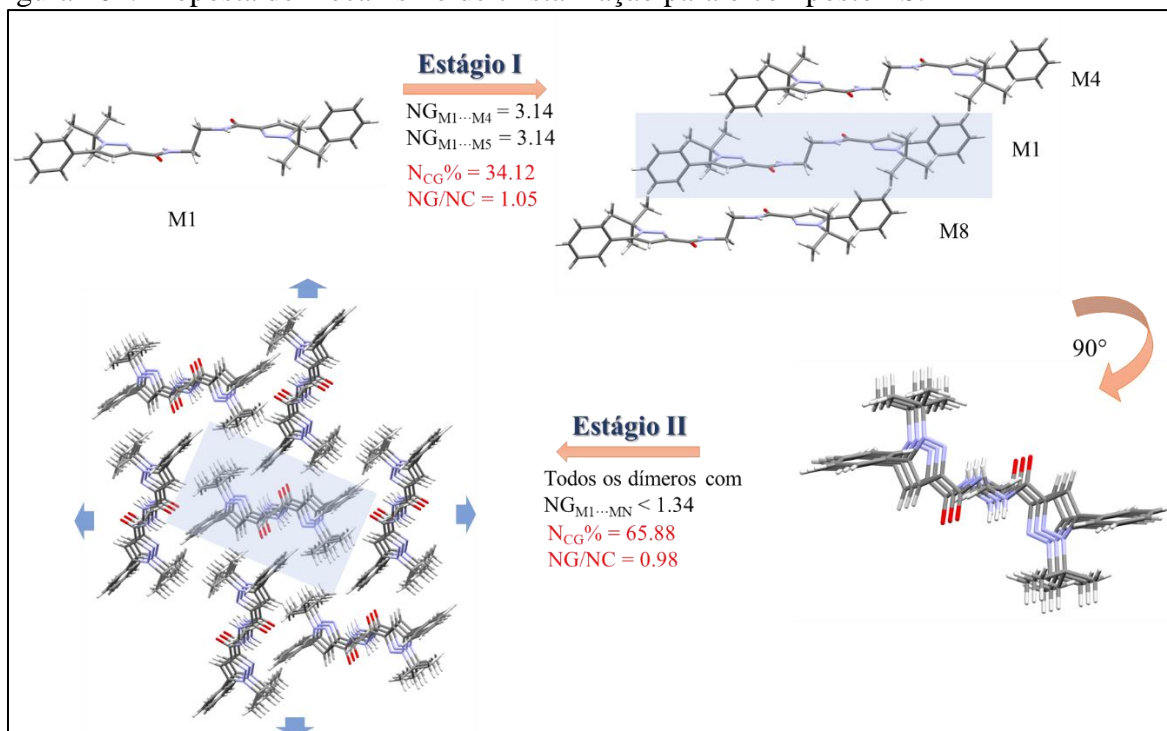
Figura 100. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **4d**.Figura 101. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **7b**.

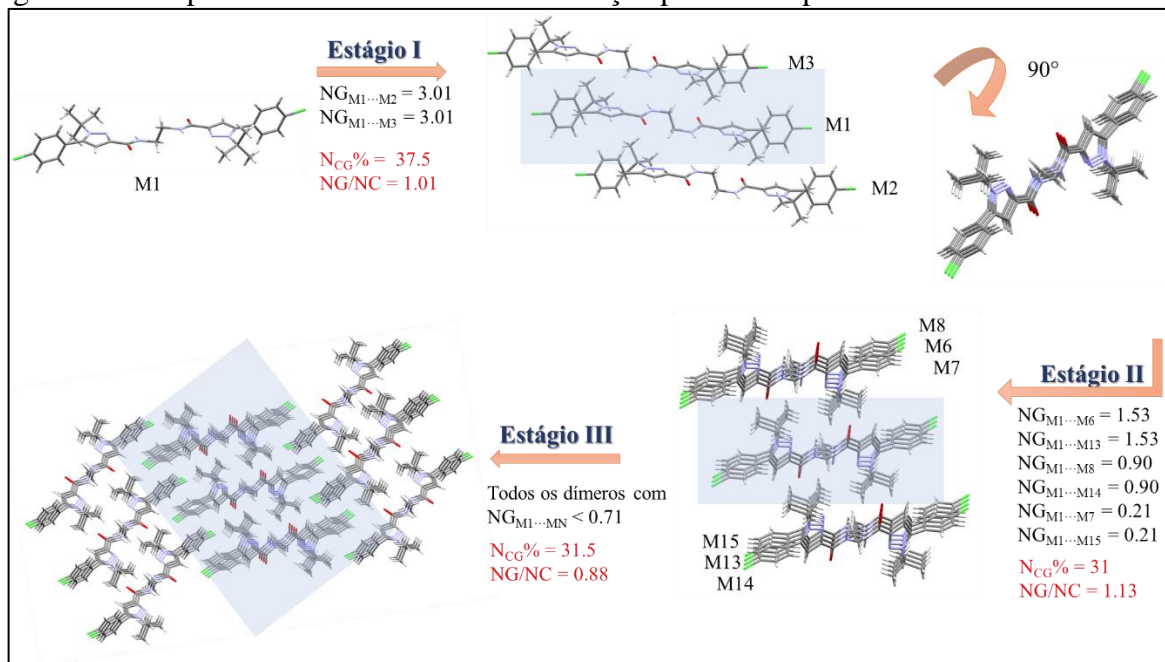
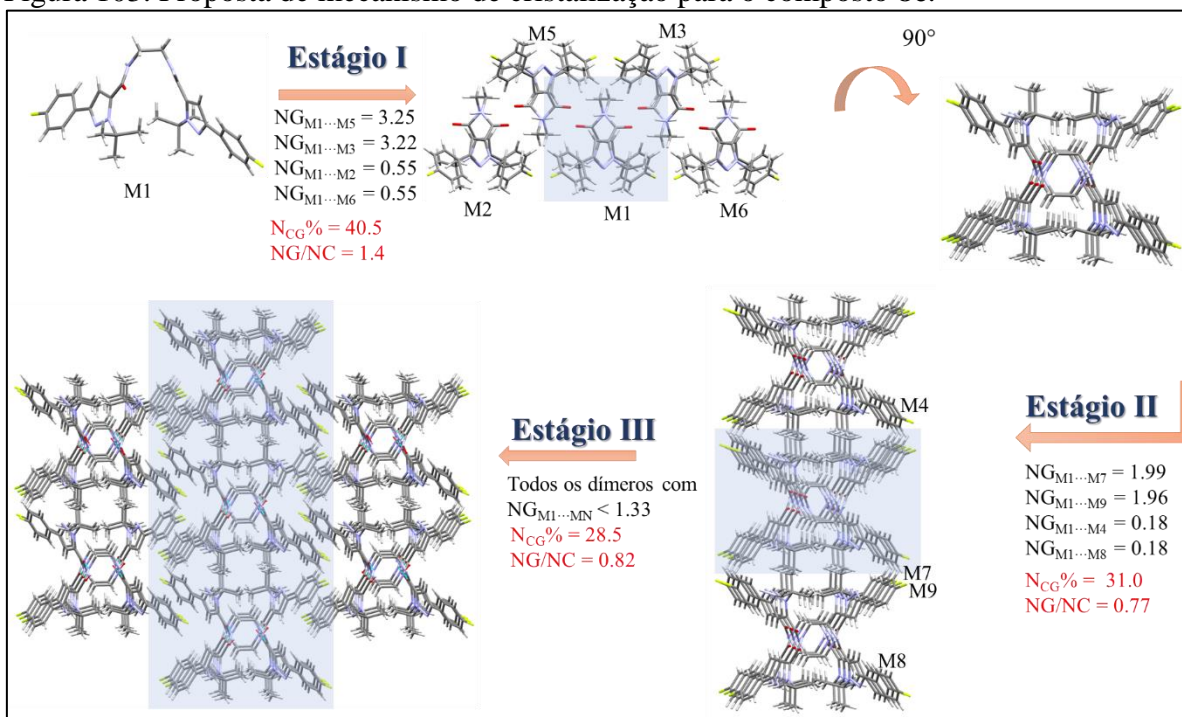
Figura 102. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **7d**.Figura 103. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8c**.

Figura 104. Proposta de mecanismo de cristalização para o composto **8d**.