



Campus Central – Sede – Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo

Programa de Pós-graduação em Química

Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG

Ricardo Rodrigues Ternavisk

**ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA E TEÓRICA DOS ARRANJOS
SUPRAMOLECULARES DE DERIVADOS DE DIBROMONITROBENZENO E
QUINOLINONAS.**

Anápolis-GO

2024

Ricardo Rodrigues Ternavisk

**ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA E TEÓRICA DOS ARRANJOS
SUPRAMOLECULARES DE DERIVADOS DE DIBROMONITROBENZENO E
QUINOLINONAS.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Doutorado em Química em Associação UFGD/UFCat/UEG, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração CNPq: Química

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

Coorientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis-GO

2024

“Toda honra e toda glória sejam dadas a Deus”

Agradecimentos

A Deus, que guiou essa caminhada, e deu-me ânimo para prosseguir.

À Universidade Estadual de Goiás pela oportunidade e apoio concedido em todos os anos da graduação ao doutorado.

Meus mais sinceros agradecimentos aos professores Dr. Ademir João Camargo e Dr. Hamilton Barbosa Napolitano pela dedicação e orientação nesse trabalho e na vida.

Aos professores Valter Henrique Carvalho Silva, Solemar Silva Oliveira e Clodoaldo Valverde e a todos os professores da Universidade Estadual de Goiás que em diversos momentos fizeram parte da minha formação.

Aos meus amigos Rosemberg Fortes Nunes Rodrigues, Leonardo da Silva Souza, Lilian Tatiane Ferreira de Melo, Adailton Neres de Castro, Paulo Henrique Silva e Jean Marcos Ferreira Custódio pelo apoio e incentivo.

A minha família e principalmente a minha esposa Flávia N. R. Ternavisk pelas renúncias, compreensão e amor.

A todos que fizeram parte dessa caminhada e de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

A abordagem teórica e experimental, tendo como ponto de partida a análise estrutural de compostos orgânicos, é de fundamental importância no desenvolvimento de novos materiais, sobretudo para engenharia de cristais, pois a sinergia entre as duas metodologias melhora a compreensão da estrutura, do arranjo supramolecular e de seu ambiente energético. Neste trabalho foram estudados cinco derivados de dibromonitrobenzeno dos quais três eram inéditos e dois derivados de quinolinonas inéditos. Todas as estruturas foram elucidadas a partir da metodologia cristalográfica de difração de raios X e suas ligações intermoleculares analisadas inicialmente, a partir dos dados geométricos bem como, seus arranjos supramoleculares. Posteriormente, as interações foram analisadas pela superfície de Hirshfeld, principalmente para análise das interações do tipo π e suas contribuições quantificadas por meio dos respectivos *fingerprints*. A metodologia teórica utilizada teve como base a Teoria do Funcional de Densidade. Foram obtidos os Orbitais Moleculares de Fronteira – HOMO e LUMO e os mapas de Potencial Eletrostático Molecular. Os arranjos supramoleculares foram analisados também por meio da Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas. Os resultados indicaram que os cristais derivados de dibromonitrobenzeno são estabilizados por interações envolvendo átomos de halogênio e são principalmente, de natureza eletrostática devido a formação da cavidade σ nos átomos de halogênio. Já os cristais derivados de quinolinonas são estabilizados por interações não clássicas de hidrogênio e interações hidrofóbicas do tipo $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$ principalmente de natureza eletrostática. Em geral, as substituições não alteraram significativamente a distribuição dos orbitais moleculares HOMO e LUMO em ambas as classes de compostos. Tanto as interações de halogênio quanto as de hidrogênio são interações do tipo camada fechada, portanto, interações fracas e dominam a empacotamento molecular.

Palavras chave: Cristalografia, Arranjo Supramolecular, dibromonitrobenzeno, quinolinonas, DFT.

ABSTRACT

A theoretical and experimental approach, starting with the structural analysis of organic compounds, is of fundamental importance in the development of new materials, especially for crystal engineering, as the synergy between the two methodologies enhances the understanding of the structure, supramolecular arrangement, and their energetic environment. In this work, five derivatives of dibromonitrobenzene were studied, three of which were previously unknown, as well as two previously unknown derivatives of quinolinones. All structures were elucidated using the X-ray crystallographic methodology, and their intramolecular and intermolecular interactions were initially analyzed based on geometric data, as well as their supramolecular arrangements. Subsequently, the interactions were analyzed using the Hirshfeld surface, mainly for the analysis of π -type interactions, with their contributions quantified through the respective fingerprints. The Molecular Frontier Orbitals – HOMO and LUMO, and Molecular Electrostatic Potential maps were obtained. The supramolecular arrangements were also analyzed using the Quantum Theory of Atoms in Molecules. The results indicated that crystals derived from dibromonitrobenzene are stabilized by interactions involving halogen atoms, primarily of an electrostatic nature due to the formation of the σ cavity in halogen atoms. On the other hand, crystals derived from quinolinones are stabilized by non-classical hydrogen interactions and hydrophobic interactions of the type $\pi \cdots \pi$ and C-H $\cdots\pi$ types, mainly of an electrostatic nature. In general, substitutions did not significantly alter the distribution of HOMO and LUMO molecular orbitals in both classes of compounds. Both halogens and hydrogen interactions are closed-shell interactions, therefore weak interactions, and dominate molecular packing.

Keywords: Crystallography, Supramolecular Arrangement, dibromonitrobenzene, quinolinones, DFT.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICO DOS CINCO DERIVADOS DE 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO (DBH). DA ESQUERDA PARA DIREITA OS COMPOSTOS SÃO APRESENTADOS NA SEGUINTE ORDEM 1,2,3-TRIBROMO-5-NITROBENZENO (TBB), 1,3-DIBROMO-2-iodo-5-NITROBENZENO (DBI), 1,5-DIBROMO-6-CLORO 10
- FIGURA 2** - ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICO DOS DOIS DERIVADOS DE 4-QUINOLINONA DENOMINADOS NPQ E CPQ, RESPECTIVAMENTE. 11
- FIGURA 3** - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA CELA UNITÁRIA E SEUS RESPECTIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DE CARACTERIZAÇÃO..... 17
- FIGURA 4** - REPRESENTAÇÃO GEOMÉTRICA DAS 14 REDES DE BRAVAIS..... 18
- FIGURA 5** - REPRESENTAÇÃO BIDIMENSIONAL DA LEI DA DIFRAÇÃO DE BRAGG PARA DOIS ESPALHADORES EM PLANOS (HKL) E DISTÂNCIA INTERPLANAR D_{HKL} 21
- FIGURA 6** - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO..... 41
- FIGURA 7** - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS INTERAÇÕES DO TIPO II. (A) EMPILHAMENTO TIPO SANDUÍCHE, (B) INTERAÇÃO EM FORMATO DE T OU T-SHAPE, (C) EMPILHAMENTO DESLOCADO E (D) EMPILHAMENTO COM POLARIDADE INVERTIDA. 43
- FIGURA 8** - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA INTERAÇÃO DE HALOGÊNIO. 45
- FIGURA 9** - REPRESENTAÇÃO ORTEP COM ELIPSOIDES A 50% DOS COMPOSTOS: (A) 1,5-DIBROMO-6-FLUOR-3-NITROBENZENO, (B) 1,5-DIBROMO-6-CLORO-3-NITROBENZENO E (C) 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO. 57
- FIGURA 10** - REPRESENTAÇÃO ORTEP COM ELIPSOIDES A 50% DOS COMPOSTOS: (A) 1,2,3-TRIBROMO-5-NITROBENZENO (TBB), (B) 1,3-DIBROMO-2-iodo-5-NITROBENZENO (DBI). 58
- FIGURA 11** - (A) LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E HALOGÊNIO PARA O CRISTAL TBB. (B) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL TBB COM OS RESPECTIVOS EIXOS CRISTALOGRÁFICOS..... 59
- FIGURA 12** - (A, B, C E D) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD NORMALIZADA EVIDENCIANDO OS LOCAIS ONDE OCORRE AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO CRISTAL I. AS LIGAÇÕES SÃO NUMERADAS DE ACORDO COM AS TABELAS 4 E 5. 60
- FIGURA 13** - (A) LIGAÇÕES HALOGÊNIO PARA O CRISTAL DBI. (B) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL DBI COM OS RESPECTIVOS EIXOS CRISTALOGRÁFICOS.. 61
- FIGURA 14** - (A) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL DBI COM DESTAQUE PARA A INTERAÇÃO DO TIPO CÁTION···II. (B) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD DO TIPO SHAPE

INDEX EVIDENCIANDO O LOCAL ONDE OCORRE UMA INTERAÇÃO DO TIPO CÁTION···II.....	62
FIGURA 15 - (A, B, C E D) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD NORMALIZADA EVIDENCIANDO OS LOCAIS ONDE OCORRE AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO CRISTAL DBI. AS LIGAÇÕES SÃO NUMERADAS DE ACORDO COM A TABELA 6.	62
FIGURA 16 - (A) LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E HALOGÊNIO PARA O CRISTAL DBC. (B) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL DBC COM OS RESPECTIVOS EIXOS CRISTALOGRAFICOS.....	63
FIGURA 17 - (A E B) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD NORMALIZADA EVIDENCIANDO OS LOCAIS ONDE OCORRE AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO CRISTAL DBC. AS LIGAÇÕES SÃO NUMERADAS DE ACORDO COM AS TABELAS 7 E 8.	64
FIGURA 18 - (A) LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E HALOGÊNIO PARA O CRISTAL DBF. (B) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL DBF COM OS RESPECTIVOS EIXOS CRISTALOGRAFICOS.....	65
FIGURA 19 - (A E B) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD NORMALIZADA EVIDENCIANDO OS LOCAIS ONDE OCORRE AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO CRISTAL DBF. AS LIGAÇÕES SÃO NUMERADAS DE ACORDO COM AS TABELAS 9 E 10.	65
FIGURA 20 - (A) LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E HALOGÊNIO PARA O CRISTAL DBH E A REPRESENTAÇÃO DE MEIA MOLÉCULA. (B) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL V COM OS RESPECTIVOS EIXOS CRISTALOGRAFICOS.	66
FIGURA 21 - (A) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD NORMALIZADA EVIDENCIANDO OS LOCAIS ONDE OCORRE AS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO CRISTAL DBH. AS LIGAÇÕES SÃO NUMERADAS DE ACORDO COM AS TABELAS 11 E 12. (B) SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD DO TIPO SHAPE INDEX COM DESTAQUE PARA O LOCAL ONDE OCORRE UMA INTERAÇÃO DO TIPO II···II. (C) EMPACOTAMENTO MOLECULAR DO CRISTAL DBH ILUSTRANDO A INTERAÇÃO DO TIPO II···II.....	67
FIGURA 22 - FINGERPINTS COM DESTAQUE PARA OS LOCAIS ONDE OCORRE AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NOS CRISTAIS TBB, DBI, DBC, DBF E DBH.	68
FIGURA 23 - SUPERFÍCIE DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO PARA OS CRISTAIS TBB, DBI, DBC, DBF E DBH CALCULADAS COM ISODENSIDADE DE 0,0004 A.U. AS REGIÕES REPRESENTADAS PELA COR AZUL POSSUEM POTENCIAL POSITIVO E AS VERMELHAS POSSUEM POTENCIAL ELETROSTÁTICO NEGATIVO.	71
FIGURA 24 - ORBITAIS MOLECULARES DE FRONTEIRA HOMO E LUMO PARA OS CRISTAIS TBB, DBI, DBC, DBF E DBH CALCULADOS COM SUPERFÍCIE DE ISODENSIDADE DE 0,02 A.U.	72
FIGURA 25 - VISUALIZAÇÃO ORTEP COM ELIPSOIDES A 30% DOS CRISTAIS NPQ E CPQ. A NUMERAÇÃO DOS ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO FOI OMITIDA PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO.	73

FIGURA 26 - ÂNGULOS ENTRE OS PLANOS MÉDIO DOS ANÉIS AROMÁTICOS PARA OS CRISTAIS NPQ (A, B, C) E CPQ (D, E, F).	75
FIGURA 27 - SOBREPOSIÇÃO DAS ESTRUTURAS DE NPQ E CPQ OBTIDAS NO SOFTWARE MERCURY. (B) ESPECTRO DE INFRAVERMELHO TEÓRICO E EXPERIMENTAL PARA OS COMPOSTOS NPQ E CPQ.....	76
FIGURA 28 - (A) REPRESENTAÇÃO DO EMPACOTAMENTO MOLECULAR 3X3 DO CRISTAL NPQ. (B) VISUALIZAÇÃO DETALHADA DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES DE HIDROGÊNIO PARA NPQ.	78
FIGURA 29 - (A) REPRESENTAÇÃO DAS INTERAÇÕES C-H... π DO CRISTAL NPQ. (B, C) VISUALIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE MAPEADA DO TIPO SHAPE INDEX DESTACANDO AS ÁREAS ONDE OCORREM OS CONTATOS C-H... π NO CRISTAL NPQ.....	78
FIGURA 30 - (A) HIRSHFELD SURFACE DNORM DO CRISTAL NPQ DESTACANDO AS REGIÕES DOADORAS DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES. (B) FINGERPRINTS DO CRISTAL NPQ COM AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS DE CONTATOS MAIS RELEVANTES....	79
FIGURA 31 - (A) REPRESENTAÇÃO DO EMPACOTAMENTO MOLECULAR 3X3 DO CRISTAL CPQ. (B) VISUALIZAÇÃO DETALHADA DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES DE HIDROGÊNIO PARA CPQ.	80
FIGURA 32 - (A) REPRESENTAÇÃO DAS INTERAÇÕES π ... π E C-H... π DO CRISTAL CPQ. (B, C) VISUALIZAÇÃO DA SUPERFÍCIE MAPEADA DO TIPO SHAPE INDEX DESTACANDO AS ÁREAS ONDE OCORREM OS CONTATOS C-H... π E π ... π DO CRISTAL CPQ.....	80
FIGURA 33 - (A, B) HIRSHFELD SURFACE DNORM DO CRISTAL CPQ DESTACANDO AS REGIÕES DOADORAS DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES. (C) FINGERPRINTS DO CRISTAL CPQ COM AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS DE CONTATOS MAIS RELEVANTES.	81
FIGURA 34 - SUPERFÍCIE DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO PARA ESTRUTURAS OPTIMIZADAS DE (A, B) NPQ AND (C, D) CPQ MAPEADAS COM UMA SUPERFÍCIE DE ISODENSIDADE ELETRÔNICA DE 0,0004 A.U.....	82
FIGURA 35 - DIAGRAMA DE ENERGIA DOS ORBITAIS HOMO E LUMO PARA OS CRISTAIS NPQ E CPQ E OS RESPECTIVOS GAPS.....	83
FIGURA 36 - REPRESENTAÇÃO DAS SUPERFÍCIES DERIVADAS DA FUNÇÃO DE FUKUI REPRESENTANDO AS REGIÕES SUSCETÍVEIS A ATAQUES NUCLEOFÍLICOS (F+), ELETRONFÍLICOS (F-) E ATAQUE DE RADICAIS (F0) PARA NPQ E CPQ, MAPEADA COM UMA ISOSUPERFÍCIE DE DENSIDADE ELETRÔNICA DE 0,05 A.U.	85
FIGURA 37 - VALORES DA FUNÇÃO DE FUKUI PARA O ATAQUE DE UMA RADICAL PARA OS CRISTAIS NPQ E CPQ.....	85
FIGURA 38 (A) - ESQUEMA DE SÍNTESE RESUMIDO DOS CRISTAIS I, II E III	98
FIGURA 39 (A) - ESQUEMA DE SÍNTESE RESUMIDO DO CRISTAL IV.	98

FIGURA 40 (B) - ESQUEMA SIMPLIFICADO DE SÍNTESE DAS CHALCONAS-QUINOLINONAS.	99
FIGURA 41 (B) - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (500 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO NPQ.	100
FIGURA 42 (B) - ESPECTRO RMN DE $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO NPQ.	100
FIGURA 43 (B) - ESPECTRO DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO NPQ.	101
FIGURA 44 (B) - ESPECTRO DE RMN DE ^1H (500 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO CPQ.	101
FIGURA 45 (B) - ESPECTRO RMN DE $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO CPQ.	102
FIGURA 46 (B) - ESPECTRO DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO DO COMPOSTO CPQ.	102

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - APRESENTAÇÃO DOS SETE SISTEMAS CRISTALINOS COM SUAS RESPECTIVAS SIMETRIAS ESSENCIAIS E RESTRIÇÕES DOS PARÂMETROS DE CELA UNITÁRIA.....	17
TABELA 2 - RESUMO DOS PARÂMETROS DA QTAIM PARA ANÁLISE DE INTERAÇÕES MOLECULARES.	52
TABELA 3 - DADOS CRISTALOGRAFICOS E PARÂMETROS DE REFINAMENTO DOS CINCO DERIVADOS DE 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO.	58
TABELA 4 - LIGAÇÕES DE HALOGÊNIO NO CRISTAL TBB COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	59
TABELA 5 - LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO NO CRISTAL TBB COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS	59
TABELA 6 - LIGAÇÕES DE HALOGÊNIO NO CRISTAL DBI COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	61
TABELA 7 - INTERAÇÕES DE HALOGÊNIO NO CRISTAL DBC COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	63
TABELA 8 - INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO NO CRISTAL DBC COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	63
TABELA 9 - INTERAÇÕES DE HALOGÊNIO NO CRISTAL DBF COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	64
TABELA 10 - INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO NO CRISTAL DBF COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	64
TABELA 11 - INTERAÇÕES DE HALOGÊNIO NO CRISTAL DBH COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	66
TABELA 12 - INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO NO CRISTAL DBH COM SEUS RESPETIVOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS.	66
TABELA 13 - PARÂMETROS DA QTAIM PARA OS DERIVADOS DE 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO EM UNIDADES ATÔMICAS.	70
TABELA 14 - DADOS CRISTALOGRAFICOS E PARÂMETROS DE REFINAMENTO DOS CRISTAIS NPQ E CPQ.....	74
TABELA 15 - ÂNGULOS DIEDRAIS PARA OS CRISTAIS NPQ E CPQ.....	74
TABELA 16 - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO EXPERIMENTAL E TEÓRICO PARA OS COMPOSTOS NPQ E CPQ.....	77
TABELA 17 - INTERAÇÕES INTERMOLECULARES DE HIDROGÊNIO DO CRISTAL NPQ.....	78
TABELA 18 - INTERAÇÕES INTERMOLECULARES DE HIDROGÊNIO DO CRISTAL CPQ.....	80

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	13
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 INTRODUÇÃO A SIMETRIA DO ESTADO CRISTALINO.	16
2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.	19
2.2.1 <i>Contexto histórico.</i>	19
2.2.2 <i>O espalhamento de raios X e a Lei de Bragg.</i>	20
2.2.3 <i>O espaço recíproco.</i>	23
2.2.4 <i>O fator de estrutura e a densidade eletrônica.</i>	23
2.2.5 <i>O problema da fase e os métodos diretos.</i>	26
2.3 REFINAMENTO E VALIDAÇÃO DA ESTRUTURA CRIStALOGRAFICA.	28
2.4 UMA BREVE HISTÓRIA DA MECÂNICA QUÂNTICA.	30
2.4.1 <i>A aproximação de Born-Oppenheimer.</i>	31
2.4.2 <i>Aproximação de Hartree-Fock.</i>	32
2.4.3 <i>Equações de Hartree-Fock-Roothan.</i>	33
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE.	33
2.5.1 <i>Teoria de Thomas-Fermi.</i>	34
2.5.2 <i>Os Teoremas de Hohenberg e Kohn.</i>	35
2.5.3 <i>O método de Kohn-Sham.</i>	36
2.5.4 <i>Funcionais de troca e correlação eletrônica.</i>	38
2.6 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES.	39
2.7 A SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.	45
2.8 OS ÍNDICES DE REATIVIDADE DE FUKUI.	47
2.9 A SUPERFÍCIE DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO.	47
2.10 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS.	48
2.6.1 <i>Pontos críticos</i>	48
2.6.2 <i>A topologia da densidade eletrônica.</i>	50
2.6.3 <i>O laplaciano da densidade de carga $\nabla^2\rho$.</i>	50
2.6.4 <i>A elipticidade da ligação (ϵ).</i>	51
2.6.5 <i>A densidade de energia no BCP.</i>	51
CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA	53
3.1 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.	53
3.2 METODOLOGIA CRIStALOGRAFICA.	54
3.3 METODOLOGIA DOS CÁLCULOS TEÓRICOS.	55
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS	57
4.1 DESCRIÇÃO CRIStALOGRAFICA DOS DERIVADOS DE 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO.	57
4.1.1 <i>A análise dos Fingerprints.</i>	67
4.2 MODELAGEM MOLECULAR DOS DERIVADOS DE 2,6-DIBROMO-4-NITROBENZENO.	69
4.3 DESCRIÇÃO CRIStALOGRAFICA DE DOIS DERIVADOS DE QUINOLONAS.	73
4.4 MODELAGEM MOLECULAR DOS DERIVADOS DE 4-QUINOLINONAS.	82
CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
REFERÊNCIAS	88
ANEXO A	96
ANEXO B	98

INTRODUÇÃO

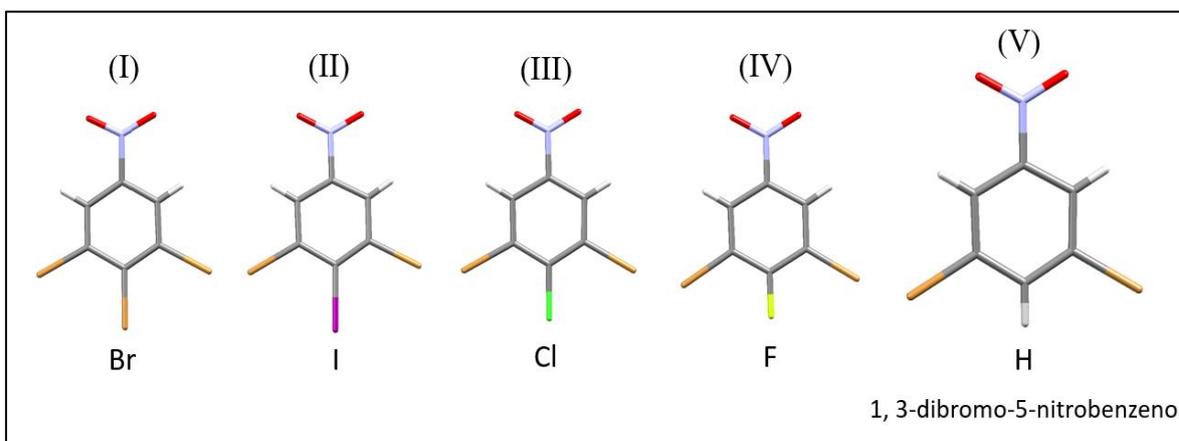
Derivados de nitrobenzeno são muitos conhecidos devido a sua variedade de aplicações em diferentes campos da ciência e da indústria. Na indústria química eles são bastante utilizados como intermediários em várias sínteses de produtos como anilinas, fenóis e ácidos carboxílicos (BADGUJAR et al., 2008). Alguns derivados de nitrobenzeno possuem ainda uma alta capacidade de dissolver uma ampla variedade de substâncias como polímeros, resinas e compostos orgânicos desta forma, sendo utilizado com solvente. Existem também várias aplicações específicas com por exemplo o clorobenzeno bastante utilizado na indústria devido a suas propriedades desengraxante em metais. Outro uso bastante comum é na produção de substâncias como herbicidas, pesticidas, resinas, corantes, fabricação de borracha (J. ROUCHAUD O. NEUS; BULCKE, 2000).

É importante destacar que os derivados de nitrobenzeno são frequentemente associados a riscos à saúde e ao meio ambiente. Devido à sua amplamente utilização na produção de explosivos, drogas, corantes, fungicidas e outros diversos compostos industriais que acabam sendo dispersos no meio ambiente (GUILLORY, 2007; TAS; PAVLOSTATHIS, 2010). Essa grupo de compostos geralmente são substâncias tóxicas, difundidas no meio ambiente devido ao seu uso mundial (BADGUJAR et al., 2008). Alguns derivados são classificados também como possivelmente carcinogênico (J. ROUCHAUD O. NEUS; BULCKE, 2000).

Derivados de nitrobenzeno halogenados possuem propriedades químicas distintas que podem lhes conferir uma diversa gama de aplicações. A presença do átomo de halogênio pode influenciar a reatividade e as propriedades físico-químicas do composto, permitindo a obtenção de produtos com características desejadas (J. ROUCHAUD O. NEUS; BULCKE, 2000; SZATYLOWICZ et al., 2016).

Pequenas modificações no esqueleto básico desses compostos podem fornecer informações valiosas sobre as interações intermoleculares, seus impactos na conformação molecular e no ambiente eletrostático e qual a influência de substituintes específicos em suas propriedades (SZATYLOWICZ et al., 2016). Por exemplo, os derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno estudados nesta tese, onde a posição para em relação ao grupo nitro é substituída por diferentes átomos: bromo (TBB), iodo (DBI), cloro (DBC), flúor (DBF) e hidrogênio (DBH), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura cristalográfica dos cinco derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno (DBH). Da esquerda para direita os compostos são apresentados na seguinte ordem 1,2,3-tribromo-5-nitrobenzeno (TBB), 1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno (DBI), 1,5-dibromo-6-cloro



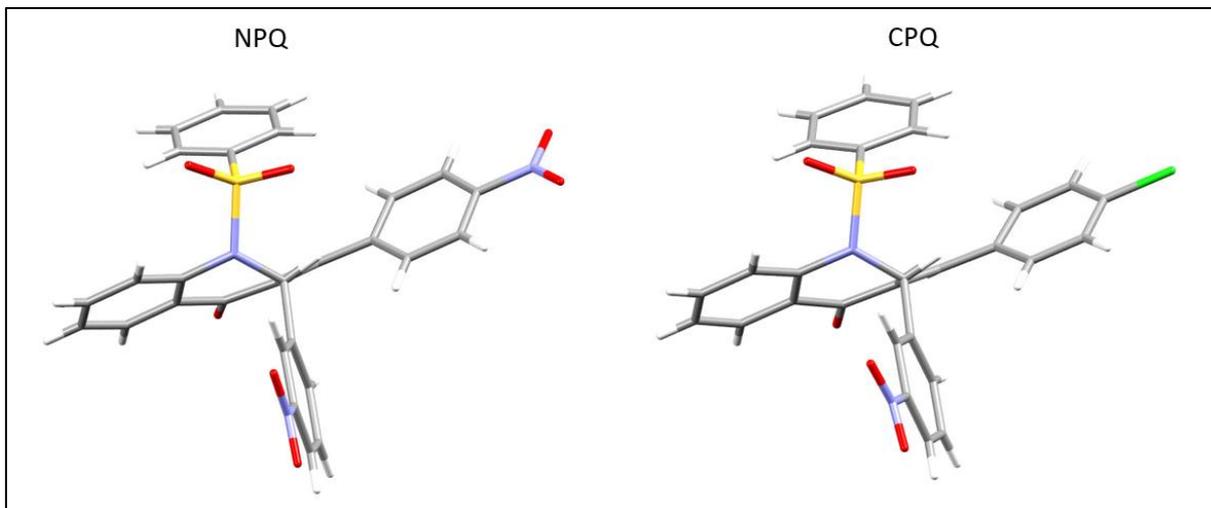
Outra classe de compostos que despertou considerável interesse na área científica são os derivados de 4-quinolinonas bastante conhecidos principalmente devido a sua atividade antimicrobiana sendo bastante eficiente no tratamento de diversos tipos de infecções tanto na medicina humana quanto na veterinária (DINE et al., 2023).

Essa classe de estruturas e seus análogos são conhecidos por suas ações biológicas e, são potenciais drogas como o ciprofloxacino, norfloxacino e outros poderosos anti patógenos. As quinolinonas apresentam uma gama de atividades, como: antibacteriana (CHARUSHIN et al., 2018; HU et al., 2017), antitumoral (TASHIMA; MURATA; KODAMA, 2014), antifúngica (SAVANUR et al., 2018), anticancerígena (O'BRIEN et al., 2014) e antichagásicas (KRAUS et al., 2010).

A modificação química na estrutura de 4-quinolinonas é um recurso potencial para o desenvolvimento de moléculas biologicamente e farmacologicamente importantes (DINE et al., 2023). O tipo de substituinte em posições específicas do esqueleto básico dessa classe de compostos desempenha um papel intrigante no desenvolvimento de novos medicamentos. Como o caso dos derivados de fluoroquinolonas que possuem várias patentes registradas e uma vasta gama de medicamentos no mercado (DINE et al., 2023).

Neste contexto, os derivados de 4-quinolinonas analisados nesta tese apresentam uma variação básica: a presença de grupos nitrobenzilideno e clorobenzilideno ligados na posição orto em relação ao grupo cetona, denominados NPQ ((E)-3-(4-nitrobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona) e CPQ ((E)-3-(4-clorobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona), conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura cristalográfico dos dois derivados de 4-quinolinona denominados NPQ e CPQ, respectivamente.



A abordagem direcionada ao entendimento das interações intermoleculares e do ambiente eletrostático em cristais, influenciado por pequenas modificações moleculares, tem como objetivo abrir caminho para o desenvolvimento de materiais mais avançados e adaptáveis a aplicações específicas. Combinando métodos experimentais e teóricos é possível aprofundar a compreensão de como pequenas alterações moleculares impacta a conformação molecular e o ambiente eletrostático, contribuindo para otimização e o desenho racional de novos materiais (DHIMAN et al., 2019).

O objetivo principal desta tese consistiu na elucidação estrutural e avaliação experimental e teórica das interações intermoleculares em cinco derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno e dois derivados de 4-quinolinona.

Os objetivos específicos foram:

- Elucidação estrutural pela metodologia da difração de Raios X por monocristal dos cinco derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno e dois derivados de 4-quinolinona.
- Avaliação do arranjo supramolecular dos compostos com base na análise dos dados geométricos.
- Avaliação do arranjo supramolecular dos compostos com base na superfície de Hirshfeld.
- Calcular e analisar o espectro de infravermelho teórico dos derivados de 4-quinolinona e comparar com o espectro experimental.
- Avaliação teórica das interações intermoleculares de halogênio com base na Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).

- Calcular os orbitais moleculares de fronteira (HOMO/LUMO) e a superfície de potencial eletrostático.
- Calcular e avaliar as superfícies derivadas da função de Fukui para os derivados de 4-quinolona.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

A conformação molecular e a estrutura cristalina são aspectos intrinsecamente relacionados os quais desempenham um papel crucial nas propriedades físico-químicas de um cristal. A conformação molecular determina a disposição das moléculas dentro do cristal, influenciando diretamente as interações intermoleculares como as ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, interações de halogênio entre outras. Essas interações estão diretamente associadas a propriedades como ponto de fusão, ponto de ebulição, dureza, solubilidade e condutividade elétrica, resistência mecânica e propriedades ópticas (GIACOVAZZO et al., 2011; REDINHA et al., 2013).

Além disso, a conformação molecular pode influenciar a reatividade química do cristal, determinando quais grupos funcionais estão expostos e acessíveis para interações com outras substâncias. Isso impacta na capacidade do cristal de reagir com reagentes nucleofílicos, eletrofílicos e radicais, o que acaba influenciando seu comportamento químico e suas potenciais aplicações (BUI et al., 2009).

O empacotamento molecular é governado principalmente pelas interações intramoleculares e intermoleculares que, a partir dos dados cristalográficos, são avaliadas com base em seus padrões geométricos (DESIRAJU, 2011). Em alguns casos, os ângulos encontrados podem ser menores que 110° e as distâncias entre doador e aceptor, maiores que as somas dos raios de van der Waals. Entretanto, cálculos teóricos com base na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) são de extrema relevância, pois fornecem dados rigorosos para análise e descrição das interações intermoleculares, mesmo que não forneçam uma prova completa da existência de uma interação e sua natureza, mas fornecem forte apoio a hipótese geométrica da ligação (DESIRAJU, 2011).

Alguns estudos enfatizam a importância de definir as interações do tipo σ -hole com base na teoria do orbital molecular, ao invés de topologia ou trigonometria, reconhecendo que são produtos de ligações covalentes (TARANNAM; SHUKLA; KOZUCH, 2021). Os autores (MORALES-TOYO et al., 2021; VIEIRA et al., 2023) utilizam a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), orbitais naturais de ligação (NBOs) e funções de Fukui, para análises estruturais de chalconas arilsulfonamidas e polimorfos de ácido diclofenaco, revelando arranjos supramoleculares estabilizados por interações específicas, como $\text{Cl}\cdots\pi$, $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$, $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ e ligações de hidrogênio clássicas. Além disso, a investigação de derivados de 1,5-benzodiazepina através de cristalografia de raios-X e técnicas teóricas forneceu

percepções sobre geometria molecular, interações não covalentes e reatividade, fundamentais para o desenho de novos compostos com propriedades desejadas (HAJJI et al., 2019).

Desta forma, mútuas correlações de dados experimentais e teóricos forneceram uma melhor compreensão da relação entre as interações intermoleculares e os aspectos estruturais na descrição de diferentes compostos que sofreram pequenas modificações químicas (CUSTODIO et al., 2017; VAZ et al., 2021).

Pequenas alterações na estrutura molecular podem impactar significativamente as propriedades de uma molécula. Esse efeito é evidente no contexto de medicamentos, onde uma simples modificação pode influenciar significativamente suas propriedades farmacológicas e físico-químicas, resultando em melhorias ou reduzindo seus efeitos colaterais (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006; MARTINS et al., 2012; SALLUM et al., 2014; SCHENTAG, 2000).

Por exemplo, o Omeprazol ((RS)-5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-piridin-2-il) metilsulfinil] - 3H-benzimidazol), um medicamento muito conhecido, foi desenvolvido a partir da adição de substituintes ao anel piridina da molécula de benzimidazol. Essa modificação permitiu que o Omeprazol se ligasse seletivamente à enzima H⁺/K⁺-ATPase, e controla-se a secreção ácida no estômago de forma mais eficaz (LINDBERG et al., 1990).

No caso da morfina e da codeína da classe dos derivados da 4,5-epoximorfina, conhecidos por sua poderosa ação analgésica, pequenas modificações na sua estrutura molecular resultaram no desenvolvimento de opioides potentes, como a codeína e a hidromorfona, cada um com efeitos colaterais, potência e eficácia distintos (MCCURDY, 2006; ZARIN et al., 2023).

Outro exemplo é o paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), um analgésico seguro e eficaz, no qual uma pequena modificação na estrutura química do fenol resultou no seu desenvolvimento, tornando-o uma opção mais segura em comparação com outros analgésicos, como a fenacetina (BORGES et al., 2018).

No caso da ciprofloxacina (Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ilquinolína-3-carboxílico), um poderoso antibiótico, derivado de fluoroquinolona. Pequenas modificações químicas deram origem a diferentes fluoroquinolonas, cada uma com espectros de atividade antibacteriana específicos. Essas modificações permitiram o tratamento eficaz de uma variedade de infecções bacterianas (LUNGU et al., 2022).

A abordagem teórico/experimental direcionada ao entendimento das interações intermoleculares e do ambiente eletrostático em cristais, influenciado por pequenas modificações moleculares é uma abordagem robusta e eficaz conforme apresentado nos

diversos trabalhos citados. Essa abordagem é capaz de gerar uma compreensão aprofundada de como essas pequenas modificações moleculares afetam a conformação e o ambiente eletrostático, contribuindo para o desenvolvimento de materiais mais avançados e adaptados para aplicações específicas. A estrutura desta tese é organizada da seguinte forma: o Capítulo 1 traz as considerações gerais, o Capítulo 2 aborda a fundamentação teórica; o Capítulo 3 detalha a metodologia experimental, cristalográfica e teórica; o Capítulo 4 apresenta os resultados obtidos; e o Capítulo 5 traz as considerações finais.

CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O segundo capítulo aborda os princípios fundamentais tanto da metodologia cristalográfica quanto da Teoria do Funcional de Densidade, sendo esses os princípios básicos essenciais que orientaram as investigações apresentadas nesta tese.

2.1 Introdução a simetria do estado cristalino.

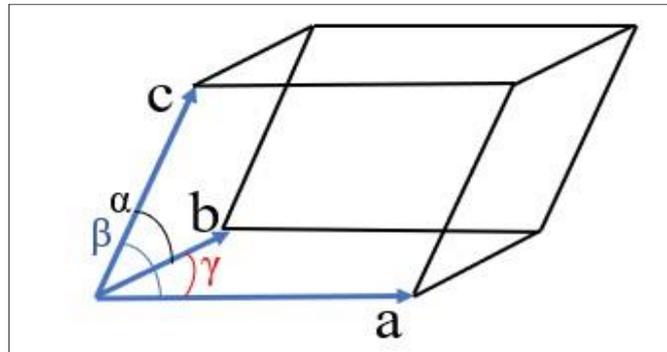
Os sólidos podem ser classificados de maneira geral em cristalinos e amorfos. Sólidos amorfos, como o vidro, não possuem arranjo interno periódico regular. Por outro lado, quando a menor vibração molecular propicia a organização periódica e regular dos seus componentes pode ocorrer então, a formação do estado sólido cristalino ou costumeiramente chamado de cristal (GIACOVAZZO et al., 2011).

O sólido cristalino constitui-se em um ambiente molecular sistematizado, regular e periódico em todas as direções, ou seja, possui um alto grau de ordenamento, que o torna uma rede periódica tridimensional. Sabe-se que esse é o conceito de um cristal ideal, cuja organização está livre de imperfeições como: vacâncias, impurezas e desarranjo do padrão de mosaico (CLEGG et al., 2009).

Essa regularidade da estrutura cristalina ao interagir com um feixe de raios X funciona como uma rede de difração tridimensional espalhando o feixe de raios X em direções discretas, de acordo com a geometria da rede cristalina, a forma e a composição das moléculas e o padrão de simetria (CLEGG et al., 2009). É a simetria que fornece os dados referentes a ordem interna tridimensional do cristal e pode ser compreendida em duas categorias: a simetria translacional e a simetria pontual.

Os diversos arranjos atômicos em um sólido cristalino podem ser descritos por meio dos pontos de intersecção de uma rede de linhas nas três dimensões, de forma que o arranjo destes pontos em torno de um ponto particular deve ser igual ao arranjo em torno de qualquer outro ponto da rede cristalina. O conjunto de pontos ou posições atômicas repetitivo é denominado cela unitária, que se constitui de um elemento de volume, que pode ser definido como um paralelepípedo que se repete por translação, visualizada na Figura 3 (CLEGG et al., 2009; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Figura 3 - Representação esquemática de uma cela unitária e seus respectivos parâmetros geométricos de caracterização.



A cela unitária é a menor porção do cristal que ainda conserva as propriedades originais do mesmo. Cada ponto da cela unitária é equivalente ao outro ponto seguinte, formando a rede cristalina (NESPOLO, 2011). A cela unitária é definida por seis parâmetros: três axiais (a , b , c) e três angulares (α , β , γ), conforme a Figura 3 (GIACOVAZZO et al., 2011).

São os elementos de simetria pontuais que definem os sete sistemas cristalinos. Desta forma, eles são coerentes com os parâmetros axiais e angulares. A variação dos parâmetros axiais e angulares da cela unitária geram 7 sistemas cristalinos classificados de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária.

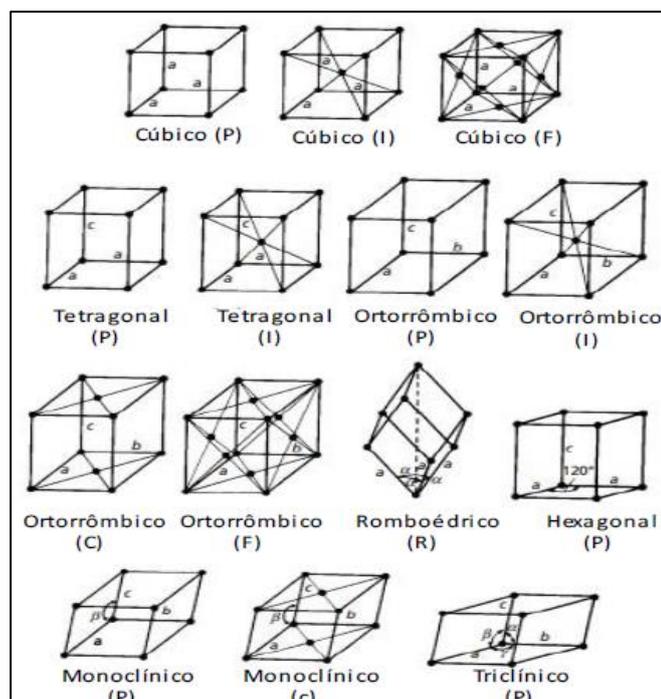
Sistema Cristalino	Número de Parâmetros Independentes	Parâmetros	Simetria da Rede
Triclínico	6	$a \neq b \neq c$; $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	$\bar{1}$
Monoclínico	4	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \gamma$; $\beta > 90^\circ$	2/m
Ortorrômbico	3	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	mmm
Tetragonal	2	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	4/mmm
Trigonal	2	$a = b = c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$; $\gamma = 120^\circ$	6/mmm 3m
Hexagonal	2	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$; $\gamma = 120^\circ$	6/mmm
Cúbico	1	$a = b = c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	m3m

A repetição tridimensional periódica da cela unitária por meio dos eixos de translação refere-se a simetria translacional, enquanto a simetria pontual descreve a repetição periódica a partir de um ponto da unidade assimétrica na cela unitária, ou seja, está ligada ao caso pontual da unidade molecular. Os elementos de simetria são fisicamente identificados como: ponto, eixo ou plano em uma molécula, no qual são aplicadas as operações de simetria, que podem ser pontos de inversão, rotação em torno de um eixo ou a reflexão em um plano. Todas as operações de simetria podem ser classificadas em dois tipos: rotações próprias e rotações impróprias (NESPOLO, 2011). As rotações próprias são rotações em frações de 360°

em torno de um eixo de rotação e não alteram a quiralidade das moléculas. Já as operações de rotações impróprias, de acordo com a convenção de Hermann-Mauguin, são a combinação de uma rotação e, simultaneamente uma inversão por um ponto no centro da molécula que promovem a mudança de conectividade da estrutura (inversão e espelhos). Operações de simetria (próprias e impróprias) podem ser combinadas com a inversão em relação a um ponto, rotação em torno de um eixo e reflexão através de um plano, resultando em operações de simetria compostas do tipo roto-reflexão e rotoinversão (GIACOVAZZO et al., 2011).

A reunião de todas as operações de simetria para uma molécula dá origem ao grupo pontual, com exceção da translação para uma dada molécula. Existem, na cristalografia, 32 Grupos Pontuais distintos listados em 1830 por Hessel, os quais são o resultado da combinação única de eixos de rotação próprias e impróprias de ordem 1, 2, 3, 4, 6, um espelho ou um centro de inversão. A escolha de uma cela unitária em uma rede é uma consequência da simetria pontual e, por convenção, a cela unitária que define uma região com a maior simetria é aquela com os menores vetores não coplanares, ou seja, a cela de mais alta simetria deve ser a escolhida para representar a simetria de um cristal (LADD; PALMER, 1977). A combinação das possíveis localizações das partículas na cela com os sete sistemas cristalinos forma quatorze estruturas cristalinas denominadas redes de Bravais em homenagem ao seu idealizador Augusto Bravais, Figura 4 (CULLITY; STOCK, 2001).

Figura 4 - Representação geométrica das 14 redes de Bravais.



Fonte: (CULLITY; STOCK, 2001) – Adaptado.

A associação das redes de Bravais aos grupos pontuais geram 73 Grupos Espaciais, os quais associados às operações de deslizamento ou rotações helicoidais (*screw axis*), resultam em mais 157 grupos, o que totaliza 230 Grupos Espaciais Cristalográficos catalogados na *International Tables for Crystallography* (ITC) (CULLITY; STOCK, 2001; GIACOVAZZO et al., 2011)

2.2 Difração de raios X.

2.2.1 Contexto histórico.

Em 1895, Wilhelm Conrad Roentgen conseguiu detectar a radiação eletromagnética de alta frequência, prevista por Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz, que emanava do tubo de Crookes, quando ele fazia incidir elétrons acelerados a uma fração de 1/10 da velocidade da luz em um metal. Inicialmente, ele não sabia que tipo de raios eram e os chamou de raios X (GLAZER, 2016).

Roentgen verificou também que essa radiação conseguia atravessar materiais sólidos de baixa densidade, ou seja, tratava-se de uma radiação muito penetrante e, por isso foi agraciado com o Nobel de Física de 1901. Hoje sabemos que os raios X tem comprimento de onda da ordem de décimos de nanômetro, ou seja, bem menores que o comprimento de onda da luz visível que é de 400 a 700 nanômetros. Na época, o fato do comprimento de onda dos raios X ser muito pequeno dificultava a identificação de sua natureza. Se os raios X tratavam-se de ondas eletromagnéticas, era necessário lançar mão de dois fenômenos ondulatórios, interferência e difração, a fim de comprovar sua natureza (GLAZER, 2016).

Para demonstrar que os raios X apresentavam comportamento ondulatório e, portanto, sofria interferência e difração, era necessário que as fendas associadas ao fenômeno da difração fossem da ordem de grandeza do comprimento de onda dos raios X, o que seria extremamente difícil de se construir. Foi então que, em 1912 Max von Laue, professor da Universidade de Munich e sob a influência de Peter Paul Ewald, que era aluno de doutorado, propôs que um cristal sólido poderia funcionar como uma grade de difração para os raios X. Sommerfeld, influenciado por Laue, designou Walther Friedrich para trabalhar com Paul Knipping em um experimento que acabou verificando o fenômeno da difração dos raios X em cristais de sulfeto de zinco e, desta forma estabeleceram definitivamente o caráter ondulatório dos raios X, Laue recebeu o Nobel de Física de 1914 por sua descoberta. Posteriormente, experiências com outros cristais produziram diferentes padrões de difração, os quais foram denominados padrões de Laue (GIACOVAZZO et al., 2011; GLAZER, 2016).

Em 1913, em respostas aos trabalhos de Laue, em que sólidos cristalinos produziam intrigantes padrões de difração, William Lawrence Bragg e seu pai Sir William Henry Bragg descobriram que, para alguns comprimentos de onda e ângulos de incidência específicos, produzia-se intensos picos de radiação refletida, que mais tarde, ficou conhecido como picos de Bragg. As descobertas dos Bragg's possibilitaram a determinação de distâncias interatômicas, ângulos de ligação e vários outros aspectos relativos à estrutura molecular, o que acabou proporcionando uma melhor compreensão das ligações químicas (GIACOVAZZO et al., 2011). Em 1915, os Bragg foram laureados com o Nobel de Física por seu trabalho em determinar as estruturas cristalinas do cloreto de sódio, sulfeto de zinco e do diamante. Ao longo da história, vários pesquisadores foram laureados com o prêmio Nobel devido aos avanços que a cristalografia proporcionou à ciência, como a elucidação da estrutura do DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), atribuída a Watson e Crick, após tomarem conhecimento dos dados de Rosalind Elsie Franklin (GLAZER, 2016).

2.2.2 O espalhamento de raios X e a Lei de Bragg.

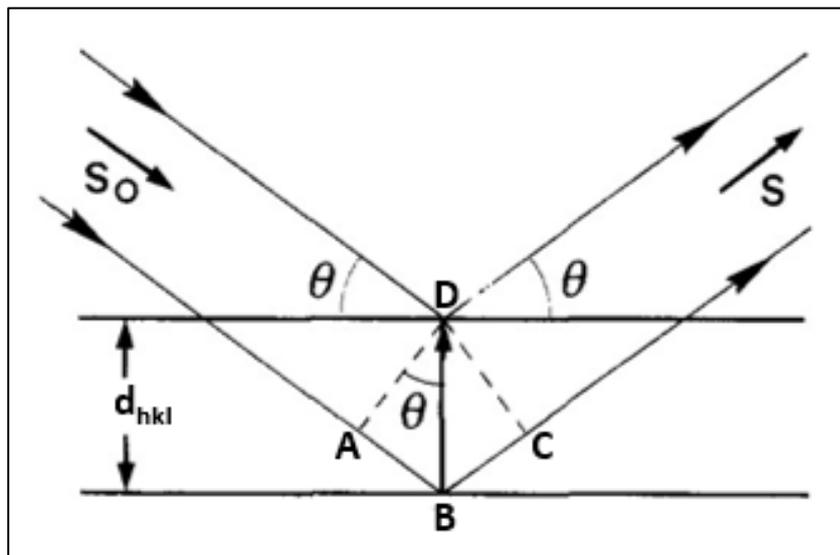
A regularidade da estrutura cristalina funciona como uma rede de difração tridimensional, que espalha os feixes de raios X em direções discretas, de acordo com a geometria da rede cristalina, a forma, a composição das moléculas e o padrão de simetria. A radiação X, ao incidir na amostra de cristal, provoca a oscilação dos elétrons em torno de sua posição de equilíbrio devido, principalmente, à forte interação do campo elétrico da radiação X (GIACOVAZZO et al., 2011). De acordo com a teoria clássica para radiação eletromagnética, cargas aceleradas emitem radiação eletromagnética, desta forma os elétrons da amostra passam a atuar como novas fontes emissoras de radiação. Dessa interação, surgem, predominantemente, dois fenômenos: o espalhamento coerente ou elástico, que obedece a equação de Thomson e o espalhamento Compton. No espalhamento coerente, os feixes de raios X espalhados, apresentam o mesmo comprimento de onda e frequência do feixe incidente. Já para o espalhamento Compton ou incoerente, não há relação de fase entre a radiação incidente e a radiação espalhada. A radiação espalhada possui um comprimento de onda ligeiramente maior que a radiação incidente, tornando inviável calcular os efeitos de interferência para a radiação Compton (GLAZER, 2016).

Como a disposição atômica em uma estrutura cristalina é periodicamente ordenada, as ondas espalhadas irão sofrer interferência em direções apropriadas, obedecendo à regularidade cristalina. Por outro lado, caso o sólido fosse amorfo, as ondas espalhadas não sofreriam interferências em direções apropriadas e, o padrão de difração seria irregular,

tornando impossível determinar a posição dos centros espalhadores (GIACOVAZZO et al., 2011).

William Lawrence Bragg, a partir de seus experimentos em 1912, desenvolveu um método quantitativo para obtenção da condição de difração. Por ele ter admitido que os cristais eram formados por planos de átomos a distâncias regulares um dos outros, os Bragg concluíram que os feixes de raios X eram refletidos parcialmente por planos consecutivos, de forma que sofriam interferência construtiva, quando a diferença de percurso entre eles era um múltiplo inteiro do comprimento de onda, λ . A Figura 5 ilustra um átomo D posicionado a uma distância d de B, em que a radiação é monocromática com comprimento de onda λ , o feixe incidente representado por S_0 , e o feixe espalhado por S , distância interplanar por d_{hkl} (GIACOVAZZO et al., 2011; LADD; PALMER, 1977).

Figura 5 - Representação bidimensional da Lei da Difração de Bragg para dois espalhadores em planos (hkl) e distância interplanar d_{hkl} .



Fonte: (GIACOVAZZO et al., 2011) – Adaptado.

Considerando que ocorre espalhamento elástico da radiação, de forma que a radiação espalhada tem o mesmo comprimento de onda da radiação incidente, assim, a diferença de caminho ótico $\delta = (AB + BC)$ entre as ondas espalhadas pelos centros espalhadores pode ser escrita de acordo com a Equação 1:

$$AB + BC = r \cdot (S - S_0). \quad (1)$$

Substituindo a expressão que correlaciona a fase e a diferença de caminho ótico das ondas espalhadas $\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta$, em vista de quantificar a diferença de fase, tem-se a Equação 2:

$$\phi = 2\pi r \cdot \frac{(S - S_0)}{\lambda}. \quad (2)$$

De acordo com a Equação 2, percebe-se que a interferência entre as ondas espalhadas depende unicamente da combinação dos parâmetros S_0 , S e λ . Substituindo a Equação 3 na 2, obtêm-se a Equação 4, que descreve a diferença de fase do fenômeno da difração:

$$\mathbf{S} = \frac{(S - S_0)}{\lambda}, \quad (3)$$

$$\phi = 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S}. \quad (4)$$

Para que as ondas refletidas estejam em fase, é necessário que o produto escalar $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ seja um número inteiro ou zero. Então, a fase depende da variação de direção do vetor \mathbf{S} no espaço recíproco e da posição do espalhador \mathbf{r} no espaço direto. Desta forma, o módulo de \mathbf{S} pode ser escrito de acordo com a Equação 5:

$$|\mathbf{S}| = \frac{2 \operatorname{sen} \theta}{\lambda}. \quad (5)$$

Como o módulo de \mathbf{S} é igual ao inverso da distância interplanar, $|\mathbf{S}| = \frac{1}{d_{hkl}}$, que substituído na Equação 4, resulta na famosa Lei de Bragg, Equação 6 (GIACOVAZZO et al., 2011),

$$n\lambda = 2d_{hkl} \operatorname{sen} \theta, \quad (6)$$

onde n é um número inteiro, λ o comprimento de onda da radiação incidente, d_{hkl} é a distância entre dois planos consecutivos hkl e θ , o ângulo de incidência.

Na demonstração da Lei de Bragg, feito acima, foram descritos somente dois planos de reflexão. Desta forma, os máximos de difração são pouco definidos e serão observados mesmo com uma variação grande do ângulo θ , que satisfaça a Lei de Bragg. Contudo os cristais reais são compostos por muitas centenas de milhares de planos, que compõem um mosaico e que formam a estrutura macroscópica do cristal. Então, para cristais reais, os máximos de difração estarão bem definidos somente para valores de θ que estejam muito próximos do valor que satisfaz a Lei de Bragg (NESPOLO, 2011).

O espalhamento de raios X pelos elétrons contidos em uma amostra cristalina é um processo ineficiente e fraco, no qual a maior parte dos feixes de raios X atravessam a estrutura sem sofrer deflexão. Por esse motivo, é necessária uma amostra cristalina que contenha milhões de moléculas, que juntas geram um padrão de difração mensurável (NESPOLO, 2011)

2.2.3 O espaço recíproco.

Paul Peter Ewald, em 1921, reformulando a lei de Bragg, desenvolveu um conceito de rede recíproca que consiste em uma esfera de reflexão, em que as famílias de planos em cristais podem ser representadas, simplesmente, por suas normais, ou seja, como vetores da rede recíproca e podem ser usados para definir um padrão de pontos do espaço recíproco. Cada ponto no espaço recíproco representa uma família de planos de reflexão no espaço direto ou real. A origem do Retículo Recíproco é onde o feixe espalhado tem ângulo $2\theta = 0^\circ$. O módulo do vetor S é igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} . Pode-se, então, definir a cela recíproca a partir de três vetores a^* , b^* , c^* de acordo com a Equação 7 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$|S| = |(ha^* + kb^* + lc^*)|, \quad (7)$$

$|S|$ é igual ao recíproco da distância interplanar, $|S| = \frac{1}{d_{hkl}}$, do cristal. Sendo que $a^* = \frac{b \times c}{V}$; $b^* = \frac{a \times c}{V}$; $c^* = \frac{b \times a}{V}$; a , b , c são parâmetros da cela unitária e V o volume da cela. O volume V^* da cela recíproca é definido como $V^* = \frac{1}{V}$.

Considerando que a esfera de reflexão é uma esfera rígida, cujo volume representa todas as intensidades (I_{hkl}), e de acordo com a Lei de Friedel ($I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$), pode-se concluir que não é necessário investigar mais do que um hemisfério da esfera de reflexão. Tomando como exemplo o caso de um cristal monoclinico, cuja simetria de Laue é $2/m$, em que somente um quadrante da esfera de reflexão corresponde às reflexões independentes (GIACOVAZZO et al., 2011).

2.2.4 O fator de estrutura e a densidade eletrônica.

Quando o feixe de raios X incide sobre uma amostra de cristal, os elétrons espalham parte da radiação, de acordo com a equação de Thomson, ou seja, espalhamento elástico. Como o núcleo dos átomos possuem uma massa bem superior à do elétron, ele não participa do fenômeno de espalhamento e, devido a amplitude de oscilação do núcleo não ser compatível com a energia do feixe de raios X. Desta forma, o feixe espalhado na direção S deve ter o mesmo comprimento de onda λ do feixe incidente contudo, a onda espalhada tem fase e amplitude próprias, com a fase dependendo da mudança da direção S em relação ao feixe incidente e da posição r do espalhador (GIACOVAZZO et al., 2011).

Como os átomos possuem elétrons organizados em níveis energéticos, então podemos considerar que um átomo possui uma distribuição espacial de carga, ou seja, uma densidade eletrônica $\rho(r)$. O espalhamento gerado por uma região que possui uma densidade

eletrônica $\rho(r)$, pode ser expresso por uma combinação de ondas espalhadas por esse conteúdo eletrônico, como uma função $\mathbf{F}(\mathbf{S})$. Se $\rho(r_j)$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento fornece o fator de espalhamento atômico, f_j . O fator de espalhamento atômico é definido pela amplitude da onda espalhada por um átomo (E_j), dividido pela amplitude da onda espalhada por um único elétron (E_e), nas mesmas condições (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$f_j = \frac{E_j}{E_e}. \quad (8)$$

O fator de espalhamento atômico f depende do número atômico, da vibração térmica do átomo, do ângulo de difração e do comprimento de onda da radiação utilizada. O valor máximo para a função f é igual ao número atômico Z quando $f = f(0) = Z$ e, decresce com o aumento de $\text{sen}\theta/\lambda$:

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}}, \quad (9)$$

em que \mathbf{S} é o vetor posição no espaço recíproco e \mathbf{r} o vetor posição dos átomos dentro da cela unitária, com relação a uma dada origem. Diversas curvas de espalhamento podem ser encontradas na ITC (LADD; PALMER, 1977).

Considerando que uma cela unitária de uma estrutura cristalina possui N átomos, o resultado deve ser então a soma vetorial das contribuições de cada átomo. Neste caso, a resultante das ondas espalhadas na direção da reflexão (hkl) será denominado de Fator de Estrutura F_{hkl} , que possui amplitude proporcional a f_j e a fase δ_j , e pode ser escrito de acordo com a Equação 10 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$F_{hkl} = \sum f_j e^{2\pi i (hx+ky+lz)}. \quad (10)$$

Como o Fator de Estrutura relaciona as coordenadas atômicas no espaço direto aos Índices de Miller no espaço recíproco (hkl), então podemos rescrever a Equação 10 como:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{r} = hx + ky + lz \quad (11)$$

então, o Fator de Estrutura fica:

$$F_{hkl} = \sum f_j e^{2\pi i (\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})}. \quad (12)$$

O Fator de Estrutura (F_{hkl}) é, em geral, um número complexo que representa o espalhamento de raios-X por todos os componentes da cela unitária e, oferece uma descrição matemática do padrão de difração, levando em consideração que todos os átomos contribuem para todas as direções, mas contribuem, de maneira diferente, para diferentes direções \mathbf{r} e \mathbf{S} .

Pode-se considerar o Fator de Estrutura como sendo a soma das ondas espalhadas pelos elementos infinitesimais de densidade eletrônica ρ_{xyz} . O número de elétrons em um elemento de volume dV é igual a $\rho_{xyz}dV$, que na forma exponencial pode ser expresso como (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$\rho_{xyz}e^{2\pi i(hx+ky+lz)}dV. \quad (13)$$

Como o Fator de Estrutura descreve o cristal como uma função de densidade contínua, pode-se então integrar todos os elétrons da cela unitária de acordo com a Equação 14:

$$F_{hkl} = \int_V \rho_{xyz}e^{2\pi i(hx+ky+lz)}dV. \quad (14)$$

A densidade eletrônica de um cristal, de acordo com a teoria da convolução, pode ser considerada como a convolução da densidade eletrônica de uma cela unitária com um retículo tridimensional real. Como o teorema da convolução estabelece que se a Transformada de Fourier de um produto de duas funções é dada pela convolução de suas respectivas Transformadas de Fourier, então de forma que se $c(x)$, $f(x)$ e $g(x)$ forem Transformadas de Fourier de $C(S)$, $F(S)$ e $G(S)$, respectivamente, então o teorema da convolução pode ser expresso como: $C(S)=F(S).G(S)$ e assim, $c(x)=f(x)*g(x)$, em que (*) é o operador convolução (GIACOVAZZO et al., 2011).

Portanto, de acordo com o Teorema da Convolução, a densidade eletrônica é a Transformada de Fourier do Fator de Estrutura. Desta forma, o padrão de difração de raios-X de um cristal é o produto do espalhamento de raios-X por uma única cela e pelo retículo recíproco, o que permite utilizar uma única cela unitária ao invés de milhões de celas unitárias que constituem um cristal real. Sendo assim, a equação que relaciona o padrão de difração (F_{hkl}) com a densidade eletrônica ρ_{xyz} , pela Transformada de Fourier de acordo com a Equação 15 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum \sum \sum F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)+i\rho_j}. \quad (15)$$

Sendo assim, a Transformada de Fourier do fator de estrutura leva à densidade eletrônica, pois o Fator de Estrutura é a soma das contribuições de todos os átomos na cela unitária. Já a estrutura cristalina é a Síntese de Fourier do padrão de difração coletado. A partir da Equação 15, é possível construir um mapa de densidade eletrônica e obter as posições atômicas. Para isso, é imprescindível o conhecimento dos Fatores de Estrutura ($|F_{hkl}|$) e das fases das ondas espalhadas. Contudo, somente o módulo do Fator de Estrutura é obtido diretamente a partir da intensidade dos feixes difratados, as informações a respeito das

fases são perdidas, o que ainda é um dos problemas fundamentais na resolução de estruturas cristalinas (GIACOVAZZO et al., 2011).

2.2.5 O problema da fase e os métodos diretos.

Alguns métodos foram desenvolvidos a fim de solucionar o problema das fases, entre eles, os Métodos Diretos, o Método de Patterson, o uso da dispersão anômala, substituição isomorfa e substituição molecular. Em geral, esses métodos permitem a construção da função densidade eletrônica. O método mais utilizado na solução de pequenas moléculas são os Métodos Diretos (GIACOVAZZO et al., 2011).

Métodos Diretos são um conjunto de métodos que tentam obter as fases diretamente por meio de relações matemáticas, a partir das intensidades observadas. Os primeiros passos para derivação das fases foram dados por Harker e Kasper, em 1948 (HARKER; KASPER, 1948), com base na relação de desigualdade de Cauchy, a partir dos quais derivaram relações de fatores de estrutura, que em determinados casos fornecem informações de fases. Em 1950, Karle e Hauptman (KARLE; HAUPTMAN, 1950) conseguiram generalizar todas as relações de desigualdades existentes em forma de determinantes e, impuseram a condição de positividade da função de densidade eletrônica. O passo seguinte foi dado em 1952 por Sayre (SAYRE, 1952), que conseguiu derivar uma equação para fatores de estrutura para cristais compostos de átomos iguais. Em 1954, Hauptman e Karle introduziram o tratamento probabilístico como solução do problema das fases, derivando a distribuição de probabilidade conjunta dos fatores de estrutura normalizados e, propuseram uma sistemática para atribuição de fases em estruturas centrossimétricas (GIACOVAZZO et al., 2011). O potencial de seus trabalhos foi reconhecido em 1985, quando Hauptman e Karle foram laureados com o Nobel de Química.

Embora a amplitude de uma onda e a fase sejam quantidades independentes, no caso da difração de raios X, as amplitudes dos fatores de estrutura e as fases estão relacionadas por meio do conhecimento da função densidade eletrônica (CLEGG et al., 2009; FUESS, 1991). Sendo assim, conhecendo as fases, as amplitudes podem ser calculadas com base nas informações da densidade eletrônica (CLEGG et al., 2009; FUESS, 1991; NESPOLO, 2011).

Considerando uma estrutura formada por átomos bem definidos e quase iguais, as funções $\rho(x, y, z)$ e $\rho^2(x, y, z)$ são muito similares e apresentam máximos nas mesmas posições de acordo com Sayre (SAYRE, 1952). Como a Transformada de Fourier da densidade eletrônica $\rho(x, y, z)$ é $\left(\frac{1}{V}\right) F_{hkl}$, que no caso de átomos iguais, pode ser escrita de acordo com a Equação 16:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{h}} e^{(-2\pi i \mathbf{S} \cdot \mathbf{r})} . \quad (16)$$

Para o fator de estrutura correspondente a $\rho^2(x, y, z)$ e, de forma que g seja o fator de espalhamento do átomo ao quadrado, pode-se escrever a Equação 17:

$$G_{hkl} = g \sum_{j=1}^N e^{2\pi i(hx+ky+lz)} . \quad (17)$$

Aplicando o Teorema da Convolução à Transformada de Fourier de $\rho(x, y, z)$, que é $\left(\frac{1}{V}\right) F_{hkl}$, tem-se:

$$\left(\frac{1}{V}\right) F_{hkl} * \left(\frac{1}{V}\right) F_{hkl} \cdot \left(\frac{1}{V}\right) F_{hkl} , \quad (18)$$

a qual dever ser uma função discreta e definida somente nos vértices da rede recíproca. A integral de convolução desta forma pode tornar-se uma soma:

$$G_{\mathbf{h}} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} , \quad (19)$$

sendo que, \mathbf{h} e \mathbf{k} representam vetores diferentes no espaço recíproco. Dividindo a equação F_{hkl} por G_{hkl} , tem-se:

$$F_{\mathbf{h}} = \left(\frac{f}{g}\right) G_{\mathbf{h}} = \theta G_{\mathbf{h}} \quad (20)$$

e então, substituindo a Equação 20 na Equação 19 tem-se a Equação 21, equação de Sayre:

$$F_{\mathbf{h}} = \frac{\theta}{V} \sum_{\vec{\mathbf{k}}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} . \quad (21)$$

Multiplicando os lados da Equação acima por $F_{\mathbf{h}}$ obtemos:

$$|F_{\mathbf{h}}|^2 = \frac{\theta}{V} \sum_{\vec{\mathbf{k}}} F_{\mathbf{h}} F_{\mathbf{k}} F_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} |e^{i(\delta_{-\mathbf{h}}+\delta_{\mathbf{k}}+\delta_{\mathbf{h}-\mathbf{k}})} . \quad (22)$$

A equação de Sayre pode ser aplicada tanto em estruturas centrossimétricas, como não centrossimétricas. Para altos valores de $(F_{\mathbf{h}})^2$ e $(F_{\mathbf{h}})$, as fases serão sempre um número real e positivo. Como os fatores de estrutura possuem sinais representados por $S(\mathbf{h})$ para reflexão \mathbf{h} e $S(\mathbf{k})$ para reflexão \mathbf{k} , tem-se:

$$\delta_{\mathbf{h}\mathbf{k}} = \delta_{-\mathbf{h}} + \delta_{\mathbf{k}} + \delta_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} \cong 0 \quad (23)$$

$$S(-\mathbf{h})S(\mathbf{k})S(\mathbf{s}-\mathbf{k}) \cong + \quad (24)$$

As Equações 23 e 24 são relações probabilísticas e indicam a necessidade de aplicação de métodos probabilísticos para estimar sua confiabilidade. Os Métodos Diretos são

recomendados para solução de estruturas que possuem átomos sem muita diferença no número atômico (GIACOVAZZO et al., 2011).

2.3 Refinamento e validação da estrutura cristalográfica.

Seria necessário estender a série de Fourier ao infinito para que os mapas de densidade eletrônica mostrassem a posição exata dos átomos em uma cela unitária, o que é impossível. Desta forma, os mapas de densidade eletrônica apresentam erros na posição relativa dos átomos na cela. Logo, surge a necessidade de aperfeiçoar esse mapa, que pode ser feito pelo refinamento dos parâmetros estruturais. O processo de refinamento dos parâmetros estruturais consiste na minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados $|F_{hkl}|_{obs}$ e calculados $|F_{hkl}|_{cal}$, que provocará pequenas modificações nos parâmetros atômicos, determinados para estrutura aproximada. O princípio dos Mínimos Quadrados (NESPOLO, 2011), em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada pela função M de acordo com a Equação 25 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$M = \sum_h w_h [|F|_{obs}^2 - |F|_{cal}^2]^2, \quad (25)$$

w é o peso atribuído à cada reflexão, inversamente proporcional ao desvio padrão, que está associado à medida de cada reflexão. Executando esse processo de forma iterativa é possível construir um modelo cristalográfico com foco na convergência dos dados e na coerência química do modelo. Para finalizar o modelo cristalográfico, todas as informações devem ser armazenadas em um arquivo no formato texto, de acordo com o padrão *Crystallographic Information File* (CIF), adotado pela *International Union of Crystallography* (IUCr) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991).

Durante o refinamento da estrutura, podem ter ocorrido, pequenos erros no modelo construído. A análise desses erros é feita na etapa de validação, que visa avaliar a exatidão e a precisão dos resultados a fim de garantir a qualidade do modelo. Nessa etapa, são analisados a coerência química na estrutura, o conjunto de dados geométricos, a qualidade dos índices estatísticos, a vibração térmica, as interações intra e intermoleculares, as possíveis desordens no cristal e a completeza do espaço tridimensional (NESPOLO, 2011).

Uma das formas de avaliar os dados estatísticos consiste na comparação entre o conjunto de dados teóricos gerados pelo modelo proposto e o conjunto de dados experimentais. Essa comparação pode ser realizada utilizando o teste do χ^2 (chi-quadrado), comumente expresso em cristalografia pelo *Goodness of Fit* (*Goof*) (NESPOLO, 2011). O *Goof* é uma medida do ajuste entre os valores esperados, levando em consideração os erros

randômicos e as discrepâncias entre os conjuntos de dados obtidos e os medidos, de acordo com a Equação 26 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$Goof = \left[\frac{\sum w(|F|_{obs}^2 - |F|_{cal}^2)^2}{(m - n)} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (26)$$

em que, m é o número de observações, n é o número de parâmetros independentes refinados. O valor ideal para o $Goof$ é o mais próximo possível da unidade. Valores abaixo não possuem significado físico, e valores altos indicam problemas com um dos conjuntos dos Fatores de Estrutura.

Outro teste importante é a avaliação dos índices de discordância R (*residual factors*), que medem o desvio entre os conjuntos dos Fatores de Estrutura observados e calculados de acordo com a Equação 27:

$$R = \frac{\sum ||F_{obs}| - |F_{cal}||}{\sum |F_{obs}|}. \quad (27)$$

Normalmente, valores de R entre 0,02-0,06 indicam boa concordância entre os fatores de estrutura observados e calculados. Se a complexidade da estrutura aumenta e a qualidade do cristal e dos dados diminui, a convergência dos valores de R podem ficar entre 0,08-0,15 e para macromoléculas resolvidas, em baixa e média resolução entre 0,25-0,30 (NESPOLO, 2011). Os valores de R também dependem das reflexões usadas no processo de refinamento. Elevando-se ao quadrado os fatores de estrutura, as correspondentes reflexões mais intensas têm maior peso em relação às reflexões fracas, o que é apropriado para avaliar a significância de pequenas mudanças nas etapas finais de refinamento, de acordo com a Equação 28 (GIACOVAZZO et al., 2011):

$$R_w = \left[\frac{\sum w(|F|_{obs}^2 - |F|_{cal}^2)^2}{\sum w(|F|_{obs}^2)^2} \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (28)$$

Valores aceitáveis para os parâmetros $Goof$, R e R_w sugerem uma convergência adequada durante o processo de refinamento, entretanto, por si só, não constituem evidência absoluta que o modelo obtido seja corretamente representativo. Apesar de serem dados estatísticos prioritários, o discernimento químico também desempenha um papel crucial como indicador da qualidade estrutural. Finalizando o modelo, a análise dos resultados na determinação do refinamento das estruturas cristalinas pode ser validada no programa PLATON (SPEK, 2003).

2.4 Uma breve história da mecânica quântica.

No final do século dezenove, importantes princípios da física clássica haviam sido estabelecidos. A partir do método científico de Galileu Galilei, notáveis evoluções ocorrem nos diversos campos da ciência como, a gravitação universal de Issac Newton e os fundamentos da termodinâmica e do eletromagnetismo, com alguns destaques para Rudolf Clausius, James Prescott Joule, Michael Faraday e James Clerk Maxwell, levando a ciência a um alto grau de sofisticação, nunca antes experimentado. Todas essas descobertas provocaram uma revolução na ciência, com impacto nos campos da física, química, biologia, engenharia e tecnologias, que provocaram profundas mudanças na humanidade (PIELA, 2007).

Na virada para o século XX, uma segunda revolução se inicia na ciência, marcada por experimentos, os quais a física clássica não conseguia explicar, como os experimentos de Michelson-Morley, sobre a existência do éter (MICHELSON, 1881) e a explicação para as propriedades radiantes de um corpo negro. Na tentativa de explicar as propriedades radiantes do corpo negro, Max Planck introduziu o conceito de *quantum* de energia e por volta de 1905, Albert Einstein iniciou a apresentação de uma série de artigos, que estabeleceram as bases da Teoria da Relatividade e da Mecânica Quântica (EINSTEIN, 1905; PIELA, 2007; WHEATON, 1978). Todo esse desenvolvimento deu-se com as pesquisas de diversos cientistas, os quais podemos citar alguns, como: Werner Heisenberg, Louis de Broglie, Niels Bohr, Erwin Schrödinger, Paul Dirac, Wolfgang Pauli, Richard Feynman e tantos outros que deram suas preciosas contribuições para o desenvolvimento da física moderna (PIELA, 2007). Em 1923, de Broglie postulou que os elétrons e outras partículas deveriam possuir “*ondas de matéria*” associadas a elas com comprimento de onda (λ) dado pela Equação (HINDE, 2000; SZABÓ; OSTLUND, 1982):

$$\lambda = \frac{h}{p}, \quad (29)$$

em que, p é o momento reativo à partícula e h a constante de Planck. Desta forma, a teoria de Bohr sobre a quantização dos orbitais, poderia ser explicada, partindo-se do princípio, de que a onda é uma fase do orbital atômico. Em 1926, Schrödinger encontrou uma equação de onda que governa o comportamento de partículas atômicas (SCHRÖDINGER, 1926). Schrödinger postulou uma equação fundamental na mecânica quântica, que foi chamada de função de onda (SCHRÖDINGER, 1926). A partir da formulação de Schrödinger foi possível descrever um estado quântico e estudar sistemas moleculares mais complexos, através da solução de sua função de onda (HINDE, 2000). Na forma independente do tempo, a função de onda de Schrödinger pode ser escrita como na Equação 30:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi, \quad (30)$$

em que, \hat{H} é o operador diferencial Hamiltoniano, Ψ é sua autofunção, também chamada de função de onda e E é a energia total do sistema. O operador hamiltoniano para um sistema de muitos corpos, com n elétrons e m núcleos pode ser escrito de acordo com a Equação 31:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^m \frac{1}{M_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \\ & + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^m \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{\alpha=1}^n \sum_{\beta>\alpha}^m \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|R_\alpha - R_\beta|}, \end{aligned} \quad (31)$$

em que, o primeiro termo é a energia cinética dos elétrons, o segundo é a energia cinética dos núcleos, o terceiro é de energia potencial de atração núcleo-elétron, o quarto é a energia potencial de repulsão elétron-elétron e o quinto é a interação coulombiana entre os núcleos. O termo M é a massa nuclear, r e R as coordenadas dos elétrons e núcleos respectivamente (HINDE, 2000; SZABÓ; OSTLUND, 1982). A solução exata para equação de Schrödinger, só é possível para átomos de hidrogênio e o cátion hélio hidrogenóide, para o restante dos casos, não existe ferramenta matemática para uma solução analítica. A fim de resolver a equação para sistemas multieletrônicos, diversas aproximações são necessárias, dentre elas a aproximação de Born-Oppenheimer (HINDE, 2000; SZABÓ; OSTLUND, 1982).

2.4.1 A aproximação de Born-Oppenheimer.

A aproximação de Born-Oppenheimer leva em consideração, a diferença de massa dos núcleos e dos elétrons. Tendo em vista que os núcleos são muito mais pesados que os elétrons, podem-se considerar os elétrons movimentando em um campo formado por núcleos estáticos, de forma que suas energias cinéticas podem ser negligenciadas e conseqüentemente, sua única contribuição é a energia potencial de interação núcleo-núcleo, que é constante (SZABÓ; OSTLUND, 1982). Então, Hamiltoniano eletrônico pode ser escrito de acordo com a Equação 32:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^m \frac{1}{|r_i - r_j|}. \quad (32)$$

Todos os termos da Equação 32 referem-se ao movimento eletrônico e fornecem a energia eletrônica de um sistema,

$$E_{elet} = E_{elet}\{\vec{R}_\alpha\}. \quad (33)$$

Adicionando o termo referente ao potencial eletrostático núcleo-núcleo, que é uma constante localizada no Hamiltoniano e à energia eletrônica, a energia total pode ser obtida de acordo com a Equação 34:

$$E_{tot} = E_{elet}\{\mathbf{R}_\alpha\} + \sum_{\alpha=1}^n \sum_{\beta>\alpha}^m \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|R_\alpha - R_\beta|}. \quad (34)$$

O termo de repulsão elétron-elétron impede que a função de onda eletrônica de um sistema seja escrito como o somatório de hamiltonianos monoelétrônicos e, assim não é possível escrever a função de onda total de um sistema, como sendo o produto de funções de ondas monoelétrônicas (SZABÓ; OSTLUND, 1982). Desta forma, outras aproximações serão necessárias para o caso de um sistema com muitos elétrons, como a aproximação de Hartree-Fock.

2.4.2 Aproximação de Hartree-Fock.

A fim de solucionar o problema do termo de repulsão eletrostática elétron-elétron, Douglas Ryner Hartree propôs em 1927, que o termo fosse substituído por uma função densidade eletrônica, onde os elétrons movem-se sob ação de um potencial médio, formado pelo núcleo e demais elétrons (SZABÓ; OSTLUND, 1982). Desta forma, o hamiltoniano total podia ser escrito, como a soma de hamiltonianos monoelétrônicos, conforme a Equação 35:

$$\mathbf{H}^H = \sum_{i=1}^n \mathbf{h}_i^H. \quad (35)$$

O método utilizado por Hartree possui alguns problemas. Ele não respeitava o princípio da antissimetria da função de onda, os elétrons eram distinguíveis e eram considerados completamente descorrelacionados. A solução para os problemas do método de Hartree vieram logo a seguir. Hartree aproximou o termo de interação elétron-elétron para um termo de campo médio (v^{HF}) e o determinante de Slater no hamiltoniano eletrônico que também resolvia o problema da antissimetria (SZABÓ; OSTLUND, 1982). O operador de Hartree-Fock pode ser escrito de acordo com a Equação 36:

$$\hat{H}_{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + v_{HF}, \quad (36)$$

onde (v^{HF}) é,

$$v_{HF} = \sum_i^n \left(\hat{J}_i(X_1) - \hat{K}_i(X_1) \right), \quad (37)$$

e $\hat{J}_i(X_1)$ representa a energia de Coulomb e o termo $\hat{K}_i(X_1)$ surge devido a utilização do determinante de Slater e corresponde a energia de troca, cujo sentido físico ainda não está bem estabelecido. O método de Hartree-Fock é um método iterativo que consegue resolver problemas como a antissimetrização da função de onda e da indistinguibilidade dos elétrons. Porém, esse método não considera a energia de correlação eletrônica.

2.4.3 Equações de Hartree-Fock-Roothan.

Para átomos isolados e pequenas moléculas com poucos elétrons, a aproximação de Hartree-Fock era válida, contudo, quando o sistema em questão era um sistema com muitos elétrons, o método de Hartree-Fock era inviável. Rootham então, propôs usar uma combinação linear de funções de base (ϕ_s), para expandir a parte espacial da função spin orbital, conforme a Equação 38 (SZABÓ; OSTLUND, 1982):

$$\varphi_i = \sum_{k=1}^i C_{si} \phi_s, \quad (38)$$

em que, C_{si} é o coeficiente que deve ser ajustado iterativamente durante os cálculos. O método proposto por Rootham leva à solução da função de onda exata, o que é bom por um lado. Por outro, o número de iterações aumenta à medida que o número de elétrons do sistema aumenta, o que dependendo do sistema, demandará um alto custo computacional (SZABÓ; OSTLUND, 1982). Uma solução das soluções para esse problema foi usar a densidade eletrônica no lugar da função de onda conforme descrito a seguir.

2.5 Teoria do funcional de densidade.

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) utiliza como princípio central, a densidade eletrônica no lugar da função de onda. Essa proposta foi solidificada na década de 1960 por Hohenberg-Kohn e Kohn-Sham e mais tarde adaptada para o uso computacional, experimentando um aumento muito grande em sua utilização a partir da década de 1990, tornando-se hoje uma das mais promissoras abordagens para o cálculo de estruturas eletrônicas. A DFT foi fundamentada em três importantes momentos. O primeiro foi a teoria de Thomas-Fermi 1927-1928 (FERMI, 1927, 1928), que introduziram a ideia de usar a densidade eletrônica como uma variável para se obter a energia total de um sistema. Mais tarde em 1964, Hohenberg e Kohn legitimaram o uso da densidade eletrônica, como variável básica, mostrando que a energia total de um sistema eletrônico é um funcional da densidade eletrônica. Contudo, ainda existia um problema no modelo que não descrevia a forma com a qual o funcional de energia variava com a densidade. Em 1965 Kohn e Sham

mostraram que era possível obter a densidade eletrônica, a partir da derivação de um conjunto de equações de um elétron. Esses três momentos serão apresentados a seguir.

2.5.1 Teoria de Thomas-Fermi.

Thomas e Fermi propuseram em 1927-1928 (FERMI, 1927, 1928; THOMAS, 1927), um método que utilizava funcionais de densidade eletrônica em vez de funções de onda. Nesse modelo, a energia cinética do sistema de elétrons é aproximada por um funcional da densidade, a qual considera os elétrons distribuídos uniformemente e movendo-se em um gás homogêneo e não interagente (CALAIS, 1993; PARR, 1980). De acordo com a abordagem de Thomas e Fermi, a energia total do sistema (E_{TF}) pode ser descrita como um funcional da densidade eletrônica, (ρ) da seguinte forma:

$$E_{TF} = T_{TF}[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho], \quad (39)$$

em que, $T_{TF}[\rho]$ é a energia cinética de Thomas-Fermi, $E_{ne}[\rho]$ é a energia potencial de atração núcleo-elétron e $J[\rho]$ é a energia potencial de repulsão elétron-elétron. Ou seja, a energia total do sistema pode ser obtida, usando apenas a densidade eletrônica como variável básica de acordo com a Equação 40 (CALAIS, 1993; PARR, 1980):

$$E_{TF} = C_f \int \rho(r)^{\frac{5}{3}} dr + Z \int \frac{\rho(r)}{r} dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2, \quad (40)$$

em que, a constante C_f é dada por $C_f = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{\frac{2}{3}}$.

O modelo de Thomas-Fermi representou uma etapa importante no desenvolvimento dos métodos de mecânica quântica, porém dois problemas ainda comprometiam os resultados, pois o funcional de energia cinética ainda era bastante aproximado, por considerar uma distribuição uniforme de elétrons e também não levar em consideração, o termo de troca no potencial de repulsão elétron-elétron (CALAIS, 1993; PARR, 1980). O modelo de Thomas-Fermi foi aperfeiçoado em 1930 por Dirac, com a inclusão da energia de troca:

$$E_x = -C_x \int \rho(r)^{\frac{4}{3}} dr, \quad (41)$$

em que, a constante C_x é dada por $C_x = \frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}}$. Adicionando a Equação 41 à Equação 40 resulta no funcional de Thomas-Fermi-Dirac conforme a Equação 42:

$$E_{TF} = C_f \int \rho(r)^{\frac{5}{3}} dr + Z \int \frac{\rho(r)}{r} dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 - C_x \int \rho(r)^{\frac{4}{3}} dr. \quad (42)$$

Embora, existissem muitas limitações no método de Thomas-Fermi-Dirac, ele foi o passo inicial para o desenvolvimento da DFT.

2.5.2 Os Teoremas de Hohenberg e Kohn.

Foi somente em 1964, que Hohenberg e Kohn (HOHENBERG; KOHN, 1964) mostram por meio de dois teoremas, que se pode usar a densidade eletrônica como variável fundamental para determinar a energia de um sistema. Eles provaram que era possível determinar o número total de elétrons N de um sistema, através da integral da densidade eletrônica no espaço total, conforme a Equação 44 (HINDE, 2000; HOHENBERG; KOHN, 1964):

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (44)$$

De acordo com o seu primeiro teorema: “o potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$ é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ mais uma constante aditiva”. E assim, pode-se utilizar a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ como uma variável fundamental, pois o potencial externo é determinado univocamente pela densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, a menos uma constante física (HINDE, 2000; HOHENBERG; KOHN, 1964). A prova desse teorema é baseada no princípio *reductio ad absurdum*. Considerando dois potenciais externos V_1 e V_2 , que diferem apenas por uma constante aditiva, dão origem a mesma densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ associados aos seus correspondentes estados fundamentais não degenerados de N partículas (HINDE, 2000). Os dois potenciais pertencem a dois diferentes hamiltonianos \hat{H}_1 e \hat{H}_2 , os quais diferem apenas pelo potencial externo e possuem diferentes funções de onda no estado fundamental Ψ_1 e Ψ_2 e suas correspondentes energias no estado fundamental, E_1 e E_2 , respectivamente com $E_1 \neq E_2$. Aplicando o princípio variacional de Rayleigh-Ritz tem-se:

$$E_1 < \langle \Psi_2 | \hat{H}_1 | \Psi_2 \rangle = \langle \Psi_2 | \hat{H}_2 | \Psi_2 \rangle + \langle \Psi_2 | \hat{H}_1 - \hat{H}_2 | \Psi_2 \rangle, \quad (45)$$

como os dois operadores hamiltonianos diferem somente pelo potencial externo então,

$$E_1 < E_2 + \langle \Psi_2 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_1 - \hat{T} - \hat{V}_{ee} - \hat{V}_2 | \Psi_2 \rangle, \quad (46)$$

resulta em:

$$E_1 < E_2 + \int \rho(\mathbf{r}) \{V_1 - V_2\} d\mathbf{r}. \quad (47)$$

Repetindo os passos utilizados nas Equações 45 e 46 para a função de onda Ψ_1 e o hamiltoniano \hat{H}_2 tem-se:

$$E_2 < E_1 - \int \rho(\mathbf{r}) \{V_1 - V_2\} d\mathbf{r}, \quad (48)$$

somando as Equações 47 e 48, obtêm-se:

$$E_1 + E_2 < E_1 + E_2. \quad (49)$$

Conclui-se com o resultado Equação 49, a suposição inicial que os estados são não degenerados, o que mostra que não pode haver dois potenciais externos diferentes que produzam a mesma densidade eletrônica no estado fundamental, ou seja, só pode existir um único potencial externo que produz a densidade $\rho(\mathbf{r})$.

Como a energia do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica, seus componentes individuais, também devem ser e pode ser escrita como:

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{ne}[\rho], \quad (50)$$

em que, $T[\rho]$ representa a energia cinética dos elétrons, $E_{ee}[\rho]$ o potencial de repulsão elétron-elétron e $E_{ne}[\rho]$, a energia potencial devido a atração núcleo-elétron dada por:

$$E_{ne}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})V_{ne} d\mathbf{r}, \quad (51)$$

adicionando o funcional de Hohenberg-Kohn $F_{HK}(\rho)$ e a Equação 51 à Equação 50 tem-se:

$$E[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})V_{ne} d\mathbf{r} + F_{HK}(\rho), \quad (52)$$

sendo que, $F_{HK}(\rho)$ é dado por:

$$F_{HK}(\rho) = T(\rho) + V_{ee}(\rho) = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle. \quad (53)$$

Percebe-se que o funcional de Hohenberg e Khon não depende do potencial externo, mas depende dos elétrons. Esse funcional é conhecido como funcional universal (HINDE, 2000; HOHENBERG; KOHN, 1964).

2.5.3 O método de Kohn-Sham.

Os teoremas de Hohenberg e Khon provaram dois conceitos com relação a densidade eletrônica. O primeiro mostrou que é possível calcular as propriedades do estado fundamental, a partir da densidade eletrônica e o segundo que a energia do estado fundamental é um funcional de densidade eletrônica. Entretanto, algumas considerações práticas não foram demonstradas, como o processo para se obter a densidade eletrônica e conseqüentemente a energia do estado fundamental e também como se obter a densidade eletrônica, sem que fosse determinada a função de onda. Em 1965 Kohn e Sham (KOHN; SHAM, 1965) sugeriram uma maneira de se obter a energia, a partir da densidade eletrônica, sem que fosse necessário utilizar a função de onda. Kohn-Sham (KS) consideram um sistema de referência, no qual os elétrons não interagem e a densidade eletrônica do sistema seja igual a densidade eletrônica do estado fundamental (KOHN; SHAM, 1965). De acordo com a Equação 52 é possível construir uma teoria aplicada ao caso de muitos corpos, sendo a densidade eletrônica, uma

grandeza fundamental e desta forma, a energia do estado fundamental de um sistema eletrônico, o qual está sujeito a um potencial, que pode ser reescrito como:

$$E[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})V_{ne} d\mathbf{r} + G(\rho), \quad (54)$$

em que, $G(\rho)$ é uma nova função. Reescrevendo a Equação 54 e adicionando o termo de repulsão colombiana elétron-elétron tem-se:

$$E[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})V_{ne} d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G(\rho). \quad (55)$$

O termo $G(\rho)$ é um funcional dado por:

$$G(\rho) = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (56)$$

em que, $T_s[\rho]$ é o funcional de energia cinética do sistema não interagente. A diferença T entre a energia cinética obtida do sistema interagente $T[\rho(\mathbf{r})]$ e a energia cinética do sistema não interagente $T_s[\rho(\mathbf{r})]$, Equação 57 é chamada de energia de correlação eletrônica (HINDE, 2000). O termo $E_{xc}[\rho]$ na Equação 56 é o funcional de troca e correlação eletrônica para um sistema interagente.

$$T = T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})]. \quad (57)$$

A energia cinética pode ser obtida por meio de orbitais de um elétron e um procedimento autoconsistente de acordo com a Equação 58:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \langle \Psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \Psi_i \rangle. \quad (58)$$

A densidade eletrônica pode ser escrita em termos do orbital como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^n |\Psi_i(\mathbf{r})|^2. \quad (59)$$

As Equações 58 e 59 são as soluções para equação de Schrödinger para um sistema de partículas não interagente, movendo-se em um potencial efetivo $v_{eff}(\mathbf{r})$ conforme a Equação 60 (HINDE, 2000):

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff} \right) \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i, \quad (60)$$

em que, o potencial efetivo v_{eff} é dado por:

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{ext} + v_{xc} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}', \quad (61)$$

e, v_{ext} é o potencial externo, v_{xc} o potencial de troca e correlação. O potencial de troca e correlação é dado por:

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)}. \quad (62)$$

Adicionando a Equação 61 na 60 obtêm-se:

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[v_{ext} + v_{xc} + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' \right] \right\} \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i, \quad (63)$$

que pode ser resumido como:

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v^{KS}(\rho) \right\} \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i, \quad (64)$$

em que, o termo $v^{KS}(\rho)$ é o potencial efetivo de Kohn-Sham.

Da mesma forma que as equações de Hartree-Fock (SZABÓ; OSTLUND, 1982), as equações de Kohn-Sham (KOHN; SHAM, 1965) também devem ser resolvidas de modo iterativo. Como a forma exata do funcional de troca e correlação eletrônica $E_{xc}[\rho]$ não é conhecida, faz-se necessário sua aproximação por métodos empíricos, de forma que o uso prático da DFT depende da precisão desse termo.

2.5.4 Funcionais de troca e correlação eletrônica.

A forma exata do termo de troca e correlação não é conhecida. Sendo assim, algumas teorias foram desenvolvidas a fim de buscar uma solução para o funcional de troca e correlação, pois trata-se de um termo essencial para aplicação da DFT. Existe três soluções principais para esse problema, as quais serão discutidas resumidamente aqui.

A aproximação mais simples é a chamada *Local Density Approximation* (LDA). Na LDA existe um funcional, que é uma aproximação para solução do funcional de troca e correlação, o qual leva em consideração a energia de um gás de elétrons com a mesma densidade local, conforme a Equação 65 (HINDE, 2000):

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}, \quad (65)$$

em que, ε_{xc} é a energia de troca e correlação de um elétron em um gás homogêneo de elétrons. Minimizando a energia da Equação 65, obtêm-se o potencial de troca e correlação análogo à Equação 62:

$$v_{xc}^{LDA} = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}[\rho]}{\delta \rho(r)} = \varepsilon_{xc}[\rho(\rho)] + \frac{\delta \rho(r) \varepsilon_{xc}^h(\rho(r))}{\delta \rho(r)}. \quad (66)$$

O termo $\varepsilon_{xc}[\rho(\rho)]$ é dividido em um termo relacionado a troca ε_x e outro a correlação ε_c . O termo de troca pode ser escrito como:

$$E_x^{LDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \rho(\mathbf{r})^{\frac{4}{3}} d\mathbf{r}. \quad (67)$$

O termo de correlação ε_c não pode ser estabelecido com exatidão, contudo foi calculado em 1980. Porém, a LDA é limitada quando se trata de sistemas que não possuem uniformidade em sua densidade eletrônica, por exemplo, sistemas moleculares (HINDE, 2000).

A segunda aproximação é a *Generalized Gradient Approximation* (GGA) diferentemente da LDA, a GGA leva em consideração a variação da densidade com a posição. A energia de troca e correlação E_{xc}^{GGA} , que pode ser escrita em função do gradiente da densidade eletrônica total, conforme a Equação 68 (HINDE, 2000):

$$E_{xc}^{GGA} = \int f[\rho(r), \nabla\rho[r]] d^3r. \quad (68)$$

O terceiro funcional é o método híbrido, o qual incorpora uma combinação linear da energia de troca de Hartree-Fock e a energia de correlação de outros funcionais. Um exemplo amplamente utilizado no cálculo teórico é o funcional de troca e correlação B3LYP (BECKE, 1988, 1993; LEE; YANG; PARR, 1988), que incorpora três parâmetros experimentais ($\alpha_0, \alpha_x, \alpha_c$) para controlar a proporção entre o termo de troca exato do método HF e os funcionais de troca e correlação GGA's, que pode ser expresso pela Equação 69:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + \alpha_0(E_x^{ks} + E_x^{LDA}) + \alpha_x(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + \alpha_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}), \quad (69)$$

em que, $\alpha_0 = 0,20$, $\alpha_x = 0,72$ e $\alpha_c = 0,81$ são valores experimentais.

Outro funcional amplamente empregado são os funcionais de Minnesota, desenvolvidos por Donald Truhlar, entre eles o M06-2X. O funcional meta-híbrido GGA M06-2X possui 54% de funções de troca de HF, indicado por (2X), em relação ao funcional anterior M06 e pode ser definido pela Equação 70 (ZHAO; TRUHLAR, 2008):

$$E_{xc}^{M06-2X} = \frac{X}{100} E_x^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_x^{DFT} + E_c^{DFT}, \quad (70)$$

em que, E_x^{HF} é a energia de troca de HF, E_x^{DFT} é a energia de troca DFT e E_c^{DFT} é a energia de correlação.

2.6 Interações intermoleculares.

A análise detalhada das interações intramoleculares e intermoleculares em um cristal desempenha um papel cada vez mais importante no desenvolvimento da química do estado sólido, sobretudo na cristalografia e na engenharia de cristais, onde interações intermoleculares específicas permitem o desenvolvimento de estratégias supramoleculares robustas e versáteis (EDWARDS et al., 2017; MAZZEO et al., 2021). Implícita a descrição supramolecular está a análise das interações intermoleculares não covalentes, responsáveis

por manter o empacotamento molecular em um cristal (THALLADI et al., 1996). São essas interações fracas, as responsáveis essenciais pelos processos biológicos, além de guiar a construção de materiais complexos (HUANG et al., 2017). A química supramolecular é uma área de pesquisa interdisciplinar que tem fornecido importantes percepções e estimulado o desenvolvimentos em biologia (GUO; LIU, 2014; MA; ZHAO, 2015), química, nanotecnologia, ciência de materiais e física (LUO et al., 2022).

As interações intermoleculares de hidrogênio é uma das mais importantes classes de interação na estabilização dos sólidos cristalinos contudo, interações não convencionais tem sido amplamente exploradas como interações de halogênio (DESIRAJU et al., 2013), calcogênio (AAKEROY et al., 2019), pnícogênio (ZAHN et al., 2011) e tetrel (BAUZÁ; MOOIBROEK; FRONTERA, 2016; KUMAR; RODRIGUE; BRYCE, 2020), que podem ser tão importantes quanto as interações de hidrogênio em determinados sistema (ALKORTA; ELGUERO; FRONTERA, 2020; BIOT; BONIFAZI, 2020; DESIRAJU, 1999). Essas interações resultam da redistribuição da densidade eletrônica na estrutura, a qual está diretamente ligada ao potencial eletrostático molecular e a conceitos como complementaridade eletrostática e energias de interação intermolecular. Compreender como pequenas substituições moleculares afetam esse potencial pode possibilitar a manipulação controlada das forças intermoleculares de forma a melhorar a estabilidade de um cristal, influenciar a solubilidade ou até mesmo a reatividade química do material. Sendo assim, é possível através desse conhecimento explorar um vasto espaço de planejamento molecular em busca de novas substâncias com aplicações promissoras (DE ALMEIDA et al., 2017; SALLUM et al., 2014).

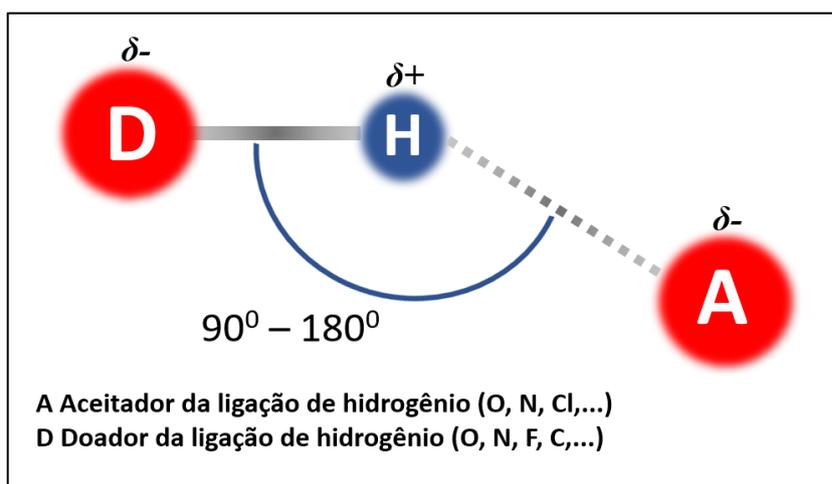
O conhecimento da estrutura tridimensional da matéria é um pré-requisito para correlação estrutura-propriedade além de fornecer importantes informações para o desenho racional de novos materiais. Desta forma, ao longo dos mais de 100 anos, a difração de raios-X evoluiu como uma das metodologias mais utilizadas para se determinar a estrutura molecular tridimensional em nível de resolução atômica. As informações estruturais obtidas da análise cristalográfica tornaram-se o ponto de partida para compreensão das interações não covalentes em sistemas cristalinos e, como elas influenciam a formação do cristal especialmente, quando o cristal é formado por interações não covalentes fracas (INOKUMA et al., 2013; TAKEZAWA; SHITZAWA; FUJITA, 2020). Informações mais completas com relação ao desenvolvimento da cristalografia foram apresentadas no Capítulo 2 desta tese.

Um dos tipos de interações mais comuns em cristais são as interações de hidrogênio que são definidas pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) (ARUNAN et al., 2011), como:

“Uma ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre um átomo de hidrogênio de uma molécula ou um fragmento molecular D-H em que D é mais eletronegativo que H, e um átomo ou um grupo de átomos na mesma ou em uma molécula diferente, na qual existe evidência de interação.”

A ligação de hidrogênio pode ser representada por D-H...A, sendo que D-H é o doador da ligação de hidrogênio e A é o aceitador da ligação de hidrogênio, este geralmente átomos eletronegativos contendo um par de elétrons livres como O, N e Cl, conforme podem ser observadas na representação da Figura 6.

Figura 6 - Representação esquemática de uma ligação de hidrogênio.



Existem basicamente dois tipos de ligação de hidrogênio, as intermoleculares, que são formadas entre duas moléculas diferentes e as intramoleculares, em que as ligações de hidrogênio são formadas entre os fragmentos de uma mesma molécula. Existe ainda as ligações de hidrogênio clássicas, que ocorrem entre moléculas que contêm átomos eletronegativos com pares de elétrons não compartilhados, como os átomos de O, N e F que acabam formando uma carga parcialmente positiva sobre o átomo de H e, as não clássicas que ocorrem entre moléculas que contêm átomos de hidrogênio ligados a átomos com baixa eletronegatividade, como os átomos de C, S e P.

A evidência de uma ligação de hidrogênio pode ser analisada a partir dos dados experimentais, teóricos, ou ainda de uma combinação de ambos. O fato é que, quanto maior o número de critérios satisfeitos para determinação da ligação, mais confiável é a caracterização, principalmente nos casos limítrofes. A IUPAC definiu em 2011 alguns

critérios básicos para se caracterizar a formação da ligação de hidrogênio (ARUNAN et al., 2011), são eles:

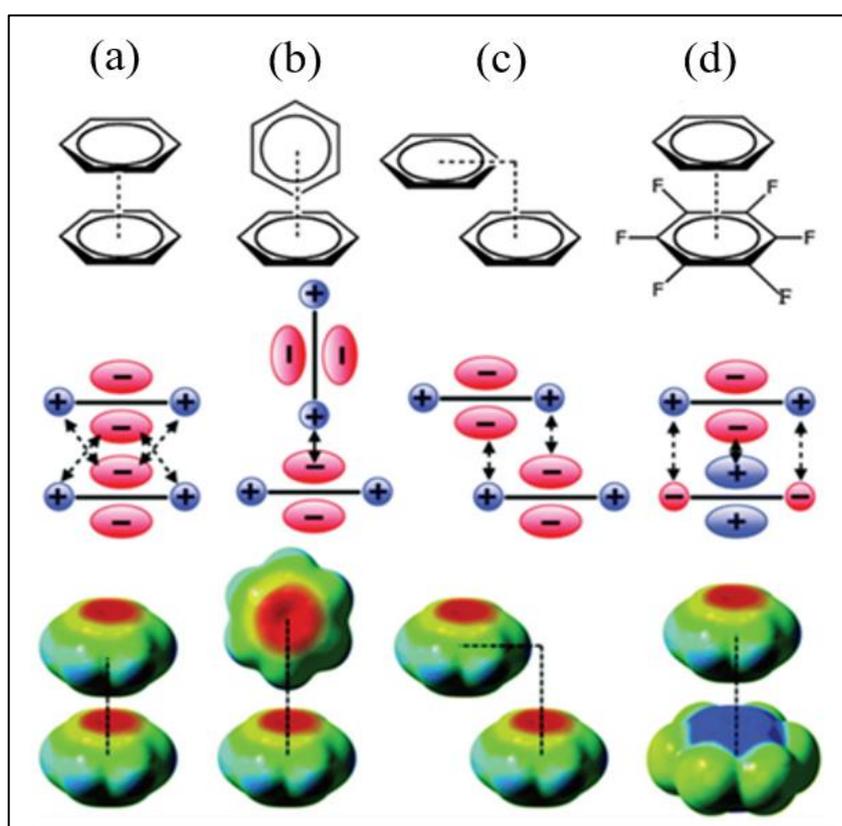
- As forças envolvidas na formação de uma ligação de hidrogênio incluem aquelas de origem eletrostática, as decorrentes da transferência de carga entre o doador e o aceitador e as originadas da dispersão;
- Os átomos D e H devem estar ligados por uma ligação covalente polarizada e à medida que aumenta a eletronegatividade de A, a força da ligação de hidrogênio também aumenta;
- Em geral, os ângulos D-H...A são quase lineares e, quanto mais próximos de 180°, mais forte é a ligação de hidrogênio e menor a distância H...A;
- Quando ocorre a ligação de hidrogênio é observado um aumento no comprimento da ligação D-H, o que acaba ocasionando um deslocamento do modo de estiramento, relacionado às regiões de menores frequências no espectro de infravermelho (*red shift*) e, por outro lado, se o comprimento da ligação D-H diminui, ocorre o deslocamento do modo de estiramento, relacionado a regiões de maiores valores de frequência no espectro infravermelho (*blue shift*);
- As ligações de hidrogênio possuem preferências direcionais e influenciam no empacotamento molecular.

De acordo com Grabowski (GRABOWSKI, 2006), a energia de estabilização de ligações de hidrogênio fracas a moderadas deve estar entre 4 a 63 KJ/mol. Geralmente, nas ligações clássicas, as forças de dispersão são menos importantes do que as interações eletrostáticas e as transferências de carga. Um critério bastante utilizado para análise dos dados experimentais é o ângulo de ligação, que quanto mais próximo de 180° (preferencialmente acima de 110°), mais forte é a ligação de hidrogênio e menor é a distância H...A. A distância entre o R e A deve ser menor ou igual a soma dos raios de van der Waals.

Outra interação comumente presente em sistemas orgânicos são os empilhamentos π representados na Figura 7. Os empilhamentos π são interações do tipo dipolo-dipolo entre anéis aromáticos e/ou hetero-aromáticos, que ocorrem devido a polarização das nuvens eletrônicas ou em alguns casos a atração eletrostática entre os elétrons π do anel aromático com uma carga parcialmente positiva de outro átomo. Existem algumas configurações possíveis no empilhamento π . Se as nuvens polarizáveis estiverem paralelas uma em relação a outra, com os átomos de cada anel envolvidos localizados uns sobre os outros, temos o empilhado conhecido como sanduíche Figura 7 (A). Caso os átomos de um anel estejam

deslocados em relação aos outros tem-se o empilhamento deslocado em distância e ângulo e essa configuração é a mais energeticamente favorável Figura 7 (C). Se um anel aromático com sua nuvem de elétrons interage favoravelmente com um átomo de H positivamente polarizado tem-se o empilhamento T ou também chamado de interação C-H $\cdots\pi$ Figura 7 (B), que normalmente ocorre com uma distância de 3 a 4 Å. Por outro lado, se a polaridade de um anel for invertida, como é o caso da fluoretação do anel benzeno, a interação $\pi\cdots\pi$ é favorecida Figura 7 (D) (RICHARD P; WELTON; HUNT, 2014).

Figura 7 - Representação esquemática das interações do tipo π . (A) Empilhamento tipo sanduíche, (B) interação em formato de T ou T-shape, (C) empilhamento deslocado e (D) empilhamento com polaridade invertida.



Fonte: (GROOM et al., 2016) – Adaptado.

Tradicionalmente, a compreensão dessa classe de interações foi descrita por Hunter e Sanders (HUNTER; SANDERS, 1990) que atribuíram ao momento quadrupolo entre elétrons deslocalizados em orbitais π . Ou seja, a aromaticidade é essencial para que as interações de empilhamento $\pi\cdots\pi$ ocorram. Embora essa classe de interações seja amplamente reconhecida, uma compreensão detalhada de suas configurações geométricas e energéticas ainda não está completamente estabelecida. Hunter e Sanders em 1990 (HUNTER; SANDERS, 1990), propuseram um modelo simples de distribuição de cargas, na tentativa de explicar a geometria

dessas interações as quais até mesmo a necessidade da aromaticidade tem sido questionada (BLOOM; WHEELER, 2011; GRIMME, 2008).

Um bom exemplo de como os conceitos sobre as interações não covalentes evoluem é o caso das interações de halogênio. Originalmente as interações de halogênio foram caracterizadas com uma interação por transferências de cargas por Mulliken em 1950 (MULLIKEN, 1950). Esse conceito permaneceu até 1993, quando Brinck e colaboradores (BRINCK; MURRAY; POLITZER, 1992; CLARK; BRINCK, 2022) afirmaram que a força e a direcionalidade características das interações entre bases de Lewis e compostos orgânicos de halogênio, poderiam ser explicados a partir da anisotropia da superfície de potencial eletrostático do átomo de halogênio (BRINCK; MURRAY; POLITZER, 1992). Essa interpretação é baseada na existência de uma região com potencial positivo na parte polar do átomo, conhecida como região da cavidade σ (σ -hole). Embora essa interpretação tenha sido bem aceita, ela tem sido cada vez mais desafiada por cientistas que defendem a importância da transferência de carga nesses sistemas (ROSOKHA; STERN; RITZERT, 2013; THIRMAN et al., 2018; WANG et al., 2014). De acordo com a IUPAC (DESIRAJU et al., 2013) uma ligação de halogênio é definida como:

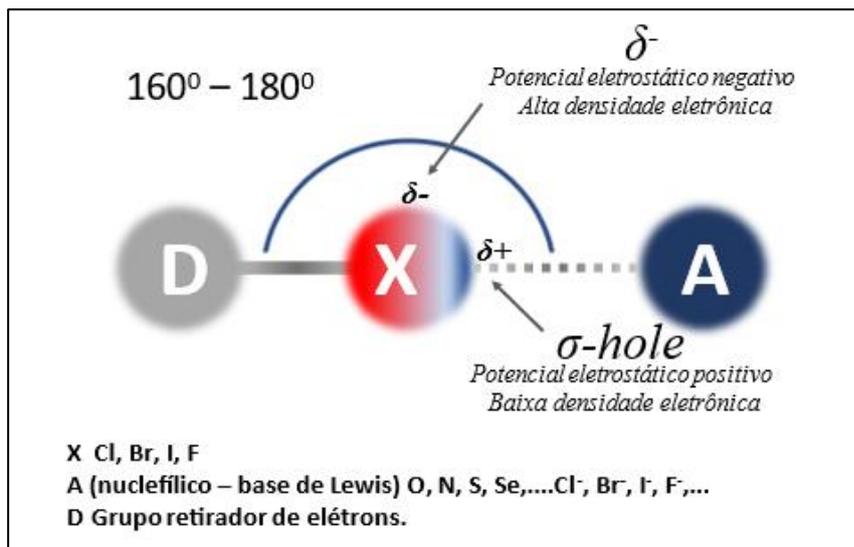
“Uma ligação de halogênio ocorre quando há evidência de uma interação líquida atrativa entre uma região eletrofílica associada a um átomo de halogênio e uma região nucleofílica em outra ou na mesma entidade molecular.”

Uma ligação de halogênio pode ser esquematicamente representada por R-X...Y. Sendo que, R-X é um doador da ligação de halogênio (X possui uma região eletrofílica) e Y é um aceptor da ligação de halogênio (Y possui uma região nucleofílica) conforme a Figura 3.

Normalmente a distância entre X...Y é menor que a soma dos respectivos raios de van der Waals. Outra característica da ligação de halogênio é a direcionalidade que está intimamente relacionada às propriedades da cavidade σ como tamanho e magnitude. Geralmente o ângulo formado por R-X...Y está entre 160° e 180°.

A natureza das ligações de halogênio ainda tem sido bastante debatida. A questão central é determinar qual componente da energia de ligação é dominante. De acordo com Politzer e Clark (POLITZER; MURRAY; CLARK, 2015), todos os componentes como dispersão, transferência de cargas, polarização e forças eletrostáticas contribuem para a interação de halogênio (TARANNAM; SHUKLA; KOZUCH, 2021).

Figura 8 - Representação esquemática de uma interação de halogênio.



Alguns autores consideram a ligação de hidrogênio como o resultado de interações de cavidade σ semelhante ao caso da ligação de halogênio. Como o hidrogênio possui apenas um elétron de valência e participa de uma ligação D-H supõe-se que a região externa do hidrogênio possua um potencial positivo com o máximo ao longo da extensão da ligação e densidade eletrônica baixa em suas laterais, devido à ausência de outros elétrons de valência, o que cria uma região atrativa para uma base de Lewis (POLITZER; MURRAY; CLARK, 2015; TESCH et al., 2018; WILCKEN et al., 2013).

2.7 A superfície de Hirshfeld.

A superfície de Hirshfeld é um mapa espacial baseado na distribuição de elétrons calculado como a soma das densidades eletrônicas médias dos átomos para a molécula (promolécula) dividido pela soma das densidades eletrônicas dos átomos no cristal (pro-cristal), Equação 71 (HIRSHFELD, 1977; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009):

$$w(\mathbf{r}) = \frac{\rho_{promolecula}}{\rho_{procrystal}} \quad (71)$$

$$w(\mathbf{r}) = \frac{\sum_{Amolecula} \rho_A(\mathbf{r})}{\sum_{Acrystal} \rho_A(\mathbf{r})}, \quad (72)$$

em que $\rho_A(r)$ é uma função de densidade eletrônica esfericamente média centrada no núcleo A. A superfície de Hirshfeld é definida para a função peso $w(r) = 0,5$ e envolve a molécula, garantindo a máxima proximidade dos volumes moleculares vizinhos sem nunca se sobrepor. A distância da superfície para o átomo mais próximo exterior à superfície de Hirshfeld é d_e , onde as moléculas atuam como receptores de contato intermolecular mais fortes Equação 73. Da mesma forma, a superfície d_i é a distância da superfície para o núcleo mais próximo

interno à superfície, onde a molécula atua como doador de contatos intermoleculares mais fortes, Equação 74 (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

$$d_e = \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (73)$$

$$d_i = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} \quad (74)$$

As distâncias d_i e d_e normalizadas respectivos raios de van der Waals interior e exterior, r_i^{vdW} e r_e^{vdW} , representada por d_{norm} calculada de acordo com a Equação 75 (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (75)$$

A superfície d_{norm} segue um esquema de cores vermelho-branco-azul, onde a cor vermelha indica os contatos intermoleculares menores que a soma dos respectivos raios de van der Waals, e a cor azul refere-se aos contatos de longa distância.

A superfície do tipo *shape index* é uma medida qualitativa sensível a mudanças na superfície. Mapas desse tipo são bastante usados para identificar cavidades ou regiões complementares. O mapeamento da superfície *shape index* é representado pela Equação 76 (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009):

$$S = \frac{2}{\pi} \arctang \left(\frac{k_2 + k_1}{k_2 - k_1} \right) \quad (76)$$

em que as curvas gaussianas k_1 e k_2 representam a curvatura em relação as direções perpendiculares ao vetor normal à superfície de Hirshfeld e $k_2 \geq k_1$.

A superfície do tipo *curvedness* representa a curvatura quadrática média da superfície, de forma que áreas de curvatura acentuada ou positiva possuem uma *curvedness* alta e as áreas planas da superfície tendo uma *curvedness* baixa. O mapeamento da superfície *curvedness* é dado pela Equação 77 (HIRSHFELD, 1977; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009):

$$C = \sqrt{\frac{k_1^2 + k_2^2}{2}} \quad (77)$$

Outra ferramenta importante derivada da superfície de Hirshfeld é o gráfico de impressão digital “*fingerprint*” que é o resultado da combinação de contatos intermoleculares d_e e d_i no cristal. Por meio da análise dos *fingerprints* é possível quantificar qual a porcentagem da área da superfície de Hirshfeld envolvida em cada tipo de contato (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

2.8 Os Índices de Reatividade de Fukui.

Os índices de reatividade derivados da função de Fukui desempenham um papel muito importante na compreensão de como uma perturbação externa afeta o potencial químico de um sistema. Os índices são calculados com base na densidade eletrônica do átomo ou molécula em sua região de valência, proporcionando uma medida da reatividade em resposta a diferentes tipos de ataques, como nucleofílicos, eletrofílicos e de radicais (CLARK; ELLIS; SNURR, 2001; PARR, 1980).

Para ataques nucleofílicos, a função de Fukui é representada pela Equação 78. Para ataques eletrofílicos, a representação é dada pela Equação 79, enquanto para ataques de radicais, é expressa pela Equação 80, conforme apresentado abaixo (CLARK; ELLIS; SNURR, 2001):

$$f^+(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v^+ \quad (78)$$

$$f^-(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v^- \quad (79)$$

$$f^0(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v^0 \quad (80)$$

Essas equações fornecem uma abordagem quantitativa para entender como diferentes regiões de uma molécula reagem a interações nucleofílicas, eletrofílicas e de radicais, contribuindo para uma análise mais abrangente da reatividade química de moléculas.

2.9 A Superfície de Potencial Eletrostático.

A superfície de potencial eletrostático molecular é usada para analisar as regiões de potencial positivo e negativo em uma molécula. Essa superfície permite mapear as áreas de maior e menor densidade eletrônicas. Ela é definida em unidades atômicas como a energia de interação de uma molécula com uma carga positiva infinitesimal, por unidade de carga, conforme a Equação 81 (MURRAY; POLITZER, 2011; POLITZER; LAURENCE; JAYASURIYA, 1985):

$$\Phi(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (81)$$

em que, Z_A é a carga do núcleo atômico, R_A é a coordenada do núcleo atômico, e $\rho(\mathbf{r})$ é a densidade eletrônica. Na DFT a superfície de potencial eletrostático é escrita em termos do potencial externo $v(\mathbf{r})$ de acordo com a Equação 82 (MURRAY; POLITZER, 2011):

$$\phi(\mathbf{r}) = - \left(v(r) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \right) \quad (82)$$

As diversas cores apresentadas na superfície de potencial eletrostático evidenciam a distribuição do potencial eletrostático e da carga líquida. As regiões variam do azul, representando regiões de maior carga positiva parcial, e, em vermelho as de maior carga negativa parcial (POLITZER; LAURENCE; JAYASURIYA, 1985).

2.10 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas.

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM – *Quantum Theory of Atoms In Molecules*) foi inicialmente desenvolvida por Richard F. W. Bader e colaboradores (BADER, 1990, 1991). Ela é baseada na análise topológica da densidade eletrônica, que é uma observável física. Esse método pode ser empregado para análises de ligações químicas, a partir da densidade eletrônica total e por meio do mapeamento topológico da superfície de densidade eletrônica de uma molécula.

2.6.1 Pontos críticos

Um ponto crítico ou (CP – *Critical Point*) na QTAIM é um ponto no espaço, no qual a derivada da densidade é igual a zero, ou seja, cada derivada do operador gradiente deve ser zero (BADER, 2002; LÖWDIN, 1955; MATTA; HUANG; MASSA, 2011):

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0, \quad (83)$$

em que,

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = \frac{\rho}{x}\hat{i} + \frac{\rho}{y}\hat{j} + \frac{\rho}{z}\hat{k}, \quad (84)$$

que é um máximo ou um mínimo local ao longo dos três eixos principais, correspondentes a máxima curvatura. O tipo de CP pode ser determinado a partir dos componentes de uma matriz Hessiana, definida pelas segundas derivadas parciais da densidade eletrônica em relação as coordenadas espaciais \mathbf{r} , conforme a Equação 85 (BADER, 2002).

$$A(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{bmatrix}, \quad (85)$$

como nesse caso, a matriz Hessiana deve ser real e simétrica e pode ser transformada em uma matriz diagonal pela seguinte transformação:

$$U^{-1}AU = \Lambda, \quad (86)$$

em que, U é uma matriz unitária e U^{-1} a sua inversa, λ são os autovalores da matriz diagonal, então:

$$\Lambda(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{bmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}, \quad (87)$$

como a matriz Hessiana é invariante à rotação do sistema de coordenadas, o seu traço será o Laplaciano da densidade eletrônica dado pela Equação 88:

$$\nabla \cdot \nabla \rho(r) = \nabla^2 \rho(r) = \frac{\partial^2 \rho}{\underbrace{\partial x^2}_{\lambda_1}} + \frac{\partial^2 \rho}{\underbrace{\partial y^2}_{\lambda_2}} + \frac{\partial^2 \rho}{\underbrace{\partial z^2}_{\lambda_3}}. \quad (88)$$

Um CP pode ser classificado de acordo com a notação (ω, σ) onde ω é o número de autovalores λ diferentes de zero e σ é a assinatura, que é a soma dos sinais dos autovalores λ . Existem quatro tipos de CP estáveis com três autovalores diferentes de zero (WEINHOLD, 2012).

1. Ponto Crítico Nuclear (NCP – *Nuclear Critical Point*): todos os autovalores são negativos, ou seja, é um máximo de densidade eletrônica que indica a posição de um núcleo atômico, representado por (3, -3).
2. Ponto Crítico de Ligação (BCP – *Bond Critical Point*): dois autovalores são negativos e um é positivo, ou seja, é um máximo em um plano e um mínimo em uma direção perpendicular ao plano. Sendo assim, dois átomos estarão ligados, se existe um BCP entre dois NCPs. Um BCP é representado por (3, -1).
3. Ponto Crítico do Anel (RCP – *Ring Critical Point*) dois autovalores são positivos e um é negativo, ou seja, é um mínimo em um plano e um máximo em uma direção perpendicular ao plano. Um RCP indica a existência de um anel cercado por outros BCPs. Um RCP é representado por (3, 1).
4. Ponto Crítico da Gaiola (CCP – *Cage Critical Point*): todos os três autovalores são positivos, o que indica que o ponto é um mínimo local e é cercado por outros RCPs. Um CCP é representado por (3, 3)

A relação de Poincaré-Hopf (BADER, 1990) aplica-se em sistemas isolados finitos, como uma molécula de acordo com a Equação 89:

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1, \quad (89)$$

em que, n é o número de respectivos CPs. A violação da Equação 89 indica que existe um CP errado e uma nova busca deve ser efetuada, contudo, mesmo sendo satisfeita a Equação 89, não quer dizer que a busca está completa (WEINHOLD, 2012).

2.6.2 A topologia da densidade eletrônica.

Os pontos de máximo da densidade eletrônica, localizados nas posições dos núcleos representam a densidade de carga que estabelece o formato dos átomos nas moléculas e dão origem a topologia na QTAIM. Essa topologia pode ser particionada em regiões mononucleares, que representam os átomos em uma molécula. A superfície que delimita esses átomos deve ter fluxo no campo do vetor gradiente da densidade eletrônica, de acordo com a Equação 90 (BADER, 1998):

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot n(\mathbf{r}) = 0, \quad (90)$$

em que, $n(\mathbf{r})$ é um versor normal à superfície que delimita o átomo. Um BCP está sempre localizado em uma superfície interatômica, ou seja, entre dois átomos ligados e a linha de máximo local de densidade eletrônica que conecta o BCP ao NCPs vizinhos, que são os caminhos de ligação (BP - *Bond Path*). O autovalor positivo na direção BP é um mínimo local e o BP sempre intercepta uma superfície interatômica de fluxo zero, localizada sobre o BCP. Desta forma, o caminho de ligação BP é uma linha única, em que a densidade local é máxima e une dois respectivos núcleos atômicos em um ponto intermediário, em que a densidade possui um valor mínimo e intercepta uma superfície de fluxo zero, definindo o limite entre os dois átomos (BADER, 1998, 2009).

2.6.3 O laplaciano da densidade de carga $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$.

O Laplaciano da densidade eletrônica fornece informações a respeito das áreas onde ocorre concentração e depleção de cargas. O sinal do Laplaciano da densidade eletrônica indica regiões de concentração ou depleção de carga eletrônica local em relação a vizinhança. Se $\nabla^2\rho(r) > 0$, a densidade é localmente menor que sua distribuição média, ou seja, os núcleos atômicos suportam toda concentração de carga e age como um ácido de Lewis ou acceptor de elétrons. Por outro lado, se $\nabla^2\rho(r) < 0$, a densidade é localmente concentrada, ou seja, se concentra no BCP e comporta-se como uma base de Lewis ou doadora de elétrons (BADER, 2002; CARROLL; BADER, 1988).

Nas interações de natureza covalente ou de camada aberta (*shared-shell*) a densidade eletrônica em geral é maior que 0,2 u.a. e o Laplaciano é menor que zero, $\nabla^2\rho(r) < 0$. Por outro lado, nas interações de camada fechada (*closed-shell*) (ligações iônicas, ligações de

hidrogênio e interações de van der Walls), a densidade em geral é menor que 0,1 u.a. e o Laplaciano da densidade eletrônica é maior que zero, $\nabla^2\rho(r) > 0$. (HERNÁNDEZ-TRUJILLO; BADER, 2000)

2.6.4 A elipticidade da ligação (ε).

A elipticidade é a medida em que a densidade eletrônica se acumula, preferencialmente, em um determinado plano, o qual contém o caminho de ligação BP, ou seja, é a medida quantitativa da anisotropia da densidade eletrônica no BCP. A elipticidade é dada pela Equação 91 (CREMER; KRAKA, 1984):

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1, \quad (91)$$

em que, $|\lambda_1| \geq |\lambda_2|$. Essa anisotropia no BCP está relacionada à distribuição de carga dos orbitais que formam a ligação.

2.6.5 A densidade de energia no BCP.

O Laplaciano da densidade relaciona-se ao acúmulo ou depleção de densidade na região de ligação a partir do BCP com base na conservação de energia. A densidade de energia potencial ($V(r)$) é um campo potencial médio, em que um elétron na posição r , experimenta mesmo em um sistema de muitas partículas. Esse campo potencial é um campo virial, que é negativo em qualquer ponto do espaço e sua integral sobre o espaço fornece a energia potencial total da molécula. O teorema do virial local descreve os efeitos da ligação química por meio do Laplaciano da densidade de energia total ($\nabla^2\rho(r)$) e da densidade de energia eletrônica total ($H(r)$) no ponto crítico de ligação, que é definida como sendo a soma da densidade de energia potencial ($V(r)$) e da densidade de energia cinética ($G(r)$) dada pela Equação 92 (CREMER; KRAKA, 1984; HERNÁNDEZ-TRUJILLO; BADER, 2000):

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r), \quad (92)$$

e então,

$$H(r) = G(r) + V(r). \quad (93)$$

Se ($\nabla^2\rho(r) < 0$) indica uma concentração de densidade no BCP com redução local da energia potencial, características de ligações covalentes. Por outro lado, se ($\nabla^2\rho(r) > 0$) indica uma depleção de densidade na região no BCP com maior concentração de densidade próximo aos atratores e um excesso local de energia potencial, características de interações do tipo camada fechada (ligação iônica, ligações de hidrogênio, complexos de Van der Waals)

(CREMER; KRAKA, 1984; GATTI, 2005). Os parâmetros básicos da QTAIM mais utilizados para caracterizar interações intermoleculares estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Resumo dos parâmetros da QTAIM para análise de interações moleculares.

Parâmetro	<i>Closed-Shell</i>	Parcialmente covalente	Covalente
$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ Laplaciano da densidade eletrônica.	> 0	> 0	< 0
$\rho(\mathbf{r})$ Densidade eletrônica.	$< 1,0 (10^{-2})$	$1,0 < \rho(\mathbf{r}) < 2,0$	$2,0 (10^{-1}) < \rho(\mathbf{r})$
$V(\mathbf{r})$ Energia potencial.	Positivo ou negativo de baixa magnitude.		Valores negativos e elevados.
$G(\mathbf{r})$ Energia cinética.	Maior contribuição para energia total.	< 0	Menor contribuição para energia total.
$E(\mathbf{r})$ Energia total.	> 1		< 1
ϵ Elipticidade.	≈ 1		≈ 0

CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA

Neste capítulo é apresentado a metodologia empregada na análise de cinco derivados de 1,3-bibromo-5-nitrobenzeno e dois derivados de 4-quinolinana. A metodologia empregada nesta tese é dividida em três categorias distintas: metodologia experimental, metodologia cristalográfica e metodologia teórica.

3.1 Metodologia experimental.

Os compostos 1,2,3-tribromo-5-nitrobenzeno (TBB), 1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno (DBI) e 1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno (DBC) foram sintetizados a partir do 2,6-dibromo-4-nitroalina, conforme esquematizado na Figura 37 e 38 no Anexo A. O composto 1,3-dibromo-2-fluoro-5-nitrobenzeno (DBF) foi obtido através da reação de Balz-Schiemann. Inicialmente, foram preparados os sais de tetrafluoroborato de arildiazônio pela diazotização da anilina na presença de HBF_4 . Posteriormente, a decomposição térmica desses sais em temperaturas elevadas resultou na fluordesdiazonização e na formação do correspondente fluoreto de aril, conforme ilustrado na Figura 38 no Anexo A. O compostos 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno (DBH) foi obtido comercialmente. Todos os reagentes foram adquiridos na mais alta qualidade disponível e foram utilizados sem purificação adicional. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um espectrômetro Bruker Avance 400 MHz em CDCl_3 , com TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos são expressos em p.p.m. e as constantes de acoplamento (J) em Hertz, conforme apresentados no Anexo A. Os espectros de massa foram obtidos por inserção direta em um espectrômetro de massa Agilent 5975C. Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro FT-IR 1600. Os pontos de fusão foram determinados em um aparato de ponto de fusão Fisher-Johns. Os dados obtidos na etapa de síntese e cristalização estão disponíveis no Anexo A.

Já os compostos (E)-3-(4-nitrobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona (NPQ) e (E)-3-(4-clorobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona (CPQ), tiveram seus espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III 500, operando em 11,75T, observando ^1H em 500,13 MHz e ^{13}C em 125,76 MHz. As amostras foram dissolvidas em 600 μL de clorofórmio deuterado (CDCl_3), contendo tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. O espectro de massa foi obtido utilizando um espectrômetro MicroTOF-Q III, equipado com uma fonte de íons ESI (*electrospray ionization*) comercial. As análises foram realizadas por infusão direta (3 $\mu\text{L min}^{-1}$) após extração sob acetonitrila e ácido fórmico 1 mM.

As análises de espectroscopia no infravermelho foram realizadas em um espectrômetro PerkinElmer (*Frontier Dual Range FT-IR/MIR*), e lido em um aparato de ATR (*attenuated total reflectance*). Os pontos de fusão também foram determinados em um aparato de ponto de fusão Fisher-Johns

Os dados da síntese e cristalização dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno e dos dois derivados de 4-quinolinonas podem ser consultados no Anexo A e Anexo B, respectivamente.

3.2 Metodologia cristalográfica.

A coleta de dados de difração de raios-X foi conduzida em um difratômetro do tipo AtlasS2, empregando radiação monocromática $\text{MoK}\alpha$ (0,71073Å), exceto para o compostos 1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno, para o qual foi utilizada radiação monocromática $\text{CuK}\alpha$ (1,54184Å).

Já os dois compostos NPQ e CPQ tiveram seus dados de difração de raios-X coletados utilizando um difratômetro do tipo Kappa APEX II Duo, empregando radiação monocromática $\text{MoK}\alpha$ (0,71073Å).

Cada cristal foi montado em um capilar de vidro e colocado no difratômetro de raios-X. Ao incidir no cristal o feixe de raios-X é difratado, seus picos de difração são coletados no detector. Os sinais lidos são amplificados, digitalizados e enviados ao computador pelo detector, onde finalmente o padrão de difração pode ser tratado.

A solução da estrutura envolve a obtenção dos fatores de estrutura normalizados a partir dos fatores de estruturas coletados a fim de verificar o caráter cêntrico, não-cêntrico ou hiper cêntrico por meio da estatística de Wilson (KARLE; HAUPTMAN, 1950).

Após a classificação das características da distribuição eletrônica, foi possível encontrar o grupo espacial no qual as amostram melhor se enquadraram. A resolução das estruturas por Métodos Diretos considera todos os átomos iguais e sua vibração isotrópica. As fases do fator de estrutura foram obtidas diretamente de um único conjunto de amplitudes observadas utilizando relações matemáticas (FUESS, 1991).

Obtido o mapa de densidade eletrônica para as estruturas foi possível verificar a existência de fragmentos moleculares reconhecíveis. Desta forma, foi empregado procedimentos iterativos que revelaram as posições aproximadas de átomos adicionais dando origem a uma estrutura preliminar (MÜLLER, 2006).

As estruturas foram resolvidas utilizando os Métodos Diretos com o programa SHELXS (SHELDRICK, 2015) e refinadas com matriz completa de mínimos quadrados F^2

pelo programa SHELXL (SHELDRICK, 2015). Os derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno foram elucidadas no programa WingX (FARRUGIA, 2012) e os derivados de 4-quinolinona no programa Olex 2 (DOLOMANOV et al., 2009).

O refinamento da estrutura é um procedimento guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Um bom conjunto de dados é essencial para que o refinamento atinja uma convergência. Os valores das figuras de mérito encontrados para todos os compostos neste trabalho indicam a qualidade e a convergência do refinamento das estruturas cristalográficas. Esses testes estatísticos reforçam a confiança no modelo construído, contudo eles por si só não conclusivos, pois é a coerência química que possui precedência sobre os resultados estatísticos.

Ao final da construção do modelo cristalográfico dos compostos, todas as informações cristalográficas foram armazenadas em arquivos texto comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991). A validação das estruturas foi executada no programa PLATON (SPEK, 2003).

Após o modelo cristalográfico ser validado e com senso químico, foi realizada a análise conformacional da estrutura, seus arranjos supramoleculares e suas interações intermoleculares. Os programas utilizados para realizar essa análise foram o ORTEP (FARRUGIA, 2012) e o MERCURY (MACRAE et al., 2006), os quais possibilitaram uma avaliação do empacotamento molecular e das interações intermoleculares, correlacionando com os resultados obtidos pelo programa PLATON (SPEK, 2009).

3.3 Metodologia dos cálculos teóricos.

As coordenadas atômicas para os cálculos teóricos foram obtidas a partir dos dados de difração de raios-X. Como a inclusão dos átomos de hidrogênios na estrutura cristalográfica foi efetuada por meio do método do *riding-hydrogen-model*, a posição dos hidrogênios foi otimizada. No âmbito dos cálculos teóricos adotou-se o funcional de correlação GGA (*Generalized Gradient Approximation*) híbrido M06-2X, reconhecido por sua aplicabilidade em estudos envolvendo grupos termoquímicos, cinética, interações não-covalentes (LIU et al., 2013) e energias de estados excitados (ZHAO; TRUHLAR, 2008). A escolha deste funcional baseou-se em sua parametrização específica para elementos não metálicos e suas recomendações para análises de interações intermoleculares.

O funcional M06-2X foi empregado com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), cuja característica é descrever orbitais de valência com elevada precisão. Essa é uma base de desdobramento triplo dos orbitais de valência, com uma contração de seis

orbitais primitivos do tipo gaussianas para os orbitais de valência (PGTO – *Primitive Gaussian Type Orbitals*) onde os orbitais de valência são desdobrados em três funções PGTOs, representadas pelos números 3, 1 e 1. Essa base possui ainda o acréscimo de funções difusas, além de funções de polarização do tipo *d* para os átomos de segundo período e funções do tipo *p* para os átomos de hidrogênio.

Complementando a análise cristalográfica das interações intermoleculares foi realizada o cálculo da superfície de Hirshfeld para verificação de todos os contatos intermoleculares. Tendo em vista que é bastante comum a existência de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$ em compostos orgânicos foi gerada a superfície do tipo *shape index* por meio da qual foi possível visualizar as regiões que evidenciavam a formação dessas interações. As interações intermoleculares analisadas pelos padrões geométricos dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno foram confrontadas com os dados provenientes da análise da QTAIM de acordo com a Tabela 2 e fim de classificar os contatos envolvendo átomos de halogênio.

A fim de aprimorar a compressão do arranjo supramolecular e o impacto provocado pelas substituições no potencial eletrostático, foram realizadas análises do mapa de potencial eletrostático (MEP – *Molecular Electrostatic Potential Map*). As regiões na superfície de potencial eletrostático com coloração avermelhada possuem alta densidade de cargas negativas e as regiões em azul são áreas na qual a carga positiva predomina.

Com o mesmo nível teórico foram calculados também o orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*) e o orbital de mais baixa energia desocupado (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Esses orbitais são os principais orbitais envolvidos em reações químicas e são importantes para melhor compreensão dos impactos dos substituintes nos cristais.

A Função de Fukui foi calculada para identificar os impactos provocados pela substituição nos sítios preferenciais de reação das moléculas NPQ e CPQ. As superfícies derivadas das funções de Fukui destacaram as áreas mais susceptíveis a ataques eletrofílicos, nucleofílicos e de radicais.

Os cálculos foram conduzidos utilizando o programa Gaussian 09 (FRISCH M.J et al., 2016), com suporte do visual do programa GaussView (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2019). A análise topológica baseada na QTAIM (WEINHOLD, 2012) foi executada através do software MultWFN (LU; CHEN, 2012). A superfícies de Hirshfeld e os respectivos *fingerprints* foram obtidos utilizando o software Crystal Explorer (SPACKMAN et al., 2021).

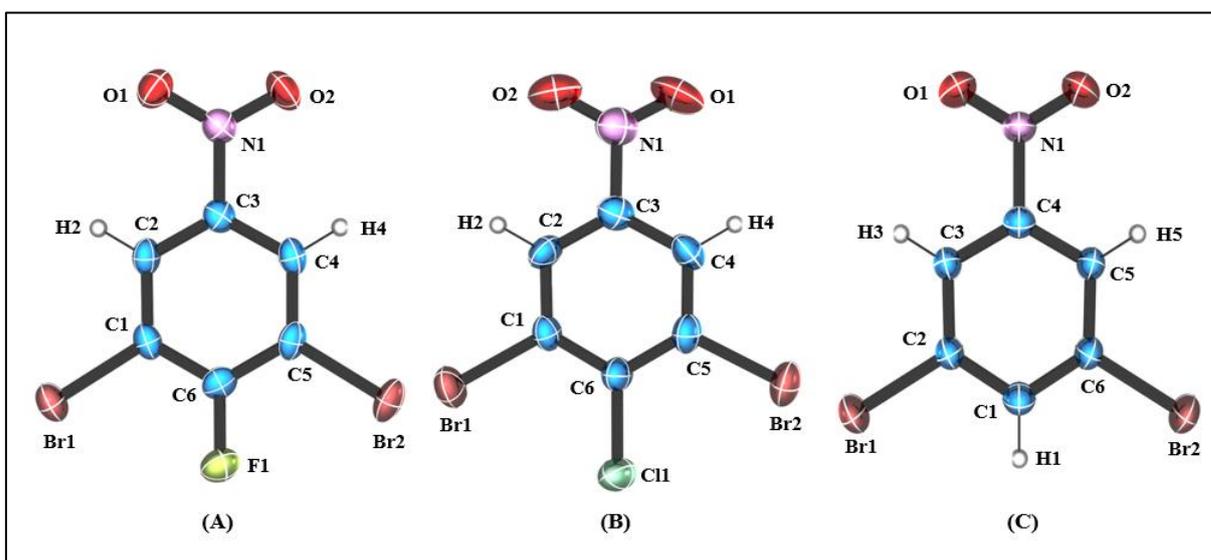
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos durante o período de realização do doutorado. Os resultados estão organizados em duas seções principais: a primeira aborda a análise dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno, enquanto a segunda parte trata da análise de dois derivados de 4-quinolinona.

4.1 Descrição cristalográfica dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno.

Os derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno, substituídos na posição para em relação ao grupo nitro, por um átomo de bromo TBB (1,2,3-tribromo-5-nitrobenzeno), um átomo de iodo DBI (1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno), um átomo de cloro DBC (1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno), um átomo de flúor DBF (1,3-dibromo-2-fluoro-5-nitrobenzeno) e um átomo de hidrogênio DBH (2,6-dibromo-4-nitrobenzeno), foram sintetizadas pelo grupo do Prof. Dr. Gerardo A. Hernández, no Instituto Tecnológico de Tijuana, no México que cedeu os arquivos de coleta de difração de raios X. As estruturas DBF, DBC e DBH são inéditas. A caracterização das estruturas foi realizada por meio da metodologia cristalográfica, conforme os padrões do *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (GROOM et al., 2016), onde as três estruturas inéditas foram depositadas. A representação ORTEP das estruturas está ilustrada na Figura 9 (A, B e C). As estruturas cristalográficas dos cristais TBB e DBI estão ilustradas na Figura 10 (A, B).

Figura 9 - Representação ORTEP com elipsoides a 50% dos compostos: (A) 1,5-dibromo-6-fluor-3-nitrobenzeno, (B) 1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno e (C) 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno.



Os compostos DBI, DBC e DBF cristalizaram no sistema cristalino monoclinico, no grupo espacial $P2_1/c$, enquanto o composto DBH cristalizou no grupo $P2_1/m$. Já o composto

TBB cristalizou no sistema cristalino triclinico, no grupo espacial $P\bar{1}$. Os compostos TBB e DBI cristalizaram-se com duas moléculas por unidade assimétrica. Os parâmetros cristalográficos e de refinamento estão apresentados na Tabela 3.

Figura 10 - Representação ORTEP com elipsoides a 50% dos compostos: (A) 1,2,3-tribromo-5-nitrobenzeno (TBB), (B) 1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno (DBI).

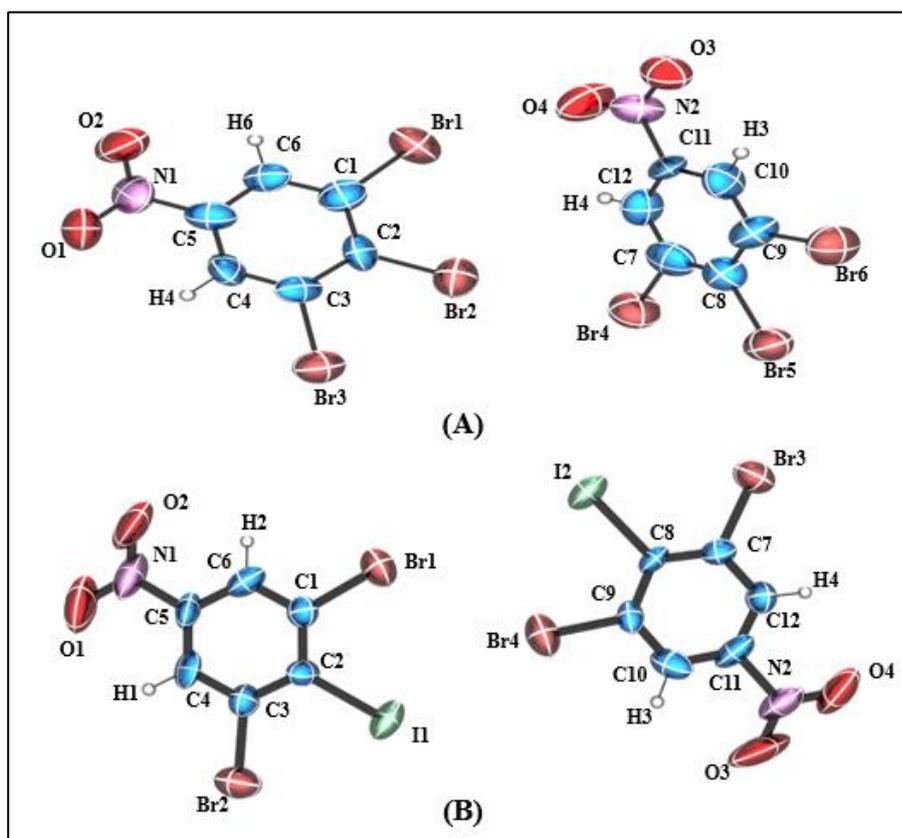


Tabela 3 - Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento dos cinco derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno.

Composto	I	II	III	IV	V
Fórmula química	$(C_6H_2Br_3NO_2)_2$	$(C_6H_2Br_2INO_2)_2$	$C_6H_2Br_2ClNO_2$	$C_6H_2Br_2FNO_2$	$C_6H_3Br_2NO_2$
Peso molecular	359,82 g/mol	406,81 g/mol	315,36 g/mol	298,91 g/mol	280,90 g/mol
Sistema cristalino	Triclinico	Monoclinico	Monoclinico	Monoclinico	Monoclinico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P2_1/C$	$P2_1/C$	$P2_1/C$	$P2_1/m$
Temperatura (K)	298	298	293,8(2)	100,03(10)	292(2)
a (Å)	7,641(5)	13,548(3)	13,2156(5)	12,4812(6)	4,0332(4)
b (Å)	8,040(5)	20,037(3)	3,9820(2)	4,8378(2)	14,2537(9)
c (Å)	14,917(6)	9,123(2)	16,6628(6)	13,4703(5)	6,8914(6)
α (°)	83,91(3)	90	90	90	90
β (°)	81,49(4)	130,37(2)	92,591(3)	92,491(4)	94,790(6)
γ (°)	79,86(4)	90	90	90	90
V (Å ³) / Z	889,2(8)/4	1886,8(8)/8	875,98(6)/4	812,59(6)/4	394,79(6)/2
Tipo de radiação	Mo K/ α	Mo K/ α	Cu K/ α	Mo K/ α	Mo K/ α
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,066	0,061	0,086	0,044	0,061
Goodness-of-fit	1,47	0,95	1,076	1,051	0,9350
No. de reflexões	3141	5407	1684	2153	7805
No. de parâmetros	218	218	109	109	55

- **Cristal (TBB) - 1,2,3-tribromo-5-nitrobenzo:** o arranjo supramolecular do cristal TBB ocorreu através de ligações de halogênio do tipo Br \cdots O e Br \cdots Br, além de duas ligações de hidrogênios não clássicas do tipo C-H \cdots O e uma C-H \cdots Br, conforme descrito nas Tabelas 4 e 5, respectivamente, e observadas na Figura 8 (A e B).

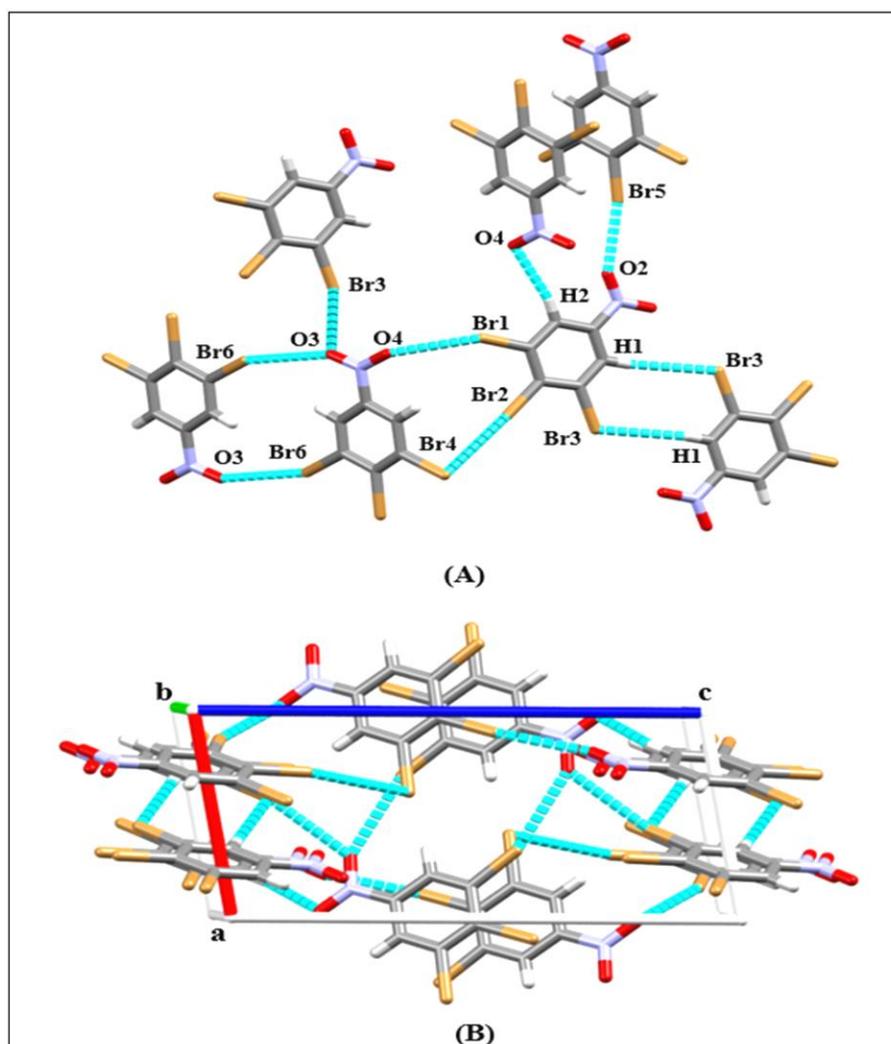
Tabela 4 - Ligações de halogênio no cristal TBB com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	Interação	Comprimento (Å)	Anglo $\Theta 1$ (°)	Anglo $\Theta 2$ (°)
TBB	1	Br6 \cdots O3	3,279(2)	155,8(5)	150,2(2)
	2	Br3 \cdots O3	3,227(1)	131,7(3)	125,7(9)
	3	Br1 \cdots O4	3,227(1)	152,0(2)	128,2(4)
	4	Br5 \cdots O2	3,012(3)	168,1(3)	154,6(3)
	5	Br2 \cdots Br4	3,642(1)	165,2(2)	82,3(3)

Tabela 5 - Ligações de hidrogênio no cristal TBB com seus respectivos parâmetros geométricos

Cristal	Nº	D-H \cdots A (Å)	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A (°)
TBB	6	C4-H1 \cdots Br3	0,930(1)	3,034(4)	3,927(2)	161,5(4)
	7	C6-H2 \cdots O4	0,930(1)	2,582(8)	3,494(9)	167,2(1)

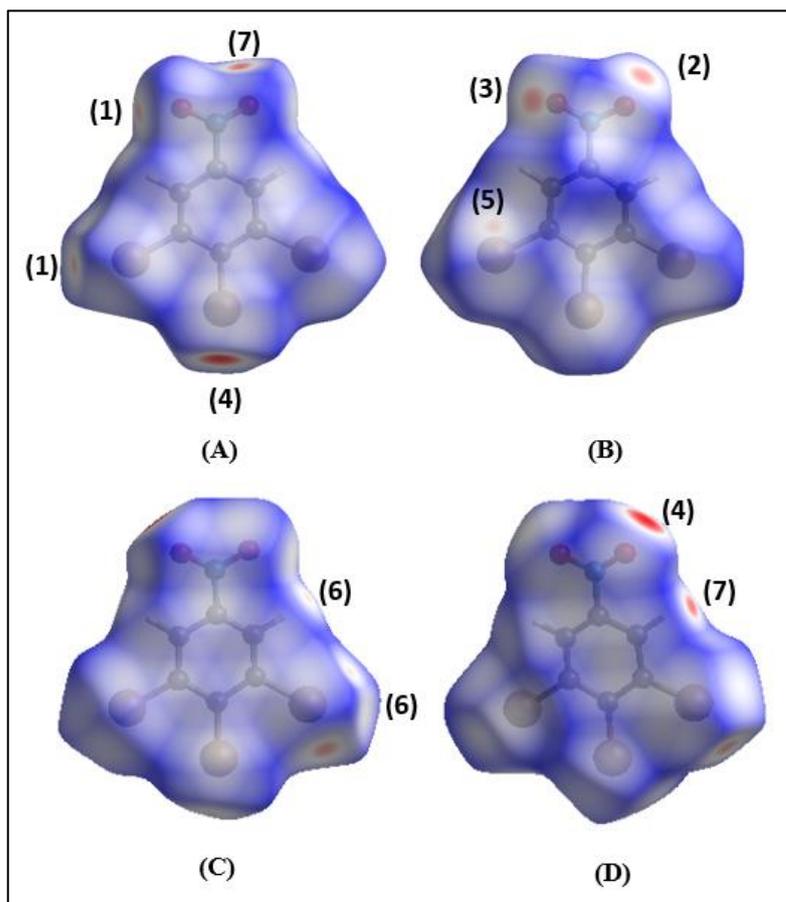
Figura 11 - (A) Ligações de hidrogênio e halogênio para o cristal TBB. (B) Empacotamento molecular do cristal TBB com os respectivos eixos cristalográficos.



As ligações de hidrogênio não clássicas estão descritas na Tabela 5. A ligação de hidrogênio não clássica C4-H1...Br3 forma um dímero conectado duas moléculas lado a lado conforme visualizado na Figura 10 (A). A ligação não clássica de hidrogênio C6-H2...O4 conectam as duas moléculas diferentes da unidade assimétrica. Essas interações são responsáveis por manter a estabilização do cristal nas três dimensões de acordo com o arranjo supramolecular visualizado na Figura 10 (B).

Além da análise geométrica das interações intermoleculares, a superfície de Hirshfeld foi empregada para avaliação do empacotamento molecular. As regiões em vermelho sobre a superfície de Hirshfeld indicam as regiões onde os contatos intermoleculares são menores do que a soma dos raios de van der Waals. As interações intermoleculares descritas nas Tabelas 4 e 5 foram identificadas na superfície de Hirshfeld, conforme representado na Figura 12 (A, B, C e D).

Figura 12 - (A, B, C e D) Superfície de Hirshfeld normalizada evidenciando os locais onde ocorre as interações intermoleculares no cristal I. As ligações são numeradas de acordo com as Tabelas 4 e 5.



- **Cristal (DBI) - 1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno:** o arranjo supramolecular do cristal DBI é suportado por interações de halogênio, que se estendem em uma arquitetura 2D

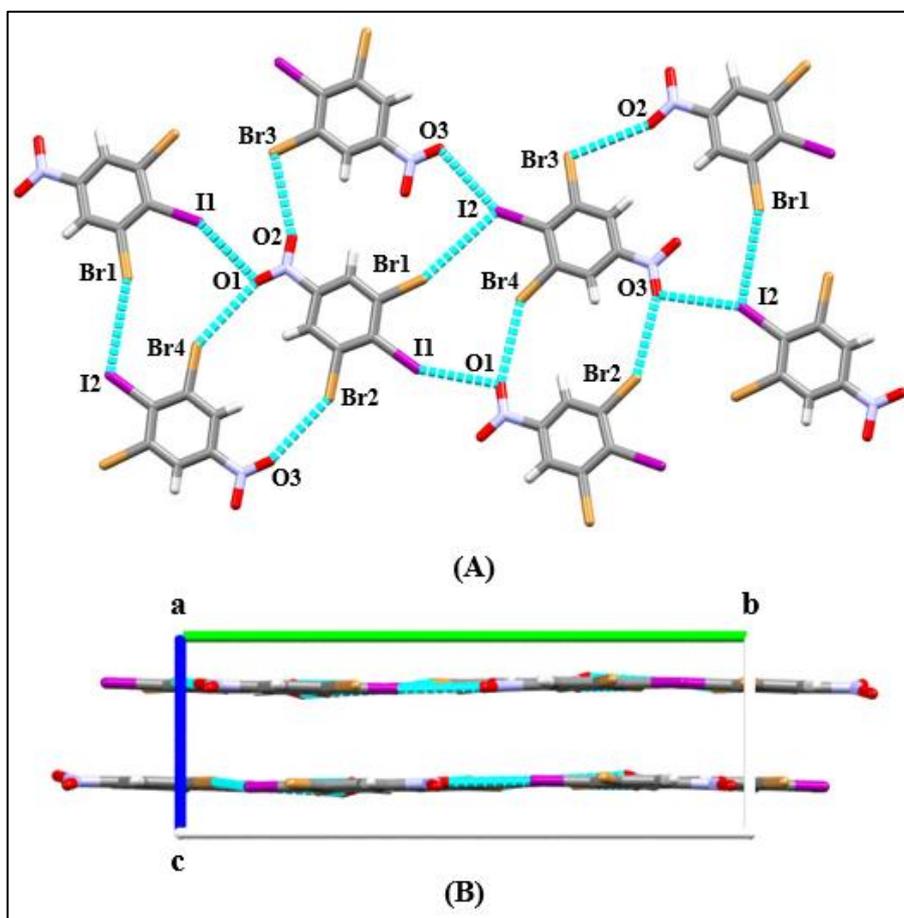
na direção do plano formado pelos eixos *a* e *b*, com interações intermoleculares de halogênio do tipo Br...O, I...O. Os parâmetros geométricos das ligações de halogênio estão descritos na Tabela 6, e a arquitetura molecular pode ser observadas na Figura 13 (A e B).

Tabela 6 - Ligações de halogênio no cristal DBI com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	Interação	Comprimento (Å)	Anglo $\Theta 1$ (°)	Anglo $\Theta 2$ (°)
DBI	8	Br2...O3	3,300(1)	148,1(6)	156,7(1)
	9	Br4...O1	3,330(2)	147,8(7)	156,3(8)
	10	Br3...O2	3,350(1)	103,0(8)	156,5(8)
	11	Br1...I2	3,813(1)	161,2(4)	117,1(7)
	12	I1...O1	3,224(3)	154,3(7)	107,6(9)
	13	I2...O3	3,254(1)	151,8(2)	108,4(3)

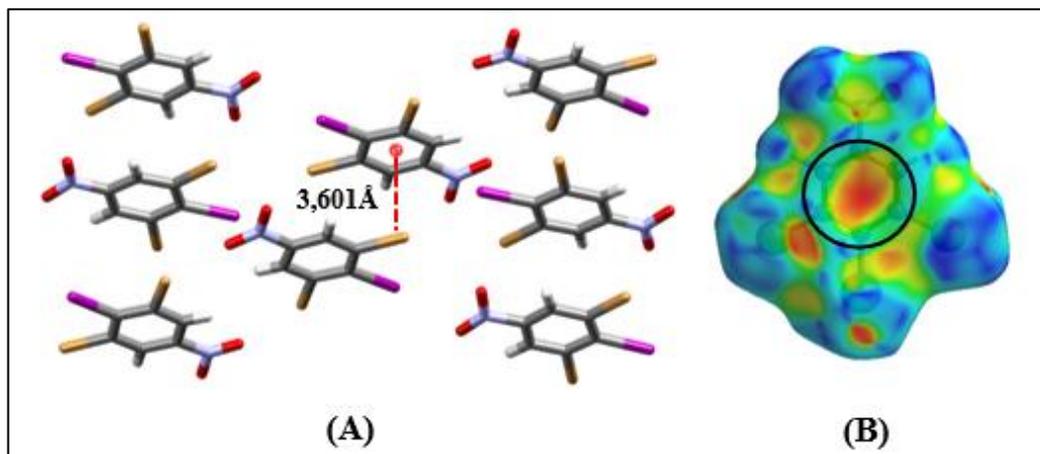
Uma interação não covalente do tipo cátion... π , que ocorre entre a face do anel aromático, rico em elétrons, e o cátion Br1, conecta a estrutura bidimensional formada pelas ligações de halogênio no plano dos eixos cristalográficos *a* e *b*. Essa interação contribui para expandir a estrutura do cristal na direção do eixo cristalográfico *c*, completando sua estrutura tridimensional.

Figura 13 – (A) Ligações halogênio para o cristal DBI. (B) Empacotamento molecular do cristal DBI com os respectivos eixos cristalográficos.



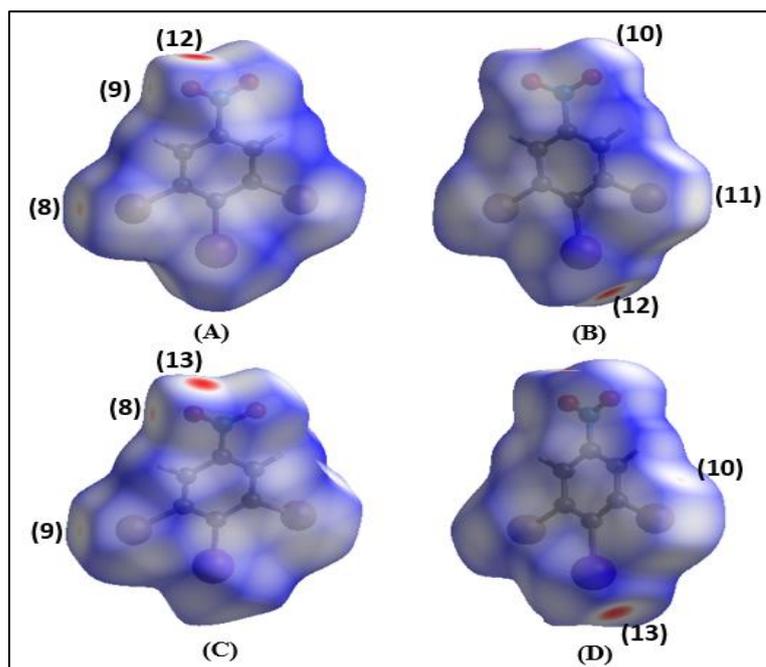
A superfície de Hirshfeld do tipo shape index apresenta uma região concava que pode ser visualizada na Figura 14 (B), essa região evidencia um contato do tipo $\text{c\acute{a}t\i{o}n}\cdots\pi$ entre a face do anel arom\atic{o} e o \u00e1tomo de bromo Br1 com um comprimento de liga\c{c}\u00e3o de 3,601(2) \u00c5 ilustrado na Figura 14 (A).

Figura 14 - (A) Empacotamento molecular do cristal DBI com destaque para a intera\c{c}\u00e3o do tipo $\text{c\acute{a}t\i{o}n}\cdots\pi$. (B) Superf\u00edcie de Hirshfeld do tipo shape index evidenciando o local onde ocorre uma intera\c{c}\u00e3o do tipo $\text{c\acute{a}t\i{o}n}\cdots\pi$.



As regi\u00f5es em vermelho na superf\u00edcie de Hirshfeld indicam locais onde os contatos intermoleculares s\u00e3o inferiores a soma dos raios de van der Waals. As intera\c{c}\u00f5es intermoleculares listadas na Tabela 6 foram identificadas na superf\u00edcie de Hirshfeld, conforme ilustrado na Figura 15 (A, B, C e D).

Figura 15 - (A, B, C e D) Superf\u00edcie de Hirshfeld normalizada evidenciando os locais onde ocorre as intera\c{c}\u00f5es intermoleculares no cristal DBI. As liga\c{c}\u00f5es s\u00e3o numeradas de acordo com a Tabela 6.



- **Cristal (DBC) - 1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno:** no caso do cristal DBC, sua estrutura é estabilizada por um dímero de ligação não clássica de hidrogênio C4-H4...O1 e uma ligação de hidrogênio não clássica C2-H2...O2, que expandem o cristal na direção do plano formado pelos eixos *a* e *b*, Figura 16 (A). Além disso, duas ligações de halogênio Cl1...Br2 e Br1...Br2 completam o empacotamento do cristal Figura 16 (A, B). Os parâmetros geométricos da ligação de halogênio e hidrogênio são apresentados nas Tabelas 7 e 8.

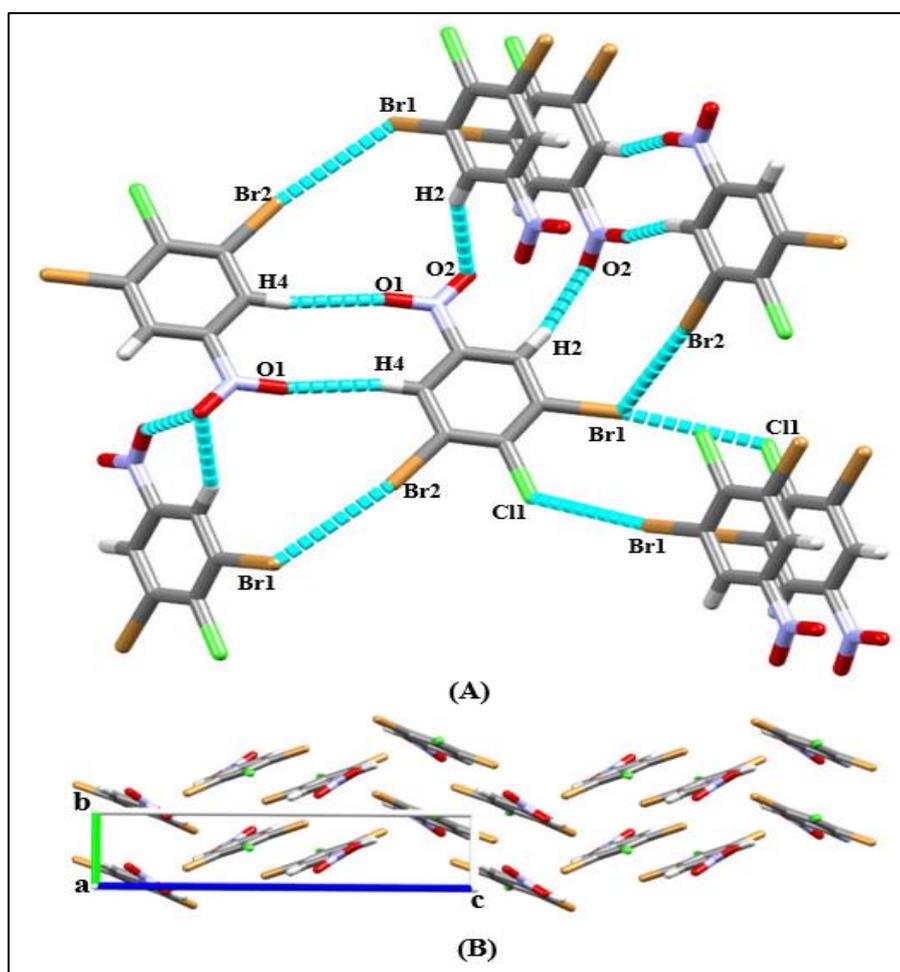
Tabela 7 - Interações de halogênio no cristal DBC com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	Interação	Comprimento (Å)	Anglo $\Theta 1(^{\circ})$	Anglo $\Theta 2(^{\circ})$
DBC	14	Cl1...Br2	3,574(2)	125,3(8)	168,6(6)
	15	Br1...Br2	3,662(2)	109,2(3)	170,6(1)

Tabela 8 - Interações de hidrogênio no cristal DBC com seus respectivos parâmetros geométricos.

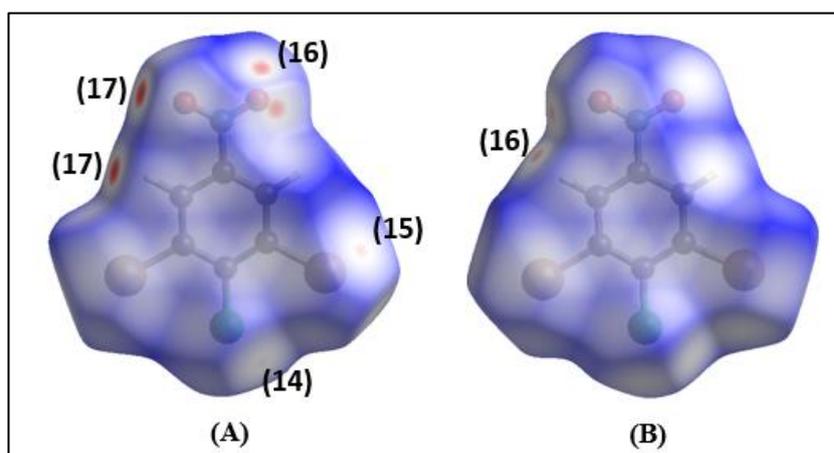
Cristal	Nº	D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A ($^{\circ}$)
DBC	16	C2-H2...O2	0,930(1)	2,646(2)	3,501(2)	153,1(6)
	17	C4-H4...O1	0,830(1)	2,535(2)	3,410(2)	156,87(2)

Figura 16 - (A) Ligações de hidrogênio e halogênio para o cristal DBC. (B) Empacotamento molecular do cristal DBC com os respectivos eixos cristalográficos.



As regiões em vermelho na superfície de Hirshfeld na Figura 17 (A e B) indicam locais onde os contatos intermoleculares são inferiores a soma dos raios de van der Waals e são numerados de acordo com as Tabelas 7 e 8.

Figura 17 - (A e B) Superfície de Hirshfeld normalizada evidenciando os locais onde ocorre as interações intermoleculares no cristal DBF. As ligações são numeradas de acordo com as Tabelas 7 e 8.



- **Cristal (DBF) - 1,5-dibromo-6-fluor-3-nitrobenzo:** já no cristal DBF, observam-se duas ligações de hidrogênio não clássicas C2-H2...O1 e C4-H4...O2. A ligação C2-H2...O1 forma um dímero. As ligações de halogênio F1...Br2, Br1...Br2 e F1...F1 conectam moléculas adjacentes, Figura 18 (A), sendo que o átomo de flúor F1 faz uma ligação bifurcada com o próprio flúor de outra molécula e com o átomo de bromo Br2. Os parâmetros geométricos das ligações de halogênio e hidrogênio são apresentados nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Interações de halogênio no cristal DBF com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	Interação	Comprimento (Å)	Anglo $\Theta 1$ (°)	Anglo $\Theta 2$ (°)
DBF	18	Br1...Br2	3,478(4)	164,1(2)	86,8(2)
	19	F1...Br2	3,230(2)	124,2(6)	150,8(3)
	20	F1...F1	2,753(1)	132,5(4)	

Tabela 10 - Interações de hidrogênio no cristal DBF com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
DBF	21	C4-H4...O2	0,930(1)	2,613(3)	3,517(2)	164,2(2)
	22	C2-H2...O1	0,930(1)	2,521(2)	3,424(2)	163,7(8)

Nas Figuras 19 (A e B), as áreas destacadas em vermelho na superfície de Hirshfeld normalizada indicam os locais onde os contatos intermoleculares são inferiores a soma dos raios de van der Waals, sendo numerados conforme as Tabelas 9 e 10. Além disso, na superfície de Hirshfeld, evidencia-se um contato do tipo N...O, como mostrado na Figura 18 (A), com um comprimento de 2,928 Å.

Figura 18 - (A) Ligações de hidrogênio e halogênio para o cristal DBF. (B) Empacotamento molecular do cristal DBF com os respectivos eixos cristalográficos.

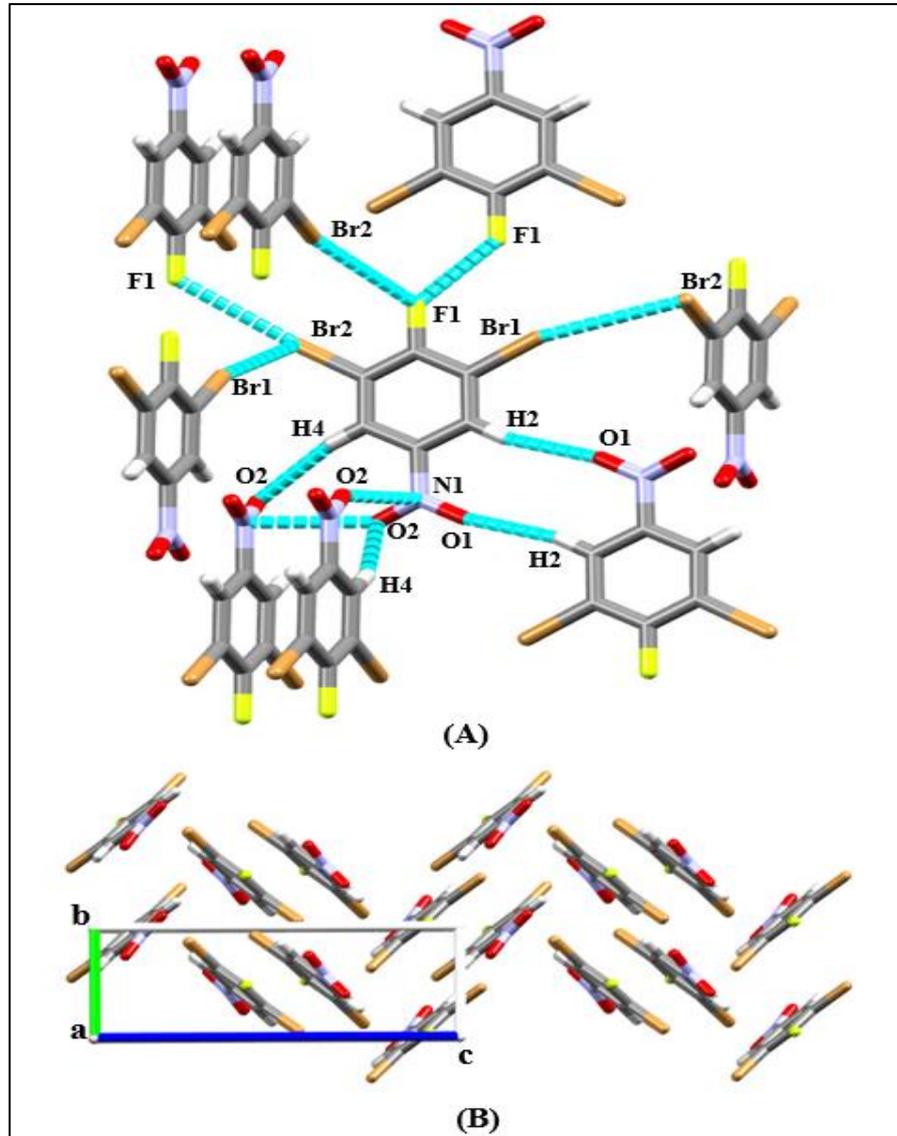
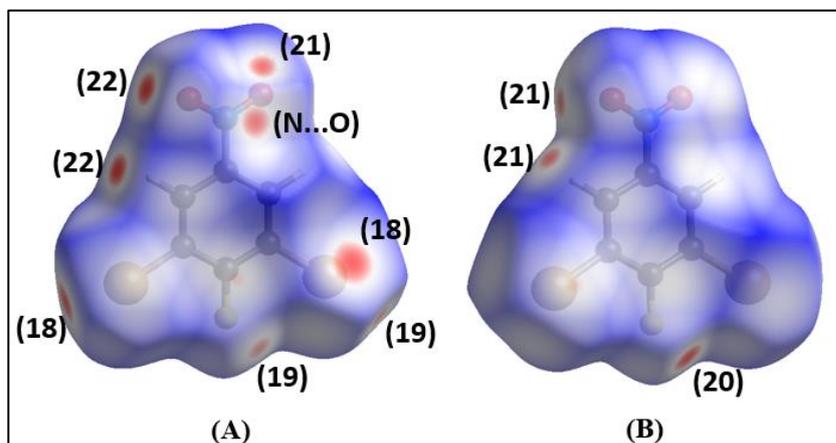


Figura 19 - (A e B) Superfície de Hirshfeld normalizada evidenciando os locais onde ocorre as interações intermoleculares no cristal DBF. As ligações são numeradas de acordo com as Tabelas 9 e 10.



- **Cristal (DBH) - 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno:** o cristal DBH cristalizou-se com meia molécula por unidade assimétrica no grupo espacial $P2_1/m$, desta forma as interações são espelho da unidade básica representada na Figura 20 (A). As interações de hidrogênio não clássicas $C1-H1\cdots O1$ forma uma ligação de hidrogênio bifurcada com os oxigênios do grupo nitro conectado duas moléculas do tipo cabeça-cauda, Tabela 12. Já a ligação de halogênio $Br1\cdots O1$, Tabela 11, conecta duas moléculas lado-lado formando um dímero conforme ilustrada na Figura 20 (A). Essas interações formam uma espécie de folha que estão conectadas por uma ligação hidrofóbica do tipo $\pi\cdots\pi$, estabilizando o arranjo supramolecular conforme Figura 20 (B).

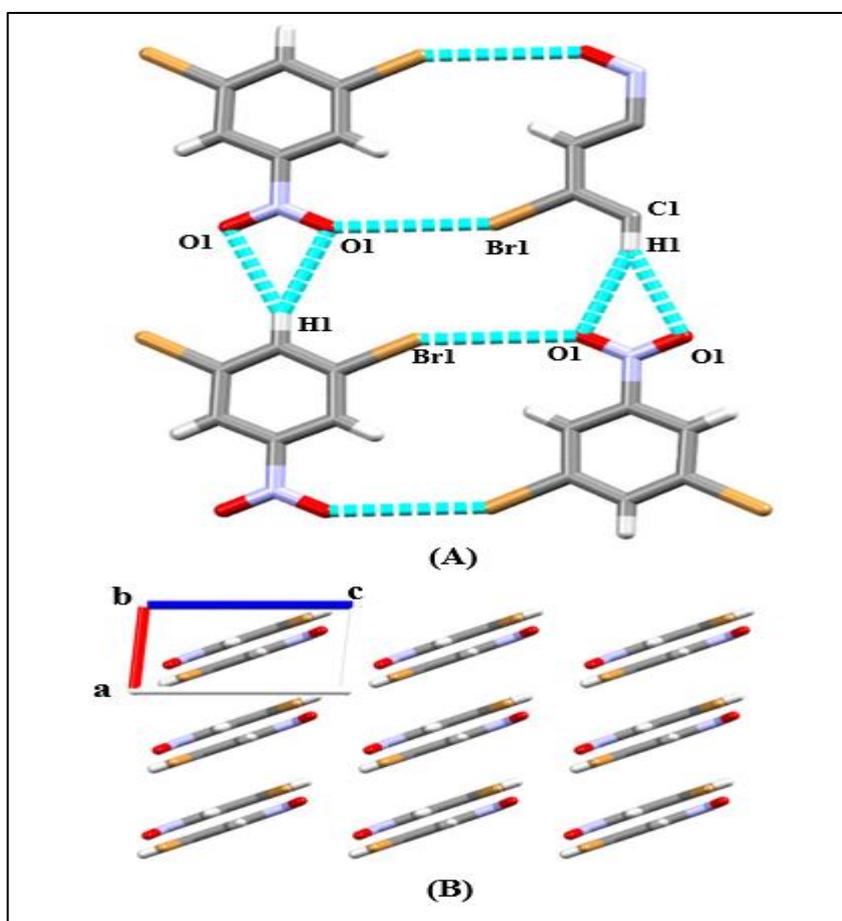
Tabela 11 - Interações de halogênio no cristal DBH com seus respectivos parâmetros geométricos.

Cristal	Nº	Interação	Comprimento (Å)	Anglo $\Theta 1$ (°)	Anglo $\Theta 2$ (°)
DBH	23	$Br1\cdots O1$	3,331(1)	150,8(7)	146,5(1)

Tabela 12 - Interações de hidrogênio no cristal DBH com seus respectivos parâmetros geométricos.

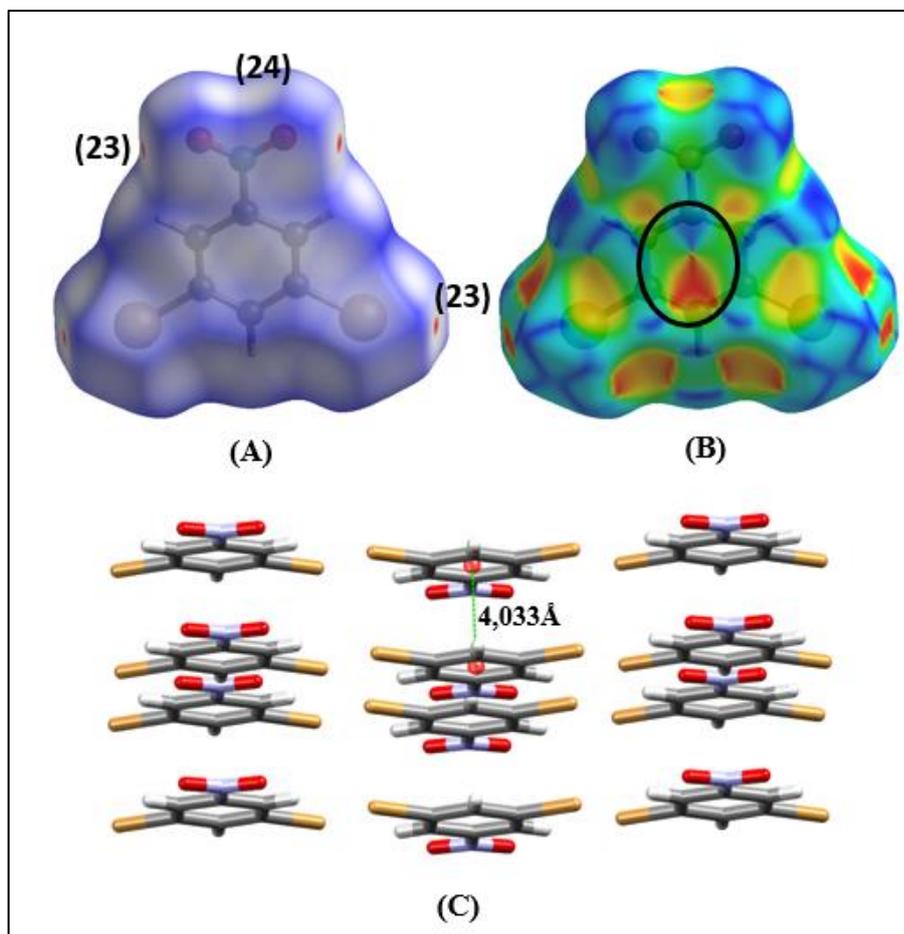
Cristal	Nº	D-H \cdots A (Å)	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A (°)
DBH	24	$C1-H1\cdots O1$	0,830(1)	2,778(2)	3,644(2)	155,3(6)

Figura 20 - (A) Ligações de hidrogênio e halogênio para o cristal DBH e a representação de meia molécula. (B) Empacotamento molecular do cristal V com os respectivos eixos cristalográficos.



Na Figura 21 (A), as áreas destacadas em vermelho na superfície de Hirshfeld normalizada indicam os locais onde os contatos intermoleculares são inferiores a soma dos raios de van der Waals, sendo numerados conforme as Tabelas 11 e 12. Além disso, na superfície de Hirshfeld do tipo *shape index*, o padrão “gravata borboleta” em destaque na Figura 21 (B), evidencia-se um contato do tipo $\pi \cdots \pi$, com um comprimento de 4,033 Å ilustrado na Figura 21 (C). A região próxima ao ponto (24), na Figura 20 (A), apresenta coloração branca devido a ligação bifurcada C1-H1 \cdots O1 apresentar um comprimento de ligação ligeiramente superior a soma dos raios de van der Waals.

Figura 21 - (A) Superfície de Hirshfeld normalizada evidenciando os locais onde ocorre as interações intermoleculares no cristal DBH. As ligações são numeradas de acordo com as Tabelas 11 e 12. (B) Superfície de Hirshfeld do tipo *shape index* com destaque para o local onde ocorre uma interação do tipo $\pi \cdots \pi$. (C) Empacotamento molecular do cristal DBH ilustrando a interação do tipo $\pi \cdots \pi$.



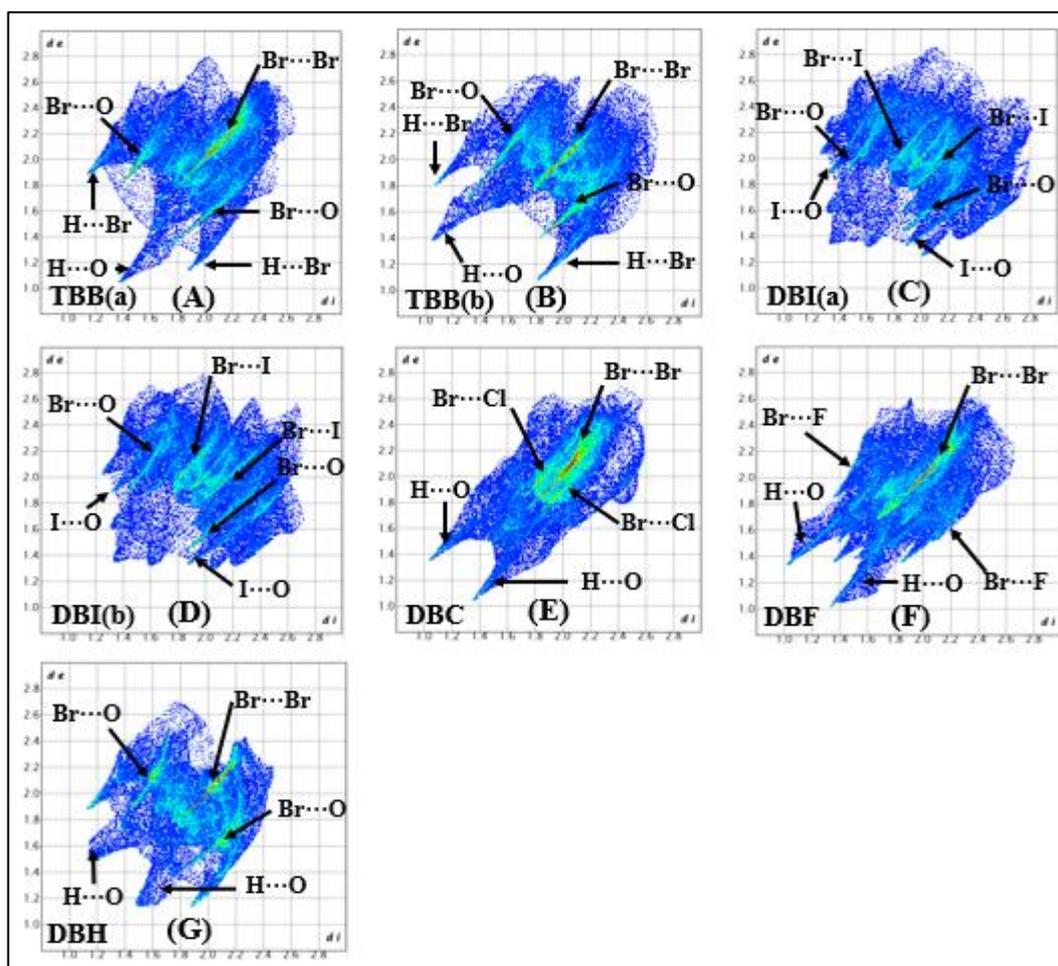
4.1.1 A análise dos *Fingerprints*.

A área da superfície de Hirshfeld correspondente a cada tipo de interação foi quantificada por meio da análise dos *Fingerprints*, conforme mostrado na Figura 22 (A até G). Nos cristais TBB(A) e TBB(B), os contatos Br \cdots O representam 25,4% e 22,1%,

respectivamente, da área total da superfície de Hirshfeld, enquanto nos cristais DBI(A) e DBI(B), esses contatos correspondem a 18% e 17,4%. No cristal TBB, os contatos do tipo Br...H totalizam 24,1% e 19,9%. No cristal DBI, os contatos I...O correspondem a 12,6% e 13%, respectivamente.

Para o cristal DBH, os contatos Br...O, Br...H e O...H representam 17,8%, 22,6% e 18,4%, respectivamente, da superfície total, indicando que os principais átomos envolvidos no empacotamento molecular desse cristal são os átomos de bromo e os átomos de oxigênio. No entanto, a pequena área relativa aos contatos Br...O nos cristais DBC e DBF, 1,3% e 3,2% mostra que esse tipo de contato contribui muito pouco para o empacotamento desses cristais. Por outro lado, os cristais DBC e DBF apresentaram 17,1% e 17% para os contatos Br...Cl e Br...F, respectivamente, e 17% e 15,8% para os contatos Br...Br, o que demonstra que essas interações, juntamente com as interações do tipo H...O, relativas às ligações de hidrogênio, representando 23% e 23,4% foram as principais responsáveis pelo empacotamento desses cristais.

Figura 22 - Fingerprints com destaque para os locais onde ocorre as principais interações intermoleculares nos cristais TBB, DBI, DBC, DBF e DBH.



4.2 Modelagem molecular dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno.

As interações intermoleculares, descritas pela análise do padrão geométrico e pela análise da superfície de Hirshfeld, foram também examinadas pela metodologia da QTAIM. A análise das interações intermoleculares com base na QTAIM forneceu algumas percepções sobre o mecanismo da ligação de halogênio por meio da investigação das propriedades dos pontos críticos de ligação (BCP). Foram examinados os seguintes parâmetros relacionados ao BCP: a densidade eletrônica $\rho(r)$, o laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho(r)$, a densidade de energia eletrônica potencial $V(r)$, a densidade de energia cinética eletrônica $G(r)$ a densidade de energia eletrônica total $E(r)$, e a elipticidade da densidade eletrônica ϵ . Os parâmetros da QTAIM são apresentados na Tabela 13. Os valores do laplaciano da densidade eletrônica são positivos para todos os pontos críticos de ligação (BCPs) analisados, indicando a diminuição da densidade eletrônica nos pontos críticos, conforme apresentado na Tabela 13. Além disso, o laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(r)$) é maior que zero e a densidade de energia total $E(r)$ também é maior que zero, que juntamente com a densidade de energia eletrônica potencial $V(r)$, a densidade de energia cinética eletrônica $G(r)$ e a elipticidade da densidade eletrônica ϵ , indicam que as interações de halogênio observadas nos cristais correspondem a interações do tipo camada fechada, Tabela 13.

Os valores da densidade eletrônica $\rho(r)$ para interações de halogênio estão de acordo com o proposto por Popelier (POPELIER, 1999), exceto para a interação $F1 \cdots Br2$ (0,000196 a.u.), que apresentou um desvio em relação aos valores propostos para densidade eletrônica $\rho(r)$ no ponto crítico (0,002 – 0.035 a.u.). O laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(r)$) estão de acordo com o proposto por Popelier (0,024 – 0,139 a.u.) (POPELIER, 1999), com a mesma exceção para interação $F1 \cdots Br2$ (0,00889 a.u.). Na estrutura TBB, as interações $Br3 \cdots O3$, $Br5 \cdots O2$, e $Br2 \cdots Br4$ não se enquadraram no padrão utilizado para classificar as interações na QTAIM, contudo a interação $Br6 \cdots Br4$ que não se enquadrava no padrão geométrico foi classificada pela QTAIM. A ligação de hidrogênio não clássica $C4-H1 \cdots Br3$ foi confirmada pela QTAIM.

Já no caso das estruturas DBI, DBC, DBF e DBH todas as interações intermoleculares analisadas pelos padrões geométricos também foram confirmadas pela metodologia teórica da QTAIM. Apesar das limitações que as análises da QTAIM possam apresentar, a maioria das interações envolvendo átomos de halogênio, descritas pela análise geométrica e pela superfície de Hirshfeld, também foram confirmadas pela análise teórica da

QTAIM aumentando a confiança na existência dessas interações e na sua relevância para a estabilização do cristal.

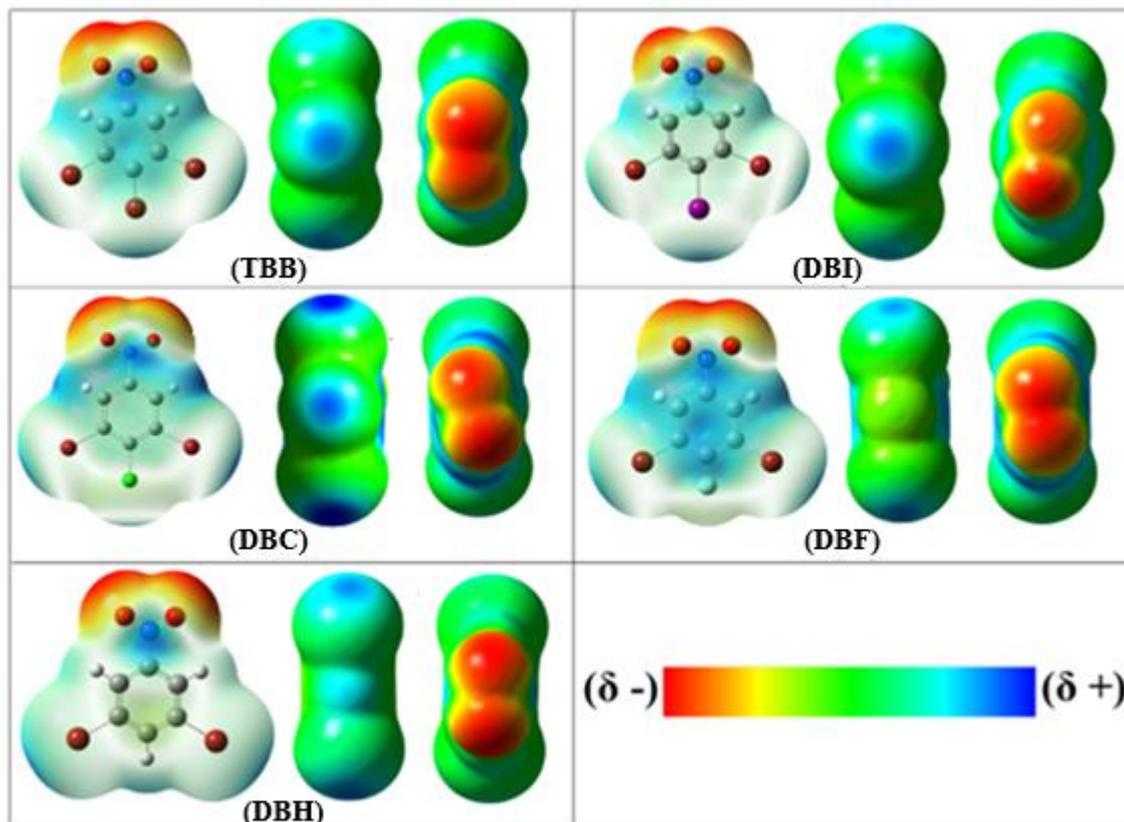
Tabela 13 - Parâmetros da QTAIM para os derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno em unidades atômicas.

Cristal	BCP	Interação	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	$V(\mathbf{r})$	$G(\mathbf{r})$	$E(\mathbf{r})$	ϵ
TBB	1	Br1...O4	0,00767	0,02848	-0,00496	0,00604	0,00107	0,15509
	2	Br3...H1	0,00753	0,02213	-0,00339	0,00446	0,00108	0,03715
	3	Br3...O3	0,00849	0,03076	-0,00540	0,00654	0,00114	0,03867
	4	Br6...Br4	0,00706	0,02396	-0,00352	0,00475	0,00123	0,04817
DBI	5	I2...O3	0,01036	0,03311	-0,00653	0,00740	0,00087	0,11315
	7	Br1...I2	0,00684	0,21149	-0,00324	0,00426	0,00102	0,11819
	8	Br4...O1	0,00587	0,02314	-0,00370	0,00474	0,00103	0,05696
	10	I1...O1	0,01102	0,03467	-0,00702	0,00784	0,00081	0,11530
	11	Br3...O2	0,00675	0,02541	-0,00408	0,00521	0,00113	0,06939
	12	Br2...O3	0,00623	0,02466	-0,00396	0,00506	0,00110	0,05298
DBC	13	Br1...Br2	0,00659	0,02268	-0,00321	0,00444	0,00122	0,09418
	14	Cl1...Br2	0,00600	0,02230	-0,00300	0,00429	0,00128	0,12647
DBF	15	F1...F1	0,00836	0,04043	-0,00814	0,00912	0,00097	0,11395
	16	F1...Br2	0,00676	0,0279	-0,00485	0,00592	0,00106	0,85915
	17	Br1...Br2	0,00968	0,03269	-0,00531	0,00674	0,00142	0,08498
DBH	18	Br1...O2	0,00619	0,02361	-0,00388	0,00400	0,00100	0,00000
	19	Br2...O1	0,00619	0,02361	-0,00388	0,00489	0,00100	0,00000
	20	Br1...H3	0,00598	0,01707	-0,00261	0,00344	0,00082	0,02209

A superfície de potencial eletrostático foi calculado utilizando o nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p), e a superfície gerada com uma isodensidade de 0,0004 a.u. Os valores máximos (V_s, \max) e mínimos (V_s, \min) foram determinados para caracterizar a natureza de sítios específicos de densidade eletrônica localizados nas regiões de contato dos átomos de halogênio. O potencial $V_{s,\max}$ corresponde a uma região eletropositiva conhecida como o “buraco σ ” ou σ -hole, que tende a formar interações com regiões ricas em densidade eletrônica, como as regiões próximas dos átomos de oxigênio. Os mapas de potencial eletrostático apresentados na Figura 23, revelam a formação de uma região com potencial positivo sobre os átomos de bromo, iodo e cloro conhecida como região do “buraco σ ”. Essa região é responsável pela interação direcional com os átomos de oxigênio do grupo nitro.

As interações do tipo $\text{Br}\cdots\text{Br}$ ocorrem entre a região do “buraco σ ” de uma molécula e a região equatorial do átomo de bromo de outra. A menor distância de interação do tipo $\text{Br}\cdots\text{Br}$ foi observada no cristal DBF (3,478(1)Å), enquanto a maior distância foi no cristal DBI (3,858(2)Å). Esse comportamento é resultado da distribuição anisotrópica de cargas em torno do átomo de halogênio, provocada pela ligação covalente, exceto para o átomo de flúor, conforme mostrado na Figura 23.

Figura 23 - Superfície de potencial eletrostático para os cristais TBB, DBI, DBC, DBF e DBH calculadas com isodensidade de 0,0004 a.u. As regiões representadas pela cor azul possuem potencial positivo e as vermelhas possuem potencial eletrostático negativo.



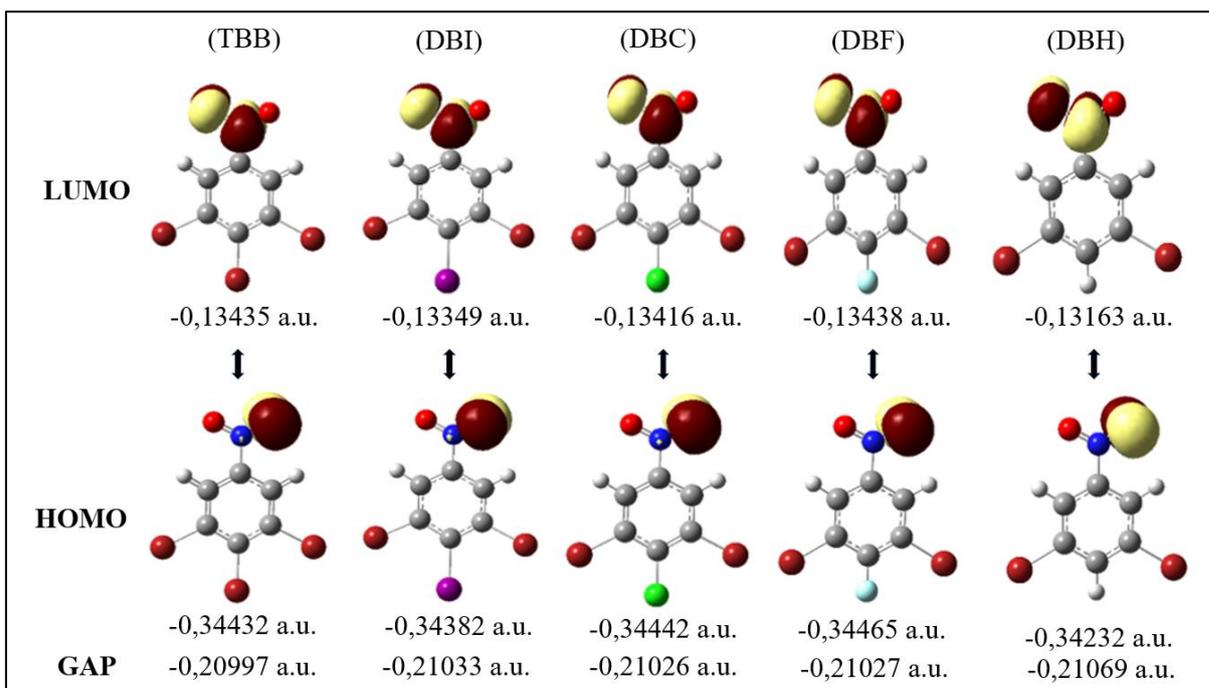
Interações do tipo $\text{Br}\cdots\text{H}$ foram observadas nos compostos TBB, DBI e DBH, e o valor do laplaciano da densidade eletrônica sugere que essas ligações de fato ocorreram. As interações do tipo $\text{Br}\cdots\text{O}$ e $\text{I}\cdots\text{O}$ observadas nos cristais TBB e DBI são resultado da formação da região do “buraco σ ” nos átomos de bromo e iodo, e da região com potencial negativo próxima aos átomos de oxigênio. Essas regiões podem ser observadas na Figura 23.

Os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) foram calculados para compreender os impactos dos diferentes átomos na estrutura dos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno. Os orbitais HOMO estão localizados em regiões nucleofílicas, onde os elétrons desses orbitais têm maior probabilidade de participar de reações químicas devido a sua maior disponibilidade. Por outro lado, os orbitais LUMO estão situados em regiões eletrofílicas, sendo propensos a participar como locais de ataque em uma reação química.

Conforme ilustrado na Figura 24, a região onde se localizam os orbitais HOMO e LUMO é muito similar, assim como a energia desses orbitais, indicando que mostra que a mudança dos átomos (Br, I, Cl, F e H) na posição para em relação ao grupo nitro não causou alterações significativas em sua posição ou mesmo em sua energia. Os orbitais LUMO estão posicionados próximos à ligação N-O em todos os cinco compostos e são caracterizados como

do tipo π^* antiligante. Além disso, a energia dos orbitais LUMO são muito similares com valores em torno de -0,13 Hartree, sugerindo que essa região tem afinidade por elétrons em uma reação química.

Figura 24 - Orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO para os cristais TBB, DBI, DBC, DBF e DBH calculados com superfície de isodensidade de 0,02 a.u.



Por outro lado, os orbitais HOMO estão localizados sobre os átomos de oxigênio do grupo nitro e apresentam uma geometria muito similar em todos os compostos. Esses orbitais são do tipo não ligante, com energias em torno de -0,34 Hartree. Os resultados indicam que a mudança do átomo na posição para em relação ao grupo nitro não influenciou a geometria nem a energia dos orbitais moleculares de fronteira. A Figura 24 apresenta os valores das energias dos orbitais moleculares de fronteira e suas respectivas localizações.

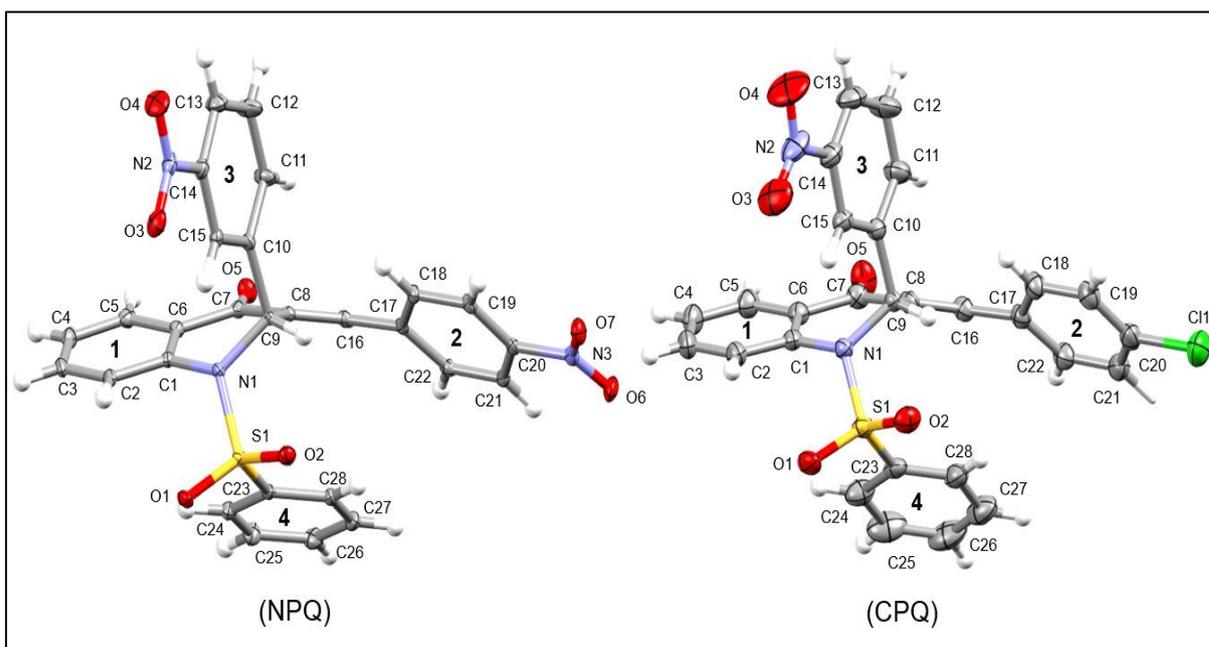
A diferença de energia entre os orbitais LUMO e HOMO (conhecida como “*gap*”), é um parâmetro que está associado à estabilidade estrutural e cinética da molécula. O valor encontrado para os cinco pontos está em torno de 0,2 Hartree. Esse valor sugere que os compostos são estruturalmente e cineticamente estáveis, apresentando baixa polarizabilidade. A análise da superfície de potencial eletrostático revelou a formação da região do σ -hole para os átomos de halogênio Br, I, Cl. Essa região está diretamente associada à formação das ligações intermoleculares envolvendo esses átomos.

4.3 Descrição cristalográfica de dois derivados de quinolonas.

Tanto NPQ quanto CPQ são derivados de 4-quinolona, com um grupo benzenossulfonamida ligado ao nitrogênio *para* e um grupo nitrofenil ligado à posição *meta* em relação ao grupo cetona. Os compostos diferem pelo grupo nitrobenzilideno e clorobenzilideno, ambos na posição *orto*.

Os átomos de hidrogênio foram refinados usando um parâmetro de deslocamento individual fixo [$U_{iso}(\text{H}) = 1,2 U_{eq}(\text{C})$ ou $1,5 U_{eq}(\text{C})$], conforme cada tipo de ligação. As informações estruturais e os parâmetros de refinamento são apresentados na Tabela 14. As moléculas, juntamente com seus respectivos esquemas de numeração, são ilustradas na Figura 25.

Figura 25 - Visualização ORTEP com elipsoides a 30% dos cristais NPQ e CPQ. A numeração dos átomos de hidrogênio foi omitida para melhor visualização.



Os parâmetros estruturais foram validados pelo programa PARST e pelo PLATON. O grupo cetona insaturado apresenta uma conformação *E-trans*, com a ligação dupla (C7-O5) exibindo um comprimento de 1,221 Å para NPQ e 1,218 Å para CPQ, característico da hibridização Csp^2-O .

Já os grupos nitro exibiram características de hibridização Nsp^2-O , com valores variando de 1,207 a 1,230 Å. As ligações (S-N) exibiram hibridização Ssp^3-N , com valores de 1,667 Å e 1,662 Å para NPQ e CPQ, respectivamente.

Tabela 14 - Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento dos cristais NPQ e CPQ.

	NPQ	CPQ
Fórmula química	C ₂₈ H ₁₉ N ₃ O ₇ S ₁	C ₂₈ H ₁₉ N ₂ O ₅ S ₁ Cl ₁
Peso molecular	571,24 g/mol	808,0 g/mol
Sistema cristalino	Triclinico	Triclinico
Grupo espacial	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
Temperatura (K)	120(2) K	120(2) K
<i>a</i> (Å)	10,420(2) Å	10,417(2) Å
<i>b</i> (Å)	11,338(3) Å	11,825(2) Å
<i>c</i> (Å)	12,447(3) Å	12,574(3) Å
α (°)	74,911(3)°	67,489(3)°
β (°)	77,293(3)°	77,470(3)
γ (°)	71,473(3)°	71,697(3)°
<i>V</i> (Å ³) / <i>Z</i>	1331,0(5) Å ³ /2	1350,16(22) Å ³ /2
Densidade calculada	1,425 g/m ³	1,407 g/m ³
<i>Goodness-of-fit</i>	1,099	1,037
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ (<i>F</i> ²)]	0,0591	0,0412
No. de reflexões	6621	5542
No. de parâmetros	353	334

Os ligantes do grupo nitro nas posições meta e para exibiram uma geometria trigonal planar, com pequenas variações próximas ao ângulo de 120°, e uma configuração planar em relação aos seus respectivos anéis benzeno. Os ângulos diedros são apresentados na Tabela 15 são muito semelhantes, indicando que a mudança do grupo nitrobenzilideno pelo clorobenzilideno não causou diferenças significativas na conformação de ambos os compostos.

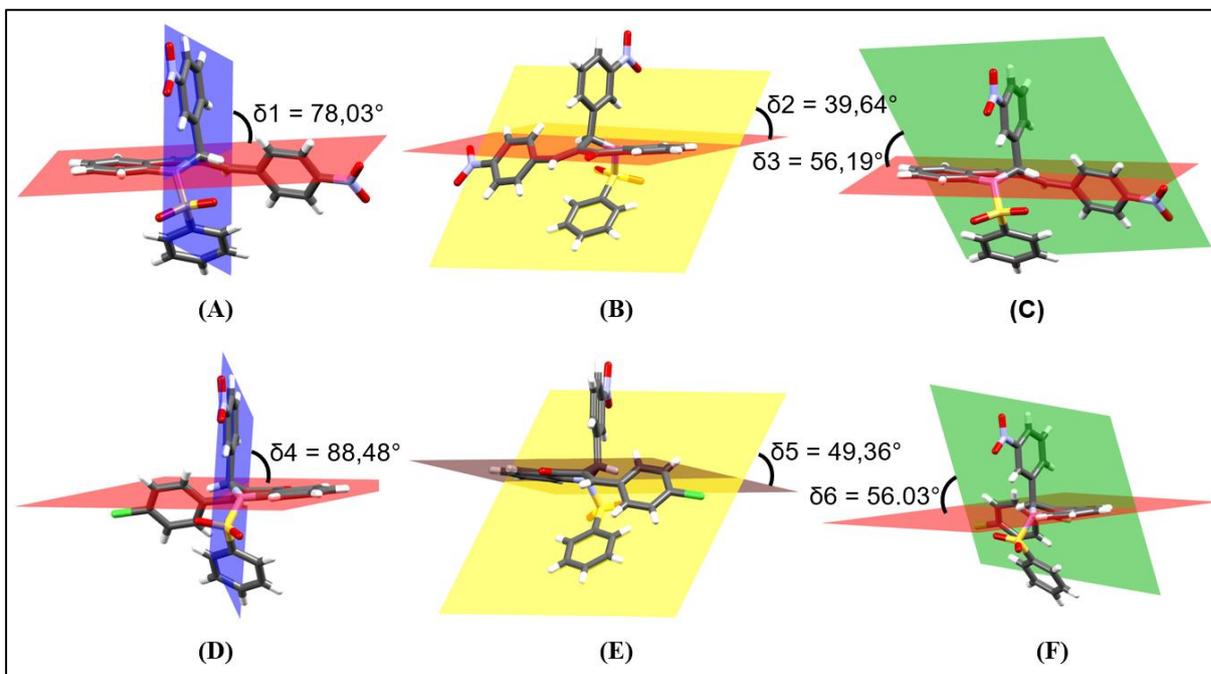
As duas estruturas apresentam um pequeno desvio de planaridade entre os anéis aromáticos. Especialmente entre os planos formados pelos anéis 1 e 3, os quais são quase perpendiculares, com ângulo de $\delta 1 = 78,03^\circ$ e $\delta 4 = 88,48^\circ$, Figura 26 (A, D), respectivamente. Da mesma forma, o ângulo entre os anéis aromáticos 1 e 4 são $\delta 2 = 39,64^\circ$ e $\delta 5 = 49,36^\circ$, com uma diferença de apenas 10° em ambos os casos, conforme ilustrado na Figura 26 (B, E).

Tabela 15 - Ângulos diedrais para os cristais NPQ e CPQ.

Ângulos diedrais (°)	NPQ	CPQ
C7-C8-C9-C10	76.59	74.38
C16-C8-C9-C10	107.64	107.00
C8-C9-C10-C11	18.84	25.04
C8-C9-C10-C15	164.97	158.49
N1-C9-C10-C11	142.17	147.58
N1-C9-C10-C15	41.67	35.95
C8-C16-C17-C18	34.26	33.72
C8-C16-C17-C22	147.29	147.56
C1-N1-S1-C23	68.20	75.09
C9-N1-S1-C23	70.96	68.97

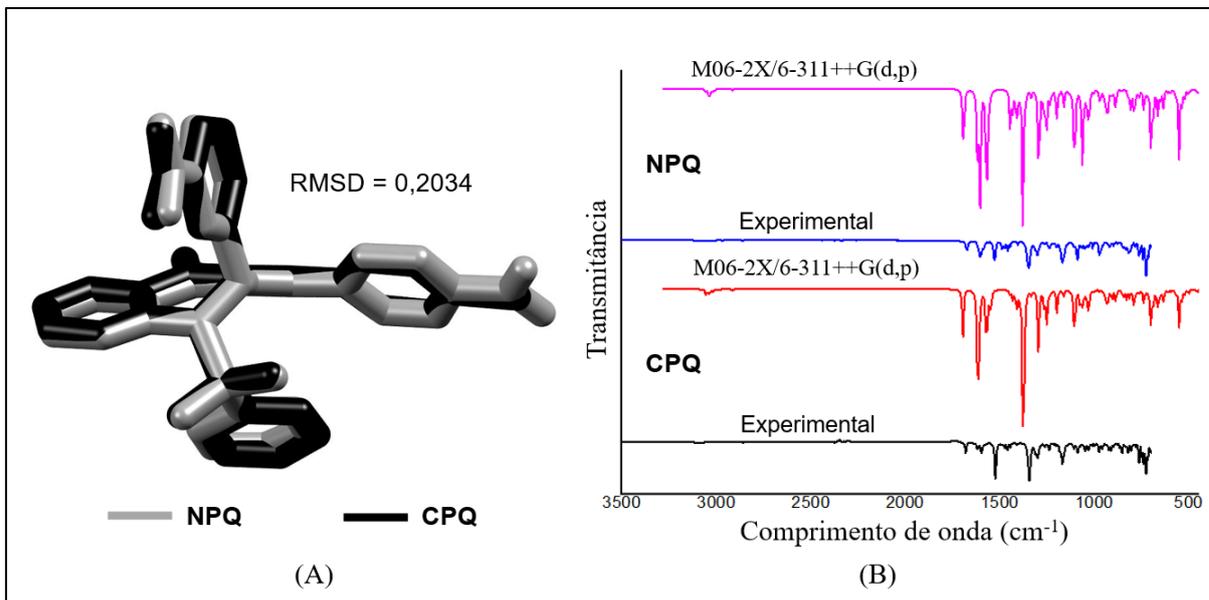
No caso dos anéis clorobenzilideno e nitrobenzilideno, o ângulo entre os anéis aromáticos 4 é praticamente idêntico, com $\delta_3 = 56,19^\circ$ e $\delta_6 = 56,03^\circ$, ilustrado na Figura 26 (C, F). Os ângulos formando entre os anéis aromáticos pode ser visualizado na Figura 26.

Figura 26 - Ângulos entre os planos médio dos anéis aromáticos para os cristais NPQ (a, b, c) e CPQ (d, e, f).



A sobreposição das estruturas de NPQ e CPQ indica que não há diferenças significativas, com um desvio médio quadrático (RMSD) de 0,2034 visualizado na Figura 27 (A). A análise espectroscópica por infravermelho foi conduzida para investigar as propriedades vibracionais dos compostos NPQ e CPQ. As frequências calculadas foram posteriormente comparadas com os resultados experimentais, conforme detalhado na Tabela 16. Os espectros experimentais e teóricos obtidos também forma representados na Figura 27 (B). No entanto, surgiram discrepâncias entre a teoria e o experimento devido ao primeiro ser realizado em uma molécula livre no vácuo, enquanto o último foi conduzido em amostras sólidas. Além disso, erros decorrentes da incompletude do conjunto de funções de base contribuíram ainda mais para a discordância observada. Para resolver esse problema, os cálculos teóricos foram adequadamente escalados por um fator de 0,948, resultando em uma reprodução satisfatória dos dados experimentais. Vale ressaltar que, em prol da concisão, limitamos nossa discussão aos principais grupos constituintes de cada estrutura e omitimos uma análise detalhada de todos os modos vibracionais.

Figura 27 - Sobreposição das estruturas de NPQ e CPQ obtidas no software Mercury. (b) Espectro de infravermelho teórico e experimental para os compostos NPQ e CPQ.



As pequenas bandas observadas na região espectral de 3038 – 3083 cm^{-1} e 3045 – 3084 cm^{-1} correspondem às vibrações de estiramento do anel C-H em ambos os compostos, como verificado pela comparação com valores experimentais variando de 3081 – 3120 cm^{-1} e 3075 – 3130 cm^{-1} . Também foram observadas as vibrações de estiramento do grupo carbonila C=O, que geralmente ocorrem na faixa de 1750 – 1600 cm^{-1} . Especificamente, esses modos foram detectados em frequências escaladas de 1710 cm^{-1} e 1706 cm^{-1} nos espectros teóricos de NPQ e CPQ, respectivamente, enquanto os valores experimentais foram observados em 1682 cm^{-1} e 1680 cm^{-1} . A vibração de estiramento do C-C dos anéis benzeno também foi identificada em 1631 cm^{-1} em ambos os compostos, enquanto os valores experimentais foram observados em 1620 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} no espectro. Os valores computados correspondentes às vibrações de estiramento C=C do grupo benzilideno foram registrados em 1562 cm^{-1} e 1579 cm^{-1} , enquanto os valores experimentais foram 1524 cm^{-1} e 1530 cm^{-1} . Além disso, as bandas observadas em 1624 cm^{-1} e 1618 cm^{-1} foram atribuídas à ligação C16=C8 (benzilideno-quinolona), enquanto os valores experimentais foram observados em 1598 cm^{-1} e 1590 cm^{-1} para NPQ e CPQ. Os modos vibracionais relacionados ao grupo NO₂ do grupo nitrofenil foram observados em 1390 cm^{-1} em ambos os compostos, enquanto os valores experimentais foram observados em 1350 cm^{-1} e 1347 cm^{-1} . Para o NO₂ do grupo nitrobenzilideno, as vibrações de estiramento ocorreram em 1387 cm^{-1} no espectro teórico e 1340 cm^{-1} no espectro experimental. Além disso, foram observados os modos simétricos de estiramento SO₂ a 1114 cm^{-1} , no espectro teórico, em ambos os compostos, enquanto os valores experimentais foram

observados em 1170 cm^{-1} e 1165 cm^{-1} . Da mesma forma, os modos de estiramento de C-N foram detectados em 1039 cm^{-1} no espectro teórico e em 1091 cm^{-1} e 1090 cm^{-1} no espectro experimental.

Tabela 16 - Espectros de infravermelho experimental e teórico para os compostos NPQ e CPQ.

Modo vibracional	NPQ		CPQ	
	Experimental	*Teórico	Experimental	*Teórico
^a _v C-H	3081-3120	3038-3083	3075-3130	3045-3084
^a _v C=O	1682	1710	1680	1706
^a _v (C-C) ring	1620	1631	1600	1631
^a _v C=C	1598	1624	1590	1618
^a _v (C-C)	1524	1562	1530	1579
benzylidene ^a _{vsym} (NO ₂)	1350	1390	1447	1390
phenyl ^a _{vsym} (NO ₂)	1340	1387		
benzylidene ^a _{vasym} SO ₂	1300	1306	1350	1304
^a _{vsym} SO ₂	1170	1114	1165	1114
^a _v C-N	1091	1039	1090	1039
^a _v S-N	913	897	922	936
^a _v C-S	727	706	727	706

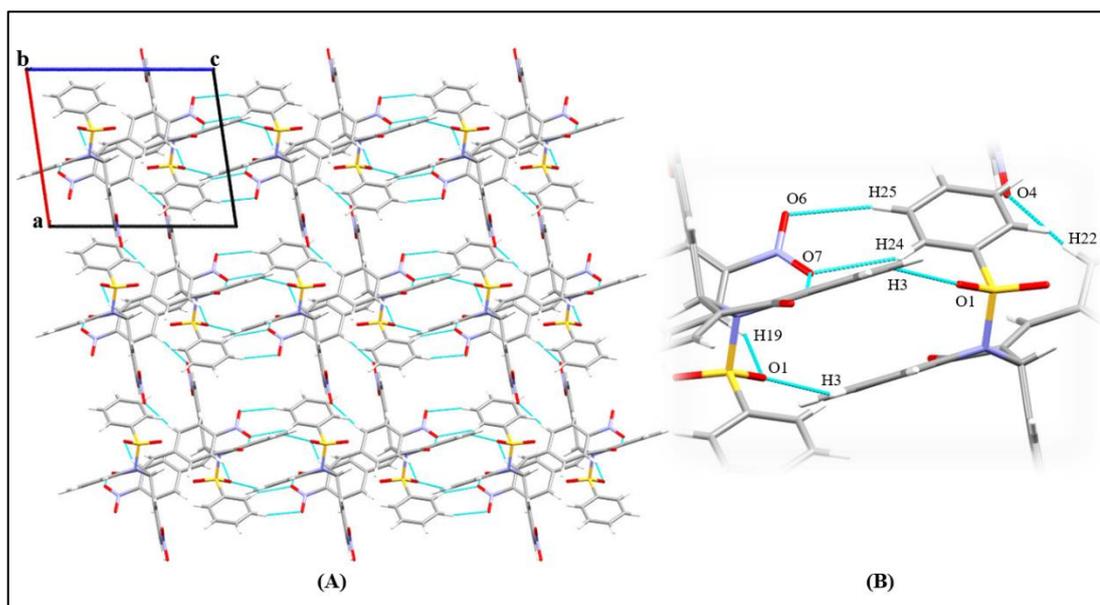
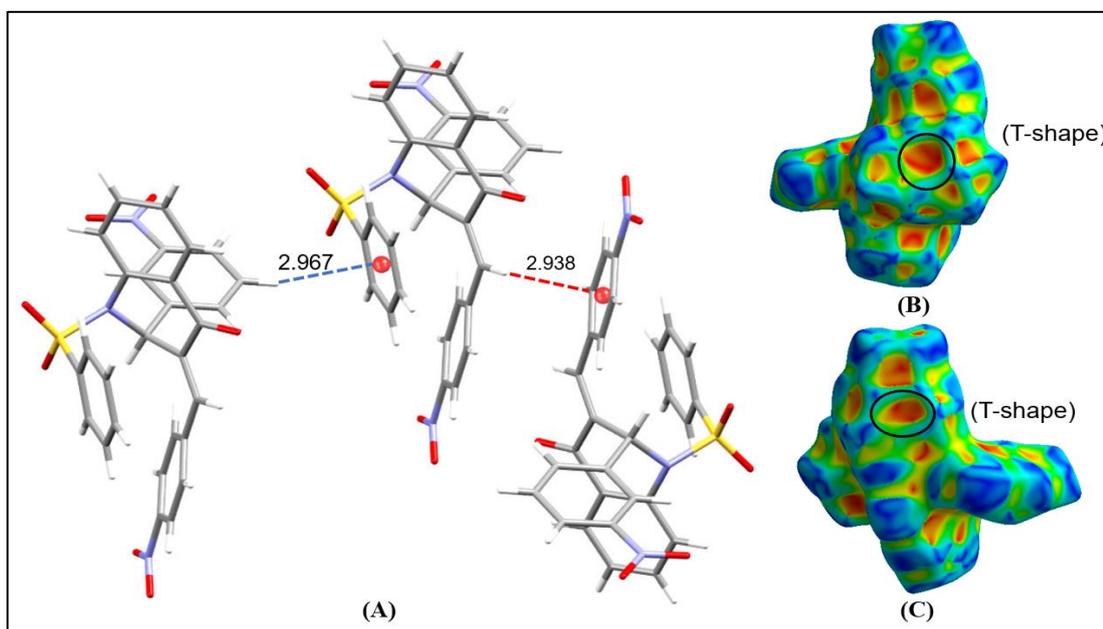
Finalmente, foi detectado o modo vibracional de oscilação do grupo SO₂ em 557 cm^{-1} , no espectro teórico, em ambos os compostos, conforme verificado pela análise espectral ilustrado na Figura 27 (B). Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, e o espectro de massa de alta resolução dos compostos NPQ e CPQ podem ser visualizados nas Figuras 40 a 45, Anexo B.

- **Cristal NPQ - (E)-3-(4-nitrobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona:** o empacotamento molecular de NPQ é estabilizado por ligações de hidrogênio não clássicas do tipo C-H...O, conforme apresentado na Tabela 17, e visualizado na Figura 28 (A) e detalhado na Figura 28 (B). As interações intermoleculares C-H...O exibem uma variedade de comprimentos de ligação entre o doador e o aceptor variando de 3,241(4) a 3,616(3) Å, com ângulos entres 140,58(20)° e 167,27(20)°, conforme descrito na Tabela 17. A ligação de hidrogênio não clássica C3-H3...O1 forma um dímero que, juntamente com outras ligações de hidrogênio contribui fortemente para a conexão de duas moléculas vizinhas ao longo do eixo *c*, para formação do cristal NPQ, como visualizado na Figura 28 (A, B) . Além disso, a área côncava em vermelho mapeada do tipo *shape index* para NPQ, Figura 29 (B, C), indica a existência de duas interações do tipo C-H...π, com comprimento de ligação de 2,967 Å e 2,938 Å.

Tabela 17 - Interações intermoleculares de hidrogênio do cristal NPQ.

Cristal	Nº	D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A(Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
NPQ	(1)	C22-H22...O4 ⁱ	0,950(3)	2,681(3)	3,616(4)	167,27(20)
	(2)	C19-H19...O1 ⁱ	0,950(3)	2,450(2)	3,241(4)	140,58(20)
	(3)	C24-H24...O7 ⁱⁱ	0,950(3)	2,512(3)	3,377(4)	151,71(21)
	(4)	C25-H25...O6 ⁱ	0,950(3)	2,643(3)	3,437(3)	141,34(22)
	(5)	C3-H3...O1 ⁱⁱⁱ	0,950(3)	2,440(3)	3,324(5)	154,74(22)

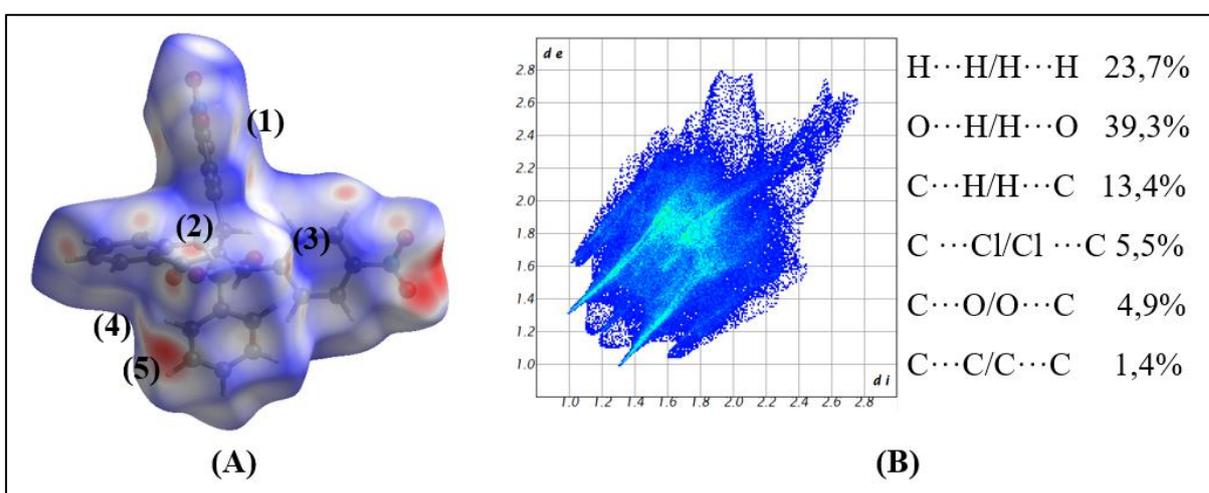
Códigos de simetria: (i) 1-x,-y,1-z, (ii) x,+y,-1+z, (iii) 1-x,-y,-z, (iv) x-1,+y+1,+z, (v) -x,-y,-z

Figura 28 - (A) Representação do empacotamento molecular 3x3 do cristal NPQ. (B) Visualização detalhada das interações intermoleculares de hidrogênio para NPQ.**Figura 29** - (A) Representação das interações C-H... π do cristal NPQ. (B, C) Visualização da superfície mapeada do tipo shape index destacando as áreas onde ocorrem os contatos C-H... π no cristal NPQ.

A mudança do átomo de cloro pelo grupo nitro aumentou o número de interações intermoleculares, especificamente do tipo C-H...O, como era de se esperar devido à presença de átomos de oxigênio adicionais na molécula de NPQ.

Os pontos vermelhos na superfície d_{norm} , na Figura 30 (A) para NPQ, indicam contatos mais próximos e valores negativos de d_{norm} , os quais foram destacados e numerados conforme a Tabela 17. Observou-se que os contatos mais próximos entre os elementos H...O/O...H correspondem a 39,9% do total da superfície de Hirshfeld de NPQ. Esses contatos estão relacionados às ligações de hidrogênio não clássicas C-H...O, conforme ilustrado na Figura 30 (B).

Figura 30 - (A) Hirshfeld surface d_{norm} do cristal NPQ destacando as regiões doadoras das interações intermoleculares. (B) Fingerprints do cristal NPQ com as respectivas porcentagens de contatos mais relevantes.



- **Cristal (CPQ) (E)-3-(4-clorobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona**: o cristal CPQ é estabilizado por meio de interações não clássicas de hidrogênio C22-H22...O4 que contribuem para o crescimento do cristal CPQ na direção do eixo b e a interação de não clássica de hidrogênio C3-H3...O2 que contribui para o crescimento do cristal formando um dímero na direção do eixo cristalográfico c , conforme visualizado na Figura 31 (A) e detalhado na Figura 31 (B). As ligações de hidrogênio estão descritas na Tabela 18. Além disso, interações não covalentes fracas do tipo C-H... π (H...C $_g$, 3,030 Å) e interações hidrofóbicas do tipo π ... π (C $_g$...C $_g$, 3,801 Å) conectam os anéis do grupo clorobenzilideno lado a lado. Essas interações responsáveis pelo crescimento do cristal ao longo dos eixos b e a , conforme mostrado na Figura 32 (A).

A superfície de Hirshfeld mapeada do tipo *shape index* para o cristal CPQ, Figura 32 (C), revela uma área vermelha, indicando um contato C-H... π com uma distância de 3,030 Å. Além disso, a formação de uma região com dois triângulos de cores opostas, em “formato de

gravata borboleta”, Figura 32 (B), sugere a presença de uma interação hidrofóbica do tipo $\pi \cdots \pi$, com distância entre centroides de 3,801 Å. As interações C-H \cdots π e $\pi \cdots \pi$ estão ilustradas na Figura 32 (A).

Tabela 18 - Interações intermoleculares de hidrogênio do cristal CPQ.

Cristal	Nº	D-H \cdots A (Å)	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A (°)
CPQ	(6)	C22-H22 \cdots O4 ^{iv}	0,930(3)	2,610(4)	3,374(4)	139,74(17)
	(7)	C3-H3 \cdots O2 ^v	0,930(3)	2,466(3)	3,378(3)	166,60(22)

Códigos de simetria: (i) 1-x,-y,1-z, (ii) x,+y,-1+z, (iii) 1-x,-y,-z, (iv) x-1,+y+1,+z, (v) -x,-y,-z

Figura 31 - (A) Representação do empacotamento molecular 3x3 do cristal CPQ. (B) Visualização detalhada das interações intermoleculares de hidrogênio para CPQ.

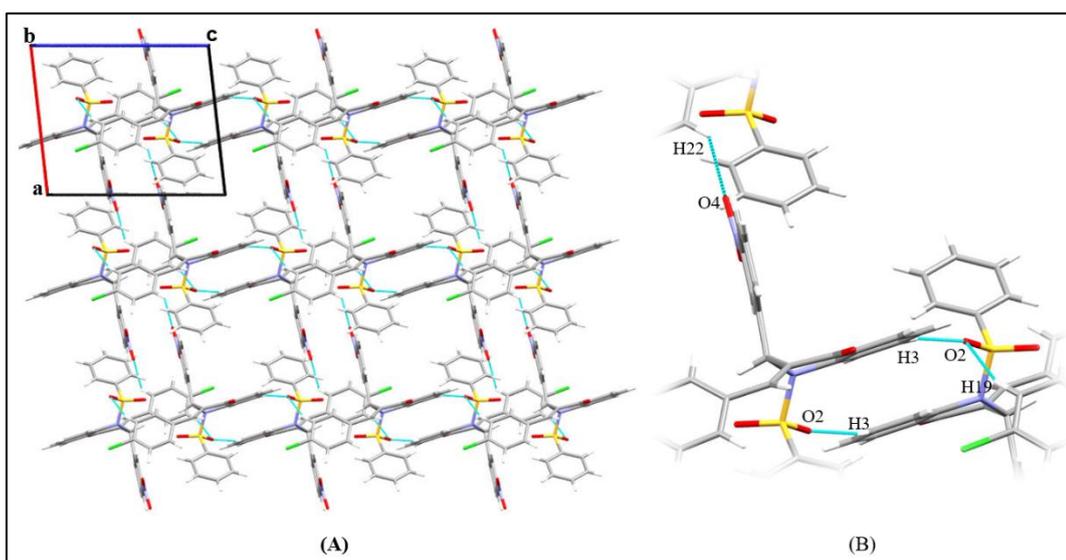
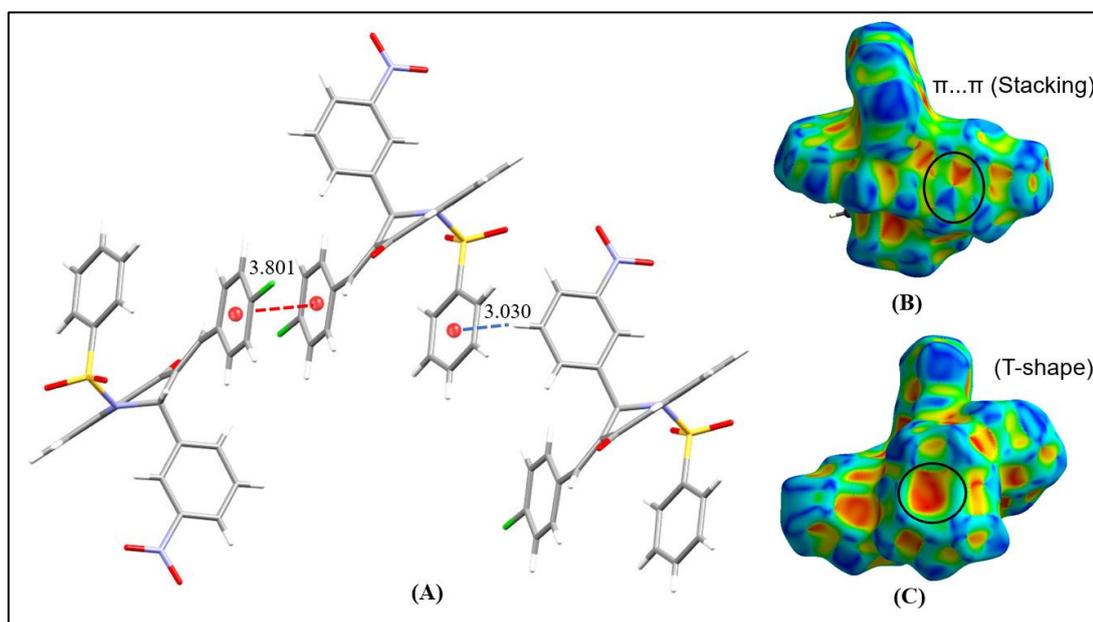
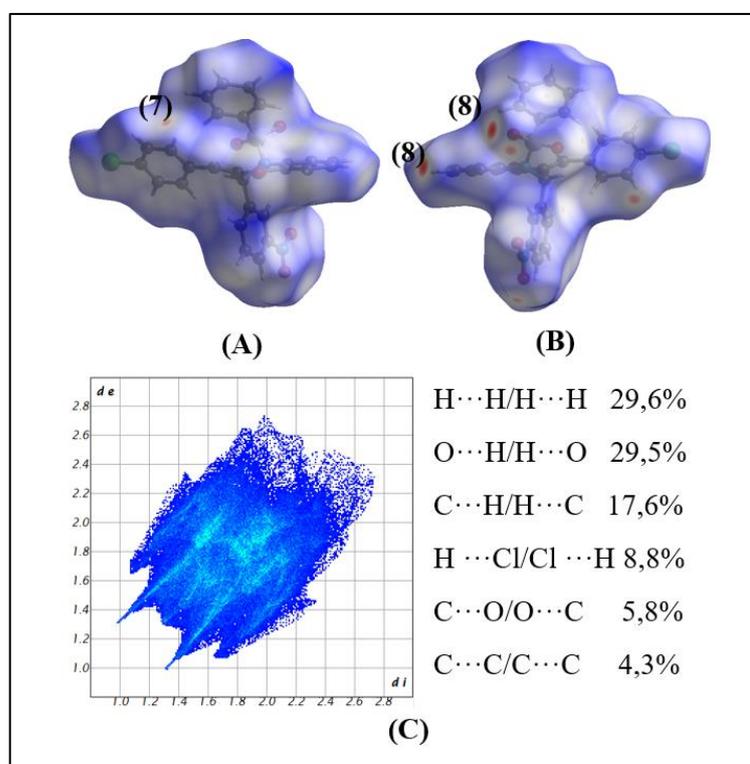


Figura 32 - (A) Representação das interações $\pi \cdots \pi$ e C-H \cdots π do cristal CPQ. (B, C) Visualização da superfície mapeada do tipo shape index destacando as áreas onde ocorrem os contatos C-H \cdots π e $\pi \cdots \pi$ do cristal CPQ.



Os pontos vermelhos na superfície *dnorm*, na Figura 33 (A, B) para CPQ, indicam os locais onde ocorre as interações não clássicas de hidrogênio numerados conforme a Tabela 18. Observou-se que os contatos mais próximos entre os elementos H···H/ H···H e H···O/O···H correspondem a 29,6% e 29,5% do total da superfície de Hirshfeld de CPQ, respectivamente. Esses contatos estão relacionados às ligações de hidrogênio não clássicas C-H···O, conforme ilustrado na Figura 31 (A).

Figura 33 - (A, B) Hirshfeld surface *dnorm* do cristal CPQ destacando as regiões doadoras das interações intermoleculares. (C) Fingerprints do cristal CPQ com as respectivas porcentagens de contatos mais relevantes.



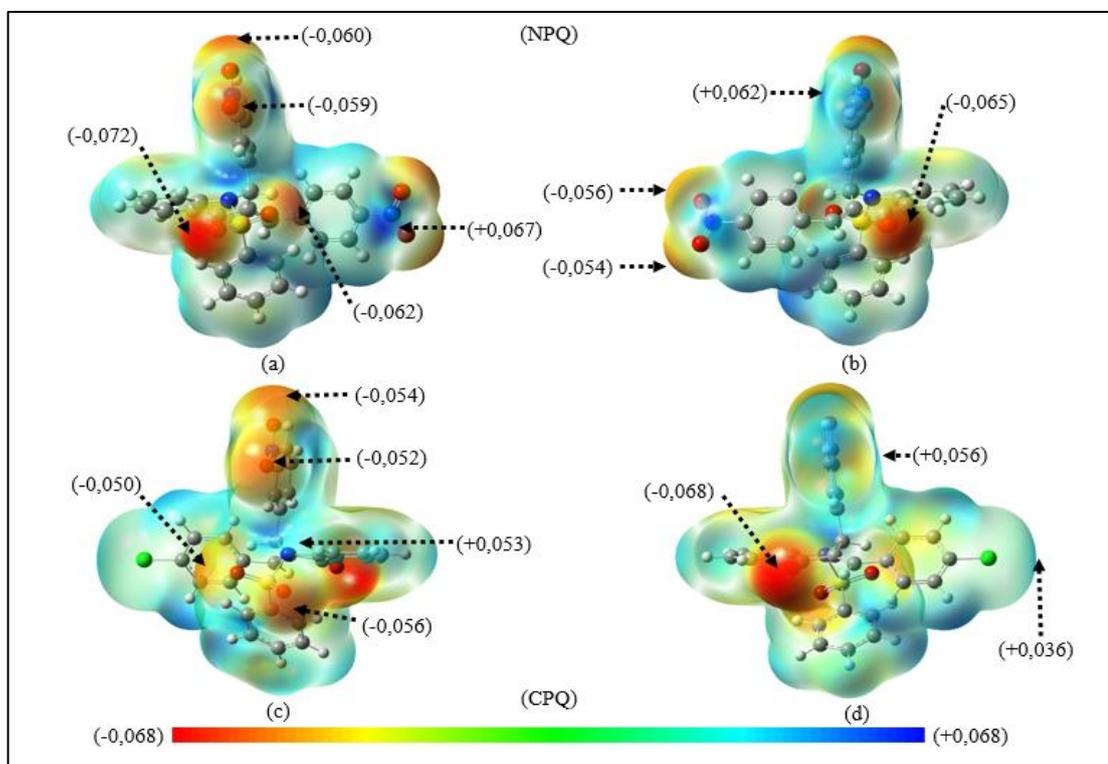
A estrutura cristalina de NPQ possui um número maior de ligações de hidrogênio não clássicas C-H···O do que CPQ, o que explica por que a área da superfície de Hirshfeld relacionada aos contatos H···O/O···H em NPQ é aproximadamente 10% maior do que a de CPQ. A mudança do átomo de cloro pelo grupo nitro afetou o empacotamento molecular, aumentando o número de contatos intermoleculares entre moléculas conectadas por ligações do C-H···O na direção do eixo *c*. A alta contribuição de contatos H···O e H···H, em relação a superfície total de Hirshfeld, observados tanto em NPQ quanto em CPQ sugere que as interações de van der Waals e as ligações de hidrogênio desempenham papéis importantes no empacotamento molecular, enquanto os demais contatos intermoleculares fracos são responsáveis por auxiliar a estabilizar os cristais.

4.4 Modelagem molecular dos derivados de 4-quinolinonas.

Os Mapas de Potencial Eletrostático (MEP), apresentados na Figura 34, permitiram localizar as regiões que possuem excesso e deficiência de elétrons nas moléculas. As áreas azuis indicam regiões eletricamente pobres, que possuem caráter doador e são suscetíveis a ataques nucleofílicos. Por outro lado, as regiões na cor vermelha representam áreas ricas em elétrons, ou seja, regiões com caráter receptor, propensas a ataques eletrofílicos. O MEP das estruturas de NPQ e CPQ foi calculado usando o nível de teoria M06-2X/6-311++G(d, p), com uma isosuperfície de 0,0004 a.u.

A isosuperfície dos compostos revela mínimos locais, com valores de -0,072 u.a. para NPQ e -0,068 u.a. para CPQ. Essas regiões estão localizadas sobre os átomos de oxigênio e possuem um caráter receptor, e, portanto, mais suscetíveis a ataques eletrofílicos. Para NPQ, a ordem de suscetibilidade é O1 (-0,072 u.a.) > O5 (-0,065 u.a.) > O2 (-0,062 u.a.) > O4 (-0,060 u.a.) > O3 (-0,059 u.a.) > O7 (-0,056 u.a.) > O6 (-0,054 u.a.), conforme ilustrado na Figura 34 (A, B). Para CPQ a ordem é O5 (-0,067 u.a.) > O2 (-0,056 u.a.) > O4 (-0,054 u.a.) > O3 (-0,052 u.a.) > O1 (-0,050 u.a.), conforme ilustrado na Figura 34 (C, D).

Figura 34 - Superfície de Potencial Eletrostático para estruturas otimizadas de (a, b) NPQ and (c, d) CPQ mapeadas com uma superfície de isodensidade eletrônica de 0,0004 a.u.

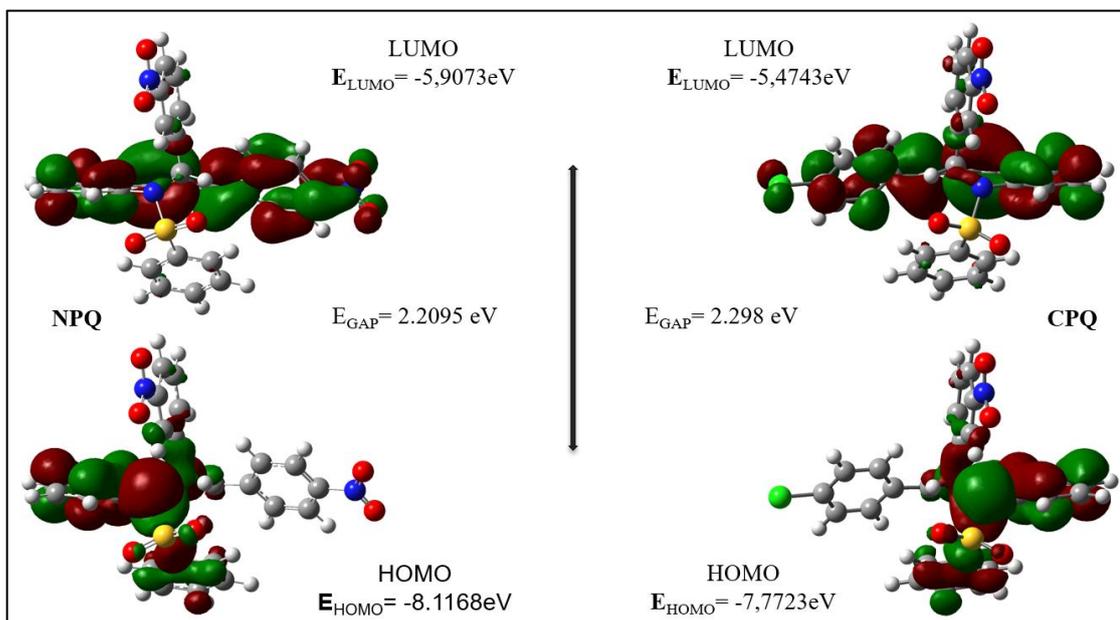


Por outro lado, as regiões de baixa densidade de elétrons, variando de +0,068 u.a. para NPQ e +0,072 u.a. para CPQ, localizam-se nas proximidades dos átomos de nitrogênio e

hidrogênios dos anéis aromáticos em ambas as moléculas, sendo suscetíveis a ataques nucleofílicos devido ao seu caráter doador. Para NPQ, a ordem de suscetibilidade é N3 (+0,067 u.a.) > N2 (+0,062 u.a.), conforme ilustrado na Figura 34 (A, B). Para CPQ, a ordem é a região próxima ao átomo de N2 (+0,056 u.a.) > N1 (+0,053 u.a.), conforme ilustrado na Figura 34 (C, D). Esses resultados sugerem que NPQ e CPQ possuem sítios ativos favoráveis tanto a ataques nucleofílicos quanto eletrofílicos, o que poderia explicar suas potenciais propriedades antioxidantes.

Os orbitais moleculares de fronteira de uma molécula, como o orbital molecular de maior energia ocupado (HOMO) e o orbital molecular de menor energia não ocupado (LUMO), desempenham um papel crucial na compreensão das interações intermoleculares. O orbital HOMO pode doar elétrons em uma reação química, enquanto o LUMO pode aceitar elétrons durante uma reação. A energia desses orbitais, HOMO e LUMO, está associada ao potencial de ionização e à afinidade eletrônica, respectivamente. As fases positivas e negativas desses orbitais são representados em cores vermelho e verde, respectivamente. Os orbitais moleculares de fronteira fornecem informações qualitativas sobre reatividade química, estabilidade cinética, dureza e maleabilidade da molécula. Na Figura 35, os orbitais HOMO para os compostos NPQ e CPQ, estão localizados sobre os grupos 4-quinolinona e benzenossulfonamida, e possuem caráter π ligante, enquanto o orbital LUMO está localizada sobre o grupo 4-quinolinona e os grupos nitrobenzilideno e clorobenzilideno, com caráter π^* antiligante, respectivamente.

Figura 35 - Diagrama de energia dos orbitais HOMO e LUMO para os cristais NPQ e CPQ e os respectivos gaps.



A grande lacuna de energia (*gap*) entre o HOMO e o LUMO implica em alta estabilidade cinética e baixa reatividade, enquanto uma lacuna pequena implica em baixa estabilidade e alta reatividade. O *gap* de energia, representado na Figura 35, assim como a dureza global (η) e a moleza (δ) para NPQ são 2,2095 eV, 1,1047 eV e 0,9052 eV, respectivamente, e para CPQ são 2,2980 eV, 1,1490 eV e 0,87 eV, respectivamente. A mudança do átomo de cloro pelo grupo nitro na posição para do grupo benzilideno não teve um impacto significativo na distribuição dos orbitais nem em suas energias. Uma análise da energia do orbital HOMO revelou que a energia desse orbital para a molécula NPQ é ligeiramente maior do que o da CPQ, sugerindo que NPQ poderia ser um doador de elétrons mais eficaz. Os valores de moleza para ambas as moléculas são próximos, indicando que elas têm capacidade semelhantes de receber elétrons em uma reação química.

Em comparação com outras estruturas semelhantes descritas por (MICHELINI, 2020) NMQ (E)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona e CMQ (E)-3-(2-clorobenzilideno)-2-(2-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona. NPQ e CPQ apresentam um *gap* de energia menor, o que indica baixa estabilidade cinética e alta reatividade para ambos os compostos em relação as duas estruturas reportadas por (MICHELINI, 2020). Em termos de dureza e moleza, NPQ e CPQ são menos estáveis eletronicamente ou menos resistentes à transferência de carga e têm maior capacidade de receber elétrons do que NMQ e CMQ, com valores de 2,86 eV e 0,35 eV para NMQ e 2,95 eV e 0,34 eV para CMQ.

Para avaliar a eletrofilicidade local, foi utilizada a função de Fukui, uma ferramenta valiosa para prever regiões suscetíveis a ataques nucleofílicos, eletrofílicos e de radicais. Notou-se que o grupo carbonila e o C β apresentam alta densidade de carga, tornando essas regiões propensas a ataques nucleofílicos, como mostrado na Figura 36 (B, E). A função (f) revelou superfícies que destacam o átomo O5 do grupo carboxila e o átomo N1 na porção do grupo sulfonamida como potenciais sítios para ataques eletrofílicos, conforme ilustrado na Figura 36 (A, D). Essas observações sugerem que NPQ e CPQ podem possuir propriedades antioxidantes devido à sua capacidade de capturar radicais livres. O átomo C20, que possui um átomo de cloro ligado a ele, também é suscetível a ataques de radicais devido à maior densidade de elétrons na ligação carbono-cloro, como evidenciado na Figura 36 (F). A análise da função de Fukui indica que NPQ e CPQ possuem sítios ativos favoráveis a ataques eletrofílicos, conforme indicado na Figura 36 (A, D). Em NPQ, Figura 36 (C), todos os átomos de oxigênio e nitrogênio ao longo das moléculas favorecem esse tipo de ataque. Os elétrons π deslocalizados na parte alifática das estruturas ressoam com os elétrons π dos anéis

correspondentes, levando a um efeito mesomérico induzido pelo átomo de oxigênio do grupo carbonila. Esse fenômeno reduz a densidade de carga no átomo de $C\alpha$, tornando-o uma região eletrofílica dentro da molécula. Além disso, a presença de átomos de oxigênio e nitrogênio na cadeia de carbono do esqueleto do composto causa um efeito indutivo, reduzindo a densidade de carga e tornando os átomos de carbono favoráveis a ataques eletrofílicos. A função de Fukui (f^p) revelou os locais ativos favoráveis a ataques radicais em NPQ e CPQ, conforme identificado na Figura 37, especialmente em NPQ, onde todos os átomos de oxigênio e nitrogênio ao longo da molécula favorecem esse tipo de ataque. Essas descobertas fornecem *insights* sobre as potenciais atividades biológicas de NPQ e CPQ, especialmente em relação às suas propriedades antioxidantes.

Figura 36 - Representação das superfícies derivadas da função de Fukui representando as regiões suscetíveis a ataques nucleofílicos (f^+), eletrofílicos (f^-) e ataque de radicais (f^0) para NPQ e CPQ, mapeada com uma isosuperfície de densidade eletrônica de 0,05 a.u.

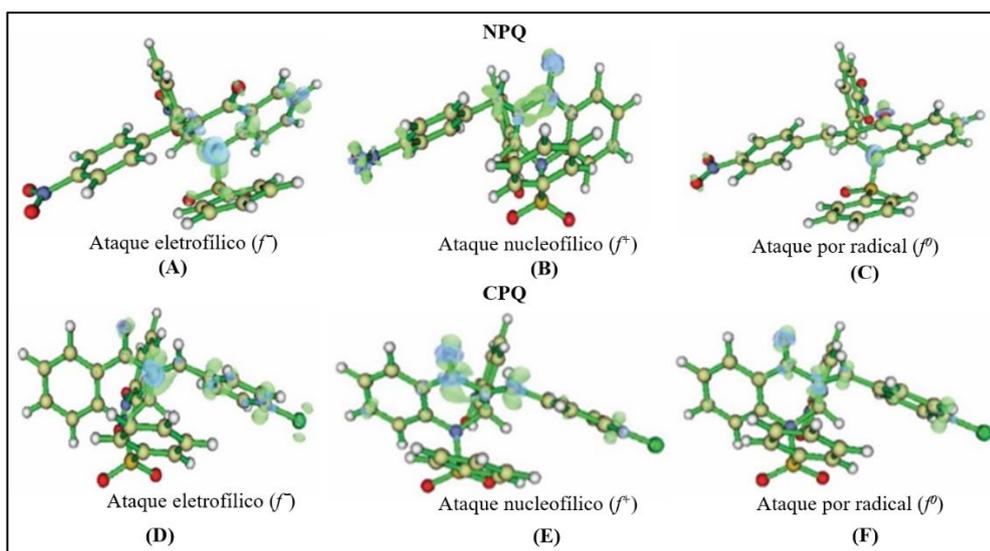
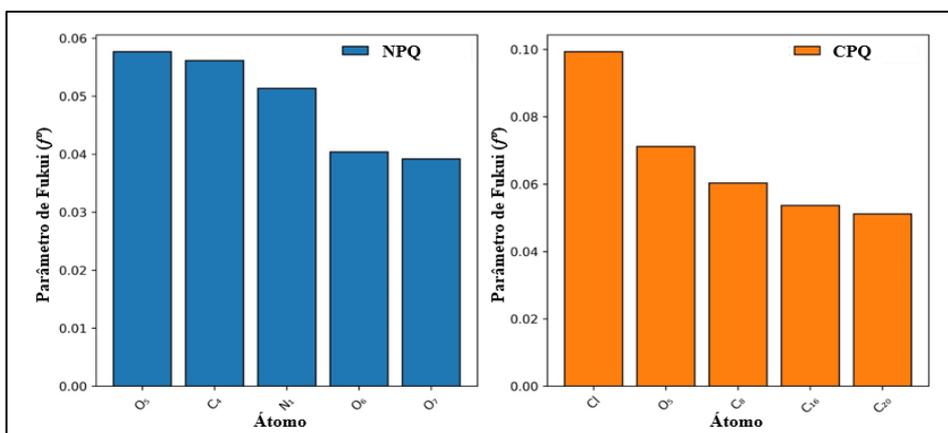


Figura 37 - Valores da função de Fukui para o ataque de uma radical para os cristais NPQ e CPQ.



CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise estrutural por meio da difração de raios X proporcionou uma compreensão detalhada das interações intermoleculares no empacotamento molecular, fornecendo uma visão sobre os aspectos geométricos dessas interações. Nos derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno, a estabilização dos arranjos supramoleculares ocorreu principalmente através de ligações de halogênio, avaliadas tanto geometricamente quanto topologicamente por meio da QTAIM e da superfície de Hirshfeld. As ligações de halogênio foram identificadas na região do σ -hole, com átomos de bromo formando ligações do tipo Br \cdots Br, caracterizadas por ângulos próximos a 180° na região do σ -hole e ângulos próximos a 90° na região circundante do cinturão com potencial mais negativo.

Os orbitais LUMO em todas as cinco estruturas foram identificados como do tipo π^* antiligante, localizados sobre a interação N-O do grupo nitro, enquanto os orbitais HOMO foram localizados sobre os átomos de oxigênio, apresentando caráter não ligante. A distribuição e energia dos orbitais de fronteira não foram significativamente afetados pelas substituições, indicando alta estabilidade e baixa polarizabilidade das estruturas. O *gap* de energia foi consistente em todos os compostos, sugerindo alta estabilidade química e baixa reatividade.

Já estabilização dos cristais NPQ e CPQ, ocorreu por meio de interações de hidrogênio não clássicas do tipo C-H \cdots O e hidrofóbicas do tipo $\pi\cdots\pi$ e C-H $\cdots\pi$. Essas interações foram avaliadas geometricamente e corroboradas pela análise da superfície de Hirshfeld.

Os orbitais HOMO localizam-se na região do grupo 4-quinolinona e benzenosulfonamida, apresentando caráter π ligante, enquanto os orbitais LUMO localizam-se sobre os grupos 4-quinolinona, clorobenzilideno e nitrobenzilideno, exibindo caráter π^* antiligante. As substituições moleculares não alteraram significativamente a geometria dos orbitais, e o *gap* de energia entre os orbitais HOMO e LUMO é pequeno, o que indica baixa estabilidade química e alta reatividade dos dois compostos, além de uma tendência a receber elétrons. A substituição do cloro pelo grupo nitro altera a superfície de potencial devido ao caráter aceptor dos átomos de oxigênio e do caráter doador do átomo de cloro, o que contribui para um número maior de ligações de hidrogênio quando comparado à molécula com cloro.

A análise da função de Fukui revelou que existem múltiplas regiões susceptíveis a ataques nucleofílicos e eletrofílicos. O efeito mesomérico induzido pelo átomo de oxigênio no

grupo carbonila e o efeito indutivo dos átomos de O e N na cadeia de carbono contribuem para a natureza eletrofílica das moléculas sugerindo um potencial antioxidante dos compostos NPQ e CPQ.

As mudanças introduzidas nas moléculas não impactaram drasticamente as propriedades eletrônicas globais nem em pequenas moléculas como os derivados de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno nem em moléculas maiores como os derivados de 4-quinolona. Este fato sugere que as substituições no grupo benzilideno dos derivados de 4-quinolona por um grupo nitro ou um halogênio não impactam drasticamente suas propriedades eletrônicas globais e são fortes candidatos para substituições em moléculas biologicamente ativas.

Percebe-se a evolução dos conceitos e técnicas ao longo do tempo, partindo de padrões geométricos até abordagens mais avançadas, como a teoria do orbital molecular, o que tem contribuído para uma compreensão mais precisa e detalhada das interações moleculares como aquelas envolvendo átomos de halogênio e interações não clássicas de hidrogênio. Sendo assim, avaliar como as substituições moleculares afetam o empacotamento de um cristal bem como sua distribuição eletrônica e, por conseguinte, as propriedades do composto é fundamental para o desenvolvimento de novos materiais e avanços na engenharia de cristais.

REFERÊNCIAS

- AAKEROY, C. B. et al. Definition of the chalcogen bond (IUPAC Recommendations 2019). **Pure and Applied Chemistry**, v. 91, p. 1889–1892, 2019.
- ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; FRONTERA, A. Not Only Hydrogen Bonds: Other Noncovalent Interactions. **Crystals**, v. 10, n. 3, 2020.
- ARUNAN, E. et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637–1641, 2011.
- BADER, R. Atoms in Molecules. In: **Introduction to Advanced Topics of Computational Chemistry**. [s.l.: s.n.].
- BADER, R. F. W. **Atoms in molecules : a quantum theory**. [s.l.] Clarendon Press, 1990.
- BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1 jul. 1991.
- BADER, R. F. W. A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 37, p. 7314–7323, 1 set. 1998.
- BADER, R. F. W. Bond paths are not chemical bonds. **The journal of physical chemistry. A**, v. 113, n. 38, p. 10391–10396, set. 2009.
- BADGUJAR, D. M. et al. Advances in science and technology of modern energetic materials: An overview. **Journal of Hazardous Materials**, v. 151, n. 2, p. 289–305, 2008.
- BAUZÁ, A.; MOOIBROEK, T. J.; FRONTERA, A. Tetrel Bonding Interactions. **The Chemical Record**, v. 16, n. 1, p. 473–487, 2016.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Phys. Rev. A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
- BIOT, N.; BONIFAZI, D. Concurring Chalcogen- and Halogen-Bonding Interactions in Supramolecular Polymers for Crystal Engineering Applications. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 26, n. 13, p. 2904–2913, mar. 2020.
- BLOOM, J. W. G.; WHEELER, S. E. Taking the aromaticity out of aromatic interactions. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 50, n. 34, p. 7847–7849, ago. 2011.
- BORGES, R. S. et al. AVANÇOS QUÍMICOS NO PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS DO PARACETAMOL. **Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1167–1177, 2018.
- BRINCK, T.; MURRAY, J. S.; POLITZER, P. Surface electrostatic potentials of halogenated methanes as indicators of directional intermolecular interactions. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 44, n. S19, p. 57–64, 1992.
- BUI, T. T. T. et al. The nature of halogen halogen interactions: A model derived from experimental charge-density analysis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 21, p. 3838–3841, maio 2009.
- CALAIS, J.-L. Density-functional theory of atoms and molecules. R.G. Parr and W. Yang,

Oxford University Press, New York, Oxford, 1989. IX + 333 pp. Price £45.00. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 101, 1993.

CARROLL, M. T.; BADER, R. F. W. An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules. **Molecular Physics**, v. 65, n. 3, p. 695–722, out. 1988.

CHARUSHIN, V. N. et al. Synthesis and antimycobacterial evaluation of new (2-oxo-2H-chromen-3-yl) substituted fluoroquinolones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 208, p. 15–23, 2018.

CLARK, L. A.; ELLIS, D. E.; SNURR, R. Q. A Fukui function overlap method for predicting reactivity in sterically complex systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 114, n. 6, p. 2580–2591, 29 jan. 2001.

CLARK, T.; BRINCK, T. The Conversation on Non-Covalent Interactions: an introduction. **Journal of Molecular Modeling**, v. 28, n. 9, p. 272, 2022.

CLEGG, W. et al. **Crystal Structure Analysis: Principles and Practice**. [s.l.] Oxford University Press, 2009.

CREMER, D.; KRAKA, E. A Description of the Chemical Bond in Terms of Local Properties of Electron Density and Energy. **Croatica Chemica Acta**, v. 57, p. 1259–1281, 1984.

CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements of X-ray Diffraction, Third Edition**. 2001Disponível em: <<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:136061819>>

CUSTODIO, J. M. F. et al. Substitution effect on a hydroxylated chalcone: Conformational, topological and theoretical studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1136, p. 69–79, 2017.

DE ALMEIDA, L. R. et al. Contribution of directional dihydrogen interactions in the supramolecular assembly of single crystals: Quantum chemical and structural investigation of C17H17N3O2 azine. **Crystal Growth and Design**, v. 17, n. 10, p. 5145–5153, out. 2017.

DENNINGTON, R.; KEITH, T. A.; MILLAM, J. M. **GaussView {V}ersion {6}**, 2019.

DESIRAJU, G. R. Diversity and Certainty --- Database Research in Crystal Engineering. In: BRAGA, D.; GREPIONI, F.; ORPEN, A. G. (Eds.). . **Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials**. Dordrecht: Springer Netherlands, 1999. p. 229–241.

DESIRAJU, G. R. A Bond by Any Other Name. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 1, p. 52–59, 2011.

DESIRAJU, G. R. et al. Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013). **Pure and Applied Chemistry**, v. 85, p. 1711–1713, 2013.

DHIMAN, P. et al. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. **Bioorganic chemistry**, v. 92, p. 103291, nov. 2019.

DINE, I. et al. Recent advances in the synthesis of pharmaceutically active 4-quinolone and its analogues: a review. **RSC Adv.**, v. 13, n. 13, p. 8657–8682, 2023.

DOLOMANOV, O. V et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.

EDWARDS, A. J. et al. Intermolecular interactions in molecular crystals: what's in a name?

Faraday Discuss., v. 203, n. 0, p. 93–112, 2017.

EINSTEIN, A. Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt. **Annalen der Physik**, v. 322, n. 6, p. 132–148, 1905.

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

FERMI, E. Statistical method to determine some properties of atoms. **Rend. Accad. Naz. Lincei**, v. 6, n. 602–607, p. 5, 1927.

FERMI, E. Statistische Berechnung der Rydbergkorrekturen der s-Terme. **Zeitschrift für Physik**, v. 49, p. 550–554, 1928.

FRISCH M.J et al. **Gaussian 09** Wallingford CT Gaussian, Inc., , 2016.

FUESS, H. G. H. Stout, L. H. Jensen: X-Ray Structure Determination, A Practical Guide, Second Edition, John Wiley & Sons, New York, Chichester 1989. ISBN 0-471-60711-8, 453 Seiten, Preis: £ 75.50. **Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie**, v. 95, n. 1, p. 104–105, 1991.

GATTI, C. Chemical bonding in crystals: new directions. *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*. v. 220, n. 5–6, p. 399–457, 2005.

GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. [s.l.] Oxford University Press, 2011.

GLAZER, A. M. 1A long history. In: **Crystallography: A Very Short Introduction**. [s.l.] Oxford University Press, 2016.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal Structure Analysis: A Primer**. [s.l.] Oxford University Press, 2010.

GRABOWSKI, S. J. Theoretical studies of strong hydrogen bonds. **Annu. Rep. Prog. Chem.**, Sect. C: **Phys. Chem.**, v. 102, n. 0, p. 131–165, 2006.

GRIMME, S. Do Special Noncovalent π - π Stacking Interactions Really Exist? **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 18, p. 3430–3434, 2008.

GROOM, C. R. et al. The Cambridge Structural Database. **Acta Crystallographica Section B**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.

GUILLORY, J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals Edited by Maryadele J. O’Neil, Patricia E. Heckelman, Cherie B. Koch, and Kristin J. Roman. Merck, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ. 2006. xiv + 2564 pp. 18 × 26 cm. ISBN13 978-0-91. **Journal of Medicinal Chemistry - J MED CHEM**, v. 50, p. 590, 1 fev. 2007.

GUO, D.-S.; LIU, Y. Supramolecular chemistry of p-sulfonatocalix[n]arenes and its biological applications. **Accounts of chemical research**, v. 47, n. 7, p. 1925–1934, jul. 2014.

HAJJI, M. et al. Crystallographic and first-principles density functional theory study on the structure, noncovalent interactions, and chemical reactivity of 1,5-benzodiazepin-2-ones derivatives. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 119, n. 21, p. e26000, 5 nov. 2019.

HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. The crystallographic information file (CIF) : a new standard archive file for crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 47, p.

655–685, 1991.

HARKER, D.; KASPER, J. S. Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. **Acta Crystallographica**, v. 1, n. 2, p. 70–75, 1948.

HERNÁNDEZ-TRUJILLO, J.; BADER, R. F. W. Properties of Atoms in Molecules: Atoms Forming Molecules. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 8, p. 1779–1794, 1 mar. 2000.

HINDE, R. J. Quantum Chemistry, 5th Edition (by Ira N. Levine). **Journal of Chemical Education**, v. 77, n. 12, p. 1564, 1 dez. 2000.

HIRSHFELD, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. **Theoretica chimica acta**, v. 44, n. 2, p. 129–138, 1977.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev.**, v. 136, n. 3B, p. B864--B871, nov. 1964.

HU, Y.-Q. et al. 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 141, p. 335–345, dez. 2017.

HUANG, R.-W. et al. Hypersensitive dual-function luminescence switching of a silver-chalcogenolate cluster-based metal–organic framework. **Nature Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 689–697, 2017.

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

INOKUMA, Y. et al. X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes. **Nature**, v. 495, n. 7442, p. 461–466, mar. 2013.

J. ROUCHAUD O. NEUS, K. C.; BULCKE, R. Dissipation of the triketone mesotrione herbicide in the soil of corn crops grown on different soil types. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 77, n. 1–2, p. 31–40, 2000.

KARLE, J.; HAUPTMAN, H. The phases and magnitudes of the structure factors. **Acta Crystallographica**, v. 3, n. 3, p. 181–187, 1950.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, nov. 1965.

KRAUS, J. M. et al. Second Generation Analogues of the Cancer Drug Clinical Candidate Tipifarnib for Anti-Chagas Disease Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 3887–3898, 27 maio 2010.

KUMAR, V.; RODRIGUE, C.; BRYCE, D. L. Short and Linear Intermolecular Tetrel Bonds to Tin. Cocrystal Engineering with Triphenyltin Chloride. **Crystal Growth & Design**, v. 20, p. 2027–2034, 2020.

LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure determination by X-ray crystallography**. 1977Disponível em: <<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:93480753>>

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical review. B, Condensed matter**, v. 37, n. 2, p. 785–789, jan. 1988.

LINDBERG, P. et al. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. **Medicinal research**

reviews, v. 10, n. 1, p. 1–54, 1990.

LIU, Y. et al. Appropriate description of intermolecular interactions in the methane hydrates: An assessment of DFT methods. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 121–131, 2013.

LÖWDIN, P.-O. Quantum Theory of Many-Particle Systems. III. Extension of the Hartree-Fock Scheme to Include Degenerate Systems and Correlation Effects. **Phys. Rev.**, v. 97, n. 6, p. 1509–1520, mar. 1955.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580–592, 2012.

LUNGU, I.-A. et al. Fluoroquinolones Hybrid Molecules as Promising Antibacterial Agents in the Fight against Antibacterial Resistance. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, ago. 2022.

LUO, Y. et al. Visualizing the Entire Range of Noncovalent Interactions in Nanocrystalline Hybrid Materials Using 3D Electron Diffraction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 144, n. 24, p. 10817–10824, 22 jun. 2022.

MA, X.; ZHAO, Y. Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host-Guest Interactions. **Chemical reviews**, v. 115, n. 15, p. 7794–7839, ago. 2015.

MACRAE, C. F. et al. *Mercury*: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, jun. 2006.

MARTINEZ, M.; MCDERMOTT, P.; WALKER, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. **The Veterinary Journal**, v. 172, n. 1, p. 10–28, 2006.

MARTINS, G. R. et al. Structure-activity relationship study of rutaecarpine analogous active against central nervous system cancer. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 12, p. 2183–2190, 2012.

MATTA, C. F.; HUANG, L.; MASSA, L. Characterization of a trihydrogen bond on the basis of the topology of the electron density. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 45, p. 12451–12458, 2011.

MAZZEO, P. et al. Mechanochemical Preparation of Dipyridyl-Naphthalenediimide Cocrystals: Relative Role of Halogen-Bond and π - π Interactions. **Crystal Growth & Design**, v. XXXX, 1 set. 2021.

MCCURDY, C. R. Development of Opioid Receptor Ligands. In: **Analogue-based Drug Discovery**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2006. p. 259–276.

MICHELINI, L. J. ET AL. Synthesis, Characterization and Conformational Analysis of Two Novel 4(1H)-Quinolinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society [online]**, v. 31, n. 1, p. 66–78, 2020.

MICHELSON, A. A. The relative motion of the Earth and of the luminiferous ether. **American Journal of Science**, v. s3-22, p. 120–129, 1881.

MORALES-TOYO, M. et al. Polymorphs of 2-[2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetic acid (Diclofenac): Differences from crystallography, Hirshfeld surface, QTAIM and NCIPlots. **Chemical Physics**, v. 544, p. 111119, 2021.

MÜLLER, P. **ISHELXL** (P. Müller et al., Eds.) **Crystal Structure Refinement: A**

Crystallographer's Guide to SHELXL Oxford University Press, , 13 jul. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198570769.003.0001>>

MULLIKEN, R. S. Structures of Complexes Formed by Halogen Molecules with Aromatic and with Oxygenated Solvents1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 1, p. 600–608, 1 jan. 1950.

MURRAY, J. S.; POLITZER, P. The electrostatic potential: An overview. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 2, p. 153–163, 2011.

NESPOLO, M. **Fundamentals of Crystallography**, 3rd edition. By C. Giacovazzo, H. L. Monaco, G. Artioli, D. Viterbo, M. Milaneso, G. Ferraris, G. Gilli, P. Gilli, G. Zanotti and M. Catti. Edited by C. Giacovazzo. IUCr Texts on Crystallography No. 15, IUCr/Oxford U. **Acta Crystallographica Section A**, v. 67, n. 6, p. 561–563, nov. 2011.

O'BRIEN, N. J. et al. Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 14, p. 3781–3790, 2014.

PARR, R. G. **Density Functional Theory of Atoms and Molecules BT - Horizons of Quantum Chemistry**. (K. Fukui, B. Pullman, Eds.) Dordrecht: Springer Netherlands, 1980

PIELA, L. (ED.). Chapter 1 - THE MAGIC OF QUANTUM MECHANICS. In: **Ideas of Quantum Chemistry**. Amsterdam: Elsevier, 2007. p. 1–54.

POLITZER, P.; LAURENCE, P. R.; JAYASURIYA, K. Molecular electrostatic potentials: An effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. **Environmental Health Perspectives**, v. VOL. 61, p. 191–202, set. 1985.

POLITZER, P.; MURRAY, J. S.; CLARK, T. σ -Hole bonding: a physical interpretation. **Topics in current chemistry**, v. 358, p. 19–42, 2015.

PEPELIER, P. L. A. Quantum Molecular Similarity. 1. BCP Space. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 103, n. 15, p. 2883–2890, 1 abr. 1999.

REDINHA, J. S. et al. Crystallization: From the Conformer to the Crystal. In: FERREIRA, S. O. (Ed.). **Advanced Topics on Crystal Growth**. Rijeka: IntechOpen, 2013.

RICHARD P; WELTON, T.; HUNT, P. A. Competitive pi interactions and hydrogen bonding within imidazolium ionic liquids. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 16, n. 7, p. 3238–3253, 2014.

ROSOKHA, S. V; STERN, C. L.; RITZERT, J. T. Experimental and Computational Probes of the Nature of Halogen Bonding: Complexes of Bromine-Containing Molecules with Bromide Anions. **Chemistry – A European Journal**, v. 19, n. 27, p. 8774–8788, 1 jul. 2013.

SALLUM, L. O. et al. Effect of the Methanol Molecule on the Stabilization of C18H18O4 Crystal: Combined Theoretical and Structural Investigation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 43, p. 10048–10056, 30 out. 2014.

SAVANUR, H. M. et al. Synthesis and Molecular Modeling Studies of Coumarin- and 1-Aza-Coumarin-Linked Miconazole Analogues and Their Antifungal Activity. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 33, p. 9648–9653, 7 set. 2018.

SAYRE, D. The squaring method: a new method for phase determination. **Acta Crystallographica**, v. 5, n. 1, p. 60–65, jan. 1952.

SCHENTAG, J. J. Clinical Pharmacology of the Fluoroquinolones: Studies in Human Dynamic/Kinetic Models. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. Supplement_2, p. S40–S44, 2000.

SCHRÖDINGER, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. **Phys. Rev.**, v. 28, n. 6, p. 1049–1070, 1926.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

SPACKMAN, P. R. et al. CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. **Journal of Applied Crystallography**, v. 54, n. 3, p. 1006–1011, jun. 2021.

SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program *PLATON*. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, n. 1, p. 7–13, 2003.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D**, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009.

SZABÓ, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry : introduction to advanced electronic structure theory**. 1982

SZATYLOWICZ, H. et al. Effect of Intra- and Intermolecular Interactions on the Properties of para-Substituted Nitrobenzene Derivatives. **Crystals**, v. 6, n. 3, 2016.

TAKEZAWA, H.; SHITOZAWA, K.; FUJITA, M. Enhanced reactivity of twisted amides inside a molecular cage. **Nature chemistry**, v. 12, n. 6, p. 574–578, jun. 2020.

TARANNAM, N.; SHUKLA, R.; KOZUCH, S. Yet another perspective on hole interactions. **Physical chemistry chemical physics : PCCP**, v. 23, n. 36, p. 19948–19963, set. 2021.

TAS, D. O.; PAVLOSTATHIS, S. G. Microbial transformation of pentachloronitrobenzene under nitrate reducing conditions. **Biodegradation**, v. 21, p. 691–702, 2010.

TASHIMA, T.; MURATA, H.; KODAMA, H. Design and synthesis of novel and highly-active pan-histone deacetylase (pan-HDAC) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 14, p. 3720–3731, 2014.

TESCH, R. et al. An Unusual Intramolecular Halogen Bond Guides Conformational Selection. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 31, p. 9970–9975, 2018.

THALLADI, V. R. et al. Supramolecular synthons in crystal engineering. Structure simplification{,} synthon robustness and supramolecular retrosynthesis. **Chem. Commun.**, n. 3, p. 401–402, 1996.

THIRMAN, J. et al. Characterizing the interplay of Pauli repulsion{,} electrostatics{,} dispersion and charge transfer in halogen bonding with energy decomposition analysis. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 20, n. 2, p. 905–915, 2018.

THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 23, n. 5, p. 542–548, 1927.

VAZ, W. F. et al. In silico-driven identification and structural analysis of

nitrodihydroquinolinone pesticide candidates with antifungal activity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1226, p. 129326, 2021.

VIEIRA, D. F. et al. A comparative structural analysis of arylsulfonamide chalcones with potential as a biofuel additive. **Journal of Molecular Structure**, v. 1276, p. 134736, 2023.

WANG, C. et al. On The Nature of the Halogen Bond. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 10, n. 9, p. 3726–3737, 9 set. 2014.

WEINHOLD, F. **Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives** *Journal of Computational Chemistry* John Wiley & Sons, Ltd, , jul. 2012.

WHEATON, B. R. Philipp Lenard and the Photoelectric Effect, 1889-1911. **Historical Studies in the Physical Sciences**, v. 9, p. 299–322, 1978.

WILCKEN, R. et al. Principles and applications of halogen bonding in medicinal chemistry and chemical biology. **Journal of medicinal chemistry**, v. 56, n. 4, p. 1363–1388, fev. 2013.

ZAHN, S. et al. Pnicogen Bonds: A New Molecular Linker? **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 22, p. 6034–6038, 2011.

ZARIN, M. K. Z. et al. Synthesis and Modification of Morphine and Codeine, Leading to Diverse Libraries with Improved Pain Relief Properties. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, 2023.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

ANEXO A

Síntese e cristalização dos derivados de dibromonitrobenzeno.

Síntese de 1,2,3-tribromo-5-nitrobenzeno (TBB): uma solução de 2,6-dibromo-4-nitroanilina (1,0 g, 3,38 mmol) em ácido acético 3 ml foi resfriada a 5° C, e adicionado 7 ml de H₂SO₄ sob agitação. Garantindo que a temperatura ainda estivesse abaixo de 5° C, NaNO₂ (0,708 g, 10,26 mmol) foi adicionado em uma única etapa. A reação foi agitada a essa temperatura por 2 horas para obter o sal de diazônio. Uma solução aquosa 17,67 ml de CuBr (4,95 g, 34,54 mmol) e 47% de HBr 17,67 ml foi aquecida a 70° C, e a solução de diazotização previamente preparada adicionada em uma única etapa sob agitação. A mistura foi mantida a 70° C por 1 hora e depois deixada para resfriar durante a noite. A reação foi neutralizada com NaOH e extraída com CH₂Cl₂ (3x30 ml). A solução resultante foi concentrada sob vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia em *flash* (éter de petróleo/CH₂Cl₂ 8/2, R_f = 0,49) para fornecer o cristal (TBB). Os cristais foram obtidos por evaporação lenta em uma solução de metanol/éter etílico (rendimento: 0,952 g, 2,65 mmol, 78%), p.f. 107-109°C. IR (cm⁻¹): 3090, 1583, 1526. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ8,42 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ146,8, 135,8, 127,1, 126,9. EIMS m/z (Int%): 357(34).

Síntese de 1,3-dibromo-2-iodo-5-nitrobenzeno (DBI). Uma solução de 2,6-dibromo-4-nitroanilina (1,0 g, 3,38 mmol) em ácido acético 3 ml foi resfriada a 5° C, em um banho de gelo-sal, e ácido sulfúrico concentrado 3 ml foi cuidadosamente adicionado sob agitação. Garantindo que a temperatura ainda estivesse abaixo de 5° C, NaNO₂ (0,242 g, 3,516 mmol) foi adicionado em uma única etapa. A reação foi agitada a essa temperatura por 30 min para formar o sal de diazônio. Uma solução aquosa 10 ml de KI (5,635 g, 33,95 mmol) foi preparada e a solução de diazotização previamente preparada foi adicionada em uma única etapa. A mistura foi então agitada por mais 1h. A reação foi neutralizada com NaOH, extraída com CH₂Cl₂ (3x30 ml) e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/CH₂Cl₂ 4/1, R_f = 0,31) para fornecer (DBI). Os cristais foram obtidos por evaporação lenta de uma solução de acetona/metanol/CH₂Cl₂ (rendimento 1,21 g, 2,98 mmol, 88%). P.f. 142-144° C. IR (cm⁻¹): 3010, 1620, 1516. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ146,1, 132,3, 125,4, 111,2. EIMS m/z (Int%): 405 (42).

Síntese de 1,5-dibromo-6-cloro-3-nitrobenzeno (DBC). Uma solução de 2,6-dibromo-4-nitroanilina (1,0 g, 3,38 mmol) foi resfriada a 5° C, em um banho de gelo-sal, e ácido sulfúrico concentrado 73 ml foi cuidadosamente adicionado sob agitação. Garantindo

que a temperatura ainda estivesse abaixo de 5° C, NaNO₂ (0,7079 g, 10,26 mmol) foi adicionado em uma única etapa. A reação foi agitada a essa temperatura por 2 horas para formar o sal de diazônio. Uma solução aquosa 10 ml de CuCl₂ (5,635 g, 33,95 mmol) foi preparada e concentrado H₂SO₄ 18 ml cuidadosamente adicionado, a solução foi aquecida até 70° C e a solução de diazotização previamente preparada foi adicionada em uma única etapa. A mistura foi então agitada por mais 1h, ao final desse tempo foi deixada esfriando e adicionado 50 ml de água, formando um precipitado, que foi com CH₂Cl₂ (3x30 ml). A reação foi neutralizada com NaOH e concentrado sobre vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (éter de petróleo/CH₂Cl₂ 4/1, R_f = 0,31) para fornecer (DBC). Os cristais foram obtidos por evaporação lenta em uma solução metanol/CH₂Cl₂ (rendimento 0,92 g, 86%). P.f. 89-9° C. IR (cm⁻¹): 3075, 1576, 1525, 1345. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 146,1, 141,9, 127,5, 124,2. EIMS m/z (Int%): 313 (33).

Síntese de 1,3-dibromo-2-fluoro-5-nitrobenzeno (DBF). Uma solução de 2,6-dibromo-4-nitroanilina (1,0 g, 3,38 mmol) foi dissolvida em ácido clorídrico. A solução aquosa de NaOH₂ (3,98 mol, 274,58 mg) foi adicionada a mistura reacional a 0-5° C, agitada por meia hora, seguida pela adição de uma solução aquosa de NaBF₄ (3,98 mmol, 436,96g) para formar o sal fluoroborato de diazônio insolúvel. O sal precipitado foi filtrado, lavado com água, seco sob vácuo para obter o sal de fluoroborato de diazônio de benzeno (3,22 mmol, 1,27 g). O sal obtido foi suspenso em 1-butil-3-metilimidazólio (3,22 mmol, 727,81 mg), agitado e aquecido a 80-85°C por 3-6 h até a completa dediazoniação. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (CH₂Cl₂/ éter de petróleo 4/1, R_f = 0,32) para obter (DBF). Os cristais foram obtidos por evaporação lenta de uma solução de metanol (rendimento: 846,93 mg, 86%). P.f. 60-62 °C, IR (cm⁻¹): 3078, 1570, 1527. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (d J_{H-F} = 5,35 Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 159,9, (d, J_{C-F} = 256,8 Hz), 144,4, 128,3, (d, J_{C-F} = 2 Hz), 110,6 (d, J_{C-F} = 24,5 Hz). EIMS m/z (Int%): 296 (60).

Síntese de 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno (DBH). 2,6-dibromo-4-nitrobenzeno foi adquirido da AK Scientific Company. O composto foi dissolvido em clorofórmio. O material bruto foi purificado por cromatografia (éter de petróleo/CH₂Cl₂ 8/2, R_f = 0,49) e os cristais obtidos pela evaporação lenta do diclorometano. P.f. 102-104° C. IR (cm⁻¹): 3010, 1620, 1516. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, 2H). 8,33 (t, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 149,0, 140,0, 125,6, 123,5. EIMS m/z (Int%): 3279 (45).

Figura 38 (A) - Esquema de síntese resumido dos cristais I, II e III

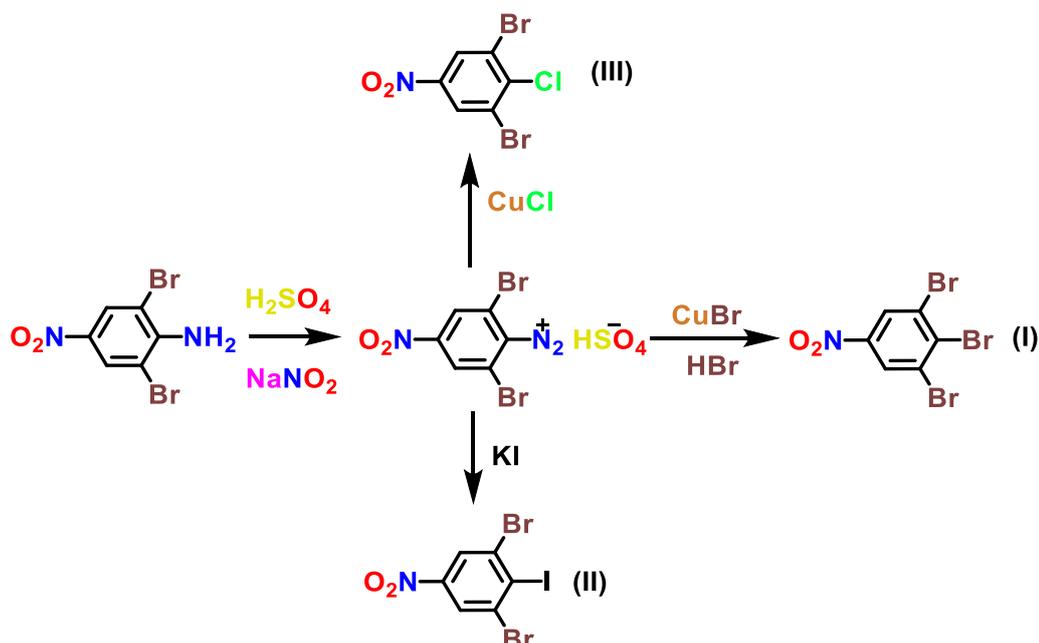
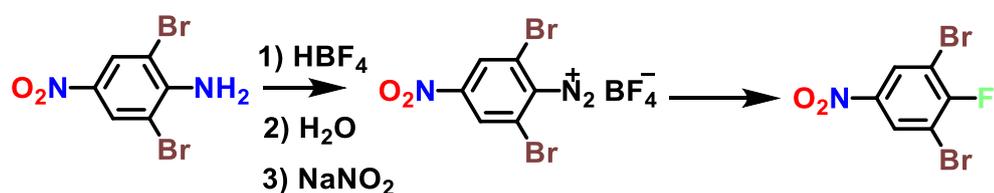


Figura 39 (A) - Esquema de síntese resumido do cristal IV.



ANEXO B

Síntese e cristalização dos derivados de quinolinonas.

O precursor 1 (1,0 mmol) e 4-nitro-benzaldeído (2,0 mmol) ou 4-cloro-benzaldeído (2,0 mmol) foram dissolvidos em 15 ml de etanol básico (56,1 mg de hidróxido de potássio dissolvido) e reagiram a 25°C por 48 horas. A solução foi filtrada e o precipitado foi lavado com 15 ml de etanol. O precipitado foi dissolvido em diclorometano 10 ml e esta solução foi extraída com água. A fase orgânica foi deixada evaporar lentamente, produzindo o produto. Para obter um único cristal para estudo de difração de raios X uma amostra dos compostos foi ainda purificada por recristalização, dissolvendo-se em diclorometano e expondo ao vapor de éter etílico.

(E)-3-(4-nitrobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-di-hidro-1-(fenilsulfonyl)-quinolin-4(1H)-ona (NPQ). Sólido cristalino de cor amarelo-pálido, rendimento de 85.9%, pureza de 98.9%, ponto de fusão 235 – 237 °C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,69 (s, 1H), δ 7,12 – 7,15 (m,

2H), δ 7,25 – 7,29 (m, 2H), δ 7,33 – 7,37 (m, 3H), δ 7,54 – 7,59 (m, 2H), δ 7,61 (ddd, J 1,69 Hz, 7,34 Hz, 8,16 Hz, 1H), δ 7,73 (s, 1H), δ 7,77 (dd, 0,73 Hz, 8,18 Hz, 1H), δ 7,83 (tdd, 0,96 Hz, 1,93 Hz, 7,80 Hz, 1H), δ 7,91 (dd, J 1,43 Hz, 7,73 Hz, 1H), δ 8,15 – 8,17 (m, 1H), δ 8,22 (t, J 2,55 Hz, 1H), δ 8,29 – 8,32 (m, 2H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,2, 122,2, 124,1, 124,5, 127,2, 127,8, 128,0, 128,3, 128,4, 129,2, 130,4, 130,4, 132,4, 133,4, 133,8, 135,5, 137,0, 138,2, 138,5, 139,1, 139,3, 148,4, 148,8, 181,4; IR 1682 (m), 1599 (m), 1475 (w), 1345 (s), 1301 (m), 1240 (m); HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}$ 564,0841, encontrado 564,0804.

(E)-3-(4-chlorobenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-di-hidro-1-(fenilsulfonil)-quinolin-4(1H)-ona (CPQ). Sólido amorfo de cor amarelo-pálido rendimento de 73.1%, pureza de 99.1%, ponto de fusão 207 – 210 °C. RMN de ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,72 (s, 1H), δ 7,10 – 7,13 (m, 2H), δ 7,13 – 7,16 (m, 2H), δ 7,21 – 7,25 (m, 2H), δ 7,32 (dt, J 1,05 Hz, 7,59 Hz, 1H), δ 7,41 – 7,43 (m, 2H), δ 7,49 – 7,54 (m, 2H), δ 7,57 (ddd, J 1,66 Hz, 7,41 Hz, 8,11 Hz, 1H), δ 7,65 (s, 1H), δ 7,76 (dd, J 0,63 Hz, 8,18 Hz, 1H), δ 7,81 (tdd, J 0,95 Hz, 1,90 Hz, 7,85 Hz, 1H), δ 7,89 (dd, J 1,60 Hz, 7,85 Hz, 1H), δ 8,11 – 8,14 (m, 1H), δ 8,24 (t, J 2,53 Hz, 1H); RMN de ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 59,3, 122,4, 123,8, 127,3, 127,8, 128,1, 128,2, 128,3, 129,1, 129,7, 129,7, 130,2, 131,2, 131,7, 133,5, 133,6, 135,1, 137,0, 137,1, 138,4, 139,5, 140,1, 148,8, 181,7; IR 1674 (m), 1605 (m), 1478 (w), 1348 (s), 1302 (m), 1238 (m); HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ 531,0781, encontrado 531,0619.

Figura 40 (B) - Esquema simplificado de síntese das chalconas-quinolinonas.

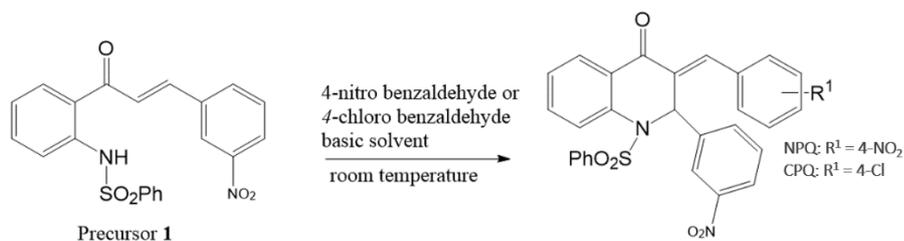


Figura 43 (B) - Espectro de massa de alta resolução do composto NPQ.

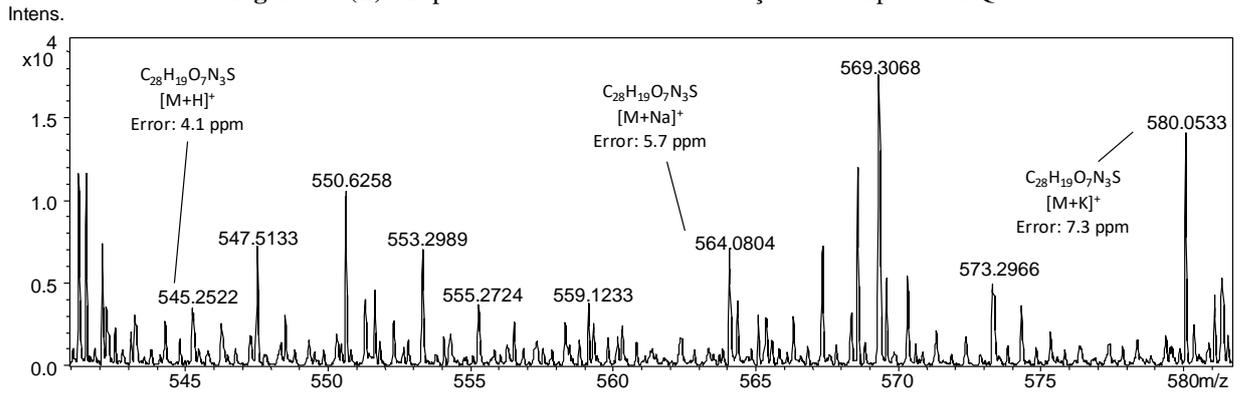


Figura 44 (B) - Espectro de RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) do composto CPQ.

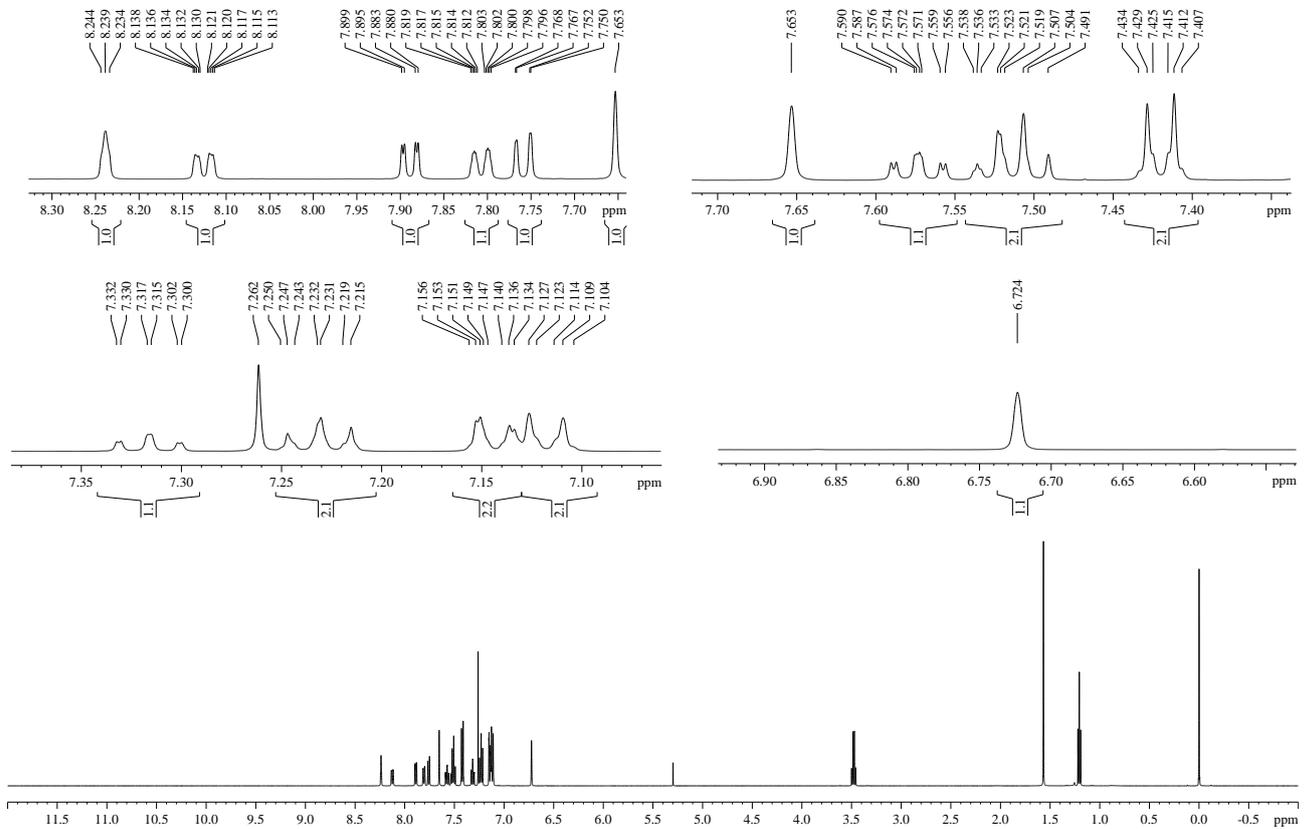


Figura 45 (B) - Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do composto CPQ.

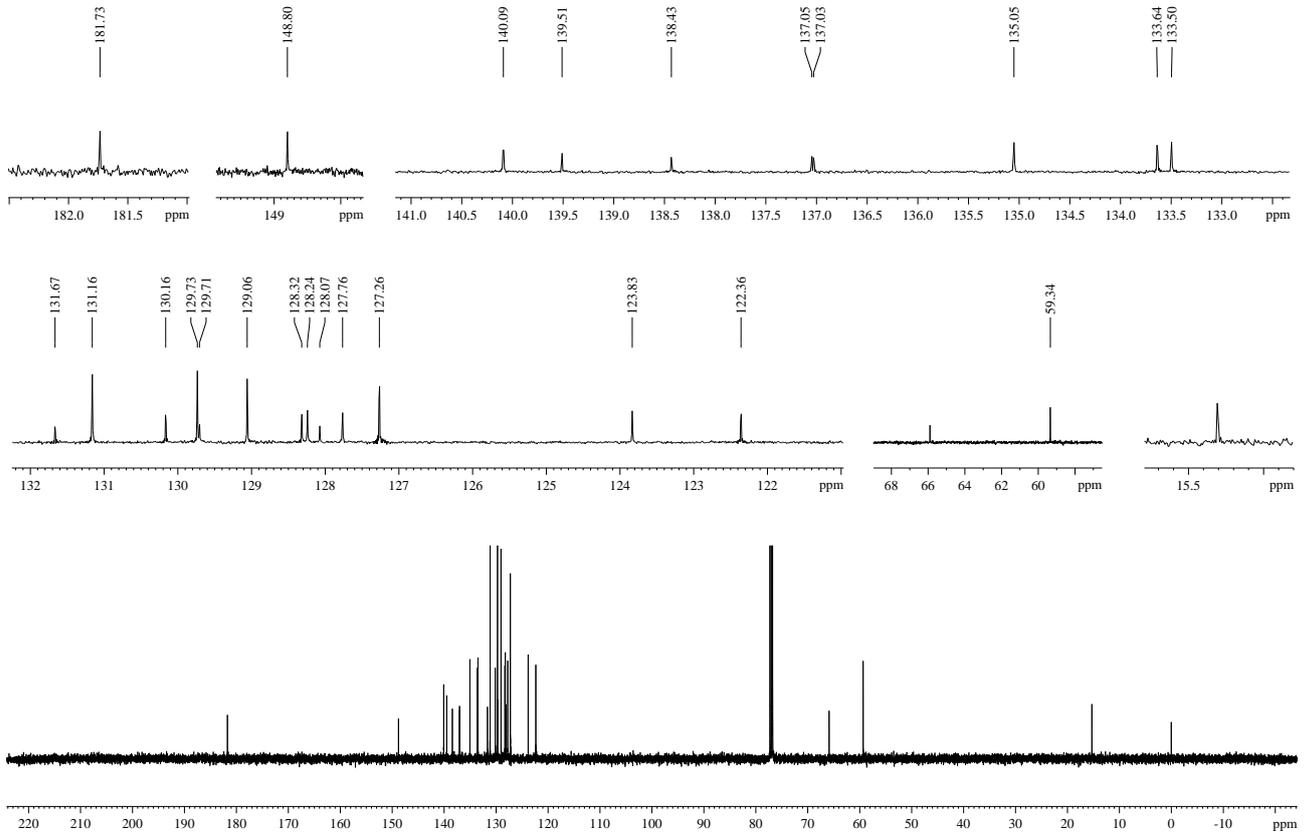


Figura 46 (B) - Espectro de massa de alta resolução do composto CPQ.

