



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

**5-ARIL-ISOXAZÓIS –
SÍNTESE E APLICAÇÃO COMO MODELOS PARA
ESTUDOS SUPRAMOLECULARES**

TESE DE DOUTORADO

Kelvis Longhi

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**5-ARIL-ISOXAZÓIS –
SÍNTESE E APLICAÇÃO COMO MODELOS PARA
ESTUDOS SUPRAMOLECULARES**

Kelvis Longhi

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências.**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2014

Longhi, Kelvis

5-Aril-isoxazóis – Síntese e Aplicação como Modelos para Estudos Supramoleculares / Kelvis Longhi. -2014.

282 p.; 30cm

Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2014

1. Química supramolecular 2. Interação intermolecular
3. Cálculo teórico 4. Síntese de heterociclos 5. Isoxazol
I. Martins, Marcos Antonio Pinto II. Título.

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

© 2014

Todos os direitos autorais reservados a Kelvis Longhi. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química
Núcleo de Química de Heterociclos**

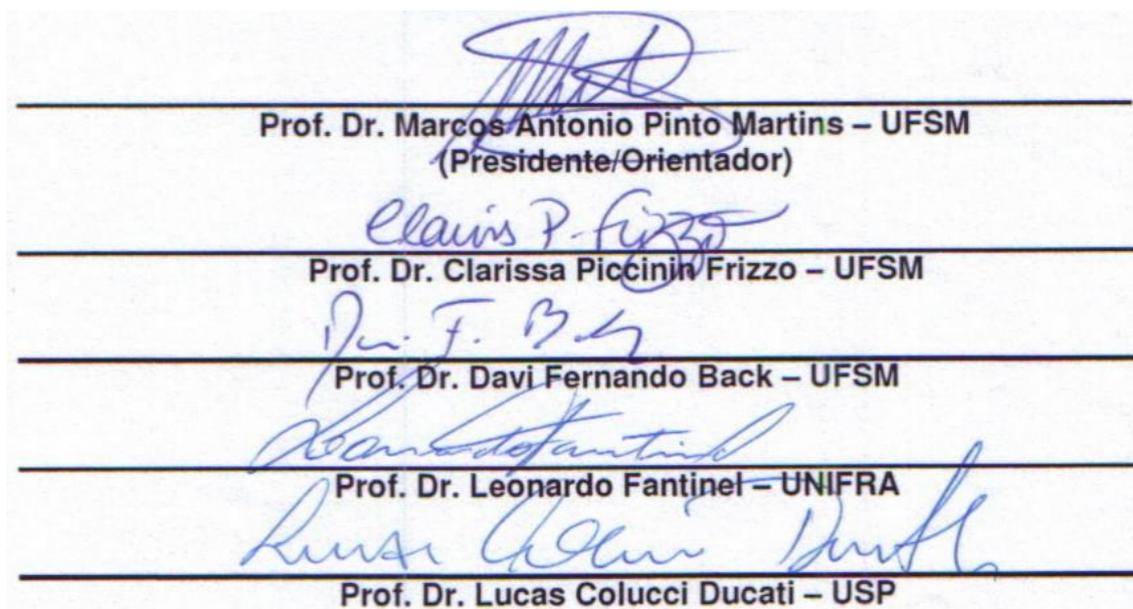
**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado**

**5-ARIL-ISOXAZÓIS –
SÍNTESE E APLICAÇÃO COMO MODELOS PARA
ESTUDOS SUPRAMOLECULARES**

elaborada por
Kelvis Longhi

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Ciências

COMISSÃO EXAMINADORA:



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

Prof. Dr. Clarissa Piccinin Frizzo – UFSM

Prof. Dr. Davi Fernando Back – UFSM

Prof. Dr. Leonardo Fantinel – UNIFRA

Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati – USP

Santa Maria, 04 de Agosto de 2014.

*À minha família. Em especial aos meus pais, **Ivonete Villanova Longhi**
e **Gelso Longhi** (in memoriam), com quem aprendi as coisas mais
básicas, e mais importantes da vida...*

*A vocês, que muitas vezes renunciaram aos seus
sonhos para que eu pudesse realizar o meu, compartilho
a alegria deste momento, e dedico de maneira especial
este trabalho. Serei eternamente agradecido!*

*À minha namorada **Tiele M. Rizzetti**, o agradecimento especial. Esteve comigo nos momentos mais alegres e nos mais difíceis, me apoiando e me fazendo acreditar que tudo tem um sentido. Sou grato por todo incentivo, cada gesto ou palavra carinhosa, cada sorriso...*

Obrigado!

*Ao meu orientador, Prof. **Marcos A. P. Martins**, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, por compartilhar idéias, confiança e principalmente pela orientação durante a realização deste trabalho. Suas atitudes inovadoras e dedicação são exemplos a serem seguidos!*

AGRADECIMENTOS

Um ciclo de aproximadamente 10 anos de UFSM se encerra... Nesses anos todos permaneci mais tempo na instituição do que com o convívio com minha família, ou até mesmo em minha própria residência. Entretanto, nestes longos anos fui presenteado em conhecer diversas pessoas que contribuíram de alguma forma em minha caminhada, em minha formação. Eu não poderia deixar de agradecê-las:

Aos meus colegas e amigos de graduação que participaram da minha formação química inicial. Com certeza, a base química foi formada em presença de vocês.

Aos inúmeros colegas e amigos de laboratório que tive a oportunidade de conhecer e conviver durante estes quase 8 anos de NUQUIMHE. Não citarei nomes para não correr o risco de ser omissos, mas tenho certeza que fiz algumas boas amizades.

Ao Alexandre R. Meyer e Patrick T. Campos pela disponibilidade, ensinamentos e auxílio nas etapas de cálculos teóricos e cristalografia de raios-x.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Química da UFSM, em especial aos professores integrantes do NUQUIMHE. Obrigado pela prontidão e ensinamentos.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química da UFSM, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Aos funcionários do Napo, em especial ao Sérgio Brondani e Geovana M. Pinheiro.

Aos professores participantes da comissão examinadora final, aqui nomeado.

Aos professores Dr. Wilson João Cunico Filho (UFPEL), Dr. Lucas Colucci Ducati (UNICAMP), Dr. Nilo Zanatta (UFSM) e Dr. Ernesto Schulz Lang (UFSM), pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

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

A todos, MUITO OBRIGADO!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

5-ARIL-ISOXAZÓIS – SÍNTESE E APLICAÇÃO COMO MODELOS PARA ESTUDOS SUPRAMOLECULARES

AUTOR: KELVIS LONGHI

ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 04 de Agosto de 2014.

Este trabalho trata da síntese e halogenação de isoxazóis, e a aplicação como modelos para estudos da complexidade existente na auto-organização das moléculas em nível supramolecular, demonstrando que o desenho do cristal surge pela emergência da atuação de diversas interações intermoleculares.

A síntese de 5-aril-isoxazóis realizada através do método sem solvente *Grindstone Chemistry* resultou em produtos com bons rendimentos e baixo tempo de reação. Duas metodologias (a convencional e irradiação de ultrassom) foram empregadas na obtenção da série de 5-aril-4-haloisoxazóis a partir da halogenação dos precursores com *N*-halosuccinimidas (NCS, NBS e NIS). A irradiação de ultrassom demonstrou ser mais eficiente para esta síntese, uma vez que os produtos foram obtidos em baixos tempos de reação e com altos rendimentos. Para a iodação dos compostos com NIS foi necessário utilizar ácido trifluoracético como catalisador nas duas metodologias empregadas. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados através de RMN de ^1H e ^{13}C , e espectrometria de massas.

Os compostos obtidos como cristais foram estudados estruturalmente a nível molecular e supramolecular. Em nível molecular foi realizada a caracterização das

estruturas através de dados geométricos obtidos pela difração de Raios-x, regiões de baixa e alta densidade eletrônica informadas pelos mapas de potencial eletrostático, mapeamento da Superfície de Hirshfeld identificando regiões com a possibilidade da existência de determinadas interações intermoleculares. Esta primeira análise revelou um padrão característico existente em determinados grupos de estruturas. O estudo estrutural supramolecular ocorreu através da geração dos clusters da primeira esfera de coordenação, onde foi possível identificar cada uma das Mn moléculas que constituem os respectivos clusters, e determinar o número de coordenação molecular (predominância de 13 e 14).

Após, os dímeros formados pelas moléculas M1 e Mn foram caracterizados através de áreas e energias envolvidas no contato M1...Mn determinadas pelos programas *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®], e pacote de programas *Gaussian 09* (teoria DFT B97D/cc-pVTZ), respectivamente. Em ambas as caracterizações uma boa linearidade foi encontrada, demonstrando que existe uma grande dependência da área de contato para as respectivas interações entre as moléculas. A análise conjunta destes dímeros revelou a presença dos efeitos de polarização induzidos por uma ligação intermolecular sobre as moléculas vizinhas, bem como a presença de dímeros que apresentam maior ou menor contribuição no cluster, e com isso foi possível perceber que existe uma cooperatividade e uma complementaridade na estabilização total do cluster de cada estrutura. A determinação da robustez da interação molécula...molécula destas estruturas foi realizada através do comparativo dos dados de energia e contato normalizados, demonstrando que as ligações de hidrogênio fracas C-H...O e C-H...N encontradas nestes compostos podem ser consideradas robustas. O estudo realizado encerra-se com a proposta do processo de auto-organização das moléculas a partir da formação de dímeros robustos, onde foi possível inferir, com base em dados energéticos, que interações $\pi\cdots\pi$ devem unir as moléculas já no estágio anterior à cristalização, ou seja, em solução, enquanto que posteriormente ocorre a influência dos demais tipos de interações.

Palavras-chave: Isoxazol. Síntese. Cálculo teórico. Interação intermolecular.

ABSTRACT

Doctoral Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

5-ARYL-ISOXAZOLES – SYNTHESIS AND APPLICATION AS MODEL FOR SUPRAMOLECULAR STUDIES

AUTHOR: KELVIS LONGHI
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 04th August 2014.

This work describes the synthesis and halogenation of isoxazoles, and its application as a model for investigating complexities in the self-organization of molecules at the supramolecular level, demonstrating that the design of the crystal originates through the emergence of several intermolecular interactions.

5-aryl-isoxazoles were synthesized without solvent by Grindstone Chemistry method in good yields and low reaction time. Two methodologies (conventional and ultrasound radiation) were used to obtain the series of 5-aryl-4-haloisoxazoles from the halogenation of the precursor with *N*-halosuccinimides (NCS, NBS and NIS). Ultrasound irradiation was more effective for this synthesis, since the products were obtained in lower reaction times and high yields. For iodination with NIS, trifluoroacetic acid as a catalyst was necessary. All synthesized compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR, and mass spectrometry.

The compounds obtained as crystals were studied at the molecular and supramolecular structural level. The characterization at the molecular level was performed through geometrical x-ray diffraction data, regions of low and high electronic density (electrostatic potential maps), and regions of the intermolecular contacts by Hirshfeld surface. Characteristic patterns were identified from this first analysis. The supramolecular structure was studied through the generation of clusters of the first coordination sphere, where it was possible to identify each of the

Mn molecules that constitute the respective clusters, and determine the molecular coordination number (prevalence of 13 and 14). Subsequently, the dimers formed by the molecules M1 and Mn were characterized by areas and energies of contact in CrystalExplorer[®] and TOPOS[®] programs, and Gaussian 09 program package (B97D/cc-pVTZ level DFT), respectively. Good linearity was found in both characterizations, showing a strong dependence on the contact area for the respective interactions between molecules. The analysis of these dimers revealed the presence of polarization effects induced by an intermolecular bond on neighboring molecules, and the presence of dimers that had a greater contribution in the cluster, demonstrating the existence of complementarity and cooperation in the stabilization all of the clusters.

The robustness of the molecule...molecule interaction was determined by energy and contact normalized data, demonstrating that weak hydrogen bonds can be considered robust in these compounds. The study concludes with a proposal for the process of self-organization of molecules through the formation of robust dimers. Thus, it was possible to infer based on energy data that $\pi\cdots\pi$ interactions attract the molecules at a stage prior to crystallization, namely, in solution, while the influence of other types of interactions may occur later.

Keywords: Isoxazole. Synthesis. Theoretical calculation. Intermolecular interaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Relação entre sistemas reais e teóricos desenvolvidos nesta tese.....	7
Figura 2. Estrutura do isoxazol.	8
Figura 3. Estruturas químicas de importantes isoxazóis disponíveis comercialmente.	9
Figura 4. Estruturas dos compostos selecionadas no CSD.....	22
Figura 5. Preferências geométricas das ligações de halogênio.....	27
Figura 6. Potencial eletrostático na superfície molecular de CF_4 , CF_3Cl , CF_3Br e CF_3I indicando o σ -hole da ligação C-X para os átomos F, Cl, Br e I. A cor azul representa o maior potencial negativo, enquanto que o vermelho representa o maior potencial positivo (Figura adaptada da referência [60b]).	28
Figura 7. Estruturas representativas das espécies em interações C-H \cdots π	30
Figura 8. As três estruturas representativas do dímero do benzeno (Figura adaptada da referência [74c]).	30
Figura 9. Potencial eletrostático na superfície molecular de SeO_2 . A região em azul é onde há maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo (Figura adaptada da referência [80]).	32
Figura 10. Exemplo da análise de Voronoi-Dirichlet para um padrão bidimensional de pontos. É mostrado: (a) o conjunto de pontos antes da análise com destaque do ponto P, (b) triangulação de Delaunay, (c) triângulos circunscritos, (d)-(f) centros das circunferências são os vértices dos polígonos de Voronoi-Dirichlet e as linhas que ligam estes vértices são as arestas dos polígonos.	39
Figura 11. Deformação de objetos esféricos originando a cobertura do espaço de um plano. É demonstrado em (a) empacotamento das esferas, (b) partição e (c) cobertura do espaço (Figura adaptada da referência [103]).....	41
Figura 12. PVD de um átomo na forma do cuboctaedro de Fedorov. O ângulo sólido (Ω) da face do PVD sombreado é igual ao segmento sombreado da esfera de raio unitário, cortado pela pirâmide com o átomo no vértice e a face do PVD na base (Figura adaptada da referência [103]).	42
Figura 13. Representação (a) das distâncias d_i e d_e para um único ponto da superfície de Hirshfeld do dímero da formamida, (b) da molécula de benzeno através dos contornos de $w(r)$ e (b) da sua superfície de Hirshfeld mapeada com d_e com o mesmo tamanho e orientação que o contorno 0,5 (preto) (Figura adaptada das referências [116] e [118]).	45
Figura 14. Diagrama esquemático de uma superfície normal, n , e as duas direções principais u e v (Figura adaptada da referência [115]).	46
Figure 15. Superfície de Hirshfeld do benzeno mapeada pelas (a) forma curvada e (b) forma indexada (Figura adaptada da referência [115]).	47

Figura 16. Gráfico de impressão digital do benzeno (Figura adaptada da referência [116]).	48
Figura 17. (a) Cluster da molécula de benzeno mapeada através da função d_{norm} . (b) Cluster da molécula de fluorbenzeno mapeada através da forma curvada (Figura adaptada da referência [122]).	48
Figura 18. Inter-relação entre os resultados obtidos nesta tese.	49
Figura 19. Numeração dos isoxazóis sintetizados.	51
Figura 20. Possíveis regioisômeros dos isoxazóis.	57
Figura 21. Efeito do substituinte halogênio observado nos espectros de RMN 1H de (a) 4-iodo-5-aryl-isoxazóis e (b) 1,4-bis-isoxazóis.	72
Figura 22. Efeito do substituinte halogênio observado nos espectros de RMN ^{13}C de (a) 4-iodo-5-aryl-isoxazóis e (b) 1,4-bis-isoxazóis.	74
Figura 23. Principais fragmentações encontradas para os 5-aryl-isoxazóis e para os 4-halo-5-aryl-isoxazóis.	77
Figura 24. Principais fragmentações encontradas para os 1,3-bis-isoxazóis e 1,4-bis-isoxazóis.	79
Figura 25. Combinações dos isótopos de elementos cloro e bromo nos espectros de fragmentação de massa.	80
Figura 26. Representação ORTEP [133] obtido a partir da difratometria de raios-X dos isoxazóis 3b-f , 6 e 9b,d,g . As elipsóides estão representadas a 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários.	86
Figura 27. Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos 3b-f , 6 e 9b,d,g considerando uma isosuperfície eletrônica de 0,001. Nestes mapas vermelho equivale à -0,01, amarelo à -0,005, verde é 0 e azul à 0,01 u.a.	87
Figura 28. Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos 3b-d , 9b , 9d e 9g enfatizando os átomos de halogênios presentes nestes compostos. Cálculos foram realizados em uma isosuperfície eletrônica de 0,001. Nestes mapas vermelho equivale à -0,01, amarelo à -0,005, verde é 0 e azul à 0,01 u.a.	90
Figura 29. Percentuais de contribuição na área da superfície de Hirshfeld para vários contatos intermoleculares.	97
Figura 30. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) 3b , (b) 3c e (c) 3d a partir do <i>software Mercury</i> [®] .	102
Figura 31. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) 3e , (b) 3f e (c) 6 a partir do <i>software Mercury</i> [®] .	103
Figura 32. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) 9b , (b) 9d e (c) 9g a partir do <i>software Mercury</i> [®] .	104
Figura 33. Interações envolvendo o sistema π em: (a) 3b , (b) 3c e (c) 3d .	111
Figura 34. Interações envolvendo o sistema π em: (a) 3e , (b) 3f e (c) 6 .	113
Figura 35. Interações envolvendo o sistema π em: (a) 9b , (b) 9d e (c) 9g .	114

- Figura 36.** Numeração adotada no composto **3b** para identificar as moléculas constituintes: (a) da primeira esfera de coordenação; (b) Camada central C; (c) Camada A e (d) camada B. 117
- Figura 37.** Cluster da primeira esfera de coordenação do composto **3b** gerado no software *TOPOS*[®] 120
- Figura 38.** Representação genérica de um cluster que segue a Regra dos 14 vizinhos (NCM = 14). 122
- Figura 39.** Superfície mapeada para o (a) monômero M1 e pra o (b) dímero M1...M2 no cluster de **3b**. 125
- Figura 40.** Estão representados: (a) PVDs da molécula central M1 e (b) PVD do dímero M1...M2 selecionado (o que resulta em $F_{M1...Mn}$) no cluster de **3b**. 130
- Figura 41.** Correlação entre as áreas de contato entre M1 e Mn, calculadas no *CrystalExplorer*[®] ($A_{M1...Mn\%}$) e *TOPOS*[®] ($F_{M1...Mn\%}$). 136
- Figura 42.** Correlação entre a área de contato e energia de contato nos dímeros M1...Mn constituintes dos clusters em estudo M1 e Mn. 142
- Figura 43.** Ilustração de uma molécula hipotética M1 contendo em sua superfície energia de interação distribuída de maneira: (a) homogênea, e (b) heterogênea... 144
- Figura 44.** Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **3b**, **3c** e **3d** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP. 148
- Figura 45.** Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **9b(A)**, **9b(B)** e **9d** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP. 149
- Figura 46.** Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **3f**, **3e** e **6** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP. 150
- Figura 47.** Gráficos da complementaridade estrutural para os isoxazóis (a) **3b**, **3c** e **3d**; (b) **3e**, **3f** e **6**; (c) **9b(A)** e **9b(B)** e para (d) **9d** e **9g**. 155
- Figura 48.** Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros M1...Mn dos clusters em **3b**, **3c** e **3d**. 161

Figura 49. Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros $M1...Mn$ dos clusters em 3e , 3f e 6 .	162
Figura 50. Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros $M1...Mn$ dos clusters em 9b(A) , 9b(B) , 9d e 9g .	163
Figura 51. Ligações de hidrogênio fortes presentes em 3-amino-4-cloro-5-metilisoxazol, conforme a referência [137].	164
Figura 52. Dímeros presentes nos clusters de 3b , 3c e 3d com elevada energia de estabilização.	168
Figura 53. Dímeros presentes nos clusters de 3e , 3f e 6 com elevada energia de estabilização.	170
Figura 54. Dímeros presentes nos clusters de 9b(A) , 9b(B) , 9d e 9g com elevada energia de estabilização.	171
Figura 55. Estrutura dos outros dímeros de alta energia encontrados no cluster: (a) moléculas orientadas na mesma direção e (b) moléculas orientadas em direções opostas.	171
Figura 56. Crescimento das camadas nos cristais de 3b .	178
Figura 57. Crescimento das camadas nos cristais de 9d .	179
Figura 58. Crescimento das camadas nos cristais de 3e .	180
Figura 59. Crescimento das camadas nos cristais de 3f .	182
Figura 60. Crescimento das camadas nos cristais de 6 .	183
Figura 61. Espectro de RMN 1H do composto 3a em $CDCl_3$.	202
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em $CDCl_3$.	202
Figura 63. Espectro de RMN 1H do composto 3b em $CDCl_3$.	203
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em $CDCl_3$.	203
Figura 65. Espectro de RMN 1H do composto 3c em $CDCl_3$.	204
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em $CDCl_3$.	204
Figura 67. Espectro de RMN 1H do composto 3d em $CDCl_3$.	205
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em $CDCl_3$.	205
Figura 69. Espectro de RMN 1H do composto 3e em $CDCl_3$.	206
Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em $CDCl_3$.	206
Figura 71. Espectro de RMN 1H do composto 3f em $CDCl_3$.	207
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em $CDCl_3$.	207
Figura 73. Espectro de RMN 1H do composto 6 em $DMSO-d_6$.	208
Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6 em $DMSO-d_6$.	208
Figura 75. Espectro de RMN 1H do composto 7 em $DMSO-d_6$.	209
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 em $DMSO-d_6$.	209

Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto 9a em CDCl_3	210
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em CDCl_3	210
Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3	211
Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3	211
Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto 9c em CDCl_3	212
Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em CDCl_3	212
Figura 83. Espectro de RMN ^1H do composto 9d em CDCl_3	213
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d em CDCl_3	213
Figura 85. Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3	214
Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em CDCl_3	214
Figura 87. Espectro de RMN ^1H do composto 9f em CDCl_3	215
Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f em CDCl_3	215
Figura 89. Espectro de RMN ^1H do composto 9g em CDCl_3	216
Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em CDCl_3	216
Figura 91. Espectro de RMN ^1H do composto 9h em CDCl_3	217
Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9h em CDCl_3	217
Figura 93. Espectro de RMN ^1H do composto 9i em CDCl_3	218
Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9i em CDCl_3	218
Figura 95. Espectro de RMN ^1H do composto 9j em CDCl_3	219
Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9j em CDCl_3	219
Figura 97. Espectro de RMN ^1H do composto 9k em CDCl_3	220
Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9k em CDCl_3	220
Figura 99. Espectro de RMN ^1H do composto 9l em CDCl_3	221
Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9l em CDCl_3	221
Figura 101. Espectro de RMN ^1H do composto 10a em CDCl_3	222
Figura 102. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10a em CDCl_3	222
Figura 103. Espectro de RMN ^1H do composto 10b em CDCl_3	223
Figura 104. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b em CDCl_3	223
Figura 105. Espectro de RMN ^1H do composto 10c em $\text{DMSO-}d_6$	224
Figura 106. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c em $\text{DMSO-}d_6$	224
Figura 107. Espectro de RMN ^1H do composto 11a em $\text{DMSO-}d_6$	225
Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em $\text{DMSO-}d_6$	225
Figura 109. Espectro de RMN ^1H do composto 11b em $\text{DMSO-}d_6$	226
Figura 110. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11b em $\text{DMSO-}d_6$	226
Figura 111. Espectro de RMN ^1H do composto 11c em $\text{DMSO-}d_6$	227

Figura 112. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11c em DMSO- d_6	227
Figura 113. Espectro de massa do composto 3a	229
Figura 114. Espectro de massa do composto 3b	229
Figura 115. Espectro de massa do composto 3c	229
Figura 116. Espectro de massa do composto 3d	230
Figura 117. Espectro de massa do composto 3e	230
Figura 118. Espectro de massa do composto 3f	230
Figura 119. Espectro de massa do composto 6	231
Figura 120. Espectro de massa do composto 7	231
Figura 121. Espectro de massa do composto 9a	231
Figura 122. Espectro de massa do composto 9b	232
Figura 123. Espectro de massa do composto 9c	232
Figura 124. Espectro de massa do composto 9d	232
Figura 125. Espectro de massa do composto 9e	233
Figura 126. Espectro de massa do composto 9f	233
Figura 127. Espectro de massa do composto 9g	233
Figura 128. Espectro de massa do composto 9h	234
Figura 129. Espectro de massa do composto 9i	234
Figura 130. Espectro de massa do composto 9j	234
Figura 131. Espectro de massa do composto 9k	235
Figura 132. Espectro de massa do composto 9l	235
Figura 133. Espectro de massa do composto 10a	235
Figura 134. Espectro de massa do composto 10b	236
Figura 135. Espectro de massa do composto 10c	236
Figura 136. Espectro de massa do composto 11a	236
Figura 137. Espectro de massa do composto 11b	237
Figura 138. Espectro de massa do composto 11c	237
Figura 139. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 3b	243
Figura 140. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 3c	244
Figura 141. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 3d	245
Figura 142. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 3e	246
Figura 143. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 3f	247

Figura 144. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 6 ..	248
Figura 145. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 9b (A) .	249
Figura 146. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 9b (B) .	250
Figura 147. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 9d .	251
Figura 148. Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação do 9g .	252
Figura 149. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 3b gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	254
Figura 150. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 3c gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	254
Figura 151. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 3d gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	255
Figura 152. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 3e gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	255
Figura 153. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 3f gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	256
Figura 154. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 6 gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	256
Figura 155. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 9b(A) gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	257
Figura 156. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 9b(B) gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	257
Figura 157. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 9d gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	258
Figura 158. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto 9g gerado no programa <i>TOPOS</i> [®] .	258

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estruturas selecionadas no CSD.	18
Tabela 2. Nomenclatura do composto 3a-f	52
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 9a-l	52
Tabela 4. Nomenclatura do composto 6, 7, 10a-c e 11a-c	54
Tabela 5. Condições de reação para a síntese dos isoxazóis através do método <i>Grindstone Chemistry</i> . ^a	57
Tabela 6. Condições de reação para a síntese dos 5-aril-4-haloisoxazóis 9a-l, 10a-c e 11a-c	61
Tabela 7. Dados físicos e rendimentos dos compostos sintetizados.....	64
Tabela 8. Dados ^a de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-f	66
Tabela 9. Dados ^a de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 9a-l	67
Tabela 10. Dados ^a de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 6 e 10a-c	69
Tabela 11. Dados ^a de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 7 e 11a-c	70
Tabela 12. Dados de Espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos 3a-f	75
Tabela 13. Dados da espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos 9a-l	76
Tabela 14. Dados da espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos 6, 7, 10a-c e 11a-c	78
Tabela 15. Grupos espaciais e sistemas cristalinos dos compostos 3b-f, 6 e 9b,d,g	84
Tabela 16. R.M.S dos átomos (Å) e ângulo entre os planos (°) dos compostos.....	85
Tabela 17. Superfície de Hirshfeld mapeada com a função d_{norm} e gráficos de impressão digital para os isoxazóis 3b-f, 9b, 9d e 9g . ^a	92
Tabela 18. Superfície de Hirshfeld mapeada com as funções indexada e curvada para os isoxazóis 3b-f, 6 e 9b,d,g . ^a	99
Tabela 19. Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas 3b-f e 9b,d,g (Å, °).	105
Tabela 20. Geometria das interações intermoleculares ligação de halogênio (Å, °).	108
Tabela 21. Número de Coordenação Molecular (NCM) e número de moléculas por camadas determinados pelos dois métodos em estudo.....	120
Tabela 22. Área de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação. ^a	126

Tabela 23. Área da face de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação.....	131
Tabela 24. Energia de contato dos dímeros $M1 \cdots Mn$ da primeira esfera de coordenação dos isoxazóis.	139
Tabela 25. Energia média de estabilização em uma superfície homogênea hipotética de uma molécula.	145
Tabela 26. Equalização dos valores de energia e área dos dímeros da primeira esfera de coordenação.....	153
Tabela 27. Área de contato normalizado pelo número de coordenação molecular ($CN_{M1 \cdots Mn}$).	158
Tabela 28. Energia de contato normalizada pelo número de coordenação molecular ($\Delta E_{M1 \cdots Mn}$).....	159
Tabela 29. Informações das coletas dos dados e refinamento das estruturas cristalinas dos isoxazóis.	239
Tabela 30. Comprimentos de ligação (Å) e ângulos ($^{\circ}$) selecionados para os isoxazóis.....	241

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados.....	201
ANEXO B – Espectros de massas dos compostos sintetizados.....	228
ANEXO C – Dados cristalográficos e parâmetros geométricos das estruturas estudadas.....	238
ANEXO D – Numeração das moléculas na primeira esfera de coordenação e representação das camadas dos clusters dos compostos gerados no programa <i>CrystalExplorer</i> [®]	242
ANEXO E – Representação dos clusters da primeira esfera de coordenação gerado no programa <i>TOPOS</i> [®]	253

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	8
1. SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE 5-ARIL-ISOXAZÓIS	8
1.1. Síntese de 5-aril-isoxazóis a partir da reação entre β -enaminocetonas e hidroxilamina	10
1.2. Halogenação de isoxazóis com <i>N</i> -halosuccinimidas	12
2. ESTRUTURA MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DE 5-ARIL-ISOXAZÓIS..	17
3. INTERAÇÕES INTERMOLECULARES.....	23
3.1. Interação do tipo ligação de hidrogênio	24
3.2. Interações envolvendo halogênios	26
3.3. Interações envolvendo o sistema π ($\pi\cdots\pi$, C-H $\cdots\pi$, π -hole).....	29
4. FERRAMENTAS UTILIZADAS NA ANÁLISE ESTRUTURAL.....	32
4.1. Difractometria de Raios-X em Monocristal	33
4.2. Cálculos Teóricos de Orbitais Moleculares.....	34
4.3. Mapa do Potencial Eletrostático Molecular	37
4.4. Análise do Poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD e PMVD)	38
4.5. Superfície de Hirshfeld e outras funções mapeadas	43
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	49
1. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 5-ARIL-ISOXAZÓIS	50
1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos.....	51
1.2. Síntese dos compostos.....	55
1.2.1. Síntese de 5-aril-isoxazóis	55
1.2.2. Síntese de 5-aril-4-haloisoxazóis	58
1.3. Caracterização dos compostos sintetizados	64
1.3.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos	65
1.3.2. Dados da Fragmentação de Massas dos Compostos	75
1.3.3. Dados de Difractometria de Raios-X.....	80

2. 5-ARIL-ISOXAZÓIS COMO MODELOS PARA ESTUDOS SUPRAMOLECULARES	81
2.1. Obtenção dos monocristais.....	83
2.2. Dados de difratometria de raios-x	83
2.3. Potencial eletrostático molecular	86
2.4. Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais 2D-fingerprint	91
2.5. Interações supramoleculares observadas a partir do <i>software Mercury</i>[®]	101
2.5.1. Ligações de Hidrogênio.....	105
2.5.2. Interações envolvendo átomos de halogênios	107
2.5.3. Interações envolvendo o sistema π	110
2.6. Caracterização do cluster da primeira esfera de coordenação	116
2.6.1. Identificação das moléculas e determinação do NCM utilizando o CrystalExplorer [®]	116
2.6.2. Identificação das moléculas e determinação do NCM utilizando o TOPOS [®]	119
2.7. Determinação da área de contato entre as moléculas da primeira esfera de coordenação	123
2.7.1. Determinação da área da superfície de contato utilizando o Crystal Explorer:.....	124
2.7.2. Determinação da face de contato utilizando o TOPOS [®] :	129
2.7.3. Correlação dos dados encontrados para as áreas de contato através do CrystalExplorer [®] e TOPOS [®]	136
2.8. Determinação da energia entre as moléculas da primeira esfera de coordenação	137
2.9. Cooperatividade e complementaridade estrutural no cluster	143
2.10. Robustez do contato molécula-molécula – o quão forte é a interação?	156
2.11. Processo de auto-organização das moléculas dos isoxazóis a partir da formação de dímeros robustos.	172
IV. CONCLUSÕES.....	183
V. PARTE EXPERIMENTAL.....	186
1. Equipamentos	186
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	186
1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM	187
1.3. Ponto de Fusão	188
1.4. Difratometria de Raios-X	188

1.5. Gral e pistilo	188
1.6. Ultrassom	189
2. Cálculos Computacionais	189
3. Superfície de Hirshfeld.....	189
4. Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet.....	190
5. Reagentes e Solventes Utilizados	190
6. Técnicas de Síntese.....	190
6.1. Procedimento geral de síntese das β -Dimetilaminovinil Cetonas 2a-f , 4 e 5	190
6.2. Procedimento para a síntese de 5-arilisoaxazóis 3a-f e bis-isoxazóis 6 e 7 (Grindstone Chemistry)	191
6.3. Procedimento para a síntese de 4-halo-5-arilisoaxazóis (Ultrassom)	191
6.4. Procedimento para a síntese de 4-halo-5-arilisoaxazóis (Convencional)....	191
VI. REFERÊNCIAS	192

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A Química como uma ciência exata possui dois objetivos básicos. Um destes objetivos é a análise do que a Natureza disponibiliza para sintetizar moléculas interessantes e desenvolver novos materiais. O outro é a compreensão teórica, isto é, a capacidade de explicar os processos de transformações químicas e as variações nas propriedades que estão relacionadas às alterações em estudo [1].

Com isso, durante muito tempo os químicos tentaram compreender a natureza a um nível puramente molecular, considerando apenas as estruturas e funções envolvendo ligações covalentes fortes. Entretanto, alguns dos mais importantes fenômenos biológicos não envolvem a formação ou a quebra de ligações covalentes, mas sim, interações fracas (não covalentes), as quais mantêm as estruturas biológicas unidas. Este conhecimento contém os princípios fundamentais do que iria se tornar uma nova área, a *Química Supramolecular*. Esta área emergente é vista em uma dimensão que extrapola os limites da molécula, em consequência dos efeitos de associação e de organização estrutural mantida através de forças intermoleculares. Os químicos tardaram a reconhecer a enorme variedade em termos de propriedades e funções que este método de produzir estruturas viria a nos oferecer [2, 3].

O termo “Química Supramolecular” foi cunhado em 1969 pelo cientista francês Jean-Marie Lehn que a definiu como "química da ligação intermolecular" [4]. Em outras palavras, é mais bem descrita através do conceito:

“A química supramolecular é a química da ligação intermolecular, referente à estrutura e função das entidades formadas pela associação de duas ou mais espécies químicas” (Jean-Marie Lehn) [5].

J. M. Lehn, juntamente com Charles Pedersen e Donald Cram, recebeu o Prêmio Nobel de Química de 1987 que significou a inclusão formal do assunto no cenário químico. A química supramolecular, em um sentido mais amplo, é tudo que vai além de simples compostos covalentes. Do mesmo modo que moléculas são construídas conectando-se átomos através de ligações covalentes, compostos

supramoleculares são construídos ligando-se moléculas através de interações intermoleculares. As interações intermoleculares que orientam a formação dos cristais podem ser divididas em interações fortes, moderadas e fracas [6], embora seus limites não sejam exatos [7]. As últimas são conhecidas como interações de Van der Waals, enquanto que as interações fortes incluem as ligações de hidrogênio, interações do tipo π , metal-ligante, eletrostáticas, e doador-aceptor do tipo ácido-base de Lewis.

As estruturas supramoleculares não são somente o resultado de interações aditivas, mas também de interações cooperativas, e suas propriedades são, em geral, consequência do caráter supramolecular. Aqui cabe ressaltar o “princípio das propriedades emergentes” – resultado importante da organização hierárquica – onde é verificado que à medida que as partes (componentes) se combinam, são produzidas novas propriedades que antes não existiam. Portanto, as propriedades emergentes, por definição, são propriedades coletivas que emergem ou aparecem como resultantes da interação entre as partes, e o princípio da emergência diz que o todo é superior à soma de todos os componentes. Essas propriedades são importantes tanto na Ciência dos Materiais (magnetismo, condutividade, sensores, óptica não-linear) como na Biologia (interações acceptor-proteína, *design* de drogas, enovelamento de proteínas). A existência de um grande número de interações intermoleculares é possível em qualquer estrutura supramolecular, contudo, poucas delas são de fato observadas. A natureza fraca dessas interações torna difícil prever as estruturas supramoleculares significando que tais estruturas em solução nem sempre são estáveis. Entretanto, essa flexibilidade também expressa que elas são favorecidas por mecanismos importantes, especialmente em reações biológicas e processos de cristalização, nos quais a capacidade de formar estados de transição de vida curta e, em que a facilidade de realizar correções por tentativa e erro é essencial. Também, por outro lado, apenas a existência de um grande número de interações não é o suficiente para garantir o comportamento emergente; muitas das interações podem ser previsíveis ou irrelevantes, e muitas podem cancelar as outras. Um grande número de interações pode de fato trabalhar contra a emergência de comportamentos interessantes. Portanto não é apenas o número de conexões que ocasiona a emergência; também deve ser considerado o modo como estas conexões estão organizadas. Em muitos casos, o sistema tem que alcançar um nível

de diversidade, organização e conectividade antes de o comportamento emergente ocorrer.

A perfeita compreensão da natureza das interações intermoleculares e uma avaliação correta das suas propriedades energéticas e espaciais podem permitir prever estruturas supramoleculares com precisão. Mas, prever estruturas supramoleculares é uma tarefa difícil, não apenas por causa dos números absolutos das possíveis interações presentes, mas também devido aos termos energéticos envolvidos nas interações. Se uma interação não for energeticamente mais favorável do que as outras, não será possível prever qual delas irá orientar a organização da estrutura supramolecular. É importante destacar que até mesmo prever a estrutura cristalina de moléculas orgânicas simples é um desafio de grande complexidade, e alguns pesquisadores têm relatado essa complexidade [8, 9]. Portanto, um desafio que surge para o químico supramolecular, na tentativa de sintetizar estruturas, é assegurar que as moléculas envolvidas sejam orientadas de uma maneira onde as forças das interações desejadas sejam maximizadas.

As interações moleculares também são importantes na engenharia de cristal. Os cristais orgânicos são entidades supramoleculares que são construídas a partir de moléculas. Nessa área da química, o químico supramolecular visa projetar e controlar a forma como as moléculas estão arranjadas no empacotamento cristalino para obter cristais com propriedades específicas. Mas frequentemente isto não é possível apenas como o conhecimento apenas da estrutura molecular. É necessário encontrar padrões de empacotamento cristalino repetitivo seguido por determinados grupos funcionais e com a sua robustez para criar novas estruturas do estado sólido. Estas pequenas unidades repetitivas têm sido chamadas de *synthons* supramoleculares [10]. O termo espalhou-se rapidamente através da comunidade cristalográfica para designar uma unidade fragmentável pertencente a uma molécula que poderia levar a uma maneira particular de conexão intermolecular [11]. Entretanto, algumas dificuldades podem surgir em uma simples aplicação do conceito de *synthon*: a relação de *synthons* é extensa, estruturas cristalinas podem apresentar diferentes padrões em sua sequência e muitas estruturas de energias equivalentes são possíveis para um dado composto (polimorfo). E somado a isso, em cristais que envolvem fracas interações, as energias são baixas e as interpretações podem ser variáveis levando a descrições inadequadas. Portanto,

deve haver cautela, e não generalização, na aplicação deste conceito [11]. Mas a dificuldade vai além, e o conceito de *synthon* tenta simplificar o que é essencialmente um problema muito complexo. Com isso, o emprego de estudos computacionais vem ganhando destaque na compreensão das interações intermoleculares envolvidas no empacotamento cristalino dos compostos em estudo. Com o rápido crescimento dos recursos computacionais tem se estabelecido a possibilidade de planejar as estruturas a serem construídas, considerando todas as propriedades possíveis para uma molécula formar um cristal com as características desejadas. A partir disso, a engenharia de cristais mudou seu foco referente à elaboração de estruturas, deixando de lado os experimentos prévios com nível de conhecimento baixo. Mas é importante lembrar que ainda existem limitações, em termos de custo computacional, para cálculos teóricos envolvendo um grande número de moléculas, ou até mesmo, para moléculas grandes.

A cristalização de moléculas em solução também é um processo supramolecular de grande importância nesta área, sendo que o número de interações possíveis é tão grande que é preciso levar em conta os fatores energéticos inerentes de cada interação. Por ser um processo complexo, a cristalização é altamente eficiente, em que um grande número de grupos moleculares compete uns com os outros para formar sítios de interações intermoleculares para levar à formação de uma estrutura cristalina estável. Antes da primeira etapa de cristalização, conhecida como nucleação, todos os grupos moleculares presentes na solução estão aptas a formar outras interações intermoleculares possíveis. Mas somente algumas dessas interações serão energeticamente aptas. As interações estáveis levam a formação de “dímeros” estáveis, excluindo eficientemente as possibilidades alternativas. Portanto, a compreensão do processo de cristalização, juntamente com os conhecimentos experimentais, e aliados à abordagem computacional está sendo usado para o desenvolvimento da química supramolecular e da engenharia de cristal [2, 3].

Além desta análise dos sistemas cristalinos focado no estudo de interações intermoleculares, resultados importantes vêm sendo alcançados com o desenvolvimento de novos métodos computacionais cristalóquímicos (executados, principalmente, a partir dos softwares *Mercury*[®], *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®]). Dentre estes, um método de descrição da geometria tridimensional vem ganhando

destaque ultimamente: o Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet. Este método, de grande relevância na análise e representação cristalina, é baseado na partição de Voronoi-Dirichlet do espaço cristalino e é capaz de fornecer dados experimentais de alta qualidade e complexidade para compostos pertencentes à primeira esfera de coordenação de uma molécula. Basicamente, este modelo tridimensional surgiu para resolver problemas encontrados na análise cristalina unidimensional a partir do conceito de Poliedro Atômico de Voronoi-Dirichlet. Este último derivou da partição de Voronoi-Dirichlet que vinha sendo aplicada para resolver problemas em matemática, física, química e biologia. Nesta abordagem geométrica, é assumido que as interações existentes entre moléculas são fracas e sem linearidade, sendo considerado que a força das interações intermoleculares está diretamente relacionada com a superfície de contato entre as moléculas no cristal. Como foi mencionado ao abordar o conceito de *synthon*, com a presença de numerosas interações fracas torna-se difícil encontrar o padrão principal de empacotamento cristalino. Isto ocorre essencialmente porque são considerados apenas parâmetros geométricos das interações intermoleculares. Portanto a abordagem baseada no Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet pode vir a trazer respostas satisfatórias a respeito dos contatos existentes entre moléculas de um cluster cristalino [12].

Alguns compostos heterocíclicos têm sido utilizados como *building blocks* na síntese de sistemas supramoleculares por proporcionar interações do tipo ligação de hidrogênio, coordenação com metal, $\pi \cdots \pi$, e outras forças atrativas fracas com várias espécies [13]. Diante deste contexto, o NUQUIMHE com sua experiência de mais de 30 anos na síntese de compostos heterocíclicos e de seus precursores, recentemente, vêm estudando a estrutura molecular de diferentes compostos. A investigação do grupo se encontra na análise de dados geométricos e interações intra- e intermoleculares envolvidas no empacotamento cristalino dos mesmos. Com referência a estes trabalhos encontram-se os estudos envolvendo compostos heterocíclicos como pirazolo[1,5-a]pirimidinas [14], 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis [15] e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis [16], além dos estudos em precursores de heterociclos, como as β -enaminonas [17]. A partir destes trabalhos, que vem proporcionando ao nosso grupo de pesquisa um maior entendimento a cerca das características estruturais dos compostos e suas relações com as interações envolvidas nas estruturas supramoleculares, aliado ao interesse de aplicar este conhecimento ao

desenho dos componentes, ou seja, prever modelos estruturais que permitem a construção de complexos supramoleculares para estudos específicos, os objetivos desta tese podem ser resumidos como:

Objetivo geral:

- ✓ Projetar estruturas cristalinas de isoxazóis com elevada planaridade, prever as possíveis interações intermoleculares e utilizar estas estruturas como modelos moleculares no estudo da complexidade existente na auto-organização das moléculas em nível supramolecular, demonstrando que o desenho do cristal surge pela emergência da atuação de diversas interações intermoleculares.

Objetivos específicos:

- ✓ Síntese e caracterização de 5-arilisoaxazóis e 4-halo-5-arilisoaxazóis utilizando *grindstone chemistry* e irradiação de ultrassom como metodologias alternativas.
- ✓ Caracterizar molecularmente a estrutura cristalina de diferentes isoxazóis a partir de dados da difratometria de raios-x, mapas de potencial eletrostático molecular e pelo mapeamento através da Superfície de Hirshfeld.
- ✓ Identificar e descrever as interações intermoleculares como ligação de hidrogênio, ligação de halogênio, σ -hole, π -hole, $C-H\cdots\pi$ e $\pi\cdots\pi$.
- ✓ A partir da geração e identificação do cluster da primeira esfera de coordenação de cada uma das estruturas cristalinas, determinar o número de coordenação molecular (NCM) e área de contato entre as moléculas $M1\cdots Mn$.
- ✓ Aplicar cálculos teóricos de mecânica quântica para maior compreensão das características supramoleculares dos compostos, com base na análise da energia de contato molécula \cdots molécula e obtenção da energia envolvida nas interações intermoleculares para identificar quais são as mais robustas e que provavelmente comandam o empacotamento cristalino.
- ✓ Observar a manifestação da cooperatividade e da complementariedade estrutural existente no cluster, e a partir disso, realizar uma proposta do processo de auto-organização das moléculas a partir da formação de dímeros robustos.
- ✓ Contribuir para campo da pesquisa relacionado à síntese de novos modelos supramoleculares para futuras descobertas de características e propriedades.

Considerando como um tema geral desta tese o desenvolvimento de uma ponte entre sistemas reais e modelos teóricos (obtidos a partir dos primeiros), e desenvolvendo-a em dois capítulos: um centrado na síntese de compostos modelos e o outro no estudo teórico, os objetivos anteriormente descritos podem ser representados pela **Figura 1**.

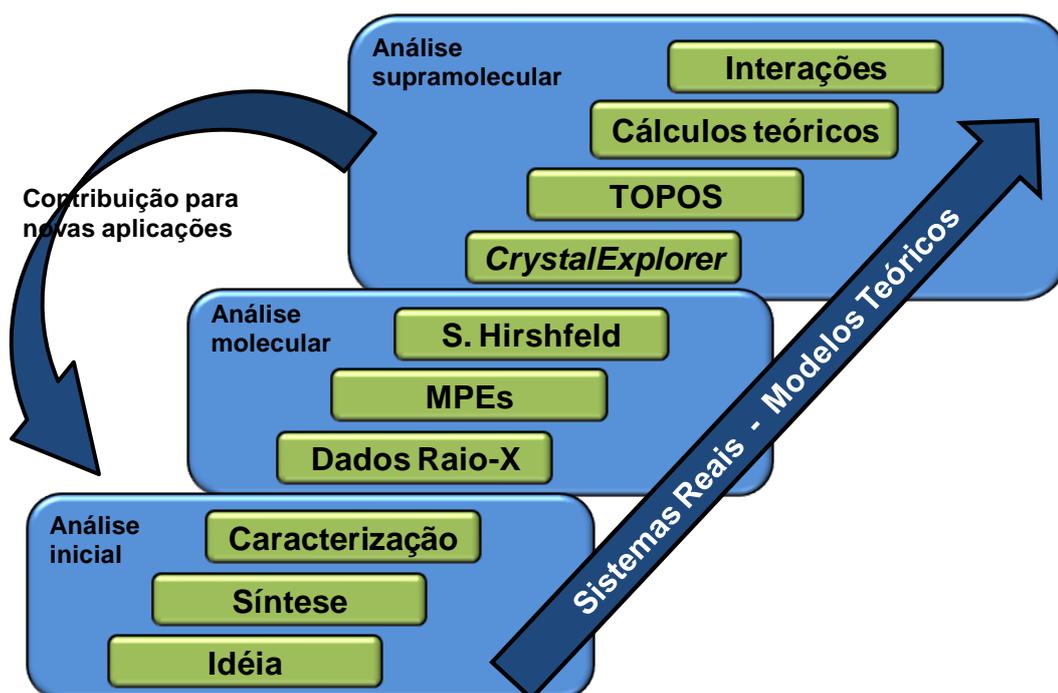


Figura 1. Relação entre sistemas reais e teóricos desenvolvidos nesta tese.

II. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo abordar as referências da literatura que estão diretamente relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Assim, a revisão aqui apresentada está dividida em quatro subcapítulos onde serão apresentados: (i) a síntese de 5-arilisoxazóis e a halogenação destes compostos com *N*-halosuccinimidas, (ii) a análise da estrutura molecular de 5-arilisoxazóis, (iii) interações intermoleculares específicas e (iv) as diferentes ferramentas empregadas na análise estrutural de compostos orgânicos.

1. SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE 5-ARIL-ISOXAZÓIS

Isoxazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de oxigênio e de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel, respectivamente (**Figura 2**).

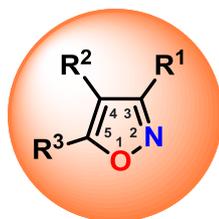


Figura 2. Estrutura do isoxazol.

Estes compostos constituem uma importante família dentro da química de heterocíclicos uma vez que estão presentes nas estruturas de muitos produtos naturais e agentes farmacêuticos [18, 19]. Compostos com estes heterociclos têm sido alvos na síntese orgânica devido às suas aplicações biológicas e farmacológicas diversificadas, as quais incluem atividades hipoglicêmica, analgésica, anti-inflamatória, anti-bacteriana, anti-infecciosa e anti-tumoral [20]. Alguns isoxazóis exibem propriedades agroquímicas, além de aplicações como pesticidas e inseticidas [21]. Como exemplos destes heterociclos disponíveis

comercialmente são encontrados o Valdecoxibe, Sulfisoxazol, Flucloxacilina, Sulfametoxazol, Oxacilina e Isoxaflutol (**Figura 3**).

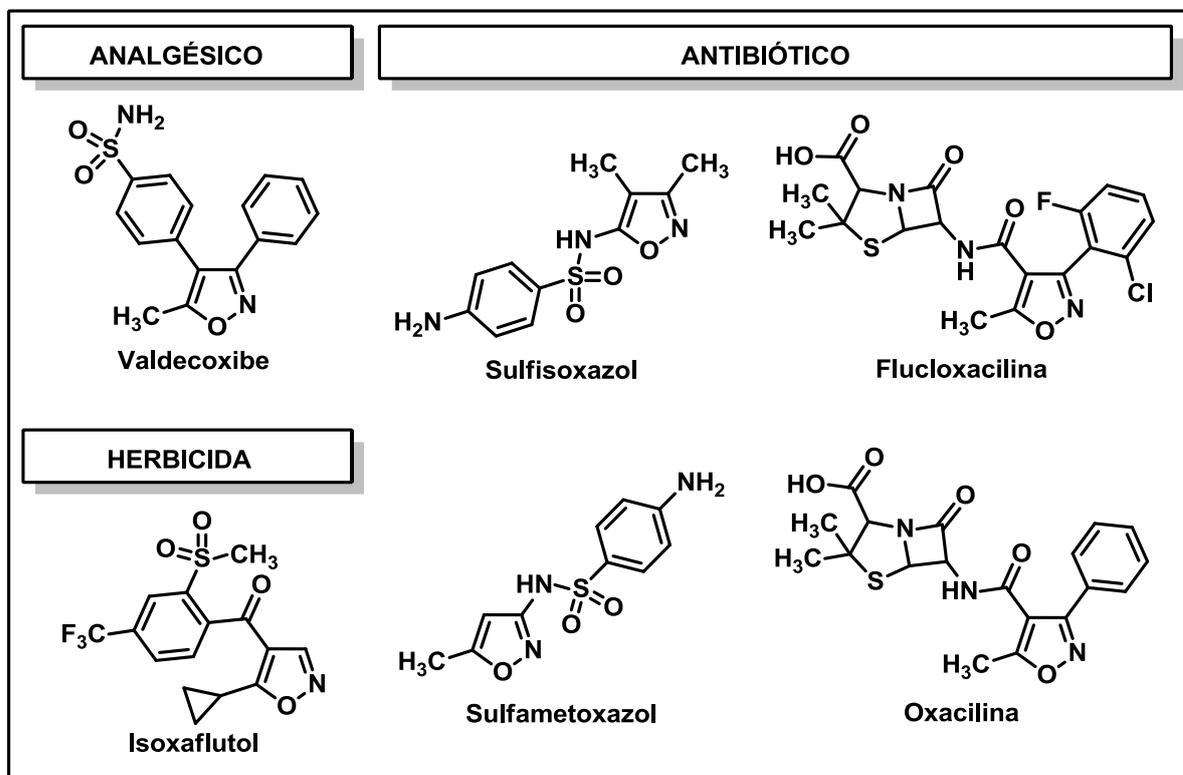


Figura 3. Estruturas químicas de importantes isoxazóis disponíveis comercialmente.

Compostos isoxazólicos também apresentam um papel de destaque no desenvolvimento da química de materiais líquidos cristalinos. Isoxazóis tem se demonstrado um eficiente protótipo para os estudos relacionados à síntese de materiais orgânicos semicondutores com propriedades de cristal líquido [22]. Nos últimos anos, haloisoxazóis adquiriram uma grande importância em síntese orgânica, uma vez que podem ser facilmente funcionalizados. Estes compostos são intermediários sintéticos hábeis a sofrer reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, como os acoplamentos de Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira e Negishi [23].

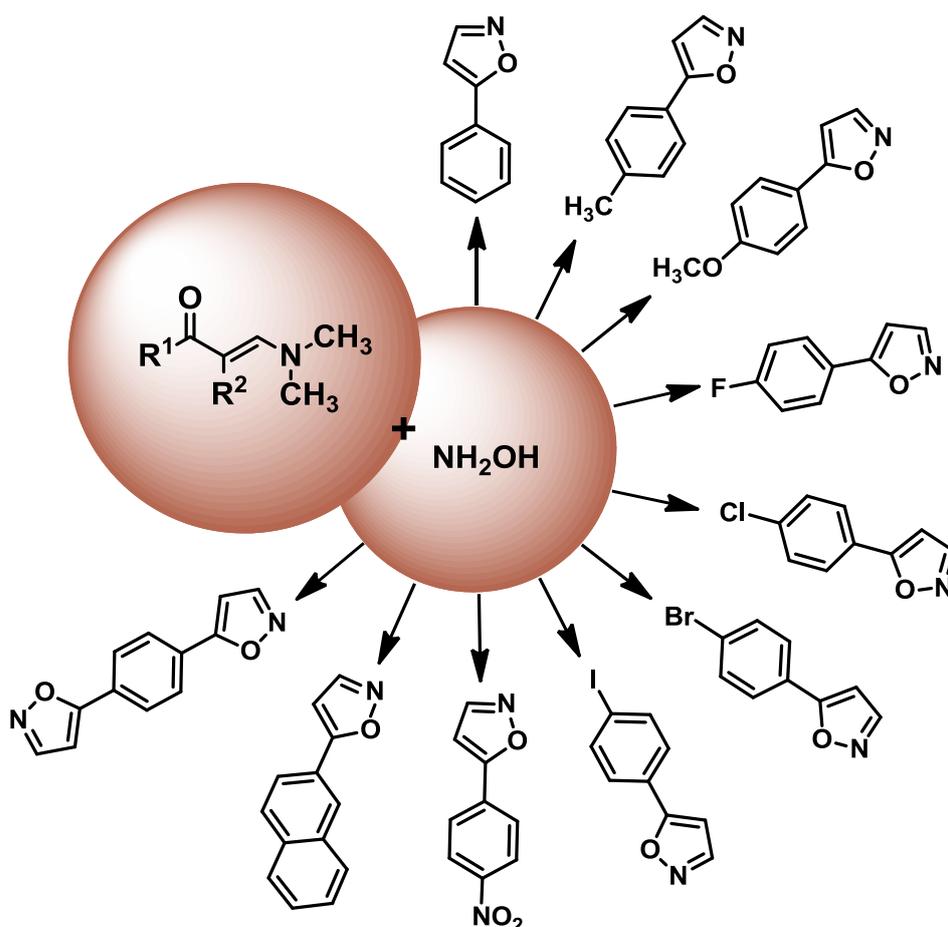
1.1. Síntese de 5-aryl-isoxazóis a partir da reação entre β -enaminocetonas e hidroxilamina

Um dos métodos mais utilizados para a síntese de isoxazóis envolve reações de ciclocondensação entre blocos CCC 1,3-dieletrofílicos e blocos dinucleofílicos. Compostos 1,3-dicarbonílicos e seus derivados, como β -enaminonas, por exemplo, têm sido alguns dos mais versáteis blocos CCC geralmente empregados na síntese destes sistemas heterocíclicos. Estas reações são classificadas de acordo com o número de átomos do anel em cada componente precursor. Por exemplo, na metodologia conhecida por rota [3+2], o 3 corresponde ao bloco CCC, proveniente de um composto β -dicarbonílico ou análogo, e 2 ao outro bloco NO oriundo de uma hidroxilamina. Assim, a rota de síntese para obtenção de isoxazóis a partir de β -enamino cetonas e hidroxilamina pode ser especificada como [CCC+NO] [24, 25]. Exemplos de isoxazóis substituídos por grupos aril na posição 5 obtidos através desta rota de síntese estão demonstrados no **Esquema 1** [26-28].

Dentre as condições apresentadas neste esquema, as reações sem solvente apresentam algumas vantagens em relação as que empregam solventes moleculares, como a obtenção dos produtos em altos rendimentos e em baixos tempos de reação. Estas reações fazem parte do método mecanoquímico *grinding* empregado em nosso laboratório em que as reações são realizadas usando apenas gral e pistilo [28]. Uma abordagem diferenciada para o *grinding* foi realizada por Bose e colaboradores [29]. Chamando de '*Grindstone Chemistry*', os autores relataram que essa metodologia seria uma forma eficaz para a síntese em grande escala de compostos orgânicos. Com o passar dos anos, este método ganhou importância e vem sendo reportado, especialmente para as reações químicas em condições livres de solventes e ativadas por grinding [30]. Através da análise destes artigos, pode-se observar que a quantidade do reagente limitante utilizado é de pelo menos 20 mmol.

Neste processo de síntese mecanoquímica que envolve a simples moagem dos reagentes manualmente, o produto é obtido mediante a formação de uma fase fundida e a energia cinética fornecida tem efeitos sobre os sólidos reagentes: aquecimento, redução do tamanho das partículas (aumento da área superficial e

geração de novas superfícies), fusão local e mudança de fase. Também se pode afirmar que acontece uma transferência de massa no sistema, como se ocorresse uma espécie de agitação [31]. Estes efeitos modificam as condições de reação, aumentam a reatividade dos reagentes, e através de ativação mecânica favorecem a quebra de ligações moleculares. Além disso, outros fatores, tais como, aumento da temperatura e da pressão, podem ser responsáveis pelas alterações da reatividade observada.



R¹ = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, Naft-2-il, C₆H₄-C(O)C(R²)=CHN(CH₃)₂; R² = H

i: EtOH, refluxo, 16 h.

ii: EtOH, refluxo, 3 h.

iii: 4-TsOH, EtOH, refluxo, 1-3 h.

iv: 4-TsOH, *grinding*, 5-15 min.

v: [HMIM][HSO₄], 90°C, 15 min.

Esquema 1.

1.2. Halogenação de isoxazóis com *N*-halosuccinimidas

A química orgânica sintética tem buscado metodologias de síntese em que seja possível o emprego de novos reagentes, melhores condições de reação, além de métodos mais eficientes e seletivos para a obtenção de compostos halogenados. A presença de substituintes halogênicos em compostos aromáticos pode muitas vezes apresentar mudanças interessantes nas propriedades físico-químicas e biológicas destes compostos [32]. Por sua vez, isoxazóis contendo halogênios no carbono C-4, apresentam interesse na química sintética, uma vez que podem atuar como intermediários de síntese [23, 33]. Com isso, *N*-halosuccinimidas (NXS) surgiram como um reagente versátil para a inserção de átomos de halogênio no carbono C-4 de compostos heterociclos. Dentro dessa classe, são muito conhecidas e comercialmente disponíveis a *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-bromosuccinimida (NBS) e a *N*-iodosuccinimida (NIS). Estes compostos são fontes de halogênios eletrofílicos, os íons halogênicos "X⁺" [34]. A inserção de átomos de halogênio em isoxazóis através da halogenação do C-4 do anel heterociclo com *N*-halosuccinimidas, NXS (X = Cl, Br, I), é uma síntese já bem estabelecida na literatura. A chave para o sucesso de algumas dessas halogenações é o uso de um catalisador ácido para a ativação da *N*-halosuccinimida. Esta necessidade é devido a reatividade do carbono C-4 do anel isoxazólico ser sensível às propriedades eletrônicas dos substituintes vizinhos, principalmente nos isoxazóis contendo grupo desativante nos carbonos C-3 ou C-5 e, que com isso, apresentam suas densidade eletrônica e reatividade afetadas.

A partir disso, nesta etapa da revisão serão considerados os trabalhos que empregam *N*-halosuccinimidas (NCS, NBS e NIS) para a halogenação de 5-*aril*-isoxazóis. Dentre as metodologias empregadas são encontradas a convencional e o uso de micro-ondas. Cabe ressaltar que não foram encontrados trabalhos onde estas reações tenham sido realizadas em ultrassom.

Um dos primeiros trabalhos da halogenação de 5-*aril*-isoxazóis usando NXS (X = Cl e Br) foi reportado em 1979 por Pathak and Grover [35]. Isoxazóis trissubstituídos foram sintetizados através da halogenação no C-4 com *N*-halosuccinimida (NCS e NBS) em rendimentos de 65 a 80% (**Esquema 2**). Como o

texto completo deste artigo não está disponível para acesso, não foi possível identificar as condições de reação utilizadas.



$R^1 = F$; $R^2 = H$; $R^3 = CH_3, CH_2CH_3, CF_3, C_2F_5, C_3F_7$

$R^1 = OCH_3$; $R^2 = F$; $R^3 = CH_3, CF_3$

$R^1 = F$; $R^2 = Cl$; $R^3 = CH_3$

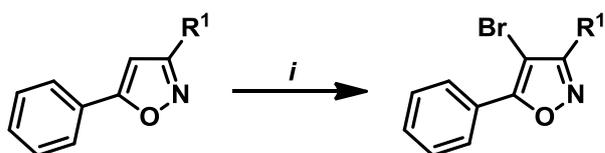
$X = Cl, Br$

i: NCS

ii: NBS

Esquema 2

Em 1989, Sakakibara e colaboradores [36] publicaram a halogenação de 5-fenil-isoxazol e 3,5-difenil-isoxazol. As reações foram realizadas com NBS em DMF e os isoxazóis halogenados foram obtidos com rendimentos de 71 e 87%, respectivamente (**Esquema 3**). O texto completo deste artigo também não está disponível para acesso e por isso as demais condições de reação utilizadas não foram identificadas. Os autores ainda informam que nas reações utilizando NIS não foi observado a formação do produto halogenado.



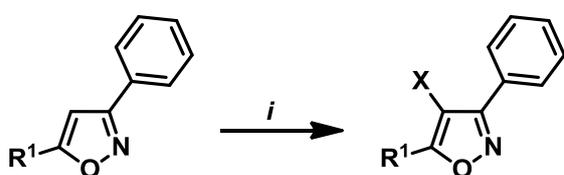
$R^1 = H; C_6H_5$

i: NBS, DMF

Esquema 3

Em 2003 Day e colaboradores [37] relataram a halogenação regioseletiva do carbono C-4 de isoxazóis derivados de chalconas (3,5-diaril-isoxazóis) utilizando *N*-halosuccinimidas (NCS, NBS e NIS) em ácido acético (**Esquema 4**). Para isso, utilizaram como substratos para a halogenação uma série de compostos com

diferentes substituintes na posição 5 do anel heterociclo ($R = C_6H_5$, $4-CH_3-C_6H_4$, $4-CH_3-OC_6H_4$, $4-Br-C_6H_4$, $4-CF_3-C_6H_4$). Testes iniciais para a bromação dos isoxazóis com NBS resultaram na obtenção dos produtos em refluxo de AcOH durante 1,5 a 2,5 horas. Entretanto para o isoxazol apresentando um grupo desativante na fenila ($R^1 = 4-F_3C-C_6H_4$) foi necessário um tempo de 8 horas para completar a reação. Estes produtos bromados foram obtidos com rendimentos entre 55 a 86%. A partir destes resultados, a condição foi estendida para a cloração com NCS e os produtos clorados foram obtidos com 37 a 80% de rendimento durante um tempo de 1,5 a 5 horas. Contudo, neste caso, também foi observado que para os isoxazóis apresentando grupos desativantes na fenila ($R^1 = 4-Br-C_6H_4$, e $4-F_3C-C_6H_4$) este tempo não foi suficiente para completar a reação. Para a obtenção destes produtos foi utilizado um excesso de NCS (3 equiv.) e H_2SO_4 como catalisador. Os produtos foram obtidos em 5,5 e 10 horas com 88 e 70% de rendimento, respectivamente. Já para a iodação com NIS, os autores relatam que é necessário utilizar um excesso maior de NIS (2 equiv.) devido a decomposição da NIS em iodo molecular durante as reações. Utilizando refluxo de ácido acético, apenas o produto iodado do isoxazol com substituinte fenila ($R^1 = C_6H_5$) foi obtido (88% de rendimento). Para as demais reações foram utilizadas uma mistura de ácido acético e ácido trifluoracético e os produtos foram obtidos em 3 horas com rendimentos compreendidos entre 59 a 97%. Devido a menor reatividade do isoxazol trifluormetilado ($R^1 = 4-CF_3-C_6H_4$), foi necessário utilizar um excesso de NIS de 4 equiv., bem como um maior tempo de reação (10 horas) para a obtenção do produto desejado (84% de rendimento).



$R^1 = C_6H_5$, $4-CH_3-C_6H_4$, $4-CH_3-OC_6H_4$, $4-Br-C_6H_4$, $4-CF_3-C_6H_4$

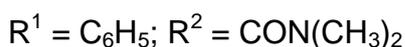
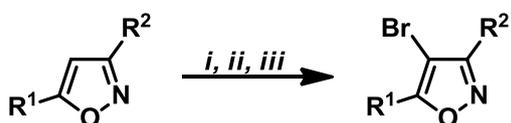
$X = Cl, Br, I$

i : NXS, AcOH (em alguns casos adição de H_2SO_4 ou ácido trifluoracético)

Esquema 4

Em 2007, Li e colaboradores [38] utilizaram irradiação de micro-ondas para a halogenação de uma série de azóis (pirazóis e isoxazóis) com *N*-halosuccinimidas. A

NBS foi utilizada em diferentes solventes ácidos (AcOH, 5% de HNO₃ fumegante em AcOH e em CF₃COOH) conforme a reatividade dos substratos, fornecendo os produtos bromados seletivamente na posição C-4. Estas reações foram concluídas em um tempo de 10 min à 150 °C. No **Esquema 5** está demonstrado a halogenação dos isoxazóis. O substrato contendo os substituintes R¹ = C₆H₅ e R² = CON(CH₃)₂ foi bromado em AcOH com 87% de rendimento. Já para os isoxazóis desativados (R¹ = 2-Br-C₆H₄ e R² = H; R¹ = C₆H₅, 3,4-Cl₂-C₆H₃, 2-Cl-C₆H₄ e R² = COOCH₃) foi necessário o uso de condições mais ácidas (5% de HNO₃ em AcOH) e os produtos foram obtidos com rendimentos de 80 a 88%. Nos isoxazóis pouco reativos (R¹ = 3-O₂N-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄ e R² = COOCH₃) a bromação só foi possível através do uso de CF₃COOH como meio de reação (rendimentos de 81 e 90%, respectivamente).



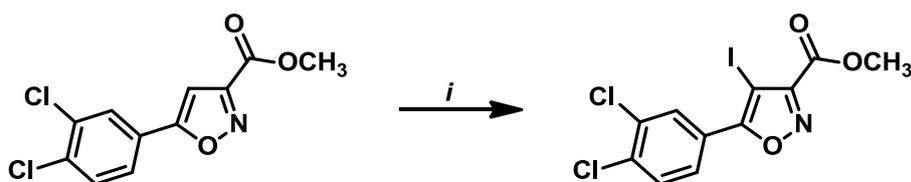
i: NBS, AcOH, MO, 150 °C, 10 min

ii: NBS, 5% de HNO₃ em AcOH, MO, 150 °C, 10 min

iii: NBS, CF₃COOH, MO, 150 °C, 10 min

Esquema 5

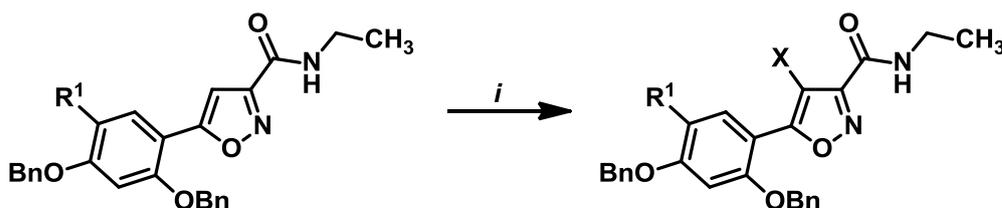
Além disso, os autores também relataram a iodação de um dos substratos com NIS utilizando como solvente o ácido CF₃COOH. O produto halogenado foi obtido com 85% de rendimento (**Esquema 6**).



i: NIS, CF₃COOH, MO, 150 °C, 10 min

Esquema 6

Em 2008, Brough e colaboradores [39] publicaram um trabalho com candidatos a agentes quimioterápicos para o tratamento de câncer. Dentre diversas etapas de síntese descrita é observada a halogenação de 5-aryl-isoxazóis com *N*-halosuccinimidas. Para isto, foi utilizado NBS ou NIS e nitrato cérico de amônio (CAN) em refluxo de acetonitrila durante um tempo de 4,5 horas. Os produtos foram obtidos com 74% de rendimento (**Esquema 7**).



$R^1 = \text{Cl}, \text{C}_2\text{H}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

i: NBS ou NIS, CAN, MeCN, refluxo, 4,5 horas

Esquema 7

Em 2011, Palin e colaboradores [40] em um trabalho visando à identificação de antagonistas dos receptores vanilóide de potencial transitório subtipo 1 (TRPV1), publicaram a síntese de uma série de isoxazóis bromados na posição C-4 a partir da reação com NBS em ácido acético à 100 °C. A fim de explorar a estratégia de halogenação na posição C-4, um dos isoxazóis desta série ($R^1 = 4\text{-CF}_3$) foi submetido a reação com NCS. Os autores não informaram o tempo de reação e nem o rendimento para a síntese dos isoxazóis tri-substituídos (**Esquema 8**).



$R^1 = 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-F}, 4\text{-Br}, 3\text{-OCF}_3, 4\text{-CF}_3$

$X = \text{Cl}, \text{Br}$

i: NBS, AcOH, 100 °C

ii: NCS, AcOH, 100 °C

Esquema 8

2. ESTRUTURA MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DE 5-ARIL-ISOXAZÓIS

A estrutura supramolecular de um composto é resultado da associação entre duas ou mais espécies moleculares, as quais estão unidas por forças intermoleculares. Em muitas, são utilizadas imagens geradas em programas de computadores para procurar informações a respeito desta complexidade estrutural. Por trás de uma simples imagem da estrutura molecular de um composto estão contidas várias informações a respeito da estrutura cristalina. Informações referentes à que grupo espacial pertence fornecem uma breve descrição das operações de simetria que conectam todas as moléculas no cristal. Distâncias entre átomos de moléculas vizinhas podem trazer informações típicas do tipo de contato intermolecular. Ainda, em uma visão mais complexa, contém informações da maneira que uma molécula de referência (central) está rodeada por diversas moléculas vizinhas, o empacotamento cristalino do composto. Estes conhecimentos são fundamentais para o desenvolvimento da Química Supramolecular e da Engenharia de Cristal, uma vez que são fornecidas informações sobre o tipo de interação intermolecular, preferências geométricas, características direcionais e organizações supramoleculares envolvidas.

A partir disso, neste capítulo será realizada uma revisão da literatura no que diz respeito ao estudo da estrutura molecular e supramolecular de compostos isoxazólicos que contenham como substituinte um grupo fenil na posição 5. A análise parte de dados da difratometria de raios-X, inclui uma descrição dos dados de comprimentos e alguns ângulos de ligação, e abrange a identificação de interações intermoleculares. Todas as pesquisas foram realizadas no banco de dados de estruturas de Cambridge, CSD (do inglês, *Cambridge Structural Database*), o qual é mantido pelo CCDC (do inglês, *Cambridge Crystallographic Data Centre*). Para isso, foi utilizado o programa *ConQuest* (versão 1.13), e devido ao grande número de estruturas geradas durante a busca foi realizada uma seleção. Com isso, foram consideradas apenas as estruturas do isômero 1,5-isoxazol e que apresentavam como substituinte na posição 5 do isoxazol um anel aromático fenila (com substituição de halogênio também neste anel). Na posição 4 do heterociclo a

presença de hidrogênio ou halogênio foram consideradas. Para a posição 3, onde neste trabalho não sofreu alterações, foi deixada livre, entretanto, considerou-se apenas substituintes que não formariam ligações de hidrogênio fortes.

Nas estruturas selecionadas foi mantido o código de identificação da estrutura no CSD e foi realizada uma nova numeração para os átomos dos compostos com o objetivo de facilitar possíveis comparações entre diferentes estruturas. Na **Tabela 1** está a relação das estruturas selecionadas e na sequência será realizada a descrição das mesmas.

Tabela 1. Estruturas selecionadas no CSD.

Estrutura CSD	Sistema Cristalino	Grupo Espacial	Referência
CLPISX	Monoclínico	$P2_1/c$	41
MOKRIN	Triclínico	P-1	42
KEPDUF	Triclínico	P-1	43
GENSUO	Monoclínico	$P2_1/n$	44
WIFPEH	Monoclínico	$P2_1/n$	37
QONHIL	Monoclínico	$P2_1/c$	27
ROKGOO	Triclínico	P-1	45

Em 1979, Cannas e colaboradores [41] publicaram os dados moleculares (ângulo e comprimento de ligação) da estrutura cristalina CLPISX (**Figura 4**). Os autores consideram que a orientação dos dois anéis aromáticos ligados por ligações simples entre átomos de carbono é resultado de um equilíbrio entre os efeitos causados pela deslocalização de elétrons π e pelo impedimento estérico dos átomos na posição 2: o primeiro fator favorece a coplanaridade e o outro a ortogonalidade dos dois anéis. Pelo fato de que o ângulo O(1)-C(5)-C(51) é menor que o C(4)-C(5)-C(51) há uma redução do impedimento estérico entre os hidrogênios ligados aos átomos de carbono C(4) e C(52). Isto resulta uma estrutura com os planos dos anéis isoxazol e fenila formando um ângulo de 15°, estando de acordo com resultados obtidos através de cálculos teóricos utilizando métodos semi-empíricos (CNDO-2). Os autores consideraram o trabalho como uma conclusão da análise estrutural de 3-cloro-5-fenilisoxazol, pois em relação a trabalhos anteriores observaram que é o primeiro exemplo em que os anéis não são coplanares. Como a estrutura foi depositada no CSD sem os átomos de hidrogênio, os mesmos foram adicionados nesta tese para uma melhor visualização da figura, bem como para a interpretação

das interações intermoleculares presentes. Com isso foi possível observar interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio fracas C(56)-H(56)⋯O(1) e C(55)-H(55)⋯Cl(1) com distâncias entre os átomos doador e acceptor de 3,520 Å e 3,597 Å, respectivamente. Interações envolvendo os sistemas π da molécula também podem ser observadas: C(52)-H(52)⋯π e C(53)-H(53)⋯π apresentaram distâncias para H⋯π de 3,419 Å e 3,284 Å, respectivamente; π⋯π entre fenila e anel isoxazólico com distâncias entre as centróides de 3,830 Å, orientando as moléculas em direções opostas.

Em 2001, Katritzky e colaboradores [42] publicaram em seu trabalho de síntese a estrutura cristalina MOKRIN (**Figura 4**). Os dados da difratometria de raios-X foram utilizados apenas para estabelecer de maneira inequívoca que o produto obtido é o isômero-1,5. Portanto, discussões moleculares e supramoleculares sobre esta estrutura não foram realizadas pelos autores. A partir de uma análise no arquivo .cif (do inglês, *Crystallographic Information File*), é possível observar que as moléculas da estrutura MOKRIN estão conectadas por ligações de hidrogênio fracas C(4)-H(4)⋯N(2) e ligações de halogênios C(35)-H(35)⋯Cl(1) com distâncias entre os átomos doadores e aceptores de 3,554 Å em ambas interações intermoleculares. Interações envolvendo o sistema π da fenila também podem ser observadas. Esta interação, C(53)-H(53)⋯π, apresentou distância de 2,715 Å para H(53)⋯π.

Em 2006, Ravikumar e colaboradores [43] relataram a estrutura cristalina KEPDUF (**Figura 4**). Os autores observaram a presença de um ângulo de 10,6° entre os planos dos anéis fenila e isoxazol. O substituinte imidazolidina adota uma conformação de envelope e o ângulo diedro em relação ao isoxazol é de 89,4°. A estrutura cristalina é estabilizada por ligações de hidrogênio N(34)-H(34)⋯N(2) entre o anel imidazolidina e o isoxazol, conduzindo a formação de dímeros. A distância entre os átomos doadores e aceptores é de 3,041 Å. O H(4) do isoxazol também está envolvido na interação C(4)-H(4)⋯O(2) com distância interatômica de 3,197 Å. O outro átomo de oxigênio do grupo nitro está envolvido na interação C(31)-H(31A)⋯O(3) com distância interatômica entre os átomos doadores e aceptores de 3,457 Å.

No mesmo ano, Ravikumar e colaboradores [44] também relataram a determinação da estrutura cristalina GENSUO (**Figura 4**). Foi observado um ângulo

de $9,6^\circ$ entre os planos dos anéis fenil e isoxazol. O substituinte imidazolidina adota uma conformação de envelope e o ângulo diedro em relação aos anéis isoxazol e fenil são de $85,6^\circ$ e $79,4^\circ$, respectivamente. Em relação às interações intermoleculares envolvendo os anéis isoxazol e fenila, os autores relataram a presença de ligações de hidrogênio e de halogênio. Dentre estas interações, as que envolvem os anéis heterociclos são $C(35)-H(35B)\cdots O(1)$ e $C(35)-H(35B)\cdots N(2)$ com distâncias entre os átomos doadores e aceptores de 3,346 e 3,488 Å, respectivamente. Também foram encontradas interações envolvendo o grupo nitro: $C(4)-H(4)\cdots O(2)$, $C(4)-H(4)\cdots O(3)$ e $C(52)-H(52)\cdots O(2)$. As duas primeiras envolvem o H do isoxazol e dois oxigênios do grupo nitro e a outra ocorre entre o H da fenila e um oxigênio do grupo nitro. Aqui, o grupo nitro está atuando como acceptor trifurcado da ligação de hidrogênio e as distâncias entre os átomos doadores e aceptores são de 3,236, 3,368 e 3,533 Å, respectivamente. Interações do tipo ligação de halogênio envolvendo átomos do anel 4-fluor-fenil estão presentes orientando as moléculas na forma de dímeros. Estas interações $C(53)-H(53)\cdots F(1)$ apresentaram distâncias de 3,546 Å entre os átomos doadores e aceptores.

Em 2007 Li e colaboradores [37] em seu trabalho de halogenação de isoxazóis sob irradiação de micro-ondas reportaram a estrutura WIFPEH com objetivo de confirmar o produto obtido através da cristalografia de raios-X (**Figura 4**). Os autores informaram que o ângulo entre os planos dos anéis fenila e isoxazol é de $20,8^\circ$. Apesar de os autores não terem explorado a estrutura molecular ou supramolecular do composto, podemos observar algumas interações intermoleculares importantes como as ligações de hidrogênio fracas do tipo $C(54)-H(54)\cdots O(31)$ com distâncias entre os átomos $C(54)\cdots O(31)$ de 3,565 Å, e interações de halogênio envolvendo o átomo de bromo, $C(32)-H(32C)\cdots Br(1)$ e $C(4)-Br(1)\cdots O(31)$, com distâncias entre os átomos doadores e aceptores de 3,720 e 3,344 Å, respectivamente. O ângulo de $167,58^\circ$ na interação $C(4)-Br(1)\cdots O(31)$ comprova a linearidade desta interação caracterizada pelo σ -hole. Também é possível observar a interação $C(32)-H(32B)\cdots \pi$ envolvendo o grupo metil e a fenila com distância para $C(32)\cdots \pi$ de 2,844 Å.

Em 2008, Rosa e colaboradores [27] utilizaram os dados de raios-X do composto QONHIL apenas para confirmar a estrutura do produto obtido (**Figura 4**). Os autores não discutiram as interações intermoleculares presentes na estrutura

cristalina: ligações de hidrogênio fracas C(56)-H(56)⋯O(1) com distância entre átomos doadores e aceptores de 3,434 Å formando um dímero supramolecular, além de ligações de halogênio C(54)-Cl(1)⋯N(2). Estas ligações de halogênio apresentaram distâncias de 3,259 Å entre os átomos doadores e aceptores e ângulo de 165,74°, caracterizando uma interação via σ -hole. A estrutura cristalina deste composto também é estabilizado por interações π ⋯ π entre os anéis aromáticos com distâncias entre as centróides de 3,781 Å para $\pi_{(\text{fenil})}$ ⋯ $\pi_{(\text{isoxazol})}$.

Em 2008, Chu e colaboradores [45] publicaram a estrutura ROKGOO em seu trabalho de síntese. A estrutura foi publicada apenas com o objetivo de confirmar o produto obtido através de dados da difratometria de raios-X. A partir de uma análise no arquivo .cif, observamos que existem 2 moléculas independentes presentes na unidade assimétrica e que o empacotamento cristalino do composto é governado por interações do tipo ligações de hidrogênio fracas e C-H⋯ π . Duas interações C(56)-H(56)⋯O(1) com distâncias de 3,397 Å entre os átomos doadores e aceptores estão orientando a formação de dímeros. As ligações de hidrogênio fracas C(34)-H(34)⋯O(6) e C(33)-H(33)⋯O(6) com distâncias de 3,452 e 3,435 Å entre os átomos doadores e aceptores estão envolvendo as duas moléculas independentes da unidade assimétrica. Ligações de hidrogênio fracas também são observadas entre os grupos aldeídos das duas moléculas independentes. Esta interação C(6)-H(6)⋯O(6B) apresentou distância de 3,272 Å entre átomos doadores e aceptores. Interações C-H⋯ π também foram observadas envolvendo duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Uma destas interações ocorre entre o benzaldeído e a fenila ligada ao isoxazol na posição 5 com distância de 3,527 Å para H(6)⋯ π . A outra interação C-H⋯ π ocorre entre os sistemas π do heterociclo e da fenila ligada na posição 3. A distância encontrada foi de 2,984 Å para H(53)⋯ π . Na **Figura 4** está representada a estrutura do composto ROKGOO e para melhor clareza uma das moléculas independentes na unidade assimétrica foi omitida.

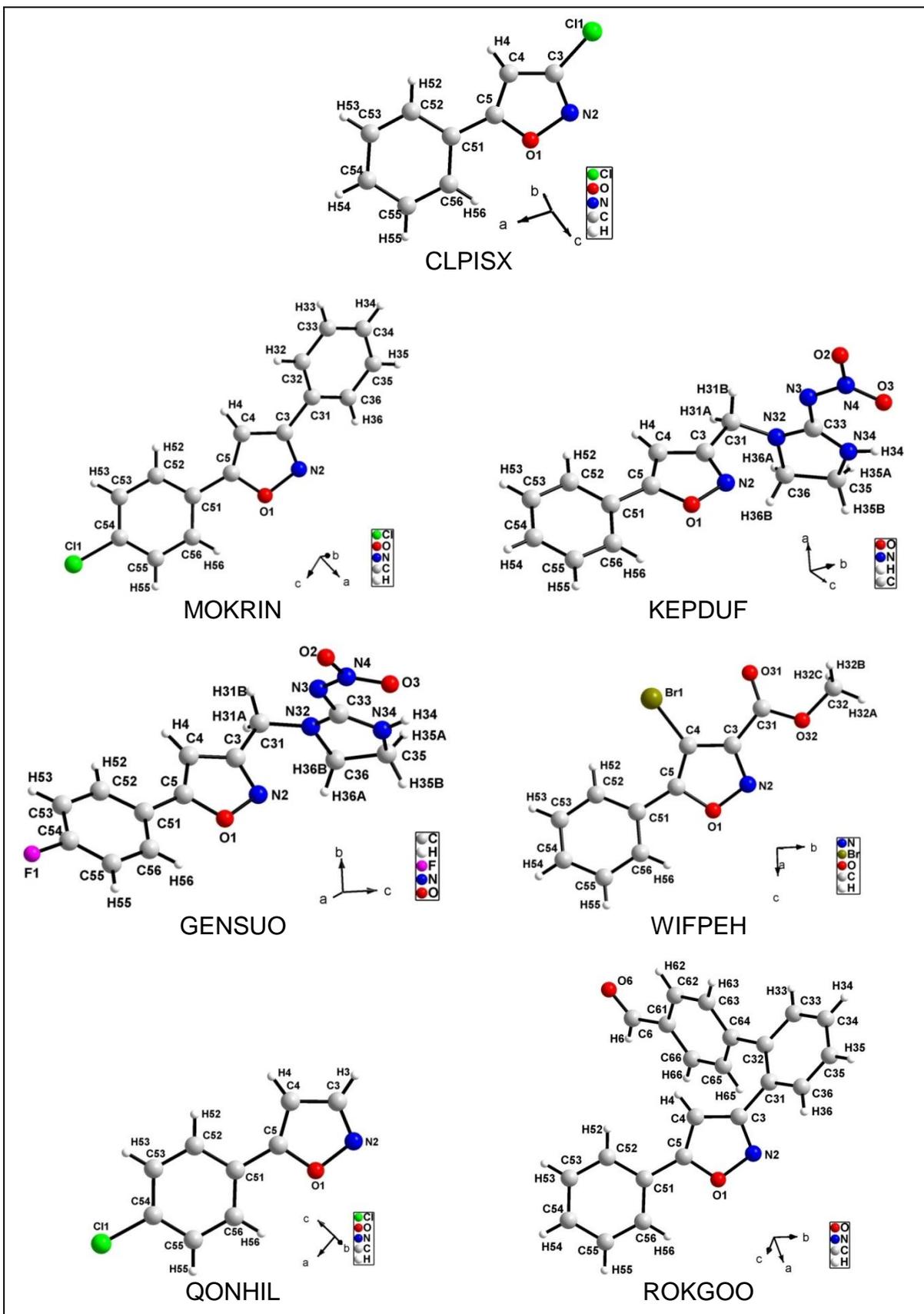


Figura 4. Estruturas dos compostos selecionadas no CSD.

3. INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

A preferência na formação de uma estrutura cristalina sobre outra é conduzida por uma resultante da influência de várias forças que, muitas vezes, estão agindo uma em oposição à outra. Existem vários tipos de forças intermoleculares que são importantes no direcionamento da formação de uma estrutura cristalina. Algumas destas forças podem ser consideradas como forças não-direcionais envolvendo toda a molécula, definindo o tamanho, forma e empacotamento das moléculas. Outras forças são direcionais e podem ser consideradas como ligações intermoleculares não covalentes. Exemplos destas forças são as interações intermoleculares que compreendem as ligações de hidrogênio, ligações de halogênio, lone pair- π , C-H $\cdots\pi$ e $\pi\cdots\pi$ [46]. Tais forças são muito mais fracas que ligações covalentes, mas podem ser exploradas e organizadas para agirem cooperativamente, contribuindo assim significativamente para a estabilidade da estrutura supramolecular.

Nos últimos anos, as interações intermoleculares têm recebido uma maior atenção devido a sua aplicação em diversos campos da ciência, como a engenharia de cristal, nanotecnologia, desenvolvimento de fármacos e no estudo de moléculas biológicas [47]. O conhecimento de aspectos energéticos (natureza atrativa ou repulsiva) e de fatores espaciais (distâncias e ângulos) das interações intermoleculares é de grande importância na análise de como as moléculas se organizam no cristal. Através das suas intensidades e complementaridades é possível observar o papel de destaque que assumem na produção de arquiteturas moleculares de maior complexidade.

Considerando que nesta tese foram analisadas as influências de algumas interações direcionais sobre a estrutura cristalina de compostos orgânicos, neste capítulo será feita uma descrição dos principais tipos de interações intermoleculares que são observados nestes sistemas químicos: ligação de hidrogênio, halogênio \cdots halogênio, σ -hole, π \cdots hole, $\pi\cdots\pi$ e C-H $\cdots\pi$.

3.1. Interação do tipo ligação de hidrogênio

O termo "ligação de hidrogênio" tem sido empregado na literatura por aproximadamente um século. Durante este tempo, tem sido utilizada e debatida por químicos, físicos, biólogos e pesquisadores da área de materiais. Este debate se intensificou após resultados experimentais importantes, especialmente na última década, que questionou a base da visão tradicional sobre ligações de hidrogênio. Considerando os recentes avanços experimentais e teóricos, uma nova definição para ligação de hidrogênio foi proposta pela IUPAC [48]:

“Ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre um átomo de hidrogênio de uma molécula ou fragmento molecular X-H em que X é mais eletronegativo que H, e um átomo ou grupo de átomos na mesma molécula ou em moléculas diferentes”.

Com isso, ligações de hidrogênio podem ser representadas como $X-H \cdots Y-Z$, onde X é o átomo doador e Y é o átomo receptor, sendo que o termo “ligação de hidrogênio” é referente à interação $H \cdots Y$ com a atração ocorrendo entre uma região de alta densidade eletrônica em Y (como pares de elétrons não ligados ou uma ligação π) e o hidrogênio que apresenta carga parcial positiva $+\delta$ devido à ligação covalente polar X-H. Em alguns casos, X e Y são os mesmos átomos e as distâncias X-H e Y-H tornam-se iguais, originando ligações de hidrogênio simétricas. Entretanto, de maneira geral, X é qualquer elemento mais eletronegativo que H (F, N, O, C, P, S, Cl, Se, Br e I) e Y pode ser qualquer um destes elementos e também elétrons π . Esta nova definição também inclui as interações que vinham sendo intensamente estudadas: as ligações de hidrogênio fracas do tipo $C-H \cdots Y$ ($Y = O$ ou N) e $X-H \cdots \pi$ ($X = C, O, N$) [48].

As evidências da formação da ligação de hidrogênio podem ser experimentais, teóricas ou uma combinação de ambas (preferencialmente). Critérios para determinar uma ligação de hidrogênio foram recomendados pela IUPAC, bem como algumas de suas características. É importante ressaltar que estes critérios não são necessariamente exclusivos, mas quanto maior for o número, mais confiável é a caracterização da ligação de hidrogênio.

A atração existente na ligação de hidrogênio sempre aumenta com o aumento da eletronegatividade de X e Y, e na visão atual, as forças envolvidas na formação da ligação de hidrogênio incluem as de origem eletrostática, as que são originárias de transferência de carga entre doador e aceptor resultando em certo grau de covalência, e as provenientes de forças dispersivas. Portanto, em alguns casos podem ser tão fortes que se assemelham a ligações covalentes em muitas de suas propriedades, e em outros são tão fracas que dificilmente podem ser diferenciadas das interações de Van der Waals.

Alguns critérios geométricos obtidos por meio de difração de raios-X ou de nêutrons também fornecem informações importantes a respeito das ligações de hidrogênio. Geometricamente, a ligação é caracterizada pelas distâncias $d(X\cdots Y)$, $d(X-H)$ e $d(H\cdots Y)$ e pelo ângulo $X-H\cdots Y$. Este ângulo tende a linearidade ($\cong 180^\circ$) e deve ser preferencialmente acima de 110° . Portanto, quanto mais próximo de 180° mais forte será a ligação de hidrogênio e menor será a distância $H\cdots Y$. Durante a formação da ligação de hidrogênio geralmente o comprimento da ligação X-H aumenta, sendo que quanto maior for este alongamento mais forte é a ligação $H\cdots Y$.

O comprimento da ligação de hidrogênio é comumente referido como $d(X\cdots Y)$ porque mesmo nos casos em que átomo de hidrogênio é identificado pela difração de raios-X, a sua posição não é a verdadeira. Aqui cabe ressaltar que durante muitos anos foi considerado que o encurtamento da distância $X\cdots Y$, em relação a soma dos raios de Van der Waals destes átomos, era um indicador importante da ligação de hidrogênio. No entanto, esta observação empírica é verdadeira apenas para ligações de hidrogênio fortes. Este critério não é mais recomendado pela IUPAC, embora ainda utilizado.

Em relação aos aspectos energéticos das ligações de hidrogênio, estas podem ser descritas através dos termos “negativo” (estabilização) ou “positivo” (desestabilização). As ligações de hidrogênio abrangem um grande intervalo de energia, podendo ser classificadas em fracas, moderadas e fortes se sua energia de dissociação estiver compreendida nos intervalos 1-15, 15-65 ou 65-190 kJ mol^{-1} , respectivamente. Ainda, energia e geometria de uma ligação de hidrogênio estão intensamente relacionadas, de modo que ligações fortes são mais curtas do que as ligações fracas [49, 50, 51].

3.2. Interações envolvendo halogênios

Átomos de halogênios podem ser encontrados na periferia das moléculas orgânicas, deixando-os idealmente posicionados para estar envolvido em interações intermoleculares. Com isso, as interações envolvendo estes átomos tornaram-se uma ferramenta comum em química supramolecular, especialmente nas áreas da engenharia de cristal e da química de materiais, além destas interações também ter se destacado em estudos referentes a sistemas biológicos e no desenvolvimento de medicamentos.

No ano de 2013, através de uma recomendação da IUPAC houve uma proposta para definir o termo "ligação de halogênio", que pertence a um grupo específico de interações intra e intermoleculares que envolvem átomos de halogênio em uma entidade molecular [52]:

A ligação de halogênio ocorre quando existe evidência de uma rede atrativa de interação entre uma região eletrofílica proveniente de um átomo de halogênio de uma entidade molecular e uma região nucleofílica de outra, ou da mesma, entidade molecular.

Portanto, a ligação de halogênio, cuja terminologia lembra a ligação de hidrogênio [53] pode ser descrita por $R-X \cdots B$, onde $R-X$ é o grupo doador (eletrofílo, ácido de Lewis) e B é o aceptor da ligação (nucleófilo, base de Lewis) [54]. Nesta interação é observado que o ângulo $R-X \cdots B$ tende a ser próximo a 180° o que é condizente com o fato da aproximação do aceptor da ligação de halogênio B ser ao longo da extensão da ligação $R-X$. Geralmente, é verificado que a ligação covalente $R-X$ apresenta comprimento maior do que nos fragmentos que não participam de interações via ligação de halogênio. E, por sua vez, a distância interatômica entre X e B tende a ser menor do que a soma dos raios de Van der Waals destes átomos. Outra característica importante desta interação é o fato dela ser favorecida com a presença de grupos retiradores de elétrons em R e também com a menor eletronegatividade de X [52]. Cabe ressaltar que o próprio átomo de halogênio pode atuar como base de Lewis em interações envolvendo halogênios, e a partir desta definição, a ligação de halogênio abrange uma grande variedade de interações não

covalentes – desde fracas interações $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ até as fortes envolvendo ânions como $\text{I}^-\cdots\text{I}_2$, e uma larga faixa de energias de interação situada entre 5,0 a 180 kJ mol^{-1} [54].

Ao restringir estas interações somente a átomos de halogênios ligados a carbonos é possível separá-las em dois grupos: (a) $\text{C-X}\cdots\text{X}'\text{-C}$ (X e X' = halogênios) e (b) $\text{C-X}\cdots\text{B}$ (B = base de Lewis). Além disso, para interações $\text{X}\cdots\text{X}'$, foram identificadas duas geometrias preferenciais, tipo I e tipo II, enquanto que a interação $\text{C-X}\cdots\text{B}$ apresenta-se fortemente caracterizada pela linearidade. A geometria das interações que envolvem halogênios está demonstrada na **Figura 5** [55].

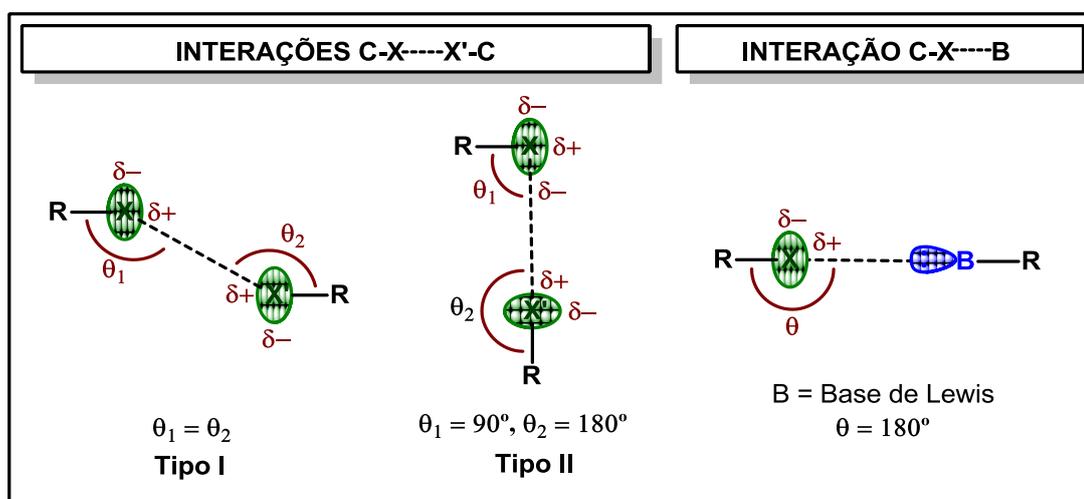


Figura 5. Preferências geométricas das ligações de halogênio.

Após serem relatados na literatura alguns estudos envolvendo a difratometria de raios-X de uma série de estruturas cristalinas, as quais demonstraram a existência de interação entre átomos de halogênio com átomos nucleofílicos, Allen e colaboradores [56] utilizaram o banco de dados estruturais de Cambridge para realizar uma análise estatística de todas as estruturas cristalinas com átomos de carbono ligados à halogênios (C-X , onde X = F, Cl, Br ou I) e átomos nucleofílicos (S, O ou N, em seus vários estados de hibridização). Para esta análise, foram consideradas distâncias intermoleculares inferiores a 1,26 vezes a soma do raio de Van der Waals dos átomos envolvidos na interação. A partir desta análise foi observado que os contactos intermoleculares entre halogênios (Cl, Br e I) e átomos nucleofílicos (O e N) apresentam-se como uma interação atrativa e altamente direcional [56]. Também ficou evidenciado que a natureza atrativa desta interação é devida principalmente a efeitos eletrostáticos. Entretanto, contribuições relacionadas à polarização, transferência de carga e efeitos dispersivos também exercem um

papel importante, o que foi confirmado recentemente por estudos teóricos e experimentais [57]. A hibridização do átomo de carbono C-X também apresenta um efeito sobre a força e a direcionalidade da ligação de halogênio, resultado do caráter s do átomo de carbono. A ordem $C(sp^3) < C(sp^2) < C(sp)$ é observada [58, 59].

Estudos teóricos envolvendo as ligações de halogênio revelaram que a densidade eletrônica está anisotropicamente distribuída ao redor do átomo de halogênio. Ocorre a formação de uma região de potencial eletrostático positivo na superfície do átomo de halogênio que está localizada ao longo da extensão do eixo da ligação covalente em $R-X \cdots B$. A existência e magnitude desta região positiva são conhecidas como “ σ -hole” (**Figura 6**). Esta região origina uma interação que depende da polarizabilidade do átomo de halogênio e sua energia de interação cresce na ordem $Cl < Br < I$, seguindo a ordem de polarizabilidade do átomo de halogênio. Entretanto, C, N, O e F dificilmente apresentarão σ -hole por serem pouco polarizáveis [58-60].

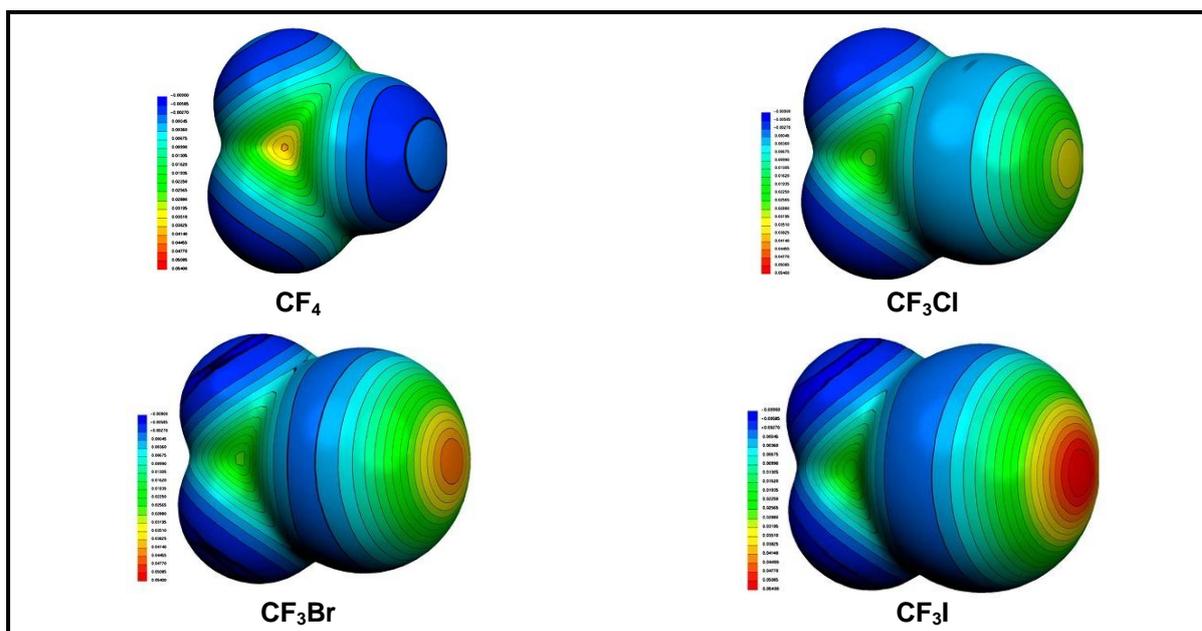


Figura 6. Potencial eletrostático na superfície molecular de CF_4 , CF_3Cl , CF_3Br e CF_3I indicando o σ -hole da ligação C-X para os átomos F, Cl, Br e I. A cor azul representa o maior potencial negativo, enquanto que o vermelho representa o maior potencial positivo (Figura adaptada da referência [60b]).

3.3. Interações envolvendo o sistema π ($\pi\cdots\pi$, C-H $\cdots\pi$, π -hole)

Interações CH- π : A atração existente entre uma ligação C-H e um sistema π é conhecida como interação CH- π . Esta interação foi relatada pela primeira vez na década de 1970 para explicar a conformação preferencial entre grupos alquil e fenil [61]. Nos anos seguintes esta interação foi observada em muitas moléculas orgânicas [62] e uma análise estatística no banco de dados CCDC confirmou que contatos entre a ligação C-H e sistemas π são observados em cristais de moléculas orgânicas e proteínas [63]. Durante a última década muitos estudos teóricos [64] e experimentais [65] comprovando a existência desta interação têm sido publicados. Muitas vezes a interação CH- π é considerada como a força crucial para o direcionamento do empacotamento cristalino [66] e reconhecimento molecular em sistemas biológicos e artificiais [67].

Apesar do grande interesse demonstrado nestas interações, o conhecimento a cerca da sua origem física e magnitude ainda é limitado. É difícil estimar com precisão o valor de sua energia através de métodos experimentais. De acordo com cálculos de mecânica quântica, a energia associada a esta interação no dímero de benzeno é de aproximadamente 1,5-2,5 kcal mol⁻¹ [68]. Dados obtidos através de cálculos teóricos permitiram concluir que a ligação C-H prefere estar apontada para o sistema π (e não perpendicular), forças dispersivas (atração de Van der Waals) é a principal força de atração na interação CH- π , e as forças eletrostáticas, apesar de pequena, também contribuem na estabilização. Também foi observado que apesar da predominância das forças de dispersão, a força de atração desta interação é realçada através do aumento da interação eletrostática. Isto se deve ao fato que o substituinte pode aumentar a carga positiva no átomo de hidrogênio da ligação C-H aumentando a atração eletrostática [69]. A partir da análise de diversos sistemas, foi possível estabelecer que a distância entre o átomo de C do grupo CH e a centróide do sistema π para derivados do benzeno estaria na faixa de 4,0-4,5 Å, e o ângulo entre C-H-centróide seria de 135-156° [70]. Na **Figura 7** está uma representação das possíveis orientações do dímero de benzeno nas interações C-H $\cdots\pi$.

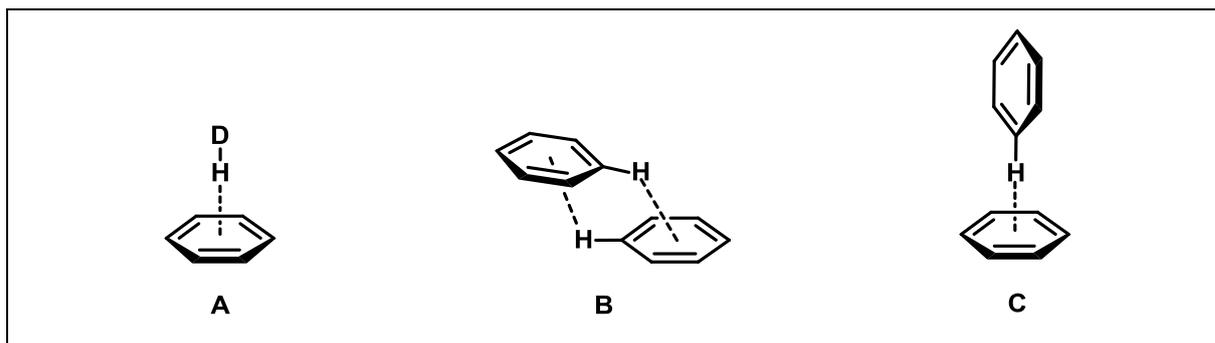


Figura 7. Estruturas representativas das espécies em interações C-H... π .

Interações π ... π : As interações π ... π são interações não-covalentes e atrativas que ocorrem entre anéis aromáticos. Estas interações têm sua importância evidenciada em diversos arranjos supramoleculares e processos de reconhecimento molecular [71], além de ser extensivamente estudada em técnicas teóricas e experimentais [72]. O modelo mais simples usado para estudar as interações π ... π é o dímero de benzeno que, em fase gasosa, apresenta energia de interação de 2-3 kcal mol⁻¹ e distância entre suas centróides de 4,96 Å [73]. Os estudos realizados demonstraram que não ocorre uma sobreposição convencional entre os orbitais nos anéis como ocorre na ligação covalente, uma vez que a interação atrativa não ocorre entre os dois sistemas π , mas através da atração entre sistema π e a estrutura σ , superando a repulsão entre os dois sistemas π [74,75]. A partir disso, foi demonstrado que as sobreposições possíveis para estes sistemas π ... π ocorrem por meio de três tipos de geometria: (a) sanduíche, (b) forma de T e (c) deslocamento paralelo, as quais estão demonstradas na **Figura 8**.

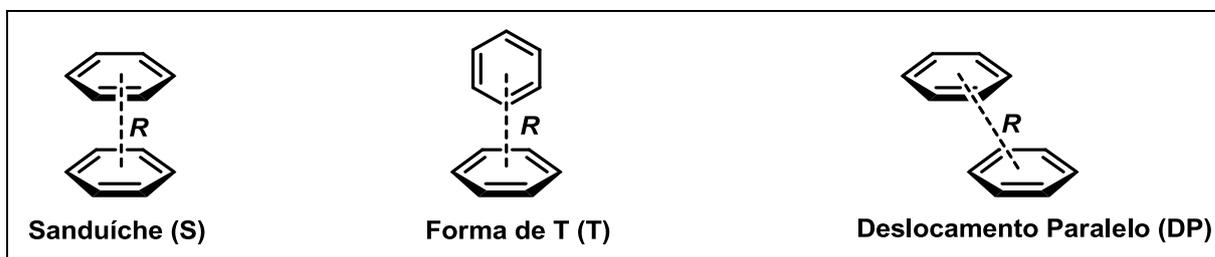


Figura 8. As três estruturas representativas do dímero do benzeno (Figura adaptada da referência [74c]).

A sobreposição em forma de sanduíche (S) é caracterizada pelos anéis posicionados um de frente para o outro, a forma de T (T) apresenta dois anéis localizados perpendicularmente e um apontado para o centro do outro. No

deslocamento paralelo (DP), os anéis estão posicionados de maneira semelhante à sanduíche, mas com os anéis apresentando um deslocamento entre eles. A partir de cálculos teóricos, concluiu-se que a forma de T e o deslocamento paralelo são as estruturas mais estáveis do dímero de benzeno apresentando valores de energia semelhantes, enquanto que a estrutura de sanduíche é a que apresenta menor estabilidade. Contribuições de natureza eletrostática, dispersiva, indutiva e repulsivas são significativas para a energia total desta interação [76]. Forças dispersivas são as principais fontes de atração entre os dímeros e a interação eletrostática estabiliza a estrutura em forma de T, enquanto que a dispersão aumenta a estabilidade relativa da forma de deslocamento paralelo. A estabilidade do dímero de benzeno conferida pela interação eletrostática é devida ao momento de quadrupolo significativo do benzeno. A interação entre os quadrupolos preferem as orientações em forma de T e deslocamento paralelo, orientações estas, que estão de acordo com as duas estruturas estáveis do dímero de benzeno obtido por cálculos *ab initio*. Na estrutura em sanduíche a interação quadrupolo-quadrupolo é repulsiva, o que explica a instabilidade dessa estrutura [77].

As distâncias encontradas entre os anéis variam conforme o tipo de forma. Os valores encontrados variam de 3,72 Å a 3,90 Å para a forma sanduíche, de 4,89 Å a 5,04 Å para a forma de T, além das distâncias de 3,37 Å a 3,60 Å e 1,57 Å a 1,60 Å para deslocamento paralelo vertical e horizontal, respectivamente [78].

As interações $\pi\cdots\pi$ também já foram estudadas através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear [79].

π -Hole: O termo π -hole refere-se a uma região de potencial eletrostático positivo de um sistema π -deficiente de elétrons, que é perpendicular a uma parte da rede molecular. Assim como o σ -hole, o π -hole também se torna mais positivo (i) indo do átomo mais leve para os átomos mais pesados em um determinado grupo da tabela periódica, e (ii) com grupos retiradores de elétrons presentes na molécula.

Esta região positiva (π -Hole) pode interagir de maneira altamente direcional com regiões negativas, por exemplo, bases de Lewis. Nestas interações, as distâncias entre os átomos tendem a ser menores que a soma dos raios de Van der Waals e os ângulos encontrados são próximos a 90°, sendo que desvios de alguns

graus podem ser atribuídos a interações secundárias. Estudos realizados em SO_2 e SeO_2 demonstraram a presença do π -hole nos átomos de enxofre e selênio destas espécies. A **Figura 9** demonstra essa região para a espécie SeO_2 . Se os elétrons da ligação π são atraídos suficientemente para os átomos de oxigênio é esperado que ocorra a formação do potencial eletrostático positivo acima e abaixo do selênio. Este potencial eletrostático positivo também foi encontrado em átomos do segundo período da tabela periódica como C, N e O [80].

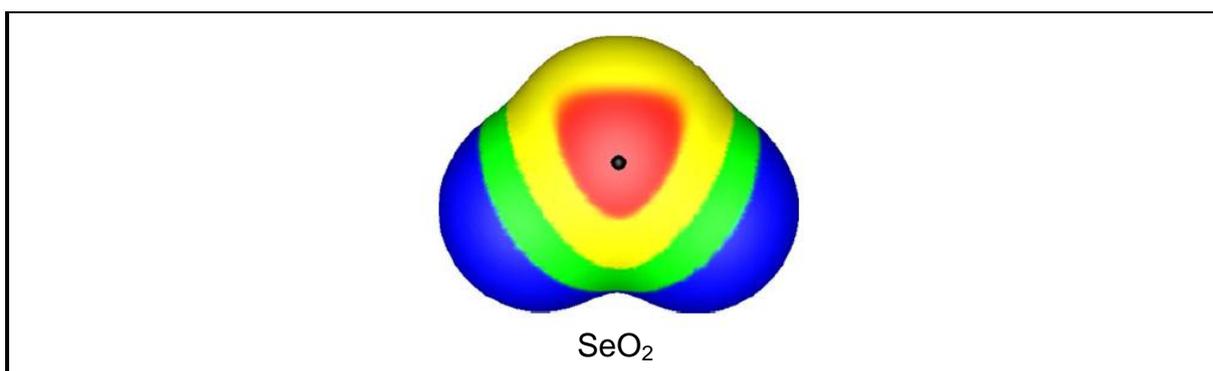


Figura 9. Potencial eletrostático na superfície molecular de SeO_2 . A região em azul é onde há maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo (Figura adaptada da referência [80]).

4. FERRAMENTAS UTILIZADAS NA ANÁLISE ESTRUTURAL

A análise estrutural dos compostos sintetizados nesta tese constitui uma etapa fundamental do trabalho. A partir do desenvolvimento tecnológico, os métodos para análise estrutural vêm se tornando cada vez mais precisos e eficientes, e a utilização de algumas ferramentas possibilita a aplicação de novas concepções nos modelos estudados. Portanto, o conhecimento de algumas destas ferramentas é de fundamental importância, uma vez que fornecem dados auxiliares na interpretação das estruturas cristalinas: difratometria de raios-X, cálculos teóricos de orbitais moleculares e mapas de potencial eletrostático.

Com a necessidade de novos focos de estudos na química de cristais surgiram novas ferramentas computacionais (*softwares*) para a interpretação de estruturas cristalinas. Estes *softwares* têm proporcionado um processamento

eletrônico de uma grande quantidade de dados cristalográficos, automatizando as principais etapas da análise cristaloquímica. Dentre outros, destacam-se dois pacotes de programas que são distribuídos gratuitamente, e estudados nesta tese: (i) *TOPOS*[®] [81,82], que proporciona o estudo de estruturas cristalinas através de uma análise topológica; e (ii) *CrystalExplorer*[®] [83], que foi desenvolvido para o estudo de estruturas cristalinas envolvendo o cálculo das superfícies moleculares com base na partição de Hirshfeld.

Estes programas, dentro de suas características, fornecem informações importantes para o estudo de estruturas cristalinas, relacionados ao (à): poliedro de Voronoi-Dirichlet, número de coordenação molecular, ângulo sólido, superfície de Hirshfeld (mapeada em diferentes funções), gráficos de impressões digitais e geração de clusters de moléculas.

4.1. Difractometria de Raios-X em Monocristal

A Cristalografia é uma ciência experimental que fornece e discute concepções da estrutura da matéria através de uma ampliação dos sentidos do ser humano ao nível atômico molecular. A partir disso, a difratometria de raios-X em monocristal surge como uma das ferramentas essenciais em química supramolecular, principalmente voltada ao estudo de sistemas do estado sólido. Seu emprego no estudo do empacotamento cristalino de moléculas e de interações intermoleculares fornece informações da distribuição das moléculas no cristal e dados referentes à existência de interações intermoleculares. Estas informações, como orientação das moléculas no cristal, assim como distâncias e ângulos das interações, complementam dados obtidos através de outras técnicas empregadas. Exemplo disto são as informações relacionadas à força de interação que geralmente se apresenta com maior energia quanto mais direcional for o ângulo e quanto menor for a distância entre doador e aceptor [84].

4.2. Cálculos Teóricos de Orbitais Moleculares

Atualmente existe uma sólida relação entre química teórica e computacional com praticamente todos os ramos da pesquisa química. Sua importância não se encontra apenas centralizada na correlação de dados teóricos *versus* dados experimentais, mas na busca de relações entre estruturas moleculares e atividade biológica, análise de espectros, estudo conformacional e na explicação de mecanismos de reação. Este campo teórico da ciência também atua juntamente com a química de materiais correlacionando estrutura química com propriedades especiais, e na química supramolecular aplicando e relacionando cálculos teóricos com as inúmeras interações existentes entre as moléculas e com a organização supramolecular nos cristais. A partir do objetivo de realizar uma melhor compreensão teórica e explicar os processos de transformação química, bem como as mudanças de propriedades estruturais, cálculos teóricos de orbitais moleculares tornam-se importantes. Estes estudos podem ser utilizados para sustentar, especificar e melhorar essas informações, ou ainda rejeitá-las, caso não tenha significado físico real [85].

A utilização de técnicas computacionais para a obtenção da energia de interação entre dois sistemas é uma prática usual. Sistemas de maior complexidade apresentam limitações ao serem estudados utilizando as técnicas computacionais de maior rigor teórico, com isso, muitas vezes, estes sistemas devem ser adaptados a um modelo de sistema menor para que os métodos possam ser aplicados. Alternativamente, os sistemas químicos de grandes dimensões podem ser estudados com menor rigor computacional através de métodos semiempíricos ou DFT [85].

Hoje a química teórica oferece uma variedade de métodos e formalismos para o cálculo de propriedades de sistemas químicos, os quais podem ser classificados segundo uma escala, em que o custo computacional cresce proporcionalmente ao rigor teórico. As metodologias mais rigorosas somente são aplicáveis a sistemas relativamente simples e pequenos, mas seus resultados são altamente confiáveis. Diante disso, torna-se importante destacar as três principais abordagens de cálculo

da química computacional: Métodos *ab initio*, Métodos Semiempíricos e Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density functional theory*) [85].

Métodos *ab initio*: O termo *ab initio* é Latim e significa "desde o princípio". Esta denominação é dada para os cálculos que são derivados diretamente de princípios teóricos. Portanto, os cálculos *ab initio* são derivados diretamente dos postulados da mecânica quântica e as soluções são obtidas sem qualquer inclusão de dados experimentais, salvo algumas constantes fundamentais da física. Estes cálculos envolvem a resolução da equação de Schrödinger com o emprego de determinadas restrições matemáticas ao procedimento de solução do problema. Com isso, os melhores métodos *ab initio* disponíveis são capazes de produzir resultados de qualidade elevada, entretanto, as dificuldades computacionais conferem sérias limitações ao uso generalizado destes cálculos. A escolha cuidadosa do conjunto de funções de base e da metodologia para tratamento da correlação eletrônica deve ser considerada juntamente com a necessidade da adaptação entre custo computacional e qualidade dos resultados. Entretanto, escolhas deste tipo muitas vezes são inviáveis na esfera das metodologias *ab initio*, uma vez que os maiores sistemas calculáveis com computadores convencionais através destas metodologias estão limitados a algumas dezenas de átomos. Alguns exemplos destes cálculos são os métodos Hartree-Fock (HF), Møller-Plesset (MP) e Coupled cluster (CC) [85].

Métodos Semiempíricos: São cálculos baseados no formalismo Hartree-Fock com o emprego de alguns parâmetros obtidos a partir de dados experimentais e com a utilização de várias aproximações matemáticas, como considerar apenas os elétrons da camada de valência. Já o uso de parâmetros empíricos surgiu para permitir inclusão de alguns efeitos de correlação. Portanto, a denominação "semiempírico", é devido ao fato de que parte do método apresenta fundamentação teórica *ab initio* e a outra parte é determinada empiricamente. Estes cálculos apresentam importância em química computacional por serem adequados ao tratamento de moléculas (ou sistemas) grandes, onde a aplicação dos métodos Hartree-Fock completos e sem aproximações é computacionalmente inviável. Em virtude das simplificações e da substituição de parte das informações empregadas, estes cálculos são computacionalmente muito mais baratos do que os métodos *ab initio*. Métodos

semiempíricos não se prestam adequados para cálculos de interações intermoleculares porque apresentam problemas na descrição da energia de dispersão. Uma solução encontrada para isso foi realizar uma reparametrização do método levando a resultados satisfatórios e com exatidão próximos a níveis de teoria *ab initio* [86,87]. Exemplos de métodos semiempíricos são o CNDO, MINDO, MNDO, INDO, ZINDO, AM1, PM3, RM1, PM6 e outros obtidos por reparametrização [85].

É importante considerar que, apesar dos desenvolvimentos relacionados à capacidade computacional ocorrido nos últimos anos, os métodos semiempíricos não deverão se tornar obsoletos diante dos cálculos DFT ou *ab initio*, uma vez que tendem a ser cada vez mais utilizados em problemas envolvendo sistemas grandes (desde centenas até vários milhares de átomos).

Teoria do Funcional da Densidade (DFT): A Teoria DFT tornou-se, nas últimas décadas, um importante método para o estudo de estrutura eletrônica de sólidos e moléculas. Problemas que, tradicionalmente, eram tratados por métodos *ab initio*, agora podem ser discutidos utilizando DFT, o que possibilita, em alguns casos, melhores acordos com os dados experimentais disponíveis. Parte da popularidade do DFT está no fato de que sistemas, de tamanho moderado a grande ($N_{\text{átomos}} \geq 20$), podem ser estudados com uma precisão química aceitável e com um custo computacional menor do que os métodos tradicionais. O desenvolvimento de funcionais mais precisos e de algoritmos eficientes tem impulsionado o desenvolvimento desse método [88].

A premissa em torno dos cálculos DFT é que a energia de uma molécula pode ser determinada a partir da densidade eletrônica, em vez de uma função de onda. O uso da densidade eletrônica, $\rho(r)$, como variável básica foi introduzida com a publicação de dois teoremas por Hohenberg e Kohn em 1964 [89] que fornecem os fundamentos da DFT. Posteriormente, em 1965, Kohn e Sham estabeleceram uma forma de contornar o problema de se encontrar o funcional da energia cinética exato que permite realizar os cálculos DFT [90]. O desenvolvimento computacional dos cálculos de DFT leva a equações matemáticas semelhantes às equações Hartree-Fock-Roothan. Alguns exemplos de métodos DFT, entre outros, são o B3LYP, PW91, P86, B3P86, B3PW91 e B97-D.

No estudo de interações intermoleculares os cálculos DFT têm apresentado limitações relacionadas a uma baixa eficiência do método em descrever efeitos de correlação eletrônica. Com isso, o método tem falhado significativamente na descrição das interações que dependem de dispersão eletrônica, e para interações intermoleculares com alto caráter eletrostático, como as ligações de hidrogênio, tem fornecido resultados confiáveis [91].

Para melhorar a descrição das interações dependentes da correlação eletrônica foi adicionado um termo empírico para a dispersão, e com isso surgiram os métodos DFT corrigidos [92]. Os novos funcionais com a correção da dispersão atômica (DFT-D) apresentaram resultados com alta precisão para diversas interações fracas, ligações de hidrogênio e interações $\pi\cdots\pi$ [93].

Alguns destes métodos ainda apresentam erros sistemáticos como a superestimação da energia de ligações de hidrogênio, porém o funcional B97-D é considerado um dos melhores métodos DFT-D por não apresentar tais erros [86].

4.3. Mapa do Potencial Eletrostático Molecular

O Potencial Eletrostático, $V(r)$, foi reportado pela primeira vez por Wilson em 1962 [94], e mais tarde desenvolvido por Politzer e Truhlar [95]. Também conhecido como potencial elétrico refere-se à capacidade que um corpo tem em atrair ou repelir cargas elétricas. Em qualquer ponto de um sistema molecular é dado pela **Eq. 1**.

$$V(\mathbf{r}) = V_{Nuc}(\mathbf{r}) + V_{Elet}(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \quad (1)$$

onde, Z_A é a carga do núcleo A que está localizado a \mathbf{R}_A , e $\rho(r)$ é a densidade eletrônica da molécula. O primeiro termo dessa equação representa a contribuição dos núcleos para o potencial eletrostático total, que de acordo com a Lei de Coulomb, é utilizado para determinar o potencial de repulsão entre as cargas pontuais Z_A e a carga positiva em \mathbf{r} . O segundo termo corresponde ao potencial de atração eletrostática que envolve a distribuição de cargas eletrônicas em todo o espaço e a carga unitária positiva em \mathbf{r} .

O potencial eletrostático é uma medida física observável que pode ser obtida experimentalmente ou computacionalmente [95, 96]. Tem sido utilizado, por exemplo, no estudo estrutural de moléculas orgânicas e de interações intermoleculares, auxiliando na identificação de sítios nucleofílicos e eletrofílicos, bem como no modo de reconhecimento molecular. Teoricamente, as moléculas tendem a se aproximar umas das outras de maneira a complementar as regiões de potencial eletrostático [97]. Assim, esta propriedade acaba por ter influência sobre o comportamento da molécula inteira [98].

A análise gráfica do potencial eletrostático é realizada sobre a superfície molecular de Van der Waals. Apesar da definição deste tipo de superfície ser um tanto arbitrária, normalmente é calculada com contornos de densidade eletrônica sendo igual a 0,001 ua (elétrons/bohr³), conforme sugerido por Bader e colaboradores [99]. As superfícies dos mapas dos potenciais eletrostáticos moleculares (MEPs, de origem do termo em inglês “*Molecular Electrostatic Potential*”) geradas apresentam regiões com valores numéricos classificados por cores que fornecem a posição de potenciais eletrostáticos negativos ou positivos, dependendo das contribuições predominantes dos núcleos ou elétrons. As regiões de potencial eletrostático positivo indicam o excesso de carga positiva, conduzindo a repulsão da provável carga positiva de outra molécula, enquanto que as regiões de potencial negativo indicam as áreas de excesso de carga negativa, conduzindo à atração da carga positiva.

4.4. Análise do Poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD e PMVD)

A análise geométrica da estrutura cristalina a partir do método de tesselação de Voronoi-Dirichlet tornou-se uma das técnicas fundamentais utilizadas na pesquisa em estado sólido. Dentro desta abordagem, o espaço cristalino contínuo é analisado pelo particionamento do espaço em polígonos ou poliedros [100]. A maneira mais simples de se gerar um diagrama de Voronoi-Dirichlet é a partir de uma triangulação de Delaunay. Uma ilustração deste processo encontra-se na **Figura 10** onde é destacado o ponto P pertencente a uma distribuição aleatória em um conjunto

bidimensional de pontos. A fim de determinar o polígono de Voronoi-Dirichlet para o ponto P, bem como o seu domínio no espaço estudado, uma linha é traçada a partir de P para todos os outros pontos similares que apresentam menores distâncias, e com isso há a formação de triângulos (triangulação de Delaunay). Os três vértices de cada um destes triângulos estão contidos em circunferências circunscritas e os centros destas circunferências (pontos geradores) são os vértices dos polígonos de Voronoi-Dirichlet, e as linhas ligando estes vértices são as arestas dos polígonos. As bordas do polígono delimitam o espaço mais próximo de P do que qualquer outro ponto. Dessa maneira, é gerada a tesselação de Voronoi-Dirichlet para o modelo bidimensional em estudo [101]. Quando o ponto considerado é pertencente a um conjunto de pontos tridimensional obtêm-se “Poliedros de Voronoi-Dirichlet” (PVD), onde cada face do poliedro é um polígono de Voronoi-Dirichlet.

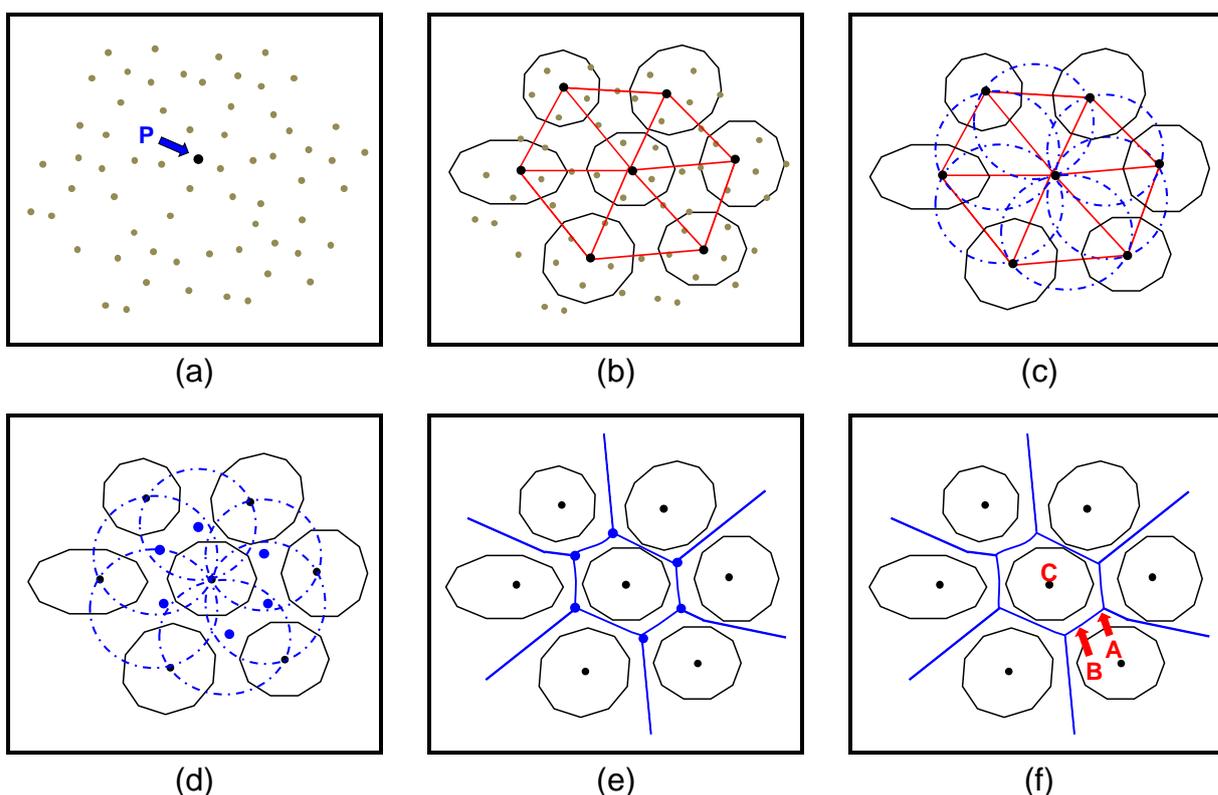


Figura 10. Exemplo da análise de Voronoi-Dirichlet para um padrão bidimensional de pontos. É mostrado: (a) o conjunto de pontos antes da análise com destaque do ponto P, (b) triangulação de Delaunay, (c) triângulos circunscritos, (d)-(f) centros das circunferências são os vértices dos polígonos de Voronoi-Dirichlet e as linhas que ligam estes vértices são as arestas dos polígonos.

É possível analisar uma estrutura molecular cristalina de maneira similar, utilizando as centroides das moléculas como sendo os pontos e dividindo o espaço

em poliedros. Neste caso, vetores entre centróides moleculares são desenhados e o poliedro é construído a partir dos planos mais próximos da centróide molecular. Esta representação é, portanto, chamada de “Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet” (PMVD). O PMVD foi introduzido por Fisher e Koch [102] ao investigar o empacotamento cristalino de compostos orgânicos como sendo a união de PVDs dos átomos que compõem um grupo unidimensional de estruturas moleculares, onde o objetivo era encontrar o número de moléculas diretamente conectadas a uma molécula considerada como central (Número de Coordenação Molecular, NCM). Os autores investigaram mais de cem cristais moleculares e encontraram o NCM = 14 como sendo o de maior ocorrência. Posteriormente, Peresykina e Blatov [103] desenvolveram em detalhes o conceito de PMVD após considerarem inúmeros parâmetros e medidas físicas. A partir disso, o PMVD pode ser definido como: *“a parte do espaço delimitado pela intersecção de planos perpendiculares a um dado segmento, e que conectam o mesmo átomo de moléculas diferentes e vizinhas, dividindo esse segmento em dimensões de acordo com a natureza dos átomos que estão em contato”* [103-106].

O conceito de Número de Coordenação Molecular (NCM) em cristais orgânicos foi introduzido por Kitaigorodskii [107] a partir da aplicação do princípio do empacotamento fechado. Este autor definiu o NCM como sendo igual ao número de moléculas que possuem ao menos um contato com uma dada molécula (central). Ele percebeu que, de acordo com este princípio, valores de NCM iguais a 12 são os mais freqüentes, e somente em alguns casos são observados NCM iguais a 10 ou 14. A partir da análise de 150 estruturas de compostos orgânicos, Zefirov e Zorky [108] com base no modelo de um cristal como um empacotamento fechado de grupos estruturais utilizaram o raio de Van der Waals para calcular o NCM, e observaram o predomínio de NCM 14 e 12 em aproximadamente 50 e 30% dos cristais, respectivamente. Portanto, a partir deste modelo, frequentemente são observadas irregularidades nos dados obtidos causadas pela insuficiente precisão do modelo que não leva em conta interações específicas entre as moléculas e as deformações dos domínios atômicos [109]. Esta predominância de NCM = 14 em vez de 12 não foi completamente explicada, o que torna evidente que o modelo de empacotamento fechado aplicado a compostos orgânicos necessitava maior desenvolvimento. Certamente, as moléculas em um cristal tendem a se encaixar

próximas umas das outras, obedecendo ao princípio do preenchimento máximo do espaço [110].

Entretanto, esta predominância que as moléculas orgânicas têm de formar cristais com NCM = 14 pode ser explicada pelo modelo da cobertura fina do espaço [111]. De acordo com este modelo, os grupos estruturais (moléculas, neste caso) são representados por esferas com diferentes deformabilidades (ao contrário do modelo do empacotamento fechado, em que as moléculas são representadas por sólidos de forma fixa). As esferas deformáveis preenchem praticamente todo o espaço vazio gerando poliedros convexos (Poliedros de Voronoi-Dirichlet, PVDs) e assim produzindo uma partição do espaço. Uma vez que uma esfera é circunscrita em torno de cada PVD, pode-se obter uma cobertura do espaço, isto é, o arranjo de sólidos (encontro de esferas, neste caso), em que qualquer ponto no espaço pertence, pelo menos, a um deles [104]. Na **Figura 11** está demonstrado a construção de uma partição para o empacotamento de objetos esféricos e, desta maneira, originando uma cobertura eficiente do espaço [103].

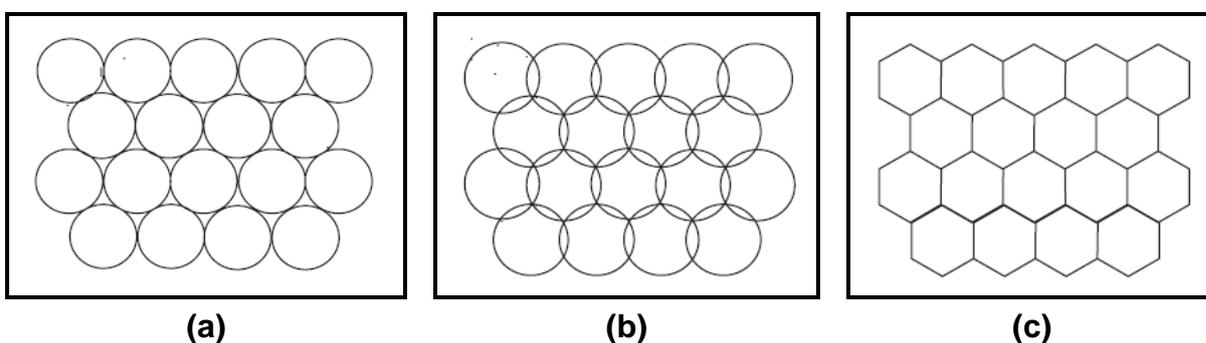


Figura 11. Deformação de objetos esféricos originando a cobertura do espaço de um plano. É demonstrado em (a) empacotamento das esferas, (b) partição e (c) cobertura do espaço (Figura adaptada da referência [103]).

Este modelo da cobertura fina do espaço aplicável à grupos atômicos deformáveis foi proposta por Blatov e colaboradores para explicar a “*Regra dos 14 vizinhos*” [112]. Esta regra afirma que quando grupos esféricos ou semi-esféricos deformáveis tendem a formar um empacotamento eficiente buscando ocupar a totalidade do espaço em concordância com o princípio da ocupação máxima do espaço, seus PVDs terão a forma do cuboctaedro de Fedorov, e cada um dos grupos serão circundados por outros 14 grupos semelhantes [112]. É importante

ressaltar que a validade desta regra foi confirmada através da análise de mais de 4000 compostos de coordenação [112].

Em adição a este método de determinação do NCM a partir do Poliedro de Voronoi-Dirichlet, Peresyphkina e Blatov [103] recomendaram a utilização de valores dos ângulos sólidos (Ω) de cada face do PVD como um critério para a presença ou ausência de contatos intermoleculares. Em geometria, o ângulo sólido é por definição a razão entre a área (A) do setor desejado e o quadrado do raio (r), e sua medida se dá em esterradianos (sr). Análogo a isso, o ângulo sólido da face do PVD de um átomo pode ser definido como a área do segmento esférico de raio unitário, o qual é cortado por uma pirâmide com a face do PVD na base e o átomo para o qual o PVD é construído no topo (**Figura 12**) [103].

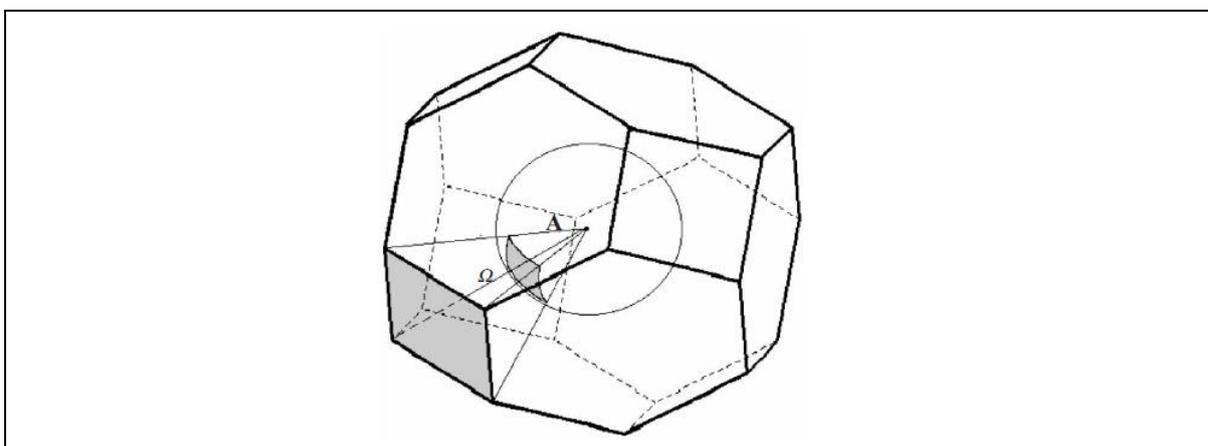


Figura 12. PVD de um átomo na forma do cuboctaedro de Fedorov. O ângulo sólido (Ω) da face do PVD sombreado é igual ao segmento sombreado da esfera de raio unitário, cortado pela pirâmide com o átomo no vértice e a face do PVD na base (Figura adaptada da referência [103]).

Uma estimativa precisa para a força de interação intermolecular pode ser realizada através do somatório dos ângulos sólidos (Ω_i) correspondente às superfícies das facetas que constituem a superfície de contato, e através da normalização da soma dos ângulos sólidos (Ω_Σ) de todos os contatos realizados pela molécula (**Eq. 2**). A faceta é uma das faces do PVD de um átomo que pertence a um grupo da estrutura molecular, e todas as facetas relacionadas aos contatos entre duas moléculas formam as faces do PMVD adjacente. [12, 104].

$$\Omega_{\text{mol}} = \frac{\sum i \Omega_i}{\Omega_\Sigma} \times 100\% \quad (2)$$

O valor do Ω_{mol} de cada face é expresso em porcentagem (%) do ângulo sólido total ($4\pi \text{ sr}$). Com isso, se houver contato entre duas moléculas, a força de determinado contato molécula...molécula é proporcional ao valor do ângulo sólido. Considerando erros experimentais, os autores determinaram que o valor do ângulo sólido deve ser superior a 1,5% para que existam moléculas adjacentes à um PMVD, além de possuírem uma superfície de contato em comum [103].

A superfície de contato e a magnitude de Ω_{mol} podem ser consideradas análogas à face do PVD atômico e de seu ângulo sólido, respectivamente. Para validar este método utilizando os valores de ângulo sólido, Peresykina e Blatov [104] analisaram o NCM de mais de vinte e três mil estruturas cristalinas de compostos orgânicos a partir do CSD, o que confirmou NCM = 14 como sendo o mais frequente (57,9%), seguido pelo NCM = 16 (15,7%). Outros valores de NCM, incluindo MCN = 12, não ultrapassaram de 10% da amostra. Ainda, NCM = 14 demonstrou por ser o mais frequente (51,1%), mesmo após negligenciar contatos intermoleculares fracos (com $\Omega_{\text{mol}} \leq 1\%$). Portanto, a partir desta análise, é possível observar que a regra dos 14 vizinhos demonstra ser válida também para cristais moleculares [12].

4.5. Superfície de Hirshfeld e outras funções mapeadas

A análise sistemática da estrutura cristalina de compostos orgânicos, bem como dos fatores que influenciam o empacotamento cristalino tem crescido ultimamente. Normalmente, estas influências podem ser descritas através de uma maior compreensão a respeito das forças intermoleculares presentes no cristal (como se comportam ou o que originam). Uma ferramenta complementar na caracterização estrutural e útil na exploração da natureza destas forças entre as moléculas de um cristal é a Superfície de Hirshfeld [113, 114] e suas ferramentas correlacionadas [115, 116].

A superfície de Hirshfeld surgiu a partir de uma tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula no seu ambiente cristalino através da partição da densidade eletrônica do cristal em fragmentos moleculares. Ela foi desenvolvida por

Spackman e colaboradores no contexto da caracterização estrutural [114] e deriva da teoria de partição de cristais moleculares em regiões deduzidas por Hirshfeld [117]. Nessa teoria, com o objetivo de integrar a densidade eletrônica dos átomos, foi definida uma função peso (w_a) para a densidade de cada átomo (ρ_a) pertencente a uma molécula (**Eq. 3**) [118].

$$w_a(r) = \frac{\rho_a^{at}(r)}{\sum_i \rho_i^{at}(r)} \quad (3)$$

Onde $\rho_i^{at}(r)$ é a média esférica da densidade eletrônica dos átomos de uma molécula (a pró-molécula).

Em analogia à ideia de Hirshfeld, uma função peso pode ser definida para uma molécula em um cristal. Ou ainda, a densidade eletrônica da pró-molécula é definida em função da densidade eletrônica molecular no pró-cristal, conforme a **Eq. 4** [118].

$$w_A(r) = \frac{\sum_i \rho_A^{at}(r)}{\sum_i \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{pró-molécula}}{\rho_{pró-cristal}} \quad (4)$$

Onde o numerador é a soma das médias esféricas das densidades eletrônicas dos átomos na molécula considerada (a pró-molécula) e o denominador é uma soma dos átomos idênticos no cristal (o pró-cristal). Portanto, a função peso para o átomo “A”, $w_A(r)$, é uma função escalar contínua de três dimensões delimitada pelos valores iguais a 1,0 (no núcleo A) e zero (distâncias mais afastadas do núcleo): $0 < w_A(r) < 1$. Ainda, foi verificado que quando essa função é igual a 0,5 a molécula é completamente circundada por uma isosuperfície, a superfície de Hirshfeld. Esta superfície envolve toda a molécula e define o espaço onde a densidade eletrônica da pró-molécula excede a de todos os fragmentos moleculares vizinhos, garantindo a máxima proximidade entre os volumes das moléculas vizinhas, sem ocorrer superposição entre eles dentro do cristal [118]. As Superfícies de Hirshfeld preenchem 95% do volume do cristal, uma vez que há pequenos espaços intermoleculares relacionados com regiões onde a densidade eletrônica é insuficiente e de domínio de mais de uma molécula. Na prática, a superfície de Hirshfeld é definida por milhares de pontos superficiais, obtidos através da triangulação de dois parâmetros que estão relacionados com as distâncias de contatos relevantes: d_i , a distância do núcleo mais próximo interiormente localizado

em relação à superfície, e d_e , distância de um ponto até o núcleo mais próximo exteriormente localizado em relação à superfície. Na **Figura 13** está uma representação destes conceitos [116, 118].

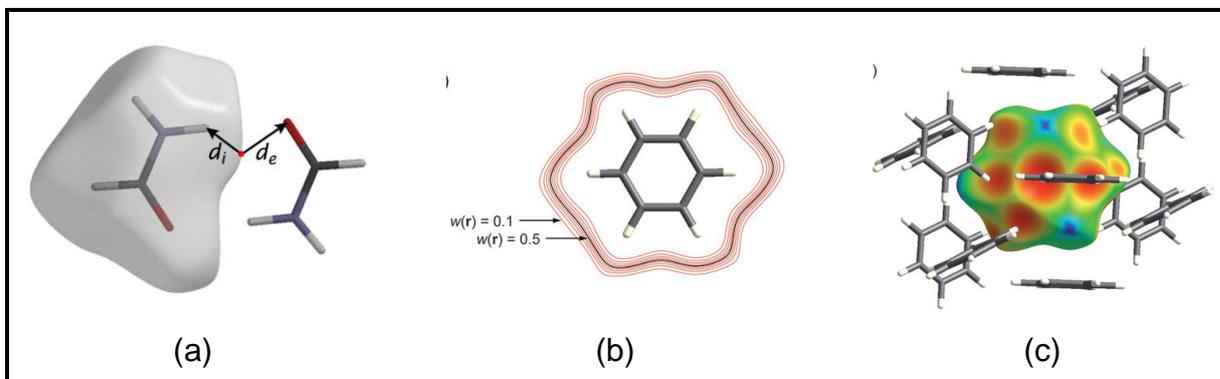


Figura 13. Representação (a) das distâncias d_i e d_e para um único ponto da superfície de Hirshfeld do dímero da formamida, (b) da molécula de benzeno através dos contornos de $w(r)$ e (b) da sua superfície de Hirshfeld mapeada com d_e com o mesmo tamanho e orientação que o contorno 0,5 (preto) (Figura adaptada das referências [116] e [118]).

As distâncias d_e e d_i mapeadas na superfície Hirshfeld fornecem uma imagem tridimensional dos contatos intermoleculares próximos em um cristal. No entanto, ao mapear a superfície com d_e e d_i surge uma limitação: os tamanhos relativos dos átomos não são considerados. Assim os contatos próximos existentes entre átomos volumosos não são efetivamente considerados. Para contornar este problema, foi definida uma distância de contato normalizada, d_{norm} (**Eq. 5**), onde r_i^{vdw} e r_e^{vdw} são os raios de Van der Waals (VdW) dos átomos internos ou externos à superfície. Os valores para d_{norm} podem ser negativos (onde ocorrem os contatos com distâncias menores que a soma dos raios de VdW) e positivos (contatos com distâncias maiores que a soma dos raios de VdW). Assim, o parâmetro d_{norm} exibe uma superfície com um esquema de cores variando do vermelho ao azul, passando pelo branco. Regiões de coloração vermelha são os locais onde os contatos são mais intensos, cujas distâncias entre os contatos são curtas. Em contrapartida, regiões de coloração azul são locais onde os contatos são menos intensos e apresentam distâncias mais longas e, áreas brancas representam os contatos com valores próximos a soma do raio de VdW [119].

$$d_{norm} = \frac{(d_i - r_i^{vdw})}{r_i^{vdw}} + \frac{(d_e - r_e^{vdw})}{r_e^{vdw}} \quad (5)$$

A superfície molecular define a forma de uma molécula e, portanto, a superfície de Hirshfeld define a forma da molécula em termos do seu ambiente cristalino circundante. A partir disso outras duas propriedades da superfície de Hirshfeld foram desenvolvidas com base nos estudos de Koenderink [120]. Em qualquer ponto p na superfície, podemos determinar uma normal (n) apontado para fora do plano considerado, além da existência de duas direções principais (u e v) (**Figura 14**) ao longo das quais as duas principais curvaturas κ_1 e κ_2 podem ser calculadas [115].

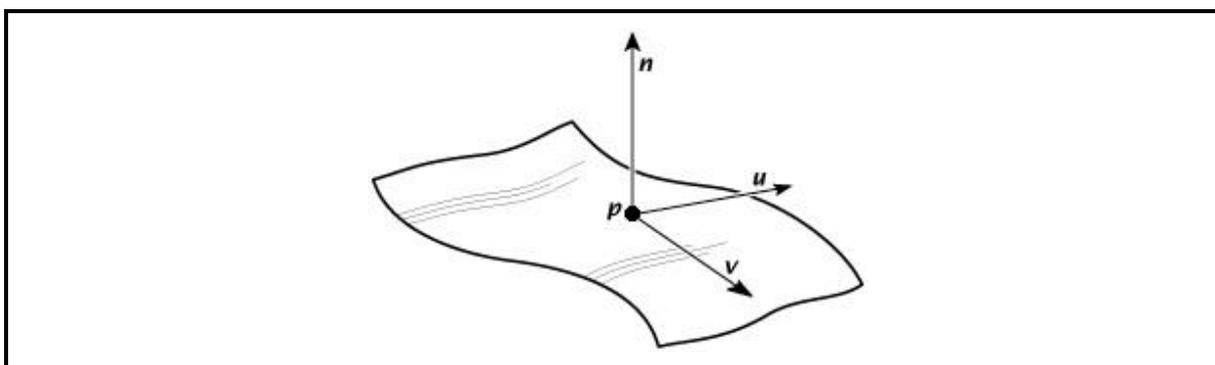


Figura 14. Diagrama esquemático de uma superfície normal, n , e as duas direções principais u e v (Figura adaptada da referência [115]).

Com isso, Koenderink introduziu duas medidas para a curvatura de superfície, a “forma curvada” (*curvedness*, C), e a “forma indexada” (*shape index*, S), conforme as equações abaixo [115]:

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{\frac{k_1^2 + k_2^2}{2}} \quad (6)$$

$$S = -\frac{2}{\pi} \arctan \frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2} \quad (7)$$

A forma curvada representa o perfil da curvatura da superfície identificando as regiões planas e curvas. Nestas superfícies há uma gradiente de cor variando do verde (regiões planas) ao azul (região onde existe a curvatura). A forma indexada identifica as regiões da superfície onde existem cavidades ($S < 1$) e saliências ($S > 1$). Essas regiões são onde as moléculas se tocam e apresentam um gradiente de cor variando do vermelho (cavidades) ao azul (saliências). Na **Figura 15** está a representação destas duas superfícies para a molécula de benzeno [115].

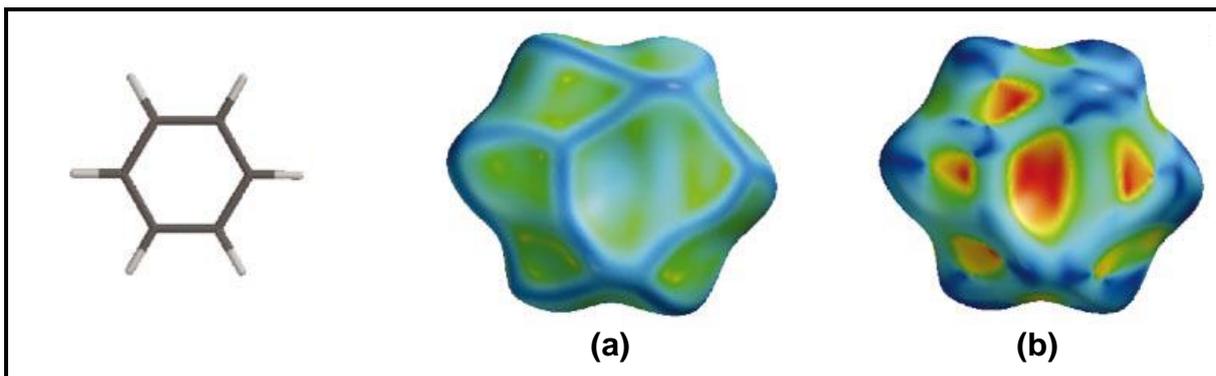


Figure 15. Superfície de Hirshfeld do benzeno mapeada pelas (a) forma curvada e (b) forma indexada (Figura adaptada da referência [115]).

As distâncias d_e e d_i da superfície de Hirshfeld fornecem uma imagem tridimensional dos contatos intermoleculares presentes em um cristal. Entretanto, estas distâncias também podem ser utilizadas para gerar os gráficos de impressões digitais (*2D-Fingerprint*), uma visualização bidimensional das interações intermoleculares [116, 119].

Além de proporcionar a “impressão digital” das interações intermoleculares no cristal, estes gráficos fornecem um resumo visual da frequência de cada combinação entre d_e e d_i em torno da superfície da molécula, de modo que eles não só indicam quais interações intermoleculares estão presentes, mas também a área relativa da superfície correspondente a cada tipo de interação. Ou seja, são exclusivos para cada estrutura cristalina [116, 119]. Cada ponto no gráfico corresponde a um único par (d_e, d_i) de tamanho $0,01 \text{ \AA}$, e com isso a coloração de cada ponto é correspondente à área relativa da superfície do par. Com isso temos um gradiente de cor variando do azul ao vermelho, passando pelo verde. Portanto, os pontos no gráfico sem nenhuma contribuição na superfície são incolores, os pontos que contribuem são de coloração azul para uma pequena contribuição e os pontos verdes e vermelhos são os pontos onde ocorrem as maiores contribuições (muitos pontos). A **Figura 16** representa o gráfico de impressão digital para o benzeno, enquanto que outras características destes gráficos e também de diferentes estruturas podem ser consultados nas referências específicas [116, 119].

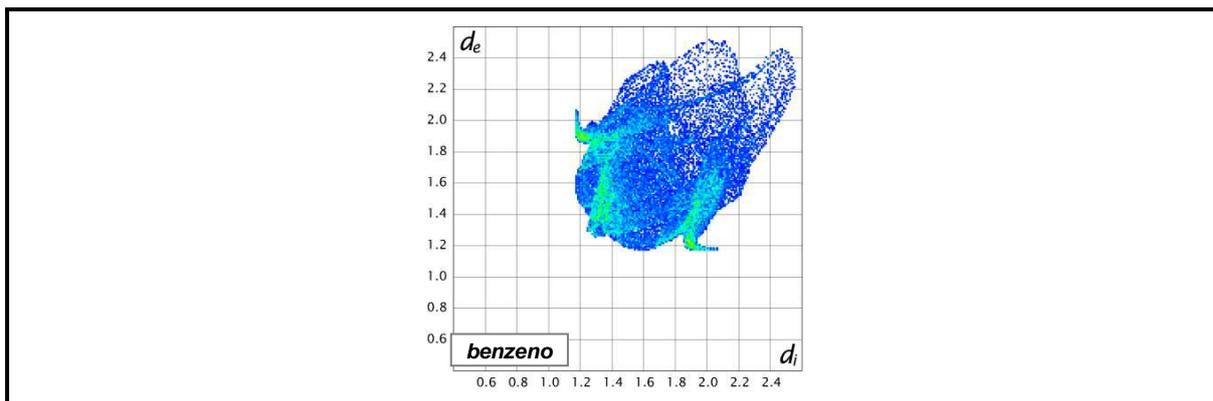


Figura 16. Gráfico de impressão digital do benzeno (Figura adaptada da referência [116]).

Além destas funções mapeadas pela superfície de Hirshfeld, o programa *CrystalExplorer*[®] possibilita gerar o cluster formado pela primeira esfera de coordenação da molécula principal. Dois exemplos são dados na **Figura 17**. A **Figura 17 (a)** representa um cluster para a molécula de benzeno. O mapeamento através da função normalizada (d_{norm}) permite identificar a região de contatos mais intensos entre as moléculas [121]. A **Figura 17 (b)** representa a primeira esfera de coordenação do fluorbenzeno, onde a molécula central está cercada por outras 14 moléculas. O mapeamento através da forma curvada permite identificar regiões associadas com os contatos molécula...molécula deste cluster [122].

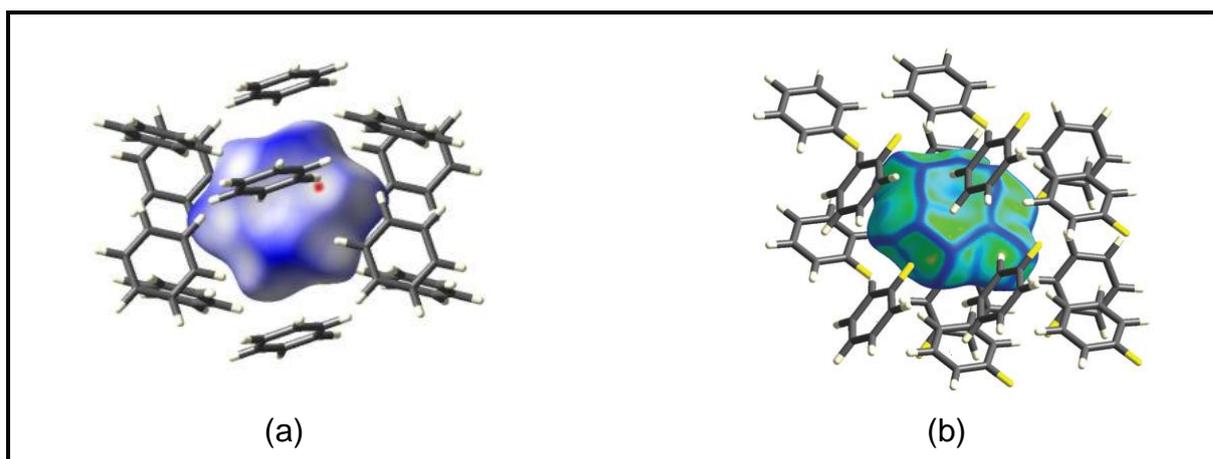


Figura 17. (a) Cluster da molécula de benzeno mapeada através da função d_{norm} . (b) Cluster da molécula de fluorbenzeno mapeada através da forma curvada (Figura adaptada da referência [122]).

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O presente capítulo está subdividido em duas partes. Na primeira são apresentados os resultados em relação à síntese e caracterização dos compostos isoxazólicos. A síntese projetada tem como objetivo obter produtos com diferentes substituintes em posições interessantes para estudos estruturais. Em uma segunda parte, com o auxílio da difração de raios-X, os compostos sintetizados foram aplicados como modelos para estudos estruturais, os quais abrangem discussões em nível de estrutura molecular e supramolecular. Para tal, utilizaram-se os programas *Gaussian 09*, *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®] para que, a partir de um nível macromolecular, seja possível visualizar a constituição do ambiente em torno de cada estrutura cristalina estudada, dirigindo-se para um nível micro-molecular. Com isso é possível prever as possíveis mudanças a nível supramolecular causadas pela inserção de determinados grupos ou átomos nas moléculas em estudo, fazendo com que exista uma maior interação entre a síntese química e a síntese supramolecular. O estudo supramolecular evidencia a importância desta classe de heterociclos como modelos, uma vez que permite estudos relacionados às interações intermoleculares e da área e energia dos contatos entre moléculas vizinhas. A inter-relação entre os resultados desta tese está representada pela **Figura 18**.

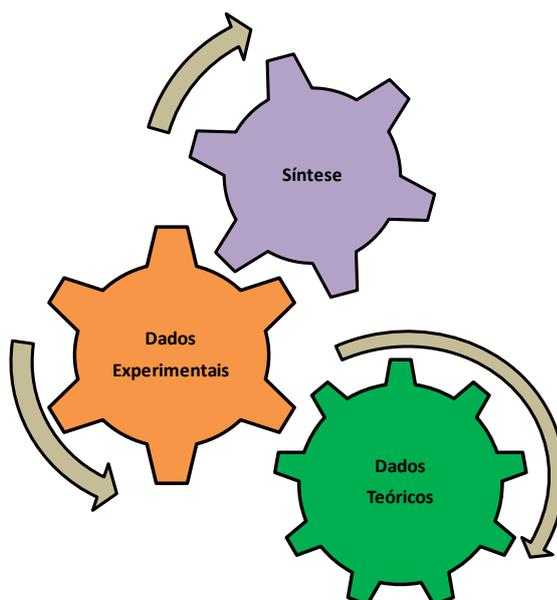
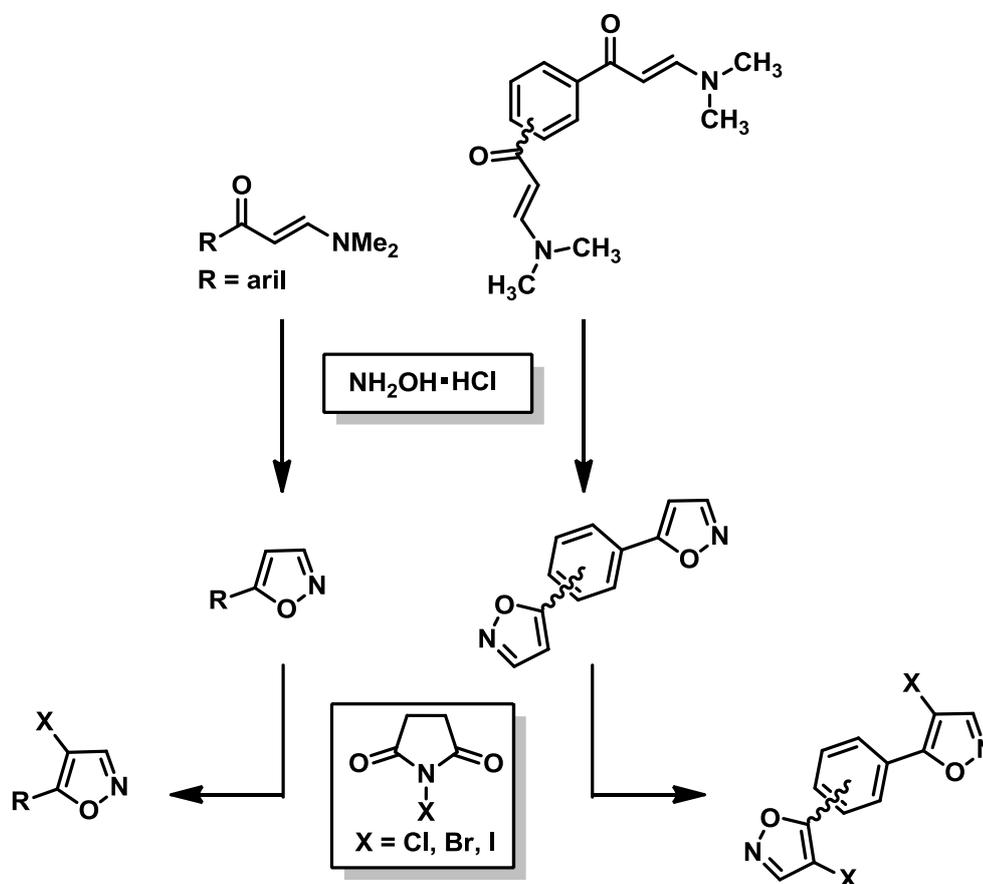


Figura 18. Inter-relação entre os resultados obtidos nesta tese.

1. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 5-ARIL-ISOXAZÓIS

Inicialmente será apresentada a numeração e a nomenclatura dos isoxazóis sintetizados nesta tese. A seguir será mostrada a síntese destes compostos, os mecanismos das reações para a formação dos produtos e a identificação destes compostos a partir da análise dos dados dos produtos obtidos por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , Difractometria de Raios-X em monocristal e Espectrometria de Massas. Os resultados que serão apresentados em forma de esquemas e tabelas estará, organizado: nos esquemas, agrupados os compostos pelas metodologias sintéticas (síntese de isoxazóis, e halogenação dos mesmos); nas tabelas, as características estruturais dos compostos (isoxazóis precursores, halogenados e os bis-isoxazóis precursores e halogenados).

Uma visão geral dos compostos sintetizados nesta tese está representada no **Esquema 9**.



Esquema 9. Esquema geral da síntese dos isoxazóis presentes nesta tese.

1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração dos reagentes e produtos desse trabalho é apresentada na **Figura 19**. Foi estabelecida a seguinte numeração: cloreto de hidroxilamina (**1**), 1-aryl- β -enaminonas (**2a-f**), 5-arylisoazol (**3a-f**), bis- β -enaminonas (**4** e **5**), bis-5-arylisozazóis (**6** e **7**), *N*-halosuccinimidas **8a-c**, 4-halo-5-arylisozazóis (**9a-l**) e 5-aryl-bis(4-haloisozazóis) (**10a-c** e **11a-c**). As nomenclaturas dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 2-4**.

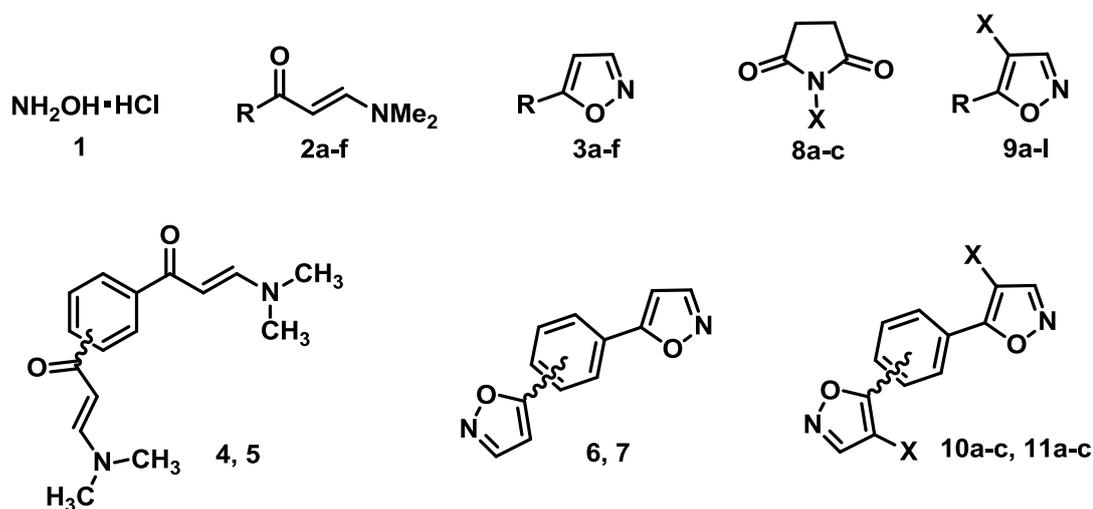


Figura 19. Numeração dos isoxazóis sintetizados.

Tabela 2. Nomenclatura do composto **3a-f**.

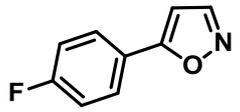
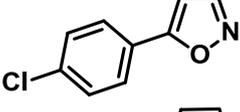
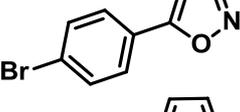
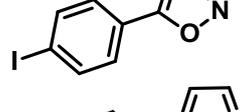
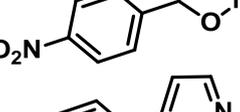
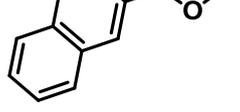
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		5-(4-fluorofenil)isoxazol
3b		5-(4-clorofenil)isoxazol
3c		5-(4-bromofenil)isoxazol
3d		5-(4-iodofenil)isoxazol
3e		5-(4-nitrofenil)isoxazol
3f		5-(naft-2-il)isoxazol

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **9a-l**.

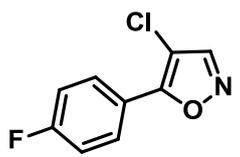
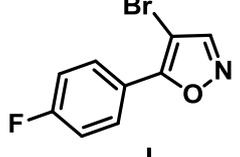
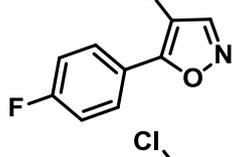
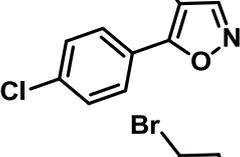
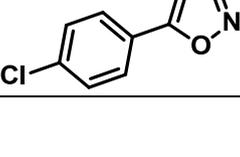
Composto	Estrutura	Nomenclatura
9a		4-cloro-5-(4-fluorofenil)isoxazol
9b		4-bromo-5-(4-fluorofenil)isoxazol
9c		5-(4-fluorofenil)-4-iodoisoxazol
9d		4-cloro-5-(4-clorofenil)isoxazol
9e		4-bromo-5-(4-clorofenil)isoxazol

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **9a-l** (continuação).

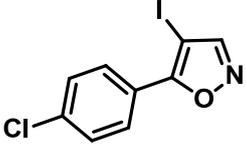
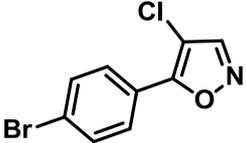
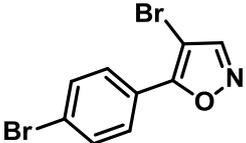
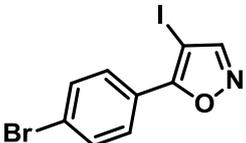
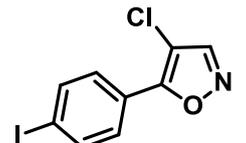
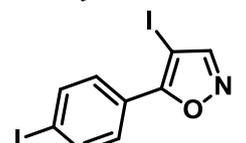
Composto	Estrutura	Nomenclatura
9f		5-(4-clorofenil)-4-iodoisoxazole
9g		5-(4-bromofenil)-4-cloroisoxazol
9h		4-bromo-5-(4-bromofenil)isoxazol
9i		5-(4-bromofenil)-4-iodoisoxazol
9j		4-cloro-5-(4-iodofenil)isoxazol
9k		4-bromo-5-(4-iodofenil)isoxazol
9l		4-iodo-5-(4-iodofenil)isoxazol

Tabela 4. Nomenclatura do composto **6**, **7**, **10a-c** e **11a-c**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6		5,5'-(1,3-fenil)bisisoxazol
7		5,5'-(1,4-fenil)bisisoxazol
10a		4,4'-dicloro-5,5'-(1,3-fenil)bisisoxazol
10b		4,4'-dibromo-5,5'-(1,3-fenil)bisisoxazol
10c		4,4'-diiodo-5,5'-(1,3-fenil)bisisoxazol
11a		4,4'-dicloro-5,5'-(1,4-fenil)bisisoxazol
11b		4,4'-dibromo-5,5'-(1,4-fenil)bisisoxazol
11c		4,4'-diiodo-5,5'-(1,4-fenil)bisisoxazol

1.2. Síntese dos compostos

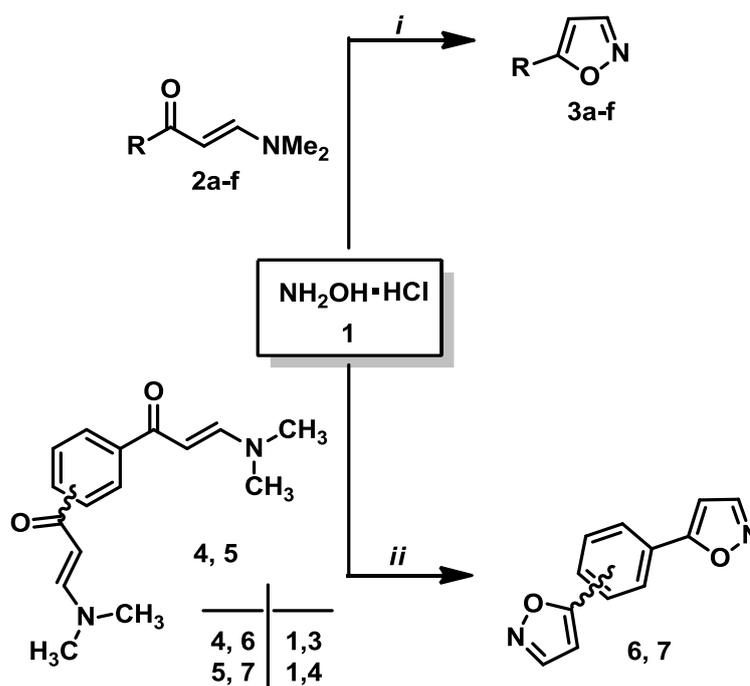
Como um dos objetivos desta tese é obter moléculas que possam ser usadas como modelos para estudos estruturais, prevendo determinadas características e visando um maior entendimento da organização supramolecular de isoxazóis, a seguir serão apresentadas as metodologias utilizadas para a síntese dos heterociclos aqui estudados.

1.2.1. Síntese de 5-aril-isoxazóis

Considerando os princípios da Química Verde, o desenvolvimento de metodologias limpas e eficazes tem se tornado indispensável na síntese química. Portanto, dando continuidade aos trabalhos de síntese previamente desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa [28, 123], a metodologia aqui descrita para a síntese dos 5-aril-isoxazóis também visa ampliar o escopo de produtos obtidos a partir do método *Grindstone Chemistry*. Este método, desenvolvido especialmente para reações sem solvente ativadas por *Grinding*, tem sido descrito como uma eficiente via para a síntese de compostos heterocíclicos em grande escala. A partir disto, os isoxazóis **3a-f**, **6** e **7** foram sintetizados empregando o método *Grindstone Chemistry* recentemente relatada em nosso grupo de pesquisa [28]. No referido trabalho, apenas o composto **3c** foi sintetizado. Considerando que o resultado obtido para este composto foi satisfatório e visando uma via limpa, rápida e segura para a obtenção de uma quantidade de 5-aril-isoxazóis que atenda as necessidades para sínteses de derivatização posteriores, o método foi estendido para os demais isoxazóis desta tese.

Os 5-aril-isoxazóis **3a-f**, **6** e **7** foram sintetizados através da reação de ciclocondensação entre as respectivas β -enaminonas e cloreto de hidroxilamina na presença de ácido 4-toluenosulfônico (ácido 4-TsOH) como catalisador. Os reagentes foram macerados durante 5 minutos em um gral e pistilo previamente aquecidos em uma estufa (100°C durante 10 minutos). Entretanto, para o composto

3e (4-O₂N-C₆H₅) foi necessário um tempo de maceração de 15 minutos provavelmente devido aos efeitos eletrônicos retirador de elétrons do grupo nitro que influencia a reatividade do precursor. A quantidade de β-enaminonas **2a-f** utilizada foi de 25 mmol e a relação molar entre os reagentes foi de 1:1,2:0,2 (β-enaminona, cloreto de hidroxilamina e ácido 4-TsOH). Para as reações envolvendo as bis-β-enaminonas **4-5** a relação molar entre os reagentes foi de 1:2,4:0,4. Após o término do tempo de reação o produto foi separado do meio de reação a partir da adição de água à mistura. Neste solvente, a hidroxilamina e o ácido 4-TsOH são solúveis e o produto insolúvel, podendo ser separado por filtração. Após esta etapa, o produto sólido obtido foi seco em bomba de vácuo. A síntese destes compostos isoxazólicos pode ser melhor observada conforme o **Esquema 10**, e os dados das condições de reação estão apresentados na **Tabela 5**.



i: Ácido 4-TsOH, *Grindstone Chemistry*, 5-15 minutos.

ii: Ácido 4-TsOH, *Grindstone Chemistry*, 5 minutos.

Esquema 10. Síntese dos isoxazóis em *Grindstone Chemistry*.^a

Tabela 5. Condições de reação para a síntese dos isoxazóis através do método *Grindstone Chemistry*.^a

Produto	R	<i>Grindstone Chemistry</i>	
		Tempo (min)	Rend. (%) ^b
3a	4-F-C ₆ H ₄	5	86
3b	4-Cl-C ₆ H ₄	5	88
3c	4-Br-C ₆ H ₄	5	84
3d	4-I-C ₆ H ₄	5	89
3e	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	15	80
3f	Naft-2-il	5	92
6	-	5	85
7	-	5	87

^a Gral e pistilo previamente aquecidos à 100°C durante 10 minutos.

^b Rendimento do produto isolado.

As reações entre β -enaminonas e isoxazóis podem originar dois possíveis regioisômeros, uma vez que a ciclização pode ocorrer através de dois mecanismos que diferem onde ocorrerá o ataque inicial da hidroxilamina (C1 ou C3 da β -enaminona). Dependendo das condições empregadas, através desta rota de síntese, é possível obter os regioisômeros 1,3- [124] ou 1,5-isoxazóis [125], os quais estão demonstrados na **Figura 20**. Portanto, um resultado que também merece destaque foi que o método *Grindstone Chemistry* conduz à formação do isômero-1,5, ou seja, compostos que apresentam o grupo aril na posição 5 do anel isoxazólico.

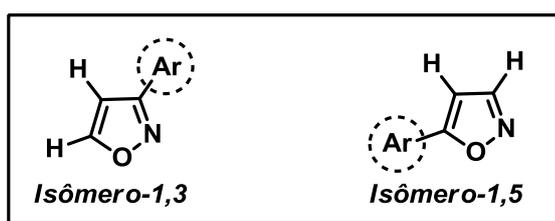
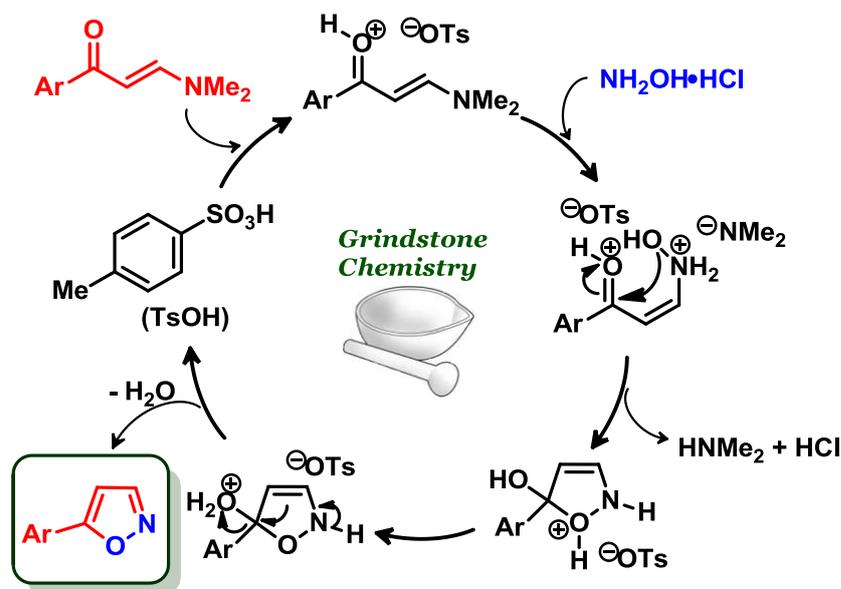


Figura 20. Possíveis regioisômeros dos isoxazóis.

O possível mecanismo para a síntese dos isoxazóis sintetizados para esta tese (*isômero-1,5*) envolve uma reação de ciclocondensação, o qual está ilustrado no **Esquema 10**. O ácido de Brønsted (ácido 4-TsOH) presente na reação atua protonando o oxigênio carbonílico da enaminona, favorecendo a adição do grupo NH₂ da hidroxilamina no carbono C-3. A densidade eletrônica é deslocada em direção à carbonila, que após retornar, libera a espécie ⁻NMe₂ como contra-íon. O

carbono carbonílico, segundo centro eletrofílico da β -enaminona, é atacado pelo outro centro nucleofílico da hidroxilamina. O contra-íon NMe_2^- captura um próton do fragmento hidroxilamina eliminando HNMe_2 . O estado de transição formado após a eliminação de H_2O leva ao produto final. Nesta etapa de reação, o catalisador é regenerado e está disponível para reiniciar um novo ciclo catalítico [28].



Esquema 11. Mecanismo proposto para a síntese dos isoxazóis.

1.2.2. Síntese de 5-aryl-4-haloisoxazóis

A inserção de átomos de halogênio nos heterociclos em estudo pode ser de fundamental importância, uma vez que estes grupos podem vir a influenciar na organização supramolecular dos compostos isoxazólicos. Para realizar esta síntese, uma alternativa viável é a halogenação do C-4 do anel isoxazólico com *N*-halosuccinimidas, NXS ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), conforme visto na revisão da literatura.

A fim de avaliar a eficiência de NXS como reagente halogenante, alguns testes iniciais de cloração utilizando NCS (*N*-clorosuccinimida) foram realizadas para a síntese de 4-cloro-5-(4-fluorfenil)isoxazol **9a**. Dentre estes testes foram realizadas reações em água e em etanol, além de serem testados métodos alternativos como o *grinding* e reações sem solvente. Mesmo com a utilização de ácido como catalisador

(CCl_3COOH nas metodologias convencionais ou 4-TsOH nas reações sem solvente) praticamente não foi observada a conversão dos reagentes em produtos. Conforme já é relatada na literatura a eficiência do ácido acético (CH_3COOH) como meio de reação em reações de halogenação de compostos heterocíclicos, optou-se por utilizá-lo e avaliar tempo e temperatura de reação. A melhor condição de reação encontrada para a síntese de 4-cloro-5-(4-fluorfenil)-isoxazol **9a** foi o uso de refluxo de ácido acético (CH_3COOH) durante 2 horas e, neste caso, a total conversão dos reagentes nos produtos foi obtida com a razão molar de 1:2 (isoxazol/NCS).

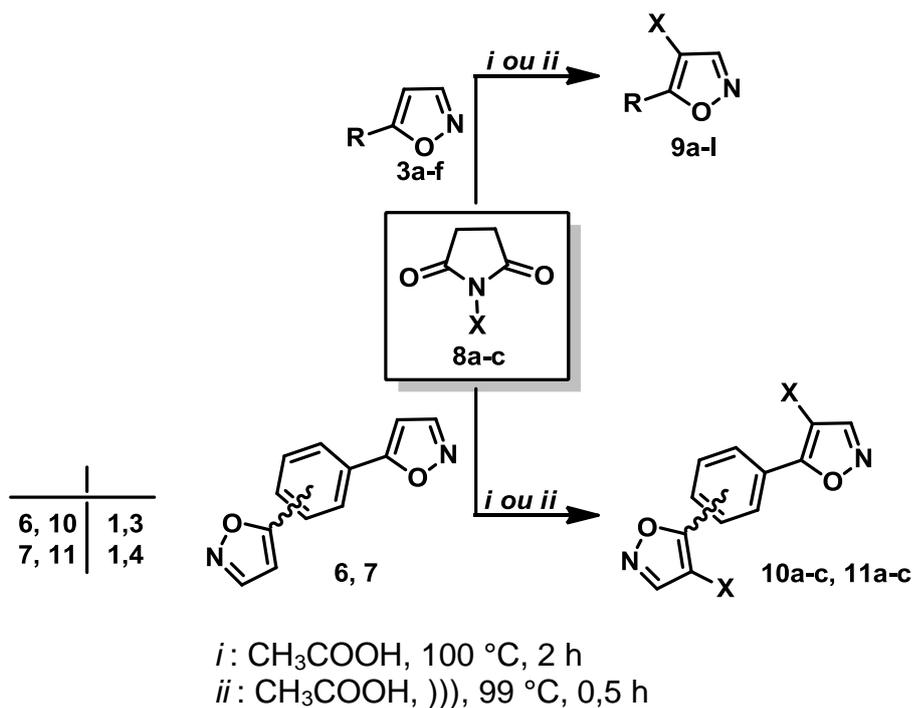
Existe uma diferença notável nos resultados das reações que utilizam NCS ou NBS com as que empregam NIS: não houve total conversão dos reagentes nos produtos nas reações de iodação para a síntese de **9c**, **9f**, **9i** e **9l**. A partir da suposição de que o tempo de reação utilizado não estaria sendo suficiente, outros testes com tempos de até 4 horas de reação foram realizados, entretanto não se demonstraram eficientes. Outro possível motivo do insucesso ao utilizar NIS nas condições até então empregadas poderia ser que as altas temperaturas utilizadas ($\approx 100\text{ }^\circ\text{C}$) tenham influência no estado físico da espécie eletrofílica gerada, uma vez que pode estar ocorrendo a decomposição do NIS em iodo molecular. Esta conclusão se deve à observação da coloração vermelha no condensador durante as reações. Para tentar contornar este problema, algumas tentativas foram realizadas com o emprego de temperaturas variando de 50 a 90 $^\circ\text{C}$, excessos de até 4,0 equivalentes do reagente halogenante, adições sucessivas e em etapas do mesmo, além do uso de tubo-selado. Entretanto, em nenhum caso foi possível observar a completa conversão dos reagentes no produto esperado, sendo que a proporção entre material de partida e produto obtido nunca foi superior a 2:1. A partir disso, foi realizado um teste com ácido trifluoroacético como catalisador (0,3 equiv.). Excelentes resultados para a reação de iodação com NIS dos compostos heterocíclicos em estudo foram obtidos através da combinação entre NIS e CF_3COOH , uma vez que a espécie ativa para esta reação, o trifluoroacetato de iodo, é formado "*in situ*". O CF_3COOI é um eletrófilo muito reativo e devido a essa característica foi possível obter os produtos iodados desejados nas mesmas temperaturas e tempos. Nestas reações de iodação também foi necessário utilizar tubos selados.

Com estes resultados – de cloração e de iodação –, a série foi estendida para a síntese de uma variedade de 5-aril-4-haloisoxazóis (**9a-l**, **6**, **7**, **10a-c** e **11 a-c**) a

partir do uso de NXS (X = Cl, Br, I), conforme demonstrado no **Esquema 12** e na **Tabela 6**.

Estas reações também foram realizadas utilizando a irradiação de ultrassom com o objetivo de verificar a reprodutibilidade desta síntese, além de obter uma metodologia simples e rápida para a halogenação de isoxazóis, principalmente os que apresentam relevância para o estudo supramolecular. Para demonstrar os efeitos da irradiação de ultrassom na síntese de 4-halo-isoxazóis, foi utilizada uma temperatura semelhante (99 °C) da que foi empregada para sintetizar os produtos na metodologia convencional através de aquecimento térmico. As reações foram eficientemente promovidas através da irradiação de ultrassom e foi observado que não havia necessidade de um tempo de reação de 2 horas, uma vez que os produtos estavam sendo obtidos em 30 minutos. A partir disso, as reações foram realizadas em AcOH, durante 30 minutos à 99 °C.

Assim como ocorreu na metodologia convencional, a reação entre os isoxazóis e NIS também necessitou o emprego de CF₃COOH (0,3 equiv) na metodologia empregando irradiação de ultrassom. Além da necessidade de um menor tempo de reação, os produtos foram obtidos com rendimentos de maneira satisfatória, ligeiramente maiores do que os obtidos na metodologia convencional. Esta diferença (e vantagem do ultrassom) nos rendimentos e tempos de reação pode ser atribuída aos efeitos específicos do ultrassom. Esta particularidade em reações químicas é atribuída ao processo da cavitação ultrassônica, que em outras palavras, é o processo de formação, crescimento e colapso de micro-bolhas em uma solução líquida. Quando as micro-bolhas implodem rapidamente, as temperaturas e pressões no interior das cavidades aumentam consideravelmente, ocorrendo a formação de regiões denominadas "*hot spots*" (pontos quentes). Estas regiões são geradas com temperaturas locais de aproximadamente 5000 K e pressões de 1000 atm, o que permite que muitas reações químicas possam ocorrer [126, 127].



Esquema 12. Síntese dos 5-aryl-4-haloisoxazóis **9a-l**, **10a-c** e **11a-c**.

Tabela 6. Condições de reação para a síntese dos 5-aryl-4-haloisoxazóis **9a-l**, **10a-c** e **11a-c**.

Produto	R	X	Convencional			Irradiação de US		
			Catal.	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	Catal.	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
9a	4-F-C ₆ H ₄	Cl	-	2	80	-	0,5	87
9b	4-F-C ₆ H ₄	Br	-	2	75	-	0,5	85
9c	4-F-C ₆ H ₄	I	ATFA ^a	2	83	ATFA ^a	0,5	85
9d	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	-	2	88	-	0,5	93
9e	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	-	2	84	-	0,5	89
9f	4-Cl-C ₆ H ₄	I	ATFA ^a	2	86	ATFA ^a	0,5	91
9g	4-Br-C ₆ H ₄	Cl	-	2	88	-	0,5	92
9h	4-Br-C ₆ H ₄	Br	-	2	75	-	0,5	90
9i	4-Br-C ₆ H ₄	I	ATFA ^a	2	86	ATFA ^a	0,5	88
9j	4-I-C ₆ H ₄	Cl	-	2	82	-	0,5	90
9k	4-I-C ₆ H ₄	Br	-	2	75	-	0,5	91
9l	4-I-C ₆ H ₄	I	ATFA ^a	2	71	ATFA ^a	0,5	84
10a	-	Cl	-	2	84	-	0,5	86
10b	-	Br	-	2	88	-	0,5	88
10c	-	I	ATFA ^a	2	83	ATFA ^a	0,5	83
11a	-	Cl	-	2	80	-	0,5	85
11b	-	Br	-	2	83	-	0,5	90
11c	-	I	ATFA ^a	2	82	ATFA ^a	0,5	86

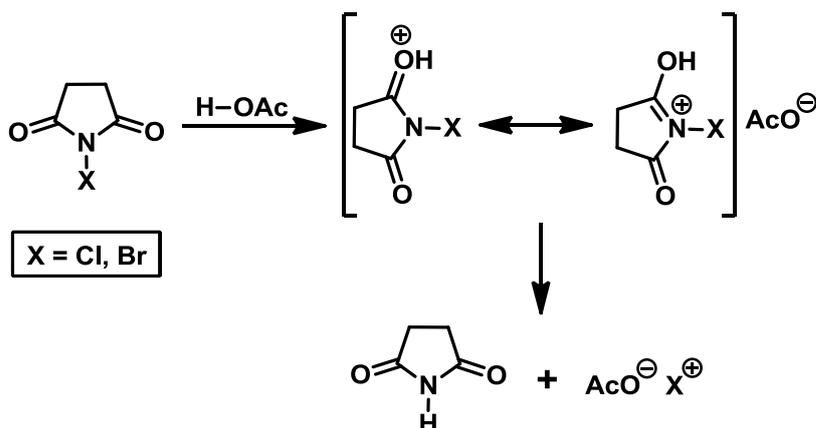
^a O ácido trifluoracético (ATFA), CF_3COOH , foi utilizado como catalisador nestas reações.

^b Rendimento do produto isolado.

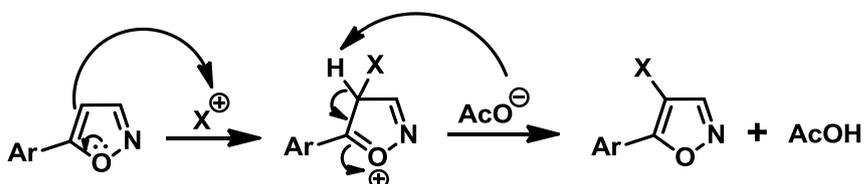
Devido às suas características estruturais próprias, tanto a nível molecular quanto supramolecular, e o desejo da aplicação como modelos para estes estudos, é importante relatar o insucesso obtido nas reações de halogenação com NBS dos isoxazóis **3e** e **3f**, tanto através do emprego de CH₃COOH quanto de CF₃COOH nas duas metodologias utilizadas nesta tese. Nas tentativas para a halogenação do **3f**, além de sobras de material de partida, também foram observados o produto desejado e o composto dibromado (halogenado no C-4 do isoxazol e no C- α do naftil). Já nas reações de halogenação do isoxazol **3e** foi encontrada uma grande quantidade de material de partida. Isto provavelmente seja devido ao forte efeito eletrônico retirador de elétrons do grupo nitro, o qual tem influência direta na reatividade do C-4. Conforme os estudos anteriores que foram relatados na revisão da literatura para a halogenação com *N*-halosuccinimidas de compostos análogos aos 5-*aril*-isoxazóis, ficou demonstrado que existe uma acentuada influência do substituinte na fenila sobre a densidade eletrônica do C-4 e, portanto, na reatividade do isoxazol. Diante destes dois casos (halogenação de **3e** e **3f**) em que os produtos desejados não foram obtidos em quantidades satisfatórias através das metodologias empregadas, as reações foram abortadas e estes produtos não serão relatados nesta tese.

Diante do exposto anteriormente, foi observado que a reatividade do C-4 do anel isoxazólico é sensível às propriedades eletrônicas dos seus substituintes vizinhos (C-3 e C-5), onde grupos retiradores de elétrons presentes nestas posições desativam a halogenação eletrofílica no C-4. Entretanto, uma via razoável para a halogenação de isoxazóis com NXS em ácido acético pode estar de acordo com a rota descrita no **Esquema 13**. O meio ácido (CH₃COOH) ativa por protonação a carbonila da *N*-halosuccinimida, aumentando a atividade do átomo de halogênio. A seguir ocorre o ataque do heterociclo ao halogênio da NXS, seguida de abstração do próton H-4 e formação do isoxazol halogenado.

Etapa 1. Formação das espécies reativas na halogenação dos isoxazóis.

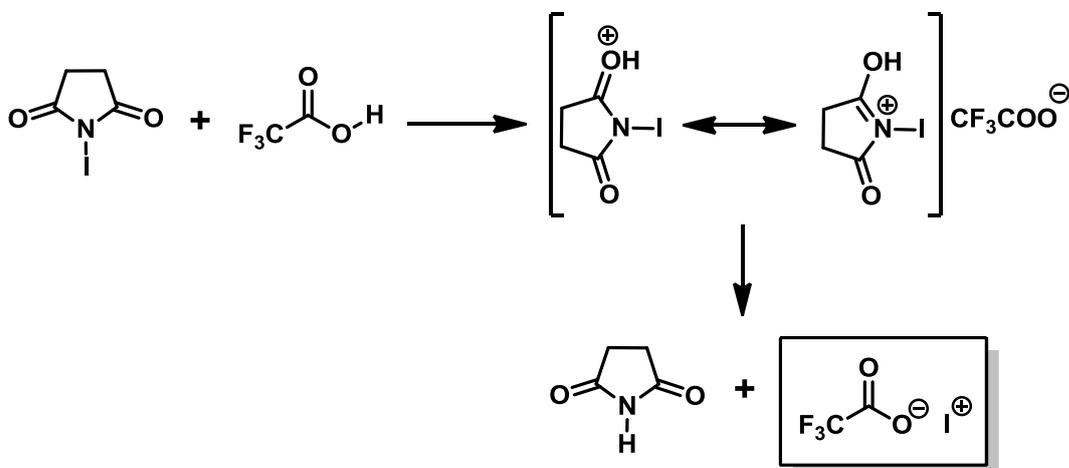


Etapa 2. Substituição eletrofílica aromática.



Esquema 13. Mecanismo proposto para a síntese de 5-aryl-4-haloisoxazóis.

Também é importante ressaltar que nas reações de iodação, é o catalisador CF_3COOH que gera a espécie eletrófila formada *in situ*, que neste caso é o trifluoroacetato de iodo (CF_3COOI). A formação deste eletrófilo altamente reativo é demonstrada no **Esquema 14** [128].



Esquema 14. Formação da espécie geradora do eletrófilo para a iodação.

1.3. Caracterização dos compostos sintetizados

Na Química Orgânica é fundamental determinar inequivocamente a fórmula estrutural dos compostos sintetizados em laboratório. Para isso, a elucidação estrutural completa a nível molecular dispõe do uso de diversas técnicas. Portanto, a identificação e caracterização dos isoxazóis sintetizados neste trabalho foram feitas através dos dados físicos dos compostos, por técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C , difração de raios-X em monocristal e espectrometria de massas.

Os dados físicos e rendimentos dos compostos estão listados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Dados físicos e rendimentos dos compostos sintetizados.

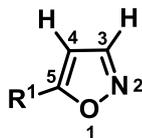
Produto	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g mol ⁻¹)	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%) ^a
3a	C ₉ H ₆ FNO	163,15	52-54	86
3b	C ₉ H ₆ ClNO	179,60	83-85	88
3c	C ₉ H ₆ BrNO	224,05	114-116	84
3d	C ₉ H ₆ I ₂ NO	271,05	140-143	89
3e	C ₉ H ₆ N ₂ O ₃	190,16	164-166	80
3f	C ₁₃ H ₉ NO	195,22	93-95	92
6	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂	212,20	154-156	85
7	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂	212,20	198-200	87
9a	C ₉ H ₅ ClFNO	197,59	70-72	87
9b	C ₉ H ₅ BrFNO	242,04	73-76	85
9c	C ₉ H ₅ I ₂ FNO	289,04	66-68	85
9d	C ₉ H ₅ Cl ₂ NO	214,05	100-102	93
9e	C ₉ H ₅ BrClNO	258,50	89-91	89
9f	C ₉ H ₅ ClI ₂ NO	305,50	69-71	91
9g	C ₉ H ₅ BrClNO	258,50	97-100	92
9h	C ₉ H ₅ Br ₂ NO	302,95	94-96	90
9i	C ₉ H ₅ BrI ₂ NO	349,95	90-92	88
9j	C ₉ H ₅ ClI ₂ NO	305,50	90-92	90
9k	C ₉ H ₅ BrI ₂ NO	349,95	92-93	91
9l	C ₉ H ₅ I ₂ NO	396,95	102-104	84
10a	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	281,09	127-129	86
10b	C ₁₂ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₂	370,00	146-149	88
10c	C ₁₂ H ₆ I ₂ N ₂ O ₂	464,00	128-130	83
11a	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	281,09	198-200	85
11b	C ₁₂ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₂	370,00	211-213	90
11c	C ₁₂ H ₆ I ₂ N ₂ O ₂	464,00	222-224	86

^a Rendimento do produto isolado. Para os isoxazóis halogenados (**9a-l**, **10a-c** e **11a-c**) estão expostos apenas os dados da metodologia que emprega irradiação de ultrassom, a qual ainda não está relatada na literatura para a síntese destes produtos.

1.3.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos

Inicialmente, os compostos foram caracterizados e determinados através da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a qual constitui um dos mais eficientes métodos de análise de compostos orgânicos. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos isoxazóis sintetizados apresentam conjuntos de sinais característicos para as estruturas propostas e foram obtidos em 200,13 MHz ou 400,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz ou 100,63 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ como solvente. Estes espectros encontram-se no **Anexo A**.

A série dos isoxazóis **3a-f** apresentou dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C correspondente com as estruturas propostas (**Tabela 8**). Nos espectros de RMN ^1H foi observado os hidrogênios vinílicos H-3 e H-4 apresentando-se como dupletos com deslocamento químico na região de 8,2-8,4 e 6,4-6,7 ppm, respectivamente. Esses sinais, com valores $^3J = 2$ Hz, podem ser atribuídos a hidrogênios das posições 3 e 4 do anel isoxazólico, indicando que o grupo R está na posição 5 do heterociclo (isômero-1,5). Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram deslocamentos químicos nas regiões de 150-167, 97-101 e 151-169 ppm para C-3, C-4 e C-5, respectivamente.

Tabela 8. Dados^a de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **3a-f**.

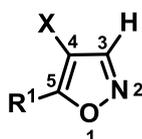
R ¹	3a	3b	3c	3d	3e	3f
	4-F-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Naft-2-il
Núcleo	3a [28]	3b [28]	3c [28]	3d [28]	3e [28]	3f [28]
<i>Deslocamento químico de hidrogênio</i>						
H-3	8,28 (d, ³ J = 2, 1H)	8,29 (d, ³ J = 2, 1H)	8,30 (d, ³ J = 2, 1H)	8,29 (d, ³ J = 2, 1H)	8.39 (d, ³ J = 2, 1H)	8,31 (d, ³ J = 2, 1H)
H-4	6,48 (d, ³ J = 2, 1H)	6,51 (d, ³ J = 2, 1H)	6,53 (d, ³ J = 2, 1H)	6,53 (d, ³ J = 2, 1H)	6.74 (d, ³ J = 2, 1H)	6,61 (d, ³ J = 2, 1H)
H-Ar	7,12-7,21 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H)	7,44 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)	7,58-7,69 (m, 4H)	7,52 (d, 2H), 7,81 (d, 2H)	7.98 (d, 2H), 8,37 (d, 2H)	7,49-7,57 (m, 2H), 7,79-7,93 (m, 4H), 8,33 (s, 1H)
<i>Deslocamento químico de carbono</i>						
C-3	150,8	150,8	150,8	150,8	151,1	150,8
C-4	98,4	98,9	99,0	99,0	101,3	98,9
C-5	168,3	168,1	168,1	168,2	166,8	169,2
C-Ar	116,1 (d, ³ J _{C-F} =24), 123,5 (d, ⁴ J _{C-F} =3), 127,8 (d, ² J _{C-F} =8), 163,3 (d, ¹ J _{C-F} =251)	125,6, 127,0, 129,2, 136,1	124,4, 126,0, 127,2, 132,1	96,4, 126,5, 127,2, 138,1	124,4, 126,6, 132,6, 148,4	122,8, 124,3, 125,5, 126,8, 127,2, 127,7, 128,5, 128,7, 132,9, 133,8

^a O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência e as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz. Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H) em CDCl₃ como solvente. Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente.

Os dados de RMN também são coerentes com as estruturas propostas para os isoxazóis halogenados **9a-l** (Tabela 9). Nos espectros de RMN de ¹H foi observado um simpleto com deslocamento químico no intervalo de 8,2-8,3 ppm, referente ao sinal do H-3 do anel heterociclo e indicando que a posição 4 está substituída. Os espectros de RMN ¹³C foram observados deslocamentos químicos nas regiões de 151-153 e 161-163 ppm para C-3 e C-5, respectivamente. O C-4 apresenta deslocamento químico característico para cada halogênio ligado a este

carbono. Isoxazóis contendo o átomo de cloro nesta posição possui o C-4 com deslocamento químico na faixa de 104-105 ppm, os que contém bromo na faixa de 88-104 ppm, enquanto que para os que contém iodo na faixa de 51-52 ppm.

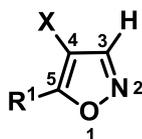
Tabela 9. Dados^a de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **9a-l**.



	9a	9b	9c	9d	9e	9f
X	Cl	Br	I	Cl	Br	I
R¹	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄

Núcleo	9a	9b	9c	9d	9e	9f
<i>Deslocamento químico de hidrogênio</i>						
H-3	8,27 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)	8,27 (s, 1H)	8,28 (s, 1H)	8,28 (s, 1H)	8,28 (s, 1H)
H-Ar	7,17–7,22 (m, 2H), 7,98–8,01 (m, 2H)	7,16–7,24 (m, 2H), 8,01–8,08 (m, 2H)	7,17–7,21 (m, 2H), 8,02–8,06 (m, 2H)	7,48 (d, 2H), 7,94 (d, 2H)	7,63–7,66 (m, 2H), 7,90–7,93 (m, 2H)	7,42–7,51 (m, 2H), 7,97–8,02 (m, 2H)
<i>Deslocamento químico de carbono</i>						
C-3	151,3	153,1	156,8	151,3	153,1	156,9
C-4	104,6	88,2	51,7	105,3	88,77	52,3
C-5	161,9	163,5	166,4	161,8	163,2	166,1
C-Ar	116,1 (d, ³ J _{C-F} =22), 122,4 (d, ⁴ J _{C-F} =4), 128,6 (d, ² J _{C-F} =9), 163,8 (d, ¹ J _{C-F} =252)	116,1 (d, ³ J _{C-F} =22), 122,6 (d, ⁴ J _{C-F} =3), 129,0 (d, ² J _{C-F} =9), 163,8 (d, ¹ J _{C-F} =252)	116,0 (d, ³ J _{C-F} =22), 123,0 (d, ⁴ J _{C-F} =3), 129,6 (d, ² J _{C-F} =9), 163,9 (d, ¹ J _{C-F} =252)	124,6, 127,7, 129,3, 136,8	124,7, 127,9, 129,2, 136,7	136,8, 129,1, 128,6, 125,1

^a O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência e as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz. Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H) em CDCl₃ como solvente. Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente.

Tabela 9. Dados^a de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **9a-l** (*Continuação*).

	9g	9h	9i	9j	9k	9l
X	Cl	Br	I	Cl	Br	I
R¹	4-Br-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄	4-I-C ₆ H ₄

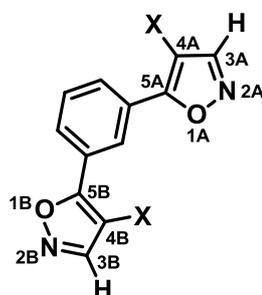
Núcleo	9g	9h	9i	9j	9k	9l
<i>Deslocamento químico de hidrogênio</i>						
H-3	8,28 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)	8,28 (s, 1H)	8,30 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)	8,27 (s, 1H)
H-Ar	7,63–7,66 (m, 2H),	7,47 (d, 2H)	7,62–7,66 (m, 2H),	7,47–7,49 (m, 2H),	7,74–7,77 (m, 2H),	7,77–7,86 (m, 4H)
	7,85–7,88 (m, 2H)	7,97 (d, 2H)	7,90–7,95 (m, 2H)	7,84–7,86 (m, 2H)	7,84–7,86 (m, 2H)	
<i>Deslocamento químico de carbono</i>						
C-3	151,3	153,1	156,3	151,8	153,1	156,9
C-4	105,4	88,9	52,4	105,4	88,9	52,5
C-5	161,8	163,3	166,2	161,8	163,5	166,3
C-Ar	125,1,	125,2,	125,2,	97,2,	97,2,	97,3,
	127,8,	128,1,	125,6,	125,3,	125,7,	126,1,
	129,2,	130,0,	128,8,	127,6,	128,1,	128,7,
	132,2	132,1	132,1	138,1	138,1	138,0

^a O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência e as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz. Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H) em CDCl₃ como solvente. Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente.

A **Tabela 10**, contém agrupado os dados de RMN dos compostos 1,3-bis-isoxazóis **6** e **10a-c**, já na **Tabela 11** está os dados dos compostos 1,4-bis-isoxazóis **7** e **11a-c**. Nos espectros de RMN ¹H dos compostos **6** e **7** foi observado os hidrogênios vinílicos H-3 e H-4 apresentando-se como dupletos com integral igual a dois, e com deslocamento químico na região de 8,7 e 7,2 ppm, respectivamente. Esses sinais, com valores ³*J* = 2,0 Hz, podem ser atribuídos a hidrogênios das posições 3 (3A e 3B) e 4 (4A e 4B) do anel isoxazólico, respectivamente. Por outro lado, nos compostos **10** e **11** estes dupletos desaparecem dando lugar a um simpleto na região de 8-9 ppm, referente aos H-3A e H-3B. Nos Espectros de RMN

^{13}C dos bis-isoxazóis as principais observações também podem ser encontradas relacionadas à C-3 e C-4. Os sinais referentes ao C-3 aparecem na região de 151-157 ppm, e nestes compostos o C-4 também apresentou deslocamento químico característico para cada substituinte. Os bis-isoxazóis **6** e **7** (com hidrogênio ligado ao C-4) apresentaram este carbono com deslocamento químico em 100 ppm, enquanto que foram observados deslocamentos em 105, 89 e 56 ppm para os compostos substituídos por cloro (**10a** e **11a**), bromo (**10b** e **11b**) e iodo (**10c** e **11c**), respectivamente.

Tabela 10. Dados^a de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **6** e **10a-c**.

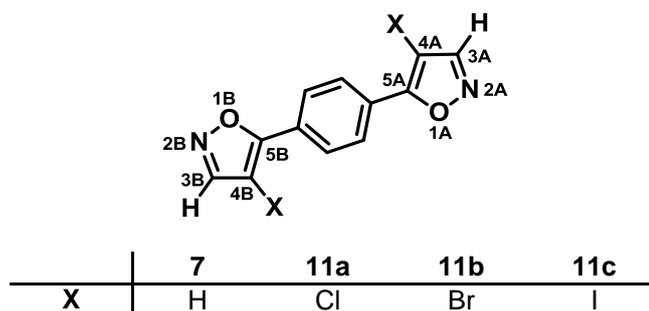


X	6	10a	10b	10c
	H	Cl	Br	I

Núcleo	6^b	10a	10b	10c
<i>Deslocamento químico de hidrogênio</i>				
H-3A,3B	8,73 (d, $J=2$, 2H)	8,35 (s, 2H)	8,35 (s, 2H)	8,89 (s, 2H)
H-4A,4B	7,21 (d, $J=2$, 2H)	-	-	-
H-Ar	7,73 (t, 1H), 8,02 (dd, $J=2$, $J=8$, 2H), 8,38 (s, 1H)	7,68 (t, 1H), 8,13 (dd, $J=2$, $J=8$, 2H), 8,70 (dd, $J=2$, $J=2,2$, 1H)	7,67 (t, 1H), 8,17 (dd, $J=2$, $J=8$, 2H), 8,78 (dd, $J=2$, 1H)	7,83 (t, 1H), 8,19 (dd, 2H), 8,68 (s, 1H)
<i>Deslocamento químico de carbono</i>				
C-3A,3B	151,8	151,4	153,2	157,6
C-4A,4B	100,8	105,9	89,4	56,9
C-5A,5B	167,3	161,7	163,3	165,1
C-Ar	122,6, 127,1, 127,6, 139,2	124,1, 126,9, 128,1, 129,7	124,9, 127,1, 128,9, 129,6	129,9, 128,8, 127,0, 125,0

^a O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência e as constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. Os espectros de RMN de ^1H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ^1H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H) em CDCl_3 como solvente. Os espectros de RMN de ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ^{13}C) em CDCl_3 como solvente.

^b Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **6** foi utilizado $\text{DMSO}-d_6$ como solvente.

Tabela 11. Dados^a de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **7** e **11a-c**.

Núcleo	7^b	11a	11b	11c
	<i>Deslocamento químico de hidrogênio</i>			
H-3A,3B	8,73 (d, <i>J</i> =2, 2H)	9,03 (s, 2H)	8,98 (s, 2H)	8,86 (s, 2H)
H-4A,4B	7,20 (d, <i>J</i> =2, 2H)	-	-	-
H-Ar	8,07 (s, 4H)	8,19 (s, 4H)	8,21 (s, 4H)	8,22 (s, 4H)
	<i>Deslocamento químico de carbono</i>			
C-3A,3B	151,8	152,0	153,7	157,6
C-4A,4B	100,8	105,6	89,9	56,9
C-5A,5B	167,0	160,7	162,3	165,1
C-Ar	126,3, 127,9	126,7, 126,8	127,0, 127,3	128,0, 127,5

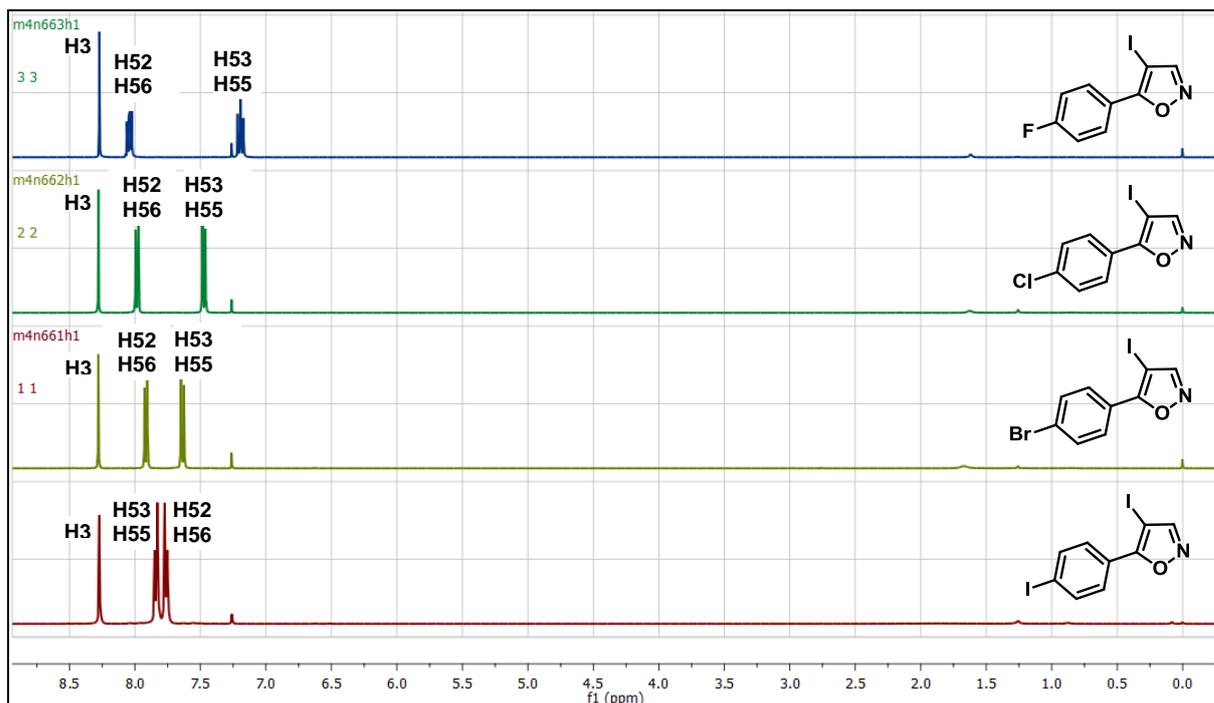
^a O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência e as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz. Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H) em CDCl₃ como solvente. Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) em CDCl₃ como solvente.

^b Nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **7** foi utilizado DMSO-*d*₆ como solvente.

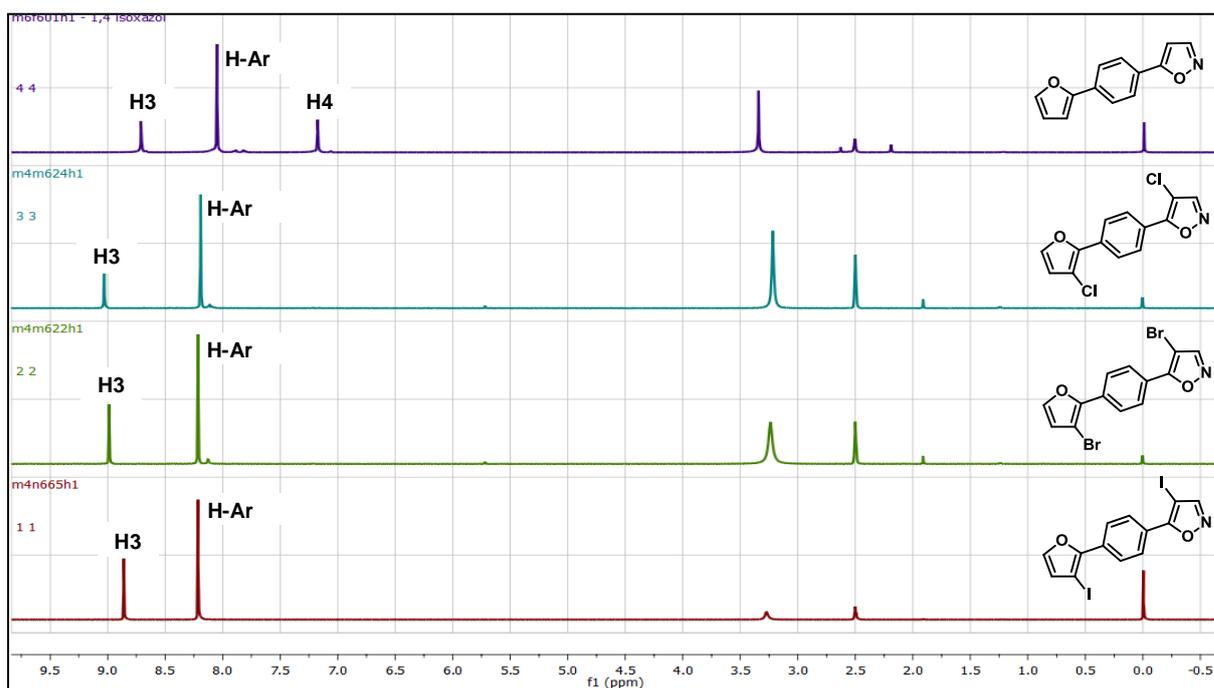
Para observar algumas características importantes nos espectros de RMN ¹H destas séries de isoxazóis, foram adotados como exemplos para discussão os isoxazóis **9c**, **9f**, **9i** e **9l**, além dos bis-isoxazóis **7**, **11a**, **11b** e **11c**. Na **Figura 21** e **Figura 22** está apresentada uma comparação entre os espectros dos compostos 4-aryl-iodo-isoxazóis e 1,4-bis-isoxazóis, respectivamente. Nos espectros de RMN ¹H destes compostos é possível observar variações de deslocamento químico nos sinais dos hidrogênios aromáticos (H52, H53, H55 e H56) e dos hidrogênios do heterociclo (H3 e H4) (**Figura 21**). Quando analisamos os deslocamentos químicos dos hidrogênios H3 e H4 dos isoxazóis observamos que a ressonância do hidrogênio H3 aparece em campo baixo em relação ao outro. Este deslocamento químico característico é oriundo da natureza eletrônica do isoxazol, que apesar de ser um anel aromático, apresenta dois átomos altamente eletronegativos (O e N),

induzindo a uma diminuição da densidade eletrônica na região e conseqüentemente uma maior desblindagem do hidrogênio H3.

Quando existem grupos que são doadores de elétrons substituindo a fenila, dois fatores são importantes ao analisar o deslocamento químico: tamanho dos orbitais p e a eletronegatividade do substituinte. A blindagem dos hidrogênios em compostos aromáticos é determinada principalmente pelo efeito mesomérico destes substituintes, sendo que este efeito é mais pronunciado nas posições *orto* e *para* ao substituinte. Através disso, grupos doadores de elétrons aumentam a densidade eletrônica no anel, ocorrendo uma blindagem dos hidrogênios nestas posições e suas ressonâncias deslocadas para campo alto em relação ao composto não substituído. Na **Figura 21** pode ser observado este efeito mesomérico (+M) dos substituintes halogênicos sobre a posição *orto* (H53 e H55). Quando o substituinte é o átomo de flúor, apesar de ser o mais eletronegativo, estes hidrogênios aparecem mais blindados uma vez que o efeito +M deste substituinte é mais pronunciado devido aos seus elétrons *n* estarem em orbitais de tamanhos semelhantes aos do anel (2p), favorecendo a deslocalização de elétrons. Quando analisamos os espectros dos outros isoxazóis, é observado que os hidrogênios H53 e H55 aparecem gradativamente menos blindados para o substituinte cloro (3p), bromo (4p) e iodo (5p), respectivamente. Isto é reflexo da diminuição da efetividade do efeito mesomérico. Por sua vez, a posição *meta* praticamente não sente os efeitos mesoméricos e com isso, a eletronegatividade dos substituintes da fenila apresenta influências significativas: quanto maior a eletronegatividade, maior é a diminuição da densidade eletrônica do anel fazendo com que os hidrogênios *meta* (H52 e H56) estejam mais desblindados e suas ressonâncias deslocadas para campo baixo. Na fenila substituída por iodo há uma inversão de posição entre os hidrogênios das posições *orto* e *meta*, em relação ao que foi observado nos espectros dos outros isoxazóis analisados. Esta inversão é devido à menor blindagem simultaneamente observada nos hidrogênios destas duas posições, uma vez que o átomo de iodo apresenta o menor efeito mesomérico +M e também a menor eletronegatividade da série. Nos espectros de RMN ^1H dos 1,4-bisisoxazóis é possível observar uma pequena influência da eletronegatividade do halogênio sobre o deslocamento químico do hidrogênio H3. A maior desblindagem é verificada para o mais eletronegativo (cloro).



(a)

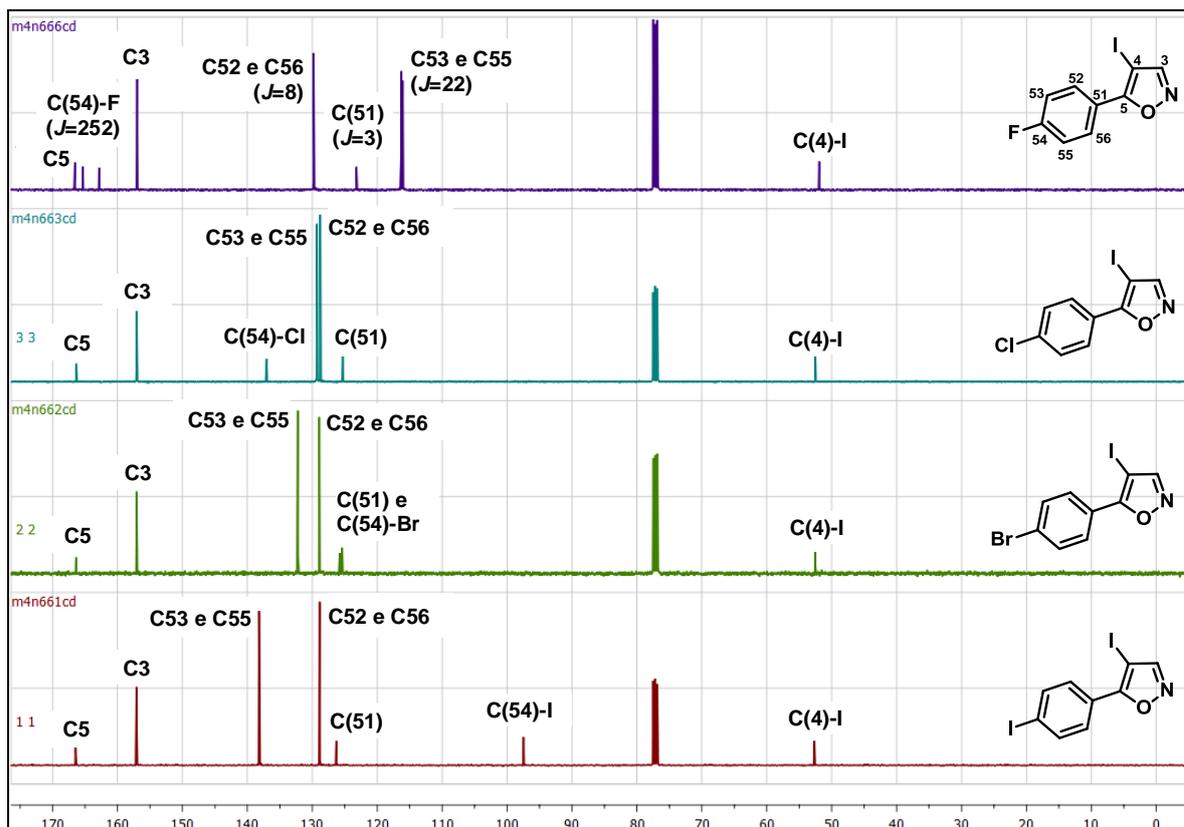


(b)

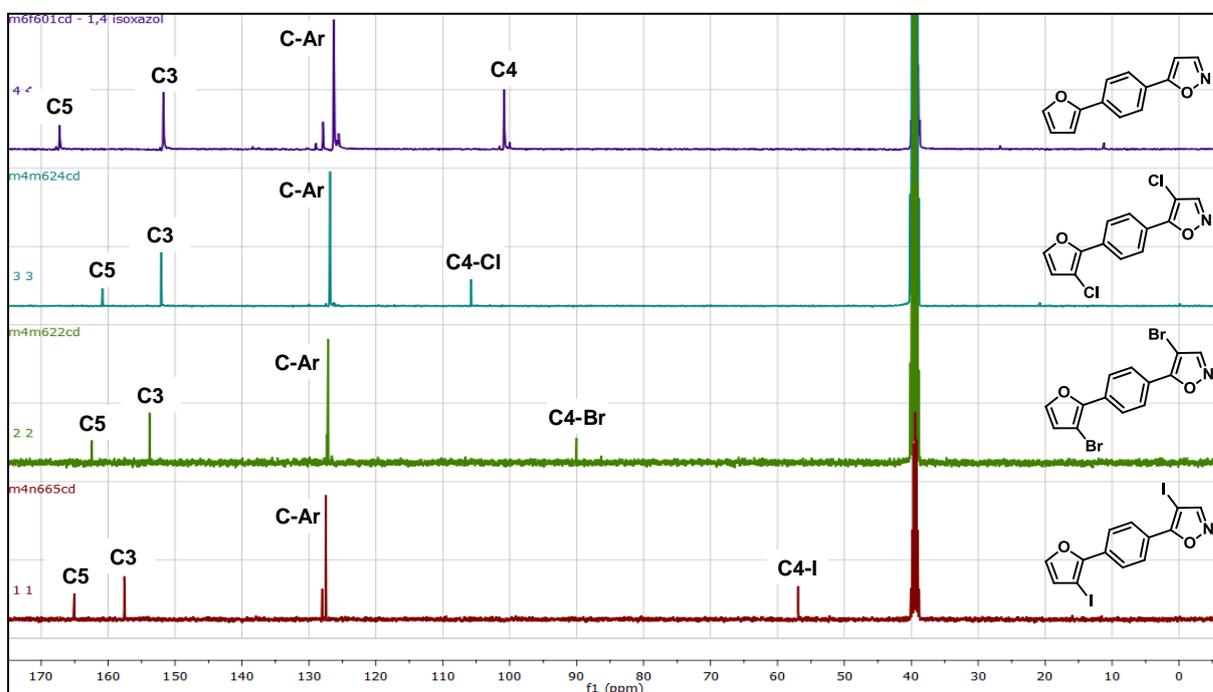
Figura 21. Efeito do substituinte halogênio observado nos espectros de RMN ^1H de (a) 4-iodo-5-arilisoaxazóis e (b) 1,4-bis-isoxazóis.

Os espectros de RMN ^{13}C destes compostos em análise também apresentam características importantes relacionadas à presença de átomos de halogênios nas estruturas. Na **Figura 22** está apresentada uma comparação entre os espectros de

RMN ^{13}C dos compostos 4-iodo-5-arilisoxazóis e 1,4-bis-isoxazóis. Ao analisar esta figura, foi observado que os espectros dos isoxazóis **3a-d** apresentaram deslocamentos químicos característicos para os carbonos C54 da fenila, os quais estão ligados a átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. É conhecido que a eletronegatividade de um substituinte reduz a blindagem do carbono ao qual está ligado (carbono *ipso*), entretanto, o iodo apresenta comportamento particular. A tendência ao deslocamento químico para campo alto, observado nos átomos de carbono ligados a iodo ou bromo (menos intenso), é chamado “efeito do átomo pesado” (do inglês, *heavy atom effect*). Este efeito é atribuído ao aumento da blindagem diamagnética causada pelo grande número de elétrons introduzido pelos átomos pesados, e o número atômico do substituinte ligado diretamente ao átomo de carbono influencia diretamente no deslocamento químico. Esta contribuição é de particular importância, uma vez que o aumento da blindagem é observado com um aumento do número atômico. Ainda, como a blindagem diamagnética é inversamente proporcional à distância internuclear, o efeito do átomo pesado não é observado nos átomos de carbono adjacentes [129]. Os espectros de RMN ^{13}C destes compostos também possibilitaram evidenciar que além da eletronegatividade dos átomos, o efeito doador de elétrons (efeito +M) é determinante no deslocamento químico dos C53 e C55. Este efeito causa uma blindagem nestas posições com maior eficiência quando o substituinte é o átomo de flúor, favorecido pelo tamanho dos orbitais 2p destes átomos. Com o aumento natural do tamanho dos átomos de halogênio (cloro < bromo < iodo), ocorre uma dificuldade em favorecer o efeito +M com os carbonos, diminuindo a blindagem destas posições. A posição *meta*, que está à três ligações, praticamente não sente estes efeitos eletrônicos, e com isso não é observado variações entre os deslocamentos químicos do C52 e C56 destes isoxazóis representativos. Quando comparamos os deslocamentos químicos dos carbonos (C4 e C54) ligados a iodo no espectro de RMN ^{13}C do composto **9I**, foi observado que o C4 aparece em campo mais alto do que o C54. Este deslocamento químico distinto é devido à natureza do isoxazol, um sistema π -excedente. Ou seja, são anéis diferentes com deslocamentos químicos diferentes. Outras variações dos deslocamentos químicos dos carbonos pertencentes a sistemas isoxazólicos e ligados a halogênios (C4) estão demonstrados na série dos 1,4-bis-isoxazóis (**Figura 22 (b)**). As mesmas observações já mencionadas anteriormente podem ser consideradas aqui quando o substituinte é cloro, bromo ou iodo.



(a)



(b)

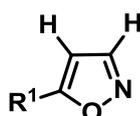
Figura 22. Efeito do substituinte halogênio observado nos espectros de RMN ^{13}C de (a) 4-iodo-5-arilsoxazóis e (b) 1,4-bis-isoxazóis.

1.3.2. Dados da Fragmentação de Massas dos Compostos

A identificação e caracterização de compostos orgânicos pela espectrometria de massas também são importantes, uma vez que informações de grande precisão são obtidas nesta técnica. Os espectros de massas dos isoxazóis aqui sintetizados são encontrados no **Anexo B**. Através da análise dos dados obtidos foi possível observar um padrão entre os compostos que serão apresentados a seguir.

Nos espectros de massas dos isoxazóis **3a-f** é possível observar a presença do pico do íon molecular como sendo o pico base e as principais fragmentações são originadas pela perda dos grupos ligados ao anel benzênico, ruptura da ligação entre os anéis e ruptura do anel isoxazólico pelo rompimento das ligações entre O-N/C4-C5 (**Tabela 12**). Os isoxazóis halogenados **9a-l** também apresentam este padrão nas fragmentações, com exceção do pico base ser referente à ruptura das ligações entre O-N/C4-C5 do anel isoxazólico (**Tabela 13**). As principais fragmentações encontradas para os 5-aryl-isoxazóis e para os 4-halo-5-aryl-isoxazóis, podem ser observadas na **Figura 23**, tendo como exemplo os compostos **3a** e **9a**.

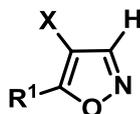
Tabela 12. Dados de Espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos **3a-f**.



Produto	R ¹	EM ^a [m/z (%)]
3a	4-F-C ₆ H ₄	163 (M ⁺ , 100), 123 (85, -C ₂ H ₂ N), 95 (50, -Aril), 75 (20), 50 (8)
3b	4-Cl-C ₆ H ₄	179 (M ⁺ , 100), 181 (M+2, 31), 139 (85, -C ₂ H ₂ N), 111 (40, -Aril), 75 (20), 50 (10)
3c	4-Br-C ₆ H ₄	223 (M ⁺ , 100), 225 (M+2, 95), 183 (70, -C ₂ H ₂ N), 155 (35, -Aril), 89 (25), 75 (23), 50 (20)
3d	4-I-C ₆ H ₄	271 (M ⁺ , 100), 231 (80), 203 (25), 89 (15), 76 (18)
3e	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	190 (M ⁺ , 100), 174 (12), 160 (30), 150 (20, -C ₂ H ₂ N), 132 (20, -Aril), 89 (50), 76 (18)
3f	Naft-2-il	195 (M ⁺ , 100), 155 (56, -C ₂ H ₂ N), 127 (65, -Aril), 101 (6), 77 (7), 51 (4)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo à Gas HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

Tabela 13. Dados da espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos **9a-l**.



Produto	R ¹	X	EM ^a [m/z (%)]
9a	4-F-C ₆ H ₄	Cl	197 (M ⁺ , 77), 199 (M+2, 30), 123 (100, -C ₂ HCIN ²⁺), 95 (51, -C ₃ HCINO ⁺), 76 (23)
9b	4-F-C ₆ H ₄	Br	241 (M ⁺ , 80), 243 (M+2, 95), 123 (100, -C ₂ HBrN ²⁺), 95 (33, -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (20)
9c	4-F-C ₆ H ₄	I	289 (M ⁺ , 55), 123 (100, -C ₂ HIN ²⁺), 95 (37, -C ₃ HINO ⁺), 76 (15)
9d	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	213 (M ⁺ , 75), 215 (M+2, 45), 217 (M+4, 10), 139 (100, -C ₂ HCIN ²⁺), 111 (25, -C ₃ HCINO ⁺), 76 (34)
9e	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	257 (M ⁺ , 30), 259 (M+2, 40), 261 (M+4, 10), 139 (100, -C ₂ HBrN ²⁺), 111 (25, -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (15)
9f	4-Cl-C ₆ H ₄	I	305 (M ⁺ , 100), 307 (M+2, 38), 139 (90, -C ₂ HIN ²⁺), 111 (40, -C ₃ HINO ⁺), 76 (25)
9g	4-Br-C ₆ H ₄	Cl	257 (M ⁺ , 80), 259 (M+2, 100), 261 (M+4, 25), 183 (86, -C ₂ HCIN ²⁺), 155 (35, -C ₃ HCINO ⁺), 76 (23)
9h	4-Br-C ₆ H ₄	Br	301 (M ⁺ , 51), 303 (M+2, 100), 305 (M+4, 46), 183 (88, -C ₂ HBrN ²⁺), 155 (35, -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (20)
9i	4-Br-C ₆ H ₄	I	349 (M ⁺ , 77), 351 (M+2, 72), 183 (100, -C ₂ HIN ²⁺), 155 (30, -C ₃ HINO ⁺), 76 (23)
9j	4-I-C ₆ H ₄	Cl	305 (M ⁺ , 100), 307 (M+2, 33), 231 (80, -C ₂ HCIN ²⁺), 203 (25, -C ₃ HCINO ⁺), 76 (20)
9k	4-I-C ₆ H ₄	Br	349 (M ⁺ , 89), 351 (M+2, 86), 231 (100, -C ₂ HBrN ²⁺), 203 (28, -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (23)
9l	4-I-C ₆ H ₄	I	397 (M ⁺ , 10), 231 (100, -C ₂ HIN ²⁺), 203 (35, -C ₃ HINO ⁺), 76 (28)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo à Gas HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

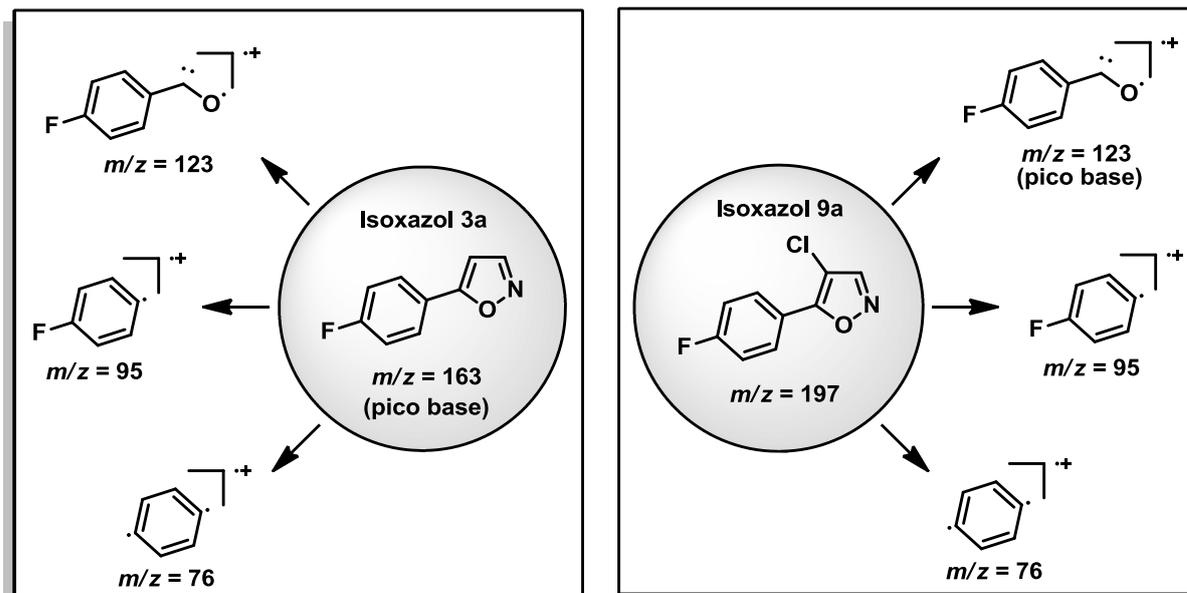
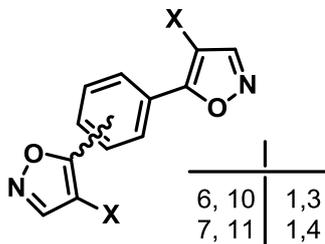


Figura 23. Principais fragmentações encontradas para os 5-aryl-isoxazóis e para os 4-halo-5-aryl-isoxazóis.

Nos espectros de massas dos isoxazóis **10a-c** é possível observar que as principais fragmentações se caracterizam pelo rompimento das ligações entre os anéis heterociclos e fenila, e a partir da ruptura do anel isoxazólico pelo rompimento das ligações entre O-N/C4-C5. O pico base ($m/z = 206$) é originado pela fragmentação de um dos anéis heterociclos presentes (**Tabela 14**). Os isoxazóis **11a-c** também apresentam este padrão nas fragmentações com exceção de um fragmento ($m/z = 143$) referente à uma ruptura adicional e perda de um átomo de halogênio (**Tabela 14**). As principais fragmentações para os bis-isoxazóis **6, 7, 10a-c** e **11a-c** estão listadas na **Tabela 14**, e demonstradas na **Figura 24**.

Tabela 14. Dados da espectrometria de massas obtidos por CG/EM a uma energia de 70 ev para os compostos **6**, **7**, **10a-c** e **11a-c**.



Produto	X	EM ^a [m/z (%)]
6	H	212 (M ⁺ , 100), 172 (30, -C ₂ H ₂ N ²⁺), 144 (8, -C ₃ H ₂ NO ⁺), 116 (6), 102 (5), 89 (17), 76 (7)
7	H	212 (M ⁺ , 100), 172 (62, -C ₂ H ₂ N ²⁺), 144 (10, -C ₃ H ₂ NO ⁺), 116 (15), 102 (15), 89 (29), 76 (10)
10a	Cl	280 (M ⁺ , 95), 282 (M+2, 63), 284 (M+4, 11), 206 (100, -C ₂ HCIN ³⁺), 178 (18, -C ₃ HCINO ⁺), 150 (15), 123 (27), 104 (10, -C ₂ HCIN ³⁺ e -C ₃ HCINO ⁺), 76 (15, -2x C ₃ HCINO ⁺)
10b	Br	368 (M ⁺ , 42), 370 (M+2, 100), 372 (M+4, 43), 250 (90, -C ₂ HBrN ³⁺), 222 (12, -C ₃ HBrNO ⁺), 169 (12), 143 (15, -Br ⁺ e -C ₃ HBrNO ⁺), 104 (15, -C ₂ HBrN ³⁺ e -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (15, -2x C ₃ HBrNO ⁺)
10c	I	464 (M ⁺ , 90), 298 (100, -C ₂ HIN ²⁺)
11a	Cl	280 (M ⁺ , 97), 282 (M+2, 51), 284 (M+4, 12), 206 (100, -C ₂ HCIN ³⁺), 178 (12, -C ₃ HCINO ⁺), 150 (12), 123 (27), 104 (16, -C ₂ HCIN ³⁺ e -C ₃ HCINO ⁺), 76 (15, -2x C ₃ HCINO ⁺)
11b	Br	368 (M ⁺ , 48), 370 (M+2, 100), 372 (M+4, 46), 250 (90, -C ₂ HBrN ³⁺), 222 (7, -C ₃ HBrNO ⁺), 143 (15, -Br ⁺ e -C ₃ HBrNO ⁺), 104 (15, -C ₂ HBrN ³⁺ e -C ₃ HBrNO ⁺), 76 (10, -2x C ₃ HBrNO ⁺)
11c	I	464 (M ⁺ , 10), 298 (20, -C ₂ HIN ²⁺), 281 (30), 207 (100)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo à Gas HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

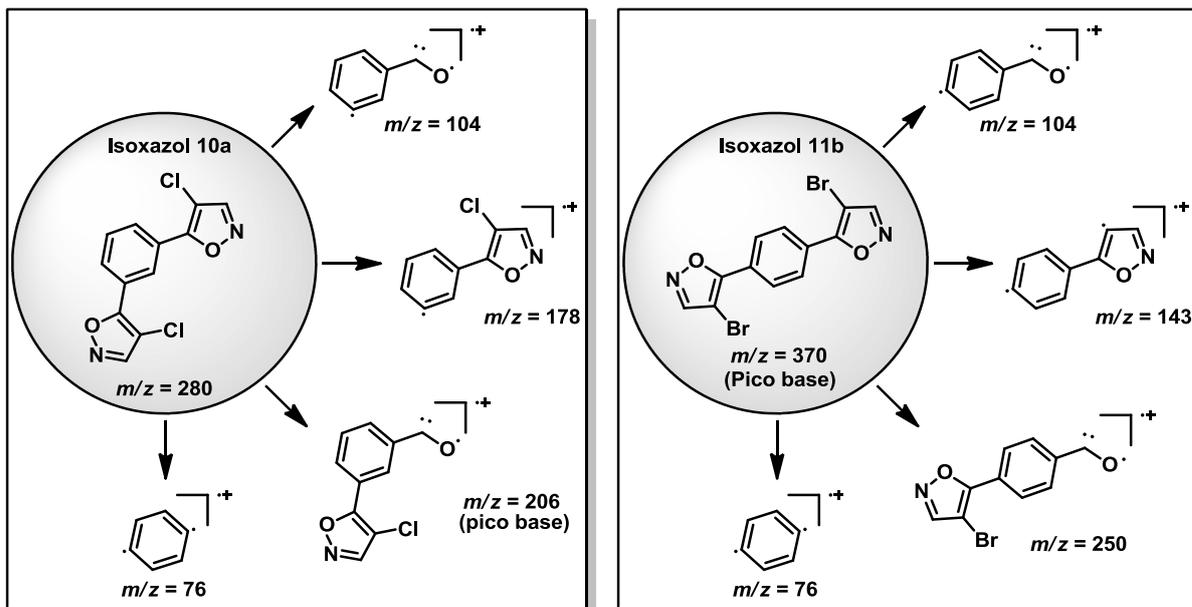


Figura 24. Principais fragmentações encontradas para os 1,3-bisoxazóis e 1,4-bisoxazóis.

Além dos padrões de fragmentação descritos, outra característica interessante observada nos espectros de massa dos compostos aqui estudados é a presença de uma relação entre os conjuntos de picos m/z . Isto se deve porque alguns elementos químicos existem naturalmente em duas ou mais formas isotópicas. Exemplos destas ocorrências são encontradas para o carbono (98,90% do isótopo ^{12}C e 1,10% do isótopo ^{13}C), nitrogênio (99,63% do ^{14}N e 0,37% do ^{15}N), oxigênio (99,76% do ^{16}O , 0,04% do ^{17}O e 0,20% do ^{18}O), cloro (75,77% do ^{35}Cl e 24,23% do ^{37}Cl), bromo (50,69% do ^{79}Br e 49,31% do ^{81}Br), além do flúor (100% do isótopo ^{19}F) e iodo (100% do isótopo ^{127}I). Considerando os compostos sintetizados nesta tese, estas abundâncias isotópicas dos elementos carbono, nitrogênio, oxigênio, flúor e iodo trazem informações de difícil interpretação nos espectros. Entretanto, a presença dos elementos cloro e bromo são importantes porque o pico $M+2$ torna-se significativo, facilitando a interpretação. O isótopo mais pesado de cada um destes elementos possui duas unidades de massa a mais do que o isótopo mais leve e a abundância natural do ^{37}Cl equivale a 32,5% da encontrada para o ^{35}Cl , e a do ^{81}Br é 98,0% da abundância do ^{79}Br . Assim, a intensidade do pico $M+2$ de um composto contendo cloro deve ser de 32,5% da intensidade do pico do íon molecular ($M/M+2 = 3:1$), e em um composto contendo bromo será equivalente à intensidade do pico do íon molecular ($M/M+2 = 1:1$). Estas características foram observadas nos espectros dos compostos contendo o elemento cloro **3b**, **9a**, **9f** e **9j**, e nos compostos que

contém o elemento bromo **3c**, **9b**, **9i** e **9k**. Já para os compostos **9d**, **9e**, **9g**, **9h**, **10a**, **10b**, **11a**, e **11b**, que contém em suas estruturas dois átomos de cloro ou de bromo, ou os dois juntos, além de um pico M+2 intenso, é observado um nítido pico M+4. Nestes casos, as abundâncias relativas dos isótopos nas moléculas ou fragmentos são resultados de combinações (distribuições) estatísticas. Com isso temos que, para a molécula que apresenta dois átomos de cloro o pico relativo a M+2 equivale a 65% e M+4 a 11% do pico M, para a molécula com dois átomos de bromo o pico relativo a M+2 equivale a 95% do pico M, já para a molécula com a presença de cada um destes elementos o pico M+2 equivale a 130% e o M+4 a 32% do pico M. Na **Figura 25** está demonstrado uma representação de como os picos da fragmentação de massa se apresenta nos espectros de moléculas ou fragmentos contendo estes elementos (Cl e Br). Esta distribuição está de acordo com o que anteriormente foi analisado e proposto como fragmentação das respectivas moléculas.

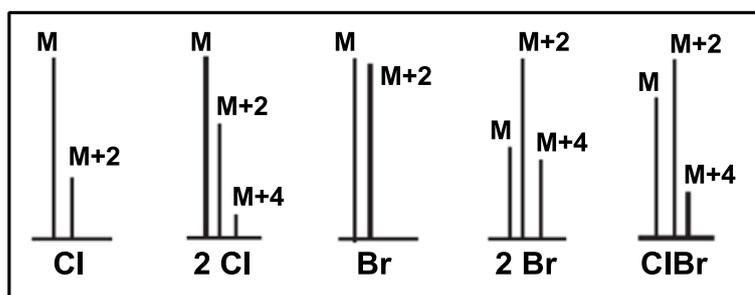


Figura 25. Combinações dos isótopos de elementos cloro e bromo nos espectros de fragmentação de massa.

1.3.3. Dados de Difractometria de Raios-X

As estruturas de alguns compostos em estudo também foram comprovadas através da Difractometria de Raios-X. Os dados e parâmetros cristalográficos podem ser consultados no **Anexo C**. No entanto os dados estruturais obtidos através desta técnica serão apresentados no próximo capítulo desta tese, juntamente com a discussão referente à aplicação dos compostos como modelos para estudos supramoleculares.

2. 5-ARIL-ISOXAZÓIS COMO MODELOS PARA ESTUDOS SUPRAMOLECULARES

A Química tem como um dos seus objetivos o estudo dos átomos e suas ligações para formar moléculas. Por sua natureza, várias dificuldades são encontradas no controle das interações atômico/moleculares de modo a se gerar sistemas maiores e mais complexos de maneira reproduzível. Com o aumento da dimensionalidade (número de componentes moleculares), conseqüentemente da complexidade estrutural, e através do controle das interações entre os diversos constituintes, seria possível chegar a compostos com novas propriedades e funcionalidades. Isto também é um dos objetivos da Química Supramolecular, a qual está baseada na organização molecular e na interação sinérgica entre os constituintes de sistemas multi-componentes estruturalmente definidos [130]. Esta associação ocorre devido às forças intermoleculares, e a partir disso, três níveis de organização estrutural podem ser distinguidos em compostos supramoleculares: (i) a estrutura primária (a nível molecular); (ii) a estrutura secundária que consiste da associação de moléculas (ou seja, entidades supramoleculares que resultam das interações intermoleculares), e (iii) a estrutura terciária (o empacotamento cristalino das entidades supramoleculares). No entanto, os conhecimentos desenvolvidos até o momento ainda não são suficientes para se produzir em grande escala materiais de composições mais complexas, com alta organização atômica/molecular [130].

Entretanto, a Química Supramolecular tem explorado intensamente a maneira como as estruturas cristalinas se organizam: os cristais são basicamente descritos como o empacotamento de um conjunto de moléculas fortemente unidas na forma de dímeros, trímeros, tetrâmeros, etc. Estes contatos que interligam diferentes moléculas são interações intermoleculares relativamente fortes e específicas, como as interações $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$, ligações de hidrogênio e de halogênio. Geralmente, o reconhecimento da existência destas interações ocorre avaliando a distância interatômica dos átomos doadores e aceptores (mais curta do que a soma dos raios de Van der Waals), uma consideração que pode fornecer informações imprecisas. Outra questão, agora relacionada com a forma de empacotamento, possui o foco na busca de respostas relacionadas à disposição preferencial das moléculas dentro do

crystal, bem como determinar a quantidade de moléculas envolvendo uma molécula considerada central. Tais abordagens ainda não estão completamente elucidadas e questões relacionadas à formação dos cristais permanecem, principalmente no entendimento da orientação das moléculas, bem como da energia envolvida entre contatos do tipo molécula...molécula. Para compreender as características envolvidas na organização das dimensões maiores (macro), é necessário conhecer e entender as dimensões menores (micro), através das suas características intrínsecas como, por exemplo, o arranjo supramolecular e as interações intermoleculares envolvidas na organização das estruturas cristalinas destes compostos. A análise da estrutura cristalina através do uso da difratometria de raios-X é uma das técnicas mais adequadas que fornecem informações precisas sobre o processo de agregação molecular e das possíveis interações intermoleculares presentes.

Diante disso, neste capítulo está, primeiramente, a análise da estrutura molecular dos compostos obtidos, e a seguir um estudo a nível supramolecular. A fim de analisar as características supramoleculares desta série de isoxazóis, e considerando que em uma estrutura cristalina existem interações intermoleculares fortes e também interações não-específicas (com distâncias interatômicas longas), nesta tese será realizada uma abordagem inicial com a identificação das interações intermoleculares através do *software Mercury*[®]. Isto tem como objetivo demonstrar como as interações vêm sendo descritas na literatura, e para isso, estas interações serão chamadas de “primeiros contatos”. Em um segundo momento, apoiada no tratamento “molécula a molécula”, serão determinadas quantas e quais são estas moléculas (pertencentes a primeira esfera de coordenação), seguida de uma abordagem individualizada dos pares identificados através da quantificação das áreas de contato e das energias envolvidas nestas áreas. Por fim, será demonstrado quais dímeros são de maior influência energética dentro do cluster e com isso, será demonstrado quais interações são robustas.

2.1. Obtenção dos monocristais

Os cristais orgânicos são entidades supramoleculares, no sentido de que são construídos a partir de moléculas. O processo de cristalização consiste basicamente em ordenar átomos, íons ou moléculas em posições regulares no estado sólido. Esta regularidade é o responsável pelas propriedades distintas que o sólido passará a apresentar. Várias técnicas são utilizadas para a obtenção de monocristais adequados em cristalografia experimental e a escolha de tais técnicas deve ser baseada nas propriedades físicas e químicas dos compostos em questão [131].

Diante disto, os monocristais usados para a coleta dos dados na Difractometria de Raios-X foram obtidos por cristalização a partir da evaporação lenta, a temperatura ambiente, de uma mistura de solventes acetona/clorofórmio (1:1) em um frasco com tampa. Para isso, as amostras foram preparadas a partir de soluções saturadas do material a ser cristalizado, filtrada para a remoção de possíveis impurezas e depois deixada em repouso absoluto por um período de 3 a 5 semanas, até o crescimento dos cristais. Esse crescimento ocorreu em solução ou após a completa evaporação do solvente.

2.2. Dados de difratometria de raios-x

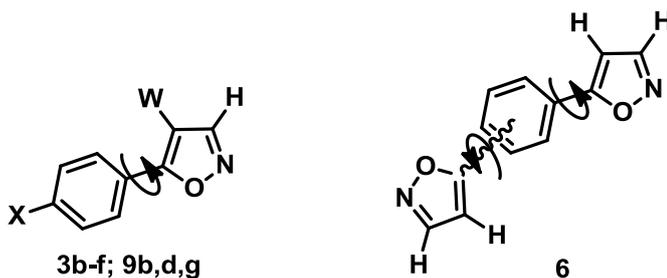
Os 5-aril-isoxazóis aqui estudados possuem os dados cristalográficos das suas estruturas cristalinas e os valores de comprimentos de ligação selecionados e ângulo de torção listados no **Anexo C (Tabelas 29 e 30)**. Os compostos **3b-f** e **9b,d,g** e **6** cristalizaram em três sistemas cristalinos e em quatro grupos espaciais. Os compostos **3b-f** foram classificados dentro do sistema cristalino monoclinico, os composto **9b,d,g** foram classificados dentro do sistema cristalino triclinico, enquanto que o **6** foi classificado dentro do sistema cristalino ortorrômbico (**Tabela 15**).

Tabela 15. Grupos espaciais e sistemas cristalinos dos compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g**.

Composto	Sistema Cristalino	Grupo Espacial
3b	Monoclínico	$P2_1/c$
3c	Monoclínico	$P2_1/c$
3d	Monoclínico	$P2_1/c$
3e	Monoclínico	$P2_1/n$.
3f	Monoclínico	$P2_1/c$
6	Ortorrômico	Pn21a
9b	Triclínico	P-1
9d	Triclínico	P-1
9g	Triclínico	P-1

Os comprimentos de ligação apresentados pelos compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g** estão dentro da faixa de comprimento de ligação encontrados para os isoxazóis relatados na literatura [27, 37, 47, 132]. O ângulo de torção C(52)-C(51)-C(5)-O(1) apresentou valores de 168,64(14)°, 168,99(17)°, 169,0(3)°, 172,0(2)°, 154,79(17)°, 178,4(3)°, 179,3(3)°, 164,72(16)° e 160,8(3)° para **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **9b**, **9d** e **9g**, respectivamente. Este ângulo de torção para o composto **6** foi de 162,3(4)° e para C(54)-C(55)-C(511)-O(11) foi de 162,0(4)°.

Os comprimentos de ligações, juntamente com outros dados obtidos pela difratometria de raios-X, podem fornecer informações a respeito da estrutura eletrônica destes compostos. Por exemplo, é esperado que este anel heterociclo seja adequadamente plano para que exista deslocalização de elétrons π , e conseqüentemente, seja aromático. Ou ainda, o ângulo entre os planos dos anéis (isoxazol e fenila) podem informar se existe ressonância entre ambos. A planaridade destes anéis heterociclos é comprovada através dos dados de R.M.S (valor quadrático médio) dos átomos que estão na faixa de 0,0004 - 0,0094 (**Tabela 16**). Os ângulos entre os planos dos anéis (definidos pelo método dos mínimos quadrados) para os compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g** também estão listados na **Tabela 16**, onde é possível observar que os compostos **3f**, **6**, **9d** e **9g** apresentaram os maiores valores no desvio para o plano entre estes anéis, enquanto que **3b-e** e **9b** apresentam valores indicando que os anéis estão quase no mesmo plano. Ainda, os dois ângulos entre cada um dos planos dos heterociclos com a fenila observados na estrutura do composto **6** resulta em uma estrutura de forma côncava ao longo da sua extensão.

Tabela 16. R.M.S dos átomos (Å) e ângulo entre os planos (°) dos compostos.

Composto	RMS Isoxazol (Å)	Ângulo entre os planos (°)
3b	0,0020	10,46(7)
3c	0,0023	10,48
3d	0,0035	10,30
3e	0,0004	8,07
3f	0,0008	25,96
6	0,0094 e 0,0083 ^a	19,39(16) e 19,26(16) ^c
9b	0,0022 e 0,0041 ^b	1,37(15) e 7,06(14) ^d
9d	0,0005	14,68(8)
9g	0,0034	19,77(18)

^a R.M.S dos anéis isoxazólicos O(1)-N(2)-C(3)-C(4)-C(5) e O(11)-N(21)-C(31)-C(41)-C(511), respectivamente.

^b R.M.S dos anéis isoxazólicos O(1A)-N(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A) e O(1B)-N(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B), respectivamente.

^c Ângulo entre o plano da fenila com os planos dos anéis isoxazólicos O(1)-N(2)-C(3)-C(4)-C(5) e O(11)-N(21)-C(31)-C(41)-C(511), respectivamente.

^d Ângulos entre os planos das moléculas A e B, respectivamente.

Ainda, de forma a caracterizar a estrutura molecular dos isoxazóis **3b-f**, **6** e **9b,d,g** pode ser observado o ORTEP destes compostos na **Figura 26**. Todos os compostos apresentaram apenas uma molécula independente na unidade assimétrica, com exceção do composto **9b** que apresentou duas moléculas.

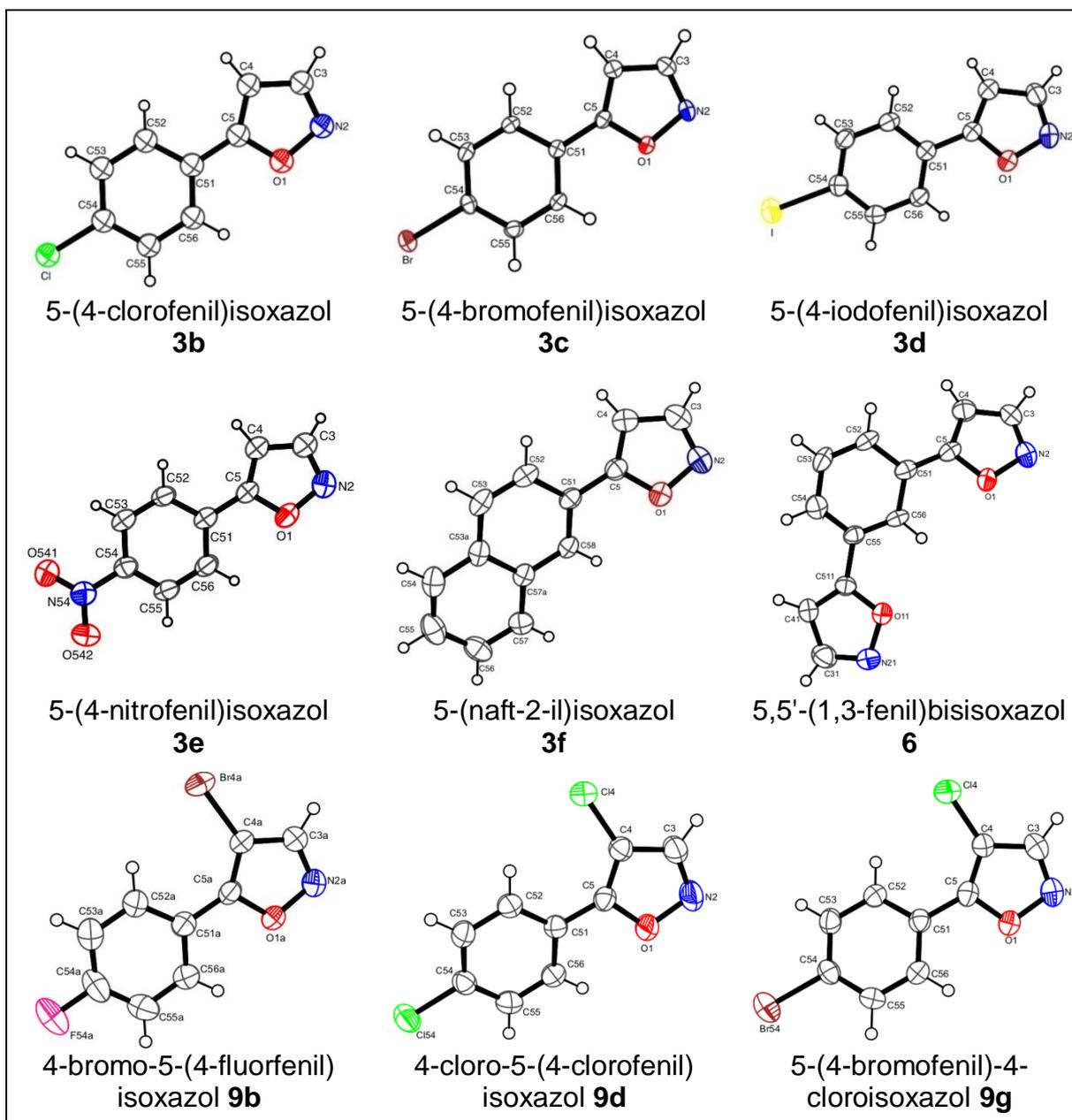


Figura 26. Representação ORTEP [133] obtido a partir da difratometria de raios-X dos isoxazóis **3b-f**, **6** e **9b,d,g**. As elipsóides estão representadas a 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários.

2.3. Potencial eletrostático molecular

Os parâmetros geométricos obtidos na difratometria de Raios-X dos compostos foram utilizados no programa *Gaussian 09* [134] para calcular a energia com uma geometria fixa (*single point*). A partir disso, no programa *Gauss View* [135],

foi gerado mapas de Potencial Eletrostático Molecular dos compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g**, onde a isodensidade dessas superfícies variou com valores de 0,001 u.a (Figura 27).

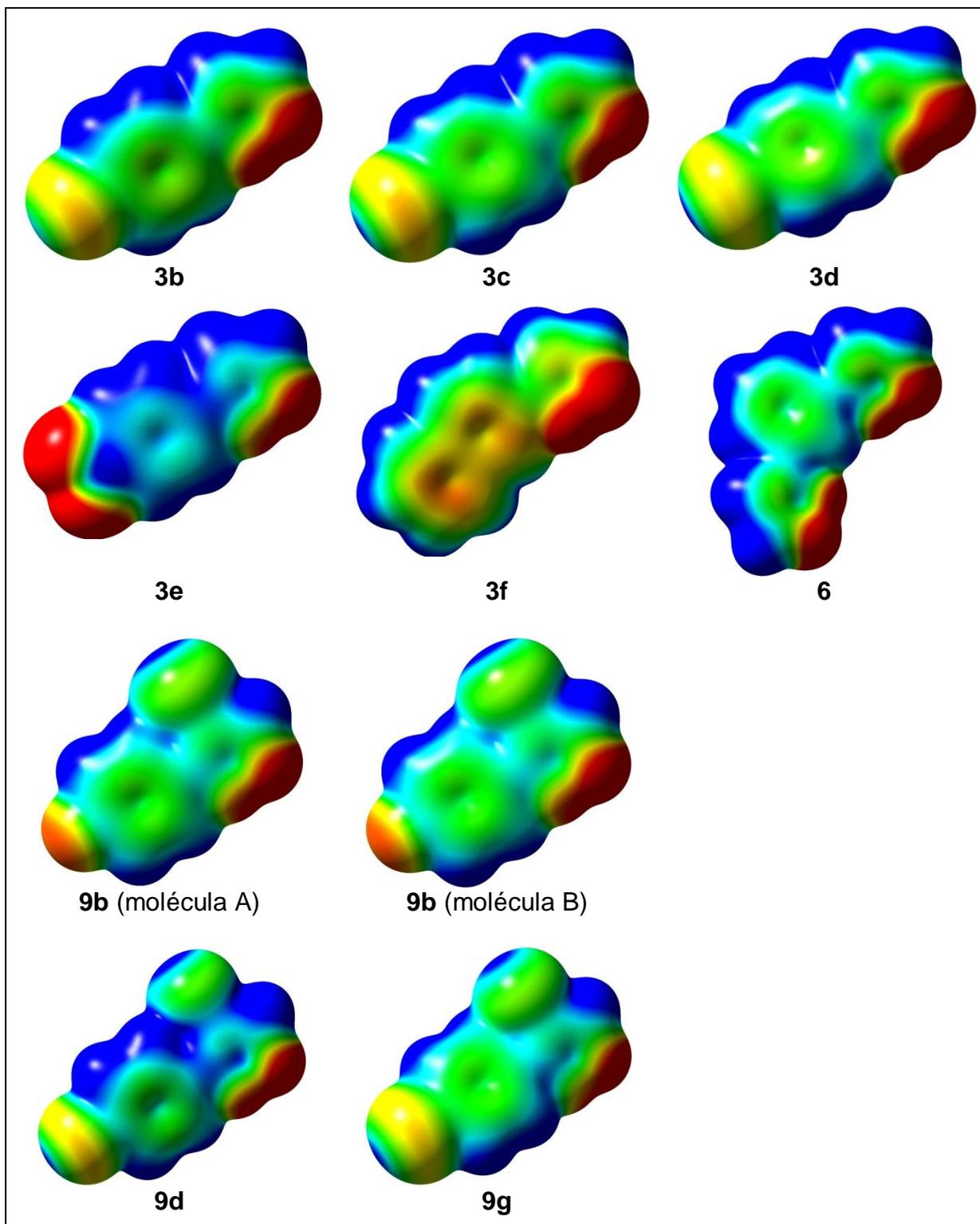


Figura 27. Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g** considerando uma isosuperfície eletrônica de 0,001. Nestes mapas vermelho equivale à -0,01, amarelo à -0,005, verde é 0 e azul à 0,01 u.a.

O mapa de potencial eletrostático nos fornece o potencial em regiões de uma superfície em particular, e sua construção envolve a construção da superfície de densidade eletrônica da molécula, construção da superfície de potencial eletrostático e a aplicação de cores à superfície obtida para designar valores de potencial. Estes mapas podem ser empregados para distinguir regiões ricas e deficientes em elétrons, as quais podem ser mostradas em cores diferentes. Em geral, estas cores variam do vermelho (alta densidade eletrônica), passando por várias faixas e indo até o azul (baixa densidade eletrônica). Assim, cores próximas ao vermelho indicam altos valores de potencial negativo, enquanto cores próximas do azul representam altos valores de potencial positivo (cores laranja, amarela e verde representam valores de potencial intermediário). O valor do potencial eletrostático mapeado nas superfícies dos compostos em estudo é mostrado na legenda das figuras.

Estes mapas mostram que nos compostos **3b**, **3c** e **3d** a densidade eletrônica está concentrada sobre os heteroátomos do anel heterociclo, em região “equatorial” dos átomos de halogênio (ligados à fenila), e também em menor expressão na região central da fenila. Estes compostos apresentaram baixa densidade eletrônica na região dos hidrogênios do heterociclo e da fenila.

No composto **3e**, a densidade eletrônica está presente nos átomos de oxigênio do grupo nitro e nos heteroátomos do isoxazol, sendo que a maior concentração ocorre no átomo de nitrogênio. Uma extensa região de baixa densidade eletrônica foi observada envolvendo os hidrogênios H3 e H4 do heterociclo, hidrogênios aromáticos e o nitrogênio do grupo nitro ligado à fenila. Este substituinte da posição quatro da fenila apresenta forte influência na densidade eletrônica da molécula, uma vez que baixa densidade eletrônica foi observada no centro da fenila e no isoxazol (tanto no centro do heterociclo quanto na região dos átomos).

No composto **3f**, a densidade eletrônica está sobre os heteroátomos do anel heterociclo e em uma grande faixa estendendo ao longo do isoxazol e substituinte naftil. A região de baixa densidade eletrônica foi observada envolvendo os hidrogênios do substituinte e do isoxazol.

No composto **6** a densidade eletrônica apresenta-se mais concentrada nos heteroátomos do anel isoxazólico. Uma extensa região de baixa densidade

eletrônica foi observada envolvendo os hidrogênios H3, H4, H31 e H41 dos heterociclos juntamente com os hidrogênios aromáticos da fenila.

No composto **9b**, a densidade eletrônica está sobre os heteroátomos do anel heterociclo e sobre o substituinte da fenila, que neste caso é um átomo de flúor. Uma região de menor densidade eletrônica é observada ao longo do plano da estrutura e no “equatorial” do halogênio substituinte do isoxazol. A região de baixa densidade eletrônica foi observada envolvendo os hidrogênios da estrutura.

Para os compostos **9d** e **9g**, a densidade eletrônica está concentrada nos átomos de nitrogênio e oxigênio do isoxazol, na região “equatorial” do halogênio (fenila), e nos halogênios (ligados ao heterociclo) encontra-se localizada em uma região de menor densidade no “equador” destes átomos. A presença do halogênio na posição quatro do isoxazol tem influência na densidade eletrônica de toda a molécula, uma vez que tanto o isoxazol quanto a fenila apresentaram menor concentração de densidade eletrônica, quando comparados aos compostos não halogenados. Ainda, quando comparamos os C-3 dos compostos **9d** e **9g** em relação aos seus análogos não halogenados **3b** e **3c**, é observado uma maior ausência de densidade eletrônica neste carbono vizinho ao sítio halogenado. Baixa densidade eletrônica também foi observada na região dos hidrogênios aromáticos.

Através do mapa da superfície de potencial molecular é possível identificar o σ -hole dos átomos de halogênios presentes nos compostos **3b-d**, **9b**, **9d** e **9g** (**Figura 28**). A partir disso é comprovado que os átomos de halogênio (Cl, Br e I) dos compostos em estudo nesta tese apresentam duas regiões distintas: (a) uma região com deficiência eletrônica localizada na direção do eixo da ligação carbono-halogênio; (b) a outra região na forma de uma faixa no “equador” destes átomos, indica uma maior densidade eletrônica. E também fica evidente a ausência desta região (σ -hole) em átomos de flúor.

Quando comparamos os compostos **3b**, **3c** e **3d** fica evidente que o tamanho da região do σ -hole segue a tendência da polarizabilidade: $I > Br > Cl$. Por outro lado, uma ocorrência muito importante é observada entre os halogênios dos compostos halogenados: no composto **9d**, a região do σ -hole do átomo de cloro ligado ao isoxazol é muito maior do que a do mesmo halogênio ligado na fenila; no composto **9g** o mesmo fato se repete com a região do σ -hole do cloro sendo maior do que o esperado (equivalente a do bromo ligado a fenila).

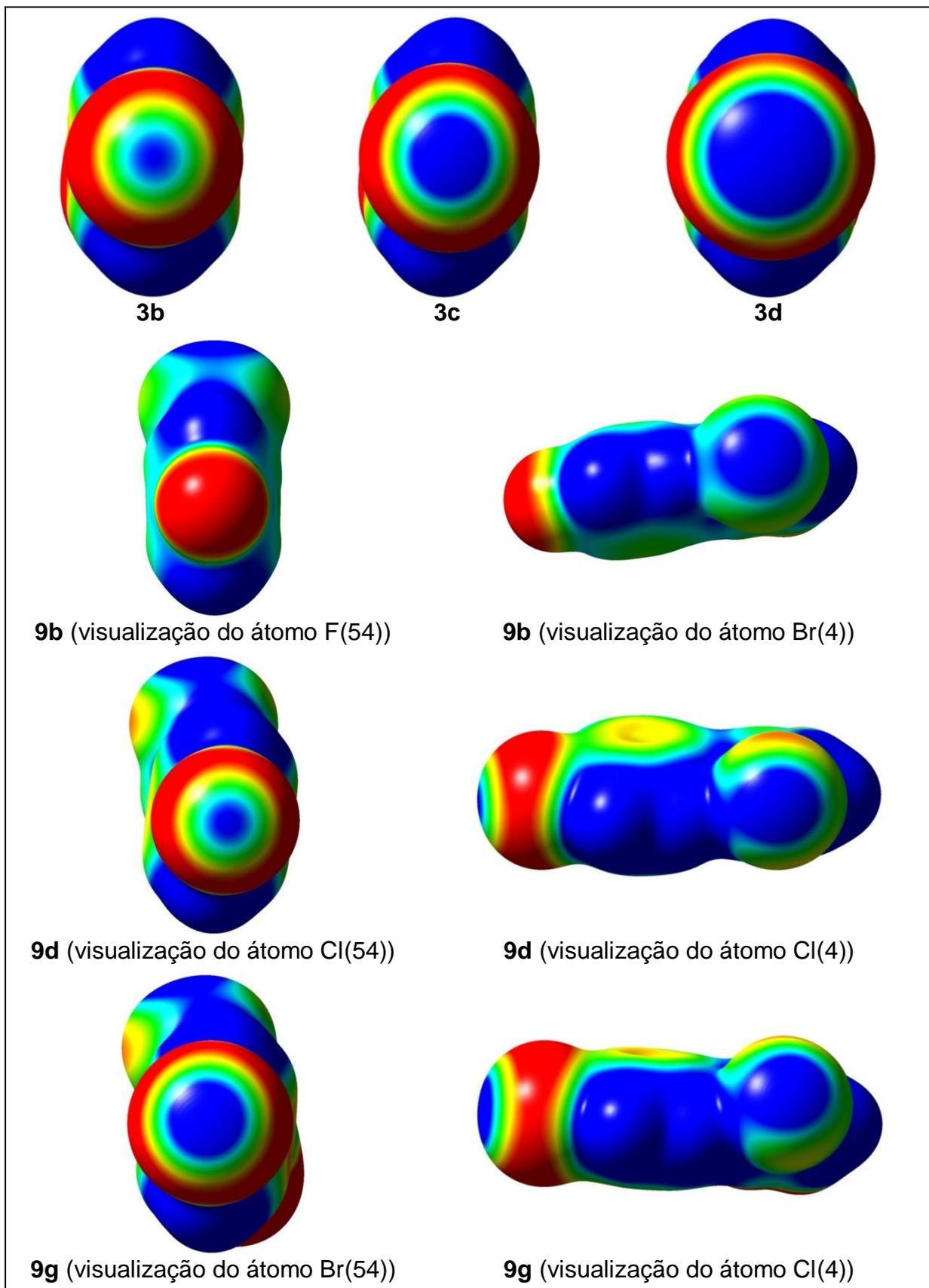


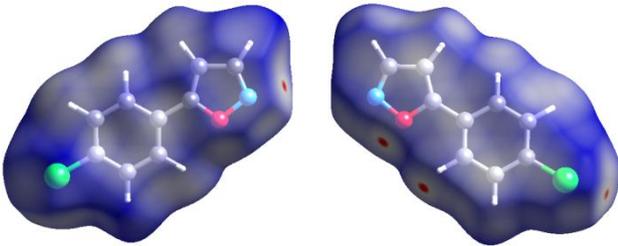
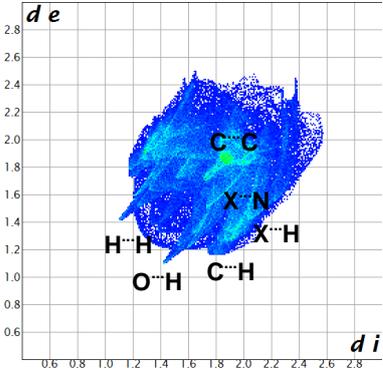
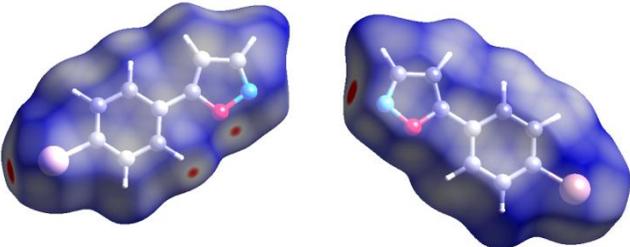
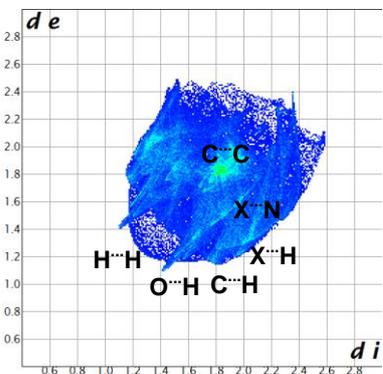
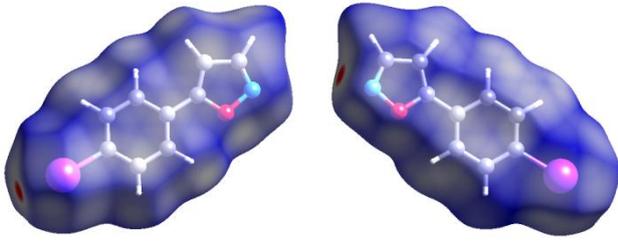
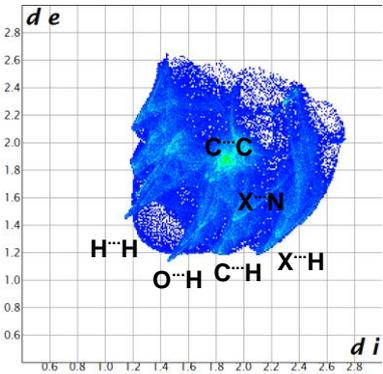
Figura 28. Mapas de potencial eletrostático molecular dos compostos **3b-d**, **9b**, **9d** e **9g** enfatizando os átomos de halogênios presentes nestes compostos. Cálculos foram realizados em uma isosuperfície eletrônica de 0,001. Nestes mapas vermelho equivale à -0,01, amarelo à -0,005, verde é 0 e azul à 0,01 u.a.

2.4. Superfície de Hirshfeld e gráficos bidimensionais 2D-fingerprint

Com o objetivo de compreender a organização das estruturas cristalinas dos isoxazóis em um nível molecular, foi utilizada a Superfície Molecular de Hirshfeld e os gráficos bidimensionais *2D-fingerprint* (impressão digital). Estes dados foram gerados através do *software CrystalExplorer*[®] [83], o qual utiliza como ficheiro de entrada da estrutura o arquivo no formato .cif.

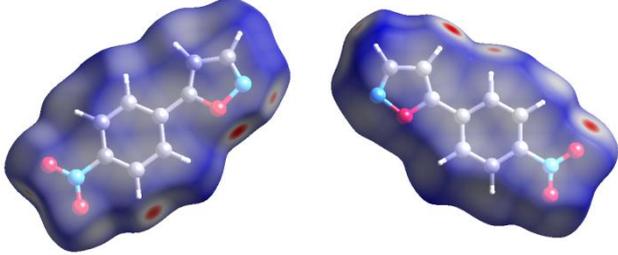
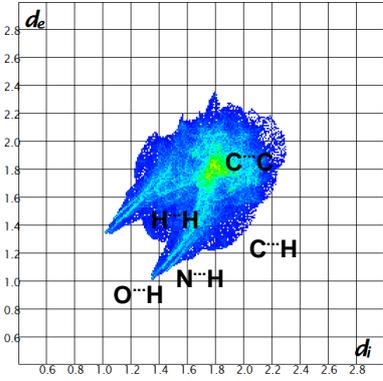
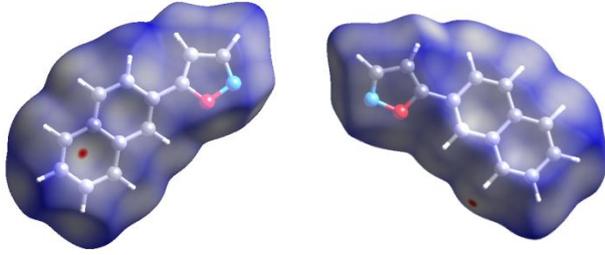
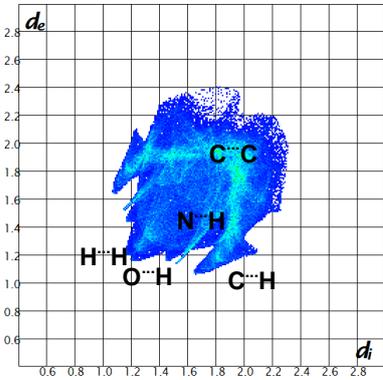
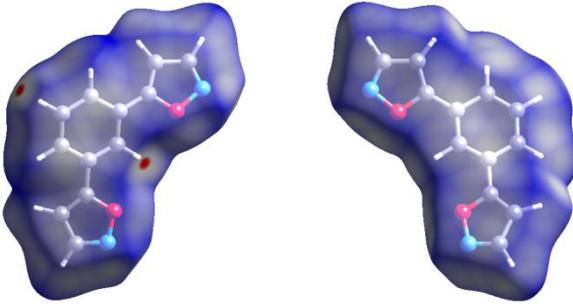
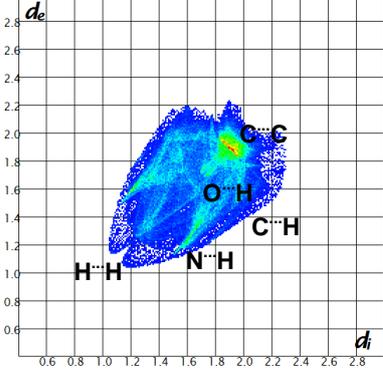
A partir disso, foram geradas as superfícies de Hirshfeld para cada uma das estruturas cristalinas dos isoxazóis **3b-f**, **9b**, **9d** e **9g** através do mapeamento convencional d_{norm} (**Tabela 17**). Esta superfície é uma maneira de combinar d_i e d_e normalizados em função do raio de Van der Waals (VdW) e assim descrever todas as regiões onde ocorrem contatos intermoleculares, independente se a região é doadora ou receptora. Na superfície de cada composto podemos observar áreas com manchas vermelhas que estão visíveis principalmente nas laterais das estruturas, indicando contatos intensos, onde as distâncias entre os contatos são menores que a soma dos raios de VdW dos átomos envolvidos. Estes contatos, presentes nas regiões dos átomos de oxigênio do isoxazol e hidrogênios da fenila, podem indicar a presença de interações do tipo ligação de hidrogênio C–H \cdots O. Os contatos na região dos átomos de halogênio ligados à fenila e nitrogênio do isoxazol sugerem a presença de ligações de halogênio (N \cdots X, onde X = Cl, Br, I). As manchas vermelhas desbotadas no centro dos anéis representam contatos menos intensos e apresentam distâncias maiores que os raios de VdW dos átomos envolvidos. Nestas regiões encontram-se os contatos C \cdots H e C \cdots C que indicam a possibilidade da existência de interações intermoleculares C–H \cdots π e $\pi\cdots\pi$, respectivamente. Já a grande área de coloração azul tendendo ao branco, são os locais onde os contatos são menos intensos, os quais ocorrem entre os diversos átomos que constituem cada estrutura.

Tabela 17. Superfície de Hirshfeld mapeada com a função d_{norm} e gráficos de impressão digital para os isoxazóis **3b-f**, **9b**, **9d** e **9g**.^a

Comp.	Superfície de Hirshfeld	Gráficos de impressão digital
3b		
3c		
3d		

^a As superfícies de Hirshfeld mapeadas com a função d_{norm} e os gráficos de impressão digital foram calculados e analisados através do programa *CrystalExplorer*[®]. Todas as superfícies de Hirshfeld foram geradas utilizando uma superfície com resolução padrão (*very high*) e mapeada com escalas de cores variando de -0,020 (vermelho) a 1,107 (azul). Os gráficos de impressão digital foram gerados a partir das superfícies de Hirshfeld utilizando como visualização padrão uma escala de 0,6 a 2,8 Å para d_e e d_i .

Tabela 17. Superfície de Hirshfeld mapeada com a função d_{norm} e gráficos de impressão digital para os isoxazóis **3b-f**, **9b**, **9d** e **9g**^a (continuação).

Comp.	Superfície de Hirshfeld	Gráficos de impressão digital
3e		
3f		
6		

^a As superfícies de Hirshfeld mapeadas com a função d_{norm} e os gráficos de impressão digital foram calculados e analisados através do programa *CrystalExplorer*[®]. Todas as superfícies de Hirshfeld foram geradas utilizando uma superfície com resolução padrão (*very high*) e mapeada com escalas de cores variando de -0,020 (vermelho) a 1,107 (azul). Os gráficos de impressão digital foram gerados a partir das superfícies de Hirshfeld utilizando como visualização padrão uma escala de 0,6 a 2,8 Å para d_e e d_i .

Tabela 17. Superfície de Hirshfeld mapeada com a função d_{norm} e gráficos de impressão digital para os isoxazóis **3b-f**, **9b**, **9d** e **9g**^a (continuação).

Comp.	Superfície de Hirshfeld	Gráficos de impressão digital
9b		
9d		
9g		

^a As superfícies de Hirshfeld mapeadas com a função d_{norm} e os gráficos de impressão digital foram calculados e analisados através do programa *CrystalExplorer*[®]. Todas as superfícies de Hirshfeld foram geradas utilizando uma superfície com resolução padrão (*very high*) e mapeada com escalas de cores variando de -0,020 (vermelho) a 1,107 (azul). Os gráficos de impressão digital foram gerados a partir das superfícies de Hirshfeld utilizando como visualização padrão uma escala de 0,6 a 2,8 Å para d_e e d_i .

Outras importantes observações com relação às estruturas dos isoxazóis foram possíveis através da análise dos gráficos de impressão digital (*2D-fingerprint*), geradas pela reunião dos pares (d_i , d_e) definidos em cada ponto individual da superfície calculada nas redes bidimensionais. O valor da soma $d_e + d_i$ (Å)

corresponde à distância dos contatos que estão sendo considerados. Para os isoxazóis **3b-f**, **6** e **9b,d,f** estes gráficos foram construídos numa razão de valores d entre 0,6 e 2,8 Å com gradiente de cor variando do azul (poucos pontos) ao vermelho (muitos pontos), e os contatos recíprocos foram considerados. Foi observado que em cada um destes gráficos está disponível uma visualização do ambiente químico em pontos específicos da molécula dentro do cristal através da composição de todas as interações intermoleculares simultaneamente. Estes gráficos de impressão digital são únicos para cada estrutura cristalina e alguns apresentaram suas formas semelhantes para estruturas semelhantes, como nos compostos **3b**, **3c** e **3d**. Para todos os compostos há a ocorrência de picos agudos relacionados aos contatos O \cdots H, N \cdots H e X \cdots H, em que o pico de cada par situado mais abaixo corresponde ao acceptor da possível ligação de hidrogênio (onde $d_i > d_e$), enquanto que o outro ao doador da ligação de hidrogênio ($d_e > d_i$). As regiões dos contatos C \cdots H estão nas laterais de cada gráfico e são difusas devido a ausência de contatos próximos. Cabe ressaltar uma característica intrínseca do gráfico da estrutura **3f**, em que esta região apresenta uma maior saliência devido a um maior número destes contatos proporcionado pela presença de dois anéis carbociclos. Os contatos C \cdots C, com contribuições em todas as superfícies, estão relacionados à área centralizada em $d_e = d_i \approx 1,8$ Å (próximo ao valor do raio de VdW do carbono, 1,70 Å) e surge devido a uma sobreposição paralela entre as moléculas de isoxazóis. Outra característica comum nos gráficos *2D-fingerprint* destas estruturas refere-se à presença de regiões de contatos H \cdots H, as quais estão relacionadas a contatos de Van der Waals entre átomos de hidrogênio próximos. Estes contatos estão localizados em uma área extensa e difusa, na qual os pares (d_i , d_e) apresentam aproximadamente o mesmo valor.

A partir dos gráficos de impressão digital é possível extrair os valores de que cada contato contribui na formação da Superfície de Hirshfeld (**Figura 29**). Os contatos O \cdots H e N \cdots H apresentam contribuições importantes em todas as superfícies dos isoxazóis, sendo que os contatos O \cdots H apresentam a sua maior contribuição para a superfície do composto **3e** (38%) e para os demais varia na faixa de 4 a 14%. Já os contatos N \cdots H tem sua maior incidência na superfície do composto **6** (21%) e nas outras superfícies a contribuição é de aproximadamente a 11% em cada uma. Os contatos do tipo X \cdots H apresentam grandes contribuições (22 a 30%) apenas nas

superfícies das estruturas contendo halogênios (**3b-d** e **9b,d,g**). Os contatos C^δ-H apresentam contribuições em todas as superfícies sendo mais numerosos em **3f** (37%), seguido por **3b-d** (≈ 20%) e pouco observados em **9b,d,f** (< 8%). Para os contatos C^δ-C foi observado uma contribuição uniforme em todas as superfícies (7 a 13%), com exceção da estrutura **3f** (≈ 2%) que apresentou um elevado número de contatos C^δ-H. Nas superfícies dos compostos, os contatos H^δ-H apresentaram um alto percentual de contribuição em todas as estruturas (16 a 37%). Por sua vez, os contatos X^δ-X apresentam contribuições apenas nas superfícies dos compostos que apresentam halogênio na estrutura (**3b-d** e **9b,d,g**), sendo mais expressivos nos compostos **9d** e **9g** (8 e 13%, respectivamente). Os contatos X^δ-N, apesar de pouco significativos, estão presentes apenas em **3b-d** e **9b** (≈ 3%). Os contatos X^δ-O estão presentes apenas na superfície do composto **9b** (4%).

Contatos como O^δ-C, O^δ-N, O^δ-O, N^δ-N e N^δ-C que são menos expressivos em cada superfície foram classificados como “outros”, e apresentaram contribuições na faixa de 2 a 12%. Uma importante observação a respeito destas contribuições nas superfícies de Hirshfeld dos compostos envolvem a possibilidade de contatos relacionados a interações do tipo π^δ-π. Por exemplo, os contatos C^δ-C são geralmente relacionados a π^δ-π envolvendo fenilas, entretanto quando as interações π^δ-π envolvem anéis de isoxazóis estão contabilizados também nos percentuais dos contatos N^δ-C, O^δ-C, O^δ-N, O^δ-C e N^δ-N. Isto pode ser observado no percentual destas contribuições da superfície do composto **3f** (total de 5,3 %.). A superfície de Hirshfeld deste composto apresenta grande contribuição de contatos C^δ-H e baixa contribuição de C^δ-C, o que sugere uma pequena possibilidade de interações π^δ-π envolvendo o naftil, mas não descartando este tipo de interação entre os anéis heterociclos. Os compostos **3e** e **6** também apresentaram estes “outros” contatos com percentuais importantes (12 e 6%, respectivamente). Estes percentuais também podem estar relacionados às possíveis interações π^δ-π envolvendo os heterociclos, ou no caso do composto **3e**, a uma adicional interação π envolvendo o anel isoxazólico e o grupo nitro.

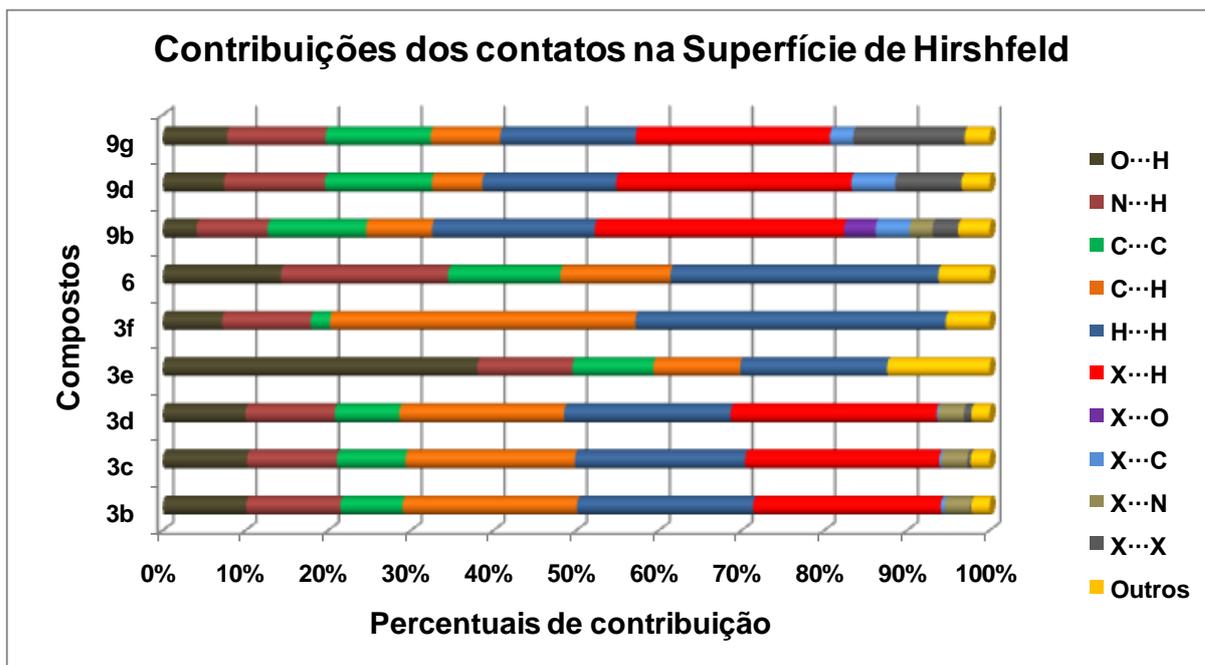


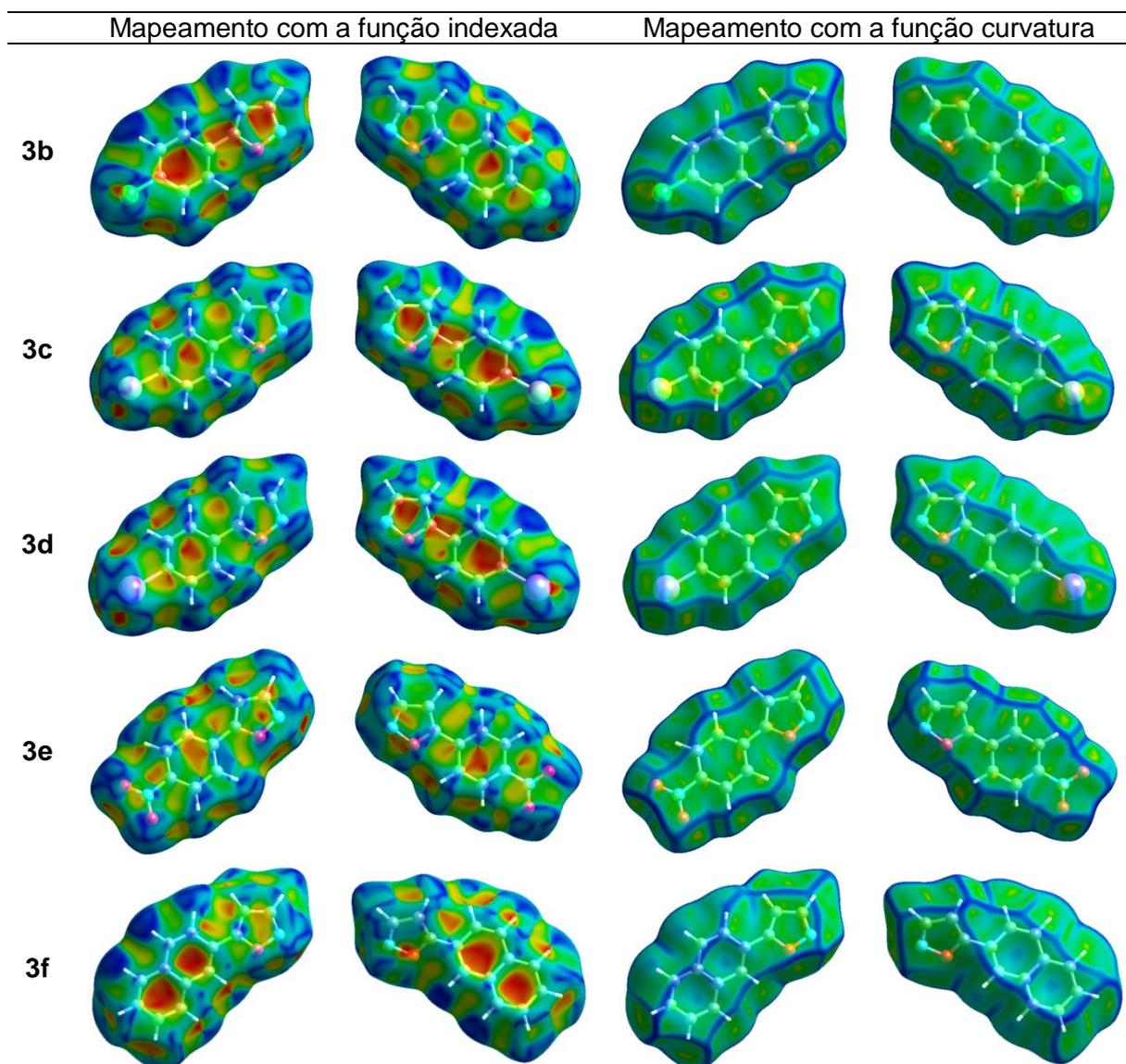
Figura 29. Percentuais de contribuição na área da superfície de Hirshfeld para vários contatos intermoleculares.

As Superfícies de Hirshfeld mapeadas com as funções indexada e curvatura de cada composto podem ser encontradas na **Tabela 18**. A partir da forma indexada podemos observar os locais onde se encontram cavidades (vermelho) ou saliências (azul) na superfície. Para os isoxazóis **3b**, **3c** e **3d**, ao observar um dos lados da superfície, encontramos regiões características de cavidades sobre os anéis aromáticos, as quais podem ser indicativas dos aceptores π de interações do tipo C-H \cdots π . As regiões salientes encontram-se na periferia das superfícies e, situam-se principalmente nas proximidades dos hidrogênios aromáticos. Isto demonstra que provavelmente estes locais são os doadores das ligações C-H \cdots π . Também é possível inferir que a saliência encontrada sobre os átomos de halogênios tem relação com a cavidade próxima ao átomo de nitrogênio, sugerindo uma interação do tipo ligação de halogênio N \cdots X (X = Cl, Br, I). No composto **3f**, observamos as cavidades apenas sobre os dois anéis aromáticos do naftil, não aparecendo sobre o heterociclo. A partir da observação de que estas regiões estão presentes nos dois lados da superfície e que os hidrogênios do naftil estão sob as saliências, conclui-se que há interações C-H \cdots π nestes locais unindo diferentes moléculas. Em **6**, a área com cavidade sob o H(56) da fenila contrasta com as saliências observadas sobre os outros hidrogênios da fenila. Juntamente com isso, ao analisar o outro lado da

superfície observam-se cavidades sobre a fenila. Portanto, podemos esperar que nesta estrutura esteja presente diferentes interações do tipo C-H \cdots π unindo as moléculas. Nas superfícies das estruturas **3e**, **9b**, **9d** e **9g** não se observam áreas com cavidades expressivas, isto sugere que as moléculas estejam organizadas a partir de empilhamento π .

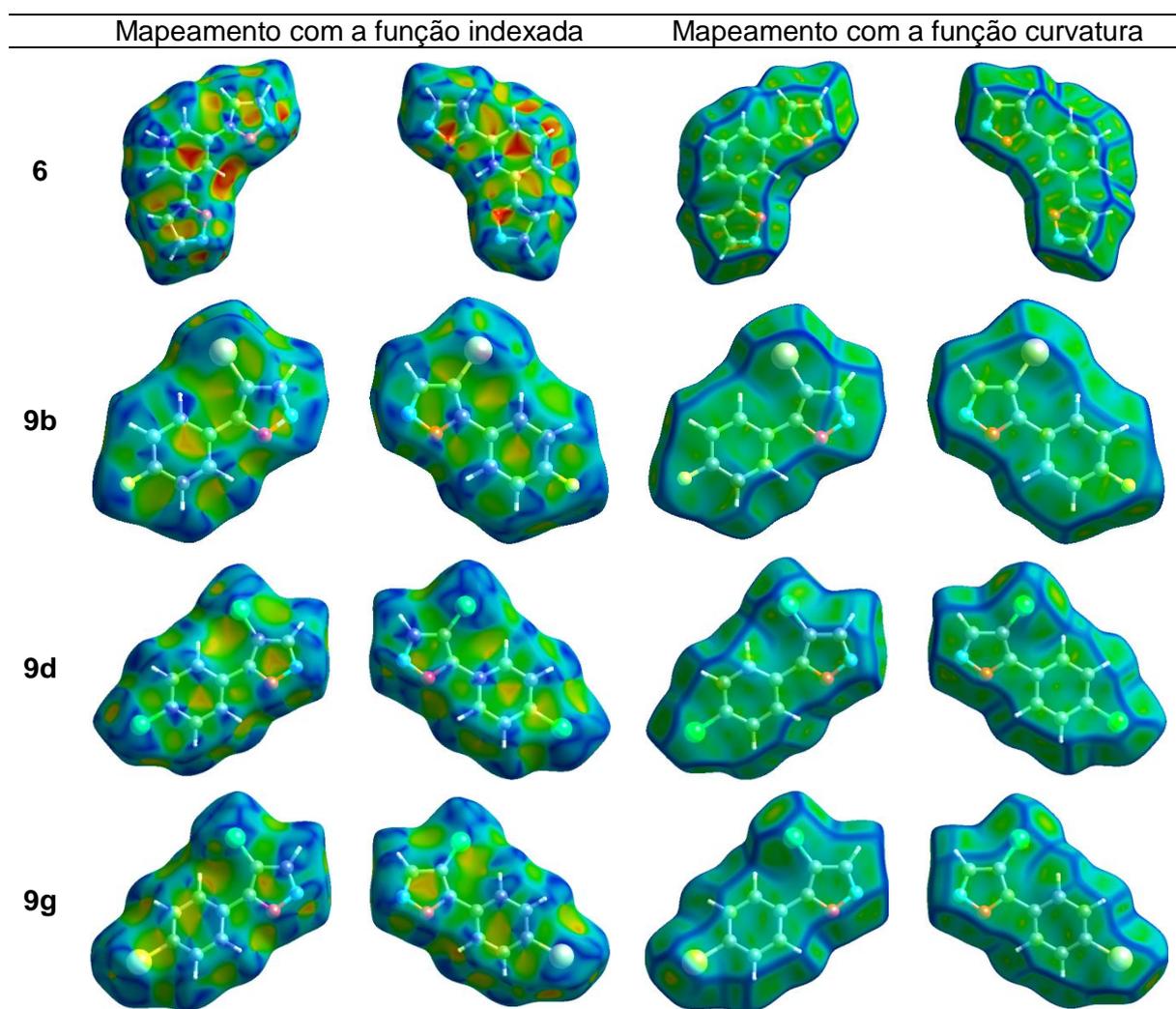
Nas superfícies de Hirshfeld mapeada com a função curvatura podemos observar áreas planas (verdes) e curvas (azul). É possível observar que todas as estruturas estudadas apresentam grandes regiões planas ao longo da área que se estende do isoxazol à fenila, indicando que possivelmente as moléculas estejam também organizadas por empilhamento, através de interações do tipo $\pi\cdots\pi$. Uma particularidade observada na estrutura do **3f** é a curvatura presente entre os anéis isoxazol e naftil que reflete a presença do maior ângulo entre planos observados nesta série. Isto também indica que os anéis isoxazóis de moléculas distintas estejam em forma de empilhamento π , diferentemente ao que ocorre com o substituinte naftil, uma vez que na superfície mapeada com a forma indexada não foi observada a presença de regiões com cavidades ou saliências sobre o anel heterociclo.

Tabela 18. Superfície de Hirshfeld mapeada com as funções indexada e curvada para os isoxazóis **3b-f**, **6** e **9b,d,g**.^a



^a As superfícies de Hirshfeld mapeadas com as funções indexadas e curvadas foram calculados e analisados através do programa *CrystalExplorer*[®]. Todas as superfícies de Hirshfeld foram geradas utilizando uma superfície com resolução padrão (*very high*) e mapeada com escalas de cores variando de -1,550 (vermelho) a 1,099 (azul).

Tabela 18. Superfície de Hirshfeld mapeada com as funções indexada e curvada para os isoxazóis **3b-f**, **6** e **9b,d,g**^a (continuação).

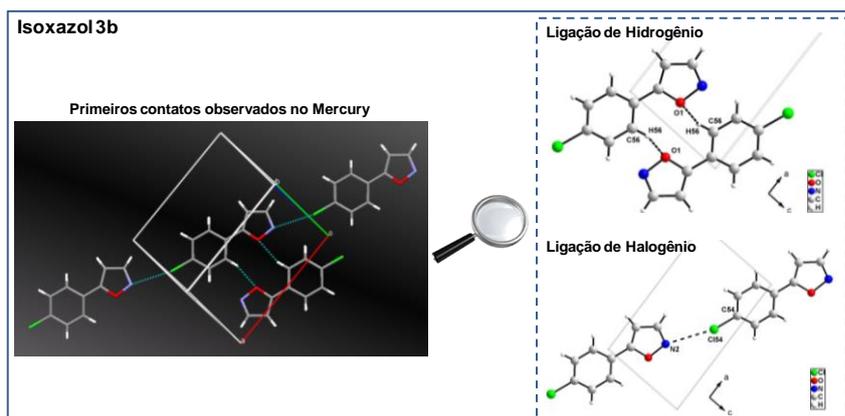


^a As superfícies de Hirshfeld mapeadas com as funções indexadas e curvadas foram calculados e analisados através do programa *CrystalExplorer*[®]. Todas as superfícies de Hirshfeld foram geradas utilizando uma superfície com resolução padrão (*very high*) e mapeada com escalas de cores variando de -1,550 (vermelho) a 1,099 (azul).

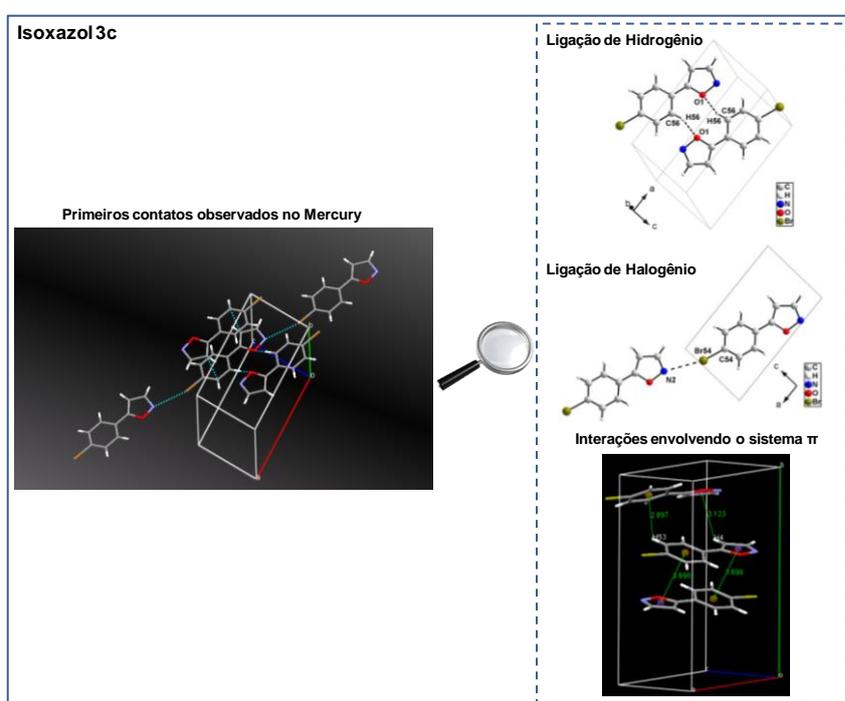
2.5. Interações supramoleculares observadas a partir do *software Mercury*[®]

Anteriormente, ao descrever os gráficos de impressão digital (**Tabela 17**) dos compostos em estudo, foi realizada uma suposição da existência de possíveis interações no ambiente cristalino dos compostos em estudo a partir dos contatos existentes. Agora, torna-se necessário realizar uma abordagem no sentido de identificar quais destas interações estão presentes na organização da estrutura cristalina dos compostos em estudo. Neste contexto, uma das principais ferramentas utilizadas é o *software Mercury*[®]. Esta ferramenta utiliza critérios geométricos para a geração de dados relacionados às interações, como por exemplo, o raio de Van der Waals de cada um dos átomos envolvidos na interação [136]. É importante salientar que modificações de alguns parâmetros no *software* possibilitam a visualização de outros contatos até então não revelados. Geralmente este procedimento é adotado para a visualização dos contatos envolvendo o sistema π .

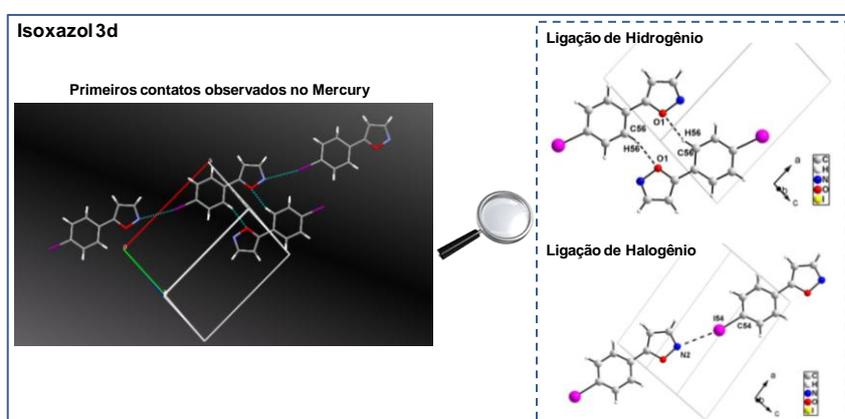
Nas **Figuras 30, 31 e 32** estão ilustradas as interações obtidas a partir do *software Mercury*[®], e geradas conforme procedimentos adotados pela grande maioria de pesquisadores da área. Nesta tese, as interações visualizadas nessas figuras (e a partir deste procedimento) serão chamadas de “primeiros contatos”, ou seja, as interações observadas a partir da configuração padrão do *software* (*default*). Essa configuração padrão é gerada a partir da soma do raio de Van der Waals dos átomos que estão envolvidos na interação, e muitas vezes é um dado limitado porque as interações podem apresentar distâncias maiores que a soma do raio de Van der Waals.



(a)



(b)



(c)

Figura 30. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) **3b**, (b) **3c** e (c) **3d** a partir do *software Mercury*[®].

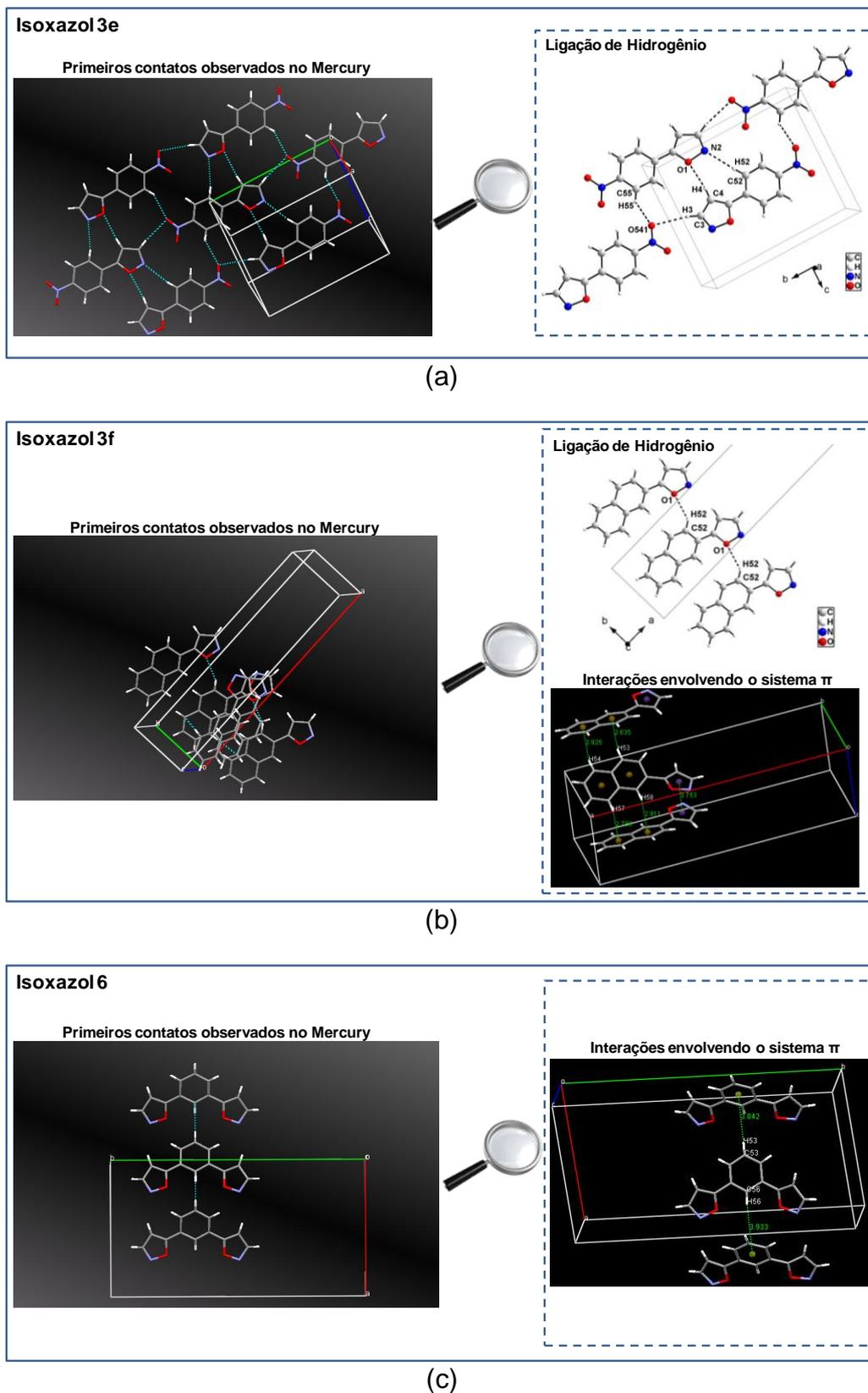


Figura 31. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) **3e**, (b) **3f** e (c) **6** a partir do software *Mercury*[®].

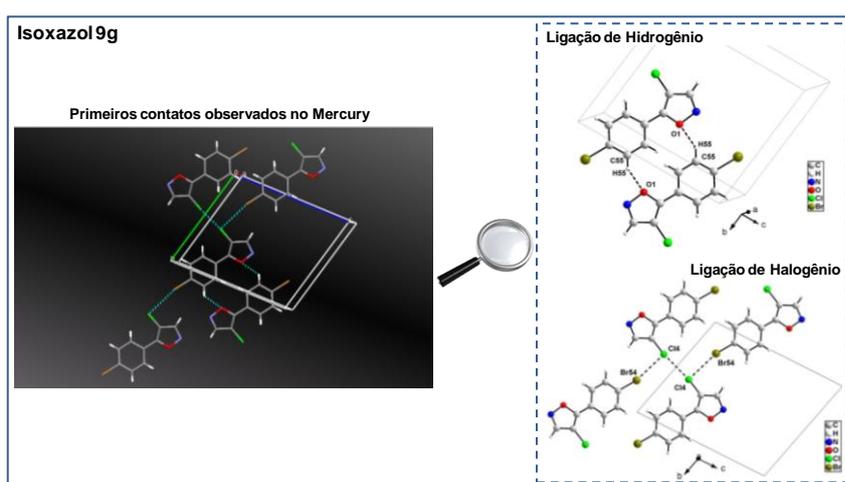
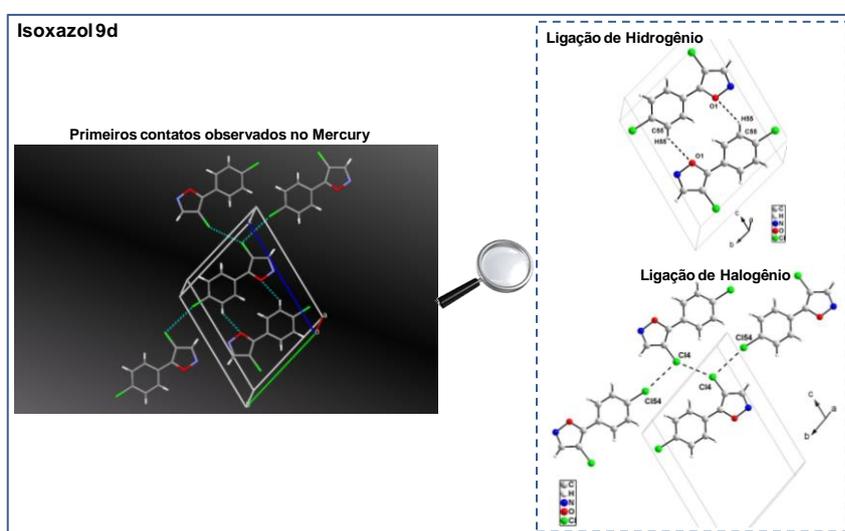
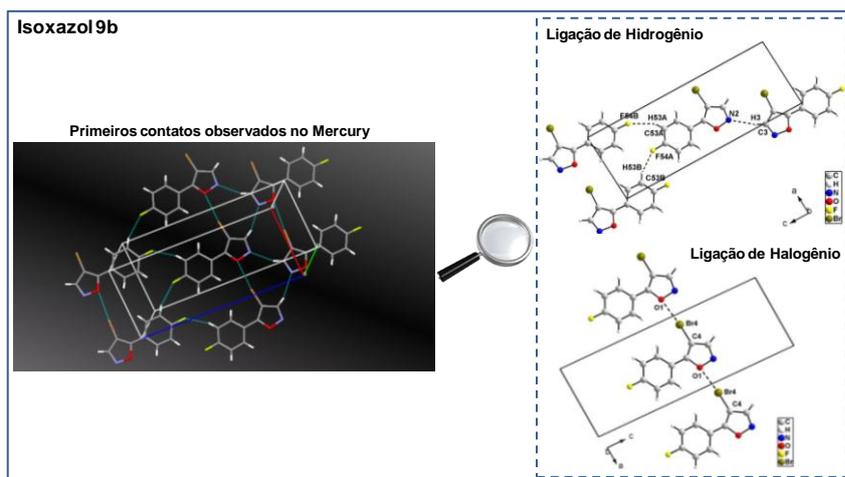


Figura 32. Primeiros contatos observados nos isoxazóis (a) **9b**, (b) **9d** e (c) **9g** a partir do *software Mercury*[®].

Três classes de interações podem ser distinguidas nessas figuras. São elas: ligações de hidrogênio, ligações de halogênio e interações envolvendo o sistema π . Elas serão descritas a seguir.

2.5.1. Ligações de Hidrogênio

A transferência de densidade eletrônica de sítios mais ricos para os mais pobres é a forma mais comum de ocorrer uma interação intermolecular [139]. Diante disso, o átomo de hidrogênio é o acceptor de elétrons mais comum, e a ligação de hidrogênio é a interação não covalente que ocorre com maior frequência nas estruturas supramoleculares. As estruturas supramoleculares dos isoxazóis **3b-f** e **9b,d,g** apresentaram fracas ligações de hidrogênio estabilizando suas estruturas cristalinas (Tabela 19).

Tabela 19. Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas **3b-f** e **9b,d,g** (Å, °).

Comp.	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Operações de Simetria
3b	C(56)-H(56)...O(1)	0,93	2,659	3,434(3)	141,15	-x, 1-y, 1-z
3c	C(56)-H(56)...O(1)	0,95	2,62	3,381(3)	137,3	-x+1, -y+2, -z+1
3d	C(56)-H(56)...O(1)	0,93	2,72	3,475(4)	138,9	-x, -y+1, -z+1
3e	C(3)-H(3)...O(541)	0,93	2,67	3,584(3)	168,1	x, y-1, z
	C(4)-H(4)...O(1)	0,93	2,51	3,434(3)	170,1	x-1/2, -y+3/2, z-1/2
	C(52)-H(52)...N(2)	0,93	2,67	3,568(3)	161,3	x-1/2, -y+3/2, z-1/2
	C(55)-H(55)...O(541)	0,93	2,51	3,266(3)	138,1	x+1/2, -y+5/2, z+1/2
3f	C(52)-H(52)...O(1)	0,93	2,70	3,322(2)	124,7	x, y+1, z
9b (A)	C(53A)-H(53A)...F(54B)	0,93	2,58	3,378(5)	144,2	x+1, y, z+1
	C(3A)-H(3A)...N(2B)	0,93	2,56	3,454(2)	161,5	x+1, y+1, z
9b (B)	C(53B)-H(53B)...F(54A)	0,93	2,47	3,346(4)	157,5	x, y, z-1
	C(3B)-H(3B)...N(2A)	0,93	2,60	3,447(3)	151,1	x, y-1, z
9d	C(55)-H(55)...O(1)	0,93	2,76	3,387(2)	125,7	-x+1, -y+1, -z+1
9g	C(55)-H(55)...O(1)	0,93	2,79	3,321(5)	117,0	-x+1, -y+2, -z+1

Os “primeiros contatos” originários das ligações de hidrogênio, bem como as características observadas nas estruturas cristalinas dos isoxazóis **3b-d**, podem ser observadas na **Figura 30**. Nestas estruturas foi observada a presença de ligações

de hidrogênio C(56)-H(56)⋯O(1) entre a fenila e o átomo de oxigênio do isoxazol, formando um pseudo-anel de 10 membros e dímeros supramoleculares. Estas ligações de hidrogênio apresentaram distância interatômica C(56)⋯O(1) de 3,434(3) Å em **3b** (-x,1-y,1-z), 3,381(3) Å em **3c** (-x+1,-y+2,-z+1) e 3,475(4) Å em **3d** (-x,-y+1,-z+1) e ângulo de interação C(56)-H(56)⋯O(1) de 141,15°, 137,3° e 138,9°, respectivamente. De maneira interessante, os dímeros resultantes das ligações de hidrogênio estão formados a partir de duas interações C-H⋯O, envolvendo a fenila e o isoxazol, de modo a formar um padrão nas estruturas dos compostos **3b**, **3c** e **3d**.

Nas estruturas cristalinas dos isoxazóis **3e** e **3f** foram observados características peculiares oriundas dos “primeiros contatos” (**Figura 31**). No composto **3e** estão presentes ligações de hidrogênio C(4)-H(4)⋯O(1) ($x-1/2,-y+3/2,z-1/2$) e C(52)-H(52)⋯N(2) ($x-1/2,-y+3/2,z-1/2$), formando um pseudo-anel de oito membros. A distância interatômica encontrada para C(4)⋯O(1) e C(52)⋯N(2) foram de 3,434(3) e 3,568(3) Å, respectivamente. Além disso, no composto **3e** também foram verificadas ligações de hidrogênio C(3)-H(3)⋯O(541) ($x,y-1,z$) e C(55)-H(55)⋯O(541) ($x+1/2,-y+5/2,z+1/2$) mostrando que o átomo de oxigênio O(541) do grupo nitro atua como um acceptor bifurcado. As distâncias interatômicas encontradas para C(3)⋯O(541) e C(55)⋯O(541) foram de 3,584(3) e 3,266(3) Å, respectivamente. Na estrutura supramolecular do composto **3f** foi observado ligações de hidrogênio C(52)-H(52)⋯O(1) ($x,y+1,z$) com distância interatômica de 3,322(2) Å para C(52)⋯O(1).

Na **Figura 32** estão representadas as interações consideradas “primeiros contatos” presentes nas estruturas cristalinas dos isoxazóis halogenados **9b**, **9d** e **9g**. Para o composto **9b**, o qual apresentou duas moléculas independentes na unidade assimétrica, foi observada a presença de ligações de hidrogênio C(53A)-H(53A)⋯F(54B) e C(53B)-H(53B)⋯F(54A) envolvendo as fenilas da molécula A e molécula B. Estas ligações de hidrogênio apresentaram distância interatômica C(53A)⋯F(54B) ($x+1,y,z+1$) de 3,378(5) Å e para C(53B)⋯F(54A) ($x,y,z-1$) de 3,346(4) Å. O ângulo da interação C(53A)-H(53A)⋯F(54B) é de 144,2° e C(53B)-H(53B)⋯F(54A) de 157,5°. Neste composto também foram observadas ligações de hidrogênio fracas C(3A)-H(3A)⋯N(2B) e C(3B)-H(3B)⋯N(2A) envolvendo os anéis isoxazólicos com distâncias interatômicas de 3,454(2) Å ($x+1,y+1,z$) e 3,447(3) Å

(x,y-1,z), respectivamente. O ângulo de interação encontrado para C(3A)-H(3A)⋯N(2B) e C(3B)-H(3B)⋯N(2A) é de 161,5° e de 151,1°, respectivamente.

Entretanto, nas estruturas cristalinas dos isoxazóis halogenados também foi observado um padrão nas ligações de hidrogênio formadas pelos “primeiros contatos”. Isto pode ser observado através da formação de dímeros nas estruturas supramoleculares dos compostos **9d** e **9g** (**Figura 32**). Estes dímeros envolvem a formação de um pseudo-anel de 12 membros através da ligação de hidrogênio C(55)-H(55)⋯O(1), a qual ocorre entre a fenila e o átomo de oxigênio do isoxazol. Estas interações orientam as cadeias das moléculas em direções opostas e apresentou distância interatômica C(55)⋯O(1) de 3,387(2) Å em **9d** (-x+1,-y+1,-z+1) e 3,321(5) Å em **9g** (-x+1,-y+2,-z+1), com ângulo de interação C(55)-H(55)⋯O(1) de 125,7° e 117,0°, respectivamente. Um dímero envolvendo o oxigênio do isoxazol e um dos hidrogênios da fenila também foi observado nas estruturas dos isoxazóis não halogenados **3b**, **3c** e **3d**, entretanto não possui a mesma conectividade destes observados nas estruturas **9d** e **9g**: nas estruturas **3b-d** o doador de hidrogênio é o carbono C(56), vizinho ao anel isoxazólico; e nas estruturas **9d** e **9g** o doador é o carbono C(55), vizinho ao halogênio.

2.5.2. Interações envolvendo átomos de halogênios

Interações envolvendo átomos de halogênio (ou ligação de halogênio) são interações essencialmente eletrostáticas situadas entre uma região positiva e uma base de Lewis. Quando o halogênio é a região positiva, a força dessas interações aumenta no sentido cloro < bromo < iodo, e a presença de ângulos R-X⋯B próximos à 180° sugerem que estas interações são altamente direcionais. As estruturas supramoleculares dos isoxazóis **3b-d** e **9b,d,g** apresentaram ligações de halogênio estabilizando suas estruturas cristalinas (**Tabela 20**).

Tabela 20. Geometria das interações intermoleculares ligação de halogênio (Å, °).

Comp.	Interação	Distância $d(X\cdots B)$	Ângulo 1 C-X \cdots B	Ângulo 2 X \cdots B-R'	Operação de simetria
3b	N(2) \cdots Cl	3,259(7)	165,74(3)	— ^a	1-x, 1-y, 2-z
3c	N(2) \cdots Br	3,207(2)	165,94(7)	— ^a	2-x, 2-y, 2-z
3d	N(2) \cdots I	3,371(3)	168,21(11)	— ^a	1-x, 1-y, 2-z
9b	O(1A) \cdots Br(4A)	3,266(4)	150,15(4)	— ^a	x, -1+y, z
	O(1B) \cdots Br(4B)	3,158(3)	159,63(8)	— ^a	1+x, y, z
9d	Cl(4) \cdots Cl(4)	3,570(10)	145,98(6)	145,98(6)	3-x, 1-y, 2-z
	Cl(4) \cdots Cl(54)	3,508(7)	167,99(6)	98,52(6)	1+x, -1+y, z
9g	Cl(4) \cdots Cl(4)	3,445(2)	155,34(15)	155,34(15)	x, y, 1+z
	Cl(4) \cdots Br(54)	3,661(11)	163,70(11)	98,99(13)	1-x, 2-y, 1-z

^a Ângulo 2 medido apenas para interações X \cdots X (halogênio \cdots halogênio)

Nas estruturas supramoleculares dos isoxazóis não halogenados **3b**, **3c** e **3d** foram verificadas interações intermoleculares envolvendo o átomo de nitrogênio do isoxazol com o halogênio presentes no anel fenila. Estas interações são originárias dos “primeiros contatos” e mantém um padrão nas três estruturas, conforme visualizado na **Figura 30**. Estas interações são do tipo N \cdots halogênio via σ -hole, onde o átomo de halogênio é Cl, Br e I em cada composto, respectivamente. As interações via σ -hole apresentaram distâncias interatômicas N \cdots halogênios de 3,259(7) Å para N(2) \cdots Cl em **3b**, de 3,207(2) Å para N(2) \cdots Br em **3c** e de 3,371(3) Å para N(2) \cdots I em **3d**. Os ângulos de interação formados foram de 165,74(3)° para N(2) \cdots Cl–C(54) em **3b**, de 165,94(7)° para N(2) \cdots Br–C(54) em **3c** e de 168,21(11)° para N(2) \cdots I–C(54) em **3d**. Assim, a interação ocorre entre o átomo de nitrogênio participando como base de Lewis (potencial negativo) e o átomo de halogênio interagindo via σ -hole (potencial positivo).

Resultados interessantes também podem ser visualizados nas estruturas supramoleculares dos isoxazóis halogenados **9b**, **9c** e **9d**, a partir das ligações de halogênio (**Figura 32**). No composto **9b** não foi observado ligação de halogênio via σ -hole envolvendo o átomo de flúor presente na posição quatro da fenila. É reportado na literatura que este átomo, devido ao seu tamanho e sua alta eletronegatividade, não é freqüentemente encontrado participando destas interações, o que não quer dizer que não participem. Portanto, provavelmente devido a estas características, no composto **9b** este átomo prefira interagir via ligação de hidrogênio, a qual deve possuir maior energia envolvida na interação. Por

outro lado, uma nova interação do tipo ligação de halogênio é formada, envolvendo o oxigênio e o halogênio na posição três do isoxazol. As interações via σ -hole presentes no composto **9b** apresentam distâncias interatômicas O \cdots Br de 3,266(4) Å para O(1A) \cdots Br(4A) em **9b(A)**, de 3,158(3) Å para O(1B) \cdots Br(4B) em **9b(B)**. Nestas interações a distância interatômica O \cdots Br foi menor que a soma dos raios de Van der Waals dos átomos envolvidos (3,370 Å). Os ângulos de interação formados foram de 150,15(4)° para O(1A) \cdots Br(4A)-C(4A) em **9b(A)**, de 159,63(8)° para O(1B) \cdots Br(4B)-C(4B) em **9b(B)**.

Um padrão nas estruturas supramoleculares também foi encontrado nos compostos **9d** e **9g** envolvendo interações do tipo ligação de halogênio (**Figura 32**). O composto **9d** apresentou em sua estrutura supramolecular duas interações do tipo ligação de halogênio. A interação encontrada entre os átomos de cloro presentes na posição quatro do anel isoxazólico, Cl(4) \cdots Cl(4), é uma ligação de halogênio do tipo I ($\theta_1 = \theta_2$). Esta interação apresentou distância interatômica para Cl(4) \cdots Cl(4) de 3,570(10) Å, e ângulo Cl(4) \cdots Cl(4)-C(4) de 145,98(6)°. A outra ligação de halogênio presente no composto **9d** envolvendo os átomos de cloro do anel heterociclo e os presentes na posição quatro da fenila, Cl(4) \cdots Cl(54), são do tipo II ($\theta_1 \approx 180^\circ$ e $\theta_2 \approx 90^\circ$). Esta interação apresentou distância interatômica de 3,508(7) Å para Cl(4) \cdots Cl(54), e os ângulos formados nestas interações foram de 167,99(6)° para Cl(4) \cdots Cl(54)-C(54) e de 98,52(6)° para Cl(54) \cdots Cl(4)-C(4). Como as ligações de halogênios são caracterizadas pela interação eletrostática do tipo σ -hole de um dos halogênios com o outro halogênio atuando como base de Lewis, é possível sugerir que no composto **9d** os átomos Cl(4) e Cl(54) estão atuando com o seu σ -hole nas interações Cl(4) \cdots Cl(4) e Cl(4) \cdots Cl(54), respectivamente. Esta região (σ -hole) apresenta um potencial eletrostático suficientemente positivo ao longo do eixo da ligação R-X capaz de interagir eletrostaticamente com um sítio rico em elétrons (base de Lewis), nestes casos, os respectivos átomos de cloro que formam a interação. No caso da interação tipo II do composto **9d**, esta atração eletrostática via σ -hole do átomo de Cl(54) presente na fenila confere uma grande direcionalidade na ligação de halogênio (ângulo Cl(4) \cdots Cl(54)-C(54) de 167,99(6)°).

Similarmente ao **9d**, na estrutura supramolecular do composto **9g** também foi possível identificar ligações de halogênio do tipo I ($\theta_1 = \theta_2$) e do tipo II ($\theta_1 \approx 180^\circ$ e $\theta_2 \approx 90^\circ$). A interação entre os átomos de cloro presentes na posição quatro do anel

isoxazólico é do tipo I, apresentando distância interatômica de 3,445(2) Å para Cl(4)⋯Cl(4), e o ângulo formado em Cl(54)⋯Cl(4)-C(4) de 155,34(15)°. Por outro lado, a interação envolvendo os átomos de halogênio do anel heterociclo e da fenila é do tipo II, apresentando distância interatômica de 3,661(11) Å para Cl(4)⋯Br(54). Os ângulos formados nesta interação foram de 163,70(11)° para Cl(4)⋯Br(54)-C(54) e de 98,99(13)° para Br(54)⋯Cl(4)-C(4). Os átomos de halogênio, Cl(4) e Br(54), estão atuando com o seu σ -hole nas interações Cl(4)⋯Cl(4) e Cl(4)⋯Br(54), respectivamente. A alta direcionalidade observada no ângulo formado em Cl(4)⋯Br(54)-C(54), 163,70(11)°, é esperada pelo maior σ -hole do átomo de bromo em relação ao átomo de cloro (Cl < Br < I).

2.5.3. Interações envolvendo o sistema π

Interações que envolvem sistemas de elétrons π , apesar de serem bem descritas para sistemas aromáticos, estão presentes em poucos trabalhos estruturais relatando sistemas isoxazólicos. Assim, torna-se necessário um estudo mais abrangente destas interações nestes heterociclos. Nas estruturas cristalinas desta tese também foram visualizadas interações intermoleculares envolvendo o sistema π como “primeiros contatos”. Neste caso foram observadas π ⋯ π no isoxazol **3b** (Figura 30b) e C-H⋯ π nos isoxazóis **3f** (Figura 31b) e **6** (Figura 31c). No entanto, é hábito dos pesquisadores da área estrutural, e usuários do *software Mercury*[®], alterar alguns parâmetros do *software* para obter a visualização de outras interações envolvendo o sistema π . A partir destas alterações são considerados os contatos maiores que a soma do raio de Van der Waals dos átomos envolvidos. Portanto, para a demonstração das interações envolvendo o sistema π dos isoxazóis presentes nesta tese, será utilizado este mesmo artifício e, para fins didáticos, os “primeiros contatos” observados nas Figuras 30b, 31b e 31c serão descritos juntamente.

A partir da análise das interações que envolvem os anéis aromáticos fenila e isoxazol nos compostos **3b**, **3c** e **3d**, é possível fazer duas observações. A primeira é referente à interação C-H⋯ π que envolve os anéis de mesma natureza (C-

$H_{(\text{isoxazol})} \cdots \pi_{(\text{isoxazol})}$ e $C-H_{(\text{fenila})} \cdots \pi_{(\text{fenila})}$) e que apresentam as moléculas orientadas na mesma direção. A outra observação é referente às interações $\pi \cdots \pi$ que ocorrem entre os anéis de natureza diferente ($\pi_{(\text{isoxazol})} \cdots \pi_{(\text{fenila})}$), onde é possível visualizar as moléculas orientadas em direções opostas, formando camadas (**Figura 33**). Na interação $C(4)-H(4) \cdots \pi_{(\text{isoxazol})}$ a distância encontrada entre os anéis isoxazólicos para $H(4) \cdots \pi$ foi de 3,207 Å em **3b**, 3,123 Å em **3c** e 3,222 Å em **3d**. Já na interação $C(53)-H(53) \cdots \pi_{(\text{fenil})}$ a distância entre os anéis fenilas para $H(53) \cdots \pi$ é de 2,978 Å em **3b**, 2,897 Å em **3c** e 2,994 Å em **3d**. Na interação $\pi \cdots \pi$, a distância interatômica encontrada entre as centróides isoxazol/fenila foi de 3,781 Å em **3b**, 3,698 Å em **3c** e 3,770 Å em **3d**.

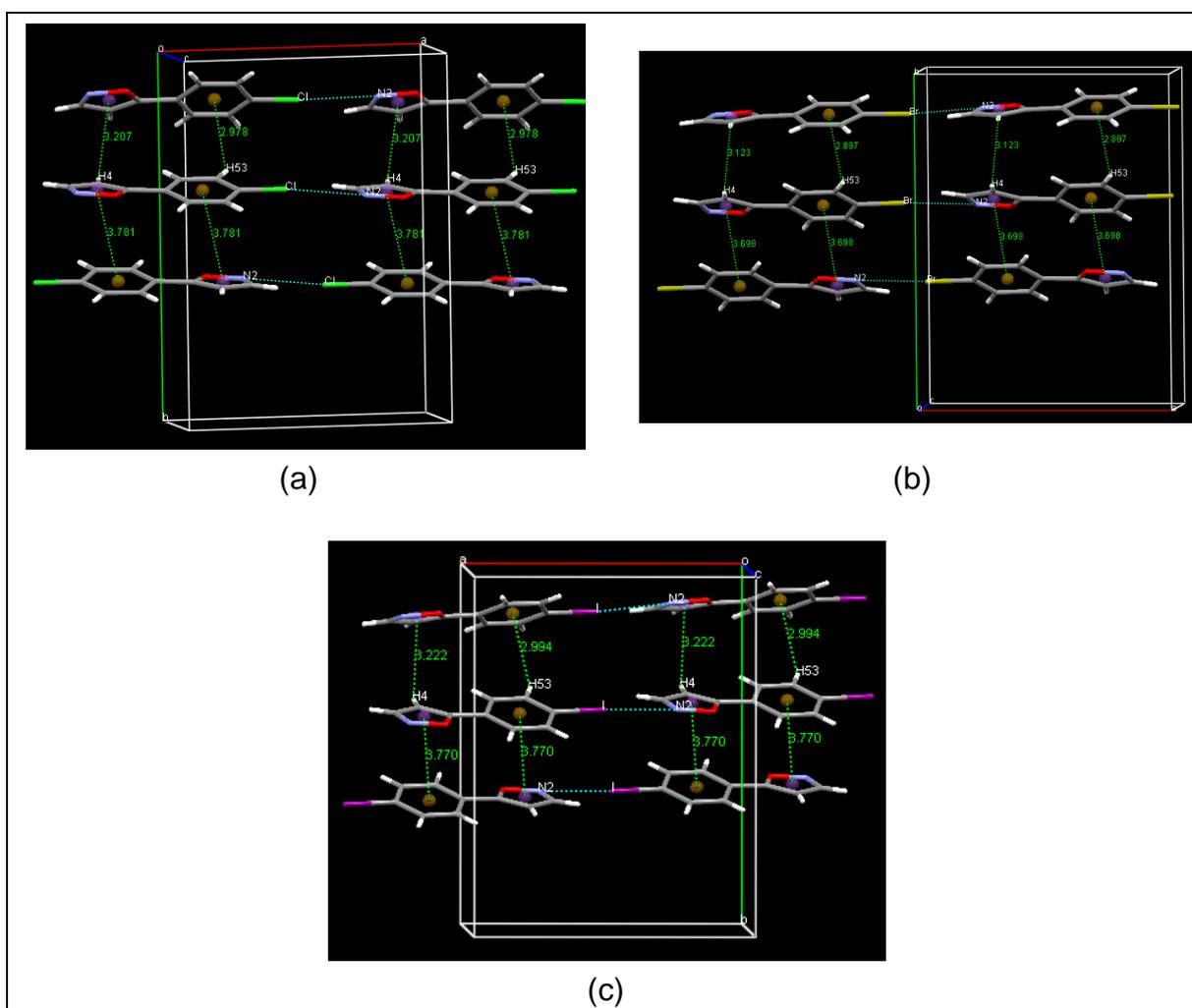


Figura 33. Interações envolvendo o sistema π em: (a) **3b**, (b) **3c** e (c) **3d**.

O composto **3e** apresentou interações $\pi \cdots \pi$ entre os anéis fenilas, com distância interatômica encontrada entre as centróides destes anéis de 3,747 Å e

3,959 Å. Na estrutura supramolecular do composto **3e** também foi observada interações intermoleculares envolvendo o átomo de nitrogênio do grupo nitro N(54) e o anel isoxazólico onde as distâncias interatômicas encontradas foram de 3,562 Å e 3,726 Å. O ângulo encontrado para $\pi_{(\text{isoxazol})} \cdots \text{N}(54) - \text{C}(54)$ foi de 85,11°. Com isso, esta interação pode ser caracterizada como uma interação do tipo π -hole, a qual é uma região de potencial eletrostático positivo que está perpendicular a uma porção de outra estrutura molecular. Estas interações contribuem para que as moléculas estejam arranjadas em camadas, e orientadas em direções opostas (**Figura 34a**).

No composto **3f** foi observado interações $\pi \cdots \pi$ entre os anéis isoxazólicos. A distância interatômica encontrada entre as centróides destes anéis foram 3,753 Å. Ainda, a estrutura supramolecular do composto **3f** apresentou três moléculas conectadas por quatro interações C-H $\cdots\pi$ envolvendo os anéis aromáticos do naftil. A distância interatômica encontrada para H(53) $\cdots\pi$, H(54) $\cdots\pi$, H(57) $\cdots\pi$ e H(58) $\cdots\pi$ foi de 2,835 Å, 2,925 Å, 2,798 Å e 2,911 Å, respectivamente. Tanto as interações $\pi \cdots \pi$ quanto as C-H $\cdots\pi$ contribuem para que as moléculas deste composto estejam arranjadas em camadas, e orientadas na mesma direção (**Figura 34b**).

No composto **6** foi observado interações $\pi \cdots \pi$ entre os anéis isoxazólicos e também entre as fenilas. A distância interatômica encontrada entre as centróides destes anéis foram de 3,808 Å para $\pi_{(\text{isoxazol})} \cdots \pi_{(\text{isoxazol})}$ e 3,808 Å para $\pi_{(\text{fenila})} \cdots \pi_{(\text{fenila})}$. Também foi observado que a estrutura supramolecular do composto **6** apresentou três moléculas conectadas por duas interações C-H $\cdots\pi$ envolvendo os anéis fenila. Nestas interações a distância interatômica encontrada para H(53) $\cdots\pi$ e H(56) $\cdots\pi$ foi de 3,842 Å e 3,933 Å, respectivamente. As interações $\pi \cdots \pi$ contribuem para que as moléculas deste composto estejam arranjadas em camadas e orientadas na mesma direção, enquanto que as C-H $\cdots\pi$ resultam em um arranjo na forma de zig-zag devido ao ângulo de 51,27° formado entre os planos dos anéis (**Figura 34c**).

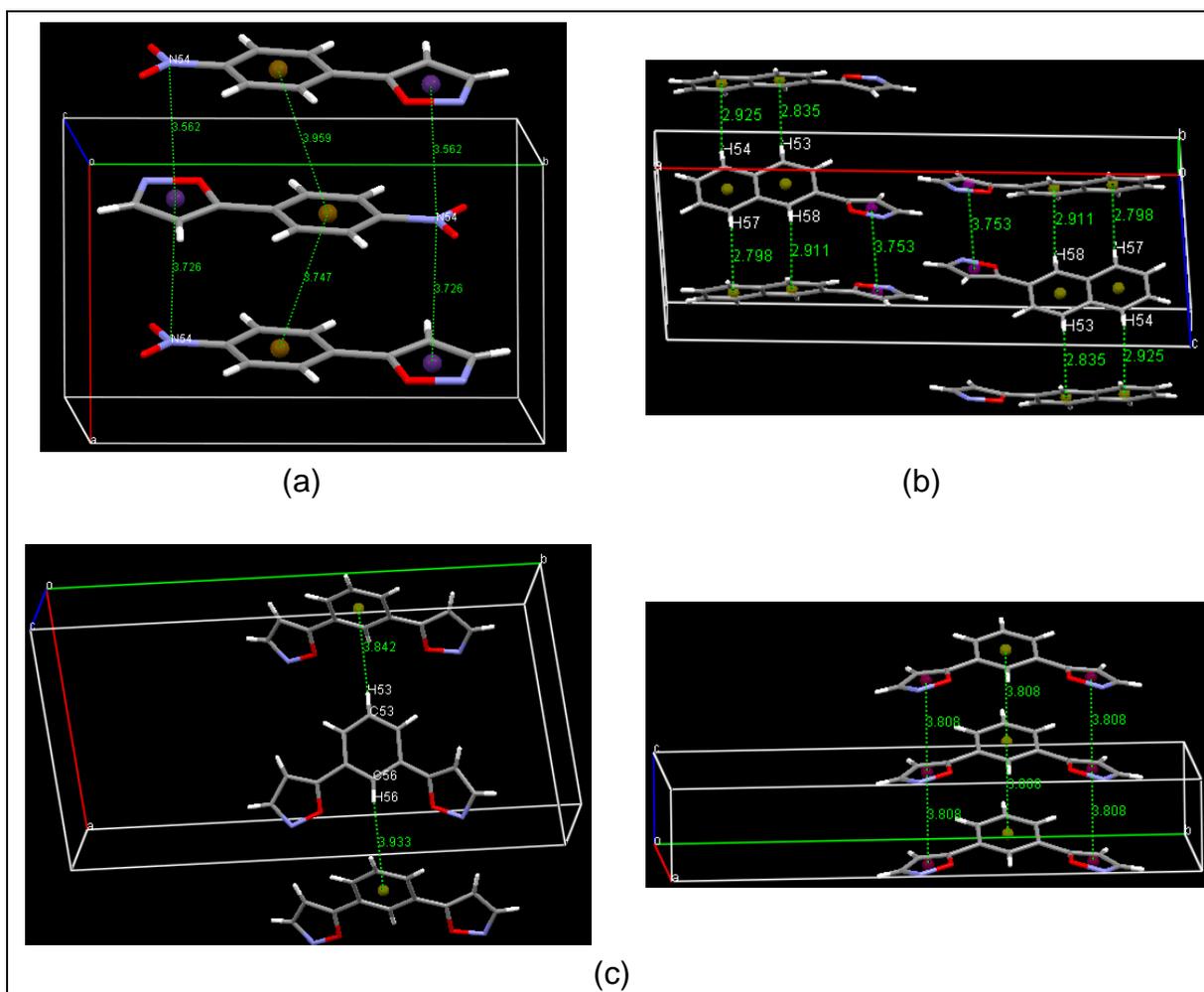


Figura 34. Interações envolvendo o sistema π em: (a) **3e**, (b) **3f** e (c) **6**.

Algumas mudanças na estrutura supramolecular envolvendo o sistema π dos compostos halogenados **9b**, **9d** e **9g** foram verificadas, em comparação aos isoxazóis não halogenados. No composto **9b** foi observado a existência de interações $\pi \cdots \pi$ envolvendo os anéis isoxazol e fenila ($\pi_{(\text{isoxazol})} \cdots \pi_{(\text{fenila})}$) com distância interatômica entre as centróides destes anéis de 3,693 Å e 3,998 Å. Neste composto as moléculas estão arranjadas em camadas, e orientadas em direções opostas (**Figura 35a**). Os compostos **9d** e **9g**, comparáveis aos isoxazóis não halogenados **3b** e **3c**, apresentaram mudanças significativas em suas estruturas supramoleculares envolvendo interações do sistema π . Nestes compostos, as interações envolvendo os anéis aromáticos fenila e isoxazol são do tipo $\pi \cdots \pi$, e ocorrem entre os anéis de mesma natureza ($\pi_{(\text{isoxazol})} \cdots \pi_{(\text{isoxazol})}$ e $\pi_{(\text{fenila})} \cdots \pi_{(\text{fenila})}$). A distância interatômica encontrada entre as centróides dos anéis envolvidos nesta interação foi de 3,867 Å em **9d** e 3,924 em **9g**. Nestes compostos as moléculas

estão arranjadas em camadas, e orientadas na mesma direção (**Figura 35b e 35c**). Para efeito de comparação, nos isoxazóis **3b** e **3c** a interação $\pi \cdots \pi$ ocorre entre os anéis de mesma natureza, enquanto que entre os anéis de natureza diferente foi observado a interação $C-H \cdots \pi$, interação esta, não encontrada em **9d** e **9g**.

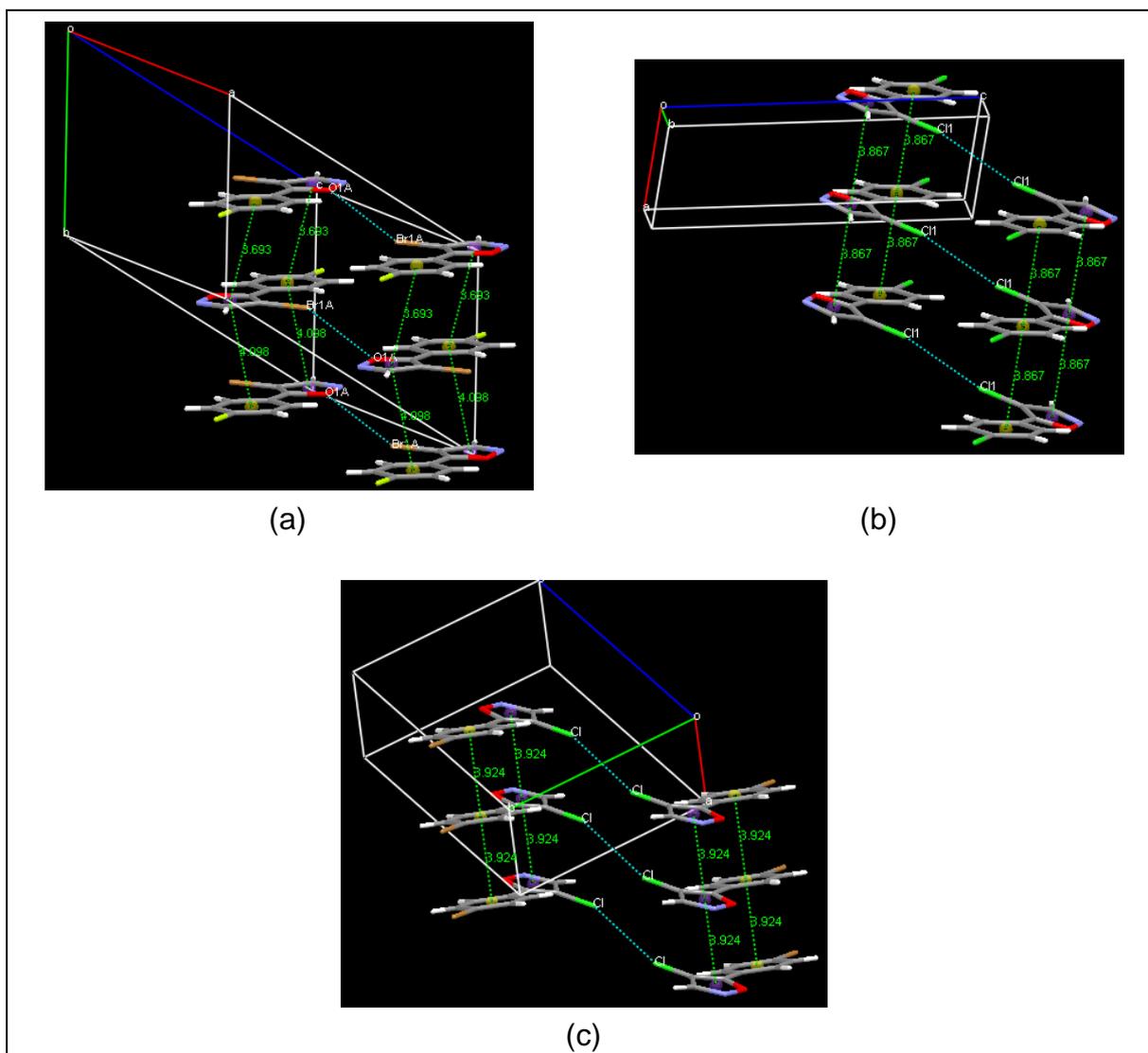


Figura 35. Interações envolvendo o sistema π em: (a) **9b**, (b) **9d** e (c) **9g**.

Como uma análise final destas interações envolvendo o sistema π , é possível relacionar sua influência na organização do empacotamento cristalino com os mapeamentos da Superfície de Hirshfeld através das formas indexada e curvada (já vistas na **Tabela 18** a partir da análise molecular). Como foi considerado que cada uma das moléculas possui dois “lados” em que cada um está sob influência de interações $C-H \cdots \pi$ ou $\pi \cdots \pi$ é esperado que a superfície de Hirshfeld nestas regiões também apresentem diferenças. De maneira geral, nas estruturas que apresentam

diferentes interações em cada lado da molécula, algumas observações podem ser realizadas. Na forma indexada, que identifica regiões vazias e preenchidas (contatos mais ou menos distantes, respectivamente) entre as moléculas, fica evidente que o lado de maior proporção de regiões vazias (vermelho) está relacionada com a interação $\pi \cdots \pi$ (com maior distância interatômica). O outro plano da molécula, a de maior proporção de regiões preenchidas (azul) pode ser atribuído à região das interações C-H \cdots π (distância interatômica inferior à $\pi \cdots \pi$). Outra tendência na organização supramolecular de cada composto é possível analisar através do mapeamento da Superfície de Hirshfeld pela forma curvada. Através do perfil da curvatura da superfície destes compostos, visualizados na forma curvada, foi observado que uma parte está praticamente plana (verde) e a na outra existe uma pequena região com curvatura (azul). Estas duas regiões, associadas às interações C-H \cdots π e $\pi \cdots \pi$, demonstram uma tendência a uma organização em forma de planos destes compostos, o que pode ser confirmado pelo pequeno ângulo de torção entre a fenila e o anel isoxazólico remetendo a um empacotamento cristalino planar. A maior evidência no empacotamento cristalino planar observado na superfície de Hirshfeld mapeada pela forma curvada está relacionada à interação $\pi \cdots \pi$.

A abordagem até aqui descrita (baseada no *software Mercury*[®]), que considera as interações como primeiros contatos e que também permite a manipulação de parâmetros geométricos, tem se mostrado insuficiente para determinar claramente as diferentes interações intermoleculares que estão caracterizando completamente a estrutura supramolecular de um cristal. A partir do momento que os parâmetros geométricos são alterados, surgem inúmeras possibilidades de novos contatos, podendo conduzir a uma interpretação errônea do que é de fato uma interação importante na face do contato molécula \cdots molécula. Cabe ressaltar que alguns destes contatos emergentes são característicos de interações de longa distância, mas assim mesmo podendo ser caracterizadas como um dos tipos já estudados: ligação de hidrogênio, ligação de halogênio, C-H \cdots π e $\pi \cdots \pi$. A partir do momento que podemos imaginar (e afirmar) que a superfície de uma molécula é formada por inúmeras interações, mesmo que elas não venham a aparecer como primeiros contatos ou em um pequeno aumento do raio de Van der Waals dos átomos envolvidos na interação, se faz necessário determinar quantas e quais moléculas estão cercado uma que é tomada como referência (molécula

central). Isto possibilitará posteriormente uma análise da importância da energia entre um determinado par de moléculas e, conseqüentemente, da face de contato entre estas moléculas, identificando os possíveis contatos importantes que são constituintes desta face, e também quantificar a sua robustez.

2.6. Caracterização do cluster da primeira esfera de coordenação

A primeira esfera de coordenação de uma molécula é constituída pelas espécies que a circundam mantendo pelo menos um contato direto. Assim, a quantidade destas espécies corresponde ao “Número de Coordenação Molecular” (NCM) da referida molécula central [103]. A determinação do NCM dos compostos em estudo foi realizada através de duas metodologias diferentes: (a) uma análise visual a partir dos dados fornecidos pelo software *CrystalExplorer*[®] e (b) determinação através do Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet (PMVD) a partir do software *TOPOS*[®]. A partir disso, nesta tese: (i) o conjunto de moléculas que constituem a primeira esfera de coordenação será denominada “cluster”; (ii) para efeitos de identificação, a molécula central do cluster será denominada M1 e Mn serão as n moléculas da primeira esfera de coordenação (M2, M3,... e Mn). Portanto, o conjunto de moléculas representada por “M1+(n-1)_{Mn}” constituem o cluster da primeira esfera de coordenação do composto a ser estudado.

2.6.1. Identificação das moléculas e determinação do NCM utilizando o *CrystalExplorer*[®]

A determinação inicial do NCM e identificação das moléculas do cluster foram obtidos a partir da leitura dos dados obtidos da difratometria de raios-X (arquivo .cif) no pacote de programas *CrystalExplorer*[®]. Para isso, foram explorados raios com distâncias entre 4,5 a 5,5 Å a partir da molécula central M1, e assim geradas todas as moléculas da primeira esfera de coordenação de cada estrutura. Como critério de

identificação foram considerados 3 camadas para todos os compostos: camada central C, camada A e camada B. A partir disso, a camada central para todos os compostos apresentou a menor numeração M2 a M7, e as camadas A e B variaram para cada estrutura. A numeração das moléculas foi iniciada à esquerda da molécula central M1, com a menor numeração M2 e seguindo no sentido horário até M7. Na camada A, a menor numeração M8 ficou com a molécula “empilhada” com a M1, seguindo a numeração no sentido horário. Como houve variações nesta camada, para a camada B a molécula de menor numeração também ficou para a que estava empilhada com a M1 e o sentido horário também foi seguido. Um exemplo desta numeração é demonstrado na **Figura 36** para o composto **3b**. Para os outros isoxazóis a numeração encontra-se no **Anexo D**.

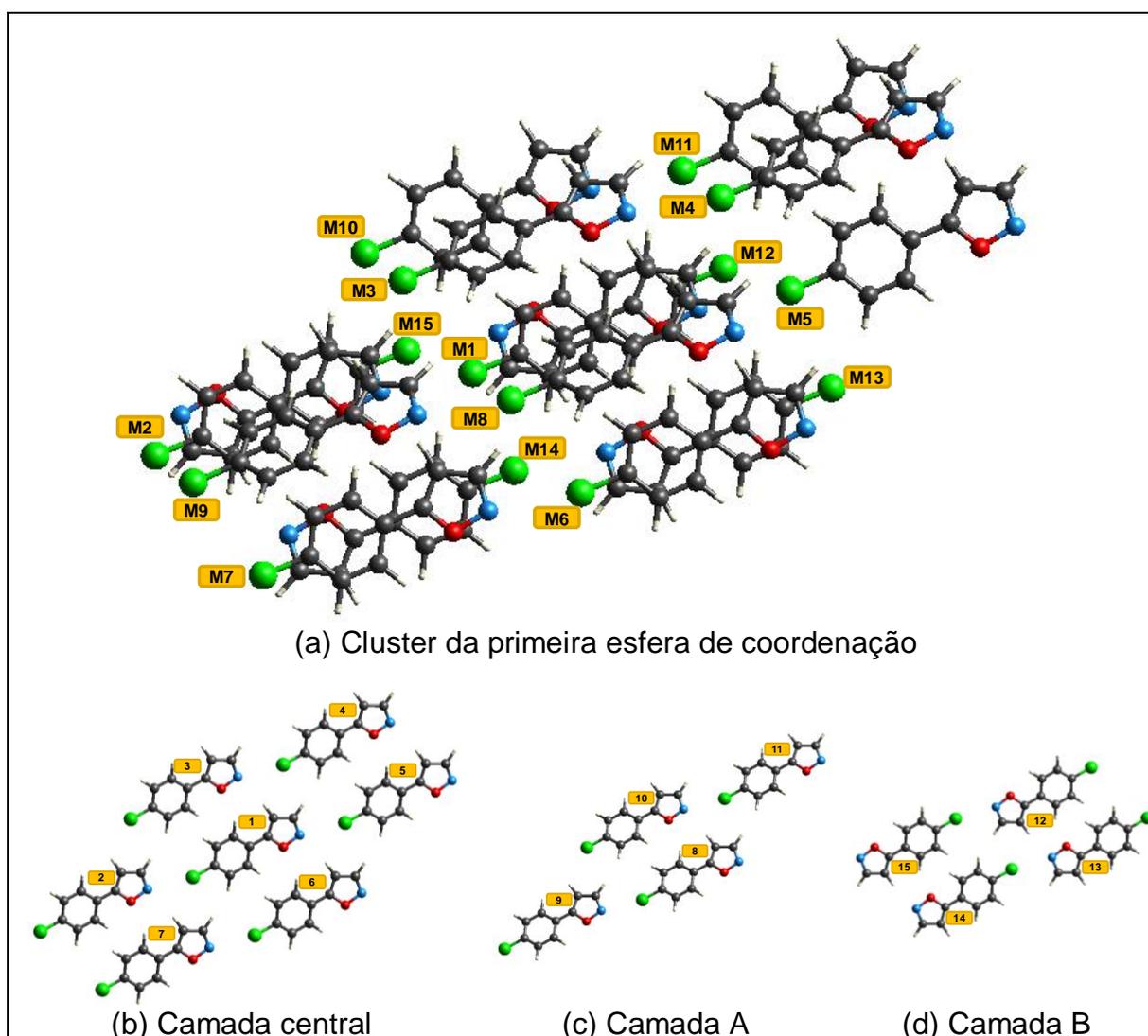


Figura 36. Numeração adotada no composto **3b** para identificar as moléculas constituintes: (a) da primeira esfera de coordenação; (b) Camada central C; (c) Camada A e (d) camada B.

Os clusters destes compostos formados pela primeira esfera de coordenação e obtidos através do mapeamento d_{norm} para a Superfície de Hirshfeld no *CrystalExplorer*[®] contêm apenas as moléculas em contato direto com a molécula central M1. Anteriormente, foi demonstrado na **Tabela 17** a Superfície de Hirshfeld molecular de cada composto onde foi possível observar as regiões onde ocorrem estes contatos com maior intensidade entre as moléculas constituintes da primeira esfera de coordenação. Mais adiante serão descritas as áreas de contato molécula...molécula, inclusive, para as demais moléculas onde estes contatos são menos intensos. Posteriormente, os dados aqui obtidos de NCM da primeira esfera de coordenação de cada composto também serão discutidos juntamente com os que foram gerados pelo *software TOPOS*[®]. Por hora, convém ficar compreendido que a partir desta análise em camadas dos clusters de cada isoxazol, foi encontrado um NCM igual a 14 para todos os compostos, com exceção do composto **9b** que apresentou NCM igual a 13 para a molécula A e NCM igual a 16 para a molécula B.

A geração do cluster de cada composto através do *CrystalExplorer*[®] demonstra que em todas as estruturas a camada central C é constituída de 6 moléculas (M2 a M7) em torno da molécula central M1. Entretanto, semelhanças quanto ao número de moléculas em cada uma das outras camadas foram obtidas nos diferentes clusters destes isoxazóis, provavelmente devido ao fato que estas estruturas pertencem ao mesmo sistema cristalino. Nos compostos pertencentes ao sistema cristalino monoclinico (**3b-f**) e o do sistema ortorrômbico (**6**), as camadas A e B são constituídas de 4 moléculas cada, sendo a camada A formada pelas moléculas M8 a M11 e a camada B pelas moléculas M12 a M15. Nos compostos do sistema cristalino triclinico (**9d** e **9g**), a camada A é formada por 5 moléculas (M8 a M12) e a camada B por 3 moléculas (M13 a M15). No composto **9b(A)**, também pertencente ao sistema cristalino triclinico, é observado que a camada A é formada por 4 moléculas (M8 a M11) e a camada B é formada por 3 moléculas (M12 a M14). Na outra molécula independente presente unidade assimétrica, a estrutura **9b(B)**, foi observado que a camada A é formada por 5 moléculas (M8 a M12), assim como a camada B (M13 a M17). Uma vez que a estrutura **9b** apresentou duas moléculas na unidade assimétrica foi gerado um cluster para cada uma delas, e as moléculas constituintes de cada esfera de coordenação foram devidamente identificadas.

2.6.2. Identificação das moléculas e determinação do NCM utilizando o TOPOS[®]

O Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet (PMVD) constitui o espaço delimitado pela intersecção de planos perpendiculares a um segmento que conectam um determinado átomo da molécula central ao mesmo átomo de outra molécula vizinha. Com isso, tem-se que duas moléculas em um cristal serão consideradas como vizinhas se seus poliedros possuírem ao menos uma aresta em comum [103]. Sabendo que um determinado conjunto de arestas constitui uma face, podemos inferir que o número de coordenação de uma molécula no cristal é igual ao número de faces do PMVD. Portanto, utilizando o pacote de programas TOPOS[®], é possível determinar o NCM para cada composto a partir do PMVD.

A geração das moléculas presentes no cluster de cada estrutura foi realizada de forma automática através da leitura dos dados presentes no arquivo .cif por algoritmos de análise geométrica e topológica, pertencentes ao pacote de programas TOPOS[®]. Para isso, algumas etapas foram executadas. Inicialmente, os dados estruturais presentes no arquivo .cif foram importados para a plataforma do TOPOS[®], e através do *software* AutoCN foi calculada automaticamente a matriz adjacente de cada estrutura cristalina. Essa matriz é gerada através de cálculos que usam o poliedro de Voronoi-Dirichlet e nela está presente o número de coordenação de cada átomo da estrutura (número de átomos vizinhos mais próximos). Ao ser considerado o arranjo de diversos átomos em relação a outro específico é possível obter uma forma de visualizar as estruturas cristalinas. Portanto, a matriz adjacente é necessária para gerar e editar a imagem da estrutura cristalina. Isso foi realizado em outro *software* do TOPOS[®], o IsoCryst. Neste programa foram geradas as características geométricas da estrutura cristalina e ao considerar as diferentes interações presentes, foi gerado um cluster com n moléculas em torno da molécula central estudada.

Com o cluster da primeira esfera de coordenação formado, o próximo passo foi a identificação de cada molécula. A numeração seguiu os mesmos procedimentos adotados para identificar aquelas obtidas no *CrystalExplorer*[®], tanto que as moléculas encontradas aqui são espacialmente coincidentes com aquelas, e possuem a mesma numeração, salvo alguns casos particulares que posteriormente

serão relatados. Um exemplo de cluster gerado no *TOPOS*[®] está demonstrado na **Figura 37** para o composto **3b**. Dos outros isoxazóis, é encontrado no **Anexo E**.

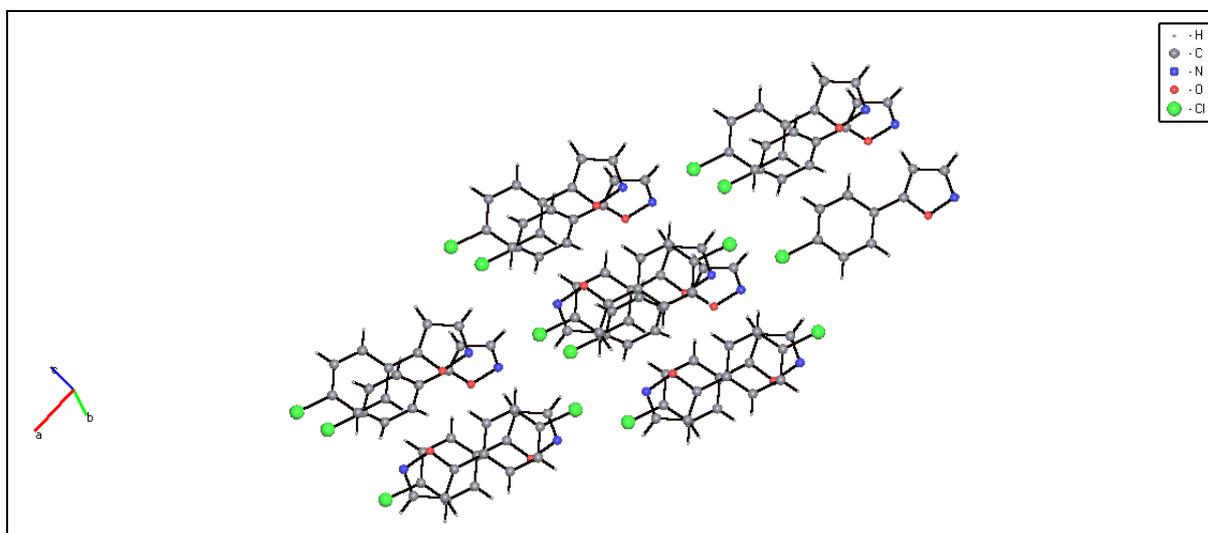


Figura 37. Cluster da primeira esfera de coordenação do composto **3b** gerado no software *TOPOS*[®].

Os dados obtidos através do *TOPOS*[®] referentes à primeira esfera de coordenação para cada composto estão representados na **Tabela 21** juntamente com aqueles fornecido pelo *CrystalExplorer*[®].

Tabela 21. Número de Coordenação Molecular (NCM) e número de moléculas por camadas determinados pelos dois métodos em estudo.

Estrutura	Sistema Cristalino	Metodologias empregadas			
		<i>CrystalExplorer</i> [®]		<i>TOPOS</i> [®]	
		NCM	Distribuição ^a	NCM	Distribuição ^a
3b	Monoclínico	14	6, 4, 4	13	6,4,3
3c	Monoclínico	14	6, 4, 4	13	6,4,3
3d	Monoclínico	14	6, 4, 4	13	6,4,3
3e	Monoclínico	14	6, 4, 4	14	6,4,4
3f	Monoclínico	14	6, 4, 4	14	6,4,4
6	Ortorrômbico	14	6, 4, 4	14	6,4,4
9b(A)	Triclínico	13	6, 4, 3	14	6,4,4
9b(B)	Triclínico	16	6, 5, 5	14	6,4,4
9d	Triclínico	14	6, 5, 3	13	6,4,3
9g	Triclínico	14	6, 5, 3	13	6,4,3

^a Quantidade de moléculas nas camadas central C, camada A e camada B, respectivamente.

Os dois métodos aqui estudados fornecem informações complementares a respeito da organização estrutural dos isoxazóis e, quanto às diferenças apresentadas nos resultados, é preciso considerar que são realizados diferentes

procedimentos para cada cálculo. Através do *CrystalExplorer*[®], é realizada uma análise criteriosa da existência do menor contato entre cada uma das moléculas Mn com a molécula central M1 para que sejam consideradas pertencentes à primeira esfera de coordenação. Isto é possível devido a geração da superfície de Hirshfeld onde “buracos” não são vistos na referida superfície. Por outro lado, através do *TOPOS*[®] as moléculas pertencentes a primeira esfera de coordenação são resultados de cálculos automáticos de algoritmos para gerar e analisar poliedros de Voronoi-Dirichlet baseados no número de coordenação de cada átomo. Diante disso, foi possível observar que tanto uma quanto a outra metodologia pode trazer falhas na determinação destes clusters, e com isso compete a nós determinar qual das metodologias é a mais eficiente.

A partir da análise dos dados obtidos no *TOPOS*[®] referentes à primeira esfera de coordenação de cada estrutura, foi observado que as estruturas apresentaram NCM igual a 13 para os compostos **3b**, **3c**, **3d**, **9d** e **9g**, enquanto que um NCM igual a 14 foi encontrado para os compostos **3e**, **3f**, **6**, **9b(A)** e **9b(B)**. Trabalhos anteriores reportaram que NCM igual a 14 foi encontrado como sendo majoritário em moléculas orgânicas, uma vez que as moléculas tendem a se organizar minimizando os espaços vazios [12]. Enquanto que estes cálculos realizados no *TOPOS*[®] revelaram que a metade das estruturas apresentaram NCM igual a 14 e a outra metade igual a 13, no *CrystalExplorer*[®] foi obtido NCM igual a 14 em praticamente todos os compostos. Através das duas metodologias foram encontrados valores de NCM idênticos em apenas três compostos (**3e**, **3f** e **6**).

Esta predominância de NCM =14 nos clusters dos isoxazóis aqui estudados está de acordo com a “Regra dos 14 vizinhos”, sendo que estas 14 moléculas Mn que estão cercado a molécula M1 possuem algum contato com ela, seguindo o princípio da máxima ocupação do espaço. Uma representação genérica ideal disso é dada na **Figura 38**, onde está demonstrado a molécula central cercada por outras 6 moléculas (**Figura 38a**), o plano acima de M1 (**Figura 38b**) e o plano abaixo de M1 (**Figura 38c**).

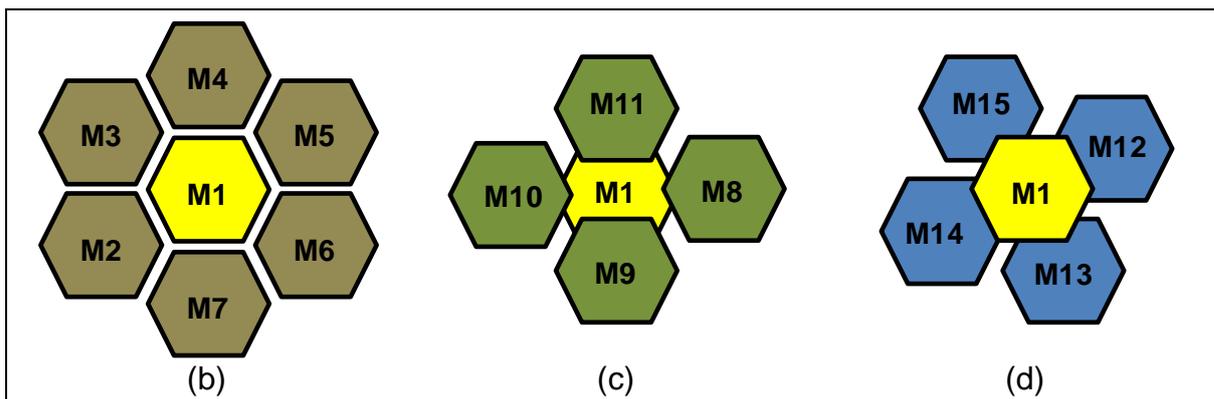


Figura 38. Representação genérica de um cluster que segue a Regra dos 14 vizinhos (NCM = 14).

Na **Tabela 21** também estão os dados do número de moléculas presentes em cada uma das camadas calculadas pelos dois *softwares*. A análise através do *CrystalExplorer*[®], que considera a total cobertura da Superfície de Hirshfeld da molécula central M1, revelou que o cluster de cada um dos isoxazóis **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f** e **6** é formada por três camadas em torno da M1 contendo 6, 4 e 4 moléculas nas camadas C, A e B respectivamente. As estruturas da **9b** apresentaram diferenças na quantidade de moléculas em cada uma das camadas. Isto ocorre porque em (B) existem mais moléculas mantendo contato com diretamente com M1 e conseqüentemente completando a Superfície de Hirshfeld deste composto. Os isoxazóis halogenados **9d** e **9g** apresentaram o mesmo número de moléculas em cada camada. Provavelmente a diferença encontrada em **9d** e **9g**, quando comparada com as respectivas estruturas dos compostos não halogenados, seja reflexo do sistema cristalino de menor simetria. O sistema cristalino triclinico apresenta os três eixos cristalográficos e os ângulos entre eles diferentes entre si, enquanto que o monoclinico também se caracteriza por três eixos cristalográficos de comprimentos diferentes, mas dois ângulos são de 90° e o outro diferente.

No *TOPOS*[®] também ficou demonstrado que em todas as estruturas a camada central C é constituída de 6 moléculas (M2 a M7) em torno da molécula central M1. Aqui, diferente dos cálculos realizados no *CrystalExplorer*[®], não é possível afirmar que devido a um composto pertencer a determinado sistema cristalino ele terá diferentes números de moléculas em suas camadas A ou B. O que foi observado é que a camada A manteve um padrão para todos os clusters, ou seja, é constituída de 4 moléculas. Já a camada B apresentou 3 moléculas nos clusters

dos compostos **3b**, **3c**, **3d**, **9d** e **9g**, enquanto que apresentou 4 moléculas nos compostos **3e**, **3f**, **6**, **9b(A)** e **9b(B)**. Algumas destas camadas não apresentaram o mesmo padrão do que foi observado no *CrystalExplorer*[®]. Por exemplo, os clusters dos compostos **3b**, **3c** e **3d** não apresentaram a molécula M15 (camada B), enquanto que **9d** e **9e** não apresentaram a molécula M12 (camada A). No composto **9b**, pelo fato de apresentar duas moléculas independentes na unidade assimétrica, foi observado diferenças entre os dois clusters. Em **9b(B)**, não foi observado as moléculas M9 (camada A) e a molécula M17 (camada B). Já em **9b(A)**, foi verificado um acontecimento inverso ao que vinha ocorrendo nos outros clusters, ou seja, o surgimento de uma molécula não observada no *CrystalExplorer*[®], a M15 (camada C). E quando foi comparado os dados das camadas fornecidos pelo *TOPOS*[®] e pelo *CrystalExplorer*[®], foi verificado que em apenas três compostos os valores encontrados para as camadas A e C conferem com o *CrystalExplorer*[®] (**3e**, **3f** e **6**), assim como nos resultados de NCM.

2.7. Determinação da área de contato entre as moléculas da primeira esfera de coordenação

A partir do entendimento que o cluster da primeira esfera de coordenação da M1 é constituído pelas moléculas que mantêm um contato real molécula...molécula, foi utilizado os dois *softwares*, *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®], para o cálculo da área de contato de cada dímero M1...Mn. No *TOPOS*[®], esta área é equivalente às das faces dos PMVD que estão em contatos. Já no *CrystalExplorer*[®], é gerada a Superfície de Hirshfeld mapeada com a função d_{norm} . Os dados obtidos através destes dois métodos foram realizados a partir dos mesmos dados da difratometria de raios-X.

2.7.1. Determinação da área da superfície de contato utilizando o *Crystal Explorer*:

A Superfície de Hirshfeld é ideal para o tipo de cálculo que se deseja realizar nesta tese, uma vez que as superfícies moleculares no cristal jamais estão sobrepostas, e se aproximam somente onde ocorrem contatos intermoleculares próximos. Portanto, através dos dados obtidos no *CrystalExplorer*[®] foi calculada a área da superfície de contato entre duas moléculas ($A_{M1...Mn}$), a porcentagem desta superfície em relação à área de contato total ($A_{M1...Mn}\%$) e também a área da superfície de contato do cluster ($A_{Cluster}$) que é aproximadamente igual à área da superfície da molécula M1. Ressalta-se que a possibilidade de realizar estes cálculos está relacionada ao fato de que as moléculas são idênticas e apresentam diferentes orientações espaciais. Para isso, foram utilizadas as equações:

$$A_{M1...Mn} = \frac{(2 \times S_{M1}) - (S_{M1...Mn})}{2} \quad (8)$$

$$A_{M1...Mn}\% = \frac{A_{M1...Mn}}{\sum_n A_{M1...Mn}} \times 100 \quad (9)$$

$$A_{Cluster} = \sum_n A_{M1...Mn} \quad (10)$$

Onde, na **Eq. 8**, o termo (S_{M1}) é a área superficial da molécula central calculada na forma de um monômero e, por sua vez, o termo ($S_{M1...Mn}$) é a área da superfície do dímero constituído pelas moléculas M1 e Mn. Ao subtrair a área do dímero daquela obtida pelo dobro da área do monômero temos um valor em que a sua metade é correspondente à superfície da molécula M1 eliminada pela criação da nova superfície M1...Mn analisada, ou seja, corresponde à área de contato com a molécula central. Na **Eq. 9**, temos a área de contato expressa em porcentagem através da divisão da área de contato calculada pela equação anterior ($A_{M1...Mn}$) e o somatório da área da superfície de contato (ou, a área da superfície de Hirshfeld molecular do composto). Cabe ressaltar que o somatório de todas as áreas de superfície de contato individuais reflete a área de contato da primeira esfera de coordenação do cluster da M1 (**Eq. 10**). Os dados obtidos através destas equações,

valores em \AA^2 e em porcentagem, para os dímeros $M1 \cdots M_n$ dos clusters dos isoxazóis aqui estudados estão demonstrados na **Tabela 22**.

Para a melhor compreensão dos dados apresentados na **Tabela 22**, será apresentado um exemplo do cálculo da área de contato realizado para o dímero $M1 \cdots M2$ do composto **3b**. A área da Superfície de Hirshfeld calculada para o dímero $M1 \cdots M2$ é $390,56 \text{ \AA}^2$. Diminuindo este valor do dobro da área da superfície da molécula central S_{M1} ($406,56 \text{ \AA}^2$) obtemos o valor de $16,00 \text{ \AA}^2$ que dividido por 2 conforme a equação apresentada fornece a área de contato deste dímero, $8,00 \text{ \AA}^2$. Repetindo este mesmo cálculo para cada um dos outros dímeros formados entre $M1$ e M_n têm-se a área de contato dos mesmos. O somatório destes diversos valores é igual a área da superfície de contato da primeira esfera de coordenação do cluster ($197,83 \text{ \AA}^2$). Este valor equivale aproximadamente à 97% da área da superfície de Hirshfeld molecular, uma vez que os 3% representam a área da superfície subestimada pelo cálculo do programa. Para obter a área de contato em porcentagem, dividimos a área da superfície de contato encontrada para o dímero pelo somatório das áreas de contato de todos os dímeros, multiplicando o resultado por 100. Por exemplo, no dímero $M1 \cdots M2$, dividimos o termo $(8,00 \times 100)$ por $197,82$, o que resulta em 4,04%. O somatório dos valores de todos os dímeros resulta em 100%. Para uma melhor visualização deste cálculo, a **Figura 39** representa a superfície mapeada para o dímero $M1 \cdots M2$ do cluster do composto **3b**.

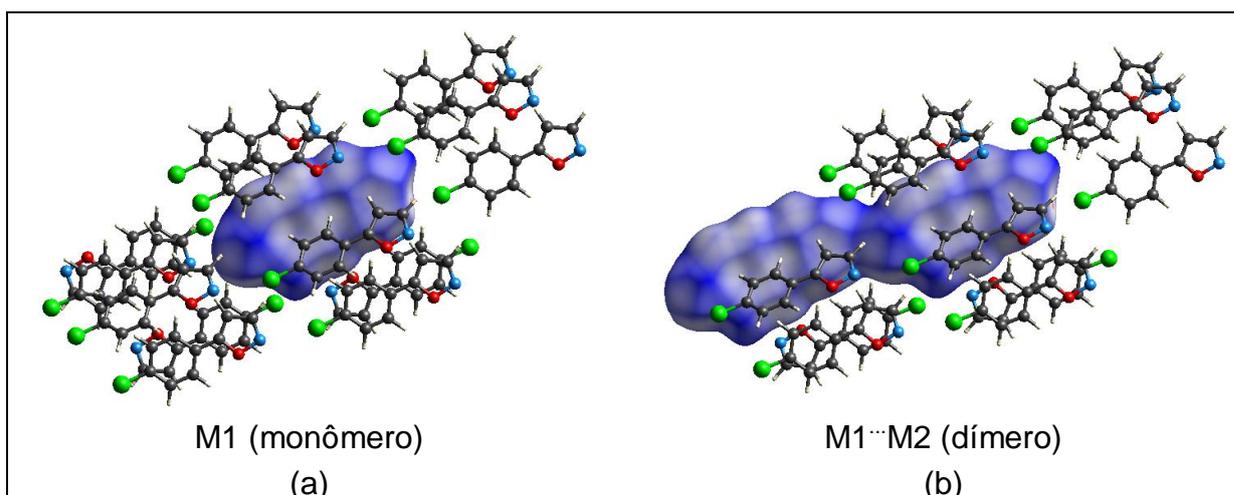


Figura 39. Superfície mapeada para o (a) monômero $M1$ e pra o (b) dímero $M1 \cdots M2$ no cluster de **3b**.

Tabela 22. Área de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação.^a

Dímeros	3b			3c			3d		
	Áreas calculadas			Áreas calculadas			Áreas calculadas		
	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$
M1...M2	390,56	8,00	4,04	390,94	7,96	4,03	409,05	8,54	4,13
M1...M3	372,00	17,28	8,73	372,76	17,05	8,62	390,03	18,06	8,73
M1...M4	386,68	9,94	5,02	389,17	8,85	4,47	409,84	8,15	3,94
M1...M5	390,56	8,00	4,04	390,94	7,96	4,03	409,05	8,54	4,13
M1...M6	372,00	17,28	8,73	372,76	17,05	8,62	390,03	18,06	8,73
M1...M7	386,68	9,94	5,02	389,17	8,85	4,47	409,84	8,15	3,94
M1...M8	352,45	27,06	13,68	351,50	27,68	14,00	366,94	29,60	14,31
M1...M9	397,49	4,54	2,29	397,72	4,57	2,31	417,13	4,51	2,18
M1...M10	352,45	27,06	13,68	351,50	27,68	14,00	366,94	29,60	14,31
M1...M11	397,49	4,54	2,29	397,72	4,57	2,31	417,13	4,51	2,18
M1...M12	330,62	37,97	19,19	330,96	37,95	19,20	349,39	38,38	18,55
M1...M13	372,99	16,79	8,48	375,24	15,81	8,00	395,18	15,48	7,48
M1...M14	388,79	8,88	4,49	386,47	10,20	5,16	402,14	12,00	5,80
M1...M15	405,43	0,56	0,29	403,80	1,53	0,77	419,43	3,35	1,62
$A_{Cluster}$		197,82	100,00		197,69	100,00		206,92	100,00

^a A área da superfície molecular calculada pelo *CrystalExplorer*[®] para **3b** é 203,28 Å, para **3c** é 203,43 Å e para **3d** é 213,07 Å.

Tabela 22. Área de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação (continuação).^a

Dímeros	3e			3f			6		
	Áreas calculadas			Áreas calculadas			Áreas calculadas		
	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}\%$
M1...M2	402,34	8,79	4,30	449,64	7,35	3,24	452,42	9,71	4,21
M1...M3	396,69	11,62	5,68	417,15	23,60	10,42	441,45	15,20	6,58
M1...M4	393,92	13,00	6,35	448,00	8,17	3,61	452,43	9,70	4,21
M1...M5	402,34	8,79	4,30	450,17	7,08	3,13	457,78	7,03	3,05
M1...M6	393,93	13,00	6,35	417,15	23,60	10,42	424,33	23,76	10,29
M1...M7	396,68	11,62	5,68	449,65	7,35	3,24	457,71	7,07	3,06
M1...M8	336,38	41,77	20,42	417,56	23,39	10,32	381,68	45,08	19,53
M1...M9	418,58	0,67	0,33	389,11	37,62	16,60	457,71	7,07	3,06
M1...M10	394,20	12,86	6,29	463,50	0,42	0,19	441,45	15,20	6,58
M1...M11	394,20	12,86	6,29	441,84	11,25	4,97	457,77	7,04	3,05
M1...M12	341,31	39,31	19,21	389,10	37,62	16,61	381,68	45,08	19,53
M1...M13	392,95	13,49	6,59	417,56	23,39	10,32	456,72	7,56	3,28
M1...M14	392,95	13,49	6,59	448,62	7,86	3,47	424,33	23,76	10,29
M1...M15	413,27	3,33	1,63	448,62	7,86	3,47	456,72	7,56	3,28
$A_{Cluster}$		204,57	100,00		226,54	100,00		230,79	100,00

^a A área da superfície molecular calculada pelo *CrystalExplorer*[®] para **3e** é 209,96 Å, para **3f** é 232,17 Å e para **6** é 235,92 Å.

Tabela 22. Área de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação (continuação).^a

Dímeros	9b(A)			9b(B)			9d			9g		
	Áreas calculadas			Áreas calculadas			Áreas calculadas			Áreas calculadas		
	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ %	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ %	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ %	$S_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ (Å ²)	$A_{M1...Mn}$ %
M1...M2	400,90	9,86	5,00	401,47	10,67	5,13	406,18	12,22	5,83	403,83	19,62	9,09
M1...M3	396,06	12,28	6,22	394,84	13,98	6,72	416,47	7,07	3,37	432,83	5,12	2,37
M1...M4	401,48	9,57	4,85	401,75	10,53	5,06	411,88	9,37	4,47	424,26	9,40	4,36
M1...M5	399,76	10,43	5,28	403,49	9,66	4,64	411,43	9,60	4,57	422,53	10,27	4,76
M1...M6	396,06	12,28	6,22	394,84	13,98	6,72	394,59	18,02	8,59	403,37	19,85	9,20
M1...M7	401,48	9,57	4,85	400,9	10,95	5,26	411,88	9,37	4,47	424,26	9,40	4,36
M1...M8	330,15	45,24	22,92	340,21	41,30	19,84	347,29	41,67	19,86	358,94	42,06	19,49
M1...M9	411,44	4,59	2,33	421,89	0,46	0,22	412,82	8,90	4,24	417,94	12,56	5,82
M1...M10	384,11	18,26	9,25	400,62	11,09	5,33	403,53	13,55	6,46	429,47	6,79	3,15
M1...M11	418,82	0,90	0,46	393,08	14,86	7,14	411,25	9,69	4,62	423,63	9,72	4,50
M1...M12	339,72	40,45	20,49	420,99	0,91	0,43	428,14	1,24	0,59	439,32	1,87	0,87
M1...M13	392,67	13,98	7,08	332,1	45,35	21,79	347,29	41,67	19,86	358,94	42,06	19,49
M1...M14	400,64	9,99	5,06	418,83	1,99	0,95	395,16	17,73	8,45	408,27	17,40	8,06
M1...M15	–	–	–	390,66	16,07	7,72	411,25	9,69	4,62	423,63	9,72	4,50
M1...M16	–	–	–	411,18	5,81	2,79	–	–	–	–	–	–
M1...M17	–	–	–	421,77	0,52	0,25	–	–	–	–	–	–
$A_{Cluster}$		197,39	100,00		208,09	100,00		209,76	100,00		215,81	100,00

^a A área da superfície molecular calculada pelo *CrystalExplorer*[®] para **9b(A)** é 210,31 Å, para **9b(B)** é 211,4 Å, para **9d** 215,31 Å e para **9g** é 221,53 Å.

2.7.2. Determinação da face de contato utilizando o TOPOS[®]:

A utilização dos cálculos que utilizam os poliedros de Voronoi-Dirichlet como os gerados no TOPOS[®] também foram adequados para a determinação das áreas de contatos entre as moléculas Mn com a central M1 das estruturas estudadas nesta tese. Isto foi possível porque a estrutura molecular calculada através do TOPOS[®] é constituída de diversos poliedros atômicos e com isso onde for verificado o contato entre as faces (ou arestas) de poliedros indicarão contatos entre átomos (ou contato molécula...molécula).

A partir disso foram calculadas as áreas da face de contato molécula...molécula geradas no TOPOS[®]. O procedimento realizado é uma sequência daquele para gerar o cluster da primeira esfera de coordenação no mesmo programa. Portanto, após gerar o cluster de cada estrutura cristalina, são construídos automaticamente os poliedros de Voronoi-Dirichlet dos átomos constituintes de cada molécula M1 e Mn. Estes poliedros são de igual número à quantidade de átomos presentes na molécula, e com isso foi encontrado 18 poliedros para **3b**, **3c**, **3d**, **9b(A)**, **9b(B)**, **9d** e **9g**, 20 para **3e** e 24 para **3f** e **6**.

O passo seguinte foi gerar a face de contato. Para isso, foram selecionadas as duas moléculas M1 e Mn do dímero desejado e calculado o poliedro de Voronoi-Dirichlet. Este procedimento resultou em diferentes números de PVDs, os quais originaram um número de faces proporcional ao tamanho de cada contato molécula...molécula. A área dessas faces é a área de contato molécula...molécula gerada no TOPOS[®], $F_{M1...Mn}$ (**Tabela 23**). Uma melhor visualização do resultado deste procedimento está representada na **Figura 40** onde foi gerado os PVDs e suas respectivas faces envolvidas no contato molécula...molécula do dímero M1...M2 presente no cluster do composto **3b**

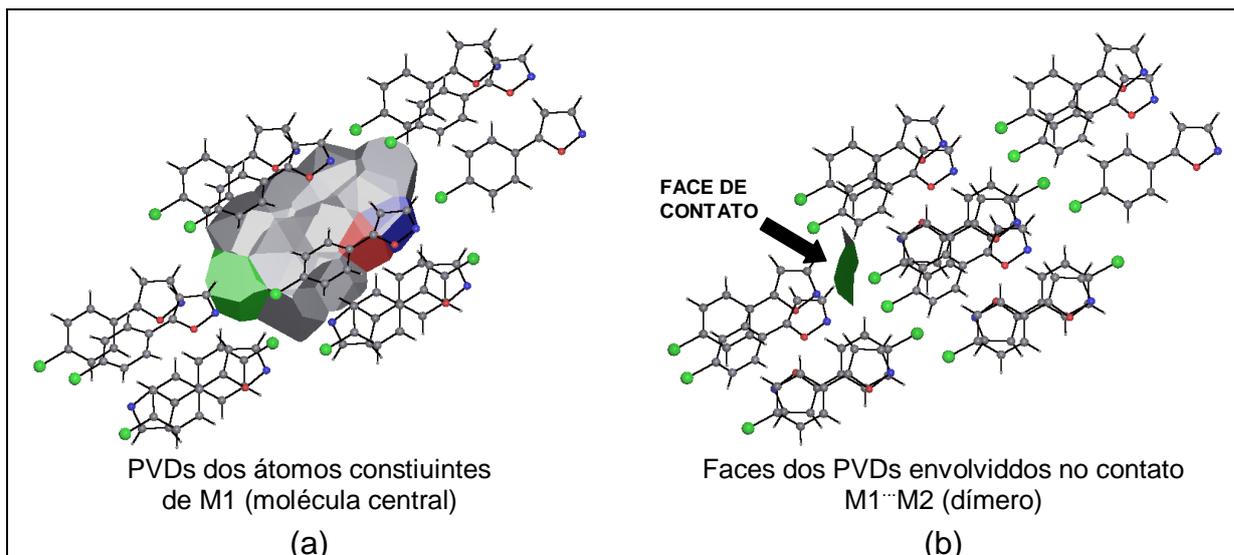


Figura 40. Estão representados: (a) PVDs da molécula central M1 e (b) PVD do dímero M1...M2 selecionado (o que resulta em $F_{M1...Mn}$) no cluster de **3b**.

A partir destes dados foi calculada a porcentagem desta área de contato em relação à área total de faces de contato, $F_{M1...Mn}\%$ (soma dos resultados encontrados em cada dímero). Para isso, foi utilizada a equação:

$$F_{M1...Mn}\% = \frac{F_{M1...Mn}}{\sum_n F_{M1...Mn}} \times 100 \quad (11)$$

Os dados obtidos através da **Eq. 11** para os dímeros M1...Mn dos clusters dos isoxazóis aqui estudados também estão demonstrados na **Tabela 23**. Para a melhor compreensão dos dados apresentados nesta tabela, será apresentado um exemplo de como foi obtido os valores da área da face de contato para o dímero M1...M2 do composto **3b**. A área da face de contato para este dímero encontrada no *TOPOS*[®] ($F_{M1...Mn}$) é $8,55 \text{ \AA}^2$, a qual é fornecida automaticamente pelo programa. Ao dividir este valor pelo somatório das faces de contato de todos os dímeros, e multiplicando o resultado por 100, foi obtida a área de contato em porcentagem ($F_{M1...Mn}\%$). Por exemplo, no dímero M1...M2, dividimos o termo $(8,55 \times 100)$ por 226,91, o que resulta em 3,77%. O somatório dos valores de todos os dímeros resulta em 100%.

Tabela 23. Área da face de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação.

Dímeros	3b		3c		3d	
	Áreas calculadas		Áreas calculadas		Áreas calculadas	
	$F_{M1...Mn}$ (Å ²)	$F_{M1...Mn}$ %	$F_{M1...Mn}$ (Å ²)	$F_{M1...Mn}$ %	$F_{M1...Mn}$ (Å ²)	$F_{M1...Mn}$ %
M1...M2	8,55	3,77	8,23	3,60	3,64	4,13
M1...M3	22,18	9,77	22,98	10,06	10,22	8,73
M1...M4	13,59	5,99	13,00	5,69	5,24	3,94
M1...M5	8,55	3,77	8,23	3,60	3,64	4,13
M1...M6	22,18	9,77	22,98	10,06	10,22	8,73
M1...M7	13,59	5,99	13,00	5,69	5,24	3,94
M1...M8	28,64	12,62	28,94	12,67	12,89	14,31
M1...M9	5,58	2,46	5,69	2,49	2,44	2,18
M1...M10	28,64	12,62	28,94	12,67	12,89	14,31
M1...M11	0,50	0,22	5,69	2,49	2,44	2,18
M1...M12	39,12	17,24	39,77	17,41	17,66	18,55
M1...M13	22,20	9,78	21,56	9,44	9,27	7,48
M1...M14	13,59	5,99	9,43	4,13	4,22	5,80
M1...M15	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a
<i>Total</i>	<i>226,91</i>	<i>100,00</i>	<i>228,44</i>	<i>100,00</i>	<i>238,06</i>	<i>100,00</i>

^a O dímero M1...M15 não foi observado na primeira esfera de coordenação calculada pelo pacote de programas *TOPOS*[®] (em relação ao *CrystalExplorer*[®]).

Tabela 23. Área da face de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação (continuação).

Dímeros	3e		3f		6	
	Áreas calculadas		Áreas calculadas		Áreas calculadas	
	$F_{M1...Mn} (\text{Å}^2)$	$F_{M1...Mn} \%$	$F_{M1...Mn} (\text{Å}^2)$	$F_{M1...Mn} \%$	$F_{M1...Mn} (\text{Å}^2)$	$F_{M1...Mn} \%$
M1··M2	10,52	4,54	9,78	3,76	10,50	4,05
M1··M3	15,93	6,87	28,52	10,96	25,99	10,02
M1··M4	16,87	7,28	11,60	4,46	10,50	4,05
M1··M5	10,52	4,54	8,66	3,33	8,43	3,25
M1··M6	16,87	7,28	28,52	10,96	18,95	7,30
M1··M7	15,93	6,87	9,78	3,76	8,29	3,20
M1··M8	43,42	18,73	25,94	9,97	44,14	17,01
M1··M9	1,31	0,57	38,40	14,76	8,29	3,20
M1··M10	13,81	5,96	1,38	0,53	25,99	10,02
M1··M11	13,81	5,96	14,26	5,48	8,43	3,25
M1··M12	37,77	16,29	38,40	14,76	44,14	17,01
M1··M13	15,70	6,77	25,94	9,97	13,43	5,18
M1··M14	15,70	6,77	9,52	3,66	18,95	7,30
M1··M15	3,64	1,57	9,52	3,66	13,43	5,18
<i>Total</i>	<i>231,8</i>	<i>100,00</i>	<i>260,22</i>	<i>100,00</i>	<i>259,46</i>	<i>100,00</i>

Tabela 23. Área da face de contato entre a molécula central e as que constituem a primeira esfera de coordenação (continuação).

Dímeros	9b(A)		9b(B)		9d		9g	
	Áreas calculadas		Áreas calculadas		Áreas calculadas		Áreas calculadas	
	$F_{M1...Mn} (\text{Å}^2)$	$F_{M1...Mn} \%$						
M1...M2	13,45	5,90	14,28	6,24	11,74	5,02	20,92	8,70
M1...M3	13,69	6,00	15,64	6,84	16,54	7,07	5,38	2,24
M1...M4	13,01	5,70	12,13	5,30	10,74	4,59	11,04	4,59
M1...M5	12,13	5,32	13,01	5,69	10,48	4,48	11,93	4,96
M1...M6	13,69	6,00	15,64	6,84	21,16	9,05	22,68	9,43
M1...M7	14,28	6,26	13,45	5,88	10,74	4,59	11,04	4,59
M1...M8	49,50	21,70	39,61	17,31	42,41	18,13	43,15	17,95
M1...M9	6,68	2,93	— ^a	— ^a	15,64	6,69	17,26	7,18
M1...M10	16,30	7,15	11,45	5,00	6,99	2,99	9,86	4,10
M1...M11	2,04	0,89	19,33	8,45	11,31	4,83	11,04	4,59
M1...M12	40,75	17,87	1,97	0,86	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c
M1...M13	19,14	8,39	49,29	21,54	42,41	18,13	43,15	17,95
M1...M14	11,45	5,02	2,04	0,89	22,46	9,60	21,92	9,12
M1...M15	1,97	0,86	14,27	6,24	11,31	4,83	11,04	4,59
M1...M16	—	—	6,68	2,92	—	—	—	—
M1...M17	—	—	— ^b	— ^b	—	—	—	—
<i>Total</i>	<i>228,08</i>	<i>100,00</i>	<i>228,79</i>	<i>100,00</i>	<i>233,93</i>	<i>100,00</i>	<i>240,41</i>	<i>100,00</i>

^a O dímero M1...M9 não foi observado na primeira esfera de coordenação calculada pelo pacote de programas TOPOS[®] (em relação ao CrystalExplorer[®]).

^b O dímero M1...M17 não foi observado na primeira esfera de coordenação calculada pelo pacote de programas TOPOS[®] (em relação ao CrystalExplorer[®]).

^c O dímero M1...M12 não foi observado na primeira esfera de coordenação calculada pelo pacote de programas TOPOS[®] (em relação ao CrystalExplorer[®]).

Os dados de área de contato apresentados na **Tabela 22** (*CrystalExplorer*[®]) e **Tabela 23** (*TOPOS*[®]) permitem realizar uma análise pontual dos dímeros presentes na primeira esfera de coordenação de cada estrutura.

Nos dois métodos foi identificada uma organização simétrica de algumas moléculas em torno da M1. Estas moléculas Mn associadas a M1, com áreas de contato específicas, resultam em pares simétricos. Exemplos desta ocorrência são os pares M2/M5, M3/M6, M4/M7, M8/M10 e M9/M11 (**3b**, **3c** e **3d**); M3/M6 e M4/M7 (**9b(A)**); M3/M6 (**9b(B)**); M2/M5, M3/M7, M4/M6, M10/M11 e M13/M14 (**3e**); M2/M7, M3/M6, M8/M13, M9/M12 e M14/M15 (**3f**); M2/M4, M3/M10, M5/M11, M6/M14, M7/M9, M8/M12 e M13/M15 (**6**); M8/M13 e M11/M15 (**9c**), e M4/M7, M8/M13 e M11/M15 (**9d**). Além disso, foi possível observar que a maior presença de pares simétricos ocorreu no cluster da primeira esfera de coordenação do composto **6** (7 pares). Isto pode estar relacionado com a simetria do cristal já que a estrutura **6** é a única que pertence ao sistema cristalino ortorrômbico (alta simetria). Seguindo esta análise nos outros clusters, foi observado que as estruturas pertencentes ao sistema cristalino monoclinico (**3b**, **3c**, **3d**, **3e** e **3f**) apresentaram 5 pares simétricos, e as estruturas do sistema cristalino triclinico (**9b(A)**, **9b(B)**, **9c** e **9d**) apresentaram números de pares variados.

A análise dos dímeros constituintes da primeira esfera de coordenação de cada composto também tem por objetivo validar as considerações realizadas por Blatov e colaboradores [12]. Estes autores observaram que a magnitude do ângulo sólido, uma área relacionada com determinada face de um PMVD, mantém uma relação linear com a força de interação. Esta afirmativa poderia ser estendida no sentido de que “quanto maior a área de contato (calculado no *CrystalExplorer*[®]), maior é a força de contato molécula...molécula”. Diante disso, foi possível observar que os dímeros M1...M8, M1...M10 e M1...M12 dos isoxazóis **3b**, **3c** e **3d** apresentaram as maiores áreas de contato molécula...molécula, e valores consideráveis também apresentaram os dímeros M1...M3, M1...M6 e M1...M13. No composto **3e**, grandes áreas de contato foram encontradas entre as moléculas dos dímeros M1...M8 e M1...M12, enquanto que os outros dímeros apresentaram áreas de contato entre as moléculas similares. Para o cluster **3f**, as maiores áreas de contato foram encontradas nos dímeros M1...M9 e M1...M12, seguido dos dímeros M1...M3, M1...M6, M1...M8, e M1...M13. No composto **6** os maiores valores também

foram encontrados nos dímeros M1···M8 e M1···M12 seguido dos dímeros M1···M6 e M1···M14. No cluster formado pela **9a(A)** as maiores áreas estão nos dímeros M1···M8 e M1···M12. Já para a **9a(B)** os maiores valores estão em M1···M8 e M1···M13. Os isoxazóis halogenados **9d** e **9g** apresentaram as maiores áreas de contato entre as moléculas dos dímeros M1···M8 e M1···M13 seguido dos dímeros M1···M6 e M1···M14. Ainda, em **9g**, o dímero M1···M2 também deve ser destacado pela sua área de contato. Portanto, é esperado que as maiores forças de contato molécula···molécula estejam presentes nestes dímeros.

No entanto, a partir de uma análise detalhada de outros dímeros presentes nesta tese, ficou evidente que as considerações de Blatov e colaboradores não podem ser generalizadas. Uma das evidências é que alguns dímeros que foram encontrados através do *CrystalExplorer*[®] (com área de contato percentual baixa) não apareceram no cluster gerado automaticamente pelo *TOPOS*[®]: M1···M15 em **3b**, **3c** e **3d**, M1···M9 e M1···M17 em **9b(B)**, M1···M12 em **9d** e **9g**. A outra evidência foi a dúvida gerada durante a análise dos dímeros M1···M9 e M1···M15 em **3e**, M1···M10 em **3f**, M1···M11 em **9b(A)**, M1···M12 e M1···M14 em **9b(B)**, em que ficou explícito que a área de contato não pode ser um critério exclusivo para escolher quais moléculas pertencem à primeira esfera de coordenação de uma estrutura. Estes dímeros apresentaram pequenas áreas percentuais nos cálculos realizados tanto no *TOPOS*[®] quanto no *CrystalExplorer*[®], e com isso foi esperado que eles também não deveriam estar presentes em seus respectivos clusters, considerando a ocorrência em **3b**, **3c**, **3d**, **9b(B)**, **9d** e **9g**, o que não se confirmou.

Portanto, a determinação das moléculas pertencentes a um cluster que tenha por base unicamente os valores de áreas de contato podem gerar equívocos. Para evitar esse tipo de ocorrência e para acrescentar mais informações no sentido de melhorar a caracterização dos clusters das estruturas presentes nesta tese, serão realizados posteriormente cálculos de energias entre as moléculas dos dímeros.

2.7.3. Correlação dos dados encontrados para as áreas de contato através do *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®]

Antes de prosseguir com as investigações desta tese, é necessário escolher os dados de qual dos dois métodos que será utilizado para calcular a área de contato entre as moléculas dos dímeros M1...Mn: a área da superfície de contato calculada a partir de dados obtidos no *CrystalExplorer*[®] ($A_{M1...Mn}\%$) ou a área da face de contato calculada a partir de dados obtidos no *TOPOS*[®] ($F_{M1...Mn}\%$). Para isso, os resultados gerados através destes dois métodos de cálculo completamente diferentes, mas ambos obtidos a partir dos mesmos dados da difratometria de raios-x, foram correlacionados e o resultado está demonstrado na **Figura 41**. A partir da análise deste gráfico foi observado que a correlação entre $A_{M1...Mn}\%$ e $F_{M1...Mn}\%$ está refletida em uma alta linearidade, $r = 0,976$ ($R^2 = 0,952$). Ainda, pode-se observar que os pontos estão aglomerados basicamente em duas áreas distintas, uma relacionada a valores altos e outra de valores baixos, os quais representam a porcentagem da área de contato dos inúmeros dímeros em relação a superfície total considerada, em cada metodologia de cálculo.

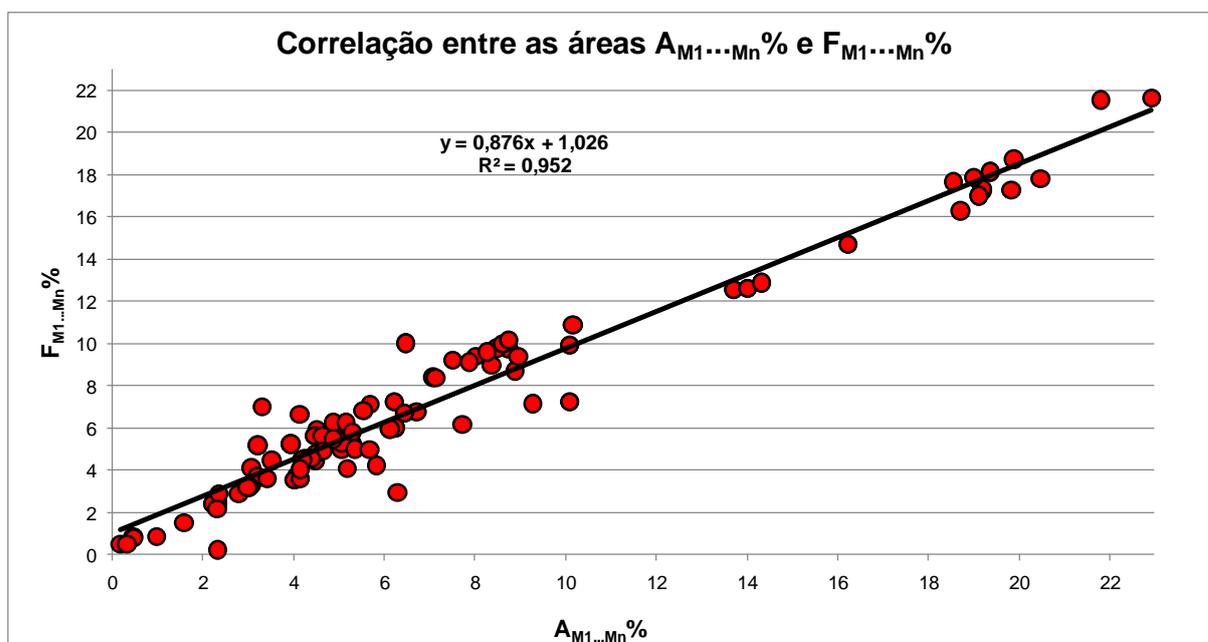


Figura 41. Correlação entre as áreas de contato entre M1 e Mn, calculadas no *CrystalExplorer*[®] ($A_{M1...Mn}\%$) e *TOPOS*[®] ($F_{M1...Mn}\%$).

A obtenção dessas informações contribuiu para confirmar principalmente a estrutura do cluster a partir da compreensão das áreas de contato de cada dímero, e para que, nesta tese, sejam selecionados os cálculos obtidos através do *CrystalExplorer*[®], uma vez que nesse método foi realizado uma análise criteriosa molécula a molécula para identificar as n moléculas constituintes do cluster de cada estrutura, e também porque foi a partir do *CrystalExplorer*[®] que foram obtidos NCM igual a 14 para praticamente todas as estruturas. Conforme mencionado anteriormente, este valor foi relatado na literatura como de maior ocorrência para compostos orgânicos [12].

2.8. Determinação da energia entre as moléculas da primeira esfera de coordenação

Em um cluster estão presentes diversas forças intermoleculares originadas do contato não reativo entre duas moléculas. Estas mesmas forças, que fazem com que uma molécula passe a influenciar o comportamento de outra molécula nas suas proximidades, possuem contribuições energéticas relacionada à estabilidade total do cluster. Como é esperado, um dímero deve ser mais estável do que um monômero, um tetrâmero mais estável do que um par de dímeros e assim por diante, caso contrário as espécies moleculares seriam preferidas às espécies supramoleculares. Portanto, com a necessidade de uma maior quantificação e compreensão da energia presente entre os dímeros e das possíveis interações existentes entre as moléculas constituintes dos mesmos e para corroborar com os resultados de áreas de superfície obtidas até o momento, cálculos envolvendo as estruturas na forma de monômeros e de dímeros foram realizados. A partir disso, considerando o grande dilema dos químicos teóricos – custo computacional *versus* precisão dos dados obtidos – e que os sistemas em estudo são grandes levando em conta os recursos computacionais disponíveis em nosso laboratório, para os cálculos realizados nesta tese foram escolhidos método e base que trouxeram significativas respostas aos nossos problemas em estudos anteriores [137]. Com isso, para a obtenção das energias das interações intermoleculares, o nível de teoria empregado foi o DFT B97D associado com as bases de Dunning cc-pVTZ + cc-pVTZ-PP. O conjunto de

bases cc-pVTZ-PP foi empregado para o átomo de iodo, e para todos os outros átomos foi empregado a cc-pVTZ. Este conjunto de bases foi escolhido a partir dos trabalhos de Riley e colaboradores [86, 138] que concluíram que o conjunto de bases cc-pVTZ é o que melhor descreve os diferentes tipos de interações intermoleculares, inclusive as interações mistas. A fim de minimizar os erros de superposição de base, BSSE (do inglês, *Basis Set Superposition Error*) o método *counterpoise* de Boys e Bernardi foi aplicado [139]. Estes cálculos teóricos de valores de energias foram obtidos utilizando o programa *Gaussian 09* [134].

Sabendo que é possível analisar uma estrutura cristalina através dos valores de energia envolvida entre a molécula central e o seu meio envolvente (primeira esfera de coordenação), inicialmente foram realizados cálculos de energia a partir dos parâmetros geométricos obtidos na difratometria de Raios-X dos compostos **3b-f**, **6** e **9b,d,g** (*single point*). Com isso, foram obtidas as energias dos monômeros (E_{M1}) e dos dímeros ($E_{M1\dots Mn}$, formados por combinações entre duas moléculas vizinhas). Com estes valores obtidos, a energia de contato entre as moléculas ($\Delta E_{M1\dots Mn}$) foi calculada como a diferença entre a energia encontrada para o monômero (menor energia) e a do dímero, conforme a **Eq. 12**. O percentual energético ($\Delta E_{M1\dots Mn}\%$) de cada um desses dímeros em relação à energia total do cluster é dado pela **Eq. 13**. Por sua vez, a energia total do cluster ($\Delta E_{\text{Cluster}}$) foi obtida através do somatório da energia de contato presente em todos os dímeros (**Eq. 14**).

$$\Delta E_{M1\dots Mn} = E_{M1\dots Mn} - 2 \times E_{M1} \quad (12)$$

$$\Delta E_{M1\dots Mn}\% = \frac{\Delta E_{M1\dots Mn}}{\sum_n \Delta E_{M1\dots Mn}} \times 100 \quad (13)$$

$$\Delta E_{\text{Cluster}} = \sum_n \Delta E_{M1\dots Mn} \quad (14)$$

Os cálculos foram realizados para cada um dos pares de moléculas $M1\dots Mn$ com o objetivo encontrar a energia de contato existente entre estas moléculas, e desta forma, as possíveis energias de interação dos dímeros. As energias envolvidas no contato molécula...molécula (ΔE) dos compostos estão demonstradas na **Tabela 24**.

Tabela 24. Energia de contato dos dímeros M1...Mn da primeira esfera de coordenação dos isoxazóis.

Dímeros	3b		3c		3d		3e		3f	
	Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada	
	$\Delta E_{M1...Mn}^a$	$\Delta E_{M1...Mn} \%^b$								
M1...M2	-0,82	1,94	-1,37	2,92	-2,52	4,75	-2,20	4,10	-1,08	1,88
M1...M3	-4,97	11,73	-5,34	11,39	-5,59	10,52	-4,41	8,22	-6,46	11,27
M1...M4	-1,55	3,66	-1,61	3,42	-1,76	3,31	-4,00	7,47	-1,29	2,25
M1...M5	-0,81	1,92	-1,36	2,91	-2,51	4,73	-2,20	4,10	-3,33	5,81
M1...M6	-4,96	11,71	-5,34	11,38	-5,58	10,50	-3,99	7,44	-6,46	11,27
M1...M7	-1,55	3,66	-1,61	3,42	-1,76	3,31	-4,39	8,19	-1,08	1,88
M1...M8	-5,48	12,93	-5,95	12,69	-6,55	12,31	-9,49	17,70	-6,40	11,17
M1...M9	-0,89	2,09	-1,11	2,37	-1,29	2,42	-0,58	1,09	-9,82	17,13
M1...M10	-5,45	12,86	-5,96	12,70	-6,57	12,35	-3,32	6,19	-0,20	0,35
M1...M11	-0,91	2,15	-1,11	2,36	-1,27	2,38	-3,32	6,19	-1,77	3,10
M1...M12	-7,76	18,30	-8,42	17,95	-8,88	16,70	-8,01	14,93	-9,83	17,15
M1...M13	-5,23	12,35	-5,05	10,77	-5,15	9,69	-2,93	5,46	-6,41	11,19
M1...M14	-1,57	3,72	-2,09	4,46	-2,67	5,02	-2,93	5,46	-1,59	2,78
M1...M15	-0,41	0,97	-0,59	1,25	-1,07	2,02	-1,86	3,47	-1,59	2,78
$\Delta E_{Cluster}$	-42,37	100,00	-46,91	100,00	-53,19	100,00	-53,62	100,00	-57,31	100,00

^a Energia de contato dada em kcal mol⁻¹.

^b Energia de contato dada em porcentagem (%).

Tabela 24. Energia de contato dos dímeros M1...Mn da primeira esfera de coordenação dos isoxazóis (continuação).

Dímeros	6		9b(A)		9b(A)		9d		9g	
	Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada		Energia calculada	
	$\Delta E_{M1...Mn}^a$	$\Delta E_{M1...Mn}^{\%b}$								
M1...M2	-1,62	2,68	-1,53	3,68	-2,68	5,38	-2,48	5,89	-4,22	9,20
M1...M3	-4,60	7,58	-1,97	4,73	-1,83	3,68	-1,04	2,48	-0,50	1,08
M1...M4	-1,62	2,68	-2,65	6,37	-3,56	7,15	-1,13	2,69	-1,67	3,63
M1...M5	-3,45	5,69	-2,43	5,84	-3,78	7,59	-3,52	8,37	-3,85	8,38
M1...M6	-7,39	12,19	-1,97	4,73	-1,83	3,68	-4,52	10,75	-4,25	9,26
M1...M7	-3,61	5,96	-1,48	3,56	-2,73	5,48	-1,11	2,63	-1,66	3,61
M1...M8	-8,13	13,42	-10,76	25,86	-8,59	17,25	-8,16	19,41	-8,61	18,76
M1...M9	-3,61	5,96	-0,33	0,79	-1,16	2,33	-1,81	4,30	-2,97	6,48
M1...M10	-4,60	7,58	-3,38	8,12	-2,51	5,04	-2,26	5,37	-1,10	2,39
M1...M11	-3,45	5,69	-0,13	0,31	-3,12	6,27	-1,45	3,45	-1,29	2,82
M1...M12	-8,13	13,42	-9,19	22,09	-0,79	1,59	-0,61	1,46	-1,00	2,17
M1...M13	-1,51	2,49	-4,44	10,67	-10,47	21,03	-8,12	19,32	-8,61	18,76
M1...M14	-7,39	12,19	-1,35	3,24	-1,25	2,51	-4,41	10,50	-4,89	10,65
M1...M15	-1,51	2,49	–	–	-3,16	6,35	-1,42	3,39	-1,28	2,80
M1...M16	–	–	–	–	-1,54	3,09	–	–	–	–
M1...M17	–	–	–	–	-0,79	1,59	–	–	–	–
$\Delta E_{Cluster}$	-60,62	100	-41,61	100,00	-49,80	100,00	-42,05	100,00	-45,88	100,00

^a Energia de contato dada em kcal mol⁻¹.

^b Energia de contato dada em porcentagem (%).

Uma análise inicial demonstra que todos estes dímeros constituintes da primeira esfera de coordenação possuem energia de atração significativa. Nos compostos **3b**, **3c** e **3d**, os dímeros que apresentaram maior energia de estabilização foram M1...M8, M1...M10 e M1...M12. Valores consideráveis também apresentaram os dímeros M1...M3, M1...M6 e M1...M13, enquanto que os dímeros M1...M9, M1...M11 e M1...M15 parecem estar conectados por interações pouco atrativas. No composto **3e**, os dímeros possuindo as maiores energias de contato molécula...molécula são M1...M8 e M1...M12, inferindo que as interações mais fortes no cluster ocorrem entre estas moléculas. Os outros dímeros apresentaram valores de energia similares. Já no composto **3f**, os dímeros que se destacam pela sua energia de estabilização são M1...M9 e M1...M12, seguidos de M1...M3, M1...M6, M1...M8 e M1...M13. No composto **6** os maiores valores também foram encontrados nos dímeros M1...M8 e M1...M12 seguido dos dímeros M1...M6 e M1...M14. O isoxazol halogenado **9b**, representado pelos clusters **9b(A)** e **9b(B)**, apresentaram particularidades. O **9b(A)** apresentou como dímeros de maior energia de estabilização M1...M8 e M1...M12, seguido pelo M1...M13. Já para a **9b(B)** os dímeros de maiores energias são M1...M8 e M1...M13, seguido de M1...M4 e M1...M5. Os outros dois clusters de isoxazóis halogenados, **9d** e **9g**, apresentaram os maiores valores de energia de contato molécula...molécula para os dímeros M1...M8 e M1...M13, seguido dos dímeros M1...M6 e M1...M14 com valores também consideráveis. Em **9g** o dímero M1...M2 apresentou energia semelhante a destes últimos destacados.

A partir destes dados, juntamente com os obtidos para áreas de contato, podemos perceber que parece existir uma relação no sentido de “quanto maior a área de contato, maior a energia da força de interação envolvida” em cada dímero, conforme a idéia de Blatov e colaboradores [12]. Complementando este estudo e verificando esta afirmação, foi realizada uma correlação entre área de contato e energia de contato ($A_{M1...Mn}\%$ x $\Delta E_{M1...Mn}\%$) para todos os dímeros presentes no cluster da primeira esfera de coordenação das estruturas desta tese, onde foi obtida uma correlação com uma boa linearidade, $r = 0,946$ ($R^2 = 0,895$) (**Figura 42**).

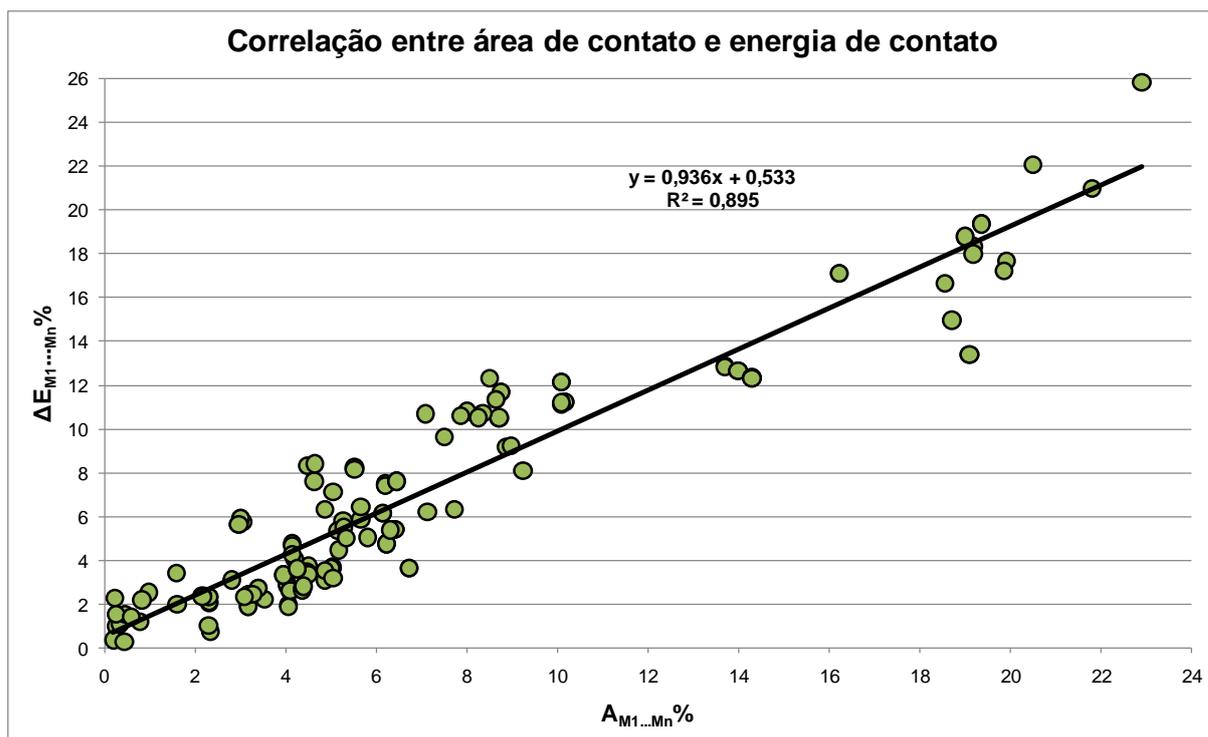


Figura 42. Correlação entre a área de contato e energia de contato nos dímeros M1...Mn constituintes dos clusters em estudo M1 e Mn.

É notável que para uma correlação linear perfeita, a relação $A_{M1...Mn} \% \times \Delta E_{M1...Mn} \%$ teria que ser formada por valores de superfície e energia de contato idênticos, ou seja as regiões teriam que se comportar de maneira homogênea.

Com isso foi percebido que as maiores energias foram encontradas nos dímeros que apresentaram maiores áreas de contato molécula...molécula (e menores energias envolvida em menores áreas). Estes dímeros de maiores valores de energia e área de contato são todos constituídos pelo “empilhamento” de moléculas: M1...M8, M1...M10 e M1...12 em **3b**, **3c** e **3d**; M1...M8 e M1...M13 em **9b(B)**, **9d** e **9g**; M1...M8, M1...M12 em **9b(A)** e **3e**; M1...M8, M1...M9 e M1...M12 em **3f**; e M1...M6, M1...M8, M1...12 e M1...M14 em **6**.

Entretanto, deve ser considerado que alguns valores estejam influenciando negativamente na linearidade destes dados como a presença de dímeros contendo energias proporcionalmente maiores do que as esperadas para sua área de contato, ou ainda, áreas de contato muito grandes para uma pequena quantidade de energia. Exemplos, entre outros, foram visualizados nos dímeros M1...M2 para o primeiro caso e M1...M10 para o segundo caso, nos compostos **3b**, **3c** e **3d**. Outras influências também podem ser resultantes das observações em que: (i) os dímeros

M1···M15 em **3b**, **3c** e **3d**, M1···M9 e M1···M17 em **9b(B)**, M1···M12 em **9d** e **9g** são aqueles que apresentam energia atrativa entre as moléculas, mas não apareceram na geração do cluster através do *TOPOS*[®], mesmo estando presentes no cluster gerado pelo *CrystalExplorer*[®]; (ii) considerando os valores observados no item anterior, seria esperado que alguns dímeros não aparecessem nos clusters porque também apresentaram áreas de contato muito pequenas, mesmo tendo uma pequena energia atrativa. Estes dímeros são M1···M9 e M1···M15 em **3e**, M1···M10 em **3f**, M1···M11 em **9b(A)**, M1···M12 e M1···M14 em **9b(B)**.

Estas observações demonstram que as moléculas pertencentes à primeira esfera de coordenação sempre apresentam a formação de dímeros com energias atrativas e, conseqüentemente, por pelo menos uma pequena área de contato. Entretanto, conforme já foi mencionado nesta tese, somente o critério com base na área de contato não é suficiente para determinar a presença de uma molécula em um cluster, mas sim, adicionalmente devem ser considerados e calculados valores energéticos.

2.9. Cooperatividade e complementaridade estrutural no cluster

Até este ponto da tese, podemos observar que os cristais são resultados de uma complexa rede de contatos entre moléculas, e com isso é esperado que os clusters pertencentes a estes cristais sejam resultados de um complexo jogo entre interações atrativas e repulsivas. Na tentativa de encontrar uma justificativa para determinada estrutura ou estabilidade energética dos clusters, podemos analisar as interações de natureza atrativas buscando compreender como elas competem entre si e, desta forma, determinam as relativas disposições das moléculas no cristal. Por sua vez, os fatores repulsivos também acabam por ser considerados, pois eles sempre estão presentes a curtas distâncias entre as moléculas vizinhas. Tal análise que considera os fatores energéticos atrativos vem sendo realizada nesta tese, mas este jogo entre contatos intermoleculares atrativos e repulsivos, em outras palavras, a complementariedade estrutural existente nos clusters precisam ser mais bem visualizadas. Isto se faz necessário porque a estabilização adicional

adquirida pelas estruturas supramoleculares é resultante do efeito cooperativo das interações intermoleculares, e a energia da cooperatividade é essencial para a auto-organização destas estruturas.

A “cooperatividade” é um efeito de polarização que é induzida por uma ligação intermolecular sobre a densidade eletrônica de duas ou mais moléculas em contato. É importante ressaltar que se existe contato com mais de uma molécula, o segundo contato já é realizado sob efeito da molécula polarizada, e isto irá fazer com que algumas propriedades sejam diferentes daquelas observada em uma molécula isolada. Portanto, o efeito cooperativo é esperado nos clusters em estudo devido ao fato de que nas superfícies das moléculas não existe uma distribuição energética homogênea, assim como, as áreas de contato não são distribuídas de maneira homogênea, mas sim uma distribuição heterogênea. Uma representação destas distribuições energéticas (homogênea e heterogênea) para uma molécula hipotética M1 é dado na **Figura 43**. A situação hipotética, onde M1 está com a energia distribuída de maneira homogênea ao longo de sua superfície, é visualizada na **Figura 43(a)**, enquanto que a **Figura 43(b)** representa uma situação mais próxima da realidade das moléculas orgânicas, as quais contêm densidades de carga distribuídas de maneira distinta ao longo da sua superfície.



Figura 43. Ilustração de uma molécula hipotética M1 contendo em sua superfície energia de interação distribuída de maneira: (a) homogênea, e (b) heterogênea.

Caso fosse considerada a situação hipotética “homogênea”, para cada uma das moléculas centrais M1 dos clusters estudados nesta tese, restaria saber o quanto de energia estaria distribuída em cada região, ou seja, a energia de interação do contato molécula...molécula. A solução para esta necessidade foi encontrada aplicando a relação $\Delta E_{\text{Cluster}}/A_{\text{cluster}}$, a partir dos valores totais de energia e superfície

de cada cluster. Com isso, esta relação proporcionou um valor médio da distribuição energética equivalente a cada unidade de área. Na **Tabela 25** está a aplicação desta situação hipotética nos clusters desta tese, onde é possível observar para o cluster da estrutura **3b**, como exemplo, um valor de $-0,214 \text{ kcal mol}^{-1}/\text{Å}^2$. Este valor significa que há uma ocorrência hipotética de $-0,214 \text{ Kcal mol}^{-1}$ de energia por unidade de área (1 Å^2).

Tabela 25. Energia média de estabilização em uma superfície homogênea hipotética de uma molécula.

Estrutura	$\Delta E_{\text{Cluster}}$ (kcal mol^{-1}) ^b	A_{cluster} (Å^2) ^b	$\Delta E_{\text{Cluster}}/A_{\text{cluster}}$ $\text{kcal mol}^{-1}/\text{Å}^2$
3b	-42,37	197,82	-0,214
3c	-46,91	197,69	-0,237
3d	-53,19	206,92	-0,257
3e	-53,62	204,57	-0,262
3f	-57,31	226,54	-0,253
6	-60,62	230,79	-0,263
9b(A)	-41,61	197,39	-0,211
9b(B)	-49,80	208,09	-0,239
9d	-42,05	209,76	-0,200
9g	-45,88	215,81	-0,213

^b Valores previamente calculados nesta tese.

Os valores de $\Delta E_{\text{Cluster}}/A_{\text{cluster}}$ obtidos na **Tabela 25** não são o que realmente é observado nas estruturas de moléculas orgânicas, pois é uma situação hipotética. Entretanto, agora é necessário considerar a situação que ocorre quando usamos sistemas reais como modelos, ou seja, as moléculas que constituem os clusters em estudo. Estas moléculas estão distribuídas espacialmente no cluster a partir de uma auto-organização que é resultado do efeito cooperativo entre os diversos contatos intermoleculares presentes. A partir disto é esperado que surjam propriedades múltiplas (ou também, propriedades emergentes) entre as moléculas interconectadas, diferente do que é observado quando consideramos a molécula isolada. Embora os cálculos teóricos de energia para dímeros isolados não evidenciem a influência da polarização induzida por outras moléculas do ambiente cristalino, há uma tendência de que as regiões de potencial eletrostático positivo sejam atraídas para complementar as regiões negativas das moléculas adjacentes. Este efeito, observado em modelos reais, pode ser chamado de “complementaridade estrutural” e sua origem está na polarização que a formação de uma interação

intermolecular, ou até mesmo a aproximação de outra molécula, induz na densidade eletrônica das moléculas vizinhas. Portanto, quando a molécula apresentar mais de uma molécula vizinha (ou mais de uma interação), a segunda já está sob efeito da molécula polarizada. A partir disso, é esperado que esta complementaridade estrutural esteja presente em todas as moléculas do cluster.

A relevância deste efeito é claramente observada na **Figura 44**, onde é demonstrado o mapa de potencial eletrostático molecular da camada central do cluster formado pela primeira esfera de coordenação dos isoxazóis **3b-f, 6** e **9b,d,g**. Analisando as moléculas de maneira individual, é possível observar a distribuição energética ocorrendo de maneira heterogênea ao longo das diferentes regiões da superfície. Esta distribuição heterogênea de densidade eletrônica na molécula é resultado de diferentes fatores estruturais de cada átomo constituinte, como o seu tamanho e a sua eletronegatividade. Fatores estes que resultam no surgimento de ligações interatômicas polarizadas e também no favorecimento da ressonância eletrônica ao longo da molécula (ou regiões). A emergência de todos estes resultados ocorrendo simultaneamente é o surgimento de regiões de potencial eletrostático negativo e regiões de potencial eletrostático positivo ao longo da superfície molecular, o que irá desencadear na polarização de moléculas vizinhas. Esta ocorrência pode ser visualizada através das visualizações A e B da camada central dos clusters (**Figuras 44, 45** e **46**), onde está demonstrado o mapa de potencial eletrostático construído com uma isodensidade igual a 0,001 (mesmo tamanho ao da superfície de Van der Waals) para os dois “lados” de cada camada. A partir delas é possível observar que cada uma das moléculas constituintes da camada central apresentam superfícies com gradientes de cores diferentes e, quando é considerado apenas a molécula central M1, há uma nítida diferença em sua superfície comparada com a que foi calculada para a molécula sozinha (**Figura 27**, anteriormente demonstrada), demonstrando o efeito de polarização imposta principalmente à molécula M1 que está cercada de várias outras moléculas. O nível teórico utilizado na geração destes mapas de potencial eletrostático molecular da camada central do cluster foi o DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP.

Com a necessidade de aperfeiçoar esta demonstração da complementaridade existente nas estruturas da camada central, foi construído um outro mapa de potencial eletrostático onde a isodensidade utilizada foi igual a 0,01 (visualização C

e D). Aqui também fica evidente, através da variação no gradiente de cores das superfícies, o efeito da polarização eletrônica sobre todas as moléculas da camada central. Existe uma tendência da aproximação de regiões com deficiência eletrônica com regiões excedente de densidade eletrônica, muitas vezes transmitindo parte desta densidade para a molécula vizinha. Estas diferentes polarizações eletrônicas observadas nas superfícies demonstra que as estruturas estão submetidas a diferentes contatos intermoleculares (e interações intermoleculares). Analisando como exemplo a camada do **3b** e retomando o que já foi visto em termos de dímeros, é possível observar que como os dímeros que constituem as camadas superior e inferior em relação à M1 apresentam diferentes tipos de contatos intermoleculares, existirá diferenças nos dois lados do mapeamento destas superfícies. Ao comparar esta estrutura da **3b** com a do seu composto halogenado **9d** observamos que o gradiente de cores nesta última praticamente não varia em relação à primeira, isto é devido ao fato que a **9d** apresenta os mesmos contatos interligando as camadas superior e inferior em relação a M1.

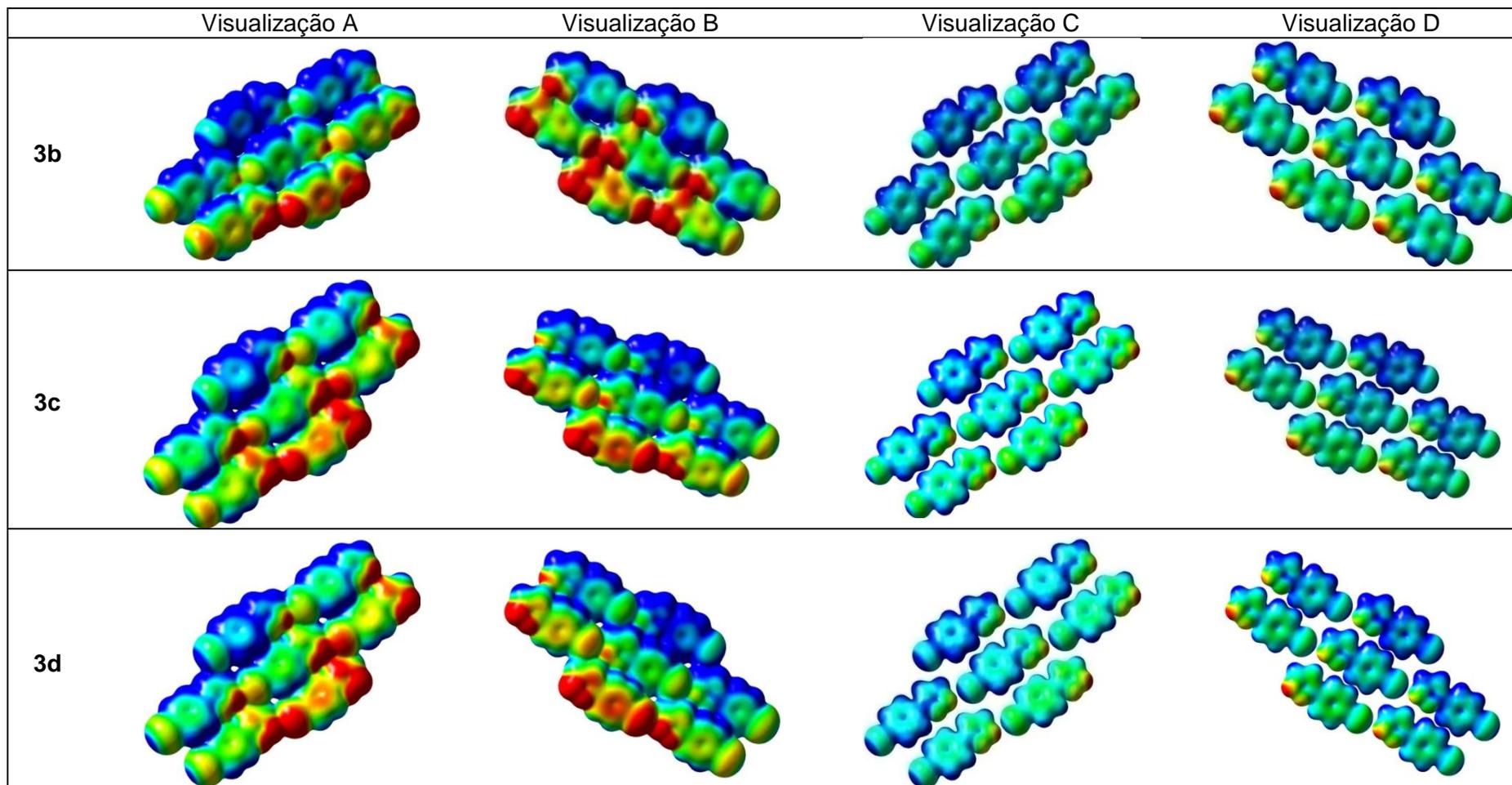


Figura 44. Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **3b**, **3c** e **3d** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP.

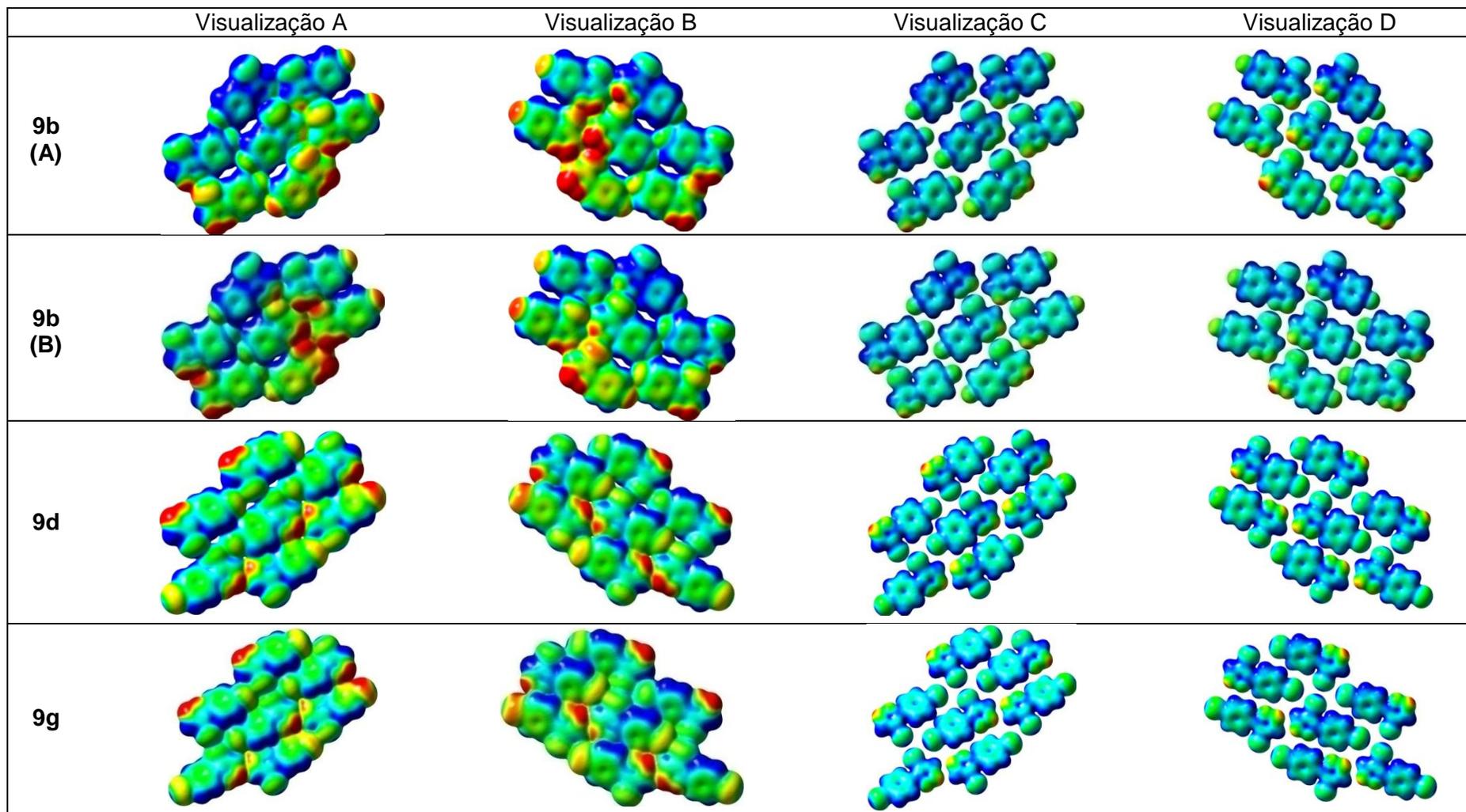


Figura 45. Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **9b(A)**, **9b(B)** e **9d** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP.

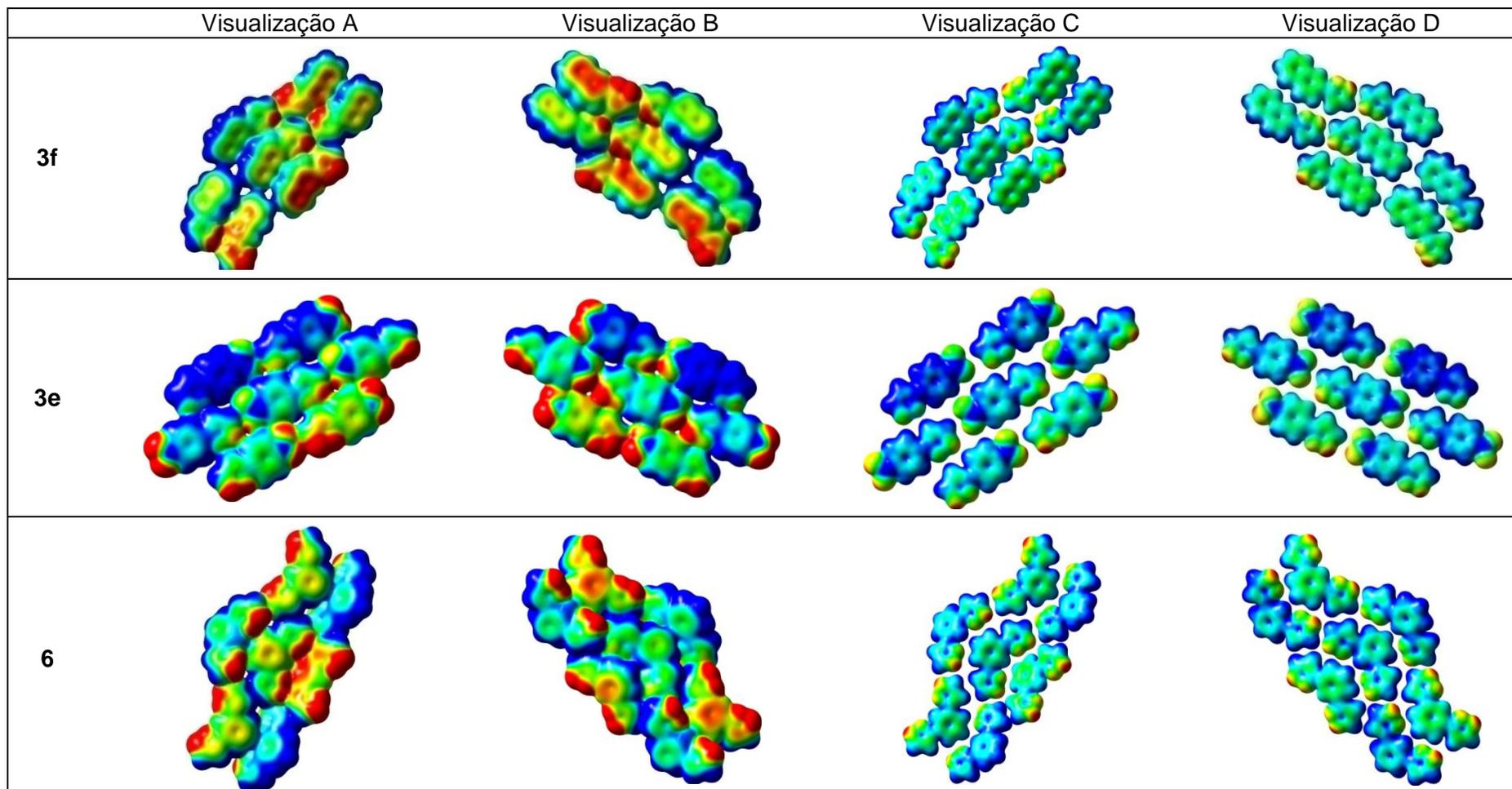


Figura 46. Mapas do potencial eletrostático molecular para a camada central dos compostos **3f**, **3e** e **6** onde (a) visualização lado A e (b) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,001; (c) visualização lado A e (d) visualização lado B calculados com um valor de isodensidade de 0,01. Em (a) e (b) o vermelho representa um valor de -0,02 u.a. e o azul 0,02 u.a. Em (c) e (d) o vermelho representa um valor de -0,07 u.a. e o azul 0,07 u.a. Nível teórico utilizado: DFT B97-D, cc-pVTZ + cc-pVTZ+PP.

Em alguns casos pode parecer que uma ou mais moléculas dentro do cluster não estejam sob fortes efeitos de polarização, mas é preciso considerar que existem atuando, em um cluster, tanto efeitos energéticos quanto os topológicos (de dimensão). E, portanto, mesmo que uma determinada molécula não tenha uma energia considerável, ela terá uma importância topológica, uma vez que ela fará parte de um encaixe de moléculas a nível supramolecular que é controlado por uma complementariedade topológica.

Isto evidencia a importância de realizar um estudo criterioso do “sistema como um todo” (cluster) e não apenas de suas “partes” (moléculas e dímeros), entretanto, para uma análise da complementariedade estrutural é preciso saber quais são os dímeros de maior e menor contribuição efetiva no cluster de cada estrutura cristalina, ou seja, é necessário comparar as energias de interação e suas respectivas áreas de contato presentes nos diversos dímeros $M_1 \dots M_n$ constituintes dos clusters em estudo. Para este fim, foram utilizados os valores de área de contato percentual e energia percentual calculados anteriormente ($A_{M_1 \dots M_n} \%$ e $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \%$) para aplicá-los na **Eq. 15**, onde foi realizada uma equalização destes valores de cada um dos dímeros dos clusters.

$$EEA = \Delta E_{M_1 \dots M_n} \% - A_{M_1 \dots M_n} \% \quad (15)$$

Onde, EEA (Equalização da Energia e Área) define a relação existente entre a energia de interação e sua respectiva área de contato de cada uma das moléculas M_n do cluster com a molécula central M_1 . Os outros dados da equação já foram calculados anteriormente: $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \%$ é o percentual de energia do dímero em relação à energia total do cluster, e por sua vez, $A_{M_1 \dots M_n} \%$ é o percentual da área de contato do dímero em relação à área de contato do cluster. A diferença destes termos resulta em EEA expresso em uma escala absoluta.

A partir desta equação, obtemos valores de EEA variando pelos dois extremos: (a) positivos, quando existe uma grande contribuição energética para uma pequena área de contato relacionada, $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \% > A_{M_1 \dots M_n} \%$, e (b) negativos, para contribuições energéticas pequenas em relação às suas áreas de contato, $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \% < A_{M_1 \dots M_n} \%$. Ainda, temos o caso onde os valores de energia e área de contato são equivalentes, $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \% \approx A_{M_1 \dots M_n} \%$. A partir de uma análise em

conjunto de $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \%$, $A_{M_1 \dots M_n} \%$ e EEA, algumas conclusões a respeito da cooperatividade no cluster são possíveis: os contatos molécula...molécula são mais fortes onde temos as maiores energias relacionadas às maiores áreas, e EEA pequeno. Por sua vez, os maiores valores positivos de EEA também refletem contatos interessantes no ponto de vista energético, uma vez que temos uma energia alta quando comparada com a área de contato. Nos valores mais negativos de EEA estão os contatos onde há uma área de contato grande para uma quantidade energética baixa e também são interessantes por este perfil.

Portanto, seguindo com o exemplo do dímero $M_1 \dots M_2$ de **3b**, ao diminuir o valor 1,94 correspondente a $\Delta E_{M_1 \dots M_n} \%$ do valor de $A_{M_1 \dots M_n} \%$, 4,04, foi obtido o valor de EEA, que neste caso é -2,10. Assim como para $M_1 \dots M_2$, o dímero $M_1 \dots M_5$ tem sua importância refletida pelo valor de EEA. Para os demais dímeros $M_1 \dots M_8$, $M_1 \dots M_{10}$ e $M_1 \dots M_{12}$, os valores de EEA sugerem claramente que podem ser considerados os mais importantes em termos energéticos ($\Delta E_{M_1 \dots M_n} \% \approx A_{M_1 \dots M_n} \%$). Também demonstram sua importância através dos valores de EEA os dímeros $M_1 \dots M_3$, $M_1 \dots M_6$ e $M_1 \dots M_{13}$ ($\Delta E_{M_1 \dots M_n} \% > A_{M_1 \dots M_n} \%$). Cabe ressaltar que a soma dos valores de EEA de todos os dímeros é igual a zero, uma vez que os valores negativos de EEA compensam os valores positivos de EEA. O mesmo raciocínio aqui apresentado para o **3b** pode ser estendido para os clusters formados pela primeira esfera de coordenação dos demais isoxazóis. Os dados obtidos estão apresentados na **Tabela 26**.

Todos estes valores de EEA refletem a complementaridade existente no cluster, uma vez que demonstram o equilíbrio existente entre os extremos de energia e área de contato. Em um cluster, precisamos ter tantos valores negativos quanto positivos, ou a ocorrência de poucos dímeros com valores absolutos maiores é equilibrada pela presença de vários outros de valores absolutos menores. Isto pode ser mais bem visualizado através da **Figura 47**. Analisando esta figura, juntamente com a **Tabela 26** e os dímeros $M1 \cdots Mn$, foi observado que: (i) os maiores valores positivos de EEA (faixa de EEA > 2%) correspondem a dímeros com moléculas unidas através de ligações de hidrogênio fracas ($C-H \cdots N$, $C-H \cdots O$) em todos os isoxazóis estudados. Provavelmente, se houvessem ligações de hidrogênio fortes presentes, estes valores seriam superiores pelo fato das mesmas possuírem uma grande energia de interação em uma pequena área de contato; (ii) os valores de EEA inferiores a esta faixa correspondem a dímeros unidos através da contribuição de interações importantes como as que envolvem o sistema π ($C-H \cdots \pi$ e $\pi \cdots \pi$); (iii) Ainda temos os valores de EEA negativos que além de englobar uma grande variedade de interações molécula \cdots molécula, tem seus valores mais expressivos relacionados a interações do tipo ligação de halogênio ($M1 \cdots M12$ e $M1 \cdots M5$ em **3b**, $M1 \cdots M3$ e $M1 \cdots M6$ em **9b**, $M1 \cdots M4$ e $M1 \cdots M7$ em **9d** e $M1 \cdots M3$ e $M1 \cdots M111$ em **9g**), ligações $\pi \cdots \pi$ ($M1 \cdots M8$ e $M1 \cdots M12$ em **3e** e **6**). Estes dois valores de EEA negativos apresentando-se como extremos em **6** tem relação com a grande quantidade de $C-H \cdots N$ presente no cluster.

Portanto, a partir do que foi discutido acima, ficou evidente que existe uma espécie de cooperatividade e complementariedade estrutural, o que leva a uma maior estabilização energética do cluster. A compensação de valores EEA positivos por EEA negativos pode ser confirmada através da soma dos mesmos, a qual resulta em uma EEA do cluster igual a zero. Também é possível observar que os dados de EEA disponibilizaram uma estimativa da distribuição energética por unidade da área de contato de cada dímero analisado e, desta forma, uma melhor compreensão das interações molécula \cdots molécula. Entretanto, ainda é necessário evidenciar quais dímeros possuem as interações mais importantes no cluster, ou seja, quais interações são robustas. Isso será descrito na sequência.

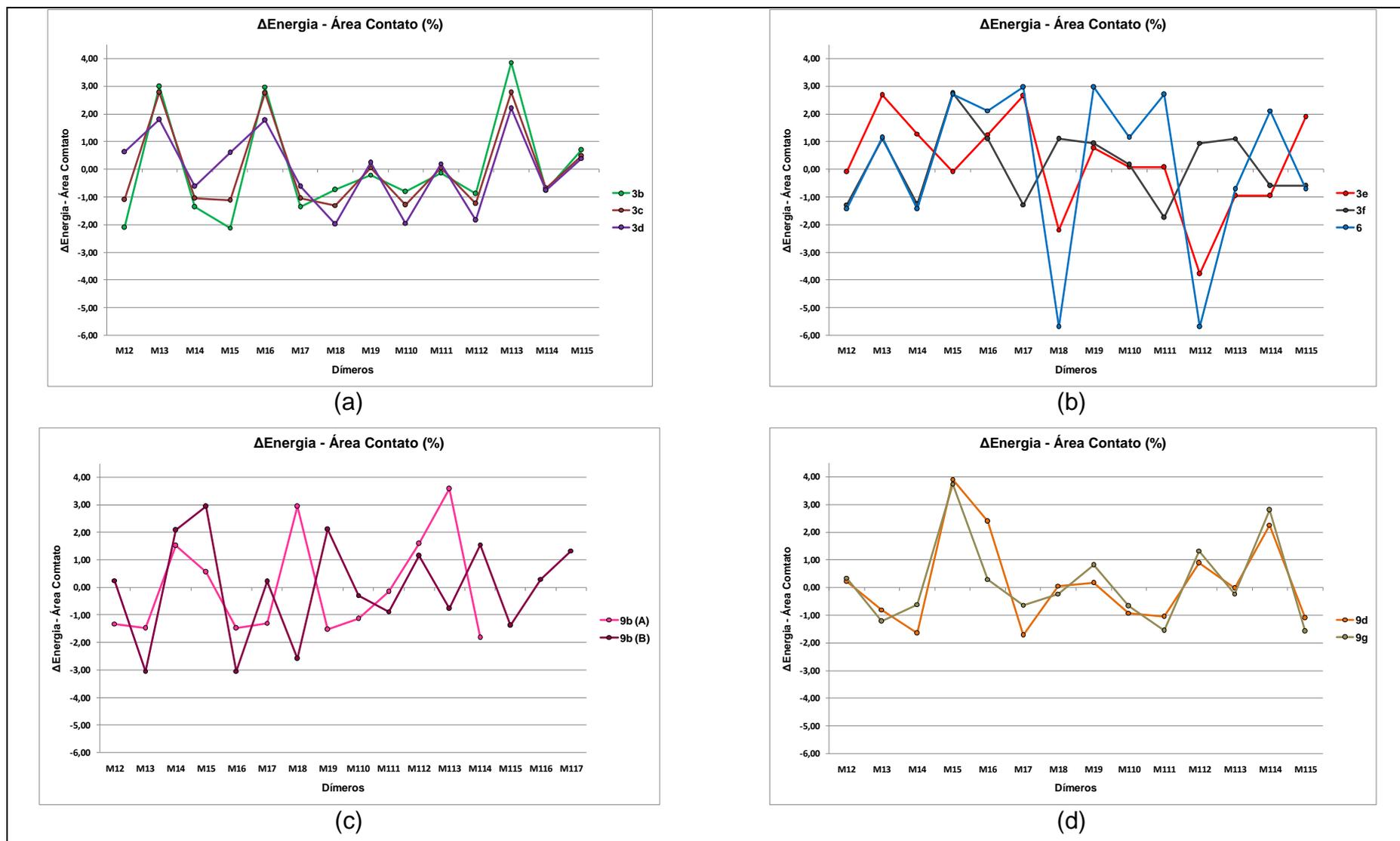


Figura 47. Gráficos da complementaridade estrutural para os isoxazóis (a) **3b**, **3c** e **3d**; (b) **3e**, **3f** e **6**; (c) **9b(A)** e **9b(B)** e para (d) **9d** e **9g**.

2.10. Robustez do contato molécula...molécula – o quão forte é a interação?

A identificação de estruturas (ou fragmentos) moleculares que definem os *'building blocks'* de um cluster supramolecular é um desafio para a pesquisa em química supramolecular. Para a compreensão deste tema é importante a realização de um estudo sistemático visando, principalmente, os efeitos energéticos envolvidos na interação molécula...molécula (ou fragmento...fragmento), para que desta maneira seja possível determinar em quais dímeros estão as interações mais importantes na estabilização do cluster, e desta forma quantificar a robustez destas interações.

O presente subcapítulo desta tese pode ser inicialmente desenvolvido a partir do mesmo tratamento hipotético que considera uma distribuição homogênea na superfície da molécula M1. Portanto, se existisse uma distribuição energética homogênea, e assumindo que a energia de interação total do cluster ($\Delta E_{\text{Cluster}}$) é igual a 1,0 unidade, tem-se que a energia de interação da molécula central M1 e as diferentes moléculas vizinhas Mn é de $1,0/\text{NCM}$. O mesmo ocorre quando temos uma distribuição homogênea da área de contato, com a A_{Cluster} igual a 1,0 unidade:

$$\frac{\Delta E_{\text{Cluster}}}{\text{NCM}} \xrightarrow{\Delta E_{\text{Cluster}}=1,0} \frac{1,0}{\text{NCM}}$$

$$\frac{A_{\text{Cluster}}}{\text{NCM}} \xrightarrow{A_{\text{Cluster}}=1,0} \frac{1,0}{\text{NCM}}$$

Com isso, teria-se a energia de interação em cada dímero correspondendo a $1,0/\text{NCM}$ da energia total de estabilização do cluster ($\Delta E_{\text{Cluster}}$), e a área de interação correspondendo a $1,0/\text{NCM}$ da área de contato total do cluster (A_{Cluster}). A contribuição de cada dímero seria de 0,0769 para clusters com $\text{NCM} = 13$, 0,0714 para $\text{NCM} = 14$, e 0,0625 para $\text{NCM} = 16$. Entretanto, os modelos utilizados nesta tese são estruturas reais, e já foi visto que moléculas de compostos orgânicos não possuem regiões de interação com todas as outras moléculas do cluster com mesma energia e área de contato, ou seja, são modelos com superfícies heterogêneas. A partir disto, foram calculados dois parâmetros normalizados a partir do número de coordenação molecular (um de energia e outro de área) para que desta forma seja

possível realizar uma análise comparativa de quanto os dados obtidos em cada dímero $M_1 \cdots M_n$ desviam da razão $1/NCM$. A análise destes dois parâmetros irá fornecer uma estimativa da identificação da robustez da interação envolvida no contato $M_1 \cdots M_n$. Para este fim, foram calculados, para cada dímero, a área de contato normalizada $CN_{M_1 \cdots M_n}$ (**Eq. 16**), e também a energia de contato normalizada $EN_{M_1 \cdots M_n}$ (**Eq. 17**).

$$CN_{M_1 \cdots M_n} = NCM \times \frac{A_{M_1 \cdots M_n}}{A_{Cluster}} \quad (16)$$

$$EN_{M_1 \cdots M_n} = NCM \times \frac{\Delta E_{M_1 \cdots M_n}}{\Delta E_{Cluster}} \quad (17)$$

Onde, o termo NCM (número de coordenação molecular) é a quantidade de moléculas pertencentes à primeira esfera de coordenação de cada cluster. Na **Eq. 16**, este termo NCM é multiplicado pelo resultado da divisão entre $A_{M_1 \cdots M_n}$ (área da superfície de contato de cada dímero) e $A_{cluster}$ (área total da superfície de contato do cluster). Na **Eq. 17**, o termo NCM é multiplicado pelo resultado da divisão entre a energia do dímero ($\Delta E_{M_1 \cdots M_n}$) pela energia total do cluster ($\Delta E_{Cluster}$). Os dados obtidos para os dímeros $M_1 \cdots M_n$ dos clusters dos isoxazóis aqui estudados através da **Eq. 16** estão demonstrados na **Tabela 27**, e os dados obtidos através da **Eq. 17** estão na **Tabela 28**.

Para a melhor compreensão dos dados apresentados na **Tabela 27** e **Tabela 28**, será apresentado um exemplo do cálculo da área de contato normalizada e também da energia de contato normalizada que foram realizados para o dímero $M_1 \cdots M_2$ do composto **3b**: A área de contato normalizada ($CN_{M_1 \cdots M_2}$) foi obtida através da divisão de $8,00 \text{ \AA}^2$ ($A_{M_1 \cdots M_2}$) por $197,82 \text{ \AA}^2$ ($A_{cluster}$), resultando em $0,0404$, que ao ser multiplicado por 14 (NCM) resultou em um valor igual a $0,57$. Para encontrar a energia de contato normalizada deste dímero ($EN_{M_1 \cdots M_2}$), foi dividido $-0,82 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\Delta E_{M_1 \cdots M_2}$) por $-42,37 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\Delta E_{cluster}$) e foi obtido $0,01935$, que ao ser multiplicado por 14 (NCM) resultou em um valor igual a $0,27$.

Tabela 27. Área de contato normalizado pelo número de coordenação molecular ($CN_{M1...Mn}$).

Dímeros	Área de contato normalizado ($CN_{M1...Mn}$)									
	3b	3c	3d	3e	3f	6	9b(A)	9b(B)	9d	9g
M1...M2	0,57	0,56	0,58	0,60	0,45	0,59	0,65	0,82	0,82	1,27
M1...M3	1,22	1,21	1,22	0,79	1,46	0,92	0,81	1,07	0,47	0,33
M1...M4	0,70	0,63	0,55	0,89	0,50	0,59	0,63	0,81	0,63	0,61
M1...M5	0,57	0,56	0,58	0,60	0,44	0,43	0,69	0,74	0,64	0,67
M1...M6	1,22	1,21	1,22	0,89	1,46	1,44	0,81	1,07	1,20	1,29
M1...M7	0,70	0,63	0,55	0,80	0,45	0,43	0,63	0,84	0,63	0,61
M1...M8	1,92	1,96	2,00	2,86	1,45	2,73	2,98	3,18	2,78	2,73
M1...M9	0,32	0,32	0,30	0,05	2,32	0,43	0,30	0,04	0,59	0,81
M1...M10	1,92	1,96	2,00	0,88	0,03	0,92	1,20	0,85	0,90	0,44
M1...M11	0,32	0,32	0,30	0,88	0,70	0,43	0,06	1,14	0,65	0,63
M1...M12	2,69	2,69	2,60	2,69	2,32	2,73	2,66	0,07	0,08	0,12
M1...M13	1,19	1,12	1,05	0,92	1,45	0,46	0,92	3,49	2,78	2,73
M1...M14	0,63	0,72	0,81	0,92	0,49	1,44	0,66	0,15	1,18	1,13
M1...M15	0,04	0,11	0,23	0,23	0,49	0,46	–	1,24	0,65	0,63
M1...M16	–	–	–	–	–	–	–	0,45	–	–
M1...M17	–	–	–	–	–	–	–	0,04	–	–
<i>Total</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>13,00</i>	<i>16,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>

Tabela 28. Energia de contato normalizada pelo número de coordenação molecular ($\Delta E_{M1\dots Mn}$).

Dímeros	Energia de contato normalizada ($\Delta E_{M1\dots Mn}$)									
	3b	3c	3d	3e	3f	6	9b(A)	9b(B)	9d	9g
M1...M2	0,27	0,41	0,66	0,57	0,26	0,37	0,48	0,86	0,82	1,29
M1...M3	1,64	1,59	1,47	1,15	1,58	1,06	0,62	0,59	0,35	0,15
M1...M4	0,51	0,48	0,46	1,05	0,32	0,37	0,83	1,14	0,38	0,51
M1...M5	0,27	0,41	0,66	0,57	0,81	0,80	0,76	1,21	1,17	1,17
M1...M6	1,64	1,59	1,47	1,04	1,58	1,71	0,62	0,59	1,51	1,30
M1...M7	0,51	0,48	0,46	1,15	0,26	0,83	0,46	0,88	0,37	0,51
M1...M8	1,81	1,78	1,72	2,48	1,56	1,88	3,36	2,76	2,72	2,63
M1...M9	0,29	0,33	0,34	0,15	2,40	0,83	0,10	0,37	0,60	0,91
M1...M10	1,80	1,78	1,73	0,87	0,05	1,06	1,06	0,81	0,75	0,33
M1...M11	0,30	0,33	0,33	0,87	0,43	0,80	0,04	1,00	0,48	0,40
M1...M12	2,56	2,51	2,34	2,09	2,40	1,88	2,87	0,25	0,20	0,30
M1...M13	1,73	1,51	1,36	0,76	1,57	0,35	1,39	3,36	2,70	2,63
M1...M14	0,52	0,62	0,70	0,76	0,39	1,71	0,42	0,40	1,47	1,49
M1...M15	0,14	0,17	0,28	0,49	0,39	0,35	–	1,02	0,47	0,39
M1...M16	–	–	–	–	–	–	–	0,49	–	–
M1...M17	–	–	–	–	–	–	–	0,25	–	–
<i>Total</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>	<i>13,00</i>	<i>16,00</i>	<i>14,00</i>	<i>14,00</i>

Cabe ressaltar que devido a estes dados estarem normalizados pelo NCM de cada estrutura, o somatório de todos os valores de $CN_{M_1 \dots M_n}$, quanto de $\Delta E_{M_1 \dots M_n}$, resultarão nos valores de NCM de cada cluster, que no exemplo dado é igual a 14. Isto significa que os valores obtidos de $\Delta E_{M_1 \dots M_n}$ e $CN_{M_1 \dots M_n}$ para cada dímero refletem o quanto a energia e a área envolvidas no contato molécula...molécula estão desviando das razões $1,0/NCM$ de energia e $1,0/NCM$ de área. No exemplo dado anteriormente ($EN_{M_1 \dots M_2} = 0,27$) significa que a contribuição energética deste dímero corresponde a 0,27 vezes a razão $\Delta E_{cluster}/NCM$, e a 0,57 vezes a razão $A_{cluster}/NCM$ ($CN_{M_1 \dots M_2} = 0,57$). Com isso, foi verificado que os maiores desvios energéticos estão presentes nos dímeros $M_1 \dots M_8$, $M_1 \dots M_{10}$, $M_1 \dots M_{12}$ e $M_1 \dots M_{13}$ de **3b**, **3c** e **3d**, $M_1 \dots M_8$ e $M_1 \dots M_{12}$ de **3e**, $M_1 \dots M_3$, $M_1 \dots M_6$, $M_1 \dots M_8$, $M_1 \dots M_{13}$, $M_1 \dots M_9$ e $M_1 \dots M_{12}$ de **3f**, $M_1 \dots M_6$, $M_1 \dots M_{14}$, $M_1 \dots M_8$ e $M_1 \dots M_{12}$ em **6**, $M_1 \dots M_8$ e $M_1 \dots M_{12}$ em **9b(A)**, $M_1 \dots M_8$ e $M_1 \dots M_{13}$ em **9b(B)**, $M_1 \dots M_6$, $M_1 \dots M_{14}$, $M_1 \dots M_8$ e $M_1 \dots M_{13}$ em **9d** e **9g**. O mesmo foi observado para a área normalizada. Alguns dos dímeros citados acima podem ser analisados em grupos considerando as estruturas semelhantes, **3b**, **3c** e **3d**, e também **9d** e **9g**. Cada um dos respectivos dímeros apresentou perfil de desvio energético (e de área) idênticos pelo fato de terem suas moléculas conectadas de maneira similar, e também por envolverem os mesmos tipos de átomos. Além destes dímeros, outros apresentaram perfis semelhantes: $M_1 \dots M_3$, $M_1 \dots M_6$, $M_1 \dots M_{13}$ e $M_1 \dots M_{14}$ de **3b**, **3c** e **3d**, $M_1 \dots M_5$ e $M_1 \dots M_{15}$ de **9d** e **9g**. Uma visualização da contribuição destes parâmetros em cada dímero pode ser visualizada na **Figura 48** (para **3b**, **3c** e **3d**), **Figura 49** (para **3e**, **3f** e **6**) e **Figura 50** (para **9b(A)**, **9b(B)**, **9d** e **9g**).

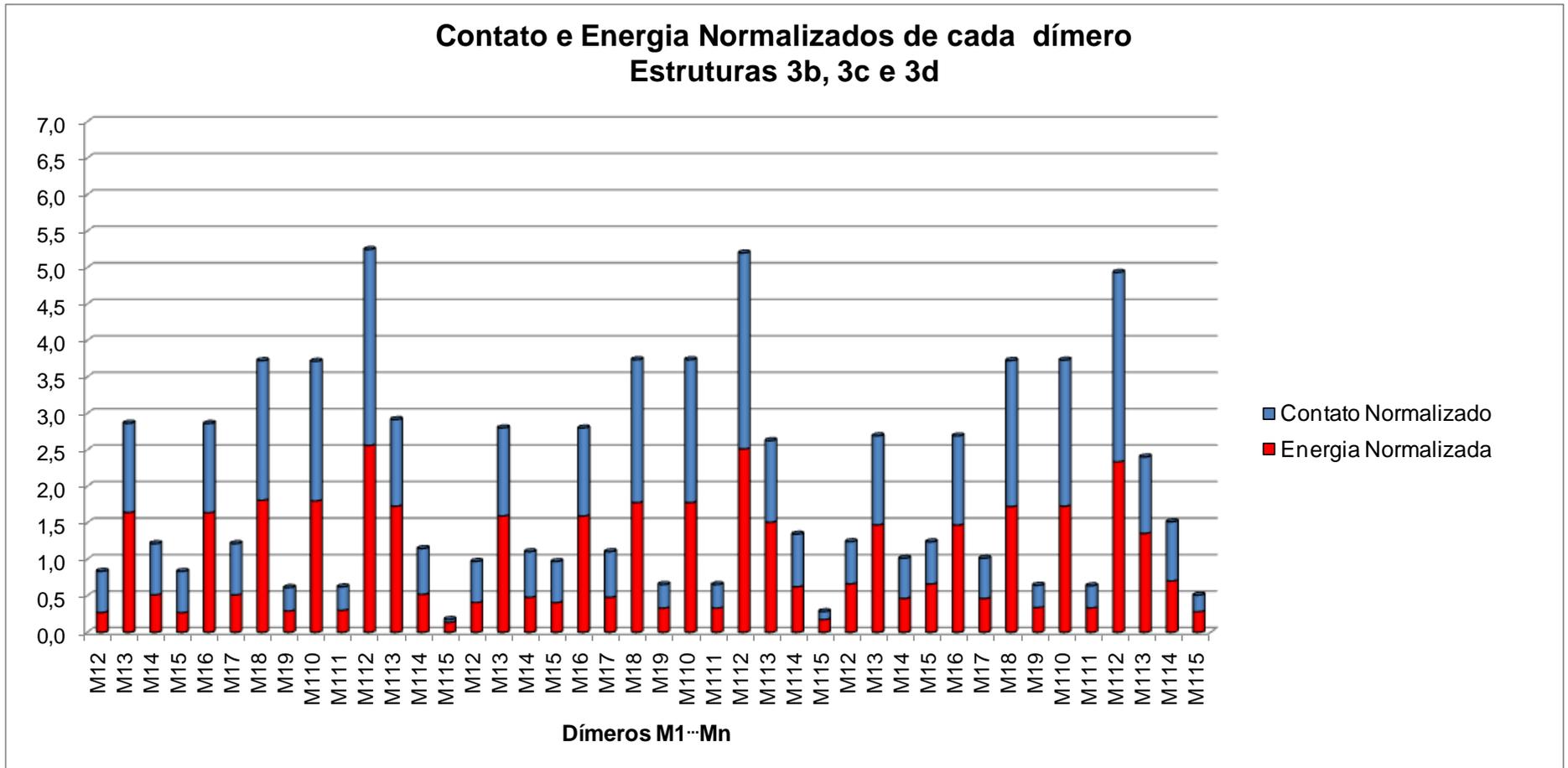


Figura 48. Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros M1...Mn dos clusters em **3b**, **3c** e **3d**.

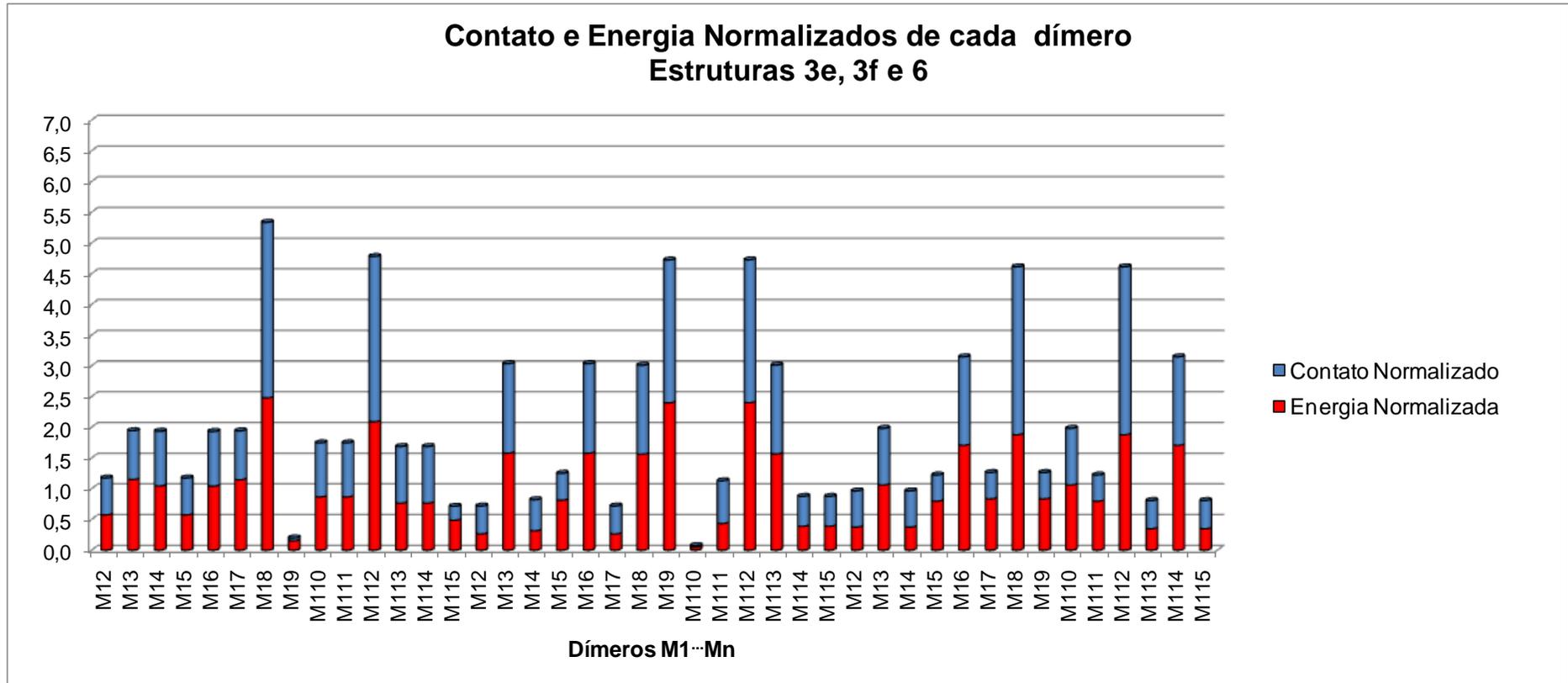


Figura 49. Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros M1...Mn dos clusters em **3e**, **3f** e **6**.

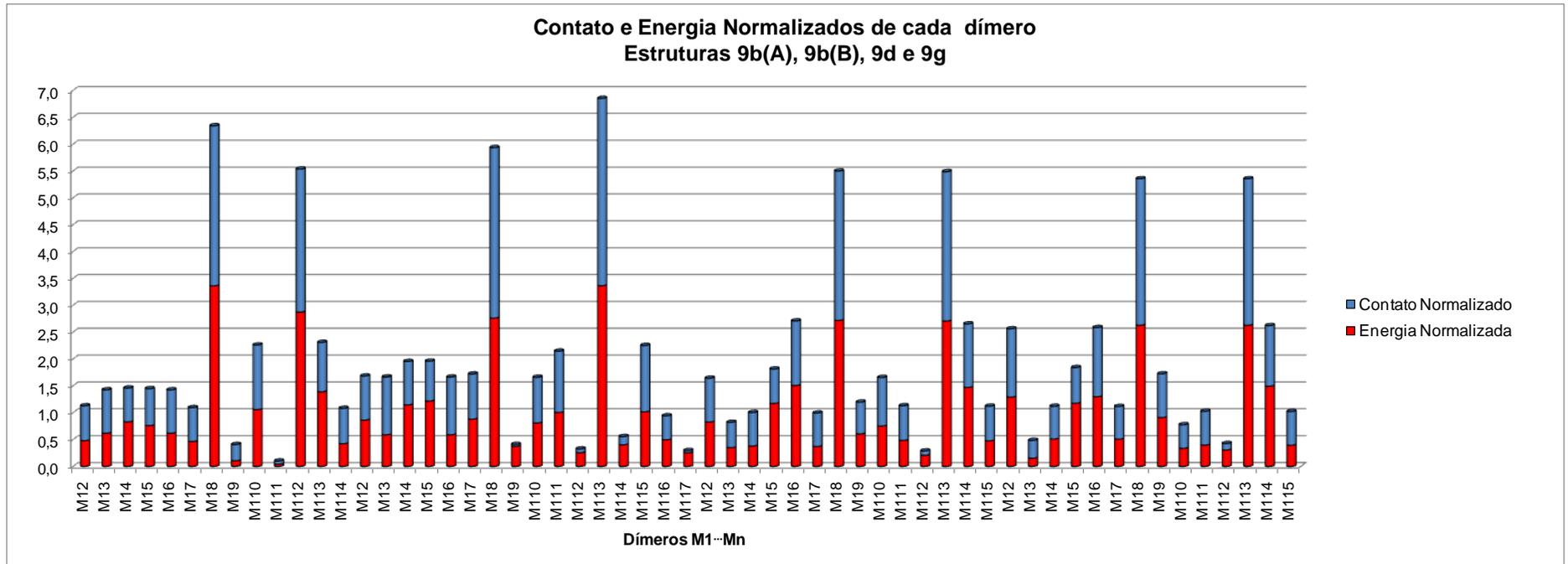


Figura 50. Identificação das interações robustas através da energia normalizada ($EN_{M1...Mn}$) e da área de contato normalizada ($CN_{M1...Mn}$) para cada um dos dímeros M1...Mn dos clusters em **9b(A)**, **9b(B)**, **9d** e **9g**.

Entretanto, esta comparação informa apenas o quanto os respectivos valores de energia (e também de área de contato) de um modelo real desviam de sua razão 1,0/NCM. Mas ainda é necessário determinar a importância real de um contato molécula...molécula no cluster, e isto pode ser estimado através da robustez de uma determinada interação $M_1 \cdots M_n$. Uma possibilidade de obter essa informação (de quanto robusta é uma interação) é utilizar as ligações de hidrogênio fortes como comparação. Isto é viável pelo fato de que na literatura estas interações têm se mostrado presentes em *synthons* robustos. Portanto, para isso serão utilizados dados já obtidos em nosso grupo de pesquisa [137] em que foram utilizadas três estruturas de 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis (halo = Cl, Br, I) que apresentavam ligações de hidrogênio fortes (N-H...N), conforme está demonstrado para o 3-amino-4-cloro-5-metilisoxazol na **Figura 51**. No referido trabalho foram determinadas a energia e a área do contato molécula...molécula para os diferentes dímeros constituintes da primeira esfera de coordenação, utilizando o mesmo nível de teoria (B97-D/cc-pVTZ) do que está sendo empregado nesta tese, e para a área de contato também foram utilizados os dados do *CrystalExplorer*[®]. Devido a isso, os mesmos dados foram utilizados para calcular os parâmetros $EN_{M_1 \cdots M_n}$ e $CN_{M_1 \cdots M_n}$ dos respectivos dímeros, principalmente dos que envolvem as interações N-H...N ($M_1 \cdots M_{14}$ em 3-amino-4-cloro-5-metilisoxazol, $M_1 \cdots M_2$ em 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol e 3-amino-4-iodo-5-metilisoxazol). Os resultados indicam que para uma interação ser considerada robusta ela deve apresentar contribuições de $EN_{M_1 \cdots M_n} > 2,0$ e de $CN_{M_1 \cdots M_n} > 1,0$.

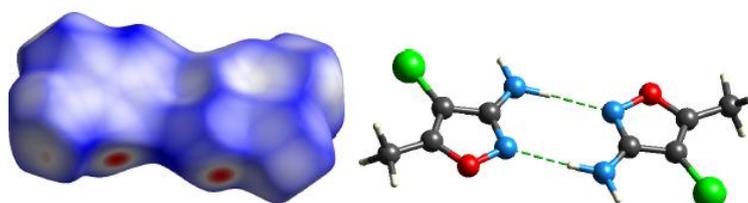


Figura 51. Ligações de hidrogênio fortes presentes em 3-amino-4-cloro-5-metilisoxazol, conforme a referência [137].

É importante ressaltar que nos clusters dos isoxazóis desta tese (**3b-f**, **6**, **9b,d** e **9g**) não existem dímeros com ligações de hidrogênio fortes, mas apenas dímeros formados por ligações de hidrogênio fracas (C-H...O). Como estas interações

aparecem nos clusters de diferentes estruturas, a sua robustez deve ser considerada, e para isso foi observado que quando ligações de hidrogênio fracas apresentarem valores de $EN_{M_1 \dots M_n}$ próximos ou superiores a 1,5 podem ser consideradas robustas. Exemplos de dímeros em que elas aparecem são: $M_1 \cdots M_{13}$ (**3b**, **3c** e **3d**), $M_1 \cdots M_3$ e $M_1 \cdots M_6$ (**3f**), $M_1 \cdots M_{13}$ (**9b(A)**), $M_1 \cdots M_6$ e $M_1 \cdots M_{14}$ (**9d** e **9g**). Ao comparar seus valores de $EN_{M_1 \dots M_n}$ com a razão $1,0/NCM$ foi observado que a energia normalizada é aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes maior, evidenciando que estes dímeros possuem interações que podem ser consideradas robustas, mesmo possuindo seus valores de $EN_{M_1 \dots M_n}$ menores do que foi encontrado nas ligações de hidrogênio fortes. Portanto, o critério de robustez de uma determinada interação, desenvolvido nesta tese, está fundamentado nos dados de $EN_{M_1 \dots M_n}$ dos dímeros com ligações de hidrogênio fracas (valor um pouco abaixo do que foi encontrado em ligações de hidrogênio fortes). O parâmetro de contato normalizado demonstrou que essas ligações de hidrogênio fracas possuem $CN_{M_1 \dots M_n} > 1,0$ (valor idêntico ao que foi encontrado nas ligações de hidrogênio fortes).

Outros dímeros apresentaram valores de energia normalizada e contato normalizado maiores do que foi observado nas ligações de hidrogênio ($EN_{M_1 \dots M_n} > 1,5$ e $CN_{M_1 \dots M_n} > 2,0$). São eles: $M_1 \cdots M_8$, $M_1 \cdots M_{10}$ e $M_1 \cdots M_{12}$ em **3b**, **3c** e **3d**, $M_1 \cdots M_8$ e $M_1 \cdots M_{12}$ em **3e**, $M_1 \cdots M_8$, $M_1 \cdots M_9$, $M_1 \cdots M_{12}$ e $M_1 \cdots M_{13}$ em **3f**, $M_1 \cdots M_6$, $M_1 \cdots M_8$, $M_1 \cdots M_{12}$ e $M_1 \cdots M_{14}$ em **6**, $M_1 \cdots M_8$ e $M_1 \cdots M_{12}$ em **9b(A)**, $M_1 \cdots M_8$ e $M_1 \cdots M_{13}$ em **9b(B)**, **9d** e **9g**. Ao comparar os valores de $EN_{M_1 \dots M_n}$ destes dímeros, com a razão $1,0/NCM$ foi observado que a energia normalizada é aproximadamente 2,5 a 5,0 vezes maior, demonstrando a grande quantidade de energia presentes nestas regiões do cluster. Estas formações molécula...molécula, que possuem os maiores valores de $EN_{M_1 \dots M_n}$ no cluster, tem uma importância fundamental na estabilização energética do cristal como um todo, e provavelmente estavam presentes na forma dimérica desde as primeiras etapas do início da cristalização, ou seja, estavam presentes ainda em solução. Portanto, é possível afirmar que estes dímeros são os que orientaram o crescimento de suas respectivas estruturas cristalinas em um primeiro momento e, em um segundo momento, ouve a aproximação das moléculas que formaram os dímeros através de ligações de hidrogênio (segundo grupo com $EN_{M_1 \dots M_n}$ grandes). O mesmo comportamento em relação a razão $1,0/NCM$ foi

observado nos valores de contato normalizado ($CN_{M1...Mn}$), demonstrando que uma grande área de contato está relacionada com a formação destes dímeros.

A partir da percepção da existência de dímeros com diferentes $EN_{M1...Mn}$ e $CN_{M1...Mn}$, os mesmos foram organizados em quatro grandes grupos a partir da combinação das grandezas de seus parâmetros $EN_{M1...Mn}$ e $CN_{M1...Mn}$: No Grupo 1 foram reunidos os dímeros relacionados a ligações de hidrogênio C-H...O que serviram como critério para determinar a robustez das interações aqui estudadas. Estes dímeros possuem um contato molécula...molécula com elevado valor energético ($EN_{M1...Mn}$) quando comparado a sua área normalizada ($CN_{M1...Mn}$): M1...M13 dos clusters **3b**, **3c** e **3d**, M1...M3 e M1...M6 em **3f**, M1...M13 em **9b(A)**, M1...M6 e M1...M14 em **9d** e **9g**. No Grupo 2 estão os dímeros em que tanto a $EN_{M1...Mn}$ quanto os valores de $CN_{M1...Mn}$ são grandes: M1...M3, M1...M6, M1...M8, M1...M10 e M1...M12 em **3b**, **3c** e **3d**, M1...M8 e M1...M12 em **3e**, M1...M8, M1...M9, M1...M12 e M1...M13 em **3f**, M1...M3, M1...M6, M1...M8, M1...M10, M1...M12 e M1...M14 em **6**, M1...M8 e M1...M12 em **9b(A)**, M1...M8 e M1...M13 em **9b(B)**, **9d** e **9g**. Estes dímeros estão relacionados a interações envolvendo o sistema π (C-H... π , π ... π e π -hole) que estão presentes em todos os clusters. Ao Grupo 3 pertencem uma grande quantidade de dímeros que são encontrados em todos os clusters, uma vez que são aqueles que apresentam $EN_{M1...Mn}$ e $CN_{M1...Mn}$ menores do que 1,0. Estes dímeros possuem uma grande importância no cluster devido a serem numerosos e o somatório de suas energias, mesmo que pequenas, resultam em uma complementariedade energética no cluster. Por sua vez, no Grupo 4, foram reunidos uma pequena quantidade de dímeros que são caracterizados por apresentarem um contato molécula...molécula com valores energéticos e de área praticamente inexistentes. Provavelmente a importância destes dímeros no cluster se dá a partir de influências topológicas.

Em cada cluster existem dímeros que apresentam altas contribuições energéticas, geralmente muito maiores do que outros de energia considerável. Nos clusters dos isoxazóis aqui estudados, estes dímeros estão presentes nos Grupos 1 e 2, e para uma melhor visualização os mesmos estão ilustrados nas **Figuras**

52, 53 e 54. Na respectiva figura, a molécula M1 está mapeada com a superfície de Hirshfeld normalizada através do *CrystalExplorer*[®], e as moléculas Mn que mantêm contato com M1 para formar o dímero M1...Mn estão demonstradas em suas posições dentro do cluster. Nos clusters de **3b**, **3c** e **3d**, os dímeros M1...M8 e M1...M10 possuem as moléculas conectadas por interações do tipo C-H... π , M1...M12 por interações π ... π e M1...M13 por ligações de hidrogênio fracas (C-H...O). Em **3e**, os dímeros mais energéticos (M1...M8 e M1...M12) possuem suas moléculas conectadas por interações π ... π . Em **3f**, as moléculas dos dímeros M1...M3 e M1...M6 estão conectadas por ligações de hidrogênio C-H...O, em M1...M8 e M1...M13 por ligações C-H... π e em M1...M9 e M1...M12 também por ligações C-H... π , entretanto aqui há uma interação adicional: π ... π entre os anéis isoxazólicos. Provavelmente este seja o motivo destes dois últimos dímeros apresentarem energias mais elevadas do que M1...M8 e M1...M13. As moléculas dos dímeros M1...M6 e M1...M14 em **6** estão conectadas por interações C-H... π , e em M1...M8 e M1...M12 por interações π ... π . Em **9b(A)** as moléculas dos dímeros M1...M8 e M1...M12 estão conectadas por interações π ... π e em M1...M13 por ligações de hidrogênio C-H...O. Em **9b(B)** são os dímeros M1...M8 e M1...M13 que possuem as moléculas conectadas por interações π ... π . Nos clusters de **9d** e **9g** são encontrados como dímeros energéticos: M1...M6 e M1...M14 que possuem suas moléculas conectadas por ligações de hidrogênio C-H...O e em M1...M8 e M1...M13 por interações π ... π .

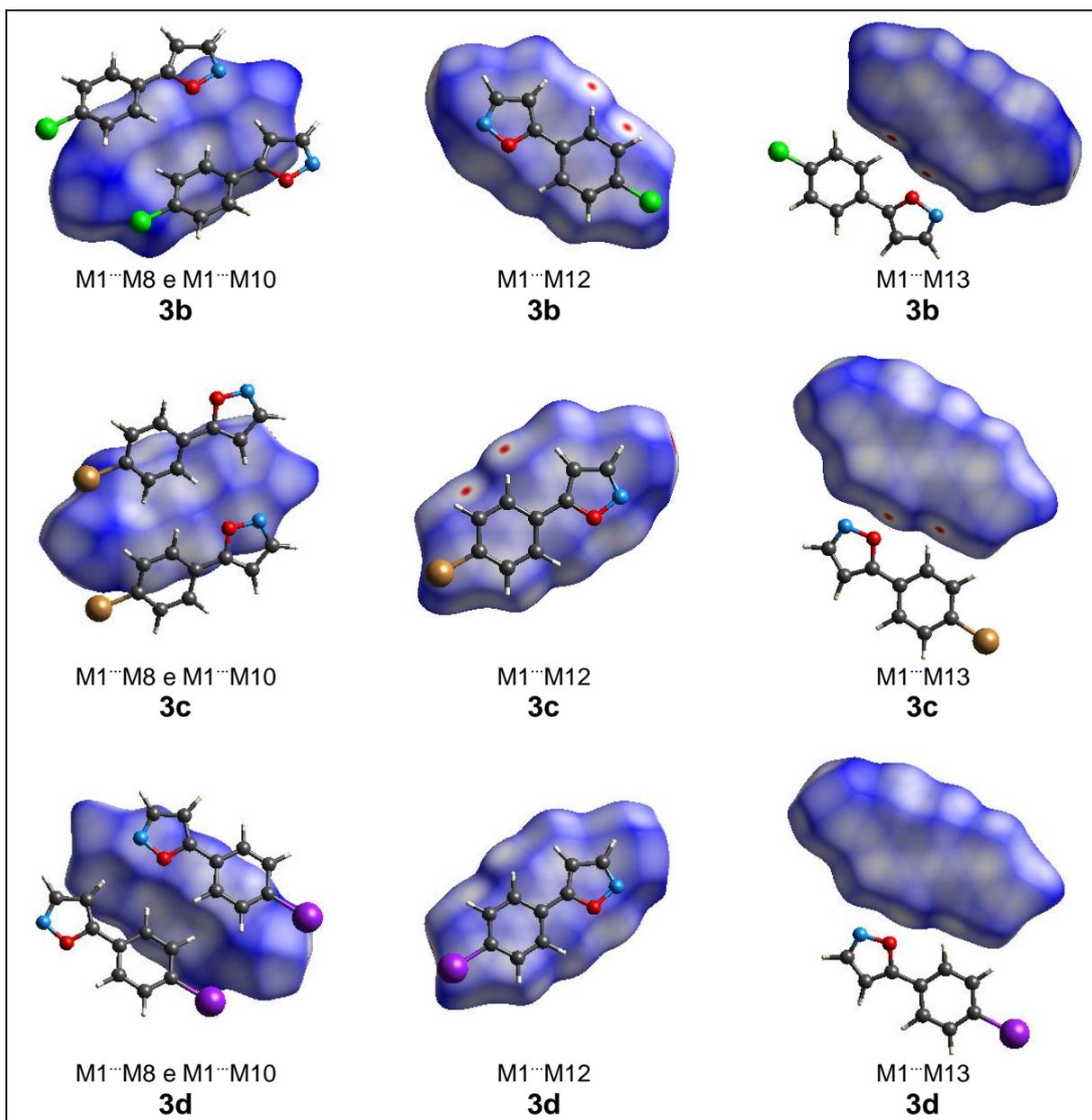


Figura 52. Dímeros presentes nos clusters de **3b**, **3c** e **3d** com elevada energia de estabilização.

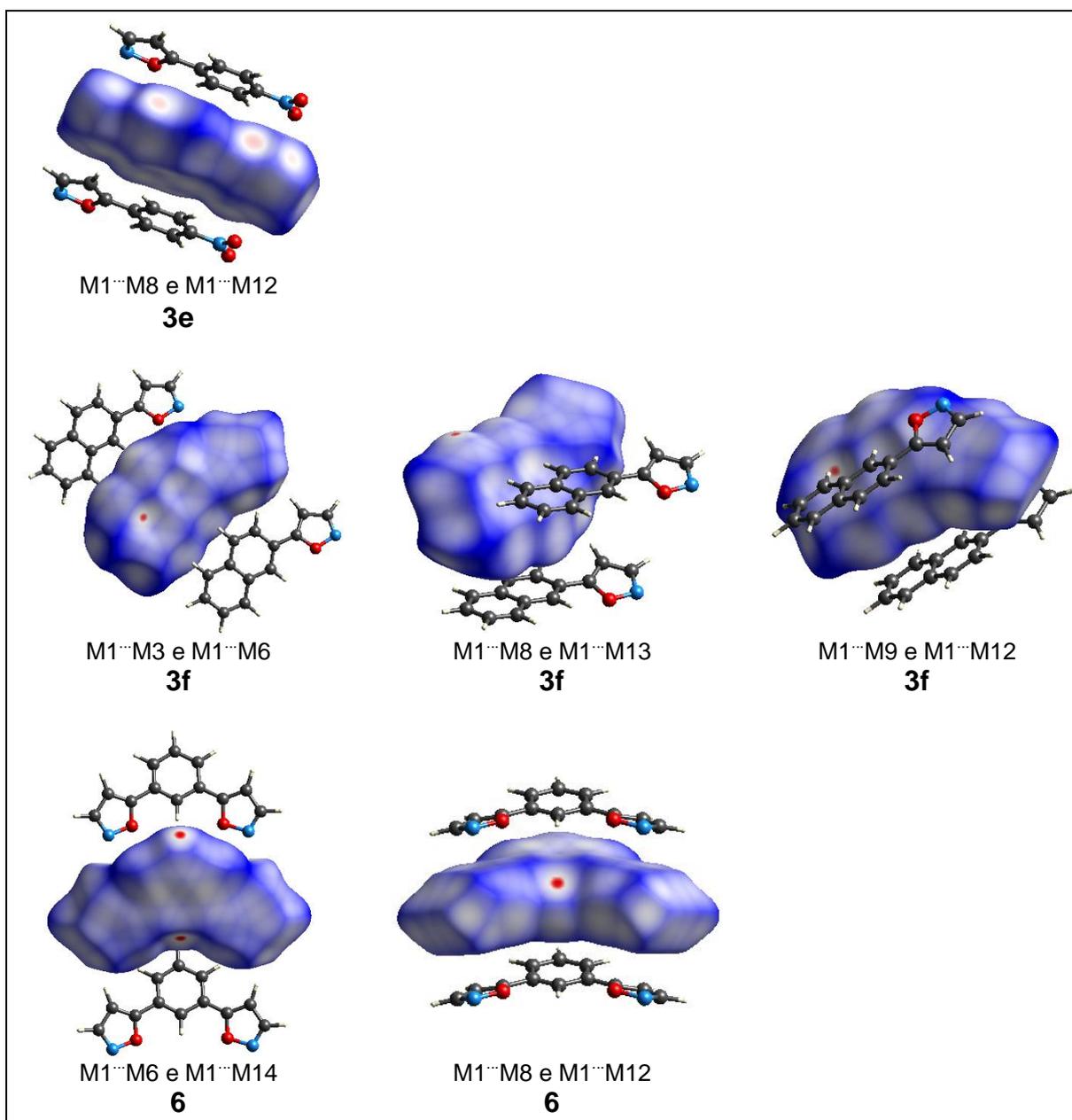
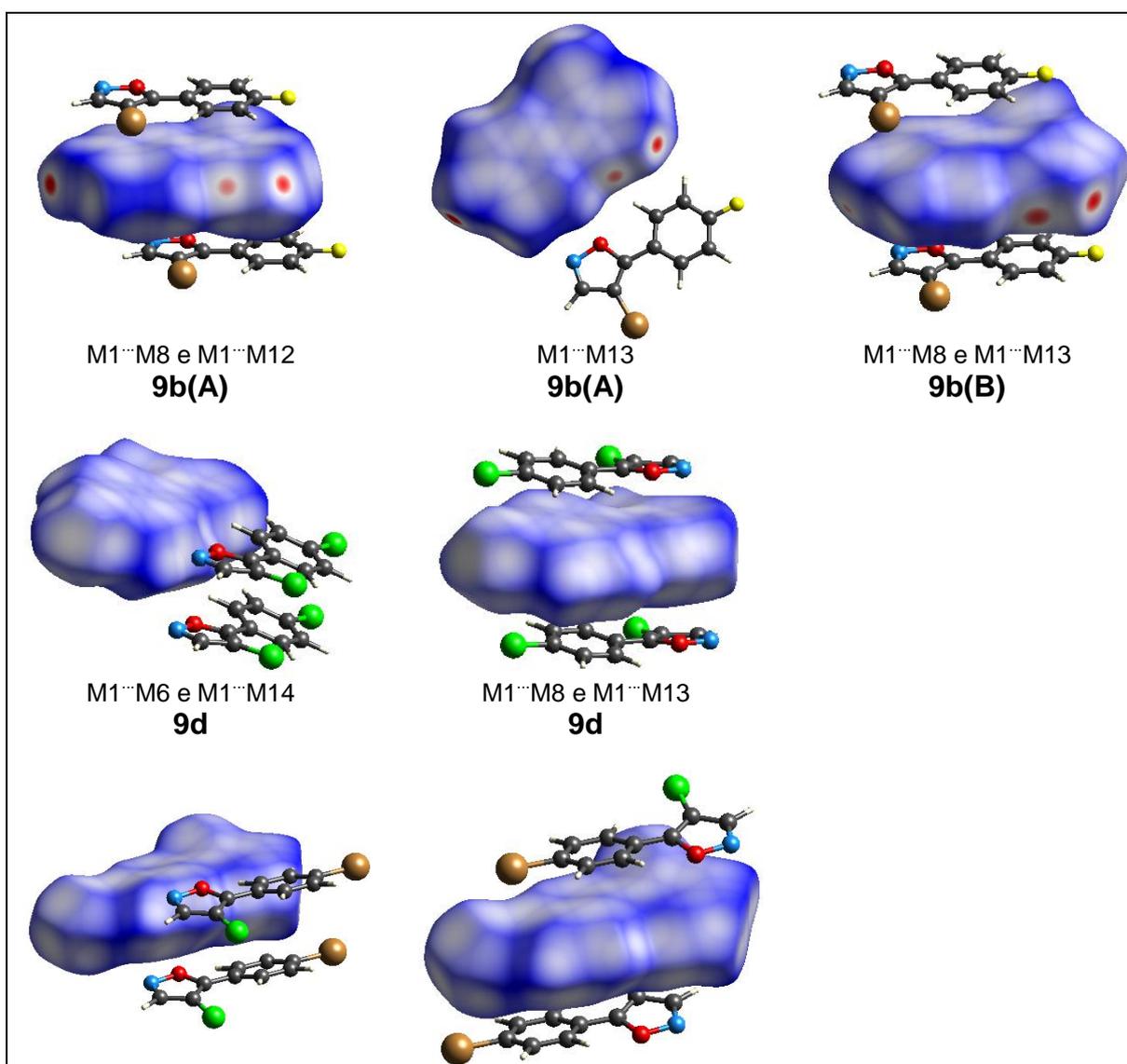


Figura 53. Dímeros presentes nos clusters de **3e**, **3f** e **6** com elevada energia de estabilização.



M1···M6 e M1···M14 9g	M1···M8 e M1···M13 9g
---------------------------------	---------------------------------

Figura 54. Dímeros presentes nos clusters de **9b(A)**, **9b(B)**, **9d** e **9g** com elevada energia de estabilização.

Adicionalmente a estes resultados de cálculos de energia da interação entre a molécula central e as moléculas vizinhas constituintes da primeira esfera de coordenação, foram encontrados valores de energia em alguns dímeros dos compostos **3b**, **3c** e **3d**, que revelaram a presença de duas moléculas que estão fortemente ligadas a M1 ($EN_{M1...Mn} \approx 1,5$). Estas moléculas formam os dímeros M1···M3 e M1···M6 e não foram detectadas a partir da utilização dos critérios geométricos utilizada pelo *Mercury*[®], mas merecem ser destacadas. As moléculas constituintes desses dímeros estão alinhadas na mesma direção de M1 (contrariamente ao que acontece no dímero M1···M13). A visualização destes dímeros é demonstrado na **Figura 55**.

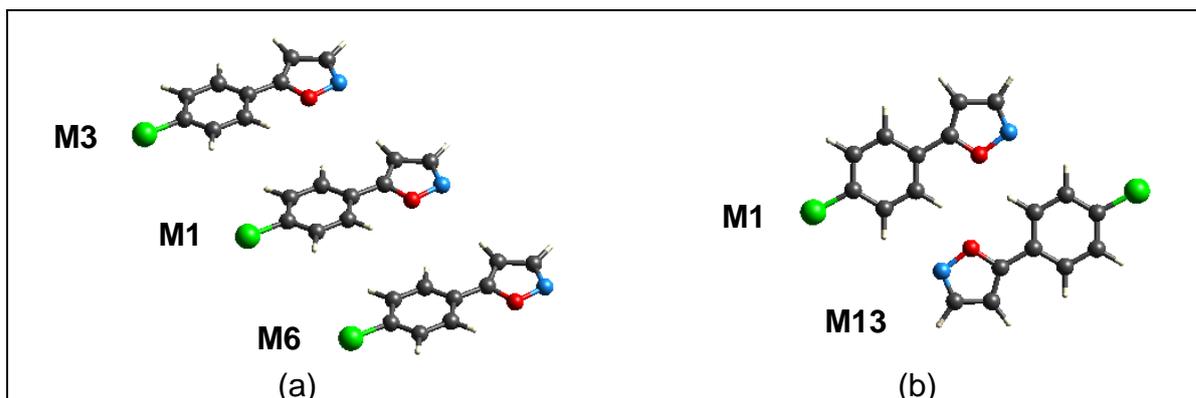


Figura 55. Estrutura dos outros dímeros de alta energia encontrados no cluster: (a) moléculas orientadas na mesma direção e (b) moléculas orientadas em direções opostas.

Após toda a abordagem realizada, baseada em dados energéticos, foi possível perceber que outras interações como as ligações de halogênio (C-X···X-C e C-X···B) que são frequentemente descritas na literatura como influentes nas estruturas cristalinas não apresentaram essa importância nos compostos estudados. Isto ocorre porque nesta tese está sendo considerada a energia envolvida no contato molécula···molécula e, mesmo nos clusters que possuem dímeros com suas moléculas conectadas por estas interações, sua contribuição energética é pequena

quando comparada a outros mais importantes. Cabe lembrar que no início da discussão dos resultados estruturais desta tese foram relatados os “primeiros contatos” observados em cada cluster, onde o *software Mercury*[®] forneceu contatos molécula...molécula a partir das medidas dos raios de Van der Waals dos átomos envolvidos nas interações de halogênio (critérios geométricos). Isto demonstra que realmente tais interações de halogênio estão presentes e aparecem como “primeiros contatos” porque o *Mercury*[®] considera distâncias e não valores energéticos (que também são de fundamental importância para analisar a verdadeira influência de uma interação em um cluster). Também, o *Mercury*[®] demonstrou como primeiros contatos algumas ligações de hidrogênio C-H...O presentes em **3e**. Entretanto, a partir da análise energética, foi observado que as mesmas não possuem tamanha influência no cluster, apesar de não terem energias desprezíveis.

Portanto, para uma compreensão mais eficiente da organização cristalina de compostos orgânicos, é necessário empregar esta nova visão em que a exclusividade de trabalhar com critérios geométricos é abandonada e com isso é utilizado, de forma criteriosa, os dados energéticos obtidos nos contatos molécula...molécula, concomitantemente com os dados geométricos.

2.11. Processo de auto-organização das moléculas dos isoxazóis a partir da formação de dímeros robustos.

O crescimento de cristais é um fenômeno de difícil previsibilidade que exibe a propriedade de auto-organização, ou seja, a capacidade de um sistema em criar padrões de comportamentos não previsíveis, mas disponibilizando o conhecimento das interações entre os seus constituintes. Até este ponto da tese foram gerados diversos dados relacionados ao contato de uma molécula M_n com a molécula M₁ que podem possibilitar uma última análise do cristal como um todo: a organização e o crescimento das suas camadas de moléculas. Para que isso seja atingido, esta parte da tese estará focada nas respostas de alguns questionamentos: (i) Como ocorre a auto-organização das moléculas para formar uma determinada estrutura

cristalina? (ii) Existe, pelo menos, um dímero que é o mais importante para a formação inicial do cristal? (iii) Outros dímeros possuem importância no sistema?

Este estudo pode ser inicializado a partir da identificação das interações robustas realizada anteriormente, e que possibilitará determinar a reprodução do crescimento do cristal. Através dos dados energéticos descritos nesta tese, foi possível identificar a existência de diversas forças atuando em um sistema cristalino, com energias variando de baixas a altas, e mantendo as moléculas unidas no cluster. Com isso, é possível esperar que o cluster formado pela primeira esfera de coordenação possua uma representação de todas as informações referentes às interações intermoleculares que estão presentes no cristal, ou seja, o cluster seria como uma espécie de “cela unitária” do sistema supramolecular (em analogia a cela unitária do cristal: menor unidade que se repete e que tem todas as características de simetria da forma organizada espacial dos átomos). Com isso estaria sendo almejado o conhecimento do todo a partir da parte, ou seja, compreender como ocorre o crescimento do cristal a partir de suas menores unidades: moléculas e dímeros. Para isso, foi analisado o comportamento das interações entre estas unidades dentro do cluster, uma vez que uma molécula apresenta os principais fragmentos para que ocorra a formação dos dímeros de alta energia: regiões de elétrons π , regiões doadoras de prótons e regiões aceptoras de prótons.

O composto **3b** pode ser utilizado como exemplo inicial para este estudo. Foi relatado anteriormente através dos dados energéticos dos dímeros presentes no cluster que o maior valor de energia é encontrada no dímero M1...M12 (aproximadamente $8,00 \text{ kcal mol}^{-1}$). Assim, com base em considerações energéticas é possível concluir que o dímero que apresenta interações π ... π representa o principal bloco de construção do cristal, e com isso, é esperado que nas etapas anteriores a cristalização, ou seja, ainda em solução, ocorra a formação de inúmeros dímeros semelhantes a este. A partir deste momento é esperado que ocorra a aproximação de diversos blocos de dímeros M1...M12 e com isso se unam por interações do tipo C-H... π . Isso pode ser afirmado com base na energia envolvida no contato molécula...molécula dos dímeros M1...M8 e M1...M10 que apresentam estas interações (aproximadamente $5,5 \text{ kcal mol}^{-1}$). O resultado destes dois momentos é a formação de colunas através de um crescimento linear como está demonstrado na

Figura 56. Considerando as moléculas M_n e a central M_1 , todas pertencentes ao cluster da primeira esfera de coordenação, é possível afirmar que todas fazem parte da existência de 7 colunas de moléculas. Em outras palavras, em uma região maior do que o cluster estudado, cada coluna está cercada por outras 6 colunas. Os valores de energia encontrados nos dímeros inferem que o próximo momento da formação do cristal ocorre na direção da união de duas destas colunas através de ligações de hidrogênio fracas $C-H\cdots O$, como foi visto no dímero $M_1\cdots M_{13}$ (energia de estabilização de aproximadamente $5,50 \text{ kcal mol}^{-1}$). Nos dímeros equivalentes a $M_1\cdots M_{13}$ as moléculas estão orientadas em direções opostas, formando uma rede de “dímeros fechados” (sem a possibilidade de outras interações específicas nesta direção). Adicional a isso, foi observado a presença de uma rede de dímeros que apresentam as moléculas orientadas na mesma direção, sem a presença de uma interação específica, mas com valor energético alto. Isto está relacionado ao dímero $M_1\cdots M_6$ (aproximadamente $5,00 \text{ kcal mol}^{-1}$). Cabe ressaltar que estes dímeros $M_1\cdots M_6$ formam, juntamente com $M_1\cdots M_{13}$, os blocos de dímeros π fundamentais no crescimento do cristal. Estas observações podem ser visualizadas na **Figura 56**. O crescimento cristalino ocorre em três direções e é nessa terceira em que ocorre a aproximação das moléculas através das interações envolvendo ligações de halogênio ($C-X\cdots N$, com $X = Cl$ para **3b**), originando a união de outras colunas formadas por blocos π de dímeros. As energias envolvidas aqui são pequenas (menor que $1,0 \text{ kcal mol}^{-1}$) e estão relacionadas aos dímeros $M_1\cdots M_2$ e $M_1\cdots M_5$. O crescimento nesta direção é dado na **Figura 56**.

Após esta análise detalhada para demonstrar como ocorre o crescimento das camadas na estrutura cristalina de **3b**, e de também ter sido verificado um comportamento semelhante nas estruturas de **3c** e **3d**, não será descrito a auto-organização das moléculas para estes dois últimos. Entretanto, de maneira geral, será apresentado este processo de auto-organização das moléculas para as outras estruturas desta tese, com exceção de **9b**, por possuir duas moléculas na unidade assimétrica e ser esperado que as conclusões geradas serem passíveis de equívocos.

Os compostos halogenados **9d** e **9g**, que são equivalentes ao **3b** e **3c**, apresentaram comportamentos comuns entre si, e portanto, será descrito apenas o

9d. Esta estrutura também apresentou como característica inicial da sua auto-organização a formação de blocos constituídos de pares de moléculas unidas por interações $\pi\cdots\pi$ (M1 \cdots M8 e M1 \cdots M13, aproximadamente 8,00 kcal mol⁻¹). Diferentemente do que ocorre em **3b** e **3c**, as moléculas constituintes destes blocos estão orientadas na mesma direção, ou seja, existe um crescimento em forma de coluna constituída de moléculas perfeitamente empilhadas. A organização destas colunas em duas a duas, e orientadas em direções opostas, ocorre pela conexão de moléculas através de interações do tipo ligação de hidrogênio fracas C-H \cdots O (M1 \cdots M6 e M1 \cdots M14, aproximadamente 4,50 kcal mol⁻¹), e a continuidade da camada nessa direção ocorre devido a conexões via ligação de halogênio Cl \cdots Cl (M1 \cdots M3, aproximadamente 1,00 kcal mol⁻¹). A outra direção de crescimento envolve a formação do dímero M1 \cdots M5 (aproximadamente 3,50 kcal mol⁻¹) que possui suas moléculas conectadas por ligações de hidrogênio fracas C-H \cdots N e formando dímeros fechados. Com isso, a continuidade do crescimento nesta direção ocorre com estes dímeros fechados conectados por interações C-H \cdots Cl (M1 \cdots M2, aproximadamente 2,50 kcal mol⁻¹). Diante do crescimento nas 3 direções propostas foi verificado que a presença de interações do tipo ligação de halogênio (Cl \cdots Cl neste caso) observadas como primeiros contatos no software *Mercury*[®] é resultado da disposição das moléculas resultantes de interações do tipo C-H \cdots O e C-H \cdots N. O comportamento do crescimento das camadas da estrutura **9d** aqui descrito pode ser visualizada na **Figura 57**.

No composto **3e**, foi observado que a estrutura cristalina apresenta um crescimento inicial semelhante às outras que foram estudadas. Sua auto-organização ocorre inicialmente através da formação de blocos de moléculas que estão unidas por interações $\pi\cdots\pi$ e π -hole entre fenilas e isoxazóis, respectivamente (M1 \cdots M8, aproximadamente 9,50 kcal mol⁻¹). Estes blocos também se conectam através de interações $\pi\cdots\pi$ e π -hole, levando a um crescimento nesta direção em forma de coluna (M1 \cdots M12, aproximadamente 8,00 kcal mol⁻¹). Nas outras duas direções é difícil afirmar como ocorre a auto-organização do cristal, pois há uma competição de várias moléculas aptas a formar ligações de hidrogênio C-H \cdots O com M1. Entretanto, provavelmente o crescimento da rede cristalina seja idêntica nas duas direções a partir de um resultado da formação de ligações de

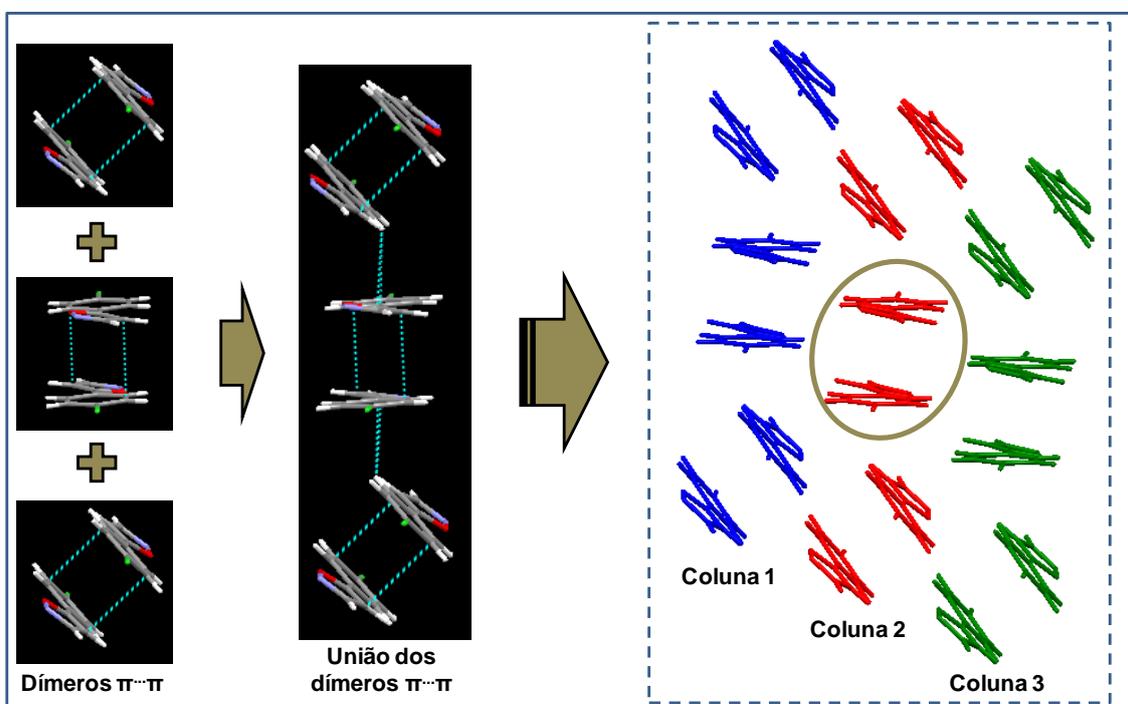
hidrogênio C-H \cdots O entre os grupos fenila e nitro (M1 \cdots M3 e M1 \cdots M7, aproximadamente 4,40 kcal mol $^{-1}$) e posteriormente de ligações C-H \cdots O entre os anéis heterociclos (M1 \cdots M4 e M1 \cdots M6, aproximadamente 4,00 kcal mol $^{-1}$). Estas características da auto-organização das moléculas deste composto podem ser visualizadas na **Figura 58**.

O composto **3f** apresentou na auto-organização de suas moléculas a formação inicial de blocos constituídos de pares de moléculas que estão unidas por interações $\pi\cdots\pi$ e C-H $\cdots\pi$ entre os anéis isoxazólicos e os anéis do naftil, respectivamente (M1 \cdots M9 e M1 \cdots M12, aproximadamente 10,00 kcal mol $^{-1}$). Aqui também foi observado o crescimento de uma camada de moléculas devido a aproximação destes blocos e a união dos mesmos através de interações C-H $\cdots\pi$ (M1 \cdots M8 e M1 \cdots M13, aproximadamente 6,50 kcal mol $^{-1}$), o que origina cadeias com as moléculas organizadas em zig-zag ao longo de uma direção. Estas redes em zig-zag estão conectadas através de ligações de hidrogênio C-H \cdots O entre o anel heterociclo e o carbociclo (M1 \cdots M3 e M1 \cdots M6, aproximadamente 6,40 kcal mol $^{-1}$), originando um crescimento da estrutura cristalina nesta outra direção. Os valores energéticos encontrados para o dímero M1 \cdots M5 (aproximadamente 3,50 kcal mol $^{-1}$) sugere que é através deste contato molécula \cdots molécula em que ocorre a formação da terceira direção de crescimento. Como a ligação de hidrogênio C-H \cdots N existente no contato entre as moléculas é uma interação que resultou em um dímero fechado, foi observado que para o crescimento da rede nesta direção possivelmente as contribuições topológicas são importantes, semelhante ao que ocorre nos dímeros M1 \cdots M2 e M1 \cdots M7 (aproximadamente 1,00 kcal mol $^{-1}$) em que temos as moléculas orientadas com os seus respectivos grupos naftil um de frente para o outro. A **Figura 59** demonstra o crescimento das camadas desta estrutura.

A análise dos valores de energia encontrados na primeira esfera de coordenação da estrutura cristalina do composto **6** sugere que também ocorre uma formação inicial de blocos de moléculas conectadas por interações $\pi\cdots\pi$ entre os anéis aromáticos (M1 \cdots M8 e M1 \cdots M12, aproximadamente 8,00 kcal mol $^{-1}$). Estes blocos ao se aproximarem formam colunas resultando em um crescimento nesta direção. A energia encontrada nos dímeros M1 \cdots M6 e M1 \cdots M14 (aproximadamente 7,50 kcal mol $^{-1}$) sugere que a segunda direção de crescimento das camadas do

crystal ocorre envolvendo estes dímeros. Nesta direção há a formação de uma rede em forma de zig-zag com as moléculas conectadas predominantemente por interações C-H \cdots π e C-H \cdots N. Cabe ressaltar que a partir da visualização destas duas direções é observado o crescimento da rede resultando na formação de colunas orientadas em zig-zag. Na terceira direção foi observado que existe uma rede que possui o crescimento devido a formação de dímeros conectados por ligações de hidrogênio C-H \cdots N (M1 \cdots M7, aproximadamente 3,60 kcal mol $^{-1}$). A auto-organização das moléculas na estrutura do composto **6** é encontrado na **Figura 60**.

Por fim, a realização de um estudo da ocorrência da auto-organização das moléculas de compostos isoxazólicos possibilitou uma compreensão inicial de como está organizado a estrutura cristalina em seus níveis superiores. Os dados energéticos obtidos em cada contato molécula \cdots molécula dos clusters disponibilizaram uma análise de quais moléculas e da ordem em que se aproximam umas das outras, proposta esta que não seria possível de realizar se tivessem sido considerados exclusivamente dados geométricos, tais como os critérios geométricos utilizados pelo *software Mercury*[®].



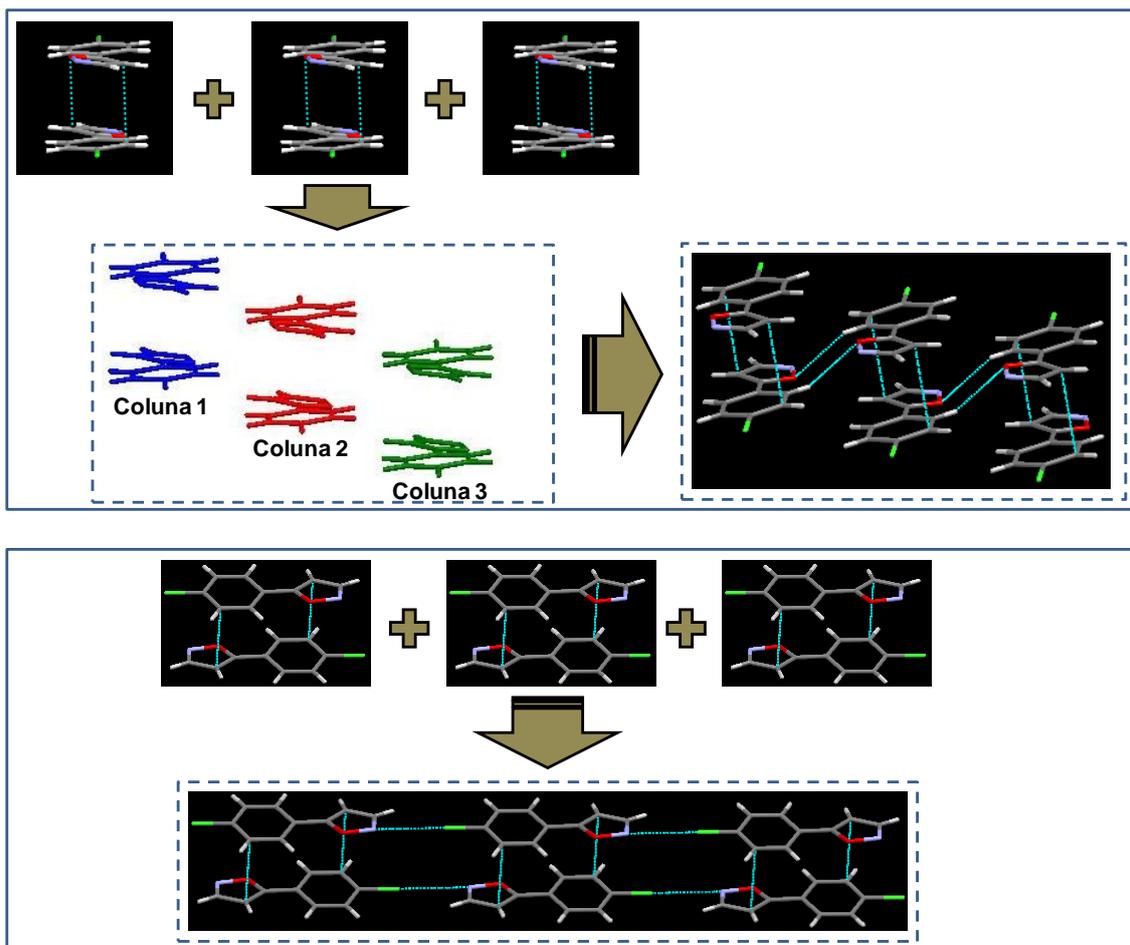
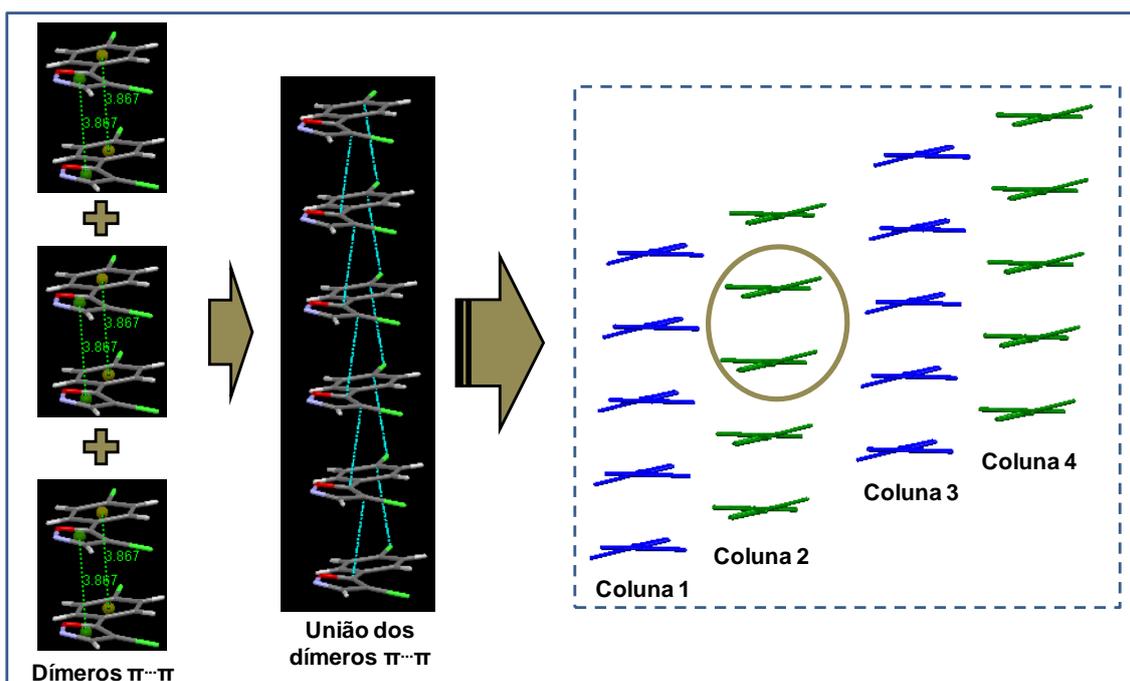


Figura 56. Crescimento das camadas nos cristais de **3b**.



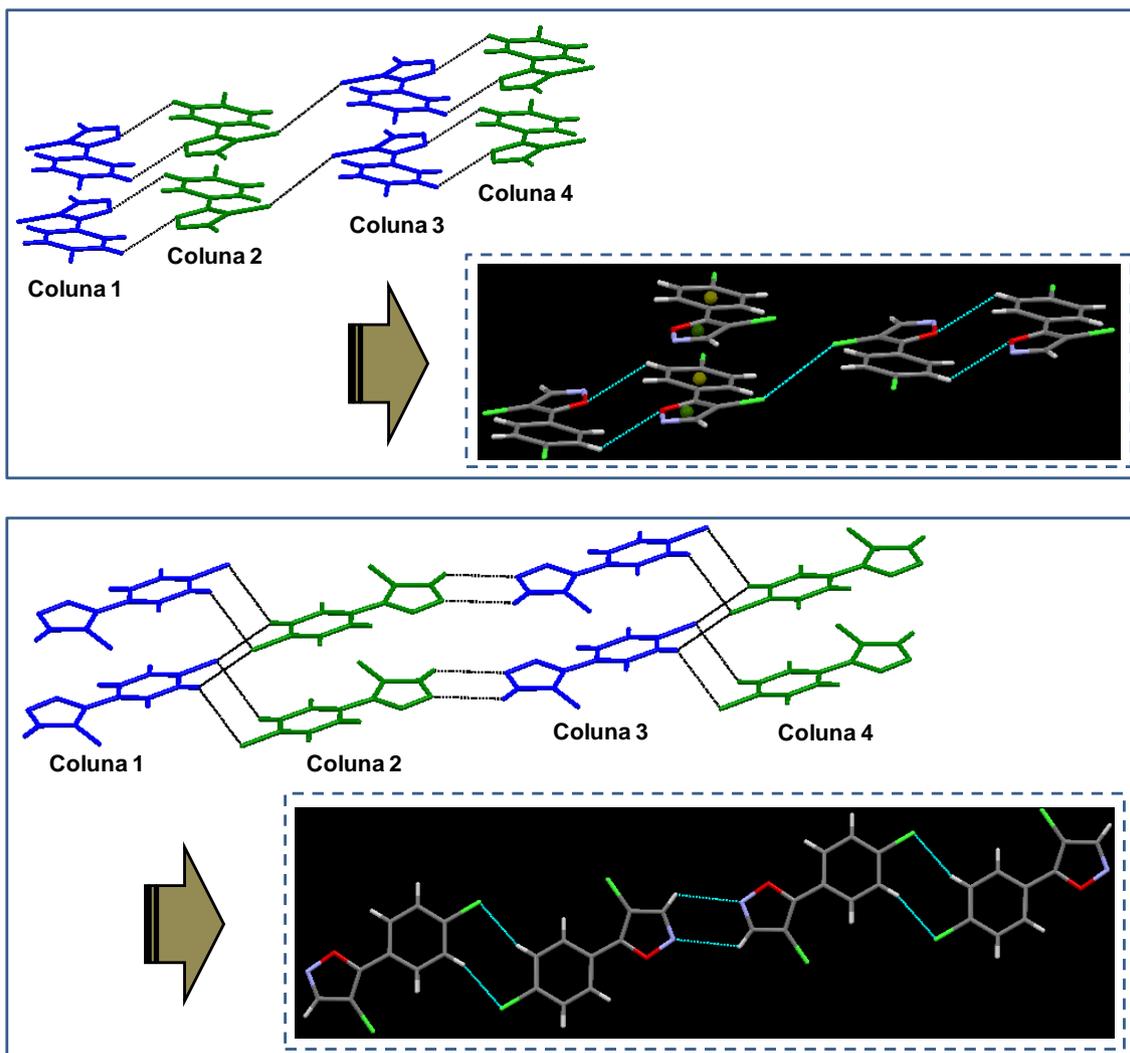


Figura 57. Crescimento das camadas nos cristais de **9d**.

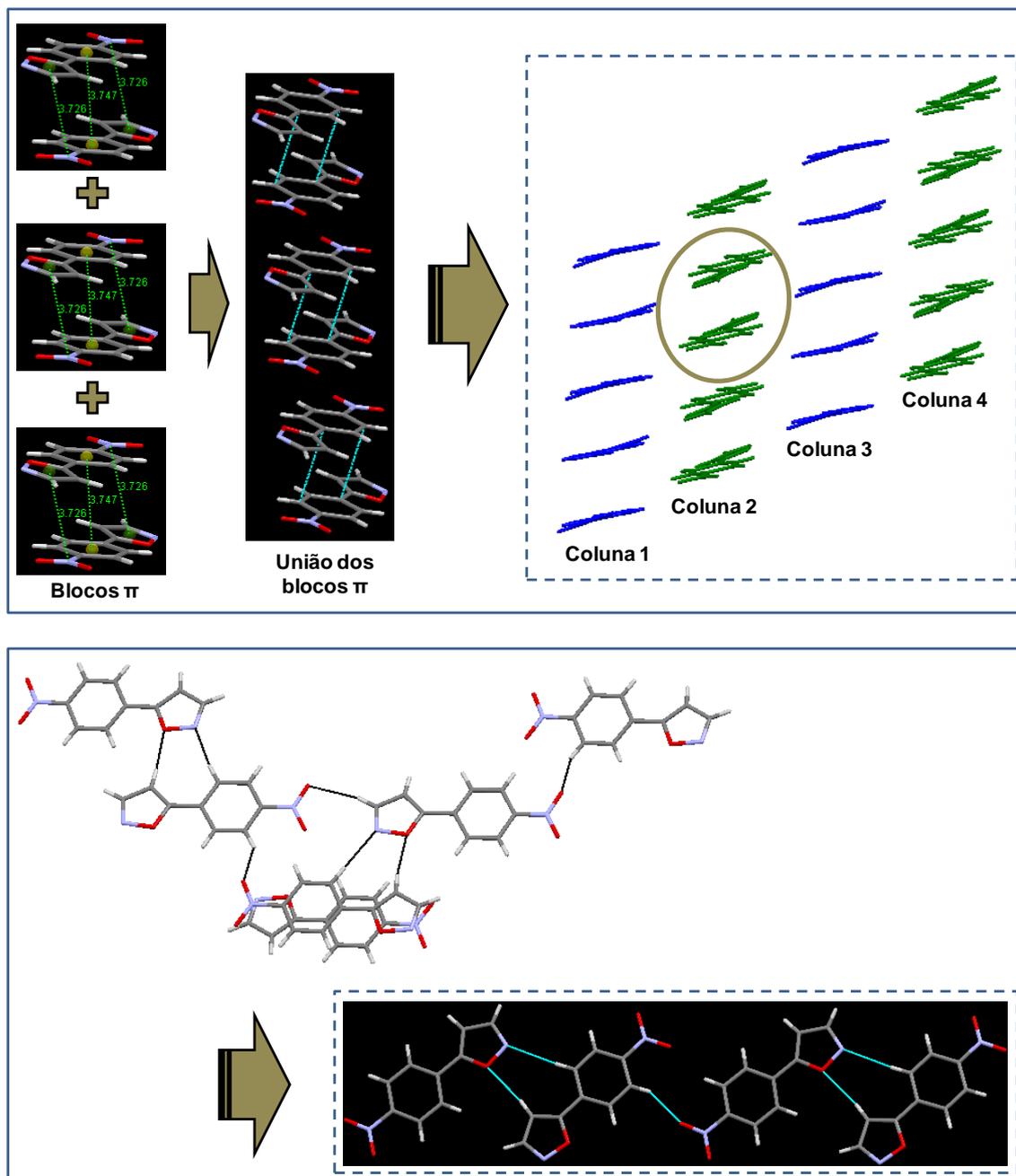
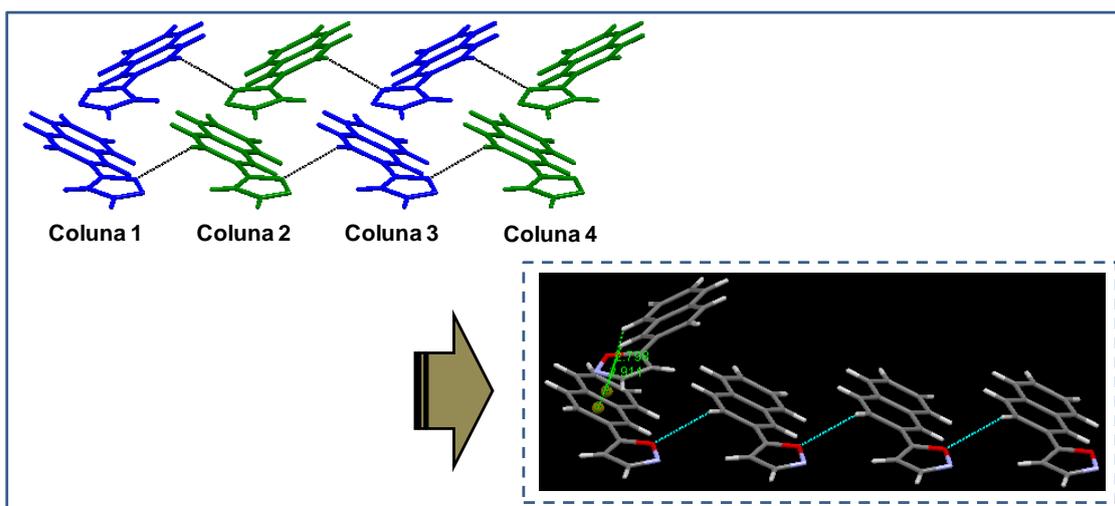
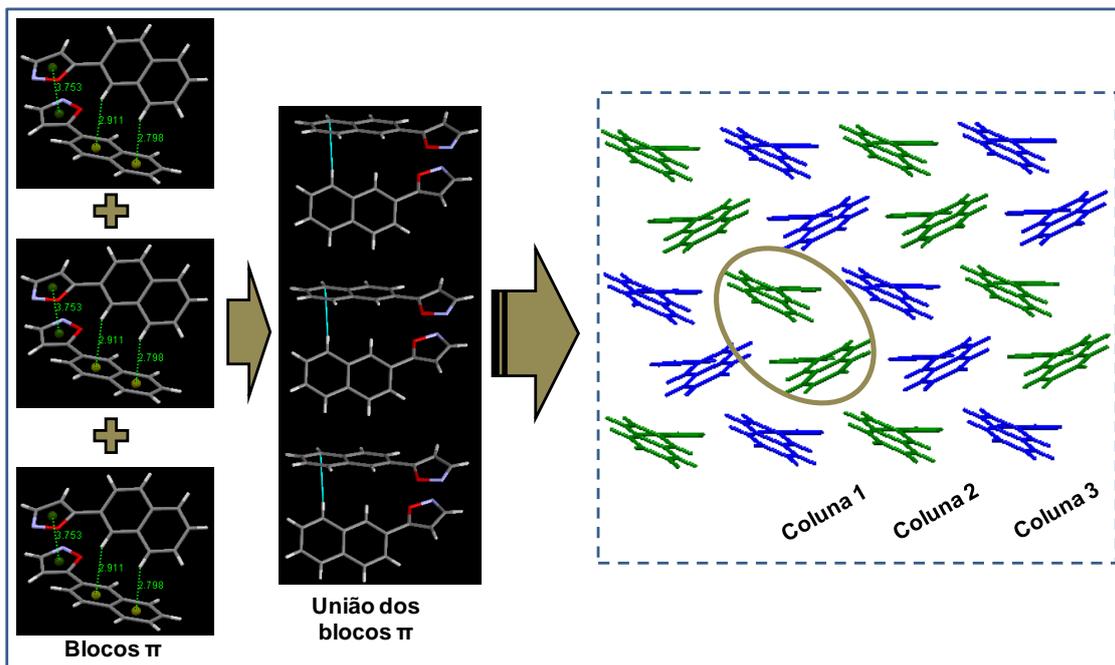


Figura 58. Crescimento das camadas nos cristais de **3e**.



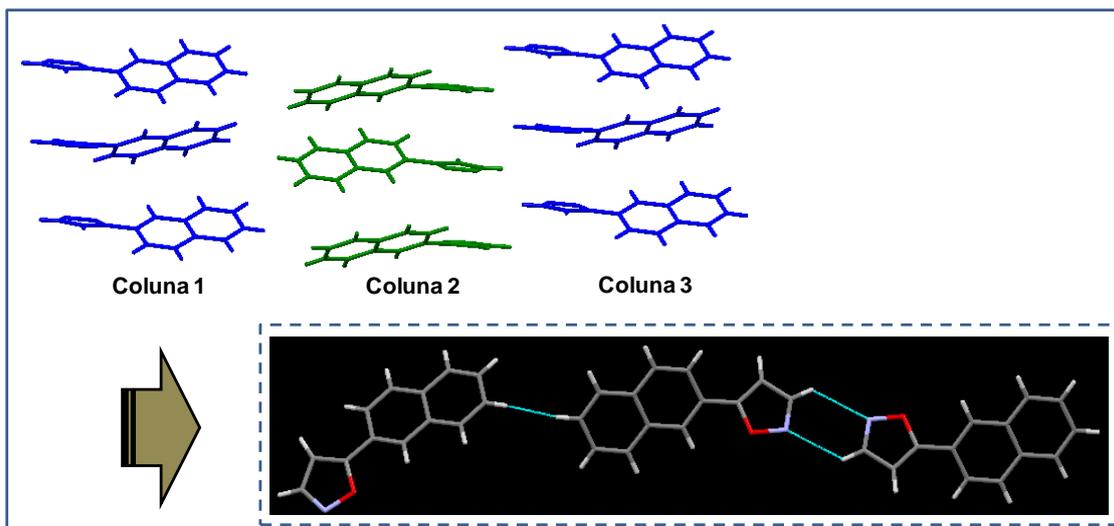
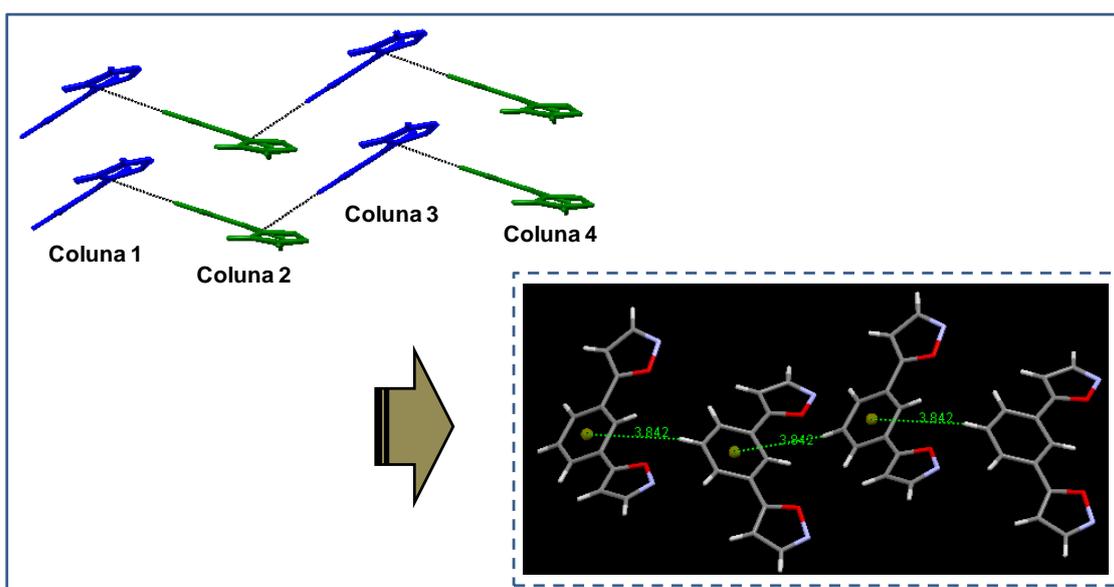
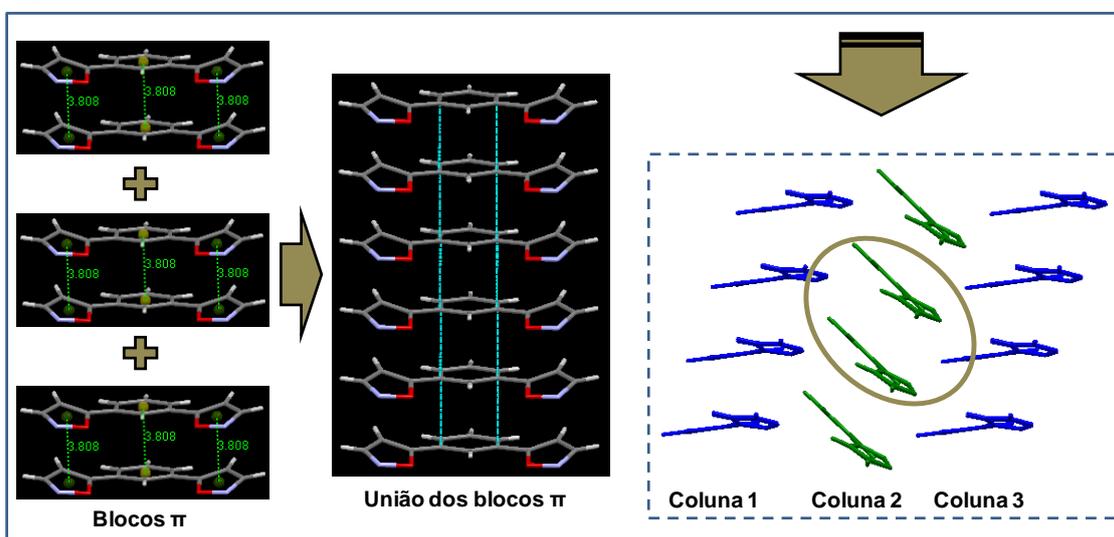


Figura 59. Crescimento das camadas nos cristais de **3f**.



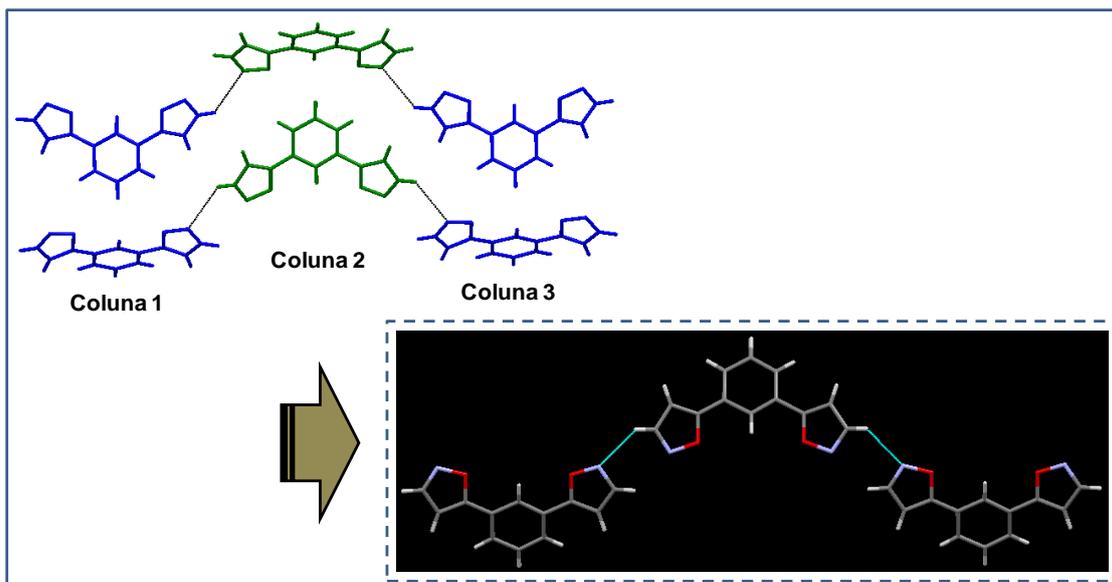


Figura 60. Crescimento das camadas nos cristais de **6**.

IV. CONCLUSÕES

Considerando o foco principal deste trabalho relacionado à utilização de estruturas cristalinas de isoxazóis com elevada planaridade como modelos para estudos supramoleculares, interligando sistemas reais a modelos teóricos, conclui-se:

A auto-organização molecular revelou ser um processo complexo, de comportamento imprevisível e demonstrando que o desenho do cristal é resultado da emergência da atuação de diversas interações intermoleculares. Junto a isso, as estruturas cristalinas foram projetadas de maneira eficiente para os estudos realizados, uma vez que as inserções de diferentes átomos de halogênio em posições estratégicas possibilitaram prever suas participações em interações intermoleculares.

Os compostos isoxazólicos foram obtidos a partir de metodologias de síntese alternativas: (i) os 5-arilisoaxazóis foram obtidos de maneira eficiente através do método *Grindstone Chemistry*, demonstrando ser esta uma metodologia viável para a síntese em grande escala de diferentes compostos heterocíclicos, uma vez que recentemente também foi explorada pelo nosso grupo de pesquisa para a síntese de *NH*-pirazóis; (ii) os 5-aril-4-haloisoaxazóis, obtidos através do emprego da irradiação

de ultrassom, foi relatada pela primeira vez na literatura através desta tese. A metodologia aqui desenvolvida demonstrou ser uma via vantajosa e eficiente para a obtenção dos compostos desejados. Todos os compostos das duas séries de isoxazóis sintetizados foram caracterizados através de RMN ^1H , ^{13}C e CG/EM, demonstrando que os dados obtidos estão de acordo com as estruturas propostas.

Para os compostos em que foram obtidos cristais, os dados da difração de raios-x possibilitaram o estudo estrutural a nível molecular e supramolecular. O estudo da estrutura molecular dos compostos revelou a planaridade das estruturas, as regiões de potencial eletrostático de interesse, bem como nos cálculos envolvendo a Superfície de Hirshfeld foram evidenciadas as características importantes relacionadas às áreas de contato entre moléculas, tornando os compostos atraentes para uso como modelos para estudos supramoleculares. Durante as análises realizadas, padrões estruturais entre diferentes compostos foram identificados juntamente com a presença de interações intermoleculares específicas do tipo ligação de hidrogênio, interação $\text{N}\cdots\text{halogênios}$ via σ -hole, $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\pi$, $\pi\cdots\pi$ e π -hole. Também foi observado que algumas estruturas não sustentaram um padrão entre si, o que pode ser atribuído à presença de diferentes sistemas π e de determinados átomos (como por exemplo, o átomo de flúor) e o tipo de interação que os mesmos influenciam.

A partir da análise dos dados obtidos entre os programas *CrystalExplorer*[®] e *TOPOS*[®] para o cluster da primeira esfera de coordenação foi possível identificar cada uma das Mn moléculas. Os dados de caracterização da esfera de coordenação de cada composto revelaram características intrínsecas para cada estrutura estudada, como por exemplo, o número de coordenação molecular (predominância de $\text{NCM} = 13$ ou $\text{NCM} = 14$), além da distribuição das moléculas em torno da central M1. As áreas de contato dos diversos dímeros $\text{M1}\cdots\text{Mn}$ também puderam ser determinadas a partir destes dois programas, demonstrando a existência de uma boa correlação entre os dados obtidos. Estas duas metodologias apresentaram um suporte fundamental para o seguimento do restante do trabalho desenvolvido, uma vez que foram correlacionadas energia e área de contato envolvido em cada dímero.

O nível de teoria DFT B97D/cc-pVTZ demonstrou atender satisfatoriamente as necessidades relacionadas aos cálculos das energias presentes em cada cluster. Os valores percentuais de energia e área de contato nos dímeros $M_1 \cdots M_n$ foram correlacionados e a boa linearidade encontrada demonstrou que existe uma grande dependência da área de contato para as respectivas interações entre as moléculas. Outras observações energéticas obtidas a partir da análise conjunta destes dímeros revelaram a existência de uma espécie de cooperatividade e uma complementariedade como sendo as principais responsáveis pelo equilíbrio energético de todo o sistema, resultados estes decorrentes, respectivamente, da presença dos efeitos de polarização eletrônica induzidos por uma ligação intermolecular sobre as moléculas vizinhas, bem como devido a determinados dímeros apresentarem uma maior ou menor contribuição no cluster. A presença de alguns dímeros com alta energia (e grande área de contato conseqüentemente) é contrabalanceado com vários dímeros de pequenas energias (de pequena área de contato), o que resulta em uma maior estabilidade do cristal. Portanto, ao considerar os sistemas simples (dímeros) como modelos de estudo de uma organização de moléculas em um cluster, foi possível perceber que as interações fracas resultaram em comportamento altamente cooperativo, onde um conjunto de interações atua de maneira sinérgica para formar grupos de moléculas fortemente atraídas (cluster). Este efeito cooperativo das diversas interações presentes implicam em um reforço da robustez da interação molécula...molécula. Esta robustez foi determinada através do comparativo dos dados normalizados $EN_{M_1 \cdots M_n}$ e $CN_{M_1 \cdots M_n}$, demonstrando que as ligações de hidrogênio fracas C-H...O e C-H...N encontradas nestes compostos podem ser consideradas robustas. A partir disso, as demais interações encontradas nos clusters dos compostos foram agrupadas em quatro grupos, conforme a magnitude de seus valores de $EN_{M_1 \cdots M_n}$ e $CN_{M_1 \cdots M_n}$. O estudo realizado foi concluído com a proposta do processo de auto-organização das moléculas a partir da formação de dímeros robustos, onde foi possível inferir, com base em dados energéticos, que interações $\pi \cdots \pi$ devem unir as moléculas já no estágio anterior à cristalização, ou seja, em solução, enquanto que posteriormente ocorre a influência dos demais tipos de interações.

Os estudos realizados nesta tese fornecem suporte para compreender a importância de realizar um estudo criterioso do “sistema como um todo” (cluster) e não apenas de suas “partes” (moléculas e dímeros) para que se possa atingir um maior entendimento da organização cristalina de compostos orgânicos. Neste sentido, 5-arilisoxazóis e 5-aril-4-haloisoxazóis confirmaram serem eficientes como modelos para estudos supramoleculares, contribuindo para a pesquisa relacionada a novos modelos supramoleculares.

V. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400 que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no

espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (*Crosslinked 5% de PH ME Siloxane*) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0,32 mm, 0,25 μm). Fluxo de gás hélio de 2 mL min^{-1} , pressão de 5,05 *psi*. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70°C min^{-1} e após aquecimento de 12°C min^{-1} até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado fonte de ionização EI (ionização por elétrons) com energia de 70 eV no espectrômetro de massas.

1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-302.

1.4. Difractometria de Raios-X

Os compostos **3b-f**, **6**, **9b**, **9d** e **9g** obtidos na forma de cristais foram submetidos a análise de difratometria de Raios-X utilizando um difratômetro instalado no Departamento de Química da UFSM de marca Bruker Kappa APEX-II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) [141]. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97, empregando métodos diretos [142]. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, com base nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos [142]. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas *ORTEP3*[®] [143], *DIAMOND*[®] [144] e *Mercury*[®] [145].

1.5. Gral e pistilo

As reações químicas foram realizadas em um gral de porcelana Chiarotti Mauá de 305 mL de capacidade, e medindo 120 mm de diâmetro x 65 mm de altura. O pistilo utilizado também era de porcelana e de medidas adequadas para o gral.

1.6. Ultrassom

As reações foram realizadas em um equipamento Sonics Vibra-cell de 500 W equipado com controle de temperatura integrado. Foi utilizado um probe de titanium de 6,5 mm (*tapered*). A frequência de operação do equipamento foi de 20KHz e a amplitude foi colocada em 20% da potência máxima de saída.

2. Cálculos Computacionais

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas *Gaussian 09*. As geometrias moleculares foram obtidas através de dados de difratometria de Rario-X e cálculos de ponto único (*single point*) foram realizados mantendo a posição de todos os átomos. A energia de contato em cada par de moléculas foi obtida subtraindo-se a energia do dímero do dobro da energia do monômero. Todos os cálculos computacionais foram efetuados no cluster instalado no NAPO, o qual é composto por 5 servidores Dell PowerEdge T410, sendo que cada um possui 24 GB de memória RAM, 600 GB de HD e dois processadores six core Intel Xeon X5660.

3. Superfície de Hirshfeld

Os cálculos relacionados à análise da Superfície de Hirshfeld e de suas representações gráficas foram realizados e gerados através do pacote de programas *CrystalExplorer*[®] (Version 3.0), disponível gratuitamente para *download* [146].

4. Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet

Para os cálculos relacionados à análise do NCM e demais representações gráficas relacionadas ao poliedro molecular de Voronoi-Dirichlet foi utilizado o pacote de programas *TOPOS*[®], disponível gratuitamente para *download* [81].

5. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [147].

6. Técnicas de Síntese

6.1. Procedimento geral de síntese das β -Dimetilaminovinil Cetonas **2a-f**, **4** e **5**

Para a síntese das β -dimetilaminovinil cetonas **2a-f** foi utilizado um balão conectado a um condensador de refluxo, no qual foi adicionado a cetona (40 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (48 mmol), tolueno seco (20 mL) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4 gotas). A reação foi mantida em refluxo por 24 horas. Após o término do tempo de reação o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano. Para a síntese das β -dimetilaminovinil cetonas **4** e **5** foi adotado o mesmo procedimento, com a exceção da proporção de reagentes utilizada: cetona (40 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (96 mmol), tolueno seco (20 mL) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 gotas).

6.2. Procedimento para a síntese de 5-arilisoaxazóis **3a-f** e bis-isoaxazóis **6** e **7** (Grindstone Chemistry)

Para a síntese dos 5-arilisoaxazóis **3a-f**, um gral e pistilo pré-aquecidos durante 10 minutos em uma estufa a 100°C, foram utilizados para macerar as respectivas β -dimetilaminovinil cetonas **2a-f** (25 mmol), cloridrato de hidroxilamina (30 mmol) e ácido 4-tolueno sulfônico (20 mol%) durante 5-15 minutos. Posteriormente ao tempo de reação foi adicionada água à mistura, o sólido filtrado e seco em bomba de vácuo. Para a síntese dos bis-isoaxazóis **6** e **7** foi adotado o mesmo procedimento, com exceção da proporção de reagentes utilizada: β -dimetilaminovinil cetona (25 mmol), cloridrato de hidroxilamina (60 mmol) e ácido 4-tolueno sulfônico (40 mol%).

6.3. Procedimento para a síntese de 4-halo-5-arilisoaxazóis (Ultrassom)

Em balões de 25 mL apropriados para o equipamento de ultrassom, foram adicionados os isoaxazóis **3a-f** (1,0 mmol), NXS (NCS ou NBS) (2,0 mmol) e 3 mL de ácido acético. A mistura foi então irradiada pelas ondas ultrasônicas por um tempo total de 30 min. Após 6-7 min a temperatura da reação foi elevada e mantida em 99°C até o final da irradiação. Após completar o tempo de reação necessário e atingir a temperatura ambiente, o produto foi extraído do meio de reação em clorofórmio (15 mL), lavado com água destilada (3 vezes de 15 mL), adicionado sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida. Para a halogenação dos compostos com NIS foi utilizado 0,3 equivalentes de CF₃COOH e os demais procedimentos adotados foram os mesmos dos utilizados para NCS e NBS.

6.4. Procedimento para a síntese de 4-halo-5-arilisoaxazóis (Convencional)

Em um balão de 10 mL contendo 3 ml de AcOH foi adicionado os respectivos 5-arilisoaxazóis **3a-d** (1 mmol) e 2 mmol de *N*-halosuccinimida (NCS ou NBS). Após

isso, a reação permaneceu sob agitação magnética durante 2 horas sob refluxo de ácido acético. O Produto foi extraído do meio de reação em clorofórmio (15 mL), lavada com água destilada (3 vezes de 15 mL), adicionado sulfato de sódio anidro e o solvente retirado em evaporador rotatório a pressão reduzida. Para a halogenação dos bis-isoxazóis **6** e **7** foi adotado o mesmo procedimento, com exceção da proporção de de *N*-halosuccinimida (NCS ou NBS) utilizada, 4 mmol. Por sua vez, para a halogenação dos compostos com NIS foi utilizado adicionalmente 0,3 equivalentes de CF₃COOH. Os demais procedimentos foram os mesmos.

VI. REFERÊNCIAS

- [1] Schwarz, W. H. E.; Schmidbaur, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4470.
- [2] Desiraju, G. R. *Nature* **2001**, *412*, 397.
- [3] Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 8342.
- [4] Lehn, J.-M. **Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives**. Weinheim: VCH, 1995, 271 p.
- [5] Lehn, J.-M. *Science* **1985**, *227*, 849.
- [6] Desiraju, G. R.; Steiner, T. **The Weak Hydrogen Bonds: In Structural Chemistry and Biology**, New York: Oxford University Press, 1999, 526 p.
- [7] Munshi, P.; Guru-Row, T. N. *Crystallogr. Rev.* **2005**, *11*, 199.
- [8] Gavezzotti, A. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 309.
- [9] Dunitz, J. D. *Chem. Commun.* **2003**, 545.
- [10] Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311.
- [11] Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5873.
- [12] Blatov, V. A. *Crystallogr. Rev.* **2004**, *10*, 249.
- [13] Atwood, A. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vogtle, F. **Comprehensive supramolecular chemistry**. New York: Pergamon, 1996, 1002 p.
- [14] (a) Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *933*, 42; (b) Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Claramunt, R. M.; Garcia, M. A.; Sanz, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. J. *Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1259; (c) Frizzo, C. P.; Meyer, A. R.; Caleffi, G. S.; Rodrigues, L. V.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Bonaccorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2011**, *45*, 1004.
- [15] (a) Machado P.; Campos, P. T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonaccorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 176; (b) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Longhi, K.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G.; *J. Mol. Struct.* **2010**, *969*, 111.
- [16] Campos, P. T.; Machado, P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Meyer, A. R.; Bonaccorso, H. G.; Zanatta, N.; Ducati, L. C.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; M. A. P. Martins, *J. Mol. Struct.* **2011**, *1006*, 462.
- [17] Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2010**, *981*, 71.
- [18] (a) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 857.

- [19] Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.
- [20] (a) Conti, P.; Dallanoce, C.; Amici, M. D.; Micheli, C. D.; Klotz, K. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 401; (b) Mishra, A.; Jain, S. K.; Asthana, J. G. *Orient. J. Chem.* **1998**, *14*, 151; (c) Ko, D. H.; Maponya, M. F.; Khalil, M. A.; Oriaku, E. T.; You, Z.; Lee, J. *Med. Chem. Res.* **1998**, *8*, 313; (d) Kang, Y. Y.; Shin, K. J.; Yoo, K. H.; Seo, K. J.; Hong, C. Y.; Lee, C. S.; Park, S. Y.; Kim, D. J.; Park, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95; (e) Talley, J. J. *Chem. Abstr.* **1999**; *130*, 110269; (f) Robuschi, M.; Scuri, M.; Spagnotto, S.; Gambaro, G.; Bianco, S.; Lodola, E.; Pisati, R. *Euro. J. Clin. Pharmacol.* **1995**, *47*, 465.
- [21] Siddall, T. L.; Ouse, D. G.; Benko, Z. L.; Garvin, G. M.; Jackson, J. L.; McQuiston, J. M.; Ricks, M. J.; Thibault, T. D.; Turner, J. A.; VanHeertum, J. C.; Weimer, M. R. *Pest Manage. Sci.* **2002**, *58*, 1175.
- [22] (a) Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Liq. Cryst.* **2010**, *37*, 159; (b) Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 889; (c) Silva, I.; Gallardo, H.; Magnago, R. F.; Begninid, I. M. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, **2005**, *432*, 1; (d) Brown, D.; H. Styring, P. *Liq. Cryst.* **2003**, *30*, 23.
- [23] Schnürch, M.; Flasiak, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283.
- [24] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- [25] Elguero, J. Em **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996, pp 1.
- [26] Moreira, D. N.; Longhi, K.; Frizzo, C. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 476.
- [27] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [28] Longhi, K. *NH-Pirazóis e Isoxazóis - Síntese Mecanicamente Ativada por Grinding*. Dissertação (UFSM), **2010**.
- [29] Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8351.
- [30] (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Pednekar, S.; Mandadi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3011; (b) Varughese, D. J.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6795; (c) Ghahremanzadeh, R.; Ahadi, S.; Shakibaei, G. I.; Bazgir, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 499.

- [31] (a) Suryanarayana, C. *Progress in Materials Science* **2001**, *46*, 1; (b) Fenández-Bertran, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 581.
- [32] (a) Haddad, T., Gershman, R., Dilis, R., Labaree, D., Hochberg, R.B., Hanson, R.N. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2012**, *22*, 5999; (b) Chan, M. F.; Raju, B. G.; Kois, A.; Castillo, R. S.; Verner, E. J.; Wu, C.; Hwang, E.; Okun, I.; Stavros, F. D.; Balaji, V.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2393; (c) Chan, M. F.; Kois, A.; Verner, E. J.; Raju, B. G.; Castillo, r. S.; Wu, C.; Okun, I.; Stavros, F. D.; Balaji, V. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2301.
- [33] (a) Calle, M.; Cuadrado, P.; Gonzales-Nogal, A. M.; Valero, R. *Synthesis* **2001**, 1949; (b) Kromann, H.; Slok, F. A.; Johansen, T. N.; krogsgaard-Larsen, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2195.
- [34] Mendonça, G. F.; Mattos, M. C. S. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 798.
- [35] Pathak, V. N.; Grover, V. *Pharmazie* **1979**, *34*, 568.
- [36] Sakakibara, T.; Kume, T.; Hase, T. *Chemistry Express* **1989**, *4*, 85.
- [37] Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, *10*, 1586.
- [38] Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.
- [39] Brough, P. A.; Aherne, W.; Barril, X.; Borgognoni, J.; Boxall, K.; Cansfield, J. E.; Cheung, K.-M. J.; Collins, I.; Davies, N. G. M.; Drysdale, M. J.; Dymock, B.; Eccles, S. A.; Finch, H.; Fink, A.; Hayes, A.; Howes, R.; Hubbard, R. E.; James, K.; Jordan, A. M.; Lockie, A.; Martins, V.; Massey, A.; Matthews, T. P.; McDonald, E.; Northfield, C. J.; Pearl, L. H.; Prodromou, C.; Ray, S.; Raynaud, F. I.; Roughley, S. D.; Sharp, S. Y.; Surgenor, A.; Walmsley, D. L.; Webb, P.; Wood, M.; Workman, P.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 196.
- [40] Palin, R.; Abernethy, L.; Ansari, N.; Cameron, K.; Clarkson, T.; Dempster, M.; Dunn, D.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; Maclean, J.; Everett, K.; Feilden, H.; Ho, K.-K.; Kultgen, S.; Littlewood, P.; McArthur, D.; McGregor, D.; McLuskey, H.; Neagu, I.; Neale, S.; Nisbet, L.-A.; Ohlmeyer, M.; Pham, Q.; Ratcliffe, P.; Rong, Y.; Roughton, A.; Sammons, M.; Swanson, R.; Tracey, H.; Walker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 892.
- [41] Cannas, M.; Cristini, A.; Marongiu, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 237.
- [42] Katritzky, A. R.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M. V.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787.
- [43] Ravikumar, K.; Sridhar, B. Mahesh, M.; Reddy, V. V. N. *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, *36*, 381.
- [44] Ravikumar, K.; Sridhar, B. Mahesh, M.; Reddy, V. V. N. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o3850.

- [45] Chu, J.-H.; Chen, C.-C.; Wu, M.-J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5173.
- [46] (a) Price, S. L. *Cryst. Eng. Comm.* **2004**, *6*, 344; (b) Desiraju, G. R. *Nature* **2001**, *412*; (c) Glusker, J. P. *Top. Curr. Chem.* **1998**, *198*, 1.
- [47] (a) Seth, S. K.; Sarkar, D.; Roy, A.; Kar, T. *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, *13*, 6728; (b) Lu, Y.; Wang, Y.; Zhu, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4543; (c) Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E.; Ho, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789.
- [48] (a) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619; (b) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637.
- [49] Gilli, P.; Gilli, G. *J. Mol. Struct.* **2010**, *972*, 2.
- [50] Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
- [51] Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565.
- [52] Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711.
- [53] Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. *Cryst. Eng. Comm.* **2006**, *8*, 946.
- [54] (a) Metrangolo, P.; Carcenac, Y.; Lahtinen, M.; Pilati, T.; Rissanen, K.; Vij, A.; Resnati, G. *Science* **2009**, *323*, 1461; (b) Metrangolo, P.; Resnati, G.; Pilati, T.; Liantonio, R.; Meyer, F. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 1.
- [55] Fourmigué, M. *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.* **2009**, *13*, 36.
- [56] Lommerse, J. P. M.; Stone, A. J.; Taylor, R.; Allen, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108.
- [57] (a) Wang, W.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 4114; (b) Zou, J.-W.; Jiang, Y.-J.; Guo, M.; Hu, G.-X.; Zhang, B.; Liu, H.-C.; Yu, Q. S. *Chem.–Eur. J.* **2005**, *11*, 740; (c) Ananthavel, S. P.; Manoharan, M. *Chem. Phys.* **2001**, *269*, 49.
- [58] (a) Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 305.
- [59] Awwadi, F. F.; Willett, R. D.; Peterson, K. A.; Twamley, B. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 8952.
- [60] (a) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2009**, *15*, 723; (b) Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291; (c) Murray,

J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1033; (d) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 2286.

[61] (a) Kodama, Y.; Nishihata, K.; Nishio, M.; Nagawawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2105; (b) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. **The CH/ π interaction**. New York: Wiley-VCH, 1998.

[62] (a) Hirota, M.; Takahata, K.; Nishio, M.; Nishihata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2358. (b) Nakai, Y.; Yamamoto, G.; Oki, M. *Chem. Lett.* **1987**, 89.

[63] (a) Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Honda, K.; Uzawa, J.; Nishio, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1207; (b) Umezawa, Y.; Nishio, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 493.

[64] (a) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3746. (b) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M. Tanabe, K. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4423; (b) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Fujii, A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10163.

[65] (a) Fujii, A.; Morita, S.; Miyazaki, M.; Ebata, T.; Mikami, N. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2652; (b) Morita, S.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10583; (c) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4397; (d) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 753.

[66] (a) Matsumoto, A.; Tanaka, T.; Tsubouchi, T.; Tashiro, K.; Saragai S.; Nakamoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8891; (b) Nagahama, S.; Inoue, K.; Sada, K.; Miyata, M.; Matsumoto, A. *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 247; (c) Saigo, K.; Kobayashi, Y. *Chem. Res.* **2007**, *7*, 47; (d) Clark, T. E.; Makha, M.; Sobolev, A. N.; Dalgarno, S. J.; Atwood, J. L.; Raston, C. L. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 2059.

[67] (a) Muktha, B.; Srinivas, O.; Amresh, M. R.; Row, T. N. G.; Jayaraman, N. Sekar, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2005; (b) Tatko, C. D.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2028; (c) Spiwok, V.; Lipovova, P.; Skalova, T.; Buchtelova, E.; Hasek, J.; Kralova, B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2275; (d) Frontera, A.; Garau, C.; Quinonero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deya, P. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1135; (e) Sozzani, P.; Comotti, A.; Bracco, S.; Simonutti, R. *Chem. Commun.* **2004**, 768; (f) Toth, G.; Kover, K. E.; Murphy, R. F.; Lovas, S. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 9287; (g) Yamamoto, Y.; Yamamoto, A.; Furuta, S.; Horie, M.; Kodama, M.; Sato, W.; Akiba, K. Y.; Tsuzuki, S.; Uchimaru, T.; Hashizume, D.; Iwasaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14540; (h) Lakshminarayanan, P. S.; Kumar, D. K. Ghosh, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9600.

[68] (a) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Honda, K.; Tsuboyamad, S.; Suezawa, H. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11*, 1757; (b) Tsuzuki, S. Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584.

[69] Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4423.

- [70] Brandl, M.; Weiss, M. S.; Jabs, A.; Sühnel, J.; Hilgenfeld, R. *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357.
- [71] Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210.
- [72] (a) Tsuzuki, T.; Uchimaru, T.; Tanabe, K. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1994**, *307*, 107; (b) Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18790; (c) Tsuzuki, S.; Luthi, H. P. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3949; (d) Steed, J. M.; Dixon, T. A.; Klemperer, W. *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 4940; (e) Arunan, E.; Gutowsky, H. S. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 4294; (f) Law, K. S.; Schauer, M.; Bernstein, E. R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 4871; (g) Felker, P. M.; Maxton, P. M.; Schaeffer, M. W. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1787; (h) Venturo, V. A.; Felker, P. M. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 748; (i) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104; (j) Hobza, P.; Jurecka, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15608.
- [73] Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10887.
- [74] (a) Park, Y. C.; Lee, J. S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5091; (b) Hill, J. G.; Platts, J. A.; Werner, H. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4072; (c) Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656.
- [75] (a) Rubeš, M.; Bludský, O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2611; (b) Šponer, J.; Riley, K.E.; Hozba, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2595; (c) Arnstein, S. a.; Sherrill, D. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2646; (d) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- [76] Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7690.
- [77] (a) Price, S.; Stone, A. J. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 2859; (b) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- [78] Brinck, T., Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem. Quantum Biol. Symp.* **1992**, *19*, 57.
- [79] (a) Viel, S.; Mannina, L.; Segre, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2515; (b) Ribas, J.; Cubero, E.; Luque, F.J.; Orozco, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7057; (c) Wakita, M.; Kuroda, Y.; Fujiwara, Y.; Nakagawa, T. *Chem. Phys. Lipids* **1992**, *62*, 45; (d) Petersen, S. B.; Led, J. J.; Johnston, E. R.; Grant, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5007.
- [80] Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Riley, K. E.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 541.
- [81] TOPOS[®] 4.0 software; Blatov, V. A.; Shevchenko, A. P. Samara State University, Ac. Pavlov St., 443011; Samara, Russia; <http://www.topos.ssu.samara.ru>, acessado em 12/08/2013.

- [82] Blatov, V. A. *IUCr Comp. Commun. Newsl.* **2006**, 7, 4.
- [83] CrystalExplorer[®] 3.0; Wolff, S. K; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A., **2009**, University of Western Australia, Perth, Australia; <http://hirshfeldsurface.net>, acessado em 03/07/2013.
- [84] Kovac, A.; Varga, Z. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 710.
- [85] Young, D. C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems**. New York: John Wiley & Sons, **2001**.
- [86] Riley, K. E.; Pitonak, M.; Jurecka, P.; Hobza, P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5023.
- [87] Rezac, J.; Fanfrlík, J.; Salahub, D; Hobza, P. *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, 5, 1749.
- [88] Morgon, N. H.; Coutinho, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, **2007**.
- [89] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physycal Reviews B*, **1964**, 136, B864.
- [90] Kohn, W; Sham, L. *J. Physical Review* **1965**, 140, 1133.
- [91] Cerny, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7, 1624.
- [92] Grimme, S. *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, 1463.
- [93] Jurecka, P.; Cerny, J.; Hobza, P.; Salahub, D. R. *J. Comput. Chem.*, **2007**, 28, 555.
- [94] Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1962**, 36, 2232.
- [95] Politzer, P.; Truhlar, D. G. **Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials**. New York: Plenum Press; **1981**.
- [96] Stewart R. F. *Phys. Lett.*, **1979**, 65, 335.
- [97] Lua, T.; Chen, F. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2012**, 38, 314, e referências citadas.
- [98] (a) Murray J. S.; Politzer P. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2011**, 1, 153; (b) Bulat F. A., Toro-Labbé A., Brinck T., Murray J. S., Politzer P. *J. Mol. Model.*, **2010**, 16, 1679.
- [99] Bader R. F. W.; Carroll M. T.; Cheeseman J. R.; Chang C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7968.
- [100] Blatov, V. A.; Shevchenko, A. P.; Serezhkin, V. N. *Acta Cryst.* **1995**, A51, 909.
- [101] Aurenhammer, F. *ACM Computing Surveys*, **1991**, 23, 345.
- [102] Fisher, W.; Koch, E. *Zeitschrift für Kristallographie* **1979**, 150, 245.

- [103] Peresyphkina, E. V.; Blatov, V. A. *J. Mol. Struct. Theochem*, **1999**, 498, 225.
- [104] Peresyphkina, E. V.; Blatov, V. A. *Acta Cryst.* **2000**, B56, 501.
- [105] Peresyphkina, E. V.; Blatov, V. A. *Acta Cryst.*, **2000**, B56, 1035.
- [106] Peresyphkina, E. V.; Blatov, V. A. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, **2003**, 48, 237.
- [107] (a) Kitaigorodskii, A. I. **Organic Chemical Crystallography**. New York: Consultants Bureau, **1961**; (b) Kitaigorodskii, A. I. **Molecular Crystals and Molecules**. New York: Academic Press, **1973**.
- [108] (a) Zefirov, Y. V.; Zorky, P. M.; Vestnik, *MGU*, **1972**, 13, 590; (b) Zefirov, Y. V.; Zorky, P. M. Vestnik *MGU*, **1978**, 19, 554.
- [109] (a) Zefirov, Y. V.; Zorky, P. M.; *Uspekhi Khimii*, **1989**, 58, 713; (b) Zefirov, Y. V.; Zorky, P. M. *Uspekhi Khimii*, **1995**, 64, 446.
- [110] Vainshtein, B. K.; Fridkin, V. M.; Idenbom, V. L. **Modern Crystallography**. Vol. 2, Berlin: Springer-Verlag, **1983**.
- [111] Blatov, V. A.; Serezhkin, V. N. *Acta Crystallogr.* **1997**, A53, 144.
- [112] Blatov, V. A.; Shevchenko, A. P.; Serezhkin, V. N. *Dokl. Acad. Nauk* **1994**, 335, 742.
- [113] McKinnon, J. J.; Mitchell, A. S.; Spackman, M. A. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2136.
- [114] Spackman, M. A.; Byrom, P. G. *Chemical Physics Letters* **1997**, 267, 215.
- [115] McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. *Acta Cryst.* **2004**, B60, 627.
- [116] Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, 4, 378.
- [117] Hirshfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta*, **1977**, 44, 129.
- [118] Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, 11, 19.
- [119] McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *Chem. Commun.*, **2007**, 3814.
- [120] (a) Koenderink, J. J. **Solid Shape**, Cambridge MA, MIT Press, **1990**; (b) Koenderink, J. J.; Van Doorn, A. J. *Image and Vision Computing*, **1992**, 10, 557.
- [121] http://ra.bcs.uwa.edu.au/CrystalExplorer/wiki/index.php/Quick_Start_Guide, acessado em 12 de Julho de 2013.
- [122] Spackman, M. A.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, 10, 377.

- [123] (a) Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonaccorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3193.
- [124] El-Taweel, F. M. A. A.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 981.
- [125] Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- [126] Nasir, R. B. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1559.
- [127] Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.
- [128] Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.
- [129] Balci, M. **Basic ^1H and ^{13}C NMR Spectroscopy**. New York: Elsevier Science, **2005**, p. 287-289.
- [130] Araki, K. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1484.
- [131] Stout, G. H.; Jensen, L. H. **X-ray structure determination. a practical guide**. 2nd ed. New York: John Wiley, **1982**. 453 p.
- [132] (a) Mazik, M.; Bläser, D.; Boese, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5827; (b) Peifer, C.; Abadleh, M.; Schollmeyer, D.; Laufer, S. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o3647; (c) Peifer, C.; Abadleh, M.; Schollmeyer, D.; Laufer, S. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o3707; (d) Zhang, D.-T.; Ma, Y.; Shi, N.-Q. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o5213; (e) Jiang, H.; Yue, W.; Xiao, H.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2315.
- [133] Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- [134] *Gaussian 09*, Revision A.1, M. J. Frisch, e colaboradores. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [135] *GaussView*, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, **2009**.
- [136] T. V. Rybalova and Yu. V. Gatilov, *Journal of Structural Chemistry.* **2010**, *51*, 142.
- [137] Meyer, A. R. Interações Intermoleculares e Topologia Molecular no Empacotamento Cristalino de 3-Amino-4-halo-5metilisoaxazóis, Dissertação (UFMS), **2013**.
- [138] Riley, K. E.; Platts, J. A.; Rezáck, J.; Hobza, P.; Hill, J. G. *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 4159.
- [139] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- [140] Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386.

[141] Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

[142] Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Gottingen, Germany, **1997**.

[143] ORTEP 3, Program for ellipsoid of crystal structures. L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.

[144] Branderburg, K., DIAMOND – Informationssystem für Kristallstrukturen, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.

[145] Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453.

[146] <http://www.hirshfeldsurface.net>, acessado em 11/02/2013.

[147] Perrin, D. D; Armarego, L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.