



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

João Pedro Pereira Copetti

**PROPOSTA DE DEMARCAÇÃO DA ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR CRISTALINA
DE SAIS DE DI-, TRI-, E TETRAMETILAMÔNIO**

Santa Maria, RS, Brasil
2020

João Pedro Pereira Copetti

**PROPOSTA DE DEMARCAÇÃO DA ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR CRISTALINA
DE SAIS DE DI-, TRI-, E TETRAMETILAMÔNIO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Bacharel em Química**.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil
2020

A fonte do saber não está nos livros, está na realidade e no pensamento.

Os livros são placas de sinalização, a estrada é mais antiga,
e ninguém pode fazer por nós a viagem para a verdade.

A vida intelectual, 1920 – Antonin-Gilbert Sertillanges

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, que permitiu à existência de meu livre-arbítrio permitindo a honra e responsabilidade de escrever minha própria história. Em segundo agradeço à minha mãe, Rozemi de Fátima Pereira Xhabiaras que sempre me apoiou e desde sempre foi paciente, severa quando necessário e me ensinou tantos dos valores mais importantes que levo comigo.

A ela que sempre acreditou em mim e mesmo comigo sendo tão imaturo, se dispôs a vir para uma cidade estranha na qual não conhecia ninguém. Não tenho palavras para descrever a minha gratidão, afinal a letra é morta, como disse Sertillanges. O ser humano que sou, o homem que sou, devo-lhe integralmente.

Nesses últimos anos agradeço a você também, Denizard T. Xhabiaras, por estar conosco e nos apoiar incondicionalmente. Obrigado pelas boas piadas contribuindo com essa dose diária de bom humor para nossas vidas. Também agradeço ao meu guru Antônio Marcos Martins, por ter me ouvido sempre com boa vontade e me apontado o caminho a seguir, Axé.

Agradeço também a você, Bruna Orlando, que tantas vezes me suportou em momentos de extrema imaturidade. A você devo muito do meu amadurecimento. Aprendi e aprendo muito contigo e agradeço pela sorte de tê-la. Agradeço por tantas vezes dizer as palavras que eu precisava ouvir, pelas brigas e por entender as tantas vezes que estive ausente formulando esse e outros trabalhos. Obrigado por estar comigo e ser a pessoa incrível que és.

Claro, não poderia deixar de agradecer ao Dr. Salbego. Agradeço-lhe profundamente pela paciência de ler e reler tantas vezes os meus trabalhos. Pelas valiosas orientações e pelas excelentes discussões acerca de política, ética e química. Obrigado por me ensinar o valor da organização e objetividade, profissionalismo e postura como pesquisador, em especial, na hora de apresentar trabalhos. Por instigar em mim a sede por projetos com cada vez mais qualidade, pela eterna busca da excelência. Por ficar até tarde da noite trabalhando nos manuscritos e fazendo experimentos. Obrigado por toda a ajuda, quando me tornar um cientista de fato, saiba que me inspirei também no senhor, Doc.

Obrigado à futura Dra. Orlando. Acabamos interagindo um pouco menos no final devido a seus estudos na Espanha, mas lembro ainda hoje da paciência em me explicar os espectros de RMN 2D. Por conferir tantas vezes a parte de cristalografia e refinar até tarde da noite tanto as estruturas quanto as versões dos manuscritos. Obrigado por me ajudar nos experimentos de RMN que renderam trabalhos importantes na minha formação e por me ensinar o valor de trabalhar bem.

Obrigado aos dois, por confiar em mim e no Weimer, para realizar trabalhos tão importantes e por mesmo apesar de tantos erros, continuar trabalhando conosco e nos dando sempre novas oportunidades. Por nos convidar em trabalhos que seriam tão importantes em nossa formação.

Obrigado ao Dr. Martins, o homem que pensou ser Zaratustra e que me deu a oportunidade de trabalhar em um grupo de pesquisa ímpar. Que tem a paciência de explicar repetidas vezes química, demarcação, método científico e me mostrou uma cultura muito além da ciência da química. Quem mostrou a importância de uma formação completa, apresentou-me formalmente Nietzsche, Dostoiévsky, Kant, Hegel, Morin, Heidegger dentre tantos outros. O cientista que além de químico conhece e discute filosofia e teologia. Saiba que quando eu for um pesquisador de fato, terei me inspirado também, no senhor.

Obrigado, Weimer, você que entrou comigo na mesma época no laboratório que treinei desde os primeiros clusters comigo e com quem sempre irei competir, mesmo que você diga que não é uma competição. Que foi o companheiro de trincheira quando o cerco apertou e tínhamos prazos apertados para fornecer vários dados de trabalhos importantes enquanto ainda tínhamos menos experiência. Quando cometemos erros e tivemos que consertar. Obrigado por me ensinar a moderação e a competência.

E claro, não poderia esquecer a futura Dra. Rosa. Senpai, obrigado por ter se disposto a guiar este IC. Por se dispor a ter toda a paciência de explicar 142 vezes e discutir com alguém impetuoso como eu. Obrigado por dividir tantas conclusões importantes e ajudar na minha formação. Por ter ajudado a melhorar tantos seminários e ter pago vários cafés. Obrigado pela oportunidade de trabalhar contigo em resultados e por todas as orientações de forma prática na síntese. Por fim, obrigado por me obrigar a ler os escritos das irmãs Brontë.

Obrigado também a você, Freire, por trabalhar comigo e fazer tantas críticas pontuais importantes e sempre incentivar a trabalhar. Obrigado por se dispor, mesmo que contrariado, a participar dos Desafios em Química. Obrigado pelas discussões e por me ajudar nas revisões da literatura, por ajudar todos nós na parte dos *graphical abstracts*. Por também sempre falar sobre continuar, e sempre buscar a excelência. Obrigado por me ensinar o valor de chegar cedo e sair tarde.

Obrigado também à estrangeira que chegou depois, sim, você mesma, Maria Eduarda. Obrigado por me obrigar a ler Jane Austen, por me apresentar *Les Misérables*, Pavrotti e tantos outros e por me incomodar conversando enquanto eu estudava físico-química III. Obrigado por todas as conversas e possibilidades de trabalho. Por me ensinar que sempre deve-se estar disposto a trabalhar com um sorriso no rosto.

Obrigado ao señor Cajuela que sempre se dispôs a discutir os aspectos menos usuais e mais interessantes da química orgânica. Pelas conversas acerca do que é a ligação química e por discutir epistemologia também. Por explicar mecanismos via whats e ajudar na véspera de seminários. E claro, muito obrigado pelos excelentes cafés.

Nessa reta final agradeço também a você, Calegari, que acabou se tornando minha parceira de responsabilização no TCC sempre cobrando se havia batido a meta para aquele dia. Isso foi muito importante para que eu conseguisse elaborar esse trabalho.

Também devo agradecer em especial, ao secretário do curso de química bacharelado Henrique. Muito obrigado por me ajudar a planejar todos os semestres e sempre me auxiliar na obtenção dos documentos necessários e orientar em toda parte burocrática.

Obrigado Pagliari e Meyer, por me auxiliarem principalmente no começo com os cálculos e ajuda em questões pontuais. Obrigado aos ICs que chegaram há menos tempo, Ramon, Pedro, Darlon, Mari, Laura e Leonardo, que me possibilitam ensinar o pouco que sei e assim aprender cada vez mais.

Obrigado a todos os colaboradores, técnicos e funcionários que nos auxiliam. Aos outros professores do grupo, que se não me deram aulas me possibilitaram oportunidades de aprendizado de outra forma, Professor Hélio, Professor Nilo, Professora Clarissa e Professor Manfredo.

Por fim, mas tão importante quanto, agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq, FAPERGS, em especial à FAPERGS pela concessão da bolsa de iniciação científica.

RESUMO

PROPOSTA DE DEMARCAÇÃO DA ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR CRISTALINA DE SAIS DE DI-, TRI-, E TETRAMETILAMÔNIO

AUTOR: João Pedro Pereira Copetti

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Partindo da demarcação do cluster supramolecular, cujo critério é a área de contato entre as moléculas, uma série sais de brometo de di-, tri- e tetrametilamônio foram utilizados como modelos para propor a demarcação da estrutura supramolecular cristalina e possibilitar a compreensão da formação de sua rede cristalina. A compreensão foi que os íons em solução interagem conforme a evaporação do solvente para formar pares cátion-ânion específicos. Foi avaliado de acordo com a maior energia de estabilização qual ânion faz par com o C1 (cátion central) de forma que o par cátion (C1) ânion (A1) mais estabilizador foi denominado D1 (dímero 1). Dessa forma, a rede cristalina é formada pela interação dos vários pares cátion-ânion formados. Variações nos níveis de teoria foram feitas para escolher qual método de cálculo utilizar para obter as energias de estabilização entre os dímeros. Foram testados os níveis *Hartree-Fock* (HF), *Moller-Plesset* (MP2) e DFT, com funcional ω b97xd. Além dos níveis de teoria foram testados diferentes conjuntos de bases, 3-21G, cc-pvDz, aug-cc-pvDz, aug-cc-pvTz e aug-cc-pvDz-pp. Foi constatado que o nível de teoria DFT, com funcional ω b97xd e conjunto de bases cc-pvDz era o mais apropriado. Isso foi feito levando em consideração o coeficiente de correlação dos resultados desse funcional frente aos resultados dos cálculos MP2. Foram avaliadas as energias de estabilização intermolecular e áreas de contato entre os dímeros, isto é, entre os pares cátion-ânion específicos. Para melhor análise e comparação entre estruturas foram feitas normalizações dos dados de energias e áreas de contato. Ao analisar as energias de estabilização foi constatado que havia interações intermoleculares com energias desestabilizadoras, isto é, que aumentam a energia total do sistema. Um parâmetro foi proposto, o QE (quociente de estabilização) a fim de avaliar a estabilização do cluster supramolecular dos compostos. Esse parâmetro avalia a razão entre a energia desestabilizadora e a energia estabilizadora. Através da análise das energias de estabilização, tanto brutas quanto normalizadas, e observações da rede cristalina uma explicação para as energias de interações intermoleculares desestabilizadoras foi identificada. Os dímeros possuíam polos de mesmo sinal próximos, justificando as energias desestabilizadoras, que eram amplamente compensadas pelas interações intermoleculares com energias estabilizadoras. Além disso foi possível verificar que o aumento do caráter orgânico do cátion amônio diminuiu as energias desestabilizadoras entre os dímeros, devido ao efeito indutivo que estabiliza a carga parcial positiva blindando o cátion e prevenindo interações desestabilizadoras. Assim, quanto mais substituintes CH₃ eram adicionados ao amônio, mais os perfis energéticos se aproximavam dos perfis de compostos orgânicos neutros. Também se percebeu que essa maior estabilização era refletida no QE tornando-o mais próximo de zero. Por fim, com as análises feitas foi possível propor mecanismos de cristalização para os sais de amônio estudados. Após a formação do dímero cátion-ânion foram identificados outros estágios. Os dímeros do composto **1** se agrupam para formar núcleos 2D. Esses núcleos se agregam para formar a rede cristalina 3D. O composto **2** possui um mecanismo análogo, os dímeros formam núcleos 2D que interagem formando a rede 3D, porém as energias não são tão desestabilizadoras quanto em **1**. O composto **3** forma núcleos 1D que interagem para formar a rede cristalina 3D quase sem energias desestabilizadoras.

Palavras-chave: Química supramolecular, energias de interação, sais de amônio, interações intermoleculares, mecanismos de cristalização, quociente de estabilização, *design* cristalino.

ABSTRACT

DEMARCATIION PROPOSAL FOR CRYSTALLINE SUPRAMOLECULAR STRUCTURE OF DI-, TRI-, AND TETRAMETHYLAMONIUM SALTS

AUTHOR: João Pedro Pereira Copetti

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Using the supramolecular cluster demarcation, whose criteria is the contact area between molecules, a series bromide salts of di-, tri- and tetramethylammonium was used as models to propose a demarcation of the supramolecular crystalline structure, thus allowing to understand the formation of the crystalline network. The comprehension was that the ions interact while in solution and as the solvent slowly evaporates these ions start forming specific cation anion pairs. The most stable pairs tend to predominate and interact creating the crystalline network. Thus, the anion (AN) which shows the highest stabilization energy with C1 was identified. This pair was named D1 (dimer one). The dimeric pairs of cation and anion interact originating the crystalline network. Variations of the calculation methods were made. The theory levels Hartree-Fock (HF), Moller-Plesset (MP2) and Density Functional Theory (DFT) with the functional ω b97xd were tested to choose the most appropriate method to obtain the interaction energies. Different basis-set were tested as well, -21G, cc-pvDz, aug-cc-pvDz, aug-cc-pvTz e aug-cc-pvDz-pp. The theory level DFT with the functional ω b97xd and the cc-pvDz basis set was chosen. This choice was based in the correlation coefficient between the functional results versus MP2 results. The stabilization energies and contact areas between the cation-anion dimers were evaluated. To better comprehend, and compare the results of each compound, the energetic and contact area data was normalized. Several destabilizing interaction energies between dimers were identified in all compounds. A parameter was proposed to assess the stabilization of the supramolecular cluster. The Stabilization Quotient (SQ), calculated by the quotient of destabilizing and stabilizing energies of dimers in the supramolecular cluster. From the intermolecular energy data, both raw and normalized, and crystalline network observations an explanation for the destabilizing energies was identified. The dimers which showed destabilizing energies presented poles of same charge near one another were found, thus justifying the electrostatic repulsion. Furthermore, it was possible to verify that the increase in the organic character of the ammonium ion decreased the repulsive energies between dimers due to inductive effect stabilizing the partial positive charge and shielding the cation against destabilizing interactions. The more CH₃ substituents were added to ammonium, more similar the energetic profile was to neutral organic compounds. In addition, the QE parameter proposed reflected this increase in stabilization becoming closer to zero. Finally, with the energetic and contact area analysis and observing the crystalline lattice it was possible to propose crystallization mechanisms for the compounds. After the formation of the dimer other stages were proposed. Compound **1** dimers interact to form 2D nuclei. These nuclei interact creating the 3D network. Compound **2** shows a similar crystallization mechanism. The dimers interact creating 2D nuclei which aggregate creating the 3D network. However, these energies are not as destabilizing as in **1**. Compound **3** dimers form 1D nuclei which aggregate generating the 3D crystalline network almost with no destabilizing interactions.

Keywords: Supramolecular chemistry, crystal engineering, interaction energies, ammonium salts, intermolecular interactions, crystallization mechanisms, stabilization quotient, crystalline design.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura dos sais de amônio utilizados neste trabalho.	17
Figura 2 Rota para a proposta de demarcação da estrutura supramolecular cristalina de sais de amônio.....	18
Figura 3 Reação de formação do dimetilamônio.	22
Figura 4 Representação ilustrativa do cluster supramolecular. Cilindro vermelho representando como a molécula central M1 e cilindro azul representando uma molécula MN que possui área de contato com M1, portanto pertencendo ao cluster supramolecular.	23
Figura 5 Cluster supramolecular de 1 na representação <i>spacefil</i> em verde claro.	24
Figura 6 Mecanismo de cristalização de uma quinolina adaptado de P. Copetti <i>et al.</i> , 2020.....	26
Figura 7 Representação ilustrativa dos níveis de teoria e suas relações.	29
Figura 8 Representação do Determinante de Slater. Adaptado de Jensen, 2016, capítulo 3.2 <i>Hartree-Fock Theory</i>	31
Figura 9 Esquema simplificado do cálculo HF pelo processo iterativo do campo auto consistente. Baseado em Jensen, 2016.....	32
Figura 10 Dois arranjos de elétrons ao redor do núcleo de um átomo possuindo a mesma probabilidade na teoria HF, porém não nos cálculos de correlação. Adaptada de Young e Young, David, 2001	32
Figura 11 Representação esquemática da diferença entre funções do tipo gaussianas (GTO) e funções do tipo Slater (STO). Adaptada de Young e Young, David, 2001.	37
Figura 12 1) orbitais do dímero metanol água representados em fios de forma qualitativa. 2) primeira correção do método CP considerando os orbitais fantasmas para o cálculo da energia do metanol sem a água. 3) segunda correção do CP considerando os orbitais fantasmas para a água sem o metanol. Adaptada de Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007.	41
Figura 13 Cluster supramolecular obtido a partir do C1 do composto 1	42
Figura 14 Esquema da cristalização dos sais de amônio (exemplificado por 1). Inicialmente com cátions e ânions em solução passando a um estágio em que os pares cátion-ânion mais estáveis começam a predominar e finalmente se “encaixam” formando a rede cristalina altamente organizada.	43
Figura 15 Cluster supramolecular de dímeros do composto 1	45
Figura 16 Dados normalizados do composto 1	47
Figura 17 Correlação entre NG e NC de 1 . Equação: $y = 1,3521x - 0,3521$. $R = 0,4537$	47
Figura 18 Energias de estabilização normalizadas (NG) para os diversos níveis de teoria e conjuntos de bases.	50

Figura 19 Correlações dos valores de NG dos diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases com o nível de teoria MP2 e conjunto de bases cc-pvDz. a $y = 1,08331x - 0,0833$ $R = 0,99678$ com $R = 0,9968$; b $y = 1,21916x - 0,21916$ com $R = 0,99901$; c $y = 1,22292x - 0,22292$ com $R = 0,99956$ d $y = 1,12272x - 0,12272$ com $R = 0,99903$; e $y = 0,82371x + 0,17629$ $R = 0,99854$	51
Figura 20 Cluster supramolecular de dímeros do composto 2	54
Figura 21 Dados normalizados do composto 2	54
Figura 22 Cluster supramolecular de dímeros do composto 3 . Os pares cátion-ânion estão ligados por linhas verdes para melhor visualização	56
Figura 23 Dados normalizados do composto 3	57
Figura 24 a Gráfico decrescente de NG dos três compostos por par de dímeros em colunas. b gráfico em linhas. c os três compostos acrescidos de três compostos orgânicos neutros identificados com *.	59
Figura 25 Quociente de estabilização para os três compostos.....	60
Figura 26 Mecanismo de cristalização proposto para 1 . Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.....	61
Figura 27 Mecanismo de cristalização proposto para 2 . Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.....	62
Figura 28 Mecanismo de cristalização proposto para 3 . Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.....	63
Figura 29 Esquema das análises feitas e conclusões obtidas neste trabalho.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto 1	42
Tabela 2 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero.	44
Tabela 3 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros de 1	46
Tabela 4 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto 1	48
Tabela 5 Coeficientes de correlação entre os diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases com o nível de teoria MP2 e conjunto de bases cc-pvDz.	52
Tabela 6 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros do composto 2	53
Tabela 7 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto 2	55
Tabela 8 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto 3	57
Tabela 9 Dados de energias dos compostos, somatórios de energia, percentuais e razão entre energias estabilizadoras e desestabilizadoras.	59

ANEXOS

Figura A1 Cluster supramolecular C1 do composto 2	71
Figura A2 Cluster supramolecular do composto 3	72
Tabela A1 Dados de energia de estabilização obtidos nos diversos níveis de teoria e conjuntos de base testados para o composto 1	70
Tabela A2 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto 2	71
Tabela A3 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero do composto 2	71
Tabela A4 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto 3	72
Tabela A5 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero do composto 3	72
Tabela A6 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros do composto 3	73

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
2.	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1.	Química Supramolecular	19
2.2.	Engenharia de cristais	20
2.1.	Sais de amônio	21
2.2.	Cluster supramolecular e cálculos de energias de estabilização	23
2.3.	Normalização dos dados	25
2.4.	Mecanismos de cristalização	26
2.5.	Métodos de cálculo das energias	28
2.5.1.	Hartree-Fock (HF) e Princípio Variacional	30
2.5.2.	Teoria de perturbação Møller-Plesset	33
2.5.3.	O funcional ω B97XD	35
2.5.4.	Conjuntos de bases	36
2.5.1.	Cálculo das energias de estabilização e Erros de sobreposição de bases	39
3.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	41
3.1.	Construção do cluster supramolecular	42
3.2.	Energias de estabilização	45
3.3.	Níveis de teoria e conjuntos de bases	49
3.4.	Aumentando o caráter orgânico	52
3.5.	Tetrametilamônio	56
3.6.	Quociente de estabilização (QE)	59
3.7.	Mecanismos de cristalização	60
4.	CONCLUSÕES	63
5.	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	65
6.	PARTE EXPERIMENTAL	65
6.1.	Dados cristalográficos dos compostos	65
6.2.	Cálculos de energias de estabilização	66

6.3. Análises da área de contato	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
8. ANEXOS	69

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química supramolecular inaugurada por Lehn, Cram e Pedersen foi um marco na história da química. O éter de coroa descoberto por Pedersen, fruto de serendipidade e sagacidade foi precursor e rendeu os trabalhos dos sistemas *Host-Guest* de Cram e inaugurou uma nova área, a Química além da molécula de Lehn.

A partir desse ponto, o entendimento químico de estruturas passou a ser muito mais sistemático e almejar uma visão embasada na complexidade (Lehn, 2013). A área cresceu e se expandiu e além dos estudos dinâmicos em solução surgiu o campo da engenharia de cristais. Essa área vem buscando elucidar quais interações governam a cristalização e principalmente quais as relações causais entre essas interações e as propriedades do sistema.

A engenharia de cristais almeja compreender as interações intermoleculares no contexto do empacotamento cristalino a fim de obter estruturas cristalinas com propriedades físico-químicas desejadas (Desiraju, 2007). Diversas demarcações já foram traçadas para estudar essas relações no *design* de sólidos. Inicialmente o *Synthon* supramolecular, baseado no conceito de *Synthon* elaborado por Corey e aplicado na síntese orgânica. Depois, as noções de gradual formação dos arranjos cristalinos, começando como agregados mais simples e interagindo formando núcleos mais complexos (Steed, Turner e Wallace, 2007). Passando pelas abordagens de cinética e termodinâmica de formação da rede cristalina (Desiraju, 2002).

Nesse contexto, diversos materiais cristalinos apresentam cargas em suas estruturas. Como os sais energéticos que apresentam valor como propelentes e/ou explosivos (Gao e Shreeve, 2011). Nessa área, alguns estudos já permitem algumas correlações entre a sensibilidade a estímulos mecânicos externos e o empacotamento cristalino (Tian *et al.*, 2018).

Esses compostos apresentam principalmente nitrogênio em suas estruturas e estudos relacionando sua capacidade de formação de ligações de hidrogênio como uma nova estratégia de síntese no estado sólido também foi reportado (Gospodinov *et al.*, 2020). Outros trabalhos reportam o foco nas ligações de hidrogênio das redes cristalinas de sais de amônio (Blignaut e Lemmerer, 2018). Mesmo pseudo rotaxanos formados entre sais de amônio e éteres de coroa já foram reportados (Ashton *et al.*, 1996).

Além disso uma das estratégias para melhorar as propriedades físico-químicas de medicamentos, como sua taxa de solubilização, principalmente em água, por exemplo é transformá-los em sais (Tilborg, Norberg e Wouters, 2014). Isso mostra o interesse farmacológico no controle das interações intermoleculares em compostos carregados. Há também os estudos em sistemas *Host-Guest* que utilizam sais de amônio, como exemplos de

moléculas carregadas para interpretação da capacidade de complexação do Resorcinareno (Twum *et al.*, 2020).

Esses trabalhos exploraram aplicações como a questão de melhor solubilização de medicamentos, a correlação da rede cristalina com sensibilidade nos sais energéticos e até mesmo as interações intermoleculares em sistemas *Host-Guest*. Apesar das diversas correlações que buscam explorar essa relação de propriedades do(s) material(ais) com variações moleculares ou da rede cristalina uma abordagem sistêmica ainda não foi apresentada.

Assim, se faz necessária uma demarcação bem definida, capaz de fornecer todas as informações necessárias para permitir a compreensão a formação da rede cristalina de sais. Como consequência, será possível a correlação das propriedades de interesse com as interações intermoleculares que formam a rede cristalina.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é propor uma demarcação adequada da rede cristalina de compostos orgânicos carregados, para então ser possível propor rotas plausíveis de como ocorre a cristalização desses compostos. Para isso, uma série de sais de amônio foi escolhida (**Figura 1**). Dessa forma, os objetivos deste trabalho podem ser definidos como:

- (i) Propor nova demarcação do cluster supramolecular para a estrutura cristalina de sais de amônio.
- (ii) A partir da nova demarcação, propor possíveis mecanismos de cristalização para elucidar como a rede cristalina dos sais de amônio foram formadas.

Para realizar esse estudo, foram selecionados como modelos sais de brometo de di-, tri- e tetrametilamônio (**Figura 1**). Os contra íons das estruturas selecionadas foram brometos, pois esses ânions apresentam uma homogeneidade na superfície potencial eletrostática. Nestes modelos será possível observar a consequência na rede cristalina de pequenas variações na estrutura molecular dos compostos.

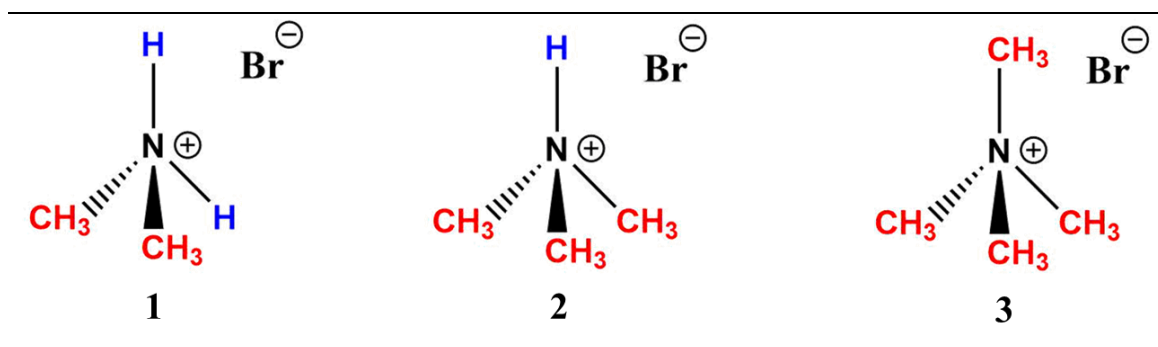


Figura 1 Estrutura dos sais de amônio utilizados neste trabalho.

Portanto, a rota para a compreensão da formação da rede cristalina dos sais de amônio consiste em partir do cluster supramolecular dos modelos, verificar diferentes metodologias de cálculos, interpretar os resultados obtidos e propor uma nova demarcação da rede cristalina. A partir disso, interpretar quais as influências do aumento do caráter orgânico do íon amônio e propor possíveis mecanismos de cristalização. Um resumo dessa rota pode ser observado na **Figura 2**.

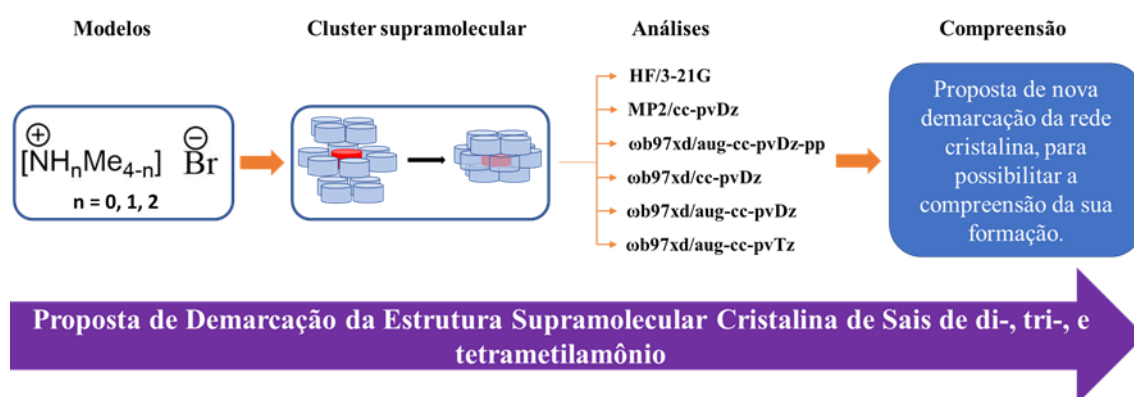


Figura 2 Rota para a proposta de demarcação da estrutura supramolecular cristalina de sais de amônio.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem como objetivo contextualizar os temas deste trabalho para um melhor entendimento. A revisão inicia com uma visão geral da química supramolecular datando de meados da década de 60, com uma breve contextualização histórica da área de pesquisa. Passando para a área de pesquisa do grupo NUQUIMHE mostrando o propósito da engenharia de cristais e sua conexão com a química supramolecular. Em seguida, elucidando o problema de demarcação do estudo dos fenômenos sobre os quais se debruça a engenharia de cristais e mostrando a demarcação proposta pelo grupo.

Além disso aborda a normalização dos dados, para melhor interpretação e comparação dos dados de diferentes compostos. Através dos dados normalizados a revisão segue para a explicação da proposta dos mecanismos de cristalização salientando sua ligação com a engenharia de cristais e mostrando em que parâmetros os mecanismos de cristalização se embasam. Em seguida, aborda como os sais são tratados na literatura no contexto de interações intermoleculares, energias e como essas são calculadas. Por fim, ela se propõe a explicar, de forma superficial, alguns aspectos da química computacional mostrando os conceitos de níveis

de teoria e conjuntos de bases utilizados neste trabalho. Também traz alguns problemas inerentes aos cálculos como o erro de sobreposição de bases e como eles podem ser resolvidos.

2.1. Química Supramolecular

O nascimento da química supramolecular é datado de meados da década de 60, quando foram publicados os trabalhos de Pedersen, 1988, Lehn, 1988 e Cram, 1988, que foram laureados com o prêmio Nobel de química de 1987. Os trabalhos pioneiros desses três pesquisadores, em especial, foram de grande impacto para a química orgânica que já tinha cerca de 200 anos nessa época (Lestel e Tkatchenko, 2007). (Martins *et al.*, 2016)

A pesquisa na química supramolecular almeja ir além da molécula e nesse contexto busca compreender as interações intermoleculares. Estruturas de sistemas biológicos, vivos, são construídas através de diversas interações intermoleculares entre diversos grupos funcionais de moléculas (Chapter, Seen e The, 2006).

Pedersen descobriu o primeiro composto sintético neutro capaz de formar complexos estáveis com sódio ou potássio. Ele enfrentou uma série de dificuldades em finalmente identificar a real estrutura da molécula sintetizada. Após identificar que se tratava de um macrociclo de 18 átomos ele compreendeu que as interações intermoleculares dos átomos de oxigênio do éter de coroa tornavam essa molécula capaz de complexar cátions de sódio e potássio (Pedersen, 1988).

Em outras palavras, as interações intermoleculares permitiram o reconhecimento molecular para que houvesse a complexação. Na mesma época Cram se interessava em sistemas capazes de partir de moléculas simples para alcançar estruturas que mimetizassem as capacidades de reconhecimento molecular e funções de enzimas ou ácidos nucleicos (Cram, 1988).

Um sistema *host-guest* foi definido por Cram como sendo composto de dois ou mais moléculas/íons capazes de permanecerem ligados por interações intermoleculares. Nesse sistema, uma molécula, o *host* acomoda a outra molécula, o *guest* (Cram, 1988). O critério para definir o *host* e o *guest* é o tamanho da estrutura, ou seja, o *host* é a molécula maior, como o éter de coroa criado por Pedersen enquanto o sódio é o *guest*.

Lehn, procurou ir além da descoberta em si e da proposta. Assim, Lehn buscou organizar esses novos conceitos e propôs o conceito de “química supramolecular”. Eis que a área estava estabelecida e os pesquisadores eram laureados com o prêmio Nobel de química de 1987.

Lehn explicou o conceito proposto como sendo “a química além da molécula”, o estudo da organização de entidades moleculares de maior complexidade formadas a partir da associação de duas ou mais espécies químicas mantidas juntas por interações intermoleculares (Lehn, 1988). Ele complementou que o desenvolvimento dessa área deveria utilizar todo o conhecimento da química molecular combinado com a capacidade de manipulação das interações intermoleculares.

As interações intermoleculares são as forças que mantêm unidas as supramoléculas. Essas forças são capazes de criar construções bastante complexas, as quais podem ser denominadas arranjos supramoleculares. Uma das contribuições mais significativas da química supramolecular para o desenvolvimento química é ter pavimentado o caminho para conceber a química como uma ciência informacional. Isto é a concepção de que há informações “guardadas” nas interações intermoleculares (Lehn, 2007).

Essas interações intermoleculares ditam as associações entre as moléculas. Os sistemas químicos geralmente se organizam de forma que o produto final é o termodinamicamente mais estável. O intuito da pesquisa nessa área busca estudar como os compostos podem interagir e quais propriedades emergem dessas interações. Predizer propriedades de sistemas e ser capaz de modelá-las é o que se propõe a fazer, no estado sólido, a engenharia de cristais.

2.2. Engenharia de cristais

A engenharia de cristais é uma consequência do entendimento criado pela química supramolecular. Essa área se baseia na premissa de que é possível compreender as propriedades de arranjos cristalinos e assim controlá-las. Por exemplo alterando substituintes na molécula, gerando alterações na rede cristalina e, por conseguinte, modificando as propriedades do sistema de forma desejada (Desiraju, 2007).

Essa busca pode ser aplicada a sistemas auto associados, isto é, cristais formados por uma mesma molécula. Mas também pode ser empregada para sistemas heteroassociados, ou seja, em cristais formados por mais de uma entidade molecular, como cocrystalis ou sais (Yousef e Vangala, 2019). Uma das questões associadas à essa capacidade de modelagem é conhecida como CSP do inglês (*Crystal structure prediction*) ou predição de estrutura cristalina (Desiraju, 2002).

Para ser capaz de prever a estrutura cristalina de um composto é preciso uma demarcação capaz de fornecer as variáveis que determinam a cristalização. Uma das ferramentas utilizadas para trabalhar essas variáveis são os *synthons* supramoleculares. Eles

consistem em padrões recorrentes de interações intermoleculares entre grupos funcionais das moléculas. A repetição desse padrão de interações em determinada direção forma os *motifs* (por exemplo, um empilhamento de anéis aromáticos).

O conceito dos *synthons* supramoleculares é análogo ao conceito de *synthons* proposto por E. J. Corey em 1967 (Desiraju, 1995). Corey definiu os *synthons* como “unidades estruturais dentro das moléculas que podem ser formadas e/ou organizadas por uma operação sintética conhecida ou concebível” (Salbego, 2018). Essa é a definição utilizada dentro da síntese orgânica. Quando se almeja sintetizar um composto específico, com seus grupos funcionais parte-se de uma molécula inicial e através de reações químicas conhecidas, feitas utilizando de reagentes reais disponíveis, obtém-se o composto desejado.

No caso supramolecular, é preciso reconhecer que não são as ligações químicas que serão formadas ou quebradas, mas as interações intermoleculares. Uma das abordagens utilizada no contexto de *synthons* supramoleculares é o reconhecimento molecular em termos geométricos e topológicos, isto é, de área de contato (Desiraju, 1995). Nesse contexto, de predição da rede cristalina o entendimento das interações ao longo da rede cristalina em 1, 2 ou 3 dimensões é bastante relevante.

Como mostrado por Salbego, 2018 essa abordagem utilizando *synthons* e *motifs* não trata de aspectos como o somatório total das energias de interações (considerando estabilizadoras e desestabilizadoras se houver), também não considera a cooperatividade das estruturas em relação à rede cristalina como um todo. Assim, essa demarcação acaba negligenciando algumas interações intermoleculares consideradas menos relevantes ou menos direcionadoras. Essa mesma análise mais pontual, trabalhada sobre algumas interações consideradas mais direcionadoras também se apresenta nos sais de amônio.

2.1. Sais de amônio

A IUPAC define um sal como “composto químico consistindo na associação de cátions e ânions” (A.D. McNaught and A. Wilkinson, 2014). Há diversos tipos de sais, que podem ser inorgânicos como o NaCl, que consiste do cátion sódio e do ânion cloreto, e que nesse caso, ambos são exemplos de íons monoatômicos. Ou podem ser orgânicos como o acetato, que é formado pela dissociação parcial do ácido acético em água e que é um exemplo de um sal poliatômico.

Dentre as diversas classes tem-se os sais de amônio. O cátion amônio é um exemplo de composto positivamente carregado poliatômico com a fórmula química NH_4^+ . O amônio é

formado pela protonação da amônia (NH₃). Os hidrogênios da amônia podem ser substituídos por alquilas ou outros grupos orgânicos formando o cátion amônio substituído, cuja nomenclatura oficial da IUPAC é íon aminium (A.D. McNaught and A. Wilkinson, 2008). Um exemplo de reação formando o íon amônio é a protonação da dimetilamina por um íon hidrônio, proveniente de um ácido, formando o cátion dimetilamônio (**Figura 3**).

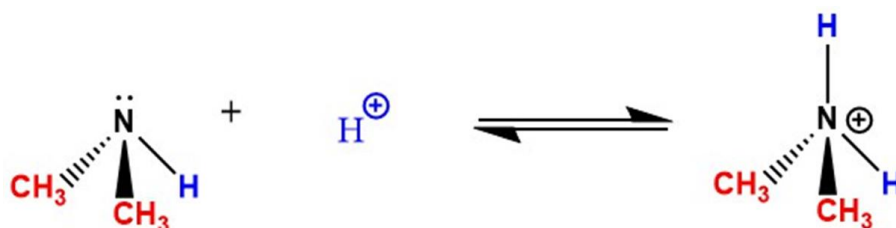


Figura 3 Reação de formação do dimetilamônio.

Há uma variedade de substituintes no nitrogênio que permitem a formação de diferentes sais de amônio. Os contra íons dessas estruturas também podem variar bastante, tanto sendo inorgânicos como haletos (cloretos, brometos) ou orgânicos como o oxalato. No caso de disponibilidade no CCDC (do inglês *Cambridge Crystallographic Data Centre*) os mais comuns são os derivados de ácidos halogenados, mais especificamente do ácido clorídrico e bromídrico, no entanto, ao se fazer uma busca no software Conquest (V 2020.1 CSD V 5.41 (atualização de novembro de 2019, março de 2020 e maio 2020) encontram-se mais de 6000 estruturas cristalográficas ao aplicar os filtros: com coordenadas 3D determinadas, sem erros, não poliméricas, sendo apenas orgânicas.

Quanto às formas de estudo das redes cristalinas desses sais na literatura tem-se apresentado uma abordagem baseada em *synthons* como ligações de hidrogênio (Blignaut e Lemmerer, 2018). Além disso, esses compostos também apresentam estudos em sistemas *Host-Guest* (Twum *et al.*, 2020). No que tange a aplicações sintéticas esses compostos foram reportados como sendo agentes alquilantes na formação de benzotiazóis (Pan *et al.*, 2014).

No presente estudo, foram selecionados como modelos sais de amônio (**Figura 1**). Os contra íons das estruturas selecionadas foram brometos, pois esses ânions apresentam uma homogeneidade na superfície potencial eletrostática, ou seja, toda a superfície apresenta carga negativa. Esses sais de amônio foram selecionados para estudar as energias de estabilização no sistema iônico mais simples possível, com menor polarizabilidade, mas mantendo o caráter orgânico.

Moléculas orgânicas neutras apresentam alta polarizabilidade, o que permite que existam regiões com potencial eletrostático mais positivo e regiões com potencial eletrostático mais negativo ao longo da molécula. Dessa forma, é possível que haja uma complementariedade entre as diferentes moléculas em que surgem diversas interações intermoleculares.

No caso dos sais de amônio escolhidos, não há presença de grupos funcionais além dos alquilas, logo relações entre pequenas variações na estrutura dos compostos, como a adição de grupamentos metilas e a sua alteração nas propriedades da rede cristalina podem ser estudadas com maior segurança de correlação. O caráter orgânico mantido pelo cátion amônio permite com que as conclusões obtidas deste trabalho possam ser mais facilmente aplicadas para outros sistemas em que se pretenda estudar interações entre moléculas orgânicas carregadas.

2.2. Cluster supramolecular e cálculos de energias de estabilização

O campo de estudo da química supramolecular e, como consequência dela, da engenharia de cristais pode ser classificado como dinâmico e complexo. Isso significa que há uma auto-organização das partes (moléculas) de forma que, mediante um estímulo externo, haja uma adaptação do todo (a rede cristalina) em resposta. Por exemplo, durante a cristalização os estímulos externos são variáveis como pressão, temperatura, concentração e a natureza das moléculas que estão interagindo. Para explicar de forma apropriada esse conjunto de variáveis que se relaciona é preciso o uso da complexidade (Lehn, 2007).

Dessa forma, levando em consideração as partes (as moléculas) e o todo (o cristal), Martins *et al.*, 2014 propôs a demarcação do cluster supramolecular. De acordo com essa demarcação o cluster supramolecular é constituído por uma molécula central (M1) e todas as MN moléculas que possuem alguma área de contato com essa M1 (**Figura 4**).

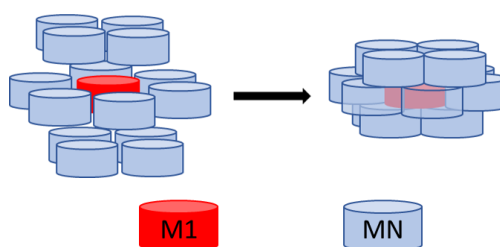


Figura 4 Representação ilustrativa do cluster supramolecular. Cilindro vermelho representando como a molécula central M1 e cilindro azul representando uma molécula MN que possui área de contato com M1, portanto pertencendo ao cluster supramolecular.

O número de moléculas que envolvem a molécula central é denominado N. Dessa forma, tem-se uma demarcação que representa a porção mínima do cristal, a qual compreende todas as interações intermoleculares em termos de área de contato e energia (Martins *et al.*, 2014). Essa demarcação não negligencia nenhuma interação, diferindo do *synthon* supramolecular, e considera a molécula em sua totalidade, por conseguinte, todas as moléculas ao redor sem negligenciar nenhuma. Com essa demarcação, pode-se estudar a rede cristalina como um todo, ao invés de apenas a soma de algumas partes.

Vale salientar que o entendimento original proposto por Martins *et al* considerava moléculas. No entanto, o mesmo raciocínio pode ser estendido a dímeros, trímeros ou tetrâmeros. O conceito é o mesmo, uma entidade mínima interpretada como sendo a porção que compõe a rede cristalina. A seguir tem-se a representação do cluster supramolecular de **1** (Figura 5) para fins ilustrativos do conceito.

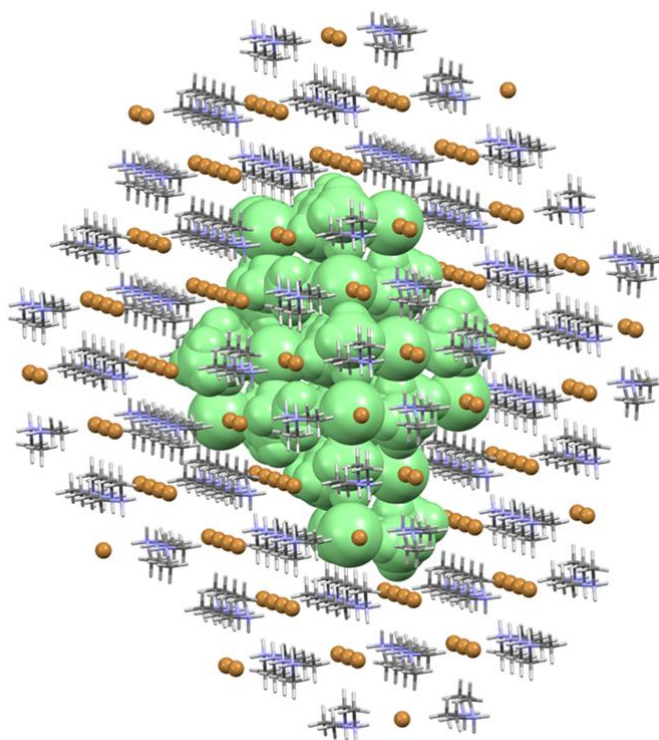


Figura 5 Cluster supramolecular de **1** na representação *spacefil* em verde claro.

O cluster supramolecular é construído encontrando-se todas as moléculas que possuem alguma área de contato com a molécula – ou dímero – central. Ele pode ser obtido utilizando o poliedro de Voronoi-Dirichlet (do inglês *Voronoi-Dirichlet polyhedron* – VDP) com o auxílio

do programa ToposPro. A área formada pelo contato entre dois poliedros de duas moléculas que se tocam é a área de contato entre essas duas moléculas.

Para obter a energia envolvida nas interações entre dois componentes do cluster – $M1 \cdots MN$ – realiza-se um cálculo *single point*, isto é, um cálculo da energia dessas moléculas em sua configuração atual dos átomos, distâncias e ângulos de ligação. Esses dados são provenientes da análise de raios-x de monocristal, portanto o cálculo é feito sobre dados ancorados na estrutura do estado cristalino real. Diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases podem ser aplicados para obter as energias de interação.

Para obter a energia envolvida na interação intermolecular $M1 \cdots MN$ é obtida a energia eletrônica do dímero $M1 \cdots MN$ e depois de seus monômeros $M1$ e MN isolados. Todos os três são cálculos *single point* e devem ser feitos no mesmo nível de teoria e conjunto de bases para serem comparáveis.

Em seguida, é feita a subtração da energia do dímero as energias dos dois monômeros (**Eq. (1)**) e se for feito o somatório de todas as energias de interação dos dímeros tem-se a energia do cluster supramolecular (**Eq. (2)**). Nas **Eqs. (1)** e **(2)** $G_{M1 \cdots MN}$, G_{M1+MN} , G_{M1} e G_{MN} correspondem à energia de estabilização intermolecular entre os dímeros, à energia do dímero, à energia da molécula de referência $M1$ e à energia da molécula MN , respectivamente

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

$$G_{\text{cluster}} = \sum_N (G_{M1 \cdots MN}) \quad (2)$$

2.3. Normalização dos dados

Ao obter os dados de energia de estabilização e área de contato pode-se fazer uma normalização. Essa normalização permite que seja obtida a contribuição de cada dímero em relação ao total de energia de estabilização e área de contato do cluster supramolecular (Martins *et al.*, 2014). Isso permite uma melhor percepção da contribuição de cada dímero bem como uma comparação na mesma métrica entre diferentes clusters supramoleculares de diferentes compostos. A normalização da energia de estabilização (NG) bem como a normalização da área de contato (NC) foram feitas seguindo as **Eqs (3)** e **(4)** respectivamente.

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

$$NC_{M_1 \dots M_N} = \frac{C_{M_1 \dots M_N}}{\sum C_{M_1 \dots M_N}} \times N \quad (4)$$

2.4. Mecanismos de cristalização

A construção do mecanismo de cristalização é feita a partir de uma retrocristalização, isto é, a partir do cristal pronto inferem-se os núcleos que deram origem à rede cristalina. Esses núcleos são propostos com base na hierarquia energética obtida, bem como dados de área de contato entre as moléculas e a análise da rede cristalina. Nesse caso, entende-se que as interações mais estabilizadoras são formadas primeiro, assim, os mecanismos de cristalização são possíveis rotas através das quais a rede cristalina foi formada. Um exemplo de mecanismo de cristalização é mostrado (**Figura 6**).

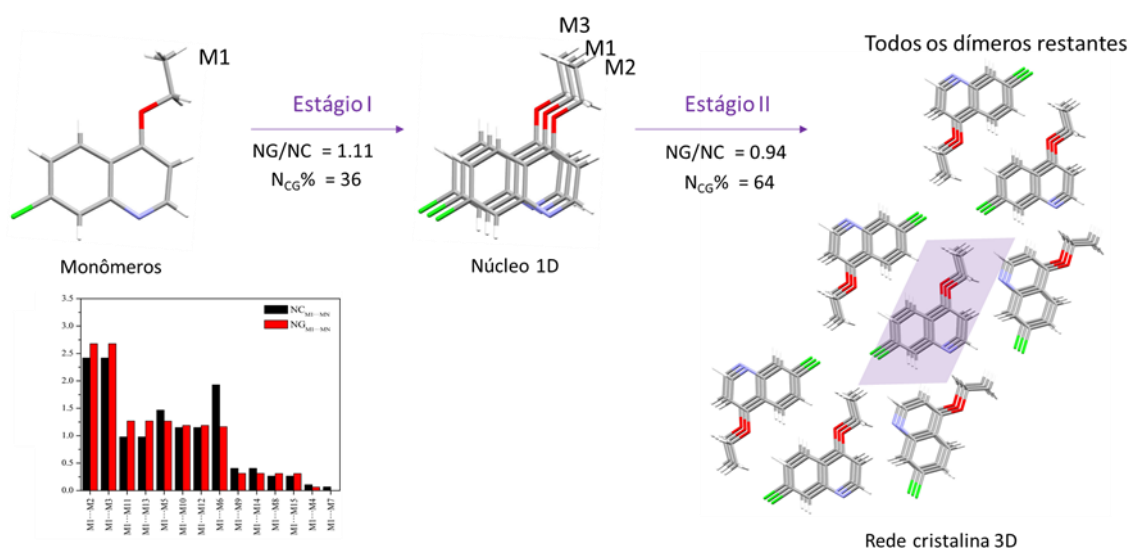


Figura 6 Mecanismo de cristalização de uma quinolina adaptado de P. Copetti *et al.*, 2020.

Nesse mecanismo de cristalização um núcleo 1D foi interpretado como sendo o núcleo inicial formado no estágio 1 e a agregação desses núcleos forma a rede cristalina no estágio 2. Esse entendimento se embasa nas concepções de Steed, Turner e Wallace, 2007. Em seu livro, no capítulo 3, os pesquisadores argumentam que há várias combinações possíveis e simultâneas que ocorrem durante a associação dos sistemas. Nesse contexto, algum desses produtos deve predominar devido a possuir maior estabilização termodinâmica. Dessa forma, sistemas auto ou hétero associados podem ser considerados termodinamicamente seletivos.

Eles complementam argumentando que um agregado estável de diversas moléculas dificilmente se forma em uma única etapa concertada. Ele se forma através da junção de pequenos agregados que atuam como blocos construtores e interagem formando esse agregado supramolecular. Baseado nisso, nos mecanismos de cristalização, núcleos iniciais são propostos como coexistindo em solução e conforme a evaporação do solvente, por exemplo, diversos núcleos menos complexos vão se agregando e dando origem a núcleos mais complexos.

A natureza reversível do processo de associação entre moléculas fornece a esses sistemas uma habilidade importante, a capacidade de corrigir “erros” durante a associação das moléculas. Quando diversas moléculas interagem no processo de associação é muito provável que haja mais de uma forma através da qual elas possam se combinar (Steed, Turner e Wallace, 2007). Dessa concepção é que se propõe que diversos núcleos coexistam em solução, inicialmente, quando se propõem os mecanismos de cristalização.

Nesse processo de agregação de menor a maior complexidade as interações mais fortes serão mais direcionadoras e serão otimizadas primeiro (Steed, Turner e Wallace, 2007). Nesse contexto é que nos mecanismos de cristalização usa-se a hierarquia energética, ou seja, os núcleos são propostos baseados na energia de interação intermolecular. Quanto mais alta a energia de interação intermolecular entre duas ou mais moléculas, mais provável é que esse núcleo tenha sido formado primeiro. Por isso o gráfico de energias normalizadas é mostrado no mecanismo de cristalização (**Figura 6**).

Por isso a abordagem dos *synthons* supramoleculares é capaz de explicar alguns aspectos da associação, no entanto interações menos energéticas devem ser consideradas de forma subsequente, pois elas também direcionam a energia de estabilização. Além da estabilização, é necessária uma capacidade de cooperação, isto é, o núcleo formado precisa ser capaz de cooperar com outros núcleos de forma a sobreviver até o cristal final.

Essa noção de cooperatividade significa ser capaz de formar interações estabilizadoras com outros núcleos. Isso foi demonstrado experimentalmente na literatura por Spitaleri *et al.*, 2004 e por Hunter, McCabe e Spitaleri, 2012. Eles demonstraram que a agregação pode ser estudada utilizando experimentos de RMN de ^1H , por exemplo, em solução, e que núcleos encontrados em solução tendem a sobreviver e ser mantidos no cristal final.

Estudos utilizando essa técnica já foram feitos pelo grupo NUQUIMHE. Por exemplo, o estudo em solução de uma série de pirazóis mostrou que o empilhamento das moléculas não ocorria em solução (Martins *et al.*, 2017). Os mecanismos de cristalização já foram propostos para heterocíclios por Martins *et al.*, 2015 e Zimmer *et al.*, 2018. Além de em triazenos (Martins

et al., 2018), N-fenilamidas (Pagliari *et al.*, 2018) , quinolinas (P. Copetti *et al.*, 2020) e mesmo para moléculas de [2]-rotaxanos (Orlando *et al.*, 2019).

Nos trabalhos que propuseram mecanismos de cristalização, inicialmente dados normalizados dos dímeros foram analisados para determinar quais moléculas possuíam maior energia de estabilização. Baseado na ideia de hierarquia energética, a diferença de energias de interação entre as moléculas (ou outros agregados com mais de uma molécula) permitiam hierarquizar quais núcleos provavelmente são formados primeiro. Dessa forma, pôde-se definir as etapas principais da cristalização.

Assim, diferentes núcleos foram concebidos como existindo em solução e interagindo entre si simultaneamente. Uma vez definidas as etapas principais os dados normalizados de energia (NG) e área de contato (NC) foram utilizados para obter novos parâmetros de estágio (N_{CG}% e NG/NC) a fim de auxiliar na interpretação do processo de cristalização. O parâmetro N_{CG}% informa a contribuição, em determinada etapa, da área de contato e da energia de estabilização dos dímeros envolvidos naquele estágio, em relação ao cristal final (Martins *et al.*, 2018). Esse parâmetro é obtido segundo a **Eq. (5)**.

$$N_{CG}\% = 100 \frac{(\sum NC + \sum NG)}{2 N} \quad (5)$$

O outro parâmetro é o NG/NC o qual é utilizado para determinar qual parâmetro domina determinada etapa. Ele é obtido com a razão do somatório das energias de estabilização com o somatório das áreas de contato normalizadas dos dímeros propostos como sendo formadores de determinado estágio de cristalização. Esse parâmetro mostra em maior detalhe a natureza das interações intermoleculares ocorrendo entre os núcleos naquela etapa.

Se NG/NC > 1 isso significa que as interações são bastante energéticas e estabilizadoras, direcionando a cristalização. Valores de NG/NC < 1 indicam que as interações são menos direcionadoras, posto que a área de contato é maior em relação à energia de estabilização.

2.5. Métodos de cálculo das energias

Os diferentes métodos de cálculo são compostos de duas variáveis. O primeiro é o nível de teoria, a forma teórica de se resolver a equação de Schrödinger, isto é, a abordagem matemática. Os conjuntos de bases são as funções matemáticas utilizadas na descrição dos orbitais. Os níveis de teoria podem ser divididos em três categorias (**Figura 7**), os níveis de

teoria *ab initio*, do latim “do começo”. Esse nome é dado para cálculos que são derivados apenas de princípios teóricos sem a inclusão de dados experimentais, normalmente consideram aproximações matemáticas (Young e Young, David, 2001).

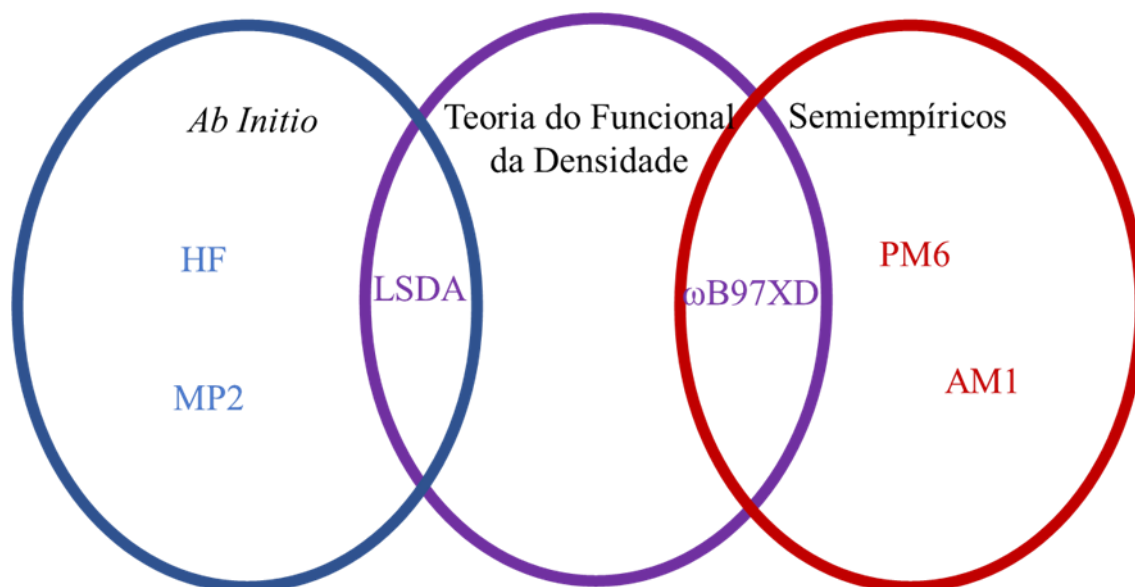


Figura 7 Representação ilustrativa dos níveis de teoria e suas relações.

A outra divisão são os níveis de teoria parametrizados, chamados de semiempíricos. Esses níveis de teoria levam em consideração dados experimentais diretamente nos cálculos, dessa forma, simplificando os cálculos, pois com parametrização algumas variáveis que precisariam ser calculadas *ab initio* são substituídas pelos resultados experimentais. Esses métodos tendem a sacrificar precisão para que se obtenha maior velocidade no cálculo, reduzindo os custos computacionais.

Vale salientar que nem sempre se obtêm resultados ruins. Dependendo da propriedade que se quer obter pode-se obter resultados bastante próximos de níveis de teoria como DFT. Para isso basta a molécula de interesse ser bastante similar às utilizadas na parametrização e o método ser apropriado para que se calcule a propriedade desejada.

A terceira divisão é a teoria do funcional da densidade (do inglês – *Density functional Theory DFT*). Há controvérsias acerca de como classificar o DFT. Ele pode ser considerado como uma categoria à parte dos métodos *ab initio*, pois obtém os resultados em função de funcionais da densidade eletrônica, ao invés de funções de onda. Dependendo do funcional utilizado ele pode ser considerado um método *ab initio*, por exemplo no caso dos funcionais LSDA (do inglês, *Local Spin Density Approximation* - aproximação da densidade local do spin) (Jensen, 2016).

Esses funcionais não contêm parâmetros fixados e o funcional da correlação é precisamente conhecido como uma função tabulada da densidade (Jensen, 2016). Eles também podem ser considerados semiempíricos por serem parametrizados como no caso do ω B97X (Chai e Head-Gordon, 2008). No entanto, como o DFT não escala em precisão conforme o aumento do conjunto de bases, por exemplo, e como utiliza a densidade para calcular a energia pode também ser considerado uma categoria à parte.

No entanto, existe essa dificuldade de medir a melhora sistemática dos resultados, pois o funcional da densidade específico não é conhecido. Portanto, para medir a qualidade de um resultado é necessária a comparação dele com dados experimentais ou com métodos de funções de onda de alta qualidade disponíveis (Jensen, 2016).

2.5.1. Hartree-Fock (HF) e Princípio Variacional

O método mais comum de cálculo é o que utiliza o nível de teoria Hartree-Fock, abreviado (HF). Ele consiste em uma aproximação de campo central. Isso significa que o termo de Coulomb de repulsão elétron-elétron é levado em consideração ao integrar o termo de repulsão. Essa integração resulta na média de repulsão, mas não especifica a repulsão por interação (Young e Young, David, 2001). Para resolver esse nível de teoria utiliza-se o Princípio variacional. Esse princípio declara que todas as funções de onda aproximadas possuem energias maiores ou iguais à energia exata do sistema (Jensen, 2016).

Por conta da aproximação do campo central, as energias dos cálculos HF sempre são maiores que a energia exata do sistema e tendem a um valor limite, chamado limite Hartree-Fock se o conjunto de bases é melhorado. Uma das vantagens desse método é que ele quebra o problema dos vários elétrons da equação de Schrödinger em várias equações mais simples de um elétron. Cada equação é resolvida para resultar em uma função de onda de um único elétron, chamada de orbital e a energia chamada de energia de orbital (Young e Young, David, 2001).

Essa definição é conhecida como a aproximação orbital. Ela fragmenta a função de onda global como uma combinação linear das funções de onda individuais de cada elétron. Para encontrar as funções de onda eletrônicas é necessário resolver dois problemas. O problema da troca e da correlação. Os orbitais são descritos por funções matemáticas, as quais precisam ser antissimétricas, isto é, uma deve ser positiva e outra negativa, com respeito às coordenadas eletrônicas.

Isso ocorre, pois elétrons são férmions e possuem um spin fracionário $\frac{1}{2}$. O Princípio de Pauli, diz que dois elétrons não podem possuir todos os números quânticos idênticos, e é uma

consequência dessa necessidade de antissimetria (Jensen, 2016). Para obter essa função de onda antissimétrica pode-se construir os determinantes de Slater (do inglês *Slater Determinants* - (SDs)).

As colunas na matriz (**Figura 8**) que dá origem ao determinante de Slater são, cada uma, uma função de onda para um único elétron, os orbitais, enquanto as coordenadas dos elétrons estão ao longo das linhas (Jensen, 2016). Uma vez obtido o determinante de Slater tem-se as funções de onda monoelétrônicas. A função de onda global é tomada como uma combinação linear de funções de onda monoelétrônicas.

$$\Phi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \cdots & \phi_N(N) \end{vmatrix}$$

Coordenadas dos elétrons

Orbitais

Figura 8 Representação do Determinante de Slater. Adaptado de Jensen, 2016, capítulo 3.2 *Hartree-Fock Theory*.

Os passos para um cálculo Hartree-Fock começam com um chute inicial, para os coeficientes dos spin-orbitais, geralmente utilizando um método semiempírico. Essa função é utilizada para calcular a energia e o novo conjunto de coeficientes dos orbitais, que pode ser usado para obter um novo conjunto e assim por diante.

Esse procedimento continua de forma iterativa até que as energias e os coeficientes dos orbitais mantenham-se constantes de uma iteração para a próxima (**Figura 9**). Quando isso ocorre é dito que o cálculo convergiu. Esse processo iterativo é chamado processo do campo auto consistente (do inglês, *Self-Consistent Field SCF*) (Young e Young, David, 2001). A questão de convergência é baseada no princípio variacional.

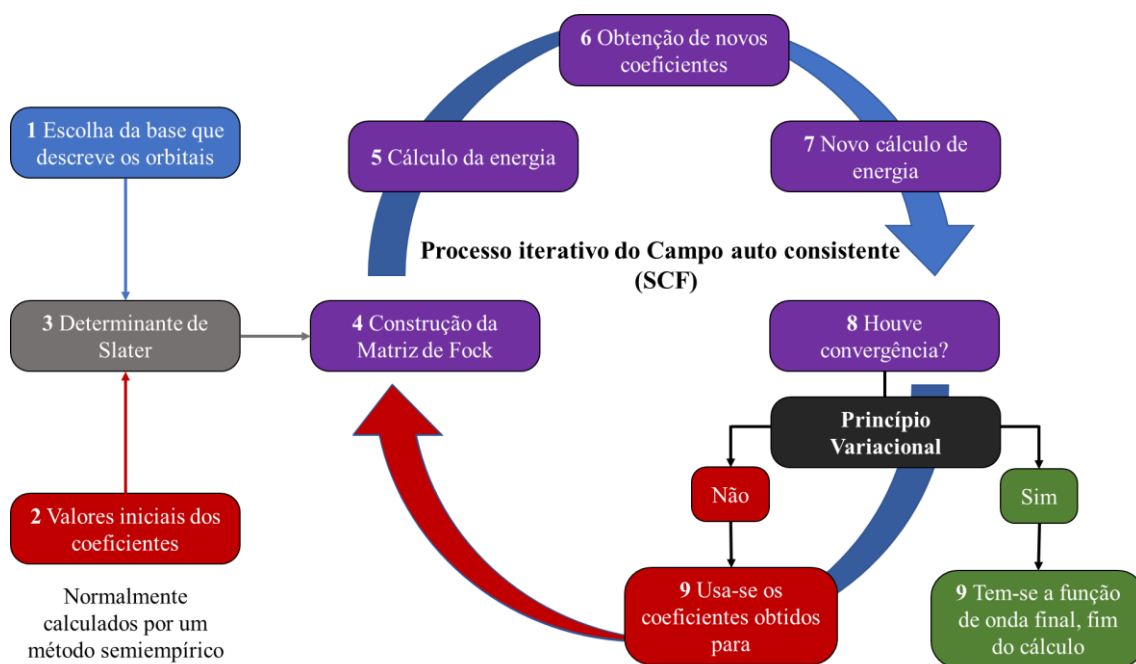


Figura 9 Esquema simplificado do cálculo HF pelo processo iterativo do campo auto consistente. Baseado em Jensen, 2016.

Uma das limitações dos cálculos HF é que eles não incluem a correlação eletrônica específica. Isso significa que o HF leva em consideração apenas a média do efeito de repulsão eletrônica, mas não a repulsão específica de interações elétron-elétron. Dentro da teoria HF a probabilidade de se encontrar um elétron em algum lugar ao redor do átomo é determinada pela distância do núcleo, mas não pela distância de outro elétron (**Figura 10**). Isso não é fisicamente verdade, mas é a consequência da aproximação do campo central, a qual define o HF.

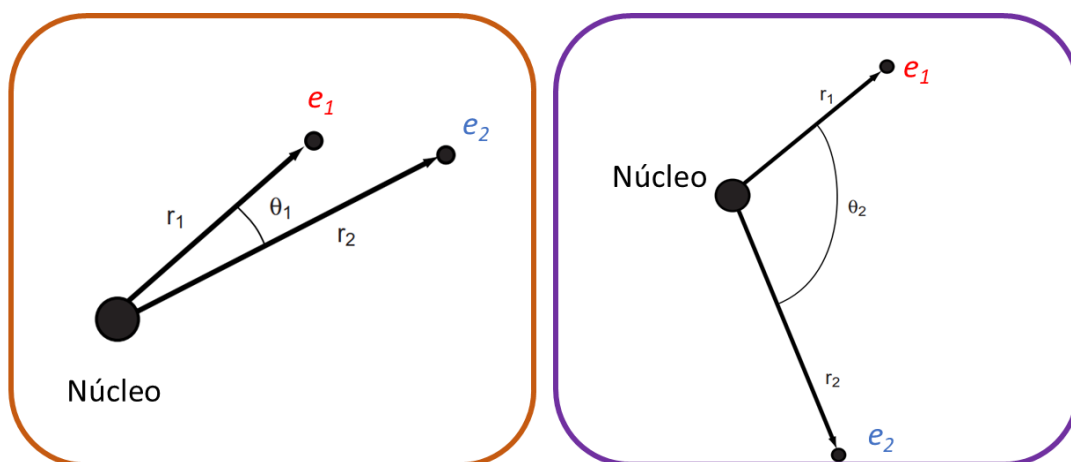


Figura 10 Dois arranjos de elétrons ao redor do núcleo de um átomo possuindo a mesma probabilidade na teoria HF, porém não nos cálculos de correlação. Adaptada de Young e Young, David, 2001

2.5.2. Teoria de perturbação Møller-Plesset

O efeito de correlação pode ser adicionado como uma perturbação da função de onda HF. No mapeamento da função de onda HF em uma formulação de uma teoria de perturbação, o HF se torna uma perturbação de primeira ordem. Então, uma quantidade mínima de correlação é adicionada através de um método MP2 de segunda ordem (Young e Young, David, 2001).

Para aplicar a Teoria de Perturbação (Møller e Plesset, 1934) o Hamiltoniano não perturbado deve ser selecionado. A escolha mais comum para isso é considerar a soma dos operadores de Fock, o que leva à teoria de perturbação *Møller-Plesset* (MP). A soma dos operadores de Fock considera a média das repulsões elétron-elétron duas vezes e a perturbação se torna o valor exato da energia potencial dessa repulsão menos o dobro do operador Fock sobre ela (Jensen, 2016).

Cálculos MP não são variacionais e não é incomum eles resultarem em valores de energia abaixo da energia total. Dependendo da natureza dos sistemas químicos, dois padrões surgem ao utilizar ordens maiores de perturbação. Para alguns sistemas, as energias se tornam sucessivamente mais estabilizadoras, portanto, aproximando-se da energia total ao realizar o cálculo usando MP2, MP3, MP4 e assim sucessivamente. Em outros, o MP2 resultará em uma energia abaixo da energia total exata, o MP3 ficará acima, o MP4 abaixo e assim por diante, apesar de erros se tornarem menores em magnitude com sinais opostos (Young e Young, David, 2001).

No desenvolvimento da teoria de perturbação, foi assumido que soluções para um problema não perturbado, formam um conjunto completo. Ou seja, há um número infinito de funções que é impossível de calcular. A solução de menor energia para um problema sem a perturbação é a própria função HF (Jensen, 2016).

Em cálculos práticos o método MP2, com algumas centenas de funções base, pode ser calculado com um custo similar ou até menor que o requerido para o cálculo da energia HF. O método MP2 geralmente considera 80-90% da energia de correlação e é o método mais econômico para considerar a correlação eletrônica (Jensen, 2016).

Teoria do funcional da densidade (DFT)

A teoria do funcional da densidade (do inglês, DFT – *Density functional Theory*) se tornou muito popular nos últimos anos. Isso é justificado devido a ela possuir um custo computacional bastante inferior em relação a outros métodos, mas ser capaz de fornecer uma precisão similar. Ela foi desenvolvida após os métodos *ab initio* e por conta disso há ainda alguns problemas inexplorados nela, por isso é necessário o teste de precisão do método antes de aplica-lo a sistemas desconhecidos (Young e Young, David, 2001).

A base para o DFT é a prova fornecida por Hohenberg e Kohn de que a energia eletrônica do estado fundamental é completamente determinada pela densidade eletrônica ρ (P. Hohenberg and W. Kohn, 1964). Em outras palavras, existe uma correlação entre a densidade eletrônica de um sistema e a energia dele. A prova intuitiva de porque a densidade completamente define o sistema é dada em função de E. B. Wilson em Löwdin, 1986. Os autores explicam alguns pontos, dentre os quais:

- A integral da densidade define o número de elétrons.
- Regiões de picos da densidade eletrônica definem as posições dos núcleos.
- Altura dos picos define as cargas nucleares correspondentes.

A teoria foi originada com um teorema proposto por Hohenberg e Kohn que declarava essa relação como possível. O teorema original, aplicava-se apenas a encontrar o estado fundamental da energia eletrônica de uma molécula. A aplicação prática dessa teoria foi desenvolvida por Kohn e Sham que formularam um método em estrutura similar ao Hartree-Fock (HF) (**Figura 9**) (Young e Young, David, 2001).

A significância do teorema de Hohenberg-Kohn é perceptível ao compará-la com a abordagem da função de onda dos métodos *ab initio*. Uma função de onda de um sistema eletrônico contém $4N$ variáveis, três espaciais e uma de spin para cada elétron. A densidade eletrônica é o quadrado da função de onda integrada sobre $N - 1$ coordenadas, e cada densidade de spin depende apenas de três coordenadas espaciais, independente do número de elétrons envolvidos. Enquanto a complexidade da função de onda aumenta com o número de elétrons, a densidade eletrônica possui o mesmo número de variáveis, independente do tamanho do sistema (Jensen, 2016).

Nessa formulação os orbitais são expressos como combinações lineares de funções de bases, matematicamente similares aos orbitais obtidos do método HF. Calcula-se um

determinante dessas funções, chamadas orbitais de Kohn-Sham. A densidade eletrônica do determinante desses orbitais é utilizada para computar a energia. Há debates sobre os orbitais de Kohn-Sham, sabe-se que eles não são matematicamente equivalentes aos orbitais HF, no entanto, eles descrevem o comportamento de elétrons em moléculas (Jensen, 2016).

Os autovalores dos orbitais Kohn-Sham não resultam em valores tão próximos das energias obtidas por experimentos foto eletrônicos de espectroscopia. Não tanto quanto os valores obtidos por orbitais HF. Há diversas questões sendo debatidas de como identificar as similaridades e como interpretar as diferenças (Young e Young, David, 2001).

Um funcional da densidade é então utilizado para obter a energia da densidade eletrônica. Um funcional, é uma função de uma função, nesse caso, da densidade eletrônica. A densidade eletrônica exata não é conhecida. Há diversos funcionais disponíveis, isto é, funções que podem tratar essa densidade e esses funcionais possuem vantagens ou desvantagens (Young e Young, David, 2001).

Alguns funcionais foram desenvolvidos de fundamentos da mecânica quântica, outros foram parametrizados por funções de forma a melhor reproduzir dados experimentais. Logo, há versões que são em essência, *ab initio* e versões “semiempíricas” do DFT. Para melhor comparação, os cálculos de DFT possuem uma precisão similar ao MP2 (Young e Young, David, 2001).

2.5.3. O funcional ω B97XD

Uma questão dos métodos DFT convencionais é sua inabilidade para descrever forças dispersivas (como parte das interações de van der Waals) (Klimeš e Michaelides, 2012). Para resolver esses problemas S. Grimme propôs incluir a questão dispersiva através de termos empíricos. A dificuldade da parametrização é que essa correção depende do funcional subjacente da troca e correlação. Esses métodos são denotados com um D/D2/D3 depois do acrônimo DFT, por exemplo, o caso do ω b97xD (Jensen, 2016)

Esse funcional em específico é um modelo posterior ao inicial ω b97X. A tratativa desse funcional segue o trabalho de Grimme e a parametrização é feita utilizando 12 parâmetros que providenciam as partes que faltam para as interações de longo alcance dispersivas de vdW. Além disso uma função de *dumping* é utilizada para evitar divergências entre potenciais de vdW a pequenas distâncias Inter atômicas. Esse funcional foi desenvolvido através de um conjunto de treinamento possui 412 resultados precisos experimentais e teóricos e depois um conjunto

de teste. Vale salientar que esse funcional mostra uma melhora significativa para modelar interações intermoleculares (Chai e Head-Gordon, 2008).

Os autores recomendam a aplicação desse funcional para uso em interações não covalentes. Como o cálculo de interações intermoleculares é o foco desse trabalho, esse funcional foi escolhido. Além disso, esse funcional vem sendo utilizado e validado no grupo de pesquisa em diversas publicações, como mecanismos de cristalização de heterocíclis (Martins *et al.*, 2015) e (Zimmer *et al.*, 2018). Além de em triazenos (Martins *et al.*, 2018), N-fenilamidas (Pagliari *et al.*, 2018), quinolinas (P. Copetti *et al.*, 2020) e mesmo em [2]-rotaxanos (Orlando *et al.*, 2019).

2.5.4. Conjuntos de bases

Métodos *Ab initio* procuram derivar informações ao resolver a equação de Schrödinger sem utilizar parâmetros experimentais. Esses métodos, acabam usando parâmetros experimentais, mas de forma indireta. Há várias formas de se resolver a equação em questão. Qual método usar depende do problema específico que se está resolvendo. Qual variável se quer obter. Normalmente, a escolha do método é baseada na performance dele em relação a dados experimentais. Dessa forma dados experimentais guiam a seleção do método, (Jensen, 2016) diferindo dos métodos semiempíricos em que dados experimentais são utilizados diretamente nos cálculos.

Para se utilizar um método *ab initio* é necessária a introdução de um conjunto de bases (em inglês, *Basis-set*). Um orbital molecular completo é uma função desconhecida, portanto os cálculos *ab initio* não seriam considerados aproximações apenas se o conjunto de bases fosse completo. No entanto, isso não é possível, pois um conjunto de bases completo implica em uma quantidade infinita de funções que seriam usadas para modelar o orbital molecular. Isso não é computacionalmente viável, portanto, é necessário utilizar um conjunto de bases finito (Jensen, 2016).

Quando se usa um conjunto de bases finito, apenas os componentes do orbital molecular ao longo dessas coordenadas podem ser representados. Quanto menor o conjunto de bases, pior é a representação. O tipo das funções também influencia a precisão, de forma que quanto melhor uma única função modela o orbital molecular, menos funções básicas são necessárias para atingir a precisão desejada. O esforço computacional de métodos *ab initio* escala formalmente pelo menos como M^4_{base} , por isso é essencial usar o menor conjunto de bases possível sem comprometer a precisão desejada (Jensen, 2016).

A expansão de orbitais moleculares resulta em integrais de operadores de mecânica quântica em relação a funções bases. A facilidade com que se pode calcular essas integrais acaba dependendo do tipo de função base utilizada. Uma função base pode ser definida como uma função matemática específica. Um conjunto de bases é um conjunto de funções matemáticas o qual contém um conjunto de parâmetros específico (Jensen, 2016).

Há dois tipos de funções bases, também conhecidas como orbitais atômicos, as do tipo gaussianas (do inglês, *Gaussian Type Orbitals – GTOs*) e as do tipo Slater (do inglês *Slater Type Orbitals – STOs*). Apesar de elas, em geral, não serem soluções para a equação de Schrödinger (Jensen, 2016). A solução exata para a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio é um orbital do tipo Slater, uma STO. Conjuntos de bases GTO requerem mais funções primitivas do que conjuntos STO (**Figura 11**). No entanto, as integrais do GTO podem ser computadas de forma analítica, o que é muito mais rápido que integrais numéricas. Dessa forma, o aumento de eficiência é tal que praticamente qualquer precisão pode ser atingida mais rapidamente usando funções GTO (Young e Young, David, 2001).

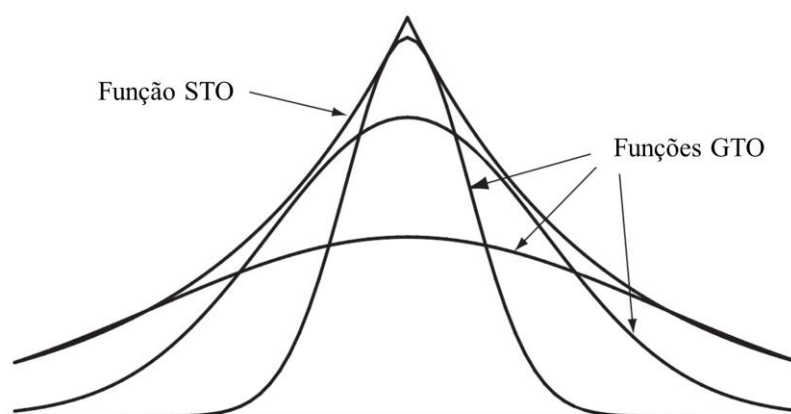


Figura 11 Representação esquemática da diferença entre funções do tipo gaussianas (GTO) e funções do tipo Slater (STO). Adaptada de Young e Young, David, 2001.

A maioria dos cálculos, atualmente, é feita utilizando um conjunto de bases já existente do tipo GTO. Eles são definidos por uma série de notações, definidos em programas de química computacional. Uma família de conjuntos de bases comum é a 3-21G (Gordon *et al.*, 1982). Esse conjunto de bases é o chamado valência dividida (do inglês, *split valence*). Nesse caso, os orbitais mais internos são uma contração de PGTOs (do inglês, *Primitive Gaussian Type Orbitals*).

A parte mais interna dos orbitais de valência é uma contração de dois PGTOs e a parte externa é representada por um PGTO. A designação desse conjunto de bases para o carbono, por exemplo, é [3s,2p]. Essa base possui mais funções de onda de forma que apresenta mais possibilidades de combiná-las para formar os orbitais moleculares, portanto, sendo capaz de melhor descrever os sistemas (Jensen, 2016).

Outro conjunto de bases disponível são as bases de Dunning e colaboradores (Dunning, 1971). Esse conjunto de bases se tornou popular para cálculos considerando a correlação. Os autores mostraram que conjuntos de bases maiores com funções de polarização para altos momentos angulares possuem um efeito maior na precisão de cálculos de correlação do que os cálculos de HF.

Como esse conjunto de bases foi desenvolvido de forma sistemática, diversas propriedades convergem à medida que um conjunto de bases maior é utilizado (Peterson *et al.*, 2003). Dessa forma, esse conjunto é utilizado para tentar prever o que seria um cálculo com conjunto de bases completo (Young e Young, David, 2001).

As bases de Dunning são chamadas consistentes na correlação (do inglês, *correlation-consistent*). A notação comum delas é cc-pVXZ. O termo “cc” significa que é uma base *correlation-consistent* significa que as funções são otimizadas para melhor performance com cálculos de correlação. O “p” significa funções polarizadas são incluídas em todos os átomos. O “VDZ” significa valência *double zeta*, significando que os orbitais de valência são descritos por duas contrações.

Cada aumento no valor de zeta duplica o número mínimo de funções de bases para descrição de cada função de onda. O termo “aug” se aplicado como em “aug-cc-pVDZ” significa que há um aumento da base (funções difusas são incluídas) (Young e Young, David, 2001). As funções difusas são especialmente importantes para descrever os orbitais mais distantes do núcleo, portanto são cruciais em interações intermoleculares em ânions.

As bases de cc-pVXZ consistentemente reduzem erros, tanto em HF quanto na correlação, para cada aumento na qualidade. Em testes de caso observou-se que o conjunto de bases cc-pVDZ resulta em ~65% do total de valência da energia de correlação. O cc-pVTZ ~85%, cc-pVQZ ~93%, cc-pV5Z ~96% e cc-pV6Z ~98%, com reduções similares do erro HF (Jensen, 2016).

Além disso, as bases de Dunning foram construídas com a possibilidade de correção das forças repulsivas dos núcleos, o termo de Coulomb e os efeitos de troca no espaço de valência. Além de correções relativísticas que são possíveis ao se adicionar o termo “pp” na descrição do conjunto de bases (Peterson *et al.*, 2003).

2.5.1. Cálculo das energias de estabilização e Erros de sobreposição de bases

O tipo mais comum de conjuntos de bases para aplicações moleculares é um com funções gaussianas centradas nos núcleos. Esse conjunto de bases modela quase completamente as energias envolvidas se várias funções suficientemente grandes forem utilizadas, mas a redução do erro na energia requer centenas de funções por átomo. Isso acaba limitando o tamanho das moléculas que podem ser estudadas (Jensen, 2016).

Para cálculos com conjuntos de bases *Double-Zeta* ou *Triple-Zeta* os erros em unidades atômicas da energia absoluta são grandes. Esses erros chegam a milhares de kJ mol^{-1} . Como o interesse é em energias relativas, isso não é tão problemático. Dessa forma, o problema é o BSSE e o objetivo é fazer o erro de sobreposição de bases (do inglês, *Basis-set Superposition Error – BSSE*) constante (Jensen, 2016).

O primeiro passo, no cálculo de energias de estabilização, é utilizar o mesmo conjunto de bases. No cálculo de energias de interação a forma mais simples de calcular, por exemplo, em um dímero de água, consiste em calcular a energia do dímero e subtrair a energia dos monômeros isolados **Eq. (1)**.

A distribuição eletrônica em cada molécula no dímero é bastante próxima daquela nos monômeros. No dímero, porém, as funções base de uma molécula podem ajudar a compensar pelo conjunto de bases incompleto da outra molécula e vice-versa. Dessa forma, o dímero acaba apresentando uma energia de estabilização maior (mais negativa, logo mais estável) e a força de ligações de hidrogênio é superestimada, por exemplo. Esse efeito é o BSSE (Jensen, 2016).

Outro detalhe que pode passar despercebido, além do BSSE é o BSIE (do inglês, *Basis set incompleteness error*) o erro de incompletude do conjunto de bases. Isto é, o conjunto de bases não é suficiente para modelar os orbitais moleculares, dessa forma, a energia do sistema fica acima do que deveria. O BSIE se manifesta em geometrias ruins (no caso de otimizações) e representações inadequadas das superfícies de energia, portanto em energias de interação irreais. Ruins em relação a dados experimentais ou a cálculos usando um nível de teoria com conjunto de bases “completo” (Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007).

O BSSE pode ser considerado um erro específico de BSIE, já que um conjunto de bases completo deveria eliminar ambos. O BSSE pode ser considerado como um erro de balanceamento que surge da diferença no número de orbitais utilizados para descrever o dímero (ou conjunto de moléculas em questão) e os respectivos monômeros (Mourik, Van *et al.*, 1998). Esse erro afeta o formato das superfícies de energia potencial, portanto outras propriedades

como frequências vibracionais além das energias de interação são afetadas. Atualmente uma boa precisão química é definida como $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007).

No intuito de corrigir os erros, a inclusão de considerações acerca da correlação eletrônica no cálculo de interações dispersivas entre moléculas é essencial. Uma forma de resolver o BSSE é a chamada correção de contrapeso ou equilíbrio (do inglês *counterpoise correction – CP*) (Boys e Bernardi, 1970). Nesse método o BSSE é estimado como a diferença das energias dos monômeros com o conjunto de bases regular e com o conjunto de bases total para ambos os complexos (Jensen, 2016).

Essa correção utiliza 2 cálculos adicionais para resultar na energia de interação do dímero além do. Suponha o dímero “AB” o qual, ao realizar o cálculo da energia possui o conjunto de orbitais “ab” no qual há um BSSE embutido. Diferente da **Eq. (1)** em que se obtém os conjuntos de orbitais isolados para cada monômero, o BSSE já calcula cada monômero com o conjunto de orbitais do dímero. Para compensar o erro, a energia da molécula “A” isolada é calculada com o conjunto de orbitais “ab” sem que haja os núcleos de “B” presentes. O mesmo é feito com a molécula “B”.

Essas funções localizadas em pontos fixos no espaço sem núcleos envolvidos são chamadas orbitais fantasmas. A energia de ambos os monômeros será mais estabilizadora, por conta desses orbitais fantasmas, pois elas tornam as bases que descrevem os monômeros mais completas. Assim, a correção CP (**Eq. (6)**) pode ser definida como a diferença entre a energia de interação intermolecular do dímero subtraída das energias dos monômeros com seus conjuntos de orbitais individuais “a” e “b” e dos orbitais fantasmas “ab” (Jensen, 2016). Isso fica melhor ilustrado (**Figura 12**) por Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007 em seu dímero de metanol e água.

$$\Delta G(AB)_{CP} = G(AB)_{ab} - G(A)_{ab} - G(B)_{ab} \quad (6)$$

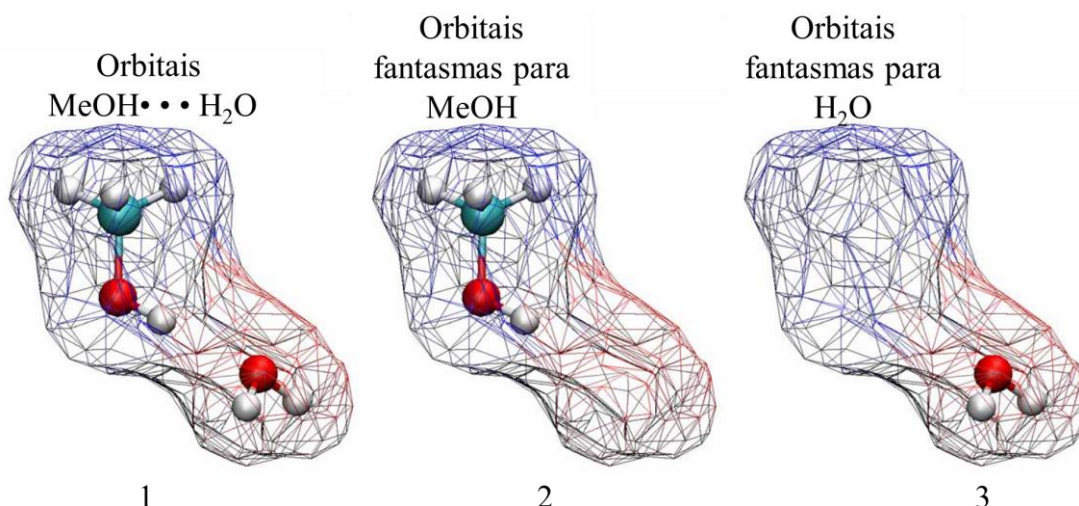


Figura 12 1) orbitais do dímero metanol água representados em fios de forma qualitativa. 2) primeira correção do método CP considerando os orbitais fantasmas para o cálculo da energia do metanol sem a água. 3) segunda correção do CP considerando os orbitais fantasmas para a água sem o metanol. Adaptada de Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A demarcação do cluster supramolecular e as comparações dos diferentes métodos de cálculos aplicadas aos sais de amônio permitiram uma proposta para a compreensão da formação da rede cristalina desses compostos. Essa compreensão possibilitou propor mecanismos de cristalização para os sistemas estudados.

O entendimento das interações intermoleculares em sistemas carregados foi construído sobre os parâmetros de área de contato e energias de interação. Desses parâmetros emergem os parâmetros normalizados que permitiram definir os mecanismos de cristalização (NG/NC e $N_{CG\%}$).

Além disso, a identificação de diferentes perfis energéticos para cada composto foi possível, mostrando que pequenas alterações moleculares resultam em mudanças supramoleculares significativas. Por fim, a proposição de um parâmetro do Quociente de Estabilização (QE) que mostra a razão entre a energia de estabilização e a energia desestabilizadora foi feita.

3.1. Construção do cluster supramolecular

Para iniciar o estudo, o cluster supramolecular do cátion dimetilamônio C1 de **1** foi construído. O cátion amônio (C1) com coordenadas x, y, z foi tomado como molécula central já que é a porção orgânica, portanto de maior interesse. Ao encontrar todos os cátions e ânions que possuem alguma área de contato com o C1 tem-se o cluster supramolecular do cátion central C1 (**Figura 13**). Pode-se ver os dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular em relação ao C1 na **Tabela 1**.

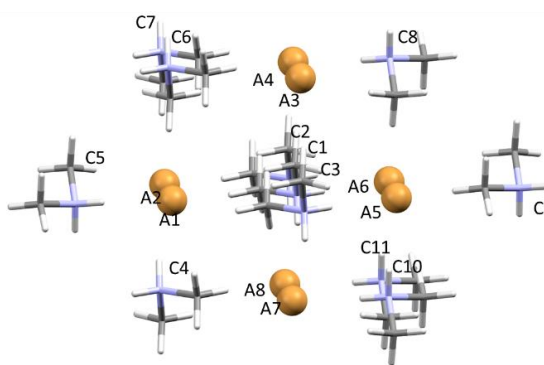


Figura 13 Cluster supramolecular obtido a partir do C1 do composto **1**.

Tabela 1 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto **1**.

Código de simetria	Cátions	Área de contato (Å ²)	Código de simetria	Ânions	Área de contato (Å ²)
x,-1+y,z	C2	13,06	x,-1+y,z	A1	6,92
x,1+y,z	C3	13,06	x,y,z	A2	4,76
1/2-x,1/2-y,1-z	C4	13,40	1-x,-y,1-z	A3	2,77
x,-y,1/2+z	C5	0,49	1-x,1-y,1-z	A4	6,70
1-x,-y,1-z	C6	18,77	x,-y,-1/2+z	A5	4,55
1-x,1-y,1-z	C7	0,85	x,1-y,-1/2+z	A6	7,03
1-x,y,1/2-z	C8	14,26	1/2-x,1/2-y,1-z	A7	7,90
x,-y,-1/2+z	C9	0,49	1/2-x,3/2-y,1-z	A8	1,63
1/2-x,-1/2+y,1/2-z	C10	6,29			
1/2-x,1/2+y,1/2-z	C11	6,29			
	Total	86,96	Total		42,26
Área total do cluster supramolecular de C1					129,22

Em sistemas iônicos há a tendência de se pensar os íons separados devido à alta capacidade de eles serem solvatados em razão de sua alta polaridade. No caso de um solvente suficientemente polar. No entanto, se for considerado o composto **1** ainda em solução, pode-se inferir que os íons e moléculas de solvente formarão interações entre si. Mediante a lenta saída

do solvente durante o processo de evaporação, o par iônico (cátion⋯ânion) mais estável começará a interagir e predominar. Então os íons se “encaixarão” formando a rede cristalina que pode ser interpretada como a interação dos diversos pares cátion⋯ânion mais estáveis.

As interações são inúmeras, o ânion que faz par com seu cátion interage com os outros cátions ao seu redor. Um exemplo disso pode ser observado analisando a rede cristalina do composto **1** deste trabalho (**Figura 14**). Nesse caso, a partir da rede cristalina formada pode-se inferir como os íons estão em solução e a gradual predominância do par mais estável à medida que o solvente evapora.

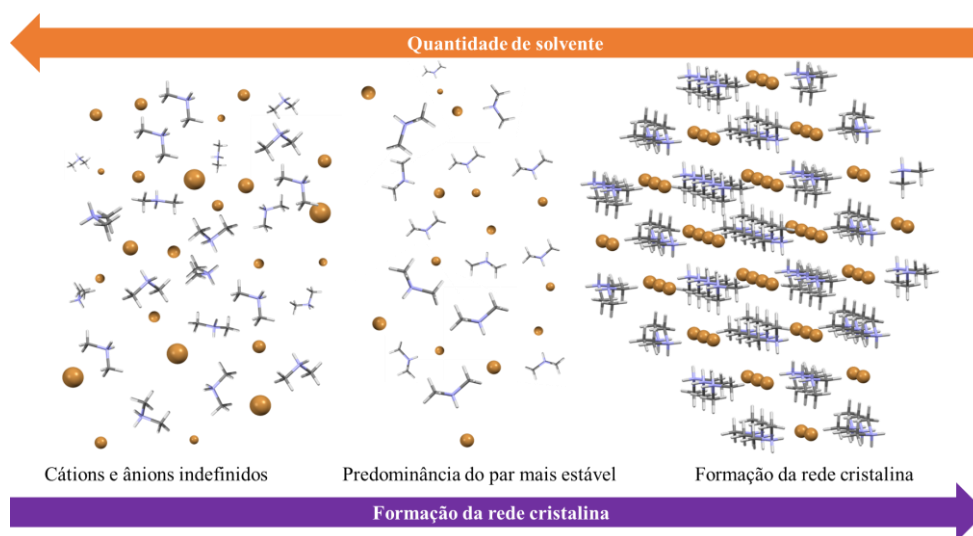


Figura 14 Esquema da cristalização dos sais de amônio (exemplificado por **1**). Inicialmente com cátions e ânions em solução passando a um estágio em que os pares cátion-ânion mais estáveis começam a predominar e finalmente se “encaixam” formando a rede cristalina altamente organizada.

Nesse momento é razoável considerar esse par como uma entidade molecular única altamente polar. É preciso então encontrar qual ânion forma esse par com o C1 central. Notam-se oito ânions brometo na primeira esfera de coordenação de C1 (**Figura 13**). Para determinar o ânion que possui a maior energia de interação, o qual forma esse par com o C1, foram realizados cálculos *single point* usando como *input* o par cátion central C1 e cada um dos ânions pertencentes ao cluster supramolecular do C1. Esse cálculo fornece o valor absoluto em kcal mol⁻¹ da energia eletrônica do sistema, neste caso, de cada par cátion⋯ânion (C1AN).

O par mais estável, com maior valor de energia de estabilização, ou seja, valor mais negativo obtido desse cálculo *single point* é o dímero mais estável. Portanto, infere-se que o ânion desse dímero é o ânion que faz par com o cátion central. Para verificar a diferença

energética desse dímero em relação a seus pares será calculada a diferença de energia desse par em relação aos outros (**Equação(7)**). Esses resultados

Tabela 2) mostram que o par C1A7 é o mais estável.

$$G_{C1\cdots A1} = G(C1\cdots A1) - G(C1\cdots AN) \quad (7)$$

Tabela 2 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero.

Dímero	Cód. de Simetria dos ânions	Área de contato ^a	Energia absoluta ^b	Energia relativa ^c	Distância (N Br) ^d
C1A1	x,-1+y,z	6,92	-1700402,16	18,06	4,320
C1A2	x,y,z	4,76	-1700389,00	31,22	5,182
C1A3	1-x,-y,1-z	2,77	-1700385,09	35,13	5,424
C1A4	1-x,1-y,1-z	6,70	-1700404,05	16,17	4,191
C1A5	x,-y,-1/2+z	4,55	-1700391,32	28,90	4,757
C1A6	x,1-y,-1/2+z	7,03	-1700420,16	0,06	3,284
C1A7	1/2-x,1/2-y,1-z	7,90	-1700420,22	0,00	3,266
C1A8	1/2-x,1.5-y,1-z	1,63	-1700381,59	38,63	5,350

^a Obtida a partir do software ToposPro (Å²); ^b obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); ^c calculadas pela diferença de energias absolutas do dímero C1A7 em relação a cada dímero considerado. ^d distância obtida no Mercury (Å).

Assim o ânion que faz par com o cátion central do composto **1** foi o A7. Vale salientar que o ânion que apresentou uma energia de estabilização próxima foi o A6 e a diferença em relação ao A7 foi bem pequena, apenas 0,06 kcal mol⁻¹. É relevante perceber que o A7 apresenta a maior área de contato com o C1 (7,90 Å²) enquanto o A6 possui (7,03 Å²). A7 também mostra a menor distância em relação ao átomo de nitrogênio (3.266 Å) enquanto o A6 possui (3.284 Å) de distância do nitrogênio do C1.

Percebe-se o quanto esses dois ânions apresentam parâmetros próximos. Os valores de distância em angstroms diferem a partir da terceira casa decimal. Esses valores de distâncias, bem como das áreas de contato, possuem erros embutidos determinados pela qualidade da difração de raios-x e do refinamento dos dados.

No entanto, esses dados de distância são úteis para encontrar qual o ânion correspondente de cada cátion. Além disso, mesmo com valores pequenos de diferença energética o ânion correspondente pode ser encontrado. Daqui em diante, esse ânion será referenciado como A1, para identificá-lo como o ânion que faz par com C1. Portanto, o par C1A7 agora será denominado C1A1.

Encontrado o A1 o cluster supramolecular foi reconstruído no *software* ToposPro para encontrar todos os dímeros de cátions e ânions (CNAN) que possuem uma área de contato com o dímero C1A1. Para tornar a discussão mais efetiva, os pares de íons CNAN serão chamados como DN (dímero N) daqui em diante. Dessa forma, o par C1A1 se torna o D1, o C2A2 o D2 e assim sucessivamente. Assim tem-se o novo cluster supramolecular de pares cátion e ânion formando cada dímero, para o composto **1** (Figura 15).

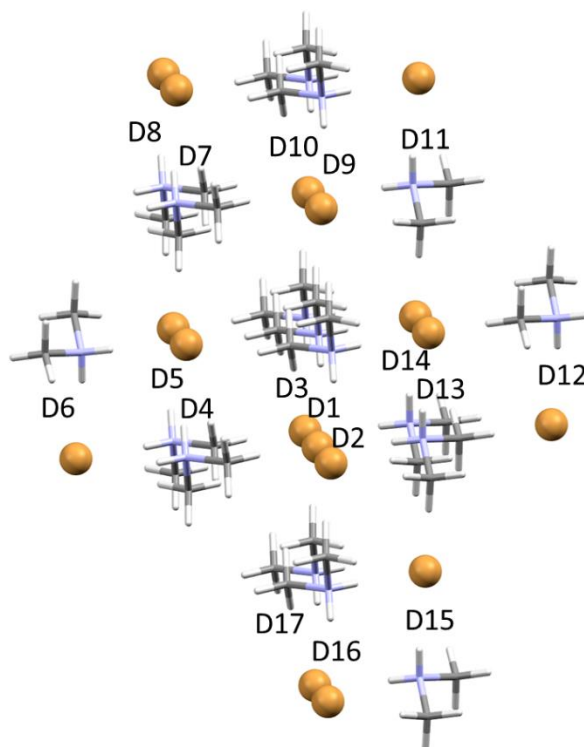


Figura 15 Cluster supramolecular de dímeros do composto **1**.

3.2. Energias de estabilização

Uma vez obtido o cluster supramolecular de dímeros cátion-ânion do composto **1** foram calculadas as energias de estabilização entre os dímeros. Para isso foram realizados cálculos *single-point*, no Gaussian06, no nível de teoria e conjunto de bases ω b97xd/cc-pvDz entre os dímeros que compõe o cluster supramolecular. Na revisão da literatura foi constatado a importância de funcionais que fossem corrigidos para interações dispersivas, principalmente para compostos carregados. O funcional ω b97xd é corrigido para interações dispersivas, por isso foi usado.

Os valores foram obtidos através da diferença entre a energia de estabilização de dois dímeros, isto é, da energia resultante de dois pares subtraído do valor de cada par separado (Eq (1)).

Tabela 3 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros de **1**.

Dímero	Cód. Simetria do cátion	Cód. Simetria do ânion	$C_{D1...DN}^a$	$G_{D1...DN}^b$	$NC_{D1...DN}^c$	$NG_{D1...DN}^d$
D1...D2	x,y,z	1/2-x,1/2-y,1-z	14,69	8,06	1,51	-1,32
D1...D3	x,-1+y,z	1/2-x,-1/2-y,1-z	14,69	8,06	1,51	-1,32
D1...D4	x,1+y,z	1/2-x,1.5-y,1-z	13,86	-26,45	1,42	4,33
D1...D5	1/2-x,-1/2-y,1-z	x,-1+y,z	22,91	-19,74	2,35	3,23
D1...D6	1/2-x,1/2-y,1-z	x,y,z	0,49	5,43	0,05	-0,89
D1...D7	x,-y,1/2+z	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	18,77	4,11	1,93	-0,67
D1...D8	1-x,-y,1-z	1/2+x,-1/2+y,z	0,85	2,89	0,09	-0,47
D1...D9	1-x,1-y,1-z	1/2+x,1/2+y,z	2,77	-5,29	0,28	0,87
D1...D10	1/2+x,-1/2+y,z	1-x,-y,1-z	6,7	-14,03	0,69	2,30
D1...D11	1/2+x,1/2+y,z	1-x,1-y,1-z	14,26	6,37	1,46	-1,04
D1...D12	1-x,y,1/2-z	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	0,49	5,43	0,05	-0,89
D1...D13	x,-y,-1/2+z	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	17,86	-31,34	1,83	5,13
D1...D14	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	x,-y,-1/2+z	17,86	-31,34	1,83	5,13
D1...D15	1/2-x,1/2+y,1/2-z	x,1-y,-1/2+z	0,09	9,43	0,01	-1,54
D1...D16	-x,y,1/2-z	-1/2+x,1/2-y,-1/2+z	6,7	-14,03	0,69	2,30
D1...D17	-1/2+x,-1/2+y,z	-x,-y,1-z	2,77	-5,29	0,28	0,87
Total			155,76	-97,73	16,00	16,00

a área de contato obtida pelo ToposPro (Å²); b energia de estabilização obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); c área de contato normalizada; d energia de estabilização normalizada.

Para uma melhor avaliação dos dados foi elaborado o gráfico de dados normalizados NC e NG (**Figura 16**). No caso deste trabalho, uma pequena modificação foi feita em relação às equações originais proposta por Martins *et al* (**Eqs. (3) e (4)**). Nesse caso, como os dados são em relação a dímeros (pares de cátions e ânions) foi feita uma modificação em que N consiste no número de dímeros que compõem o cluster supramolecular. Vale salientar, que essa modificação não altera em nada o conceito, e apenas foi feita em função das estruturas com que se está trabalhando.

Já foi demonstrado que há uma correlação entre área de contato e energia de estabilização (Martins *et al.*, 2014), porém os pares de dímeros D1...D13, D1...D14, D1...D4 e D1...D16 apresentam uma energia de estabilização mais elevada do que a área de contato. Além disso, diversos dímeros apresentam energias desestabilizadoras (**Figura 16**).

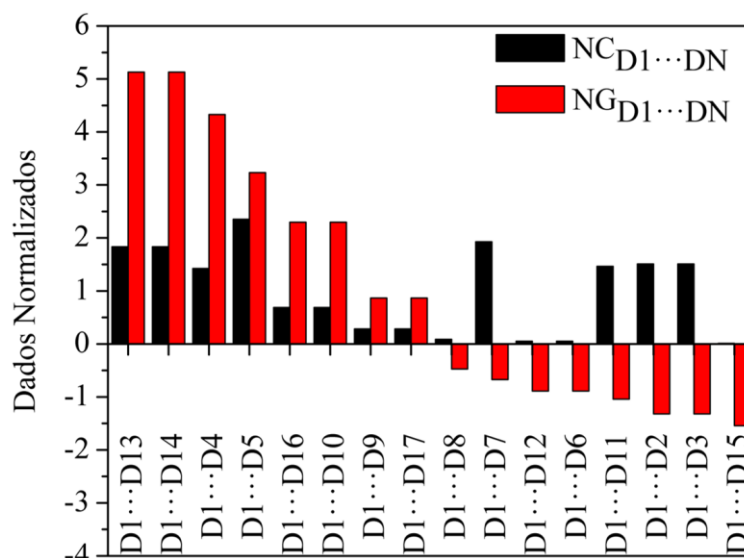


Figura 16 Dados normalizados do composto **1**.

A quebra de correlação linear entre área de contato e energia de estabilização pode ser vista ao criar um gráfico de correlação entre a NG e NC dos dados de **1** (**Figura 17**). Visualmente, percebe-se de imediato que os valores de NG e NC dos dímeros não possuem uma correlação linear e isso se reflete no R de 0,45 obtido para esse gráfico. Esse é um padrão bem diferente do observado por Martins *et al.*, 2014 que encontrou um R de 0,76.

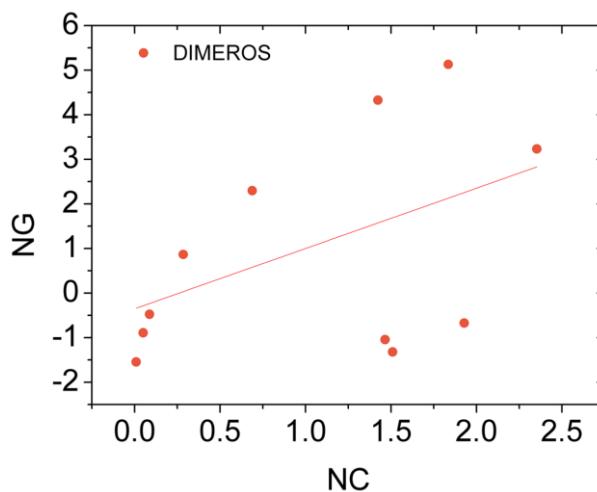


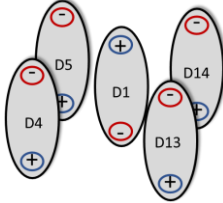
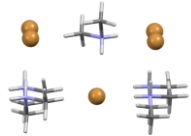
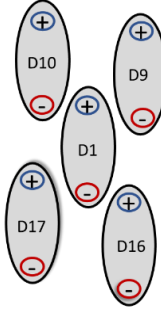
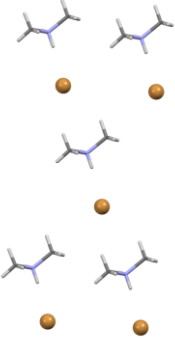
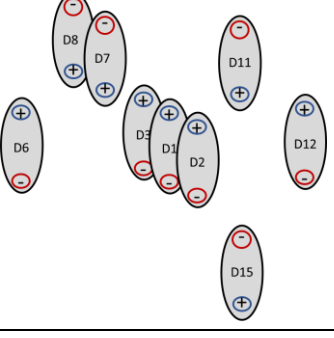
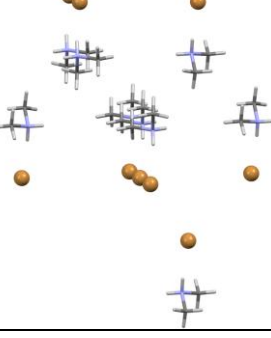
Figura 17 Correlação entre NG e NC de **1**. Equação: $y = 1,3521x - 0,3521$. $R = 0,4537$.

Os valores de interações que apresentam energias desestabilizadoras são altos, chegando a $+9 \text{ kcal mol}^{-1}$ (D1...D15). Como explicar interações tão desestabilizadoras em um cristal estável que existe e que foi difratado? Para responder essas perguntas primeiro é necessário observar que a energia de estabilização total é de $-97 \text{ kcal mol}^{-1}$ (**Tabela 3**). Isso mostra que apesar das

energias desestabilizadoras observadas para alguns dímeros o somatório total é estabilizador. Ou seja, há uma compensação dessas energias desestabilizadoras quando se considera a energia de todo o cluster supramolecular.

Para explicar essas interações intermoleculares desestabilizadoras deve-se considerar o dímero como se fosse um dipolo permanente. Dessa forma, em **1** percebe-se que os dímeros DN que estão com o brometo (polo parcialmente negativo) próximo ao amônio D1 apresentam energias de estabilizadoras, isto é, diminuindo a energia total do sistema. Os dímeros que apresentam o arranjo com cargas iguais mais próximas, possuem energias desestabilizadoras, aumentando a energia total do sistema. Assim, se for observado de forma ilustrativa (**Tabela 4**) pode-se justificar as energias desestabilizadoras para **1**.

Tabela 4 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto **1**.

Dímeros	$G_{D1...DN}^b$	$NG_{D1...DN}^d$	Dímeros simplificados	Dímeros reais
D1...D4	-26,45	4,33		
D1...D5	-19,74	3,23		
D1...D13	-31,34	5,13		
D1...D14	-31,34	5,13		
D1...D9	-5,29	0,87		
D1...D10	-14,03	2,30		
D1...D16	-14,03	2,30		
D1...D17	-5,29	0,87		
D1...D2	8,06	-1,32		
D1...D3	8,06	-1,32		
D1...D6	5,43	-0,89		
D1...D7	4,11	-0,67		
D1...D8	2,89	-0,47		
D1...D11	6,37	-1,04		
D1...D12	5,43	-0,89		
D1...D15	9,43	-1,54		
$\sum (G>0)$	44,35	-8,15		
$\sum (G<0)$	-147,51	24,15		

Percebe-se que além do somatório final de energia do cluster supramolecular de **1** é de $-97 \text{ kcal mol}^{-1}$ (**Tabela 3**), se considerado o somatório apenas dos dímeros que apresentam energia de estabilização negativa, estabilizadora, o somatório é de $-147 \text{ kcal mol}^{-1}$. Se considerado apenas os dímeros que apresentam energias desestabilizadoras, que aumentam a energia total do sistema, o valor delas é de $+44 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Isso mostra que a demarcação do cluster supramolecular é capaz de descrever a estabilidade do sistema enquanto somatório final estabilizador (negativo), refletindo a realidade, isto é, a estabilidade da rede cristalina. Além disso, pela demarcação do cluster supramolecular é possível rastrear as energias estabilizadoras e desestabilizadoras.

O dímero D15 apresenta uma energia desestabilizadora de $+9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Isso pode ser justificado pela baixa polarizabilidade do ânion que apresenta a sua superfície de potencial eletrostática bem homogênea. Assim, a carga quase pontual negativa dele repele a do outro brometo.

Os dímeros D2 e D3 apresentam valores altos de área de contato e energias desestabilizadoras, de forma que sua interação aumenta a energia total do sistema. Isso pode ser explicado devido à proximidade dos íons brometo além da proximidade dos grupamentos metila que se reflete em uma energia desestabilizadora. Esses grupamentos polares próximos com regiões de potencial eletrostático parcialmente positivas justificam a energia de interação intermolecular desestabilizadora, aumentando a energia total do sistema.

3.3. Níveis de teoria e conjuntos de bases

Devido aos dímeros de energia desestabilizadoras que chegavam a $+9 \text{ kcal mol}^{-1}$ no composto **1** foram testados diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases a fim de verificar se havia uma modelagem incorreta das energias de interação entre dímeros de. Portanto, além do nível de teoria que foi utilizado até então neste trabalho e do conjunto de bases cc-pvDz foram feitos outros cálculos modificando tanto nível de teoria quanto conjunto de bases. Primeiro os conjuntos de bases foram modificados saindo da base cc-pvdz para sua versão com funções difusas aug-cc-pvDz, e a versão com mais funções base aug-cc-pvTz. Além disso, foi utilizado o pseudo potencial nos átomos de bromo a fim de investigar se correções relativísticas seriam necessárias já que ele se encontrava na forma de ânion.

Também foram utilizados níveis de teoria distintos do DFT. Para isso usou-se o nível de teoria *ab initio* da teoria de perturbação de MP2. Como o nível de teoria era mais robusto e como seu custo computacional era maior foi utilizada a base cc-pvdz. Por fim, foi usado um

outro nível de teoria *ab initio*, o *Hartree-Fock* o dessa vez com o conjunto de bases 3-21g para estudar se uma base diferente das bases de Dunning resultaria em uma variação brusca. Os diferentes de métodos de cálculo (**Figura 18**) mostraram que há pouca variação nos resultados obtidos entre os diversos níveis de teoria e conjuntos de bases.

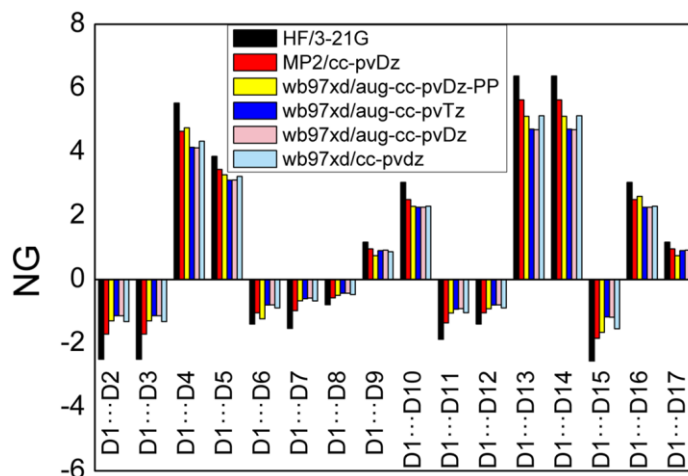


Figura 18 Energias de estabilização normalizadas (NG) para os diversos níveis de teoria e conjuntos de bases.

Todas as energias normalizadas são bastante próximas qualitativamente. Isso indica que há uma convergência entre os diversos níveis de teoria e conjunto de bases e dessa informação pode-se inferir que as energias estão sendo apropriadamente descritas. Isso foi necessário para verificar se haveria uma influência significativa dos conjuntos de bases com e sem as funções difusas no cálculo das energias de interação para os compostos carregados. Bem como se o funcional parametrizado para interações dispersivas de fato modelaria apropriadamente as interações intermoleculares dos compostos carregados.

Conforme mostrado na revisão da literatura as funções difusas são bastante importantes para o cálculo das energias de ânions principalmente. Para decidir com qual nível de teoria prosseguir os estudos foi feita a correlação dos diferentes métodos de cálculo com o nível de teoria MP2 que era o nível de teoria *ab initio* mais alto (**Figura 19**).

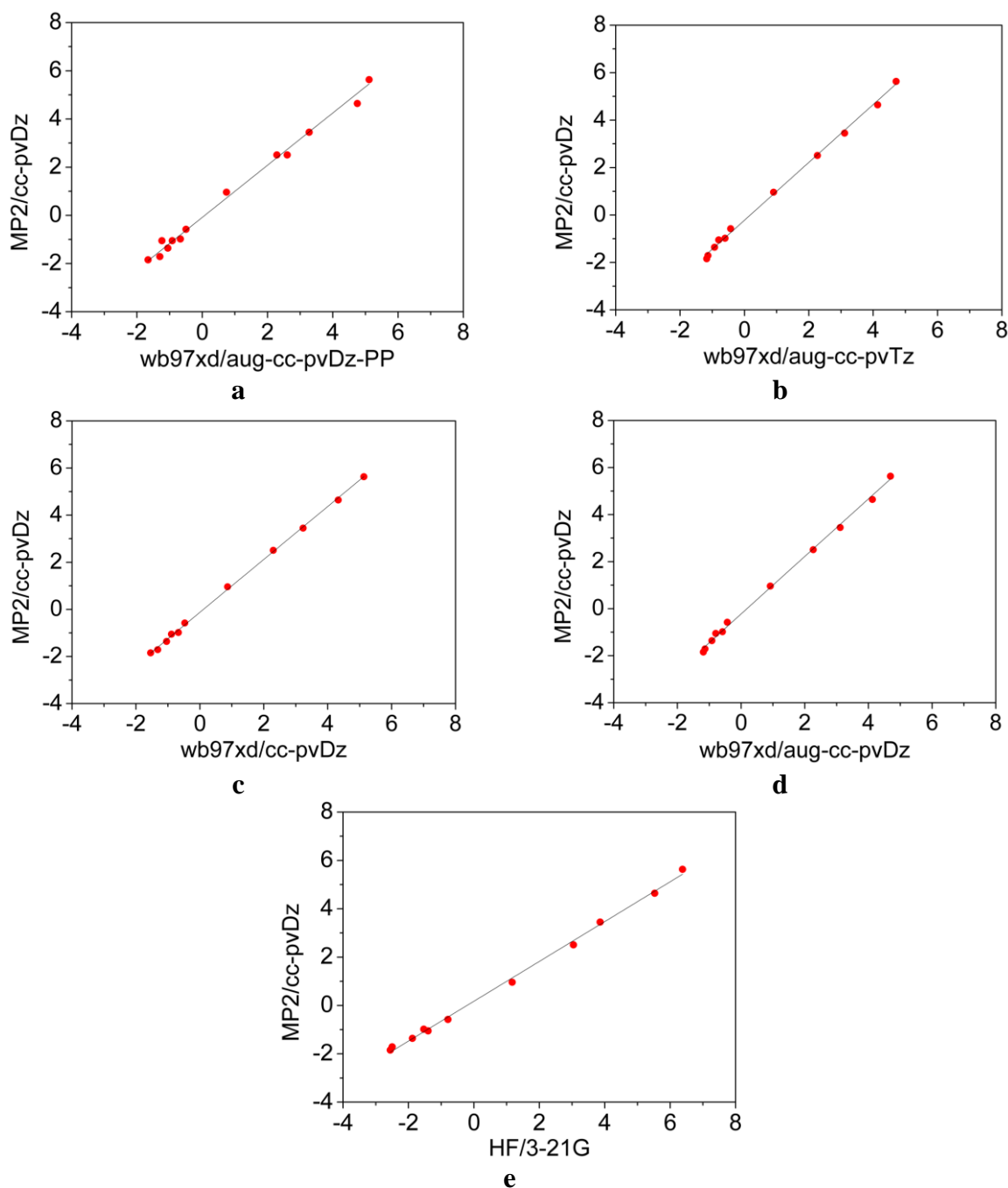


Figura 19 Correlações dos valores de NG dos diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases com o nível de teoria MP2 e conjunto de bases cc-pvDz. a $y = 1,08331x - 0,0833$ $R = 0,99678$ com $R = 0,9968$; b $y = 1,21916x - 0,21916$ com $R = 0,99901$; c $y = 1,22292x - 0,22292$ com $R = 0,99956$ d $y = 1,12272x - 0,12272$ com $R = 0,99903$; e $y = 0,82371x + 0,17629$ $R = 0,99854$.

Os valores de R para cada método (**Tabela 5**) mostram quantitativamente a boa correlação entre os diversos níveis de teoria com o nível de teoria MP2 (**Figura 19**). Percebe-se que o nível de teoria e conjunto de bases que possui maior coeficiente de correlação foi o já

utilizado até então ω b97xd/cc-pvDz. Os resultados das energias de estabilização obtidos para os diferentes métodos, mostram padrões semelhantes (**Tabela A1**).

Tabela 5 Coeficientes de correlação entre os diferentes níveis de teoria e conjuntos de bases com o nível de teoria MP2 e conjunto de bases cc-pvDz.

Nível de teoria e Conjunto de bases	ω b97xd cc-pvDz-PP	HF 3-21G	ω b97xd aug-cc-pvTz	ω b97xd aug-cc-pvDz	ω b97xd cc-pvDz
R	0,99678	0,99854	0,99901	0,99903	0,99956

É possível que essa alta correlação tenha ocorrido devido ao conjunto de bases ser o mesmo. No entanto, isso não é um problema, pois como observado quantitativamente os coeficientes de correlação dos outros métodos também são acima de 0,9 com o método de referência MP2 (**Tabela 5**). Portanto, considerando a maior correlação dímero a dímero com o *ab initio* MP2 o nível de teoria ω b97xd e o conjunto de bases cc-pvDz foram os escolhidos para continuar o estudo. Percebe-se que no caso dos compostos estudados através do funcional em questão e do uso das bases de Dunning o uso das funções difusas não foi tão relevante.

Definido o nível de teoria e conjunto de bases apropriado foi possível avançar no estudo dos outros compostos. O mesmo procedimento foi aplicado a todos os compostos daqui em diante. Primeiro foi construído o cluster supramolecular do cátion, em seguida foi determinado qual ânion é o mais estabilizador, qual faz par com o C1.

Definido o A1 foi construído o cluster supramolecular desse dímero (D1). Foram utilizados os parâmetros geométricos (distância do brometo ao nitrogênio do C1) apenas para encontrar o ânion correspondente a cada cátion. Em seguida, o cálculo de energias de interação entre os dímeros foi feito junto à observação da rede cristalina para compreender as energias de interações intermoleculares.

3.4. Aumentando o caráter orgânico

O composto **2** apresenta um grupamento metila a mais no cátion amônio. O cluster supramolecular de dímeros (**Figura 20**) apresenta N = 18. Um valor similar ao do composto **1**, cujo N = 17. O ânion do composto **2** que faz par com o C1 apresenta um valor de energia de estabilização bastante distinto dos outros (**Tabela A3**). O segundo ânion mais estável depois dele apresenta uma diferença de 15 kcal mol⁻¹.

Vale salientar que novamente o ânion mais estável apresenta a menor distância em relação ao nitrogênio do cátion amônio (**Tabela A3**). Com valor de 3,262 Å (A2) enquanto o A7 apresenta 4,174 Å de distância. No entanto, diferente de **1** (**Tabela 2**) os ânions do composto **2**, apesar de apresentarem a diferença de 15 kcal mol⁻¹ de energia, mostram valores bem similares de área de contato, 7,28 Å² e 7,47 Å² respectivamente. Isso mostra que apenas a área de contato não é um parâmetro confiável para determinar o ânion que faz parte com C1. Esse resultado está em acordo com os resultados obtidos, que mostravam a quebra da correlação linear entre área de contato e energia de estabilização.

Tabela 6 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros do composto **2**.

Dímero	Cód. Simetria do cátion	Cód. Simetria do ânion	C _{M1...MN} ^a	G _{M1...MN} ^b	NC _{M1...MN} ^c	NG _{M1...MN} ^d
D1...D2	x,y,z	-x,-1/2+y,-z	3,46	-3,21	0,37	0,64
D1...D3	x,y,-1+z	-x,-1/2+y,-1-z	3,46	-3,21	0,37	0,64
D1...D4	x,y,1+z	-x,-1/2+y,1-z	22,67	-17,04	2,40	3,41
D1...D5	1-x,1/2+y,-z	1+x,y,z	19,09	1,69	2,02	-0,34
D1...D6	1-x,1/2+y,1-z	1+x,y,1+z	0,25	4,03	0,03	-0,81
D1...D7	x,1+y,z	-x,1/2+y,-z	9,82	-19,65	1,04	3,93
D1...D8	-x,1/2+y,-z	x,y,z	7,47	-13,16	0,79	2,64
D1...D9	-1+x,y,-1+z	-1-x,-1/2+y,-1-z	20,92	0,93	2,21	-0,19
D1...D10	-1+x,y,z	-1-x,-1/2+y,-z	9,82	-19,65	1,04	3,93
D1...D11	-x,-1/2+y,-z	x,-1+y,z	0,25	4,03	0,03	-0,81
D1...D12	x,-1+y,z	-x,-1.5+y,-z	22,67	-17,04	2,40	3,41
D1...D13	1-x,-1/2+y,-z	1+x,-1+y,z	19,09	1,69	2,02	-0,34
D1...D14	1-x,-1/2+y,1-z	1+x,-1+y,1+z	0,16	-1,29	0,02	0,26
D1...D15	2-x,-1/2+y,-z	2+x,-1+y,z	1,18	2,72	0,12	-0,54
D1...D16	2-x,-1/2+y,1-z	2+x,-1+y,1+z	20,92	0,93	2,21	-0,19
D1...D17	1+x,y,z	1-x,-1/2+y,-z	7,47	-13,16	0,79	2,64
D1...D18	1+x,y,1+z	1-x,-1/2+y,1-z	0,16	-1,29	0,02	0,26
D1...D19	2-x,1/2+y,-z	2+x,y,z	1,18	2,74	0,12	-0,55
Total			170,04	-89,92	18,00	18,00

a área de contato obtida pelo ToposPro (Å²); b energia de estabilização obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); c área de contato normalizada; d energia de estabilização normalizada.

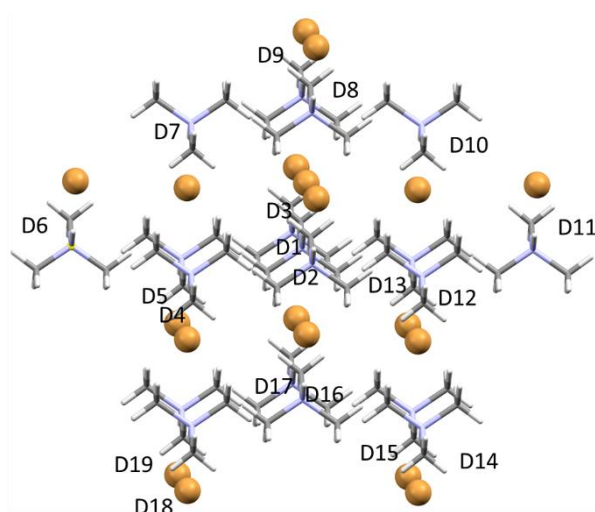


Figura 20 Cluster supramolecular de dímeros do composto **2**.

Os dados de energia de estabilização (**Tabela 6**) se diferenciam em termos de **1** (**Tabela 3**). Em **1** as energias desestabilizadoras chegam a $+9 \text{ kcal mol}^{-1}$ enquanto em **2** as maiores energias desestabilizadoras chegam a $+4 \text{ kcal mol}^{-1}$. A adição do terceiro grupo metila possibilita maior estabilização da carga parcial positiva do nitrogênio por efeito indutivo. Dessa forma, os grupamentos alquilas blindam a carga positiva diminuindo as interações que levam a energias mais desestabilizadoras. Essa é uma situação em que uma pequena modificação molecular gera consequências supramoleculares relevantes.

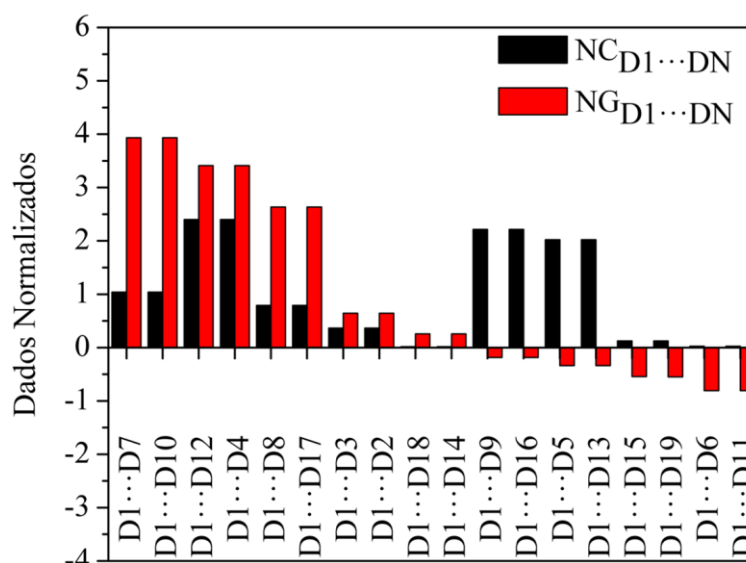


Figura 21 Dados normalizados do composto **2**.

Percebe-se que as energias de interação desestabilizadoras podem ser justificadas ao observar o arranjo dos dímeros de forma simplificada em relação à rede cristalina (**Tabela 7**). Os dímeros que apresentam energias estabilizadoras, logo diminuindo a energia total do sistema, estão arranjados de forma complementar, isto é, o polo negativo (ânion) e um está próximo ao polo positivo do outro (cátion). Da mesma forma os dímeros que apresentam energias desestabilizadoras estão ao com os polos de mesma carga próximos.

Tabela 7 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto 2.

Dímeros	$G_{D1...DN}^b$	$NG_{D1...DN}^d$	Dímeros simplificados	Dímeros reais
D1...D4	-17,04	3,41		
D1...D7	-19,65	3,93		
D1...D8	-13,16	2,64		
D1...D10	-19,65	3,93		
D1...D12	-17,04	3,41		
D1...D17	-13,16	2,64		
D1...D2	-3,21	0,64		
D1...D3	-3,21	0,64		
D1...D14	-1,29	0,26		
D1...D18	-1,29	0,26		
D1...D5	1,69	-0,34		
D1...D6	4,03	-0,81		
D1...D9	0,93	-0,19		
D1...D11	4,03	-0,81		
D1...D13	1,69	-0,34		
D1...D15	2,72	-0,54		
D1...D16	0,93	-0,19		
D1...D19	2,74	-0,55		
$\sum (G > 0)$	18,77	-3,76		
$\sum (G < 0)$	-108,69	21,76		

3.5. Tetrametilamônio

O composto **3** apresentou uma estrutura simétrica em relação à seleção do ânion que faz par com o cátion C1. No cluster supramolecular de C1 (**Tabela A5**) há 4 ânions com energias de estabilização muito próximas, A1, A4, A6 e A7. A1 e A2 apresentam a mesma energia de estabilização enquanto A6 e A7 apresentam diferenças de energias de estabilização na nona e oitava casa decimal, respectivamente, variações que podem ser consideradas insignificantes. A área de contato e distância do nitrogênio são iguais para os 4. Portanto, como diferenciar para definir qual deles deve ser considerado o par de C1?

Pelo próprio critério de energia de estabilização não há como diferenciá-los, no entanto, não é preciso. Devido à alta simetria do cátion tetrametilamônio os 4 ânions podem ser considerados equivalentes, dessa forma, não há problema em selecionar um em detrimento do outro, desde que se escolha um dos quatro. Para construir o cluster supramolecular de dímeros foi escolhido o ânion A7.

O cluster supramolecular de **3** (**Figura 22**) possui $N = 11$, o menor valor de número de pares de dímeros dos modelos investigados até então. Os dados normalizados desse composto (**Figura 23**) mostram um perfil mais próximo do conhecido para moléculas orgânicas neutras, como o encontrado por Pagliari *et al.*, 2018; P. Copetti *et al.*, 2020 e por Orlando *et al.*, 2019 em [2]-rotaxanos.

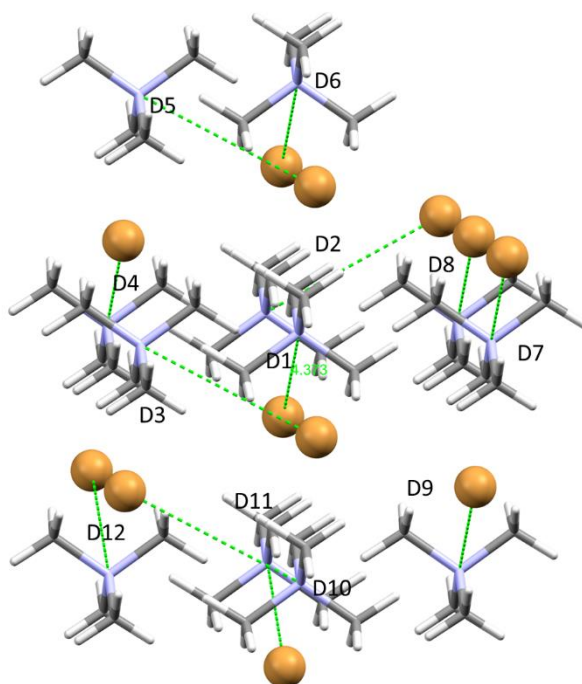


Figura 22 Cluster supramolecular de dímeros do composto **3**. Os pares cátion-ânion estão ligados por linhas verdes para melhor visualização

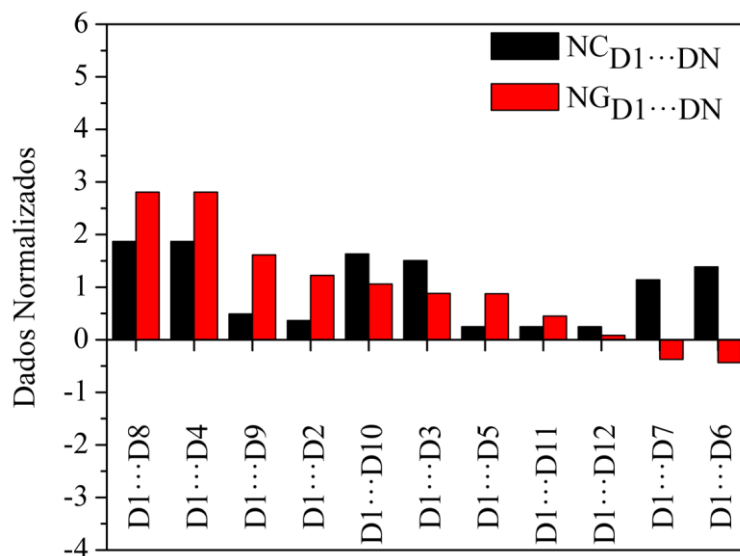


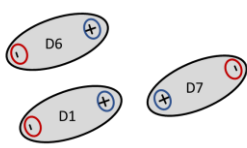
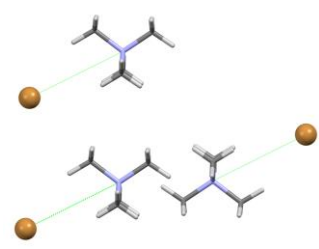
Figura 23 Dados normalizados do composto **3**.

Em relação a **1** e **2** o tetrametilamônio (**3**) apresentou o perfil com energias de interação menos desestabilizadoras. As únicas energias desestabilizadoras encontradas são dos dímeros D6 e D7 (**Tabela A6**). Percebe-se que todos os dímeros, exceto o D6 e D7, apresentam o caráter de complementariedade no qual os polos positivos estão próximos aos negativos (

Tabela 8). Se observados esses dois dímeros são os únicos que os polos de mesma carga se encontram próximos. No entanto, isso é amplamente compensado pelos outros dímeros.

Tabela 8 Representações ilustrativas dos dímeros do cluster supramolecular do composto **3**.

Dímeros	$G_{D1...DN}^b$	$NG_{D1...DN}^d$	Dímero simplificado	Dímero real
D1...D4	-40,75	2,81		
D1...D8	-40,75	2,81		
D1...D9	-23,45	1,62		
D1...D2	-17,79	1,23		
D1...D3	-12,79	0,88		
D1...D5	-12,69	0,87		
D1...D10	-15,39	1,06		

D1...D6	6,31	-0,43		
D1...D7	5,42	-0,37		
$\sum (G > 0)$	11,73	-0,81		
$\sum (G < 0)$	-171,41	11,81		

Percebe-se que com o aumento do caráter orgânico as energias repulsivas diminuem progressivamente. O aumento do número de substituintes metila estabiliza os cátions por efeito indutivo de forma que as repulsões entre cátions diminuem. O perfil se assemelha a curvas que tendem ao gráfico de energias normalizadas de moléculas orgânicas cada vez com menos interações repulsivas (**Figura 24**).

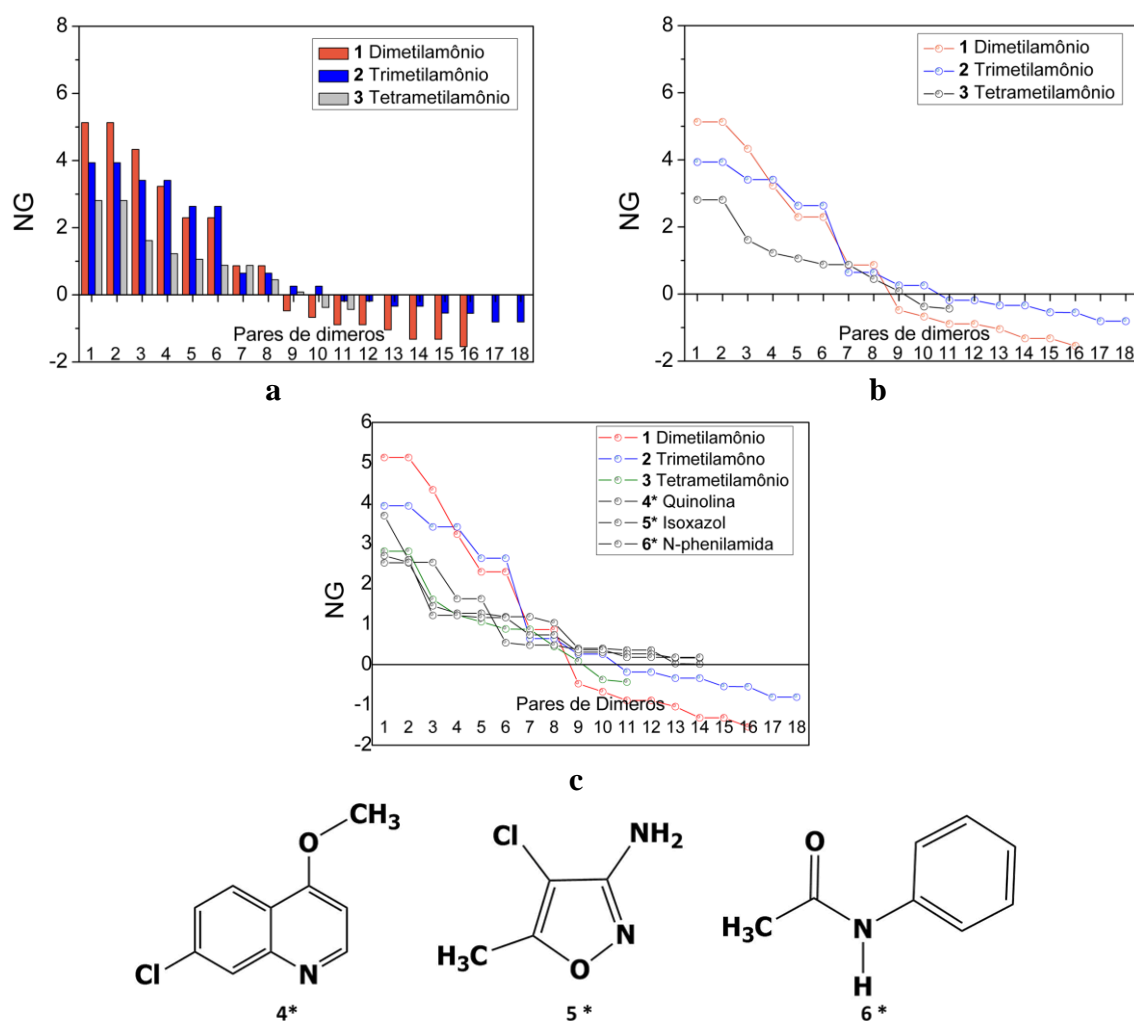


Figura 24 a Gráfico decrescente de NG dos três compostos por par de dímeros em colunas. **b** gráfico em linhas. **c** os três compostos acrescidos de três compostos orgânicos neutros identificados com *.

Para a comparação do perfil orgânico foram adicionados três compostos (**Figura 24c**) contendo nitrogênio de moléculas previamente publicadas. O composto **4*** é uma quinolina (P. Copetti *et al.*, 2020). O composto **5*** é um isoxazol (Martins *et al.*, 2015) e o composto **6*** é uma N-fenilamidas (Pagliari *et al.*, 2018). Percebe-se que os compostos neutros não possuem energias de interação desestabilizadoras. Os cálculos dos compostos **4*** e **6*** foram realizados no mesmo nível de teoria e conjuntos de bases que o presente trabalho. As energias de interação do composto **5*** foram calculadas no nível de teoria MP2 com conjunto de bases cc-pVTz. Apesar da diferença no nível de teoria e conjunto de bases percebe-se que há um perfil similar nos três compostos.

3.6. Quociente de estabilização (QE)

No intuito de observar os dados obtidos de forma sistêmica para identificar padrões que auxiliem no entendimento do design de sais foi calculado o quociente entre as energias repulsivas e atrativas de cada composto (**Tabela 9**). Os dados de percentagem foram calculados a partir dos valores de energias em módulo. O quociente foi calculado como o quociente do somatório da energia de desestabilização (repulsivas) ($\sum (G > 0)$) dividido pelo somatório da energia de estabilização (atrativas) ($\sum (G < 0)$). Valores também em módulo. o Somatório de ambas as energias estabilizadora e desestabilizadora ($\sum G$ total) (é o valor da energia do cluster supramolecular, isto é, a resultante do somatório das energias estabilizadoras ($\sum (G < 0)$) e das desestabilizadoras ($\sum (G > 0)$). O somatório total em módulo ($|\sum G$ (total)|) é o somatório das energias em módulo, ou seja, esse parâmetro verifica o total energético em kcal mol⁻¹ no cluster supramolecular. Esse parâmetro é utilizado para calcular as percentagens de interações.

Tabela 9 Dados de energias dos compostos, somatórios de energia, percentuais e QE.

Composto	N	$\sum (G < 0)^a$	$\sum (G > 0)^a$	$\sum G$ total	$ \sum G ^a$	$\% \sum (G < 0)^b$	$\% \sum (G < 0)^b$	QE ^c
1	17	-147,51	44,35	-97,73	197,29	74,77	25,23	0,34
2	18	-108,69	18,77	-89,92	127,46	85,27	14,73	0,17
3	11	-171,41	11,73	-159,68	183,14	93,60	6,40	0,07

a valor total de energia em módulo envolvida no cluster supramolecular, valores em kcal mol⁻¹. b percentuais calculados em módulo. c razão calculada c Quociente de estabilização resultado da divisão do somatório de energia desestabilizadora e do somatório de energia estabilizadora.

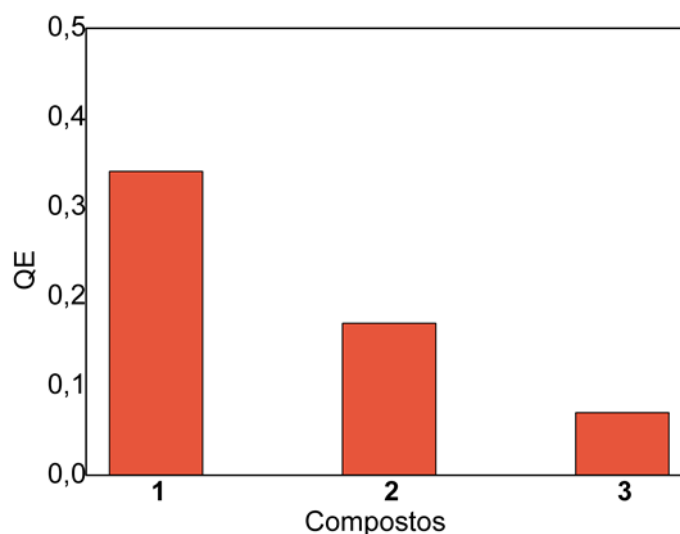


Figura 25 Quociente de estabilização para os três compostos

Percebe-se que as percentagens de interações desestabilizadoras não ultrapassam 26 %. O valor do quociente de estabilização também não ultrapassa 0,34. Devido a forma como esse parâmetro é calculado, nota-se que quanto mais próximo de zero, maior a estabilização do cluster supramolecular.

Se o valor ultrapassar 1, as energias repulsivas estariam superando as atrativas, portanto não seria plausível que houvesse um cristal estável que pudesse ter sido difratado. É importante perceber que o cluster supramolecular demonstra ser uma demarcação válida para o estudo dos sistemas carregados, sendo capaz de fornecer dados de energia discriminados por dímero, permitindo identificar interações repulsivas e atrativas, bem como obter as percentagens específicas das interações.

3.7. Mecanismos de cristalização

A demarcação do cluster supramolecular e a análise dos dados de energia de estabilização e área de contato normalizados – NG e NC respectivamente – permitiram a interpretação de uma possível rota de cristalização dos compostos. Foi possível propor estágios para a formação da rede cristalina. As etapas foram definidas pela diferença no valor da energia normalizada (NG) entre os diversos dímeros, bem como pelos parâmetros de estágio NG/NC e $N_{CG}\%$ e pela posição dos dímeros na rede cristalina.

Assim, o mecanismo de cristalização proposto para **1** (**Figura 26**) consiste na formação do inicial do dímero D1 que se forma em solução, mediante a lenta evaporação do solvente. Esse dímero D1 se agrupa com outros dímeros em duas dimensões. Nesse estágio o NG/NC é de 1,5 mostrando que há uma dominância energética sobre o parâmetro de área de contato. Essa estabilização é explicada pela alta polaridade dos dímeros devido à carga parcial envolvida. O $N_{CG}\%$ é de 80, ou seja, há uma contribuição de energia e área de contato quase da totalidade do cluster supramolecular nesse estágio evidenciando a alta estabilidade desse núcleo.

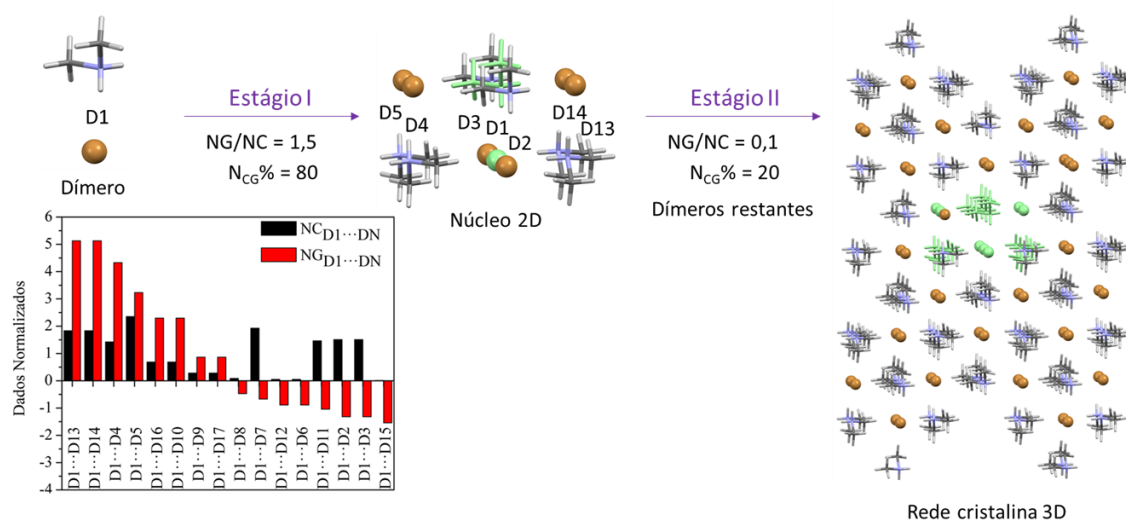


Figura 26 Mecanismo de cristalização proposto para **1**. Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.

O segundo estágio consiste na interação entre os núcleos 2D formados anteriormente. No caso do NG/NC percebe-se que o valor é 0,1 isso evidencia as interações desestabilizadoras envolvidas aproximando o parâmetro de zero devido à forma como o parâmetro é calculado. No entanto, mesmo assim percebe-se que as energias estabilizadoras compensam.

Além disso, as áreas de contato envolvidas são bem maiores também contribuindo para a diminuição do NG/NC. No caso de íons, as possibilidades de organização, sem que existam interações repulsivas são bem mais reduzidas. Pode-se inferir que não houve possibilidade de zerar as interações repulsivas. Dessa forma, elas foram minimizadas.

O mecanismo de cristalização proposto para **2** (**Figura 27**) é bastante similar ao de **1**. Um núcleo 2D é formado no estágio 1 com NG/NC é de 2,4 mostrando novamente que as interações intermoleculares possuem uma alta energia de estabilização envolvida, decorrente das cargas dos íons. O $N_{CG}\%$ nesse estágio é de 79, mostrando que como em **1** a maior parte da cristalização ocorre nesse primeiro estágio. Em seguida esses núcleos 2D se aproximam

formando a rede tridimensional. Apesar de haver a formação de algumas interações repulsivas, a rede cristalina possui uma energia de estabilização atrativa que compensa essa repulsão.

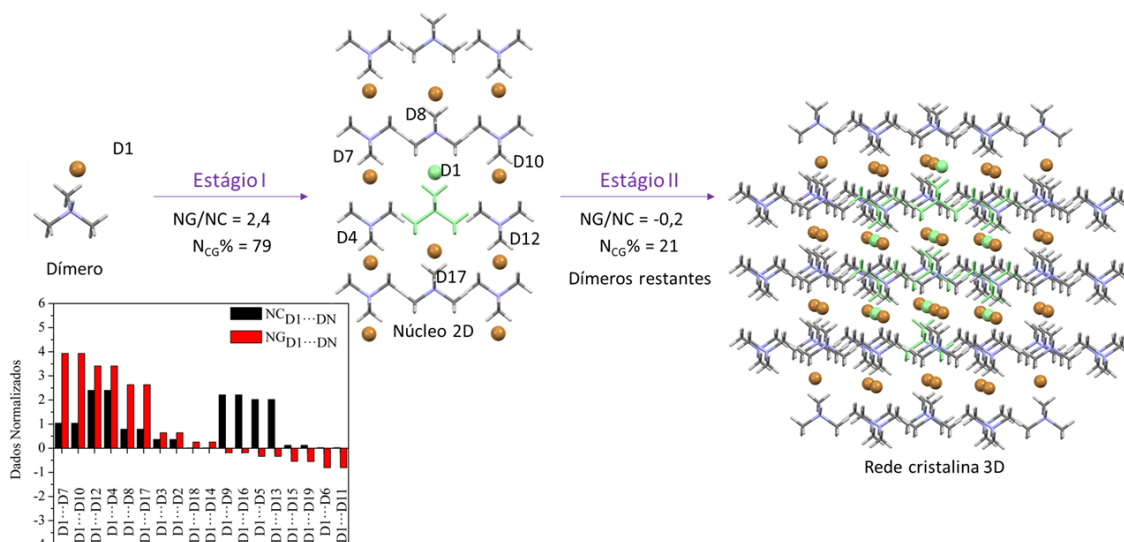


Figura 27 Mecanismo de cristalização proposto para **2**. Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.

Nesse segundo estágio, o parâmetro NG/NC de -0,2 reflete a predominância da área de contato em relação à energia de desestabilizadora. Percebe-se que no caso de **2** esse último estágio de cristalização é mais uma consequência do empacotamento cristalino do que um direcionamento com energias estabilizadoras. Nesse estágio as interações desestabilizadoras aparecem de forma mais pronunciada o que leva o parâmetro a um valor negativo. É importante salientar que isso não significa que a formação da rede cristalina não é favorecida, mas que em relação ao D1 os dímeros restantes do cluster supramolecular, externos ao núcleo 2D, são desestabilizadores.

Dessa forma, deve-se perceber que as interações intermoleculares dos próprios dímeros que compõe o núcleo 2D com os outros dímeros são estabilizadoras e compensam essas interações desestabilizadoras com D1. O $N_{CG}\%$ de 21 mostra que a interação dos núcleos 2D entre si é menos relevante, visto que a maior parte da energia e área de contato incorrem no primeiro estágio.

O mecanismo de cristalização proposto para **3** (**Figura 28**) se diferencia dos demais. Partindo dos dímeros em solução, seu núcleo inicial é um agregado unidimensional (1D). O $N_{CG}\%$ desse núcleo de 3 dímeros é de 43. Isso mostra uma grande estabilidade envolvida na

formação desse núcleo. O NG/NC de 1,5 mostra que há uma dominância energética. Diferenciando do NG/NC de **1** que o valor era de 2,6.

O segundo estágio do mecanismo de cristalização proposto consiste na agregação desses núcleos de forma tridimensional criando a rede cristalina 3D. Nesse estágio, aparecem todos os outros dímeros do cluster supramolecular, dessa forma o $N_{CG}\%$ de 57 reflete a que a maior parte das interações ocorrer nesse segundo estágio. O NG/NC de 0,7 mostra que essas interações com outros núcleos 1D de fato possuem um perfil de maior área de contato do que energia de estabilização. Isso indica que essas interações possuem menor caráter direcionador, isto é, são a consequência do empacotamento cristalino a partir das interações dos núcleos 1D crescendo tridimensionalmente.

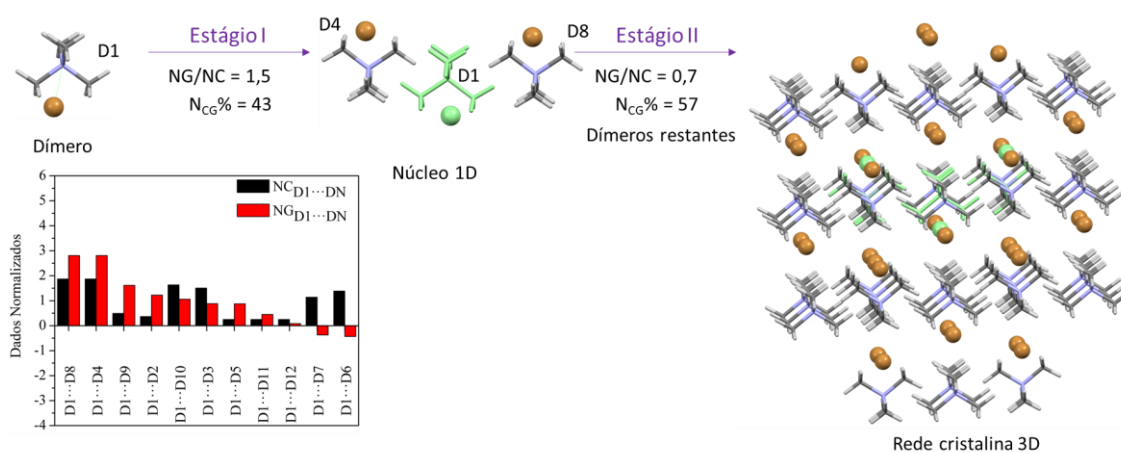


Figura 28 Mecanismo de cristalização proposto para **3**. Dímeros do núcleo anterior coloridos em verde claro.

4. CONCLUSÕES

Através da demarcação do cluster supramolecular e dos cálculos de energia de estabilização dos dímeros foi possível encontrar o ânion que faz par com o cátion central e construir o cluster supramolecular de dímeros (**Figura 29**). Diversos níveis de teoria e conjuntos de bases foram testados e todos mostraram uma convergência em termos das energias de estabilização. Todos os métodos mostraram correlações acima de 0,9. O nível de teoria ω b97xd com conjunto de bases cc-pvDz mostrou a melhor correlação com o MP2 e foi utilizado para todos os cálculos dos compostos.

Com a demarcação utilizada foi possível rastrear as energias de interação desestabilizadoras. O aumento do caráter orgânico do cátion amônio também refletiu na diminuição das interações repulsivas devido à estabilização da carga positiva no cátion. Três

perfis energéticos foram encontrados (**Figura 24**) em que as energias repulsivas diminuiram progressivamente à medida que metilas eram adicionadas à estrutura do cátion.

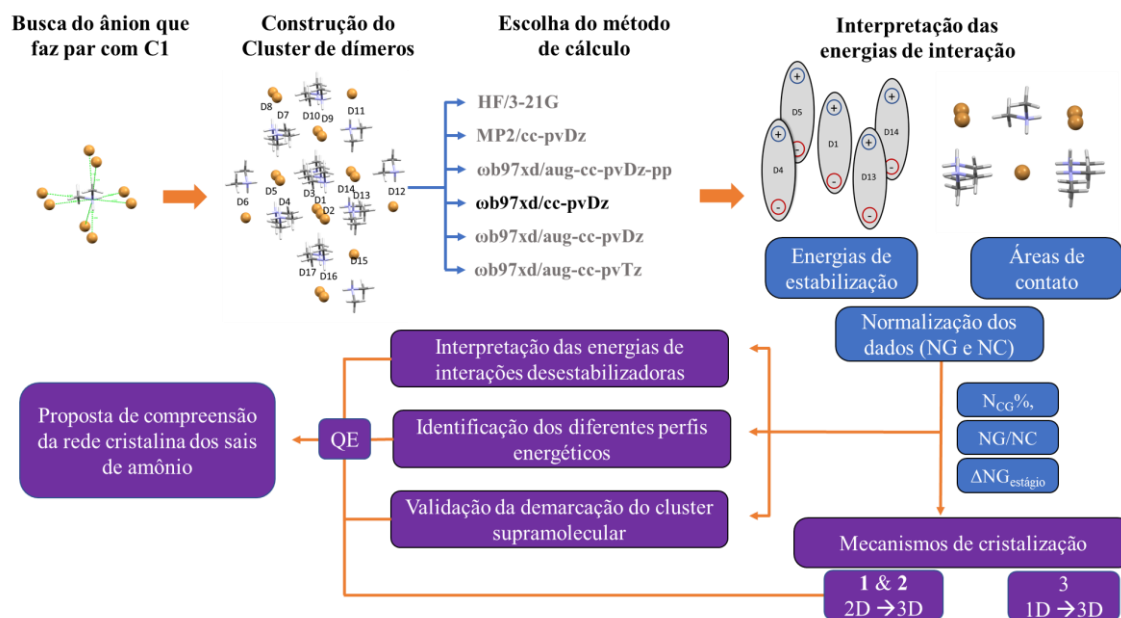


Figura 29 Esquema das análises feitas e conclusões obtidas neste trabalho.

A demarcação do cluster supramolecular como porção mínima do cristal que contém todas as informações em termos de energias de estabilização e áreas de contato foi validada para ser utilizada em compostos orgânicos carregados. Percebeu-se uma justificativa para as interações desestabilizadoras. Os dímeros estavam organizados de forma que polos de mesma carga estavam próximos, gerando uma repulsão. Apesar das interações desestabilizadoras, percebeu-se que as energias estabilizadoras superaram em muito as desestabilizadoras.

Também foi possível propor um parâmetro para avaliar a relação entre as energias atrativas e repulsivas dos compostos. O Quociente de estabilização (QE). Que refletia a maior estabilização dos compostos mediante o aumento do número de substituintes metila no cátion amônio. Por fim, através das análises feitas foi possível propor mecanismos de cristalização.

Os compostos **1** e **2** apresentaram mecanismos em que os dímeros eram formados em solução e na sequência núcleos 2D surgiam e interagiam para formar a rede 3D. Os dímeros do composto **3** formavam núcleos 1D que depois interagem e formavam a rede 3D. Dessa forma, pôde-se propor uma demarcação para a rede cristalina que permitiu inferir uma compreensão da formação dela para os compostos estudados. Compreensão que leva em conta as energias desestabilizadoras e consegue abarcar uma explicação para elas.

5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Considerando os objetivos propostos e os resultados obtidos as seguintes sugestões são apresentadas para a continuidade do trabalho:

- (i) Avançar nos modelos de estudo agregando mais sais de amônio com substituintes alquilas contendo mais carbonos além de outros grupos funcionais. Realizar estudos com sais que possuam nitrogênio sp². Considerar sais mistos em que cátion e ânion são orgânicos e sais em que apenas o ânion seja orgânico. Além disso, posteriormente incorporar modelos com cargas formais maiores que 1.
- (ii) Avaliar como se comporta o Quociente de Estabilização (QE) frente a essa variedade de modelos e buscar uma correlação entre variações na estrutura dos compostos, por exemplo, do ânion ou cátion, e a mudança no QE de forma a compreender melhor as propriedades da rede cristalina e avançar no *design* de compostos carregados.
- (iii) Estudar os modelos selecionados através do NCI plot, software que em sua versão beta atual é capaz de fragmentar as interações intermoleculares em atrativas e repulsivas.
- (iv) Quantificar as curvas de perfis energéticos através de uma expressão algébrica que permita comparar os diferentes perfis e verificar quantitativamente o quanto cada composto apresenta um perfil orgânico ou um perfil iônico.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Dados cristalográficos dos compostos

Os dados de raios-x dos compostos utilizados neste trabalho foram obtidos a partir do *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) usando o software Conquest V 2020.1 CSD V 5.41 (atualizações de novembro de 2019, março de 2020 e maio 2020). Todas as buscas foram feitas com os seguintes filtros: sem restrições nos *refcodes*, sem coordenadas 3D determinadas, sem desordem, sem erros, não polimérico, apenas *single crystal structures* e apenas estruturas orgânicas. A busca pelas estruturas foi feita separadamente desenhando-se o cátion amônio com seus respectivos substituintes sempre com carga positiva (+1) e permitindo que o ânion fosse variado entre os diversos halogênios sempre com carga negativa (-1).

O cátion dimetilamônio foi desenhado nos mesmos parâmetros anteriores. Essa busca retornou 23 estruturas sendo 11 no formato $\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2^+ \text{X}^-$. O cátion trimetilamônio foi

desenhado e a busca foi feita nos mesmos parâmetros. Essa busca retornou 34 estruturas. Apenas 8 estruturas apresentavam unicamente os íons $\text{NH}(\text{CH}_3)_3^+ \text{X}^-$. A busca pelo tetrametilamônio seguiu os mesmos parâmetros e apresentou 87 estruturas, mas apenas 23 possuíam a composição $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+ \text{X}^-$.

Em seguida o serviço de *checkcif* foi utilizado e uma busca manual foi feita em todas as estruturas obtidas buscando principalmente por erros e descartando estruturas que possuíam dados de difração inadequados. Dessa forma a busca foi refinada às estruturas apresentadas com os seguintes números de identificação e *refcodes* 786133 (POSTUM02) (1), 298443 (ZZZGVM01) (2), 1320785 (ZZZUQO03) (3).

6.2. Cálculos de energias de estabilização

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2010). As geometrias moleculares foram obtidas através de dados de difração de Raios-X e cálculos *single point* foram realizados mantendo a posição de todos os átomos. Não foram efetuados cálculos de frequências harmônicas. O método de correção – *counterpoise – de* (Boys e Bernardi, 1970) foram empregado, em todos os cálculos do trabalho, para minimizar o erro de sobreposição do conjunto de bases (*Basis Set Superposition Error – BSSE*) (Kirschner, Sorensen e Bowen, 2007). Para o composto **1** foram realizados cálculos nos diversos níveis de teoria e conjuntos de bases. *Ab initio* sendo HF com conjunto de bases 3-21G e MP2 conjunto de bases cc-pvDz. Em seguida variando os conjuntos de bases para o nível de teoria ωb97xd . As variações dos conjuntos de bases foram cc-pvDz, aug-cc-pvDz, aug-cc-pvTz e aug-cc-pvDz-pp. Essa última com a utilização do pseudo potencial para o íon brometo, para considerar possíveis efeitos relativísticos que poderiam estar presentes devido a ele se encontrar em sua forma aniônica. Para os demais compostos do trabalho foi utilizado o nível de teoria ωb97xd com conjunto de bases cc-pvDz. A energia de estabilização para $\text{D1}\cdots\text{DN}$ foi obtida através dos valores de energia do par de dímeros considerado menos o somatório das energias dos dímeros D1 e DN calculados individualmente.

Todos os cálculos teóricos foram efetuados no cluster computacional do NUQUIMHE (Departamento de Química da UFSM) que possui 104 núcleos, 272 GB de memória RAM, e 11,4 TB de capacidade de disco SAS 600 GB/unidade. Sendo composto por 5 servidores DELL PowerEdge T410 (2 processadores Intel Xeon X5660 2,80 GHz, 24 GB RAM), 1 servidor DELL PowerEdge T420 (2 processadores Intel Xeon E5-2440 2,40 GHz, 24 GB RAM), 4

servidores DELL PowerEdge T430 (1 processador Intel Xeon E5-2630 2,40 GHz, 32 GB RAM).

6.3. Análises da área de contato

Poliedros de Voronoi-Dirichlet (VDP) foram utilizados no software ToposPro (Blatov, Shevchenko e Proserpio, 2014) para a construção do cluster supramolecular. O número de coordenação molecular (N) foi encontrado para cada cluster. A face dos VDP foi considerada um conjunto de faces VDP atômicas correspondentes aos contatos adjacentes entre os átomos de dois dímeros. A partir disso, foi estabelecido que a área da face de uma VDP corresponde a interações $D_1 \cdots D_N$ e o parâmetro considerado concedido pelo software foi a área (em Å^2) em contato entre os dímeros que compõem o par de dímeros considerado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- aminium ions. *In: IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2008. v. 1307p. 2014.
- ASHTON, P. R. *et al.* Pseudorotaxanes Formed Between Secondary Dialkylammonium Salts and Crown Ethers. **Chemistry - A European Journal**, v. 2, n. 6, p. 709–728, jun. 1996.
- BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO, D. M. Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 7, p. 3576–3586, 2 jul. 2014.
- BLIGNAUT, J.; LEMMERER, A. An investigation to elucidate the factors dictating the crystal structure of seven ammonium carboxylate molecular salts. **Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications**, v. 74, n. 5, p. 580–586, 1 maio 2018.
- BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 23 out. 1970.
- CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615, 2008.
- CHAPTER, T.; SEEN, S. S.; THE, B. W. Biological Supermolecules — Learning from Nature. *In: Supramolecular Chemistry — Fundamentals and Applications*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. p. 175–203.
- COMPILLED BY A.D. MCNAUGHT AND A. WILKINSON. salt. *In: IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2014. p. 5447.
- CRAM, D. J. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 8, p. 1009–1020, ago. 1988.
- 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, nov. 1995.
- Cryptic crystallography. **Nature Materials**, v. 1, n. 2, p. 77–79, out. 2002.

- Crystal Engineering: A Holistic View. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 44, p. 8342–8356, 12 nov. 2007.
- DUNNING, T. H. Gaussian Basis Functions for Use in Molecular Calculations. III. Contraction of (10s6p) Atomic Basis Sets for the First-Row Atoms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 55, n. 2, p. 716–723, 15 jul. 1971.
- FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09, Revision C.01**. Wallingford, CT: Gaussian, Inc, 2010.
- GAO, H.; SHREEVE, J. M. Azole-Based Energetic Salts. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 7377–7436, 9 nov. 2011.
- GORDON, M. S. *et al.* Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 10, p. 2797–2803, maio 1982.
- GOSPODINOV, I. *et al.* Midway between Energetic Molecular Crystals and High-Density Energetic Salts: Crystal Engineering with Hydrogen Bonded Chains of Polynitro Bipyrazoles. **Crystal Growth & Design**, v. 20, n. 2, p. 755–764, 5 fev. 2020.
- 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.
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 3. ed. [s.l.] Wiley, 2016. v. 15
- KIRSCHNER, K. N.; SORENSEN, J. B.; BOWEN, J. P. Calculating Interaction Energies Using First Principle Theories: Consideration of Basis Set Superposition Error and Fragment Relaxation. **Journal of Chemical Education**, v. 84, n. 7, p. 1225, jul. 2007.
- KLAPÖTKE, T. M.; SABATÉ, C. M. Bistetrazoles: Nitrogen-Rich, High-Performing, Insensitive Energetic Compounds. **Chemistry of Materials**, v. 20, n. 11, p. 3629–3637, jun. 2008.
- KLIMEŠ, J.; MICHAELIDES, A. Perspective: Advances and challenges in treating van der Waals dispersion forces in density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 137, n. 12, p. 120901, 28 set. 2012.
- LEHN, J. -M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89–112, 1988.
- LEHN, J. M. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 2, p. 151–160, 2007.
- Perspectives in chemistry - Steps towards complex matter. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, n. 10, p. 2836–2850, 2013.
- LESTEL, L.; TKATCHENKO, I. Chemical Pathways: 150 Years of Evolution of Chemistry. **Chemistry - A European Journal**, v. 13, n. 19, p. 5322–5325, 25 jun. 2007.
- LÖWDIN, P.-O. On the state of the art of quantum chemistry. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 1651–1683, maio 1986.
- MARTINS, M. *et al.* Synthesis, Crystal Structure, and Supramolecular Understanding of 1,3,5-Tris(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenes. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 22, 22 dez. 2017.
- 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. 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.
- MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical Review**, v. 46, n. 7, p. 618–622, 1 out. 1934.

- MOURIK, T. VAN *et al.* The Effect of Basis Set Superposition Error (BSSE) on the Convergence of Molecular Properties Calculated with the Correlation Consistent Basis Sets. *In: Advances in Quantum Chemistry*. [s.l.: s.n.]. v. 31p. 105–135.
- ORLANDO, T. *et al.* Crystallization Mechanisms Applied to Understand the Crystal Formation of Rotaxanes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 21, p. 3451–3463, 10 jun. 2019.
- P. COPETTI, J. P. *et al.* Substituent effects on the crystallization mechanisms of 7-chloro-4-substituted-quinolines. **CrystEngComm**, 2020.
- P. HOHENBERG AND W. KOHN. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, dez. 1964.
- 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, 31 out. 2018.
- PAN, L. *et al.* Quaternary ammonium salt as alkylation agent in three-component reactions for the synthesis of benzothiazoles in water. **RSC Adv.**, v. 4, n. 53, p. 27775–27779, 2014.
- PEDERSEN, C. J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 8, p. 1021–1027, ago. 1988.
- PETERSON, K. A. *et al.* Systematically convergent basis sets with relativistic pseudopotentials. II. Small-core pseudopotentials and correlation consistent basis sets for the post- d group 16–18 elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 21, p. 11113–11123, dez. 2003.
- SALBEGO, P. R. S. Similaridade De Estruturas Supramoleculares Em Cristais Orgânicos: Proposta De Índices Quantitativos. p. 305, 2018.
- SPITALERI, A. *et al.* A ^1H NMR study of crystal nucleation in solution. **CrystEngComm**, v. 6, n. 80, p. 489, 2004.
- STEED, J. W.; TURNER, D. R.; WALLACE, K. J. **Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry**. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- TIAN, B. *et al.* Relationship between the crystal packing and impact sensitivity of energetic materials. **CrystEngComm**, v. 20, n. 6, p. 837–848, 2018.
- TILBORG, A.; NORBERG, B.; WOUTERS, J. Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 74, p. 411–426, mar. 2014.
- TWUM, K. *et al.* Host – Guest Interactions of Sodiumsulfonatomethylenesorcinarene and Quaternary Ammonium Halides: An Experimental – Computational Analysis of the Guest Inclusion Properties. 2020.
- YOUNG, D.; YOUNG, & DAVID. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. [s.l.: s.n.]. v. 9
- YOUSEF, M. A. E.; VANGALA, V. R. Pharmaceutical Cocrystals: Molecules, Crystals, Formulations, Medicines. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 12, p. 7420–7438, 4 dez. 2019.
- 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.

8. ANEXOS

Tabela A1 Dados de energia de estabilização obtidos nos diversos níveis de teoria e conjuntos de base testados para o composto **1**.

Dímeros	ωb97xd aug-cc-pvDz-pp		HF 3-21G		MP2 cc-pvDz	
	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d
D1...D2	7,34	-1,30	11,35	-2,50	9,11	-1,71
D1...D3	7,34	-1,30	11,35	-2,50	9,11	-1,71
D1...D4	-26,85	4,75	-25,08	5,53	-24,70	4,64
D1...D5	-18,52	3,28	-17,51	3,86	-18,36	3,45
D1...D6	6,97	-1,23	6,34	-1,40	5,59	-1,05
D1...D7	3,79	-0,67	6,96	-1,53	5,22	-0,98
D1...D8	2,82	-0,50	3,61	-0,79	3,08	-0,58
D1...D9	-4,20	0,74	-5,31	1,17	-5,11	0,96
D1...D10	-12,93	2,29	-13,80	3,04	-13,35	2,51
D1...D11	5,96	-1,05	8,53	-1,88	7,23	-1,36
D1...D12	5,19	-0,92	6,34	-1,40	5,59	-1,05
D1...D13	-28,90	5,11	-28,94	6,38	-29,96	5,63
D1...D14	-28,90	5,11	-28,94	6,38	-29,96	5,63
D1...D15	9,39	-1,66	11,60	-2,56	9,82	-1,85
D1...D16	-14,72	2,60	-13,80	3,04	-13,35	2,51
D1...D17	-4,20	0,74	-5,31	1,17	-5,11	0,96
Total	-90,42	16,00	-72,60	16,00	-85,14	16,00

^b energia de estabilização obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); ^d energia de estabilização normalizada (NG).

Tabela A1 (continuação) Dados de energia de estabilização obtidos nos diversos níveis de teoria e conjuntos de base testados para o composto **1**.

Dímeros	ωb97xd aug-cc-pvTz		ωb97xd aug-cc-pvDz		ωb97xd cc-pvDz	
	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d	G _{MI...MN} ^b	NG _{MI...MN} ^d
D1...D2	7,38	-1,14	7,44	-1,14	8,06	-1,32
D1...D3	7,38	-1,14	7,44	-1,14	8,06	-1,32
D1...D4	-26,87	4,14	-27,01	4,12	-26,45	4,33
D1...D5	-20,18	3,11	-20,38	3,11	-19,74	3,23
D1...D6	5,20	-0,80	5,23	-0,80	5,43	-0,89
D1...D7	3,91	-0,60	3,83	-0,59	4,11	-0,67
D1...D8	2,79	-0,43	2,84	-0,43	2,89	-0,47
D1...D9	-5,87	0,90	-6,02	0,92	-5,29	0,87
D1...D10	-14,70	2,27	-14,84	2,27	-14,03	2,30
D1...D11	6,04	-0,93	6,01	-0,92	6,37	-1,04
D1...D12	5,20	-0,80	5,23	-0,80	5,43	-0,89
D1...D13	-30,58	4,71	-30,74	4,69	-31,34	5,13
D1...D14	-30,58	4,71	-30,73	4,69	-31,34	5,13
D1...D15	7,63	-1,18	7,77	-1,19	9,43	-1,54
D1...D16	-14,70	2,27	-14,84	2,27	-14,03	2,30
D1...D17	-5,87	0,90	-6,02	0,92	-5,29	0,87
Total	-103,83	16,00	-104,78	16,00	-97,73	16,00

^b energia de estabilização obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); ^d energia de estabilização normalizada.

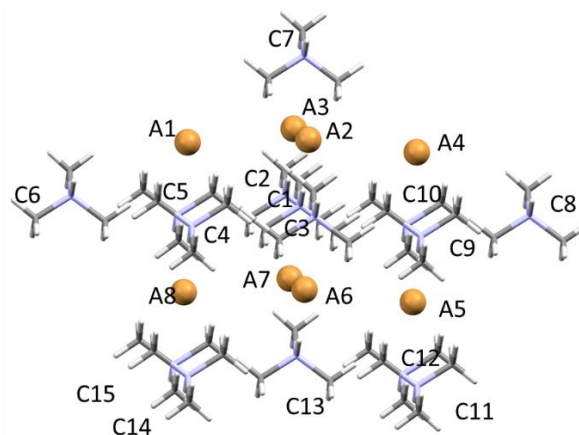


Figura A1 Cluster supramolecular C1 do composto **2**.

Tabela A2 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto **2**.

Código de simetria	Cátions	Área de contato (Å ²)	Código de simetria	Ânions	Área de contato (Å ²)
x,y,-1+z	C1C2	0,09	x,y,z	C1A1	4,91
x,y,1+z	C1C3	0,09	-x,-1/2+y,-z	C1A2	7,28
1-x,1/2+y,-z	C1C4	14,82	-x,-1/2+y,1-z	C1A3	3,38
1-x,1/2+y,1-z	C1C5	19,09	x,-1+y,z	C1A4	4,91
x,1+y,z	C1C6	0,25	1+x,-1+y,z	C1A5	3,93
-1+x,y,z	C1C7	15,31	1-x,-1/2+y,-z	C1A6	5,61
x,-1+y,z	C1C8	0,25	1-x,-1/2+y,1-z	C1A7	7,47
1-x,-1/2+y,-z	C1C9	14,82	1+x,y,z	C1A8	3,93
1-x,-1/2+y,1-z	C1C10	19,09			
2-x,-1/2+y,-z	C1C11	0,16			
2-x,-1/2+y,1-z	C1C12	1,18			
1+x,y,z	C1C13	15,31			
2-x,1/2+y,-z	C1C14	0,16			
2-x,1/2+y,1-z	C1C15	1,18			
x,y,-1+z	C1C2	0,09			
Total		101,80	Total		41,42
Área total do cluster supramolecular de C1					143,22

Tabela A3 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero do composto **2**.

Dímero	Área de contato ^a	Energia absoluta ^b	Energia relativa ^c	Distância (N Br) ^d
C1A1	4,91	-1725032,7	24,3	4,508
C1A2	7,28	-1725056,9	0,0	3,262
C1A3	3,38	-1725022,8	34,2	5,209
C1A4	4,91	-1725032,7	24,3	4,508
C1A5	3,93	-1725023,0	33,9	5,195
C1A6	5,61	-1725032,6	24,4	4,536
C1A7	7,47	-1725041,2	15,7	4,174
C1A8	3,93	-1725023,0	33,9	5,195

^a Obtida a partir do software ToposPro (Å²); ^b obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); ^c calculadas pela diferença de energias absolutas do dímero C1A7 em relação a cada dímero considerado. ^d distância obtida no Mercury (Å).

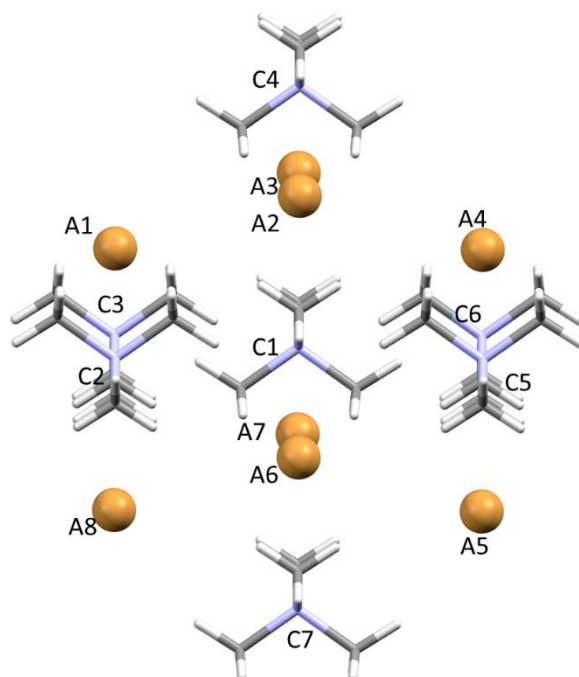


Figura A2 Cluster supramolecular do composto **3**.

Tabela A4 Dados de área de contato de cada íon do cluster supramolecular com o cátion central (C1) do composto **3**.

Código de simetria	Cátions	Área de contato (Å ²)	Código de simetria	Ânions	Área de contato (Å ²)
1/2-y,x,z	C1C2	19,10	x,y,z	C1A1	6,1
1/2-y,1+x,z	C1C3	19,10	-1/2+x,-y,-z	C1A2	4,13
x,y,-1+z	C1C4	19,09	-1/2+x,1-y,-z	C1A3	4,13
-1/2-y,x,z	C1C5	19,10	-1+x,y,z	C1A4	6,1
-1/2-y,1+x,z	C1C6	19,10	-1+x,y,1+z	C1A5	4,13
x,y,1+z	C1C7	19,09	-1/2+x,-y,1-z	C1A6	6,1
			-1/2+x,1-y,1-z	C1A7	6,1
			x,y,1+z	C1A8	4,13
	Total	114,58	Total		40,92
Área total do cluster supramolecular de C1			155,50		

Tabela A5 Áreas de contato, energias de estabilização absolutas e relativas a cada dímero e distância entre o nitrogênio e o brometo de cada dímero do composto **3**.

Dímero	Área de contato ^a	Energia absoluta ^b	Energia relativa ^c	Distância (N Br) ^d
C1A1	6,1	-1749675,80	0,000000000	4,373
C1A2	4,13	-1749661,51	14,293493745	5,160
C1A3	4,13	-1749661,51	14,293493739	5,160
C1A4	6,1	-1749675,80	0,000000000	4,373
C1A5	4,13	-1749661,51	14,293493745	5,160
C1A6	6,1	-1749675,80	0,000000006	4,373
C1A7	6,1	-1749675,80	0,000000012	4,373
C1A8	4,13	-1749661,51	14,293493745	5,160

^a Obtida a partir do software ToposPro (Å²); ^b obtida pelo Gaussian06 (kcal mol⁻¹); ^c calculadas pela diferença de energias absolutas do dímero C1A7 em relação a cada dímero considerado. ^d distância obtida no Mercury (Å).

Tabela A6 Dados de energia de estabilização e área de contato entre os dímeros do cluster supramolecular de dímeros do composto **3**.

Dímero	Cód. Simetria do cátion	Cód. Simetria do ânion	$C_{M1...MN}^a$	$G_{M1...MN}^b$	$NC_{M1...MN}^c$	$NG_{M1...MN}^d$
D1...D2	x,y,z	-1/2+x,1-y,1-z	6,1	-17,79	0,36	1,23
D1...D3	x,1+y,z	-1+x,1+y,z	25,2	-12,79	1,50	0,88
D1...D4	1/2-y,x,z	-1/2+x,-y,1-z	31,3	-40,75	1,87	2,81
D1...D5	1/2-y,1+x,z	x,y,z	4,13	-12,69	0,25	0,87
D1...D6	1/2-y,x,-1+z	-1/2+x,-y,-z	23,21	6,31	1,39	-0,43
D1...D7	x,y,-1+z	-1/2+x,1-y,-z	19,1	5,42	1,14	-0,37
D1...D8	-1/2-y,x,z	-1+x,-1+y,z	31,3	-40,75	1,87	2,81
D1...D9	-1/2-y,1+x,z	-1+x,y,z	8,25	-23,45	0,49	1,62
D1...D10	-1/2-y,1+x,1+z	-1+x,y,1+z	27,34	-15,39	1,63	1,06
D1...D11	x,y,1+z	x,y,1+z	4,13	-6,55	0,25	0,45
D1...D12	x,1+y,1+z	-1/2+x,1-y,2-z	4,13	-1,24	0,25	0,09
Total			184,19	-159,68	11,00	11,00

a área de contato obtida pelo ToposPro (Å^2); b energia de estabilização obtida pelo Gaussian06 (kcal mol^{-1}); c área de contato normalizada; d energia de estabilização normalizada.