

Alfredo Henrique Duarte Lopez

**ESTUDO TEÓRICO SOBRE O EFEITO DE  
SUBSTITUINTES NA ESTRUTURA ELETRÔNICA DE  
SUPERMOLÉCULAS COM MÚLTIPLAS LIGAÇÕES DE  
HIDROGÊNIO INTERMOLECULARES**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de Mestre em  
Físico-química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Finoto  
Caramori.

Florianópolis  
2013



Alfredo Henrique Duarte Lopez

**ESTUDO TEÓRICO SOBRE O EFEITO DE  
SUBSTITUINTES NA ESTRUTURA ELETRÔNICA DE  
SUPERMOLÉCULAS COM MÚLTIPLAS LIGAÇÕES DE  
HIDROGÊNIO INTERMOLECULARES**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Físico-química e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 20 de fevereiro de 2012.

---

Prof. Dr. Almir Spinelli  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Antônio Carlos Joussef  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Carlos Renato Rambo  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Universidade Federal de Santa Catarina



Dedico este trabalho inteiramente, com todo afeto e gratidão, à minha mãe Norma.



## AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, por todo sentimento fiel de estima. À minha mãe, *Norma*, dona de toda minha admiração e ao meu padraсто *Amelino*, por toda motivação.

Ao meu irmão Rodrigo, à minha tia Shirlei, à minha vó Elódia, pela disposição e carinho em contribuir para minha formação, pela motivação e apoio.

Ao Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori, pela orientação, paciência, por todo conhecimento transmitido e pela participação na minha formação.

Aos amigos: Leone, David, Karla, Franciane, Patrícia, Daniel, Caio e Rafael pela amizade, pelos momentos de convivência.

Ao CNPq pelo apoio financeiro (processo: 131012/2011-8) e pela competência.

À Universidade pública, gratuita e de qualidade e a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.



“Far better it is to dare mighty things, to win glorious triumphs even though checkered by failure, than to rank with those poor spirits who neither enjoy nor suffer much because they live in the gray twilight that knows neither victory nor defeat.”

**(Theodore Roosevelt, 1858 - 1919)**



## RESUMO

Sistemas que se conectam através de múltiplas ligações de hidrogênio, LHs, são a pedra angular dos processos de reconhecimento molecular em biologia e estão cada vez mais sendo empregados em química supramolecular, especificamente em processos de auto-montagem molecular. Neste cenário, optou-se por conduzir uma investigação dos efeitos causados por diferentes substituintes na estrutura eletrônica e, conseqüentemente, na magnitude das LHs intermoleculares em sistemas tipo AAA-DDD. Os efeitos dos substituintes foram investigados empregando-se duas análises topológicas, a Função de Localização de Elétrons e a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (ELF e QTAIM, respectivamente), e duas análises energéticas, uma baseada na decomposição da energia de interação intermolecular, Su-Li EDA, e a outra no formalismo dos Orbitais Naturais de Ligação, NBO, além da observação das variações em parâmetros geométricos das LHs ocasionados pela substituição. Os resultados baseados em descritores locais de LH (geometria, QTAIM e ELF) indicam que a presença de substituintes com grande poder retirador de elétrons aumenta o grau de covalência das interações intermoleculares nos sistemas analisados, enquanto que substituintes doadores de elétrons tendem a diminuí-lo. A força das LHs intermoleculares mostrou-se dependente tanto da natureza quanto da posição do grupo substituinte. Os resultados da análise da decomposição da energia, Su-Li EDA, reforçam essas evidências e fornecem ainda um perfil quantitativo da influência dos diferentes grupos substituintes e da posição de substituição nas energia de interação intermolecular. Foi constatado que, para os sistemas em estudo, a influência dos substituintes na força das LHs é apenas moderado.

**Palavras-chave:** Ligações de hidrogênio múltiplas, QTAIM, ELF, CVBI, NBO, Su-Li EDA.



## ABSTRACT

Systems that connect via multiple hydrogen bonds are the cornerstone of molecular recognition processes in biology and are increasingly being employed in supramolecular chemistry, specifically in processes of molecular self-assembly. In this scenario, it was decided to carry out an investigation of the effects caused by different substituents on the electronic structure and thus on the magnitude of the intermolecular hydrogen bonds in AAA-DDD systems. The effects of substituents were investigated by employing two topological analyses, the Electron Localization Function of and Quantum Theory of Atoms in Molecules (ELF and QTAIM, respectively), and two energetic analyses, one based on the decomposition of intermolecular interaction energy, Su-Li EDA, and the other on the formalism of Natural Bonding Orbitals, NBO. The evaluation of variations in geometric parameters of hydrogen bonds caused by the substitution was also performed. The results based on hydrogen bond local descriptors (geometry, QTAIM and ELF) indicate that the presence of electron withdrawing substituents increases the degree of covalency of the intermolecular interactions for the analyzed systems, while electron donating substituents tend to decrease it. The strength of the intermolecular hydrogen bonds proved to be dependent on both nature and the position of the substituent group. The results of the energy decomposition analysis, Su-Li EDA, reinforce these evidences and also provide a quantitative profile of the influence of different substituents and the position of substitution on intermolecular interaction energy. It was found that for the systems under study, the influence of substituents on the strength of hydrogen bonds is only moderate.

**Keywords:** multiple hydrogen bonds, QTAIM, ELF, CVBI, NBO, Su-Li EDA.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1: Dímero desenvolvido por Bajpai e colaboradores<sup>29</sup> que polimeriza através de LHs de forma espontânea e ordenada, criando sítios com as mais diversas aplicabilidades.....5
- Figura 1.2: Exemplos de es de LHs triplas e suas constantes de associação em diferentes solventes. Diferentes permutações de complexos com LHs triplas: ADA-DAD, ADD-DAA, AAA-DDD e AAA-DDD+. As setas indicam as interações eletrostáticas secundárias (pretas, atrativas; vermelhas, repulsivas). Adaptado com permissão de Macmillan Publishers Ltd: [Nature Chemistry],<sup>23</sup> copyright (2011).....6
- Figura 1.3: Estrutura molecular do sistema analisado sem substituições (1): uma molécula de 2,6-diamino-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarbaldeído (módulo DDD) interagindo com uma molécula de pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina (módulo AAA) através de três LHs.....8
- Figura 4.1: (a) Estrutura molecular da morfina com uma indicação da região mostrada com relevo em (b). (b) Representação em relevo do mapa de densidade eletrônica no plano do anel aromático mostrando as regiões de máximo nas posições dos núcleos de carbono e oxigênio e os picos muito menores nas posições dos núcleos de hidrogênio. Fonte: Matta e Boyd.<sup>72</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. Reproduzido com permissão.....18
- Figura 4.2: A densidade eletrônica (esquerda) e o campo de vetor gradiente (direita) da densidade no plano molecular do BF<sub>3</sub>. As setas azuis conectando os núcleos traçam o caminho de ligação. As linhas magentas delimitando as bacias atômicas traçam a interseção das superfícies de fluxo-zero com o plano. Os pequenos círculos dispostos nos três caminhos de ligação representam os pontos críticos de ligação (BCP - sigla em inglês). Fonte: Matta e Boyd.<sup>72</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. Reproduzido com permissão.....20
- Figura 4.3: Representação dos pontos críticos de ligação (pequenas esferas vermelhas). Os três pontos críticos localizados na região intermolecular são os referentes às LHs (H...A BCP).....21
- Figura 4.4: Domínios de localização de  $\eta(r)$  da molécula de amônia. O

código de cores utilizados para os domínios de localização são: caroço (rosa); valência monossináptica (dourado); valência dissináptica protonada (azul).....23

Figura 4.5: Domínios de localização de  $\eta(r)$  para o sistema modelo não substituído. O código de cores utilizados para os domínios de localização são: caroço (laranja); valência monossináptica (azul); valência dissináptica protonada (turquesa); valência dissináptica (verde).  
.....23

Figura 4.6: Valores de ELF apresentados entre a bacia de caroço do doador de LH, C(D), e o do aceitador, C(A). A diferença entre os valores de ELF apresentados em  $r_{CV}$  e  $r_{DHA}$  constitui o índice de bifurcação caroço-valência.....25

Figura 4.7: Representação gráfica dos orbitais naturais ligantes envolvidos nas LHs intermoleculares apresentadas nos sistemas analisados. a) Pares isolados dos átomos de nitrogênio do módulo AAA, LP(N) b) Orbitais antiligantes N-H,  $\sigma^*N-H$  do módulo DDD. c) Sobreposição dos orbitais naturais representados em a) e b).....26

Figura 4.8: Estabilização energética gerada a partir da interação entre um orbital ligante ocupado,  $\sigma_i$ , e um orbital antiligante desocupado,  $\sigma^*_j$ , correspondendo a eq. 4.25.....27

Figura 4.9: Supermolécula formada entre os módulos DDD (fragmento 1) e AAA (fragmento 2).....30

Figura 5.1: Representação esquemática das substituições com os grupos 1-8 realizadas nas posições A-D.....32

Figura 5.2: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo nitro em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....34

Figura 5.3: Relação entre a distância  $H\cdots A$  (Å) e o ângulo de ligação,  $\angle D-H\cdots A$  (°) nos compostos analisados.....37

Figura 5.4: Relação entre a distância  $H\cdots A$  (Å) e a densidade eletrônica no ponto crítico da ligação  $H\cdots A$ ,  $\rho(r)$  (u.a.). Os pontos escuros correspondem às ligações (I) e (III) enquanto que os claros, à ligação

(II), tal como representadas na figura 5.1.....	39
Figura 5.5: Relação entre CVBI e a densidade eletrônica no ponto crítico da LH. Os pontos escuros correspondem às ligações (I) e (III), enquanto que os claros, às ligações (II), tal como representadas na figura 5.1.....	41
Figura 5.6: Estrutura molecular do sistema <b>2A</b> , mostrando os pontos críticos de ligação (pontos vermelhos). Nota-se o ponto crítico de ligação entre o oxigênio do substituinte e o hidrogênio do módulo DDD, evidenciando a formação de uma LH bifurcada.....	42
Figura 5.7: Relação entre a média das densidades eletrônicas das três LHs nos BCP's de cada sistema ( <b>2A-2D</b> ) com as respectivas componentes energéticas de troca e polarização obtidas através da Su-Li EDA.....	45
Figura 5.8: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos <b>2A-2D</b> em relação ao composto não substituído ( <b>1</b> ).....	46
Figura 5.9: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo ciano em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....	47
Figura 5.10: relação entre os valores de densidade eletrônica no BCP, $\rho(r)$ , e do laplaciano da densidade, $\nabla^2\rho(r)$ (pontos pretos) e entre os valores de densidade eletrônica no BCP, $\rho(r)$ , e a energia estimada da LH $E_{in}(\nabla^2\rho(r))$ (pontos vermelhos).....	51
Figura 5.11: Relação entre a média das densidade eletrônicas das três LHs nos BCP's de cada sistema ( <b>3A-3D</b> ) com as respectivas componentes energéticas de troca e polarização obtidas através da Su-Li EDA. ....	54
Figura 5.12: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos <b>3A-3D</b> em relação ao composto não substituído ( <b>1</b> ).....	55
Figura 5.13: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de flúor em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....	56
Figura 5.14: relação entre o índice local CVBI e os demais parâmetros locais analisados com seus respectivos coeficientes de regressão linear, $R^2$ : $\rho(r)$ (pontos amarelos), $R^2=0,9833$ ; $\nabla^2\rho(r)$ (pontos verdes),	

$R^2=0,9408$ ;  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r)$  (pontos vermelhos),  $R^2=0,9524$ ;  $\Delta E^2$  (pontos pretos),  $R^2=0,9944$ ;  $F(i, j)$  (pontos azuis),  $R^2=0,9904$ .....59

Figura 5.15: a) e b) representam os orbitais naturais envolvidos na formação da LH (I): LP(N) e  $\sigma^*$  N-H, respectivamente. c) representa o recobrimento desses orbitais formando a ligação em questão.....61

Figura 5.16: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **4A-4D** em relação ao composto não substituído (**1**).....63

Figura 5.17: a) efeito mesomérico de doação de elétrons  $\pi$  do par de elétrons isolados do átomo flúor (orbital p), LP(F(p)) para o orbital  $\pi^*$  (C-C). b) efeito indutivo de transferência de elétrons  $\sigma$  do orbital  $\sigma$  (C-C) para o orbital  $\sigma^*$  (C-F) com suas respectivas energias de interação de segunda-ordem no sistema **4D**.....64

Figura 5.18: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de cloro em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....65

Figura 5.19: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **5A-5D** em relação ao composto não substituído (**1**).....70

Figura 5.20: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de bromo em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....71

Figura 5.21: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **6A-6D** em relação ao composto não substituído (**1**).....77

Figura 5.22: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo metoxi em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....78

Figura 5.23: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **7A-7D** em relação ao composto não substituído (**1**).....84

Figura 5.24: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo amino em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.....85

Figura 5.25: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **8A-8D** em relação ao composto não substituído (**1**).....91

Figura 5.26: Representação esquemática dos módulos AAA-DDD com as designações para os sistemas, LHs e anéis aromáticos do módulo AAA. ....	92
Figura 6.1: Representação esquemática das substituições com os grupos 1-8 realizadas nas posições A-D.....	97
Figura 6.2: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição A com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.....	98
Figura 6.3: Relação entre distância de ligação H...A (Å) e ângulo de ligação D-H...A (°) para as ligações (I)-(III) dos sistemas <b>2A-8A</b> . R <sup>2</sup> =0,1532.....	101
Figura 6.4: Mapas topológicos do potencial eletrostático dos sistemas 1 (a), <b>2A</b> (b) e <b>8A</b> (c).....	102
Figura 6.5: Estrutura molecular do sistema <b>2A</b> , apresentando as habituais LHs intermoleculares (I-III) e uma quarta LH formada agora entre o substituinte NO <sub>2</sub> e o módulo DDD, uma LH bifurcada.....	104
Figura 6.6: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos <b>2A-8A</b> em relação ao composto não substituído ( <b>1</b> ).....	108
Figura 6.7: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição B com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.....	109
Figura 6.8: Relação entre a distância H...A (Å) e o ângulo de ligação, ∠ D-H...A (°) nos compostos <b>2B-8B</b> .....	110
Figura 6.9: Relação entre o CVBI e os demais descritores locais da força das LHs (I)-(III) dos sistemas <b>2B-8B</b> e seus respectivos coeficientes de regressão linear.....	112
Figura 6.10: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos <b>2B-8B</b> em relação ao composto não substituído ( <b>1</b> ).....	116
Figura 6.11: Relação entre as componentes de troca e repulsão fornecidas pelo método Su-Li EDA para todos os sistemas analisados. R <sup>2</sup> =0,9988.....	117

Figura 6.12: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição C com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.....118

Figura 6.13: Relação entre as distâncias das ligações H...A e os ângulos de ligação D-H...A dos sistemas **2C-8C**. .....121

Figura 6.14: a) efeito indutivo de transferência de elétrons  $\sigma$  do orbital  $\sigma$  (C-C) para o orbital  $\sigma^*$  (C-O); b) efeito mesomérico de doação de elétrons  $\pi$  do par de elétrons isolados do átomo oxigênio (orbital p), LP(O<sub>p</sub>) para o orbital  $\pi^*$  (C-C) com suas respectivas energias de interação de segunda-ordem no sistema **7C**.....126

Figura 6.15: Relação entre a média dos CVBI's das ligações (I)-(III) dos sistemas **2C-8C** e as respectivas componentes energéticas de troca e repulsão fornecidas pela Su-Li EDA.....128

Figura 6.16: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2C-8C** em relação ao composto não substituído (**1**).....129

Figura 6.17: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição D com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.....130

Figura 6.18: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2D-8D** em relação ao composto não substituído (**1**).....137

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....35

Tabela 5.2: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....43

Tabela 5.3: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....49

Tabela 5.4: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....52

Tabela 5.5: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação

H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  (10<sup>-2</sup> u.a.)).....57

Tabela 5.6: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....62

Tabela 5.7: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  (10<sup>-2</sup> u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  (10<sup>-2</sup> u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  (10<sup>-2</sup> u.a.)).....66

Tabela 5.8: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....69

Tabela 5.9: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  (10<sup>-2</sup> u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  (10<sup>-2</sup> u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  (10<sup>-2</sup> u.a.)).....73

Tabela 5.10: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....76

Tabela 5.11: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>)), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....79

Tabela 5.12: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....82

Tabela 5.13: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>)), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....86

Tabela 5.14: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.....90

Tabela 5.15: Parâmetros indicadores do grau de covalência das LHs

baseados em ELF (CVBI ( $10^{-2}$ )) e NBO ( $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ )) e índice de aromaticidade HOMA.....93

Tabela 6.1: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.))..... 100

Tabela 6.2: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol $^{-1}$ .....106

Tabela 6.3: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.))..... 111

Tabela 6.4: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol $^{-1}$ ..... 115

Tabela 6.5: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$

( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação  $H\cdots A$  e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ ), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....119

Tabela 6.6: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol $^{-1}$ .....127

Tabela 6.7: Parâmetros geométricos (distância da ligação  $H\cdots A$  (Å); e ângulo de ligação  $D-H\cdots A$  (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação  $H\cdots A$  e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ ), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).....131

Tabela 6.8: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol $^{-1}$ .....135



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	Módulo que contém os três grupos aceitadores de ligações de hidrogênio
BCP	Bond critical point
BSSE	Basis set superposition error
CVBI	Core-valence bifurcation index
DDD	Módulo que contém os três grupos doadores de ligações de hidrogênio
DFT	Density-functional theory
ELF	Electron localizations function
EN	Bond alternation term of HOMA
GEO	Bond elongation term of HOMA
HF	Hartree-Fock
HOMA	Harmonic oscillator model of aromaticity
LH	Ligações de hidrogênio
MP2	Second-order Møller-Plesset perturbation theory
NBO	Natural bonding orbital
QTAIM	Quantum theory of atoms in molecules
u.a.	Unidades atômicas



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	10
4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	11
5. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS SUBSTITUINTES:	
PARTE 1.....	32
5.1 SUBSTITUINTE NITRO.....	33
5.1.1 Análise geométrica.....	33
5.1.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	37
5.1.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	42
5.2 SUBSTITUINTE CIANO.....	46
5.2.1 Análise geométrica.....	46
5.2.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	48
5.2.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	52
5.3 SUBSTITUINTE FLÚOR.....	56
5.3.1 Análise geométrica.....	57
5.3.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	58
5.3.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	61
5.4 SUBSTITUINTE CLORO.....	64
5.4.1 Análise geométrica.....	65
5.4.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	67
5.4.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	69
5.5 SUBSTITUINTE BROMO.....	71
5.5.1 Análise geométrica.....	72
5.5.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	72
5.5.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	75
5.6 SUBSTITUINTE METOXI.....	77
5.6.1 Análise geométrica.....	78
5.6.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.....	80

5.6.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	82
5.7	SUBSTITUINTE AMINO.....	84
5.7.1	Análise geométrica.....	84
5.7.2	Análises QTAIM, ELF e NBO.....	87
5.7.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	89
5.8	AVALIAÇÃO DA MODIFICAÇÃO NA AROMATICIDADE DOS ANÉIS DO MÓDULO AAA.....	91
5.9	CONCLUSÕES.....	94
<b>6.</b>	<b>AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS SUBSTITUINTES:</b>	
<b>PARTE 2.....</b>		<b>96</b>
6.1	SUBSTITUIÇÃO EM A.....	97
6.1.1	Análise geométrica.....	99
6.1.2	Análises QTAIM, ELF e NBO.....	101
6.1.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA .....	106
6.2	SUBSTITUIÇÃO EM B.....	108
6.2.1	Análise geométrica.....	110
6.2.2	Análises QTAIM, ELF e NBO.....	111
6.2.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA .....	114
6.3	SUBSTITUIÇÃO EM C.....	117
6.3.1	Análise geométrica.....	117
6.3.2	Análises QTAIM, ELF e NBO.....	121
6.3.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	126
6.4	SUBSTITUIÇÃO EM D.....	129
6.4.1	Análise geométrica.....	129
6.4.2	Análises QTAIM, ELF e NBO.....	132
6.4.3	Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA.....	135
6.5	CONCLUSÕES.....	137
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>139</b>
<b>8.</b>	<b>NOTAS E REFERÊNCIAS.....</b>	<b>141</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Jean-Marie Lehn<sup>1</sup> definiu a química supramolecular como a “química além da molécula”, reconhecendo o papel crucial das interações intermoleculares nos processos biológicos. Neste cenário, devido às suas propriedades físico-químicas peculiares, as ligações de hidrogênio (LHs) intermoleculares desempenham um papel de grande destaque. Por apresentarem flexibilidade, comportamento dinâmico, direcionalidade, seletividade e reversibilidade,<sup>2</sup> as LHs desempenham papel fundamental em muitos processos, tais como: manutenção e auto-organização de proteínas e carboidratos, catálise enzimática,<sup>3</sup> engenharia de cristais<sup>4,5</sup> e reações de transferência de prótons,<sup>6</sup> além de muitos outros processos biológicos.<sup>7</sup>

A curiosidade e a imensa aplicabilidade das LHs instigam a investigação desse fenômeno pelos mais diversos ramos da ciência há mais de oito décadas, o que pode ser verificado nas mais de 80 mil obras publicadas até hoje sobre o assunto.<sup>8</sup> No entanto, ainda há muitas lacunas a serem preenchidas até que se tenha a elucidação das peculiaridades dessas interações. Um exemplo são os efeitos de longa distância ocasionados por cargas e/ou substituintes em sistemas com múltiplas LHs, cujo entendimento é imprescindível para o avanço da química supramolecular e cuja previsão ainda constitui um grande desafio dada sua multidimensionalidade. No presente trabalho, buscou-se esclarecer alguns aspectos relacionados a esses efeitos, mais especificamente, às consequências das substituições nas LHs de sistemas com arranjos de LHs múltiplas.

Na literatura atual é possível encontrar inúmeras definições para LH. Linus Pauling,<sup>9</sup> que foi um dos primeiros a formular uma, estabeleceu que *"sob certas condições um átomo de hidrogênio é atraído por forças bastante fortes por dois átomos, em vez de apenas um, atuando como um elo entre eles"*. Atualmente, considera-se bastante razoável a definição estabelecida por Pimentel e McClellan,<sup>10</sup> que postulam: *"uma LH existe entre um grupo funcional A-H e um átomo ou grupo de átomos B na mesma ou em uma molécula diferente quando existe a evidência de formação de ligação (associação ou quelação) e essa nova ligação entre A-H e B especificamente envolve o hidrogênio já ligado a A. A e B são usualmente átomos bastante eletronegativos: flúor,*

*oxigênio e nitrogênio.*” Um refinamento dessa última definição é ainda proposto por Steiner e Saenger,<sup>11</sup> que consideram a LH uma interação coesiva D-H...A, na qual H é positivamente carregado, A possui uma carga total ou parcialmente negativa e D apresenta uma carga mais negativa que H. Há ainda as definições baseadas em parâmetros topológicos como as postuladas por Popelier<sup>12</sup> e também outras baseadas em parâmetros puramente energéticos, porém deve ser ressaltado que todas essas definições são bastante gerais e flexíveis, pois atualmente não existe uma única definição que englobe toda a variabilidade e complexidade química observada no fenômeno LH, tal como salientado por Steiner.<sup>13</sup>

As LHs são comumente representadas, conforme mostrado anteriormente, como uma interação D-H...A, na qual o grupo D-H é denominado “*doador de LH*” enquanto que A é denominado “*aceitador da LH*”. Do ponto de vista fenomenológico, numa visão mais simplista, a LH é originada quando o átomo D, geralmente mais eletronegativo que H, atrai os elétrons da nuvem eletrônica do átomo de hidrogênio, que passa a apresentar uma carga parcial positiva e por consequência atrai os pares de elétrons isolados do aceitador, formando a LH - trata-se do modelo proposto por Linus Pauling, que pensava que a LH tinha uma natureza puramente eletrostática<sup>9</sup> (o que, de fato não se trata de um equívoco) e que a presença de doadores e aceitadores de ligação altamente eletronegativos era imprescindível. No entanto, veremos posteriormente que contribuições por forças de dispersão e efeitos de deslocalização eletrônica podem desempenhar funções muito importantes em alguns tipos de LH.<sup>14</sup>

As LHs cobrem uma ampla e contínua escala de energia de interação que vai de -0,5 kcal.mol<sup>-1</sup> até cerca de -40 kcal.mol<sup>-1</sup>. Essa faixa de força de interação situa-se convencionalmente entre as interação de van der Waals e as ligações covalentes. Desiraju e Steiner<sup>15</sup> classificam as LHs com relação a sua força entre muito forte (entre -40 e -15 kcal.mol<sup>-1</sup>), forte (entre -15 e -4 kcal.mol<sup>-1</sup> e fraca (>-4 kcal.mol<sup>-1</sup>) e apresentam ainda parâmetros geométricos, classes de átomos e grupos químicos que compõem cada uma das modalidades, o que possibilita uma classificação bastante clara da classe de ligações que compõe o sistema de estudo.

As LHs consideradas fortes, segundo a classificação dos autores

supracitados,<sup>15</sup> estão presentes na maioria das moléculas biológicas como proteínas e ácidos nucleicos, são geralmente intermoleculares e se caracterizam pela predominância do caráter eletrostático, embora as energias de dispersão e interação-orbital também apresentem significativa contribuição para a energia de interação total<sup>4</sup> – alguns exemplos de LHs fortes são as do tipo O-H...O=C, N-H...N=C. Já as ligações muito fortes geralmente são intramoleculares, com substancial caráter covalente e apresentam distâncias e forças de ligação comparáveis a uma ligação covalente convencional. Exemplos das interações participantes desse grupo são: [F...H...F], [N...H...N]<sup>+</sup> e P-OH...O=P.

LHs fracas formam um grupo a parte.<sup>15</sup> Elas são formadas entre grupos doadores e aceitadores de ligação geralmente pouco eletronegativos (a definição também inclui ligações formadas entre um grupo eletronegativo e outro com eletronegatividade pouco expressiva)<sup>15</sup> e formam um conjunto muito vasto. Parafraseando Desiraju:<sup>15</sup> “*todos os tipos de LHs são diferentes e da mesma forma, todos os tipos de LHs fracas são diferentes.*” Essas diferenças entre as ligações participantes desse grupo se originam nas diferentes contribuições energéticas por dispersão e transferência de carga que os grupos doadores e aceitadores dão para a energia de interação total – em outras palavras, os distintos grupos que podem estar envolvidos nas LHs podem apresentar diferentes cargas, volume, afinidade eletrônica, eletronegatividade, e dependendo da combinação das características dos grupos envolvidos, a LH originada pode ser mais ou menos estável, o que evidencia a íntima relação entre as propriedades da LH com as propriedades dos grupos aceitadores e doadores de ligação bem como a sua multidimensionalidade.

Outra forma bastante comum de classificação das LHs é aquela baseada na 'convencionalidade' dos grupos doadores e aceitadores de LH. Grupos doadores convencionais incluem N-H, O-H, Halogênio-H e até mesmo S-H, enquanto que os grupos aceitadores convencionais são formados por esses mesmos grupos, porém em hibridizações diferentes (átomos de nitrogênio ou oxigênio sp<sup>2</sup>); a interação entre os grupos químicos pertencentes a essas classes forma as LHs convencionais, como as do tipo N-H...N=C ou N-H...O=C. Já o rótulo de LHs não-

convencionais<sup>14,15</sup> (no qual estão incluídas a maioria das LHs fracas)<sup>15</sup> deriva justamente da natureza dos grupos aceitadores e doadores de LH, que são diferentes dos envolvidos nas ligações clássicas. Esse conjunto abrange, por exemplo, a interação entre o grupo doador de LH não-convencional C-H e a nuvem  $\pi$  de um anel aromático<sup>14</sup> (formando a bem documentada interação C-H $\cdots\pi$ , que inclusive é conhecida por desempenhar funções estruturais muito importantes no ambiente biológico).<sup>16,17</sup> Nessa classe estão incluídas ainda, as ligações de di-hidrogênio, nas quais a interação ocorre entre dois hidrogênios, sendo que um é o doador de elétrons e outro, o aceitador,  $X^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots H^{\delta-}-Y^{\delta+}$ .<sup>14</sup> Por suas peculiaridades e imensa aplicabilidade, as LHs não convencionais são alvo de muita investigação<sup>18,19</sup> e constituem portanto um grupo de interações a parte.<sup>15</sup> Neste trabalho, porém, serão analisadas apenas ligações formadas por grupos convencionais.

Uma propriedade bastante interessante das LHs, que se deve em grande parte à interação-orbital, é a sua pronunciada direcionalidade<sup>20,21</sup> que, juntamente com a faixa de força em que atua, fornece a sistemas que se ligam através de LHs as capacidades de associar-se e dissociar-se em um curto intervalo de tempo e em temperatura ambiente.<sup>22</sup> Essa propriedade, somada com a especificidade apresentada por sistemas com ligações múltiplas, como as proteínas, torna a LH uma das mais importantes interações intermoleculares em ambientes biológicos.<sup>22</sup>

Sistemas que se ligam através de múltiplas LHs são a pedra angular dos processos de reconhecimento molecular<sup>23</sup> na biologia e estão, cada vez mais, sendo empregados na química supramolecular, mais especificamente em processos de automontagem molecular,<sup>22,23,24</sup> a qual é caracterizada pela agregação ordenada e espontânea de moléculas através de interações não covalentes, tais como van der Waals e LHs, sem que seja necessária a intervenção direta no processo de síntese.<sup>1,24,25</sup>

A elucidação completa dos detalhes que controlam os processos de reconhecimento e auto-organização molecular é, ainda, um grande desafio, porém entender as minúcias desses processos possibilitaria, por exemplo, sintetizar nanoestruturas que são inacessíveis através das tradicionais técnicas de síntese multi-etapas.<sup>24</sup> O truque seria criar um sistema a partir de compostos pré-arquitetados<sup>26</sup> para se auto-arranjarem produzindo arquiteturas nanoestruturadas com as mais diversas propriedades físico-químicas e aplicabilidades,<sup>27,28</sup> como os arranjos

supramoleculares “receptor-substrato” criados por Bajpai e colaboradores<sup>29</sup> (figura 1.1), que se polimerizam através de LHs, adquirindo uma estrutura bem definida e robusta que apresenta poros que podem ser empregados como filtros ou sítios estereosseletivos bastante estáveis.<sup>29</sup>

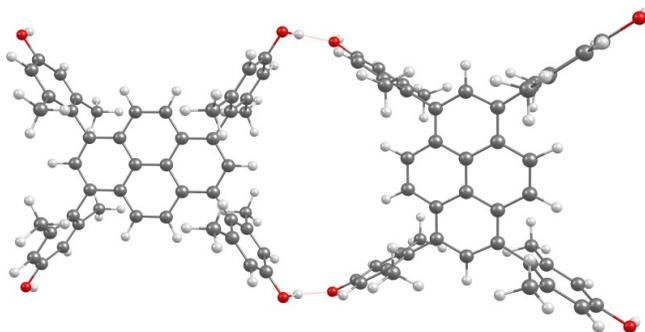


Figura 1.1: Dímero desenvolvido por Bajpai e colaboradores<sup>29</sup> que polimeriza através de LHs de forma espontânea e ordenada, criando sítios com as mais diversas aplicabilidades.

A síntese de tais materiais é inspirada na natureza, que utiliza bases heteroaromáticas e arranjos de LHs não só para criar sistemas biológicos extraordinariamente complexos, automontáveis e auto-replicáveis, como também para armazenar e transmitir informações genéticas.<sup>30</sup> Há evidências de que a natureza escolheu as LHs para desempenhar essas atividades devido principalmente à sua reversibilidade, visto que essa é uma propriedade de extrema importância que habilita os sistemas biológicos a editarem automaticamente eventuais erros na transmissão de informação e no próprio processo de auto-organização (duas tarefas essenciais para a vida).<sup>22</sup>

No intuito de mimetizar a natureza nesse aspecto, os químicos têm utilizado anéis heteroaromáticos como blocos elementares nos processos de auto-reconhecimento, pois estes podem ser pré-arquitetados de maneira a fornecer arranjos pré-organizados de doadores/aceitadores de LHs que são complementares uns aos outros<sup>31</sup> e apresentam, ainda, a peculiaridade de serem assistidos por ressonância,<sup>32</sup> o que fornece uma

energia de estabilização adicional ao sistema devido a maior deslocalização dos elétrons  $\pi$ .<sup>32</sup>

Além das propriedades acima listadas, os sistemas estudados apresentam uma particularidade bem interessante que é o fato de todos os aceitadores de LH (A) estarem em uma molécula (ou módulo) e todos os doadores de LH (D) estarem em outra, constituindo assim, um arranjo AAA-DDD. Este tipo de arranjo é conhecido por produzir LHs intermoleculares mais fortes devido a todas as interações eletrostáticas secundárias entre os pares hidrogênio-base vizinhos serem atrativas, assim como demonstrado por Jorgensen<sup>33</sup> e Blight<sup>23</sup> (figura 1.2).

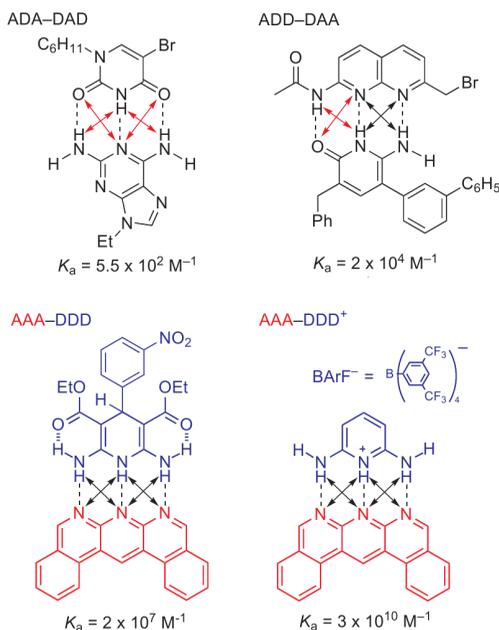


Figura 1.2: Exemplos de es de LHs triplas e suas constantes de associação em diferentes solventes. Diferentes permutações de complexos com LHs triplas: ADA-DAD, ADD-DAA, AAA-DDD e AAA-DDD<sup>+</sup>. As setas indicam as interações eletrostáticas secundárias (pretas, atrativas; vermelhas, repulsivas). Adaptado com permissão de Macmillan Publishers Ltd: [Nature Chemistry],<sup>23</sup> copyright (2011).

O principal foco desse trabalho é exatamente investigar a natureza das LHs intermoleculares, com o intuito de contribuir para o planejamento de sistemas auto-organizáveis. Sabe-se atualmente que as características de cada LH estão intimamente relacionadas com as propriedades eletrônicas tanto do grupo aceitador quanto do doador de LH<sup>14,15</sup> (fator que contribui para o alto grau de seletividade apresentado pelas LHs)<sup>7</sup> e que qualquer modificação no ambiente eletrônico molecular desses grupos afeta direta ou indiretamente a LH.<sup>34</sup> Dentre estes, os efeitos de substituintes estão entre os mais importantes, visto que influenciam diretamente as propriedades das LHs. De acordo com Rustici e colaboradores,<sup>35</sup> a intensidade de uma LH pode ser afetada pela presença de diferentes substituintes e dependendo de sua natureza, dimensão e posição, estes podem induzir diferentes efeitos na distribuição eletrônica da molécula.<sup>35</sup> Em sistemas cíclicos com abundância de elétrons  $\pi$  (como é o caso deste trabalho), esse efeito se reflete na alteração da aromaticidade do sistema e, segundo Krygowski,<sup>34,36</sup> avaliar essa propriedade é a chave para se entender o efeito de um substituinte em uma dada molécula.

Conceitualmente, o substituinte pode ser entendido como uma *“pequena e menos importante parte de uma molécula que influencia as propriedades da mesma em um sentido quantitativo sem alterar, no entanto, seu caráter geral; este último é ditado por outro grupo presente: o grupo funcional ou algum sítio ativo”*.<sup>34</sup>

A fim de explorar os efeitos causados por substituintes na estrutura eletrônica e conseqüentemente na magnitude da força das LHs em arranjos com interações múltiplas do tipo AAA-DDD, dois módulos foram empregados: uma molécula de 2,6-diamino-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarbaldeído, contendo três grupos doadores de LH (módulo DDD) e outra de pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina, contendo três aceitadores de ligação (módulo AAA). Os substituintes (F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> e NH<sub>2</sub>) foram introduzidos no módulo AAA, considerando 4 posições (figura 1.3). A escolha desses substituintes se justifica pelo fato dos mesmos formarem um grupo conciso, representativo e com características químicas como volume, eletronegatividade e afinidade eletrônica, bastante diversificadas, o que favorece a construção de um panorama abrangente no tocante ao conceito 'efeitos de substituintes'.

Os efeitos ocasionados pelas substituições foram avaliados

empregando metodologias fundamentais como QTAIM, “*Quantum Theory of Atoms in Molecules*”,<sup>37</sup> ELF, “*Electron Localization Function*”,<sup>38</sup> e NBO, “*Natural Bonding Orbitals*”.<sup>39,40</sup> Além disso, o efeito líquido dos substituintes sobre a magnitudes da força das três LHS foi avaliado através de um esquema de decomposição da energia de interação, proposta por Su e Li, denominada Su-Li EDA, “*Su-Li Energy Decomposition Analysis*”.<sup>41</sup> As análises individuais das LHS em sistemas multi-conectados como as apresentadas no presente trabalho são escassamente reportados na literatura, porém pode-se listar dois trabalhos muito interessantes com esse escopo. O primeiro deles, reportado por Ibrahim e colaboradores,<sup>42</sup> apresenta um estudo sobre os efeitos de substituinte nos pares de base de Watson-Crick e o segundo trata-se de um elegante artigo de revisão escrito por Rozas<sup>43</sup> sobre LHS e seus descritores topológicos, geométricos e energéticos que é acompanhado também pela investigação das diferentes classes de LHS existentes.

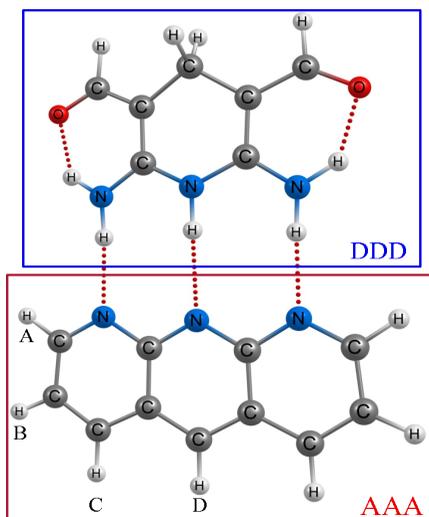


Figura 1.3: Estrutura molecular do sistema analisado sem substituições (1): uma molécula de 2,6-diamino-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarbaldeído (módulo DDD) interagindo com uma molécula de pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina (módulo AAA) através de três LHS.

## 2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo investigar a estrutura eletrônica de sistemas bimoleculares que interagem através de múltiplas LHs intermoleculares em um arranjo do tipo AAA-DDD.

A presença dos substituintes NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub> e NH<sub>2</sub> no módulo AAA será avaliada com o objetivo de se verificar as alterações energéticas e estruturais ocasionadas por estes na estrutura eletrônica dos compostos, porém maior enfoque será dado à repercussão da substituição na região intermolecular e nas alterações das propriedades eletrônicas das LHs.

A estrutura molecular do sistema modelo no qual serão efetuadas as substituições está representada na figura 1.3 - como fica evidente, os dois módulos interagem através de três LHs. A influência das substituições com os grupos citados, os quais apresentam as mais diversas propriedades físico-químicas, será verificada em cada uma das três ligações em cada um dos sistemas estudados.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1) Realizar a otimização das estruturas moleculares do sistemas em estudo empregando níveis de teoria adequados.

2) Obter a partir das análises topológicas QTAIM e ELF e da análise energética NBO, uma descrição local do grau de covalência das três LHs de cada sistema analisado.

3) Realizar a decomposição da energia de interação total entre os módulos AAA e DDD para cada sistema analisado.

### 3. APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Com o intuito de abranger os objetivos apresentados na seção 1.2, o presente trabalho foi subdividido em duas partes principais, que serão apresentadas da seguinte forma:

No capítulo 5 será analisado o efeito que um mesmo substituinte ocasiona quando disposto em diferentes posições. Foram realizadas substituições com sete grupos ( $\text{NO}_2$ , CN, F, Cl, Br,  $\text{OCH}_3$  e  $\text{NH}_2$ ) que foram dispostos em quatro posições distintas na molécula de pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina (módulo AAA). Dessa forma haverá sete subdivisões neste capítulo, sendo cada uma referente à análise de um determinado grupo substituinte.

As influências da natureza e posição dos substituintes nos aspectos geométricos, como o encurtamento ou aumento da distância de LH bem como a variação no ângulo formado entre doador-próton-aceitador de LH (ângulo D-H...A) também serão estudadas. Para a determinação da natureza das ligações analisadas será utilizado um método de decomposição da energia de interação, Su-Li-EDA. A análise topológica da densidade eletrônica bem como as estimativas da energia de interação individual das LHs serão realizadas sob os prismas da QTAIM e ELF. A contribuição energética do recobrimento dos orbitais envolvidos na LH será dimensionado nas matrizes NBO. A aromaticidade dos anéis do módulo no qual foram realizadas as substituições (módulo AAA) será verificada através do índice HOMA<sup>44,45</sup> e sua relação com a força da LH, investigada.

No capítulo 6 será analisado o efeito ocasionado por diferentes substituintes quando dispostos em uma mesma posição. As substituições foram realizadas em quatro distintas posições - dessa forma haverá quatro subdivisões nesse capítulo. Todas as análises realizadas no capítulo 5 serão estendidas para esta seção.

Serão listadas conclusões preliminares ao final dos capítulos 5 e 6 e finalmente será apresentada uma conclusão geral, relacionando todos os resultados obtidos.

## 4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Para a descrição acurada de sistemas químicos em uma escala tão pequena como a do ambiente eletrônico molecular, formado por partículas com massa muito reduzida viajando a velocidades comparáveis a da luz, se faz necessário o emprego da mecânica quântica.<sup>46</sup> Em se tratando de química quântica computacional e estudo da estrutura eletrônica molecular, o interesse está nas soluções da equação de Schrödinger (eq. 4.1) na qual  $\hat{H}$  é o operador Hamiltoniano (eq. 4.2) e  $\Psi$  é uma autofunção com autovalor  $E$ .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (4.1)$$

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}} \quad (4.2)$$

Na eq. 4.2,  $m$  é massa do elétron,  $N$  o número de elétrons,  $M$  é o número de núcleos,  $Z_A$  é o número atômico do núcleo  $A$ ,  $r_{iA}$  é a distância entre o elétron  $i$  e o núcleo  $A$  e  $r_{ij}$  é a distância entre o elétron  $i$  e o elétron  $j$ . As soluções  $\{\Psi\}$ , chamadas funções de onda, trazem consigo toda a informação necessária para descrever quase todas as propriedades de um determinado sistema químico, porém, a não ser para os sistemas mais simples, que possuem solução exata como a partícula na caixa, oscilador harmônico, rotor rígido e sistemas monoelétrônicos como o átomo de hidrogênio, átomos hidrogeniônicos e molécula íon de hidrogênio, sua obtenção analítica é muito complexa.<sup>47</sup> Desse modo, soluções exatas para sistemas multieletrônicos, nos quais há a complexidade adicional advinda das interações intereletrônicas, é necessário que se realizem algumas aproximações e aplicações de métodos numéricos para a obtenção de soluções plausíveis. Essas aproximações podem ser feitas em níveis distintos de complexidade. A mais simples é o método *ab initio* de Hartree-Fock, que pode ser visto como um método variacional de resolver a equação de Schrödinger no qual as funções de onda para sistemas multieletrônicos têm a forma de um produto anti-simetrizado de funções de onda monoelétrônicas,<sup>48</sup> que são arranjadas na forma do determinante de Slater (eq. 4.3), no qual cada entrada individual se trata

de um produto entre uma função orbital espacial e uma função de spin. Esse produto é conhecido como spin-orbital.<sup>47</sup> Para sistemas moleculares, é necessário determinar variacionalmente cada um dos orbitais moleculares (ou funções de onda),  $\Psi_i$ , bem como calcular a energia associada à função de onda total,  $\Psi$ . As primeiras funções de onda ( $\Psi_i$ ) utilizadas em grande escala para estudos computacionais de moléculas poliatômicas consistem nos orbitais atômicos de Slater, ou STOs (eq. 4.4), onde o primeiro fator é a constante de normalização;  $Y_l^m$ , são os esféricos harmônicos e o parâmetro  $\zeta$  é tomado como sendo arbitrário.

$$\Psi_{(1,2,\dots,N)} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1)\alpha(1) & \psi_1(1)\beta(1) & \dots & \psi_{N/2}(1)\alpha(1) & \psi_{N/2}(1)\alpha(1) \\ \psi_1(2)\alpha(2) & \psi_1(2)\beta(2) & \dots & \psi_{N/2}(2)\alpha(2) & \psi_{N/2}(2)\beta(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \psi_1(N)\alpha(N) & \psi_1(N)\beta(N) & \dots & \psi_{N/2}(N)\alpha(N) & \psi_{N/2}(N)\beta(N) \end{vmatrix} \quad (4.3)$$

$$S_{nlm}(r, \theta, \varphi) = \frac{(2\zeta)^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \varphi) \quad (4.4)$$

Mesmo tendo sido utilizada por muitos anos, os orbitais de Slater não são mais utilizados (pelo menos não diretamente), devido às dificuldades de se lidar com a complexidade e volume de integrais resultantes dos determinantes seculares.<sup>49</sup> Uma alternativa proposta por Slater<sup>50</sup> e posteriormente formalizada por Roothaan,<sup>51</sup> é expandir a parte espacial dos spin-orbitais em um conjunto de funções de base conhecidas, eq. 4.5 (que passam a substituir as STOs na eq. (4.3)):

$$\varphi_p(\mathbf{r}) = \sum_{v=1}^k C_{vp} g_v(r) \quad (4.5)$$

onde  $k$  é o número de funções utilizadas na expansão e os  $C_{vp}$ 's são coeficientes a serem determinados. Salienta-se que a maioria dos pacotes de estrutura eletrônica disponíveis empregam esta abordagem de expandir os orbitais em um conjunto de funções de base.

Apesar do método de Hartree-Fock ser capaz de levar em conta cerca de 99% da energia eletrônica total dos sistemas, ele apresenta algumas

limitações, dentre estas destaca-se o fato de, em sua essência, não haver parâmetros para a descrição acurada da correlação eletrônica (movimento correlacionado elétron-elétron), que corresponde ao 1% restante da energia total, e isso acaba por acarretar deficiências na determinação de propriedades moleculares de interesse químico, como por exemplo as interações fracas em sistemas pequenos,<sup>52,53</sup> interações cátion- $\pi$ <sup>54,55</sup> e LHS.<sup>56</sup> A ineficiência do método HF em descrever esse movimento correlacionado de elétrons advém do fato de que esse método descreve o movimento de um elétron que está sob o potencial gerado pelos núcleos e também pelo potencial médio gerado por todos os outros elétrons, o que se trata de uma aproximação bastante severa. O resgate de correlação eletrônica é, atualmente, um dos maiores desafios em química quântica, e duas abordagens têm avançado e se popularizado neste sentido: os métodos *ab initio* pós-Hartree-Fock e os métodos DFT.

Um dos métodos *ab initio* pós-Hartree-Fock mais populares e difundidos é o esquema perturbativo proposto por Moller-Plesset, o MP2,<sup>57</sup> que através do formalismo empregado, consegue resgatar acuradamente cerca de 80% da energia de correlação eletrônica para qualquer sistema molecular. A idéia central do método perturbativo é adicionar ao Hamiltoniano eletrônico (eq. 4.2) os chamados termos de perturbação, que podem ser representados da seguinte forma:

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}^{(1)} \quad (4.6)$$

onde

$$\hat{H}^{(0)} \Psi = E^{(0)} \Psi \quad (4.7)$$

é a equação de Schrödinger para a qual tem-se a solução exata.

Para aplicar a teoria da perturbação na solução da equação de Schrödinger (eq. 4.1), com o operador dado pela eq. 4.6, deve-se escrever  $\Psi$  e  $E$  nas seguintes formas

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \Psi^{(1)} + \Psi^{(2)} + \dots \quad (4.8)$$

$$E = E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)} + \dots \quad (4.9)$$

onde  $\Psi^{(1)}$ ,  $\Psi^{(2)}$ , ... são sucessivas correções para  $\Psi^{(0)}$  e da mesma forma,  $E^{(1)}$ ,  $E^{(2)}$ , ... são sucessivas correções para  $E^{(0)}$ .

Dessa forma, a energia exata do sistema passa a ser descrita como uma soma de infinitas contribuições ( $\Psi^{(0)}$  + correções), chamadas ordens de perturbação, sendo que cada contribuição é uma função de onda, que ao invés de apenas ser pura e simplesmente a descrição do estado fundamental ( $\Psi^{(0)}$ ), passa a levar em conta a descrição de estados excitados, e no caso do MP2, estados duplamente excitados ( $\Psi_{ab}^{rs}$ ). Admite-se a função de onda e energia Hartree-Fock como as entidades não perturbadas.<sup>58</sup> Sendo assim, o MP2, que envolve correção de segunda ordem na energia HF bem como correção na função de onda HF, através da inclusão dos estados excitados à função de onda não perturbada, tem sua energia calculada pela Eq (4.10)

$$E_{MP2} = E_{HF} + E_o^{(2)} \quad (4.10)$$

onde

$$E_o^{(2)} = \sum_{a < b} \sum_{r < s} \frac{\left| \langle \Psi^{(0)} | V | \Psi_{ab}^{rs} \rangle \right|^2}{E_0^{(0)} - E_{ab}^{rs}} \quad (4.11)$$

onde  $V$  é o operador de energia eletrônica potencial para descrição das interações elétron-elétron, ou correlação eletrônica.

Já os métodos baseados na Teoria do Funcional da Densidade, do inglês DFT,<sup>59,60</sup> *Density Functional Theory*, compõem um conjunto de funcionais da densidade eletrônica, destinados à obtenção de propriedades dos sistemas de interesse, também fornecendo alternativas para a descrição da correlação eletrônica. A base dessa teoria é a prova, formulada por Hohenberg e Kohn<sup>61</sup>, de que a energia eletrônica do estado fundamental pode ser completamente determinada a partir da densidade eletrônica  $\rho$ .<sup>46</sup> Assim sendo, a densidade (uma observável 3D) é utilizada para descrever a física complicada envolvida na interação entre elétrons e, então, determinar qualquer coisa a respeito do sistema.<sup>62</sup> Na teoria de Kohn-Sham (KS)<sup>63</sup> esse problema é formulado como uma expressão da energia do estado fundamental (eq. 4.12).

$$E_{[\rho]} = T_{s[\rho]} + V_{ne[\rho]} + J_{[\rho]} + E_{xc[\rho]} \quad (4.12)$$

onde as formas de alguns dos funcionais são explicitamente conhecidas. A energia cinética do sistema de referência não interagente é dada pela eq. 4.13.

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (4.13)$$

em termos de  $\{ \varphi_i \}$ , o conjunto de orbitais KS de um elétron. A densidade eletrônica do sistema de referência é dado por:

$$\rho(r) = \sum_i |\varphi_i(r)|^2 \quad (4.14)$$

Os outros dois componentes são a energia potencial núcleo-elétron, expressa em termos do potencial externo devido ao núcleo,  $v(r) = -\sum_A (Z_A / |r - R_A|)$ :

$$V_{ne[\rho]} = \int \rho(r) v(r) dr \quad (4.15)$$

e a clássica energia de repulsão elétron-elétron:

$$J_{[\rho]} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad (4.16)$$

Muito é sabido a respeito do termo remanescente, o funcional de troca e correlação,  $E_{xc}[\rho]$ , embora não existam formas explícitas disponíveis.<sup>62</sup> Caso sua forma fosse exatamente conhecida, todas as informações necessárias para se resolver exatamente a equação de Schrödinger seriam passíveis de serem obtidas. Muitas propostas surgiram, desde os primórdios da DFT, para se expressar em diferentes aproximações a forma desse funcional, algumas categorias de tais propostas podem ser elencadas:<sup>60,62,64</sup>

1) LDA (*Local Density Approximation*): A forma do funcional de troca e correlação depende somente da densidade local.

2) GGA (*Generalized Gradient Approximation*): Em adição à densidade eletrônica, estes funcionais dependem também dos gradientes da densidade de carga.

3) Meta-GGA: Adiciona-se uma nova variável à forma funcional, a densidade de energia cinética de spin.

4) Híbridos meta-GGA: Funcionais LDA, GGA e meta-GGA são funcionais locais, ao passo que funcionais híbridos são classificados como não locais, uma vez que estes incluem contribuições Hartree-Fock não locais para a troca (*exchange*).

É importante enfatizar que não há um funcional universal que descreva adequadamente todas as propriedades de interesse para todos os sistemas químicos. Cabe ao cientista pesquisar e testar os funcionais disponíveis de forma a encontrar o que melhor descreve a propriedade de interesse no sistema de estudo. Existe, atualmente, um intenso esforço no sentido de desenvolver novos funcionais, adequados para cada situação, mas não se trata de uma tarefa trivial, sendo necessário para isso, a intuição matemática e física, ou ainda, recorrer a dados empíricos para a calibração desses funcionais.<sup>64</sup> Abaixo seguem sumarizados os métodos de análise utilizados com seus respectivos níveis de teoria, que é o conjunto funcional ou método utilizado/funcção de base utilizada para representar os orbitais atômicos.

As estruturas moleculares dos compostos em estudo foram otimizadas empregando o nível de teoria DFT BP86<sup>65,66,67</sup>/def2-TZVP<sup>68</sup>, o qual se mostrou muito apropriado para descrever a geometria dos sistemas analisados, apresentando resultados muito consistentes com os obtidos experimentalmente, como demonstrado por Guerra e colaboradores.<sup>69,70</sup> Os autores, atentando para a discrepância existente entre as medidas das distâncias de LH nos pares de base de Watson-Crick obtidas experimentalmente e teoricamente, realizaram uma extensa investigação objetivando apontar a causa dessa discrepância e indicar os funcionais DFT que fornecem os melhores parâmetros energéticos e geométricos para essa classe de sistemas. Foi verificado que o fator que mais contribuía para a diferença observada era a solvatação das bases por água que ocorre em um sistema real e que ao se adicionar seis moléculas

do solvente ao sistema teórico, as diferenças passavam a ser desprezíveis. O BP86, que é um funcional LDA (aproximação de densidade local) com correção não-local para a troca (Becke<sup>65</sup>) e correlação (Perdew<sup>66</sup>) adicionada auto-consistentemente, foi o que apresentou os melhores resultados. Cálculos de frequência foram realizados de forma a verificar se as todas as geometrias se encontravam em um mínimo local na superfície de energia potencial.

A análise da natureza das ligações químicas nos sistemas interagentes por LHs AAA-DDD baseou-se no emprego de diferentes técnicas que, a partir da análise da função de onda do estado fundamental dos sistemas otimizados, fornecem informações sobre ligação química. Isso se faz necessário pelo fato da ligação química ser um conceito empírico e não uma observável física. Dentre as técnicas empregadas, destacam-se as topológicas, dentre as quais serão consideradas: (i) A Teoria de Átomos em Moléculas, QTAIM, e (ii) A Função de Localização de Elétrons, ELF, as quais não apenas resgatam o conceito de ligação química, bem como quantificam a magnitude das interações químicas. No presente trabalho, as funções de onda do estado fundamental dos sistemas AAA-DDD foram obtidas com o nível de teoria BP86/6-311++G(d,p)<sup>71</sup>.

A Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas oferece uma maneira auto-consistente de particionar qualquer sistema em seus fragmentos atômicos e extrair informações a respeito da situação das ligações químicas a partir da análise topológica da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  e do seu vetor gradiente  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  nas regiões interatômicas.<sup>14,72</sup> Propriedades atômicas de interesse químico, tais como carga e população eletrônica, volume, momento, podem ser obtidas no contexto da QTAIM. Para tanto, calcula-se o valor esperado do operador de um elétron  $\hat{O}$  para o volume da bacia ( $\Omega$ ) (eq. 4.17). Nota-se que é necessário se conhecer a função de onda da molécula,  $\Psi$ , que pode ser obtida a partir dos métodos HF, pós-HF e DFT, para se iniciar uma investigação da densidade eletrônica sob o prisma QTAIM.

$$O(\Omega) = \langle \hat{O} \rangle_{\Omega} = \frac{N}{2} \int_{\Omega} d\mathbf{r} \int d\tau \left[ \Psi^* \hat{O} \Psi + (\hat{O} \Psi)^* \Psi \right] \quad (4.17)$$

Na grande maioria dos casos, o máximo da densidade ocorre nos núcleos (figura 4.1), o que é razoável já que eles são as únicas fontes de

carga positiva no ambiente molecular. Sendo assim, estes atuam como atratores da densidade eletrônica. Em cada ponto no espaço, o gradiente da densidade aponta na direção do atrator mais forte (atrator local) dividindo, dessa forma, o espaço físico em bacias atômicas,<sup>46</sup> como demonstrado na figura 4.2. Para um dado ponto localizado na fronteira entre duas bacias atômicas (domínios tridimensionais), o gradiente da densidade deve, necessariamente, ser tangente à superfície. Seguir o gradiente até esse ponto leva a um ponto estacionário no qual a primeira derivada da densidade é zero (o conjunto desses pontos forma a chamada superfície de fluxo-zero). As bacias atratoras são, também, pontos estacionários na superfície de densidade eletrônica.

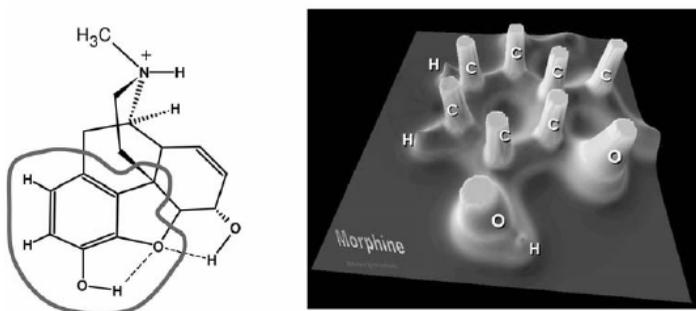


Figura 4.1: (a) Estrutura molecular da morfina com uma indicação da região mostrada com relevo em (b). (b) Representação em relevo do mapa de densidade eletrônica no plano do anel aromático mostrando as regiões de máximo nas posições dos núcleos de carbono e oxigênio e os picos muito menores nas posições dos núcleos de hidrogênio. Fonte: Matta e Boyd.<sup>72</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduzido com permissão.

A segunda derivada da densidade, a Hessiana (eq. 4.18), é uma função de três coordenadas cartesianas, sendo assim, uma matriz 3x3. Nos pontos estacionários, essa matriz pode ser diagonalizada (eq. 4.19) e o número de autovalores negativos, determinados. As bacias atratoras são um máximo global e apresentam três autovalores negativos. Outros pontos estacionários são encontrados, usualmente, entre núcleos que estão “ligados”. Estes apresentam um mínimo na densidade eletrônica

na direção dos núcleos e um máximo nas direções perpendiculares, ou seja, eles têm dois autovalores negativos e um positivo e são chamados pontos críticos de ligação (BCP – sigla em inglês) e estão representados na figura 4.2.

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \rho y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \rho z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \rho x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \rho z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \rho x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \rho y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_r \quad (4.18)$$

$$\Lambda(r) = U^{-1} H(r) U = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (4.19)$$

De acordo com a QTAIM,<sup>37</sup> a condição necessária e suficiente para que dois átomos sejam considerados quimicamente ligados é a presença de um ponto crítico de ligação e de um caminho de ligação (linha que conecta dois átomos, na qual a densidade eletrônica é maior que em qualquer outra região vizinha) entre os mesmos. A análise dos valores da densidade  $\rho(r)$  e do laplaciano  $\nabla^2 \rho(r)$  em um BCP podem fornecer muitas informações a respeito da natureza, força e ordem da ligação química.

Neste trabalho optou-se por utilizar a densidade eletrônica no ponto crítico de LH (figura 4.3),  $H \dots A \rho(r)$ , seu laplaciano,  $\nabla^2 \rho(r)$ , e uma estimativa da energia de interação baseada no laplaciano,  $E_{\text{int}}(\nabla^2 \rho(r))$ , como indicadores da força da ligação. A densidade eletrônica geralmente apresenta valores de 0,002-0,034 u.a.<sup>12</sup> que aumentam juntamente com o aumento da força de interação. Já o laplaciano da densidade, que é um indicador da contração ou da depleção de carga, deve apresentar valores positivos na faixa de 0,002-0,034 a.u. nos pontos críticos das LHs e aumentar de magnitude conforme aumenta a

energia da interação.<sup>12</sup>

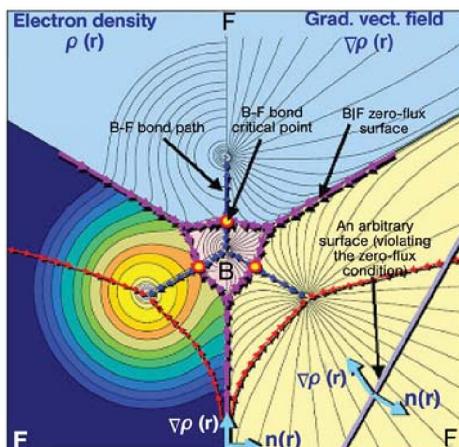


Figura 4.2: A densidade eletrônica (esquerda) e o campo de vetor gradiente (direita) da densidade no plano molecular do BF<sub>3</sub>. As setas azuis conectando os núcleos traçam o caminho de ligação. As linhas magentas delimitando as bacias atômicas traçam a interseção das superfícies de fluxo-zero com o plano. Os pequenos círculos dispostos nos três caminhos de ligação representam os pontos críticos de ligação (BCP - sigla em inglês). Fonte: Matta e Boyd.<sup>72</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. Reproduzido com permissão.

Por outro lado, LHs muito fortes, que têm uma componente covalente comparada às das ligações covalentes ordinárias, devem apresentar valores de laplaciano negativos,<sup>12,73</sup> porém não é o caso no presente trabalho. A estimativa da energia da LH foi realizada nos moldes apresentados por Mata e colaboradores<sup>74</sup>, baseando-se no laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico da ligação H...A. Segundo os autores,<sup>74</sup> o laplaciano da densidade eletrônica é o descritor que apresenta a melhor relação com a força das LHs convencionais dentre vários outros descritores geométricos e topológicos testados; o modelo utilizado neste trabalho é o apresentado na eq. 4.20.

$$E_{\text{int}} = 2,52 (\nabla^2 \rho)^2 + 5,2 \quad (4.20)$$

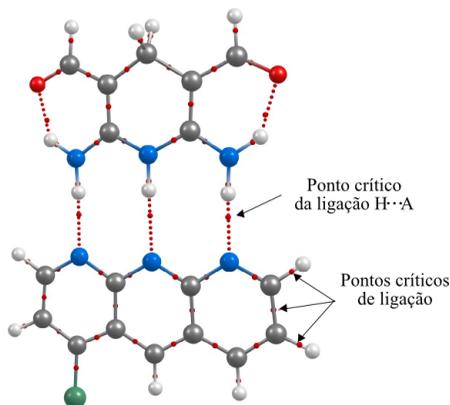


Figura 4.3: Representação dos pontos críticos de ligação (pequenas esferas vermelhas). Os três pontos críticos localizados na região intermolecular são os referentes às LHs (H...A BCP).

A Função de Localização de Elétons, ELF, foi uma segunda ferramenta topológica utilizada para a análise das LHs nos sistemas AAA-DDD. A ELF divide o espaço molecular mapeando os locais de atratores de pares de elétrons, e de forma elegante valida e quantifica os modelos empíricos de Lewis e VSEPR.<sup>75</sup> A ELF é formalmente definida como:<sup>76</sup>

$$\eta(\mathbf{r}) = \frac{1}{1 + \left[ \frac{D(\mathbf{r})}{D_h(\mathbf{r})} \right]^2} \quad (4.21)$$

A ELF é uma função escalar local proposta por Becke e Edgecombe<sup>38</sup> denotada por  $\eta(\mathbf{r})$  que, como demonstrado por Savin,<sup>77</sup> pode ser entendida como a medida do excesso de densidade de energia cinética devido à repulsão de Pauli ( $D(\mathbf{r})$  – eq. 4.22). Nas regiões do espaço onde a repulsão de Pauli é fraca, a ELF (formalmente) é próxima da unidade, ao passo que onde a probabilidade de se encontrar elétrons de mesmo spin juntos é alta, ELF tende a zero – essa escala está relacionada com  $D_h(\mathbf{r})$  (eq. 4.23), que é a densidade de energia cinética de um gás homogêneo de elétrons e de densidade  $\rho(\mathbf{r})$ .<sup>78</sup> Para uma função de onda

monodeterminantal construída a partir de orbitais ( $\psi_i$ ) de Hartree-Fock ou Kohn-Sham:

$$D(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla \psi_i(\mathbf{r})|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})} \quad (4.22)$$

$$D_h(\mathbf{r}) = C_F \rho(\mathbf{r})^{\frac{5}{3}} \quad (4.23)$$

Como a ELF é uma função escalar, a análise de seu campo gradiente pode ser realizada a fim de se localizar seus atratores e bacias correspondentes. A figura da molécula obtida através desse modelo é muito consistente com a teoria de valência de Lewis e por isso é possível atribuir significado químico a esses atratores e suas bacias.<sup>79</sup> Existem basicamente dois tipos de bacia: as de caroço, representadas como C(símbolo do átomo), que compreendem núcleos com  $Z > 2$  e as de valência, V(lista dos átomos). Esta última é caracterizada por sua ordem sináptica, que é o número de bacias de caroço com as quais ela divide uma fronteira, dessa forma, uma bacia pode ser mono-, di- ou poli-sináptica - o que corresponde respectivamente a pares isolados, regiões ligantes bi e policêntricas.<sup>80</sup> Formalmente, um próton localizado em uma bacia de valência é contado como um caroço e então a ordem sináptica dessa bacia é aumentada em uma unidade. Para exemplificar, tem-se caso da molécula de amônia, que apresenta uma bacia de caroço, C(N), uma bacia monossináptica, V(N) e três bacias dissinápticas protonadas, V(N,H) (figura 4.4).

As representações gráficas das bacias atradoras e de suas respectivas ordens sinápticas são obtidas através de isosuperfícies da função de localização que delimitem volumes em que a repulsão de Pauli é fraca; na figura 4.5 estão representadas ambas as bacias de caroço e valência do composto modelo não substituído (1). As regiões em azul correspondem às bacias de valência monossinápticas (pares isolados); as regiões verdes correspondem às bacias dissinápticas (ligações entre dois atratores); as regiões em turquesa correspondem às bacias dissinápticas protonadas e as pequenas regiões em laranja representam as bacias de caroço.

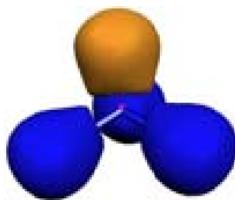


Figura 4.4: Domínios de localização de  $\eta(r)$  da molécula de amônia. O código de cores utilizados para os domínios de localização são: caroço (rosa); valência monossinápica (dourado); valência dissinápica protonada (azul).

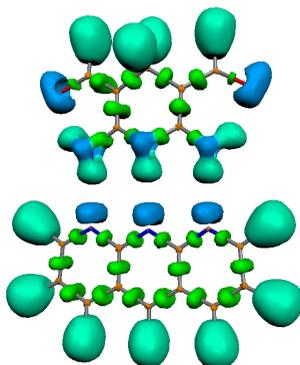


Figura 4.5: Domínios de localização de  $\eta(r)$  para o sistema modelo não substituído. O código de cores utilizados para os domínios de localização são: caroço (laranja); valência monossinápica (azul); valência dissinápica protonada (turquesa); valência dissinápica (verde).

Além desses aspectos qualitativos, essa função apresenta inúmeras aplicabilidades. Através do formalismo empregado, a ELF pode fornecer uma maneira de realizar uma medida quantitativa da variação populacional de um domínio de localização – através da qual se pode inferir muitas informações a respeito da deslocalização eletrônica – <sup>78</sup> pode-se observar as mudanças nas ligações químicas ao longo das coordenadas de reação, <sup>81,82,83,84</sup> mecanismos de reações radiculares, <sup>85,86</sup> mecanismo do surgimento da aromaticidade durante a reação de trimerização do acetileno, <sup>87</sup> dentre outras. Através da ELF, pode-se também realizar uma estimativa bastante confiável da força da LH; para

tanto utiliza-se o chamado índice de bifurcação caroço-valência (CVBI – sigla em inglês)<sup>88</sup> (eq. 4.24), que é a diferença entre  $\eta(r_{cv})$ , o menor valor de ELF apresentado na região em que a bacia de caroço do doador da LH separa-se da valência e  $\eta(r_{DHA})$ , o valor de ELF no ponto de sela entre a valência do doador e do próton, V(D, H) e a bacia de valência do aceitador da ligação V(A). O CVBI apresenta valores positivos para LHs muito fracas e diminui com o aumento da força de interação, assumindo valores negativos.

$$\eta(r) = \eta(r_{CV}) - \eta(r_{DHA}) \quad (4.24)$$

Na figura 4.6 está representado o perfil da ELF na região compreendida entre o caroço do doador e do aceitador de LH (em média 3 Å), passando pelo próton; como o ângulo formado por esses três átomos é muito próximo da linearidade nas LHs estudadas neste trabalho, a figura mostra muito bem como essa função se comporta em torno dos três núcleos. Cada ponto representa o valor da função para uma dada coordenada no caminho de ligação D-H...A (no presente trabalho, N-H...N); foram geradas duzentas coordenadas para cada LH analisada. Na origem do gráfico está posicionada a bacia de caroço do doador de ligação (ELF=0,9999), em seguida observa-se uma região de vale – o menor valor de ELF nesse vale denomina-se região de separação caroço-valência ( $r_{cv}$ ) – logo após, tem-se um aumento no valor da função na região correspondente à bacia dissinápica V(N,H); em seguida observa-se outro vale ( $r_{DHA}$ ), que corresponde ao ponto de sela encontrado entre a bacia dissinápica V(N,H) e a valência do aceitador V(N) – o valor de ELF em  $r_{cv}$  subtraído do apresentado em  $r_{DHA}$  constitui o índice de bifurcação caroço-valência, CVBI – após esse ponto, as regiões de mínimos e máximos que se seguem correspondem respectivamente à valência, à região de separação caroço-valência e ao caroço do aceitador.

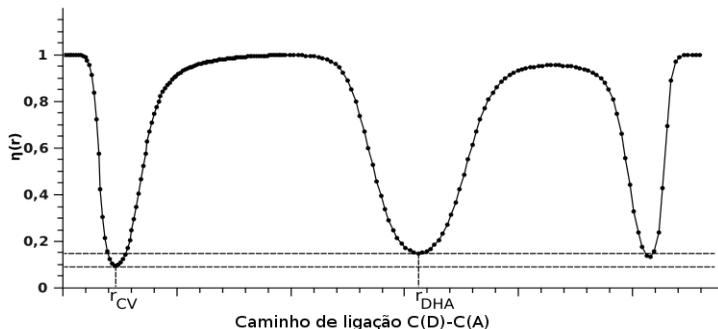


Figura 4.6: Valores de ELF apresentados entre a bacia de caroço do doador de LH, C(D), e o do aceitador, C(A). A diferença entre os valores de ELF apresentados em  $r_{CV}$  e  $r_{DHA}$  constitui o índice de bifurcação caroço-valência.

Além das técnicas topológicas, QTAIM e ELF, empregou-se também a análise dos orbitais naturais de ligação, NBO. O método NBO foi utilizado para a análise do recobrimento-orbital existente nas LHs em estudo. Este método localiza os orbitais canônicos utilizando matriz de densidade reduzida de primeira-ordem e os transforma em orbitais de centro, orbitais de ligação, orbitais de caroço e de pares isolados, remetendo dessa forma, ao clássico modelo de Lewis, o que viabiliza a formulação de “insights” valiosos a respeito da natureza das ligações.<sup>89</sup>

Os NBOs são compostos de orbitais naturais híbridos, NHOs, que por sua vez são combinações lineares de orbitais atômicos naturais NAOs em um dado centro. A transformação geral para orbitais naturais de ligação também conduz à formação de orbitais antiligantes, formalmente desocupados. Através do formalismo matemático empregado no método NBO é possível mensurar o  $\Delta E^2$  (eq. 4.25), um indicador da magnitude da energia envolvida na interação entre um orbital natural ocupado (i) e um antiligante desocupado (ou virtual) (j).

De acordo com essa teoria, as LHs D-H...A (ou N-H...N, como é o caso no presente trabalho) ocorrem com a transferência de elétrons do par isolado de A,  $LP(A)$  para o orbital sigma antiligante D-H,  $\sigma^*_{D-H}$  (figura 4.7). Esse tipo de interação, entre NBOs ocupados e virtuais, leva à formação de novos estados ocupado e virtual, conforme a figura 4.8, e que geralmente é acompanhada de estabilização energética. Tal estabilização pode ser calculada por teoria de perturbação de segunda

ordem (figura 4.8).<sup>90</sup>

$$\Delta E_{i \rightarrow j^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \sigma_i | \mathbf{F} | \sigma_{j^*} \rangle}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad (4.25)$$

onde  $\mathbf{F}$  é o Hamiltoniano efetivo orbital (Operador de Fock ou Kohn-Sham);  $\varepsilon_i$  e  $\varepsilon_{j^*}$  são as energias dos NBOs doador e aceitador, respectivamente (eq. 4.26 e 4.27).

$$\varepsilon_i = \langle \sigma_i | \mathbf{F} | \sigma_i \rangle \quad (4.26)$$

$$\varepsilon_{j^*} = \langle \sigma_{j^*} | \mathbf{F} | \sigma_{j^*} \rangle \quad (4.27)$$

A título de ilustração, a figura 4.7a) representa os NBOs correspondentes aos pares isolados no módulo AAA (figura 1.3), LP(A), enquanto que a figura 4.7b) apresenta os orbitais naturais de ligação no módulo DDD,  $\sigma_{\text{D-H}}$ , e a figura 4.7c) representa a interação entre os mesmos. Esta interação fornece uma estabilização de aproximadamente 32,0 kcal.mol<sup>-1</sup>. No presente trabalho, a análise NBO foi realizada utilizando o nível de teoria B3LYP<sup>91,92,93</sup>/6-311+G\*.

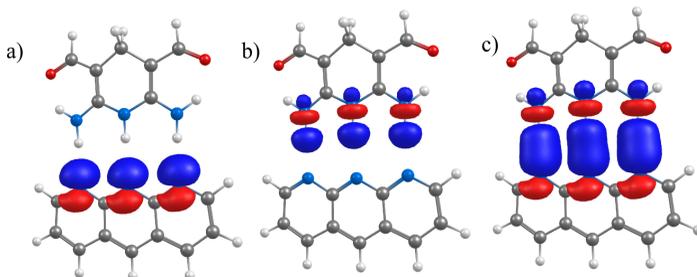
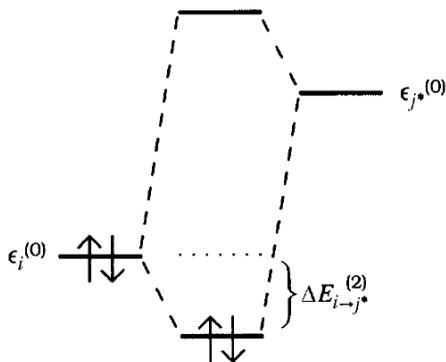


Figura 4.7: Representação gráfica dos orbitais naturais ligantes envolvidos nas LHs intermoleculares apresentadas nos sistemas analisados. a) Pares isolados dos átomos de nitrogênio do módulo AAA, LP(N) b) Orbitais antiligantes N-H,  $\sigma_{\text{N-H}}^*$  do módulo DDD. c) Sobreposição dos orbitais naturais representados em a) e b).



$$\Delta E_{i \rightarrow j^*}^{(2)} = -2 \langle \phi_i^{(0)} | \hat{F} | \phi_{j^*}^{(0)} \rangle^2 / (\epsilon_{j^*}^{(0)} - \epsilon_i^{(0)})$$

Figura 4.8: Estabilização energética gerada a partir da interação entre um orbital ligante ocupado,  $\sigma_i$ , e um orbital antiligante desocupado,  $\sigma_{j^*}$ , correspondendo a eq. 4.25.

Conforme ressaltado por Buemi<sup>14</sup>, a energia da LH não é uma observável física e portanto, não é diretamente mensurável. No entanto, é possível fazer estimativas teóricas da magnitude dessa força de interação através de diferentes modelos matemáticos que, por suas peculiaridades, levam a diferentes resultados, que devem ser cuidadosamente tratados, levando-se em conta as particularidades de cada método, principalmente no tocante às magnitudes dos valores gerados, sem perder o bom senso químico. Isso ocorre porque para conciliar a descrição química da matéria com os postulados da mecânica quântica é necessária a construção de um modelo matemático e este não é universal, visto que diferentes espaços (espaço de Hilbert, espaço geométrico, espaço de momento) e diferentes teorias matemáticas externas à mecânica quântica podem ser utilizados para tal fim.<sup>80</sup> Os três métodos apresentados acima demonstram isso, eles oferecem parâmetros bastante consagrados e largamente utilizados para se realizar essas estimativas e, no entanto, fornecem valores absolutos que contrastam entre si, tal como será demonstrado nas seções subsequentes. Por isso, os parâmetros analisados dentro de cada método apresentado (NBO, ELF e QTAIM) serão utilizados aqui somente como indicadores da força de LH, não como fontes de valores absolutos de energia de interação.

Provavelmente, o método mais adequado para se obter um valor de energia de interação, entre os módulos AAA-DDD, mais próximo do real é o método da decomposição de energia de Su e Li, Su-Li EDA.<sup>41</sup> Este formalismo, que pode ser entendido como uma extensão e modificação do método desenvolvido por Kitaura e Morokuma<sup>94</sup> e Ziegler e Rauk<sup>95</sup>, revelou ser uma ferramenta muito útil, pois através dela é possível elucidar a natureza de diferentes interações tais como ligações químicas covalentes, barreiras de rotação interna, energias de interação em “clusters” moleculares, interações metal-ligante, ligações iônicas etc. Nesse sentido, a análise de Su-Li também pode ser utilizada para investigar a influência da natureza e da posição dos substituintes nas LHs intermoleculares em sistemas do tipo AAA-DDD (figura 1.3).

Esse método de decomposição da energia determina a energia de interação instantânea,  $\Delta E_{\text{int}}^{(HF)}$ , entre fragmentos interagentes, A, em uma supermolécula  $\times$  (no caso, o sistema AAA-DDD), conforme ilustrado na figura 1.10. Para um dado conjunto de spin-orbitais moleculares ortonormais Hartree-Fock, a  $E^{(HF)}$  pode ser escrita em termos de integrais de energias de orbital, eq. (4.28), na qual  $i$  e  $j$  representam os spin-orbitais ocupados e as integrais de um elétron e as integrais de dois elétrons de Coulomb e troca são dadas por  $h_{ik}$ ,  $\langle ij|ij \rangle$  e  $\langle ij|ji \rangle$ , respectivamente.  $E^{\text{nuc}}$  representa a energia de repulsão nuclear. Para uma dada molécula X, constituída por A fragmentos, a energia de interação total HF,  $\Delta E_{\text{int}}^{(HF)}$ , pode ser escrita como mostrado na eq. (4.29), na qual  $|\Phi_X\rangle$  e  $|\Phi_A\rangle$  representam as funções de onda monodeterminantais da supermolécula e de seus fragmentos, respectivamente.

$$E^{(HF)} = \sum_i^{\alpha,\beta} h_i + \frac{1}{2} \sum_i^{\alpha,\beta} \sum_j^{\alpha,\beta} \langle ij|ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_i^{\alpha} \sum_j^{\alpha} \langle ij|ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_i^{\beta} \sum_j^{\beta} \langle ij|ij \rangle + E^{\text{nuc}} \quad (4.28)$$

$$\Delta E_{\text{int}}^{(HF)} = \langle \Phi_X | H_X | \Phi_X \rangle - \sum_A \langle \Phi_A | H_A | \Phi_A \rangle \quad (4.29)$$

De acordo com a aproximação Su-Li EDA, a energia de interação,  $\Delta E_{\text{int}}^{(HF)}$ , pode ser decomposta em diferentes termos: eletrostático, troca, repulsão e polarização, eq. (4.30). Os termos eletrostático, repulsão, troca e polarização são isolados de acordo com o método de Hayes e Stone.<sup>96</sup>

$$\Delta E_{\text{int}}^{(HF)} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta E^{\text{ex}} + \Delta E^{\text{rep}} + \Delta E^{\text{pol}} \quad (4.30)$$

O termo de polarização é definido com a energia de relaxação dos orbitais moleculares dos fragmentos ao se formarem os orbitais da supermolécula. Através desse método, pode-se ainda estimar a energia de dispersão, eq. (4.31), que deriva dos métodos de correlação como o MP2 or CCSD(T). O método de Boys e Bernardi,<sup>97</sup> que corrige o erro de superposição das funções de base (BSSE, sigla em inglês) também está implementado na aproximação Su-Li EDA. Dessa forma, a energia de interação total passa a ser dada de acordo com a eq. (4.32). O esquema de fragmentação utilizado para os compostos analisados está representado na figura 4.9. É importante salientar, que a análise de decomposição de energia de Su-Li também se aplica a DFT. O método de Su-Li encontra-se implementado no pacote GAMESS-US.

$$\Delta E^{\text{disp}} = \Delta E^{\text{CCSD}(T)} - \Delta E^{(HF)} \quad (4.31)$$

$$\Delta E_{\text{int}}^{\text{HF}} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta E^{\text{ex}} + \Delta E^{\text{rep}} + \Delta E^{\text{pol}} + \Delta E^{\text{disp}} \quad (4.32)$$

Essa análise foi realizada com nível de teoria MP2/def2-SVP, portanto bastante razoável para o tratamento do sistema de interesse, visto que emprega um método *ab initio* que resgata bastante eficientemente a correlação eletrônica e uma função de base contendo funções de polarização.

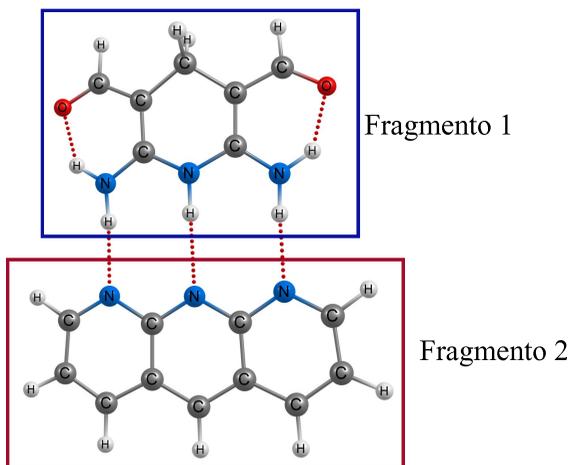


Figura 4.9: Supermolécula formada entre os módulos DDD (fragmento 1) e AAA (fragmento 2).

As modificações na aromaticidade foram avaliadas através do critério HOMA,<sup>44</sup> “Harmonic Oscillator Model of Aromaticity”, que se trata de um critério geométrico que utiliza os comprimentos de ligação de átomos situados em um mesmo anel, e os compara com um dado raio ótimo de ligação. Esse critério é composto de dois termos: EN e GEO. O termo EN descreve a redução na aromaticidade em decorrência da alongação das ligações e o termo GEO através da alternância dos comprimentos das ligações, ou seja, será mais aromático aquele anel ou composto que possuir suas ligações mais equalizadas e mais próximas de um valor ótimo (quanto mais próximo de 1 o HOMA, mais aromático). A equalização está relacionada com a deslocalização eletrônica. Formalmente:

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{opt} - R_i)^2 = - \left[ \alpha (R_{opt} - R_{av})^2 + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{av} - R_i)^2 \right] = 1 - EN - GEO \quad (4.33)$$

$$R_{av} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n R_i \quad (4.34)$$

onde  $n$  é o número de ligações consideradas no somatório e  $\alpha$  é uma constante empírica, escolhida de forma a fornecer HOMA=0 para estruturas de Kekulé hipotéticas (com comprimentos de ligação C-C iguais aos dos polienos acíclicos, 1,3-butadieno)<sup>98</sup> e HOMA=1 para sistemas que possuem todas as ligações com comprimentos iguais a  $R_{opt}$ .  $R_{av}$  denota o comprimento médio de ligação.

Para a realização de cada uma das análises acima elencadas, utilizaram-se uma série de programas e pacotes, sendo que a maioria destes é de livre acesso, podendo ser adquiridos gratuitamente pela internet e implementados em computadores ou em “clusters” computacionais de alto desempenho, outros são pagos e necessitam de licenças para serem utilizados. A seguir estão apontados os pacotes utilizados para cada uma das análises realizadas:

As otimizações de geometria foram realizadas no pacote ORCA.<sup>99</sup> Para a análise topológica foram empregados os pacotes AIMALL<sup>100</sup> (QTAIM) e TopMod<sup>101,102,103</sup> (ELF). As frequências e arquivos .wfn (os arquivos necessários para as análises topológicas) foram gerados no programa Gaussian.<sup>104</sup> A análise NBO foi realizada no programa NBO 5.0<sup>105</sup> tal como implementado no pacote GAMESS-US,<sup>106</sup> sendo este último utilizado também para a análise Su-Li EDA.

Para construção e visualização das estruturas moleculares foram utilizados os programas Molden, Avogadro e Chemcraft, sendo que este último também foi utilizado para visualização dos NBO's. Para manipulação gráfica das bacias de localização eletrônica da ELF foi utilizado o programa Molekel.

## 5. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS SUBSTITUINTES: PARTE 1

Neste capítulo são investigados os efeitos que um mesmo grupo substituinte ocasiona quando disposto em diferentes posições. Cada subseção neste capítulo será destinada à investigação de um dado substituinte, de forma que haverá sete subseções.

As substituições foram realizadas no módulo que contém os três aceitadores de LH (módulo AAA), que consiste na molécula pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina (figura 1.3). Na figura 5.1 estão representadas a estrutura molecular dos módulos interagentes (AAA-DDD) e o esquema utilizado para designar cada um dos compostos analisados; as quatro posições em que foram efetuadas as substituições estão designadas pelas letras A-D enquanto que o grupo substituinte, pela numeração 1-8. Para exemplificar, o composto **3C** é constituído pelo substituinte ciano (CN) posicionado em C. Para se referir às LHs individualmente são utilizados os índices (I) para a ligação terminal da esquerda, (II) para a central e (III) para a da direita, vide figura 5.1.

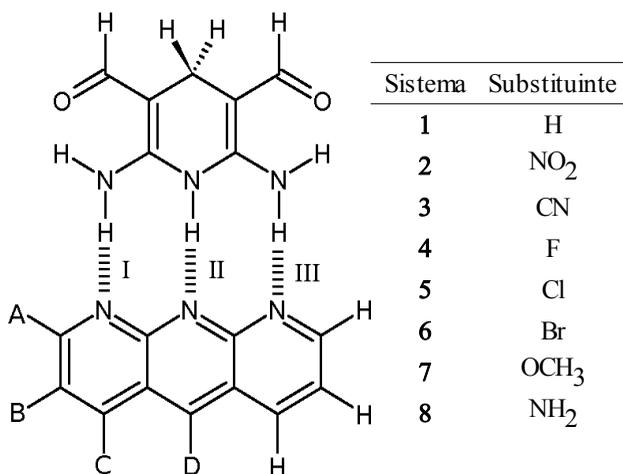


Figura 5.1: Representação esquemática das substituições com os grupos 1-8 realizadas nas posições A-D.

A opção por esses grupos substituintes justifica-se pelo fato dos

mesmos formarem um grupo conciso e bastante heterogêneo no que toca a suas propriedades químicas, pois com sete substituintes diferentes apenas, englobaram-se dois substituintes considerados desativadores fortes com diferentes eletronegatividades e distribuições de elétrons  $\pi$ , o  $\text{NO}_2$  (2) e o  $\text{CN}$  (3); três desativadores fracos com diferentes eletronegatividades e volumes atômicos:  $\text{F}$  (4),  $\text{Cl}$  (5) e  $\text{Br}$  (6); e dois ativadores fortes:  $\text{OCH}_3$  (7) e  $\text{NH}_2$  (8).

## 5.1 SUBSTITUINTE NITRO

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 5.2. O substituinte  $\text{NO}_2$  (2), foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (2A-2D). O grupo  $\text{NO}_2$  é um desativador forte, portanto espera-se dele um elevado poder retirador de elétrons. Com a investigação do efeito da substituição com este grupo nas diferentes posições na estrutura eletrônica do módulo AAA, busca-se evidenciar o poder retirador de elétrons deste grupo e quais suas consequências na região intermolecular e nas LHs.

### 5.1.1 Análise geométrica

A geometria das LHs  $\text{D-H}\cdots\text{A}$  pode ser descrita por meio de três simples parâmetros: distância das ligações  $\text{D-H}$  e  $\text{H}\cdots\text{A}$  e o ângulo formado entre o conjunto  $\text{D-H}\cdots\text{A}$ . É sabido que quanto mais forte é a LH, mais longa é a distância da ligação  $\text{D-H}$ , mais curta é a ligação  $\text{H}\cdots\text{A}$  e mais próximo da linearidade é o ângulo  $\text{D-H}\cdots\text{A}$ .<sup>107</sup> Além dessas, muitas outras relações entre parâmetros geométricos e força da LH podem ser encontradas. Grabowsky<sup>108</sup> publicou um artigo de revisão no qual apresenta alguns modelos matemáticos mais sofisticados para se estimar a força de LHs nos mais diversos sistemas contendo LHs - inclusive nos sistemas formados por ligações heterogêneas. Será verificado, no entanto, que para um conjunto homogêneo de LHs, como é o caso no presente trabalho, no qual todas as ligações analisadas são  $\text{N-H}\cdots\text{N}$ , a distância de ligação  $\text{H}\cdots\text{A}$  pode ser utilizada com grande confiabilidade como um descritor da força da ligação.<sup>2</sup>

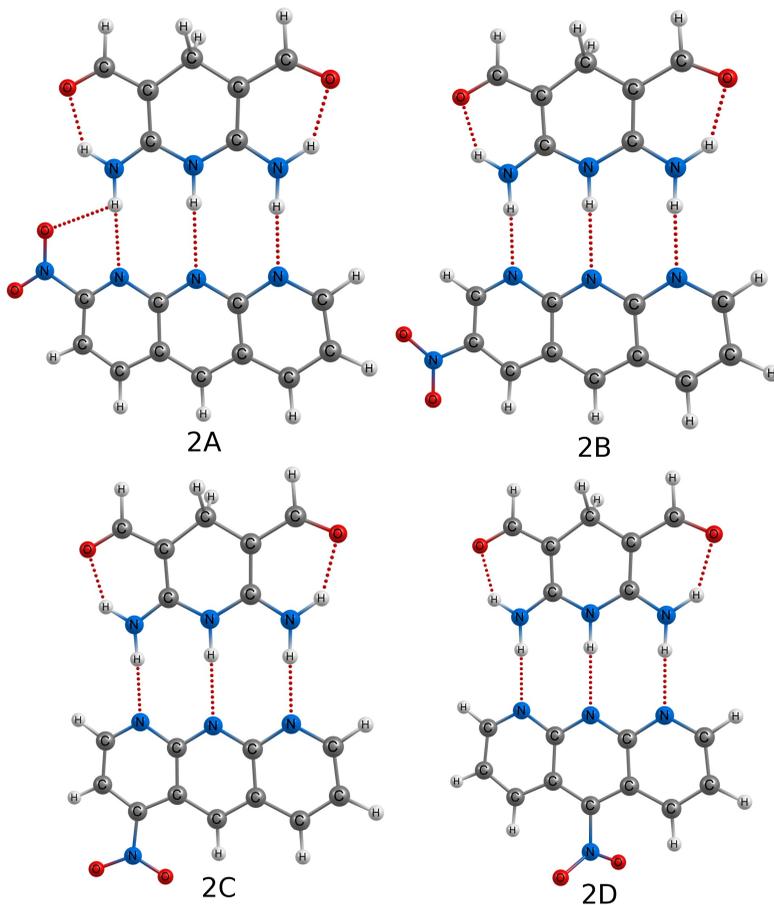


Figura 5.2: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo nitro em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

De acordo com a Tabela 5.1, na grande maioria dos casos, as distâncias das LHs ( $d \text{H}\cdots\text{A}$ ), salvo para a ligação (I) do sistema **2A** (essa exceção será examinada detalhadamente na seção 5.1.2), são mais curtas nos compostos substituídos do que no não substituído (**1**), o que

sugere que o substituinte nitro tende a aumentar a força das LHs, independentemente da posição em que se apresenta. É possível observar, também, que as ligações dispostas nas extremidades do arranjo de LHs (ligações I e III), são mais curtas em relação às centrais (II) (figura 5.1).

Tabela 5.1: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI × 10<sup>-2</sup>); baseados em QTAIM (densidade eletrônica, ρ(r) (10<sup>-2</sup> u.a.), seu laplaciano, ∇<sup>2</sup>ρ(r) (10<sup>-2</sup> u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica, E<sub>int</sub>(∇<sup>2</sup>ρ(r)) (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação, ΔE<sup>2</sup> (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H, σ\*D-H, e o termo de Fock, F(i, j) (10<sup>-2</sup> u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	∠ D-H...A	CVBI	ρ(r)	∇ <sup>2</sup> ρ(r)	E <sub>int</sub> (∇ <sup>2</sup> ρ(r))	ΔE <sup>2</sup>	F(i,j)	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>2A</b>	2,12	178,38	0,49	2,05	6,28	2,63	7,27	6,9
	<b>2B</b>	1,97	177,29	-4,05	2,97	8,15	3,57	12,10	8,9
	<b>2C</b>	1,92	177,20	-5,48	3,29	8,65	3,86	14,44	9,7
	<b>2D</b>	1,93	177,65	-5,26	3,21	8,47	3,76	13,92	9,4
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	1,996	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>2A</b>	2,14	178,99	-0,79	2,035	5,63	2,35	8,40	7,1
	<b>2B</b>	2,11	179,45	-1,38	2,188	6,05	2,53	9,20	7,5
	<b>2C</b>	2,09	179,32	-1,85	2,273	6,20	2,59	9,87	7,7
	<b>2D</b>	2,09	179,40	-1,61	2,272	6,28	2,63	9,81	7,7
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>2A</b>	1,90	176,72	-6,20	3,46	8,92	4,03	15,56	10,0
	<b>2B</b>	1,95	177,18	-4,75	3,11	8,36	3,69	13,31	9,3
	<b>2C</b>	1,93	177,49	-5,48	3,26	8,56	3,81	14,54	9,6
	<b>2D</b>	1,94	177,78	-5,14	3,17	8,42	3,72	13,72	9,4

Observa-se ainda que as distâncias das ligações (I) e (II) sofrem um encurtamento mais pronunciado nos sistemas **2C** e **2D**, os quais apresentam distâncias de ligação (I) de 1,92 Å e 1,93 Å, respectivamente e 2,09 Å para a (II). Já a ligação (III) é mais afetada quando o grupo substituinte está posicionado em A (1,90 Å – sistema **2A**). Essas modificações observadas nas distâncias mostram claramente a dependência das propriedades das LHs com a posição em que ocorreu a

substituição. Deve-se ressaltar no entanto, que apesar da utilização das distâncias de ligação como parâmetro descritor da força da LH ser procedente, modificações de centésimos de angstroms, como as observadas para esse conjunto de sistemas, são praticamente desprezíveis, ou seja as modificações das distâncias ( $d_{H\cdots A}$ ) frente à substituição com o grupo nitro mostraram-se não significativas.

Os valores dos ângulos de ligação D-H $\cdots$ A indicam que para um dado sistema, as LHs centrais (II) são geralmente mais lineares ( $177,40^\circ - 179,45^\circ$ ) que as terminais, (I) e (III) ( $175,99^\circ - 178,38^\circ$ ) (tabela 5.1), o que a princípio sugere o oposto do observado para as distâncias de ligação, ou seja, que as ligações terminais são as mais fracas. No entanto, ao se analisar a ligação (I) do sistema **2C**, que apresenta a ligação mais curta em relação à mesma ligação dos demais sistemas, nota-se que este não apresenta a ligação mais linear. O mesmo ocorre para as ligações (II) e (III), nas quais os sistemas com as ligações mais curtas (**2D** e **2A**, respectivamente) não apresentam necessariamente os ângulos de ligação mais próximos de  $180^\circ$ . A figura 5.3 evidencia essa falta de correlação entre o ângulo D-H $\cdots$ A e a distância H $\cdots$ A e a deficiência desse parâmetro em descrever a força das LHs dos sistemas de estudo, tal como já verificado, também, por Grabowsky.<sup>2</sup> Outro aspecto a ser levantado em relação aos ângulos de ligação é que o relativo desvio da linearidade apresentado pelas ligações (I) e (III) pode ser facilmente explicado não somente em termos da rotação livre dos grupos  $NH_2$ , mas também em termos das LHs intramoleculares estabelecidas entre os grupos  $NH_2$  e o grupo carbonila da molécula de 1,4-di-hidropiridina (ligações intramoleculares no módulo DDD – figura 4.9).

Todas essas mudanças observadas nas distâncias de ligação ao se dispor os substituintes em diferentes posições estão diretamente relacionadas com o rearranjo de toda a estrutura eletrônica molecular, conforme evidenciado pela análise QTAIM (seção 5.1.2), a qual indica que a densidade eletrônica no pontos críticos da ligação H $\cdots$ A (BCP's – sigla em inglês) (tabela 5.1) se modifica em função da posição de substituição. As variações nos valores da densidade eletrônica, bem como os descritores ELF e NBO, serão discutidas nas seções subsequentes.

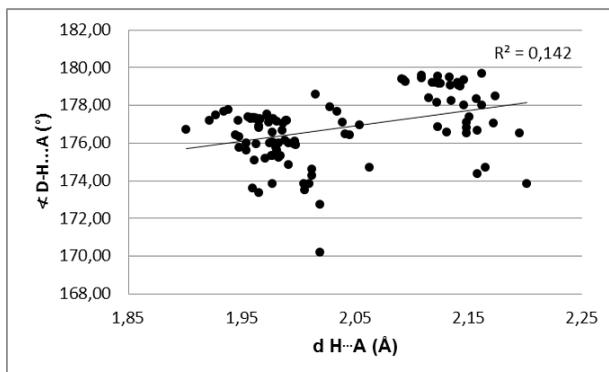


Figura 5.3: Relação entre a distância H...A (Å) e o ângulo de ligação,  $\angle$  D-H...A (°) nos compostos analisados.

### 5.1.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

De acordo com a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas, QTAIM, a caracterização das LHs intra- e intermoleculares pode ser realizada em termos de propriedades locais dos pontos críticos. Existem diferentes parâmetros e diferentes tipos de pontos críticos que podem ser avaliados para a caracterização de uma interação química. No presente trabalho, a densidade eletrônica no ponto crítico de LH,  $\rho(r)$ , seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$ , e uma estimativa da energia de interação baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ,<sup>74</sup> foram escolhidos como indicadores da força da LH.  $\times$

A densidade eletrônica no ponto crítico da ligação H...A,  $\rho(r)$ , está intimamente relacionada com a força da ligação, apresentando valores em torno de 0,002-0,034 u.a.<sup>73</sup> e aumentando conforme aumenta a força da ligação.<sup>107</sup> Uma excelente correlação é observada entre a distância de ligação H...A e a densidade eletrônica no BCP (figura 5.4), indicando que para os sistema analisados,  $\rho(r)$  pode ser utilizado com grande confiabilidade como um indicador da força da LH. É importante enfatizar que as topologias obtidas satisfazem as relações Poincaré-Hopf.<sup>37</sup>

De acordo com a tabela 5.1, os valores de densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , são maiores para as ligações (I) e (III) ( $2,054 \times 10^{-2}$  u.a. –  $3,456 \times 10^{-2}$

u.a.) do que para as ligações centrais, (II) ( $1,996 \times 10^{-2}$  u.a. –  $2,273 \times 10^{-2}$  u.a.), o que reforça a evidência obtida na seção anterior de que, para um dado sistema, as ligações terminais são mais fortes que as centrais.

Pode-se observar que a substituição com o grupo  $\text{NO}_2$ , independentemente da posição em que foi realizada (sistemas **2A-2D**), tende a aumentar a densidade eletrônica nos pontos críticos das três LHs (exceto para a ligação (I) do sistema **2A**) comparativamente a **1**, o que sugere que o substituinte apresenta um caráter doador de elétrons, contrariamente ao que se esperava. Porém deve ser comentado que qualquer dos sistemas substituídos com o grupo em questão é mais rico em elétrons do que o sistema de referência, **1**, logo o fato da densidade eletrônica na região intermolecular dos compostos substituídos ser maior que no composto não substituído não deve ser encarado com estranheza tampouco deve ser associado a um possível efeito doador do grupo nitro.

Constata-se que as ligações (I) e (II) do sistema **2C** são as que apresentam os maiores valores de  $\rho(r)$  em relação às mesmas ligações dos demais sistemas ( $3,29 \times 10^{-2}$  a.u. e  $2,273 \times 10^{-2}$  a.u.) e no entanto, este mesmo sistema apresenta apenas a segunda maior densidade para a ligação (III) ( $3,26 \times 10^{-2}$  a.u.). Analogamente, as ligações (I) e (II) do sistema **2A** são as que apresentam menor valor de  $\rho(r)$  dentre os compostos substituídos, mas curiosamente a ligação (III) deste sistema é a que apresenta o maior valor de densidade, sugerindo que se trata da ligação mais forte de toda a série. Esse fato é uma mostra da dificuldade de se prever os efeitos de longa distância ocasionados pelos substituintes em redes conjugadas como a existente no módulo AAA dos compostos analisados.

Os valores do laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico de ligação ( $\nabla^2\rho(r)$ ) e a energia estimada da LH ( $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ) seguem a mesma tendência observada na análise de  $\rho(r)$ . Como esperado para as interações de camada fechada, os valores de  $\nabla^2\rho(r)$  apresentados são positivos, têm magnitude de 0,024-0,139,<sup>73</sup> indicando que essas interações são dominadas por polarização de carga, que é consequência da contração da distribuição de carga na direção dos atratores (núcleos), que por sua vez decorre do afastamento desta da região interatômica.

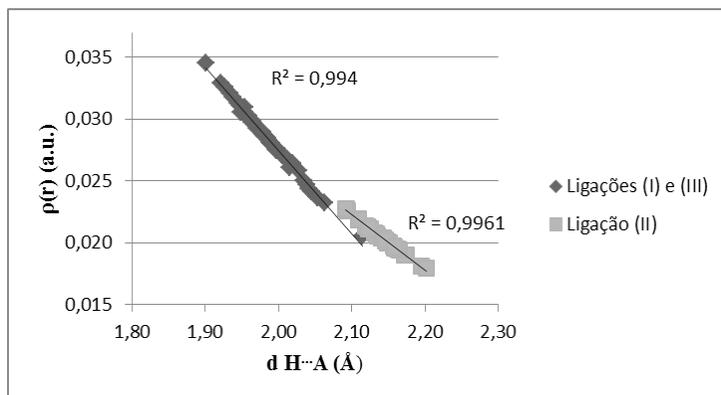


Figura 5.4: Relação entre a distância H...A (Å) e a densidade eletrônica no ponto crítico da ligação H...A,  $\rho(r)$  (u.a.). Os pontos escuros correspondem às ligações (I) e (III) enquanto que os claros, à ligação (II), tal como representadas na figura 5.1.

De acordo com a tabela 5.1, o grupo  $\text{NO}_2$  tende a aumentar a contração de carga em relação ao composto não substituído (**1**), aumentando desse modo a polarização de carga, como indicado pelos valores mais positivos (na maioria das ligações) do laplaciano nos sistemas **2A-2D** em relação a **1**. Do mesmo modo observado na análise de  $\rho(r)$ , os efeitos de polarização de carga descritos por  $\nabla^2\rho(r)$  também são dependentes da posição em que ocorreu a substituição. E como o mesmo comportamento é verificado para  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $\rho(r)$ , somente uma conclusão será reportada. Os valores de  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  e  $\nabla^2\rho(r)$  reforçam as evidências de que as ligações terminais (I e III) são mais estabilizadoras que as centrais (II) e indicam que a substituição com o grupo nitro fortalece as três LHs, independentemente da posição em que foi efetuada. A partir dos valores desses parâmetros, é possível inferir que o sistema **2C** é o que apresenta a ligação (I) mais forte, **2D**, a ligação (II) e **2A**, a ligação (III) mais forte (e as ligações (I) e (II) mais fracas), indicando que a posição da substituição tem efeitos distintos nas diferentes ligações.

O outro indicador da força da LH utilizado, o índice de bifurcação caroço-valência (CVBI), que é baseado no formalismo ELF, geralmente apresenta valores positivos para sistemas que interagem através de LHs

muito fracas e valores negativos para os que interagem através de ligações fortes. De acordo com a tabela 5.1, todos os valores de CVBI (novamente com exceção da ligação (I) do sistema **2A**) são negativos e próximas de zero, sugerindo que as duas moléculas interagem através de ligações moderadas/fortes. O CVBI segue a mesma tendência observada nos índices baseados em QTAIM, isto é, ele apresenta valores mais negativos para as ligações (I) e (III) do que para (II) em todos os sistemas, reforçando a conclusão obtida através das análises geométrica e topológica de que as ligações terminais são as mais fortes e também apontam para o fortalecimento das três ligações intermoleculares ao se realizar a substituição com o grupo NO<sub>2</sub>.

Conforme demonstrado na figura 5.5, o CVBI apresenta uma excelente relação com o valor da densidade eletrônica no ponto crítico da ligação H...A, sendo inclusive mais sensível ao efeito da substituição do que os demais descritores utilizados, o que indica que se trata de um excelente descritor para a força da LH até mesmo em sistema com múltiplas ligações [de hidrogênio].

Para a obtenção de introspecções adicionais a respeito das interações intermoleculares apresentadas pelos sistemas analisados, realizou-se a análise das interações de segunda-ordem da matriz de Fock nas bases NBO. De acordo com os resultados da sessão NBO ( $\Delta E^2$  e  $F(i,j)$ ) apresentados na tabela 5.1, pode-se notar que as LHs (I) e (III) são as mais estabilizadoras e que a substituição com o grupo nitro contribui significativamente para o recobrimento orbital e estabilização das três LHs independentemente da posição em que foi efetuada, o que fica evidente pelos valores de  $F(i,j)$  e  $\Delta E^2$ , que têm maior magnitude nos compostos substituídos (sistemas **2A-2D**) comparativamente aos do composto não substituído (**1**).

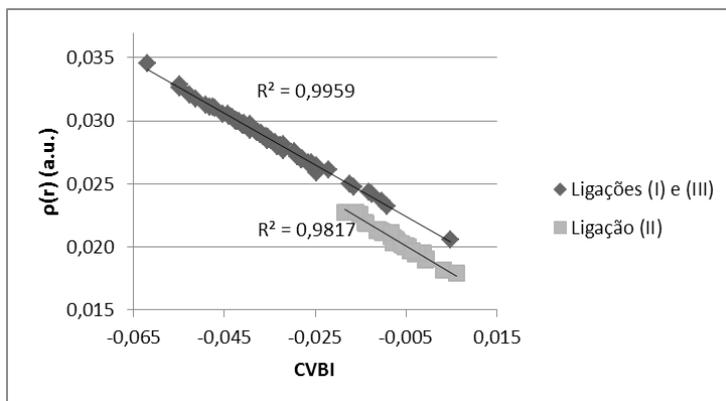


Figura 5.5: Relação entre CVBI e a densidade eletrônica no ponto crítico da LH. Os pontos escuros correspondem às ligações (I) e (III), enquanto que os claros, às ligações (II), tal como representadas na figura 5.1.

Ao se analisar a ligação (I) do sistema **2A**, observa-se que esta apresenta um recobrimento orbital bem menor que todas as demais (inclusive quando comparadas às do composto não substituído). Isso acarreta numa menor energia de estabilização, tornando essa ligação em especial mais fraca que as demais e com magnitude comparada às das ligações centrais. Esse fato pode ser explicado em termos da LH formada entre o átomo de oxigênio do substituinte com o hidrogênio já ligado ao átomo de nitrogênio do módulo AAA (figura 5.6), formando uma LH bifurcada, que é conhecidamente menos estabilizadora que uma ligação convencional.<sup>43</sup> Possivelmente, o grupo nitro, quando disposto em A, adquire uma conformação mais rígida para garantir a formação dessa nova LH intermolecular, que abaixa a energia do sistema, mas ao mesmo tempo ocasiona uma relaxação dos orbitais moleculares do módulo AAA que desfavorece o recobrimento orbital da ligação (I). A densidade eletrônica no ponto crítico dessa ligação tem magnitude de  $1,16 \times 10^{-2}$  u.a., sugerindo uma interação com apenas 1/3 da força das demais ligações. Curiosamente para esse mesmo sistema (**2A**), a ligação (III) é que apresenta o maior recobrimento orbital, maiores energias de estabilização de segunda-ordem ( $\Delta E^2$ ) e de interação ( $E_{\text{int}}(\nabla^2 \rho(r))$ ) dentre todas as outras ligações, sugerindo que a reestruturação do ambiente eletrônico causada pelo substituinte ocasionou um efeito de longa

distância altamente favorável ao estabelecimento dessa interação.

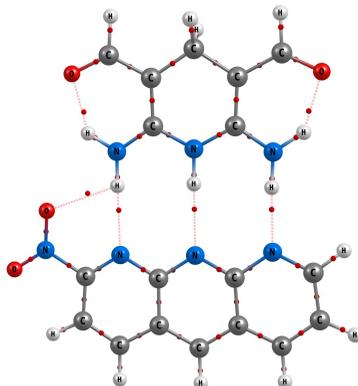


Figura 5.6: Estrutura molecular do sistema **2A**, mostrando os pontos críticos de ligação (pontos vermelhos). Nota-se o ponto crítico de ligação entre o oxigênio do substituinte e o hidrogênio do módulo DDD, evidenciando a formação de uma LH bifurcada.

### 5.1.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Como dito no capítulo 1, através do método Su-Li EDA, a energia de interação instantânea entre dois fragmentos,  $\Delta E_{\text{int}}^{(HF)}$ , pode ser decomposta em diferentes termos: eletrostático, troca, repulsão, polarização e dispersão, eq. (1.10). Adotando-se o esquema de fragmentação representado na figura 4.9, obtiveram-se os resultados apresentados na tabela 5.2.

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta E^{\text{ex}} + \Delta E^{\text{rep}} + \Delta E^{\text{pol}} + \Delta E^{\text{disp}} \quad (1.10)$$

Com  $\Delta E^{\text{ele}} = -35,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{ex}} = -36,77 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{rep}} = 65,40 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{pol}} = -12,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $\Delta E^{\text{disp}} = -2,11 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , a energia de interação total para o composto **1** é  $\Delta E_{\text{int}} = -21,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Esses valores mostram claramente que a natureza das interações intermoleculares não é puramente eletrostática, visto que apresenta uma significativa contribuição covalente, tal como fica evidenciado pela magnitude da componente de troca ( $\Delta E^{\text{ex}} = -36,77 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) e

simultaneamente pela grande magnitude da contribuição por repulsão de Pauli ( $\Delta E^{\text{rep}} = 65,40 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

Tabela 5.2: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>2A</b>	-31,51	-37,28	66,64	-11,57	-4,69	-18,41
<b>2B</b>	-33,44	-39,03	69,84	-12,50	-2,99	-18,11
<b>2C</b>	-35,25	-42,52	76,36	-13,61	-3,70	-18,72
<b>2D</b>	-34,54	-41,41	74,27	-13,23	-3,76	-18,68

A análise mostra que o termo de dispersão tem apenas uma moderada contribuição para a energia de interação total e que os orbitais dos fragmentos mudam significativamente suas configurações no processo de formação dos orbitais da supermolécula AAA-DDD, assim como indicado pela energia de polarização de  $-12,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , que está em grande concordância com a energia de estabilização de segunda ordem obtida com a análise NBO.

A questão principal nesse ponto é: como a posição da substituição afeta a energia de interação total? Para responder a essa pergunta é importante analisar o comportamento de cada componente energética individualmente. Observa-se que a substituição com o grupo nitro, independentemente da posição em que foi realizada, fornece uma energia de interação cerca de  $2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais positiva do que a apresentada pelo composto **1**. Essa constatação implica a conclusão de que a substituição com esse grupo desestabiliza a interação intermolecular, o que a princípio está em desacordo com as concatenações obtidas a partir da análise dos parâmetros topológicos, energéticos e geométricos das sessões anteriores, que mostravam claramente que o grupo nitro tende a fortalecer as três LHs. No entanto, deve ser mencionado que os parâmetros baseados em QTAIM, ELF e NBO têm apenas significância local e que eles podem descrever

propriedades multidimensionais apenas parcialmente, e além do mais, esses métodos de análises locais se tratam, formalmente, de medidas do grau de covalência de uma ligação (apenas uma das componentes da energia de interação total). O fato de uma LH apresentar um grau de covalência mais acentuado não significa, necessariamente, que se trata da ligação mais estabilizadora, visto que outras componentes energéticas (como a eletrostática) podem contribuir de maneira significativa para a energia de interação total.

Por outro lado, o método de Su-Li fornece uma extensão dessas análises locais a partir da decomposição da energia de interação total, levando em conta todas as contribuições e LHs intermoleculares simultaneamente. É interessante notar que não há absolutamente nenhuma contradição entre os resultados obtidos através das análises locais e os fornecidos pela Su-Li EDA. O fato dos termos individuais troca,  $\Delta E^{\text{ex}}$ , e polarização,  $\Delta E^{\text{pol}}$  (ambos indicadores do grau de covalência de uma interação química), quando analisados individualmente, exibirem as mesmas tendências apresentadas pelos parâmetros locais, tal como demonstrado na figura 5.7, ilustra exatamente isso. Observa-se que quando a média das densidades nos pontos críticos das LHs de um dado sistema aumenta, apontando para o aumento do grau de covalência das interações intermoleculares, esta é prontamente acompanhada pela diminuição dos valores absolutos das componentes energéticas  $\Delta E^{\text{ex}}$  e  $\Delta E^{\text{pol}}$ , que se tornam também mais estabilizadoras. O sistema **2C**, por exemplo, apresenta um valor de repulsão cerca de 10 kcal.mol<sup>-1</sup> mais desestabilizador que o sistema de referência, **1**, e simultaneamente uma estabilização por troca de cerca de 6 kcal.mol<sup>-1</sup> (a figura 5.7 ilustra esse efeito), indicando que se trata do sistema com maior contribuição covalente para energia de estabilização total, tal como havia sido indicado também pela análise dos parâmetros locais.

De maneira geral, os resultados da análise de EDA revelam que as contribuições eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), de polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e de dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) não são afetadas significativamente pela presença do substituinte independentemente da posição da substituição (figura 5.8). Verifica-se também que os termos de repulsão e troca apresentam um comportamento antagônico: ao se passar de **1** para **2C**, há um aumento significativo na componente de repulsão, no que é acompanhado por um aumento um pouco menos expressivo na estabilização por troca (o valor

absoluto torna-se mais negativo). Indo de **2C** para **2D**, observa-se um decréscimo na repulsão seguido de uma estabilização fornecida pela componente de troca. Essas variações nas componentes de troca e repulsão estão relacionadas com a modificação do caráter covalente da interação entre os módulos AAA e DDD ao se modificar a posição de substituição com o grupo nitro, porém o contrabalanceamento observado entre as componentes citadas não causam efeito líquido apreciável na energia de interação total.

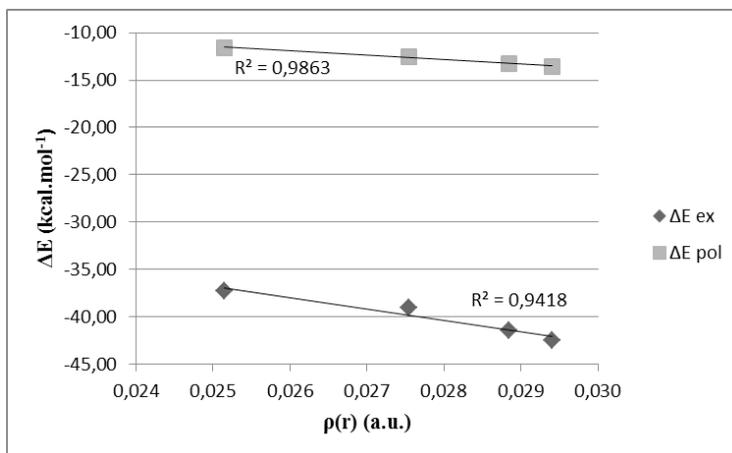


Figura 5.7: Relação entre a média das densidades eletrônicas das três LHs nos BCP's de cada sistema (**2A-2D**) com as respectivas componentes energéticas de troca e polarização obtidas através da Su-Li EDA.

Em resumo, o método Su-Li EDA mostra claramente que as componentes eletrostática, de troca e polarização contribuem significativamente para a energia de interação entre os módulos AAA-DDD, porém a presença do substituinte não ocasionou modificações apreciáveis na energia de interação total. Foi verificado que a presença do substituinte tem apenas um efeito moderado de desestabilização na energia de interação total em relação ao composto não substituído, **1**.

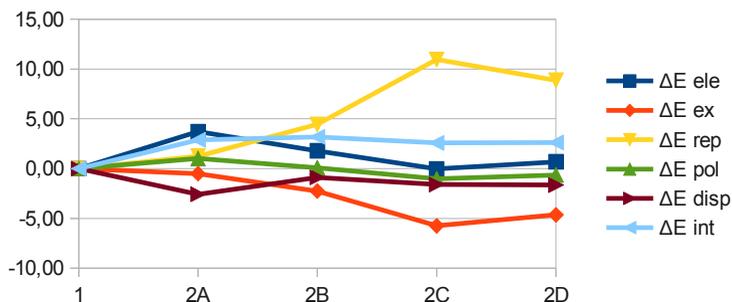


Figura 5.8: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2A-2D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 5.2 SUBSTITUINTE CIANO

As estruturas moleculares dos compostos estudados nesta seção estão representadas na figura 5.9. O substituinte CN (**3**) foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (**3A-3D**). As mesmas análises realizadas na seção 5.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas. O CN é, assim como grupo nitro, um desativador forte, portanto espera-se dele um elevado poder retirador de elétrons. Através das análises locais e com a decomposição da energia de interação intermolecular, intenta-se evidenciar as implicações dessa característica do grupo substituinte nas propriedades das LHs (I)-(III).

### 5.2.1 Análise geométrica

De acordo com a tabela 5.3, as distâncias das ligações (I)-(III) (d H...A), exceto para a ligação (I) dos sistemas **3A** e **3B**, são mais curtas quando comparadas às do sistema não substituído, **1**, sugerindo que esse substituinte tende a aumentar a força das LHs. É possível observar, também, que as ligações dispostas nas extremidades do arranjo de LHs (I e III), são mais curtas em relação às centrais (II) (tabela 5.3), assim como ocorre com os compostos substituídos com o grupo nitro.

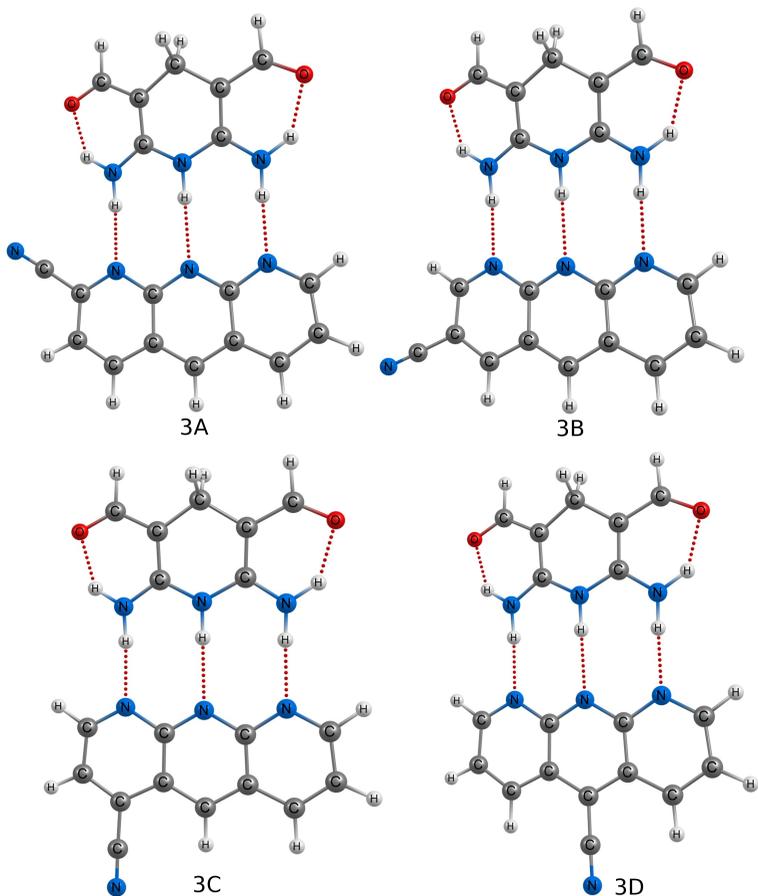


Figura 5.9: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo ciano em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

Os valores dos ângulos de ligação D-H...A indicam que para um dado sistema, as LHs centrais (II) são ligeiramente mais lineares que as terminais, (I e III) (tabela 5.3). No entanto, não foi observada uma relação entre o ângulo de ligação com a força ou distância da ligação H...A, visto que a análise de qualquer uma das ligações (I-III) mostra

que as mais curtas não necessariamente são as mais lineares e tampouco que as mais longas são menos lineares.

Observa-se que as ligações (I) dos sistemas **3A** e **3B** são ligeiramente mais longas que a mesma ligação do sistema não substituído (**1**) ao passo que essa ligação nos sistemas **3C** e **3D** é moderadamente mais curta.

Ao se analisar a ligação (II), verifica-se que os compostos substituídos (**3A-3D**) apresentam ligações mais curtas que o não substituído e que dentre sistemas com substituições, o **3D** é o que apresenta a ligação mais curta (2,09 Å). Os dados apresentados na tabela 5.3 permitem concluir que a substituição com o grupo ciano tem um efeito muito modesto nas distâncias das ligações (II) e (III), porém observa-se um encurtamento das ligações (I)-(III) nos compostos substituídos em relação a **1** em praticamente todos os casos.

### 5.2.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.

De acordo com a tabela 5.3, o valores de densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , novamente apresentam-se maiores nas ligações (I) e (III) ( $2,67 \times 10^{-2}$  u.a. –  $3,13 \times 10^{-2}$  u.a.) do que para as ligações centrais, (II) ( $2,0 \times 10^{-2}$  u.a. –  $2,29 \times 10^{-2}$  u.a.).

Pode-se observar que a substituição com o grupo CN tende a aumentar a densidade eletrônica nos pontos críticos das três LHs na maioria dos casos e à semelhança do que ocorre com o grupo nitro, a ligação (I) dos sistemas substituídos nas posições A e B (**3A** e **3B**), apresentam valores de  $\rho(r)$  ligeiramente menores que a mesma ligação dos demais sistemas.

Analisando as ligações individualmente, pode-se verificar que o sistema **3D** é o que apresenta o maior valor de  $\rho(r)$  para as ligações (I)-(III), sugerindo que a substituição com o grupo ciano na posição D fortalece o grau de covalência das três LHs mais expressivamente do que em qualquer outra posição e de forma simultânea. Dentre os sistemas com substituição, observa-se que o **3A** é o que apresenta a ligação (I) mais fraca (com menor valor de  $\rho(r)$ ) e que o **3B**, as ligações (II) e (III) mais fracas – vale ressaltar que o enfraquecimento ou fortalecimento sugerido pelos parâmetros topológicos (CVBI,  $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ) e energéticos ( $\Delta E^2$  e  $F(i, j)$ ) locais indicam na

verdade modificações no caráter covalente das interações. Sendo assim, em linhas gerais, verifica-se que os sistemas **3A** e **3B** apresentam as ligações com menor caráter covalente comparativamente aos sistemas **3C** e **3D**.

Tabela 5.3: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>3A</b>	2,01	174,58	-2,58	2,67	7,61	3,27	10,19	8,4
	<b>3B</b>	2,01	173,85	-2,89	2,71	7,67	3,30	10,48	8,3
	<b>3C</b>	1,95	175,77	-4,42	3,05	8,30	3,66	12,86	9,1
	<b>3D</b>	1,95	176,34	-4,83	3,11	8,32	3,67	13,22	9,2
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>3A</b>	2,12	178,17	-1,14	2,13	5,89	2,46	8,76	7,3
	<b>3B</b>	2,12	176,88	-1,03	2,12	5,91	2,47	8,53	7,2
	<b>3C</b>	2,11	179,58	-1,40	2,19	6,06	2,53	9,17	7,4
	<b>3D</b>	2,09	179,24	-1,51	2,26	6,26	2,62	9,63	7,6
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>3A</b>	1,95	176,01	-4,53	3,05	8,26	3,63	12,94	9,1
	<b>3B</b>	1,96	173,59	-4,32	3,02	8,24	3,62	12,54	9,0
	<b>3C</b>	1,95	175,63	-4,70	3,10	8,34	3,68	13,14	9,2
	<b>3D</b>	1,95	176,41	-4,91	3,13	8,36	3,69	13,41	9,3

Os valores do laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico de ligação ( $\nabla^2\rho(r)$ ) e a energia estimada da LH ( $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ) seguem a mesma tendência observada na análise de  $\rho(r)$ , conforme pode ser verificado na figura 5.10, que apresenta a excelente relação encontrada entre estes descritores locais do grau de covalência da LH. De acordo com a tabela 5.3, o grupo CN tende a aumentar, assim como o grupo NO<sub>2</sub>, a contração de carga em relação ao composto não substituído (1),

umentando desse modo a polarização de carga, fato apontado pelos valores mais positivos de  $\nabla^2\rho(r)$  para a maioria das ligações dos sistemas substituídos em relação ao não substituído, **1**.

Do mesmo modo observado na análise de  $\rho(r)$ , os efeitos de polarização de carga descritos por  $\nabla^2\rho(r)$  também são dependentes da posição em que ocorre a substituição. Os valores de  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  e  $\nabla^2\rho(r)$  reforçam as evidências de que as ligações terminais (I e III) são mais estabilizadoras que as centrais (II) e indicam que a substituição com o grupo ciano fortalece as três LHs na maioria dos casos. A partir dos dados, é possível inferir que o composto substituído em **D** é o que apresenta as três ligações com caráter covalente mais fortalecido em relação a todos os outros sistemas. Ao se dispor o substituinte em A, a ligação (I) fica expressivamente mais desestabilizada do ponto de vista da covalência, sendo inclusive mais desestabilizada que a ligação (I) do composto não substituído. A substituição em B ocasiona um enfraquecimento maior do caráter covalente das ligações (II) e (III) em relação às mesmas ligações dos demais sistemas substituídos (sistemas **3C** e **3D**).

De acordo com os valores do CVBI na tabela 5.3, todos os sistemas interagem através de LHs moderadas/fortes tal como apontado por seus valores próximos de zero, porém negativos. O CVBI segue a mesma tendência observada nos índices baseados em QTAIM, apontando para o fortalecimento das três ligações intermoleculares ao se realizar a substituição com o grupo CN, salvo para a ligação (I) dos sistemas **3A** e **3B**. O CVBI também aponta para um fortalecimento maior do caráter covalente da interação intermolecular ao se dispor o substituinte em D, visto que os valores desse parâmetro para as ligações (I)-(III) são mais negativos para o sistema em questão (**3D**) do que nos demais sistemas (**1** e **3A-3C**) (CVBI = -4,83, -1,51 e -4,91, respectivamente para as ligações (I), (II) e (III)). O CVBI, bem como os parâmetros locais baseados na QTAIM, apontam a ligação (III) do sistema **3D** como a que apresenta o caráter covalente mais evidenciado.

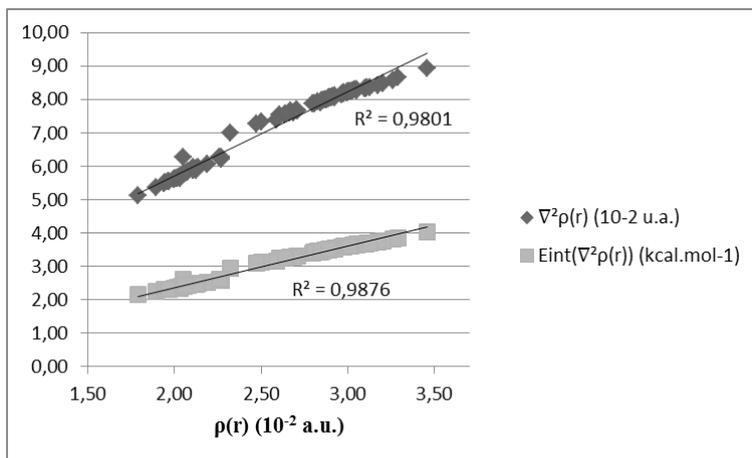


Figura 5.10: relação entre os valores de densidade eletrônica no BCP,  $\rho(\mathbf{r})$ , e do laplaciano da densidade,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  (pontos pretos) e entre os valores de densidade eletrônica no BCP,  $\rho(\mathbf{r})$ , e a energia estimada da LH  $E_{int}(\nabla^2\rho(\mathbf{r}))$  (pontos vermelhos).

Analisando os resultados da sessão NBO ( $\Delta E^2$  e  $F(i,j)$ ) apresentados na tabela 5.3, pode-se notar que, em média, as LHs (III) apresentam maior caráter covalente do que (I) e (II) para esse conjunto de sistemas. Ressalta-se que essa constatação é baseada no fato dos parâmetros analisados ( $\Delta E^2$  e  $F(i,j)$ ) apresentarem, em média, valores mais positivos para (III) do que para (I), do que para (II), e isso indica que as interações entre os pares isolados dos átomos de nitrogênio do módulo AAA, LP(N), com os orbitais sigma antiligantes N-H do módulo DDD,  $\sigma^*$  N-H (figura 4.7) são mais estabilizadoras na sequência apresentada (III>I>II), e como a interação entre esses entes corresponde à maior parcela do caráter covalente das LHs analisadas, pode-se dizer que os descritores escolhidos ( $\Delta E^2$  e  $F(i,j)$ ) descrevem o caráter covalente das LHs (I)-(III). Os dados indicam que a substituição com CN tende a aumentar o caráter covalente das três LHs na maioria dos casos, visto que as energias de interação de segunda-ordem das LHs e o termo de Fock ( $F(i,j)$ ) são mais positivos nos compostos substituídos (sistemas **3A-3D**) do que no sistema de referência, **1**; e à semelhança do que ocorre com o grupo nitro, observa-se que as ligações (I) dos sistemas **3A** e **3B** apresentam energia de estabilização de segunda-ordem (10,19

kcal.mol<sup>-1</sup> e 10,48 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente) e recobrimento-orbital ( $8,4 \times 10^{-2}$  u.a. e  $8,3 \times 10^{-2}$  u.a.) menores do que a dos demais sistemas, sendo estes índices menores, inclusive, que as do composto não substituído (**1**) ( $\Delta E^2 = 11,70$  kcal.mol<sup>-1</sup> e  $F(i,j) = 8,7 \times 10^{-2}$  u.a.). Isso ocorre devido ao fato de que o grupo ciano, quando disposto em A e B, ocasiona uma reorganização dos orbitais das supermoléculas que é menos favorável à interação entre os orbitais dos módulos AAA e DDD comparativamente às substituições nas demais posições (C e D). A diminuição nos valores de  $\Delta E^2$  e  $F(i,j)$  das ligações (I)-(III) nos sistemas **3A** e **3B** é acompanhada pelo decréscimo dos valores de densidade eletrônica nas ligações dos sistemas citados, indicando que os parâmetros baseados em NBO e QTAIM relacionam-se muito bem e sugerindo uma diminuição do caráter covalente da interação intermolecular nesses sistemas em relação a **3C** e **3D**.

### 5.2.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total entre os módulos AAA e DDD dos sistemas **3A-3D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.4.

Tabela 5.4: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{ele}$	$\Delta E^{ex}$	$\Delta E^{rep}$	$\Delta E^{pol}$	$\Delta E^{disp}$	$\Delta E^{int}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>3A</b>	-31,27	-36,44	65,11	-11,82	-3,58	-17,99
<b>3B</b>	-32,80	-36,68	65,44	-11,96	-2,52	-18,52
<b>3C</b>	-34,56	-39,75	71,12	-12,96	-2,85	-19,00
<b>3D</b>	-34,66	-40,59	72,69	-13,17	-3,15	-18,87

As magnitudes das contribuições energéticas obtidas para esse conjunto de compostos é muito semelhante às apresentadas pelos compostos substituídos com NO<sub>2</sub> (tabela 5.2). Percebe-se que as componentes eletrostática e troca correspondem, em média, a 38,9% e 43,9% da energia de estabilização dos sistemas, que é a soma dos

valores das componentes que contribuem para o abaixamento da energia de interação total, que neste caso são:  $\Delta E^{ele}$ ,  $\Delta E^{ex}$ ,  $\Delta E^{pol}$ ,  $\Delta E^{disp}$  – evidenciando que ambas as contribuições (eletrostática e de troca) tem importâncias comparáveis para o estabelecimento da interação intermolecular dos sistemas em estudo.

A análise mostra que o termo de repulsão tem magnitude comparável à soma dos termos eletrostático e troca e que o termo de dispersão tem apenas uma moderada contribuição para a energia de interação total. As energias de polarização de  $-11,82 \text{ kcal.mol}^{-1}$  a  $-13,17 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (em grande concordância com o obtido na análise NBO – tabela 5.3) sugerem que os orbitais dos fragmentos mudam significativamente suas configurações no processo de formação dos orbitais da supermolécula AAA-DDD.

Observa-se que a substituição com o substituinte CN, independentemente da posição em que foi realizada, fornece uma energia de interação cerca de  $3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais positiva do que a apresentada pelo composto não substituído, **1**, sugerindo que a substituição com esse grupo desestabiliza a interação intermolecular, apesar de fortalecer o caráter covalente das três LHs, conforme apontado pelos descritores locais. Conforme mostrado na seção 5.2.3, o método Su-Li EDA fornece uma extensão dessas análises locais, levando em conta todas as contribuições energéticas e LHs intermoleculares simultaneamente e, dessa forma, é capaz de apontar para as mesmas evidências obtidas através dos descritores locais e ainda fornecer informações adicionais a respeito das demais contribuições energéticas da energia de interação ( $\Delta E^{disp}$  e  $\Delta E^{ele}$ ) entre os fragmentos analisados, no caso os módulos AAA e DDD. A figura 5.11 ilustra isso através da excelente relação existente entre os parâmetros topológicos com as componentes que indicam o grau de covalência das interações obtidas a partir da Su-Li EDA ( $\Delta E^{ex}$  e  $\Delta E^{pol}$ ) apresentada para esse conjunto de sistemas, na qual estão relacionadas as médias das densidades eletrônicas nos pontos críticos das ligações (I)-(III) para cada um dos sistemas substituídos (**3A-3D**) com as respectivas componentes de troca e polarização (tabela 5.4) - são verificados apenas três pontos devido à semelhança nos valores desses parâmetros entre os sistemas **3A** e **3D**.

Os resultados da análise de EDA revelam que as contribuições por polarização,  $\Delta E^{pol}$ , e por dispersão,  $\Delta E^{disp}$ , não são afetadas

significativamente pela presença do substituinte (figura 5.12). Comparando-se as tabelas 5.2 e 5.4, nota-se que as contribuições por troca e polarização nos sistemas substituídos com o grupo nitro (sistemas **2A-2D** - tabela 5.2) são mais estabilizadoras quando comparadas às dos sistemas substituídos com CN (tabela 5.4), o que indica que o grupo nitro, que tem um poder retirador de elétrons mais evidenciado, ocasiona um fortalecimento do caráter covalente da interação entre os módulos AAA e DDD comparativamente ao ocasionado pelo substituinte CN (sistemas **3A-3D**). A figura 5.12 mostra ainda que a componente eletrostática, que contribui para a energia de interação total (visto seus valores negativos em todos os casos estudados), sofre um decaimento de aproximadamente 4 kcal.mol<sup>-1</sup> em relação ao sistema não substituído (**1**) quando a substituição é realizada em A e que essa contribuição para a estabilização aumenta conforme se vai de A para D.

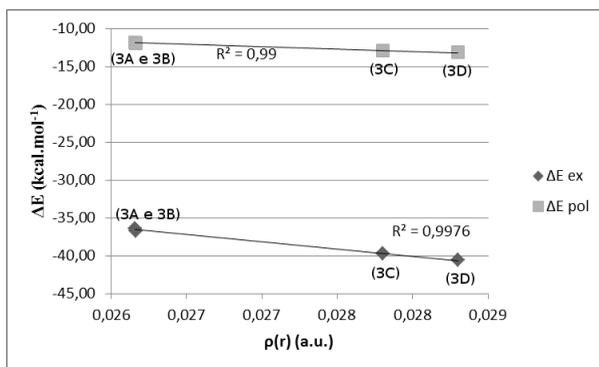


Figura 5.11: Relação entre a média das densidade eletrônicas das três LHs nos BCP's de cada sistema (**3A-3D**) com as respectivas componentes energéticas de troca e polarização obtidas através da Su-Li EDA.

Observa-se que os termos de repulsão e troca apresentam-se praticamente invariantes ao se ir de **1** a **3B** e que apresentam o característico comportamento antagônico quando se passa do sistema **3B** para o **3D**: ao passo que a repulsão fica mais expressiva nesse caminho, a componente de troca passa a apresentar uma magnitude maior e mais estabilizadora. Conforme pode ser notado na figura 5.12, o

sistema **3D** é o que apresenta as componentes de troca ( $-40,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$  – tabela 5.4) e polarização ( $-13,17 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) mais estabilizadoras e conseqüentemente a maior repulsão ( $72,69 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) em relação ao sistema de referência, **1**, indicando que se trata do sistema com maior grau de covalência nas interações entre os módulos AAA-DDD, em conformidade com o que foi apontado pelos descritores locais na seção anterior. Essa evidência indica também que há uma relação entre o grau de covalência da interação intermolecular com a posição em que foi efetuada a substituição, ainda que esse efeito seja moderado.

O método Su-Li EDA mostra claramente que dentre os compostos substituídos não há variação significativa na energia de interação total e que a substituição com o grupo CN causa uma pequena desestabilização na energia de interação intermolecular, visto que os valores das energias de interação total dos compostos substituídos são mais positivos que a do não substituído. É possível notar ainda que há uma dependência da componente energética que é mais significativamente afetada com a posição da substituição, ou seja, dependendo da posição da substituição, varia a componente que sofre a maior variação. Porém, ao se analisar o conjunto, verifica-se que os desvios nos valores das contribuições contrabalanceiam-se de forma a não causar efeitos líquidos apreciáveis na energia de interação total.

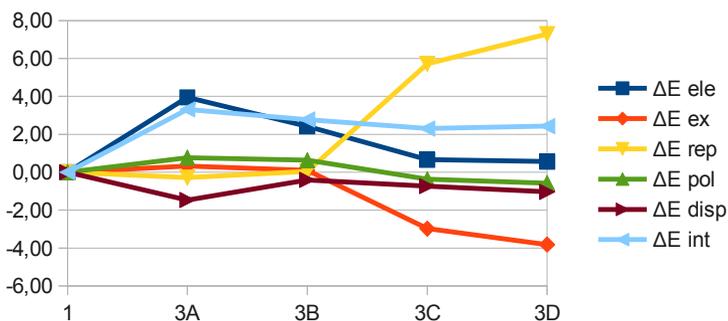


Figura 5.12: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **3A-3D** em relação ao composto não substituído (**1**).

### 5.3 SUBSTITUINTE FLÚOR

As estruturas moleculares dos compostos estudados nesta seção estão representadas na figura 5.13. O substituinte F (**4**), foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (**4A-4D**). As mesmas análises realizadas na seção 5.1 são estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

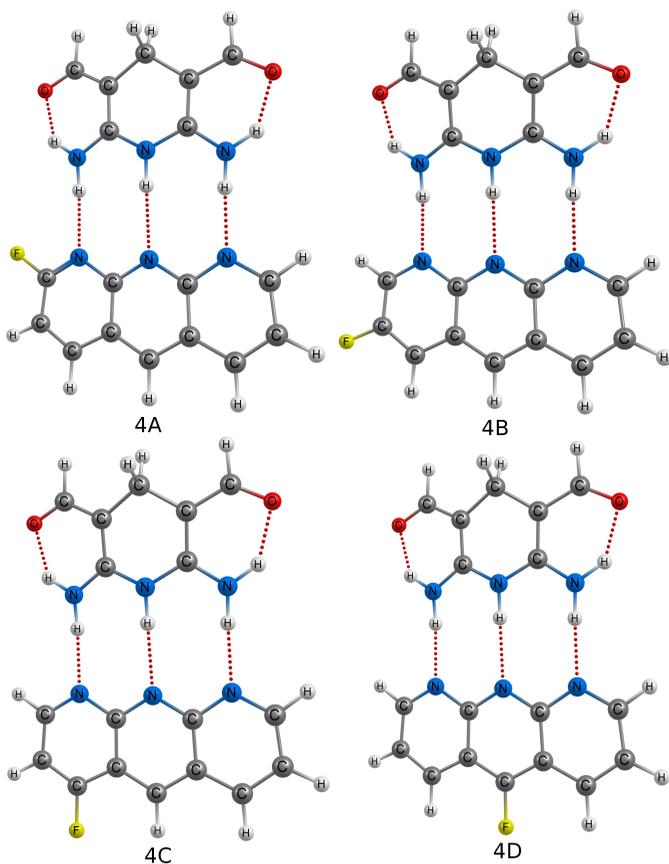


Figura 5.13: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de flúor em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

### 5.3.1 Análise geométrica

Analisando os dados contidos na tabela 5.5, é possível observar uma flutuação maior das distâncias das ligações H...A com a posição da substituição com o átomo de flúor do que com os grupos substituintes NO<sub>2</sub> e CN, mesmo assim, as variações nesse aspecto são bastante moderadas, visto que a maior modificação observada em relação ao sistema de referência é de 0,08 Å na ligação (I) (sistema **4A**) e para as ligações (II) e (III), esse desvio chega somente a 0,02 Å. Na maioria dos casos foi observado um encurtamento das ligações nos compostos substituídos comparativamente ao não substituído.

Tabela 5.5: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI × 10<sup>-2</sup>); baseados em QTAIM (densidade eletrônica, ρ(r) (10<sup>-2</sup> u.a.), seu laplaciano, ∇<sup>2</sup>ρ(r) (10<sup>-2</sup> u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica, E<sub>int</sub>(∇<sup>2</sup>ρ(r)) (kcal.mol<sup>-1</sup>), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação, ΔE<sup>2</sup> (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H, σ\*D-H, e o termo de Fock, F(i, j) (10<sup>-2</sup> u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	∠ D-H...A	CVBI	ρ(r)	∇ <sup>2</sup> ρ(r)	E <sub>int</sub> (∇ <sup>2</sup> ρ(r))	ΔE <sup>2</sup>	F(i,j)	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>4A</b>	2,06	174,69	-0,91	2,32	6,98	2,95	8,56	7,5
	<b>4B</b>	2,01	173,48	-2,77	2,70	7,70	3,32	10,28	8,2
	<b>4C</b>	1,97	175,20	-3,82	2,92	8,11	3,55	12,05	8,8
	<b>4D</b>	1,98	175,23	-3,51	2,85	7,96	3,46	11,58	8,7
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>4A</b>	2,17	178,49	-0,07	1,90	5,35	2,25	7,31	6,7
	<b>4B</b>	2,13	176,58	-0,82	2,08	5,84	2,44	8,39	7,1
	<b>4C</b>	2,13	179,48	-0,80	2,07	5,82	2,43	8,27	7,1
	<b>4D</b>	2,14	178,24	-0,73	2,06	5,78	2,41	8,28	7,1
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>4A</b>	1,98	173,85	-3,70	2,90	8,06	3,52	11,98	8,8
	<b>4B</b>	1,97	173,36	-4,07	2,98	8,21	3,60	12,42	9,0
	<b>4C</b>	1,96	175,06	-4,17	3,00	8,25	3,62	12,62	9,0
	<b>4D</b>	1,98	175,32	-3,69	2,90	8,05	3,52	11,94	8,8

Ao se dispor o átomo de flúor em A (**4A**), observa-se um alongamento nas distâncias H...A (I) e (II) em relação às mesmas ligações do sistema **1** ao passo que a ligação (III) permanece praticamente inalterada. Ao se realizar a substituição em B (**4B**), constata-se, em relação ao sistema **1**, um alongamento da ligação (I), um encurtamento da ligação (II) e uma inalteração na ligação (III).

Analisando os sistemas **4C** e **4D**, percebe-se que há um encurtamento nas distâncias de ligação em relação ao sistema **1** (um pouco mais evidente em **4C** do que em **4D**) porém o efeito da substituição é bastante ameno.

É evidente que as ligações centrais (II) continuam a ser mais longas que as terminais (I e III) para esse conjunto de sistemas e também a inexistência de relação entre distância da ligação H...A com o ângulo de ligação D-H...A. As ligações (III) dos sistemas **1** e **4A** por exemplo, tem o mesmo comprimento e no entanto, seus ângulos diferem em cerca de 2°.

### 5.3.2 Análises QTAIM, ELF e NBO.

As análises topológicas (QTAIM e ELF) e energética (NBO) reforçam as evidências levantadas a partir da análise das distâncias de ligação. Observa-se que a substituição em A (**4A**) ocasiona uma diminuição da densidade eletrônica nos pontos críticos das ligações (I) e (II), sugerindo um enfraquecimento destas comparativamente às mesmas ligações dos demais sistemas. Os dados apontam ainda para um enfraquecimento do caráter covalente na ligação (I) e fortalecimento desse caráter nas demais ligações (II) e (III) ao se dispor o substituinte em B (**4B**).

Observa-se que o sistema **4C** apresenta os maiores valores de  $\rho(r)$  nos pontos críticos das três ligações ( $2,92 \times 10^{-2}$  u.a.;  $2,07 \times 10^{-2}$  u.a. e  $3,00 \times 10^{-2}$  u.a.), sugerindo que a substituição com flúor na posição C é, em relação a todas as demais posições, a que origina as LHs com componentes covalentes mais estabilizadores. Em relação ao sistema **4D**, verifica-se uma inalteração das características das ligações (I) e (III) ( $\rho(r) = 2,85 \times 10^{-2}$  u.a. - ligação (I);  $\rho(r) = 2,90 \times 10^{-2}$  u.a. - ligação (III)) em relação ao composto não substituído, **1**, ao passo que um moderado fortalecimento no grau de covalência é verificado na ligação (II) ( $\rho(r) = 2,06 \times 10^{-2}$  u.a. - ligação (II)).

A figura 5.14 apresenta a excelente relação existente entre o indicador da força da LH CVBI e os descritores locais provenientes das análises QTAIM ( $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $\rho(r)$ ) e NBO ( $\Delta E^2$  e  $F(i, j)$ ). O índice utilizado como referência será o CVBI devido à maior sensibilidade às alterações ocasionadas pelo substituinte na força das LHs.

Constata-se que o sistema **4C** apresenta o menor valor de CVBI para a ligações (I) e (III) ( $-3,82 \times 10^{-2}$  e  $-4,17 \times 10^{-2}$ , respectivamente), indicando que se trata do sistema com estas interações mais fortes dentre todos os demais (**1**, **4A**, **4B** e **4D**). Nota-se, que mesmo apresentando as ligações terminais mais fortes, este mesmo sistema apresenta apenas a segunda mais forte interação central (II), a qual se mostra mais estabilizadora quando a substituição é realizada em B (**4B**).

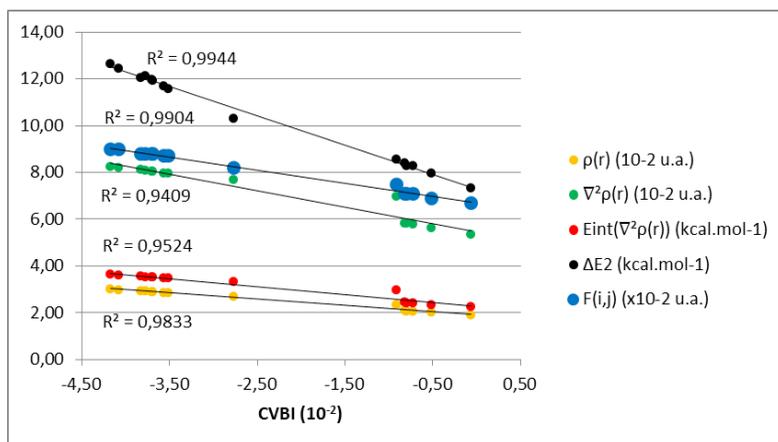


Figura 5.14: relação entre o índice local CVBI e os demais parâmetros locais analisados com seus respectivos coeficientes de regressão linear,  $R^2$ :  $\rho(r)$  (pontos amarelos),  $R^2=0,9833$ ;  $\nabla^2\rho(r)$  (pontos verdes),  $R^2=0,9408$ ;  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (pontos vermelhos),  $R^2=0,9524$ ;  $\Delta E^2$  (pontos pretos),  $R^2=0,9944$ ;  $F(i, j)$  (pontos azuis),  $R^2=0,9904$ .

O sistema **4B** é o que tem o menor valor de CVBI para a ligação central ( $-0,82 \times 10^{-2}$ ), o segundo menor valor para a ligação (III) ( $-4,07 \times 10^{-2}$ ) e no entanto, apenas a quarta ligação (I) mais estabilizadora, indicando que a substituição com o átomo de flúor em B direciona maior caráter covalente para (II) e (III) do que para (I).

Como observado nas seções anteriores, as substituições A tendem a desestabilizar a ligação (I) dos sistemas substituídos em relação ao não substituído e para esse conjunto de sistemas, a mesma tendência foi observada. Conforme pode ser notado, a posição de substituição A é a mais próxima da região intermolecular onde se forma a ligação (I) e os substituintes escolhidos, independentemente de sua natureza, tendem a diminuir o caráter covalente da ligação em questão, a causa disso será discutida na seção 6.1.2. Segundo o CVBI, sistema **4A** apresenta as ligações (I) e (II) com caráter covalente menos estabilizador relativamente às mesmas ligações dos demais sistemas e a segunda menos estabilizadora ligação (III). Com base nessas informações, pode-se afirmar que a substituição com átomo de flúor em A é menos favorável à formação das LHs nos sistemas analisados do que nas demais posições.

De maneira geral, verifica-se que as LHs presentes nesses sistemas são moderadamente fortes, visto que os valores de CVBI para cada uma delas são negativos e próximos de zero. Fica evidente pelos parâmetros topológicos analisados que as ligações centrais apresentam menor caráter covalente que as terminais, pois os valores de CVBI são menos negativos para aquelas do que para estas; e os valores de  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $\rho(r)$  por sua vez, são maiores para as ligações terminais (I e III) do que para as centrais (II).

Os dados da sessão NBO na tabela 5.5 mostram que, para a ligação (I) dos sistemas analisados, apenas o **4C** fornece uma energia de interação de segunda-ordem maior do que a apresentada por **1** (12,05 kcal.mol<sup>-1</sup> contra os 11,70 kcal.mol<sup>-1</sup> do sistema **1**). As substituições nas demais posições (D, B e A) são todas menos favoráveis à interação dos orbitais envolvidos na LH em questão, que no caso são o par de elétrons livres do nitrogênio do módulo AAA, LP(N) e o orbital antiligante da ligação N-H do módulo DDD,  $\sigma^*\text{N-H}$  (figura 5.15).

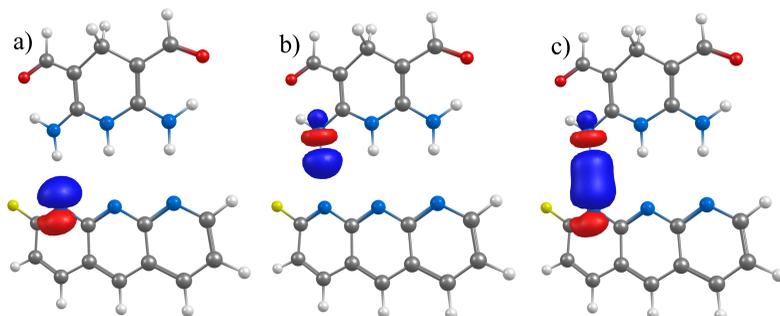


Figura 5.15: a) e b) representam os orbitais naturais envolvidos na formação da LH (I): LP(N) e  $\sigma^*$  N-H, respectivamente. c) representa o recobrimento desses orbitais formando a ligação em questão.

Já em relação à ligação (II), o perfil é bastante diferente. Apenas o sistema **4A** apresenta uma energia de interação de segunda ordem ( $7,31 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) menor que **1** ( $7,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), sendo assim, os sistemas apresentam, em ordem decrescente de magnitude de energia de interação de segunda-ordem, o seguinte perfil: **4B**>**4D**>**4C**>**1**>**4A**. Em se tratando da ligação (III), verifica-se que o sistema **1** tem uma energia de interação e o termo de Fock com magnitudes intermediária; o perfil observado é o que se segue: **4C**>**4B**>**1**>**4A**>**4D**. Constata-se, portanto, que as substituições com o átomo de flúor nas posições C e B são mais favoráveis ao recobrimento-orbital da ligação (III) do que nas posições A e D. Ressalta-se que termo de Fock dimensiona a magnitude do recobrimento orbital e está sempre relacionado com a energia envolvida em tal recobrimento; observa-se que as variações nesse parâmetro (tabela 5.5) são muito pequenas entre uma mesma ligação nos diferentes sistemas, diferentemente do que ocorre com as energias de interação de segunda-ordem e por isso este é o parâmetro (dentro dos baseados em NBO) utilizado preferencialmente como medida do grau de covalência.

### 5.3.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total dos compostos **4A-4D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.6.

Tabela 5.6: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>4A</b>	-31,69	-32,39	57,54	-10,95	-2,34	-19,83
<b>4B</b>	-33,57	-36,38	64,81	-12,09	-2,76	-19,99
<b>4C</b>	-35,15	-38,14	67,98	-12,76	-2,30	-20,36
<b>4D</b>	-34,58	-36,85	65,60	-12,39	-2,34	-20,56

Os dados mostram que a substituição com F tende a causar um enfraquecimento moderado na interação intermolecular em relação ao composto não substituído (**1**) independentemente da posição em que foi realizada e que esse efeito é um pouco mais evidente nos sistemas **4A** e **4B**. Mostram também que, da mesma forma que foi verificado para os demais grupos substituintes, a contribuição por dispersão para a estabilização do sistema é modesta e que as por atração eletrostática e troca correspondem a, em média, 39,2% e 41,6% da energia de estabilização, mostrando que a estabilização trazida por atração eletrostática e pela interação-orbital entre os módulos são igualmente importantes para a interação intermolecular, apesar de não serem apreciavelmente modificadas pela presença do substituinte.

É possível notar que o sistema **4A**, que tem a menor energia de interação total (-19,83 kcal.mol<sup>-1</sup>) bem como as distâncias de ligação mais longas e com caráter covalente menos estabilizador (tabela 5.5), é o que apresenta maior magnitude (menos negativa) em praticamente todas as contribuições energéticas estabilizadoras (tabela 5.6), o que sugere que a substituição com o átomo de F em A enfraquece a interação AAA-DDD. A partir da figura 5.16, nota-se claramente que as componentes de troca e polarização são menos estabilizadoras em **4A** do que nos demais sistemas substituídos (**4B-4D**), enquanto que há uma diminuição de cerca de 8 kcal.mol<sup>-1</sup> em relação a **1** na desestabilização por repulsão.

Como demonstrado nas seções anteriores, não há uma relação clara

entre a força das ligações estimada a partir dos descritores geométricos e topológicos com a energia de interação total, porém percebe-se claramente que os sistemas que interagem mais fortemente segundo a Su-Li EDA (**4C** e **4D**) são também os que apresentam as ligações mais estabilizadoras segundo os métodos de análise locais. Ainda a respeito desses dois sistemas, pode-se inferir sobre dois aspectos. Primeiramente, verifica-se uma inalteração da componente eletrostática destes sistemas (**4C** e **4D**) em relação a (**1**), ao passo que nos sistemas **2A** e **2B**, a substituição ocasionou uma certa desestabilização nesse aspecto (figura 5.16) e segundo, as substituições em C e D (principalmente em C) ocasionaram um incremento na estabilização por troca e polarização (que naturalmente vem acompanhada por uma desestabilização maior por repulsão), e isso pode ser encarado como um indicativo da modificação do caráter covalente da interação intermolecular ao se modificar a posição de substituição. Essa modificação observada está relacionada obviamente com o efeito mesomérico de indução de elétrons característico do flúor quando este se apresenta como substituinte em sistemas aromáticos, porém verifica-se que a posição da substituição tem papel decisivo na determinação do grau em que esse efeito ocorre, sempre levando em conta, porém, que o efeito líquido dessa variação observada é demasiadamente moderado.

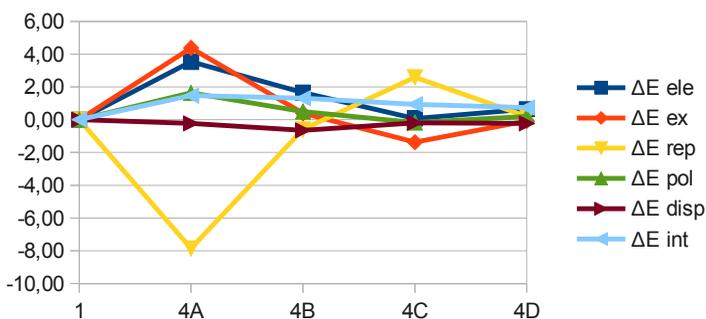


Figura 5.16: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **4A-4D** em relação ao composto não substituído (**1**).

Na figura 5.17, estão representadas as interações entre os NBOs

envolvidos no (a) efeito mesomérico ocasionado pelo átomo de flúor no sistema **4D** e (b) os envolvidos no efeito indutivo, com suas respectivas energias de interação de segunda-ordem. Verifica-se que a interação entre o par isolado do átomo de flúor com o orbital  $\pi^*(\text{C-C})$  do anel tem uma energia de estabilização ( $\Delta E^2 = 19,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) mais acentuada que a energia ocasionada pelo efeito indutivo ( $\Delta E^2 = 6,45 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) (b) e por isso pode-se dizer que o flúor tem um efeito doador de elétrons que se sobrepõe ao efeito retirador.

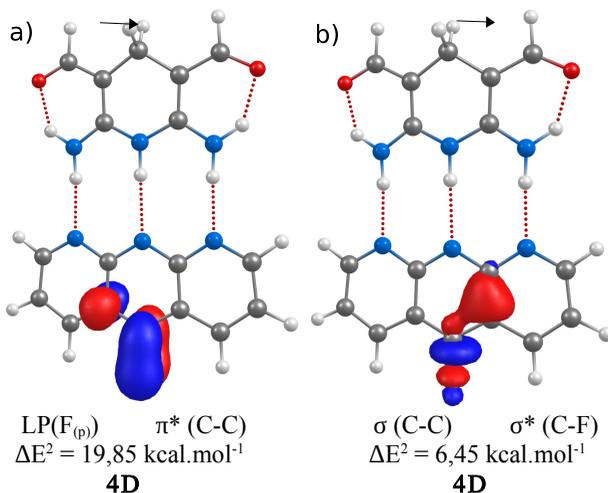


Figura 5.17: **a)** efeito mesomérico de doação de elétrons  $\pi$  do par de elétrons isolados do átomo flúor (orbital p),  $\text{LP}(\text{F}_{(\text{p})})$  para o orbital  $\pi^*(\text{C-C})$ . **b)** efeito indutivo de transferência de elétrons  $\sigma$  do orbital  $\sigma(\text{C-C})$  para o orbital  $\sigma^*(\text{C-F})$  com suas respectivas energias de interação de segunda-ordem no sistema **4D**.

## 5.4 SUBSTITUINTE CLORO

As estruturas moleculares dos compostos estudados nesta seção estão representadas na figura 5.18. O substituinte Cl (**5**), foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (**5A-5D**). As mesmas análises realizadas na seção 5.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

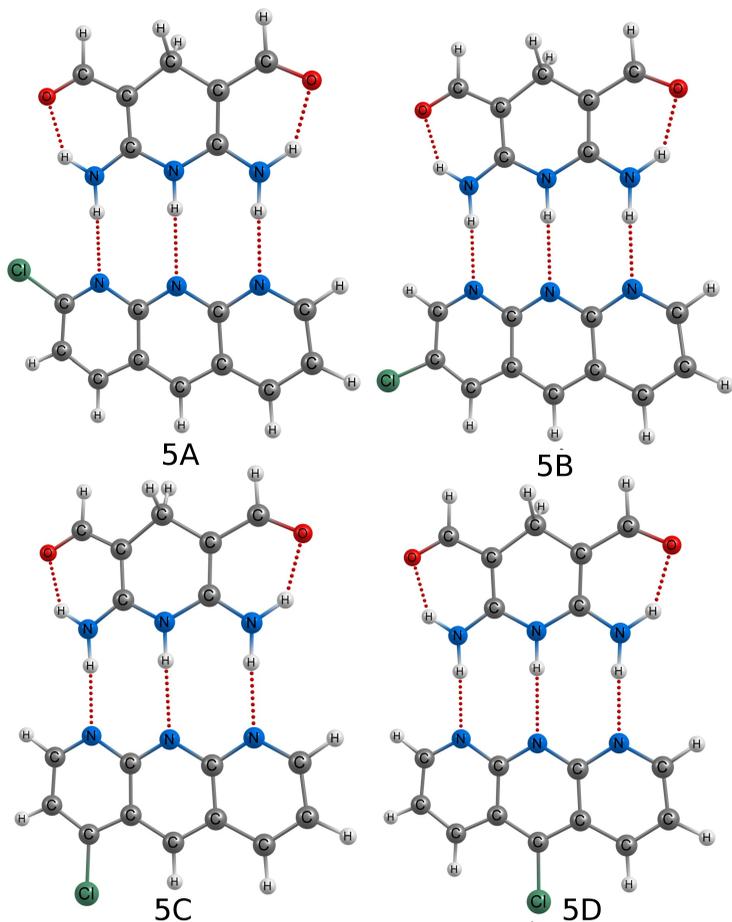


Figura 5.18: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de cloro em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

#### 5.4.1 Análise geométrica

Analisando os dados contidos na tabela 5.7, é possível observar que não há variação apreciável nas distâncias de ligação (I)-(III) com a modificação da posição de substituição com o átomo de cloro, visto que,

em média, os desvios desse parâmetro nos compostos substituídos em relação ao não substituído são de cerca de 0,02 Å.

Tabela 5.7: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>5A</b>	2,03	177,66	-1,74	2,50	7,33	3,12	8,19	7,4
	<b>5B</b>	1,99	177,19	-3,27	2,80	7,88	3,42	10,85	8,4
	<b>5C</b>	1,97	177,07	-3,79	2,91	8,07	3,52	11,97	8,8
	<b>5D</b>	1,97	177,24	-4,09	2,97	8,14	3,57	12,30	8,9
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>5A</b>	2,14	179,20	-0,70	2,04	5,71	2,39	8,28	7,1
	<b>5B</b>	2,13	179,17	-1,00	2,11	5,89	2,46	8,67	7,3
	<b>5C</b>	2,15	176,54	-0,55	2,01	5,63	2,35	7,96	6,9
	<b>5D</b>	2,12	179,21	-1,12	2,14	5,97	2,49	8,85	7,3
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>5A</b>	1,96	177,28	-4,34	3,03	8,27	3,64	12,73	9,1
	<b>5B</b>	1,96	177,31	-4,22	3,00	8,20	3,60	12,61	9,0
	<b>5C</b>	1,97	176,82	-4,11	2,97	8,17	3,58	12,48	9,0
	<b>5D</b>	1,96	177,34	-4,25	3,01	8,22	3,61	12,53	9,0

Novamente verifica-se que a ligação (I) do sistema cuja substituição foi realizada em A (**5A**) apresenta-se mais longa (2,03 Å) que a mesma ligação do sistema não substituído, **1**. Essa ligação torna-se moderadamente mais longa, também, ao se dispor o substituinte em B (1,99 Å) ao passo que uma tímida diminuição da distância de ligação é verificada em mesmo grau nos sistemas **5C** e **5D** (1,97 Å).

Analisando-se as distâncias das ligações (II), constata-se que salvo para o sistema **5C**, no qual não houve variação, os demais sistemas apresentam um pequeno encurtamento na distância, sendo este mais

evidente em **5D** (2,12 Å). Consta-se também que a substituição em B ocasiona um maior encurtamento (2,13 Å) do que a substituição em A (2,14 Å).

Com relação às ligações (III) desses sistemas, se pode evidenciar um encurtamento modesto da distância H...A independentemente da posição de substituição e que praticamente não há relação entre a distância da ligação em questão com a posição em que a substituição ocorreu. De maneira geral, verifica-se que para este conjunto, as ligações terminais (I e III) são mais curtas e menos lineares que as centrais (II), visto que, em média, os ângulos das ligações centrais são mais próximos de 180°.

#### 5.4.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Analisando-se a tabela 5.7, verifica-se que a ligação (I) apresenta, em ordem decrescente de força de interação, o mesmo perfil para todos os parâmetros topológicos e energéticos analisados: **5D**>**5C**>**1**>**5B**>**5A** - os índices CVBI tornam-se menos negativos e os valores absolutos dos demais descritores ( $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$ ,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  e  $\Delta E^2$ ) adquirem valores mais positivos para a ligação (I) desses sistemas de acordo com a sequência apresentada. Isso evidencia claramente que os sistemas cujas substituições com o átomo de cloro foram realizadas nas posições D e C estabilizam mais a ligação (I) do que o sistema sem substituições (do ponto de vista da covalência), que por sua vez estabiliza mais essa mesma ligação do que os sistemas cujas substituições foram realizadas em B e A, sendo este último, inclusive, o sistema com a ligação (I) mais fraca dentre todos os sistemas que compõem o conjunto analisado.

Todos os parâmetros locais são totalmente concordantes ao indicar que a ligação (II) desses sistemas tem seu caráter covalente mais fortalecido ao realizar-se a substituição em D, podendo essa observação ser confirmada pelo valor de CVBI para esta ligação do sistema em questão (**5D**), o qual apresenta o valor mais negativo da série ( $-1,12 \times 10^{-2}$ ). É consenso, também, que a substituição, seja qual for a posição em que foi realizada, fortalece a componente covalente da ligação (II), visto que os indicadores locais da força da LH apontam o sistema **1** como o sistema com essa ligação menos estabilizadora nesse aspecto.

Já para a ligação (III), diferentemente do que aconteceu nas ligações (I) e (II), nota-se uma pequena variação entre os perfis de força de

ligação obtidos segundo os métodos topológicos e obtido a partir do método NBO. Enquanto que os descritores topológicos apresentam o seguinte perfil (novamente em ordem decrescente de força):  $5A > 5D > 5B > 5C > 1$ ; as energias de interação de segunda-ordem,  $\Delta E^2$ , decrescem na seguinte ordem:  $5A > 5B > 5D > 5C > 1$ . Dessa forma, apesar dos parâmetros topológicos e energéticos concordarem que os sistemas **5A** e **1** apresentam, respectivamente, as ligações (III) mais e menos estabilizadoras, nota-se pelos índices topológicos que esta ligação é mais estabilizadora no sistema **5D** ( $CVBI = -4,25 \times 10^{-2}$ ) que em **5B** ( $CVBI = -4,22 \times 10^{-2}$ ) ao passo que o método NBO aponta para uma energia de interação mais acentuada em **5B** do que em **5D** (12,61 kcal.mol<sup>-1</sup> e 12,53 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente). Porém deve-se ressaltar que esses perfis não necessariamente devem coincidir, visto que os formalismos matemáticos utilizados em cada uma dessas técnicas são totalmente distintos, e além disso, verifica-se que as diferenças entre os índices CVBI e  $\Delta E^2$  entre os diferentes sistemas não são apreciáveis, quase não justificando essa variação nos perfis.

Nota-se que a substituição com o átomo de cloro, independentemente da posição em que foi realizada, tende a aumentar o grau de covalência das LHs, tendo em vista que na grande maioria dos casos, os valores das densidades eletrônicas nos pontos críticos das LHs, as energias de interação de segunda-ordem e os recobrimentos orbitais dos compostos substituídos são maiores que no composto não substituído. Porém percebe-se que não há variação apreciável nos valores desses indicadores ao se modificar a posição da substituição.

Observa-se novamente, que as ligações terminais (I) e (III) são mais estabilizadoras que as centrais (II). Os valores mais positivos do laplaciano da densidade na maioria das ligações dos sistemas substituídos analisados indicam que o átomo de cloro tende a aumentar a contração de carga em relação ao composto não substituído (**1**), aumentando também a polarização de carga. A pequena variação dos valores desse parâmetro (analisando-se as ligações individualmente) entre os diferentes sistemas indica que a posição da substituição com o átomo de cloro não é um fator muito preponderante no que toca a modificações nas propriedades eletrônicas, e principalmente no caráter covalente das LHs dos sistemas analisados.

### 5.4.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total dos compostos **5A-5D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.8.

Tabela 5.8: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>5A</b>	-33,00	-35,34	62,88	-11,90	-2,84	-20,19
<b>5B</b>	-34,21	-37,25	66,41	-12,45	-2,59	-20,08
<b>5C</b>	-34,76	-37,38	66,61	-12,60	-2,34	-20,47
<b>5D</b>	-35,36	-38,70	69,02	-13,00	-2,48	-20,51

Os sistemas **5A-5D**, assim como todos os demais conjuntos analisados nas seções anteriores apresentam a habitual divergência entre os resultados obtidos a partir da análise dos parâmetros locais e as fornecidas pela análise de decomposição da energia de interação – Su-Li EDA. Novamente observa-se que apesar dos descritores locais apontarem para o fortalecimento moderado do caráter covalente das LHs (I)-(III) ao se efetuar a substituição com o átomo de cloro em qualquer posição que seja, a análise da decomposição da energia de interação entre os módulos AAA e DDD sugere que o sistema cuja energia de interação é mais negativa (portando mais estabilizadora) é o sistema **1** (-21,30 kcal.mol<sup>-1</sup>). Há porém alguns aspectos em que os parâmetros locais concordam com os dados obtidos na decomposição da energia. Na seção anterior foi constatado que, em média, a substituição em D ocasionou uma estabilização maior das três LHs comparativamente às substituições nas demais posições, o que é confirmado pela energia de interação total do sistema em questão (**5D**), que é mais negativa dentre os compostos substituídos (-20,51 kcal.mol<sup>-1</sup>), conforme pode ser verificado na tabela 5.8. Outro ponto de concordância é o fato da decomposição da energia não apresentar variação apreciável nas

energias de interação tampouco nas magnitudes das componentes ao modificarem-se as posições de substituição, tal como pode ser verificado na figura 5.19, a qual evidencia que os maiores desvios nos valores das contribuições energéticas em relação a **1** são observados na componente de repulsão nos sistemas **5A** e **5D**, sendo que estas são de aproximadamente,  $-2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $+4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente. Nota-se portanto que a repulsão em **5A** é cerca de  $2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais estabilizadora que em **1** ao passo que se torna cerca de  $4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais desestabilizadora em **5D**. Isso é um reflexo das respectivas diminuição e aumento médio do caráter covalente das ligações (I)-(III) em relação a **1** ao se posicionar o átomo de cloro em A e D, justamente como apontado pelos parâmetros topológicos.

Observa-se, a partir da figura 5.19, que ao se ir de **1** para **5A**, os valores das contribuições estabilizadoras  $\Delta E^{ele}$ ,  $\Delta E^{ex}$  e  $\Delta E^{pol}$  tornam-se ligeiramente mais positivas enquanto que é observada a diminuição dos valores de repulsão. Já no caminho de **5A** a **5D**, é verificado que os valores nas componentes estabilizadoras apresentam uma diminuição gradativa que é acompanhada do aumento, também gradativo, da componente de repulsão. Esse comportamento de contrabalanceamento das componentes estabilizadoras e desestabilizadoras não ocasiona efeito líquido apreciável na energia de interação total, visto que esta permanece praticamente constante dentre os sistemas substituídos.

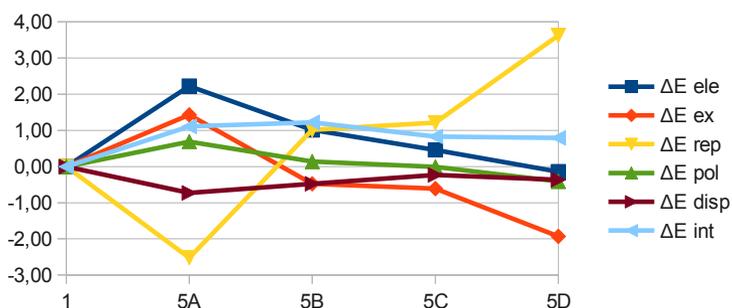


Figura 5.19: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **5A-5D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 5.5 SUBSTITUINTE BROMO

As estruturas moleculares dos compostos estudados nesta seção estão representadas na figura 5.20. O substituinte Br (6), foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (6A-6D). As mesmas análises realizadas na seção 5.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

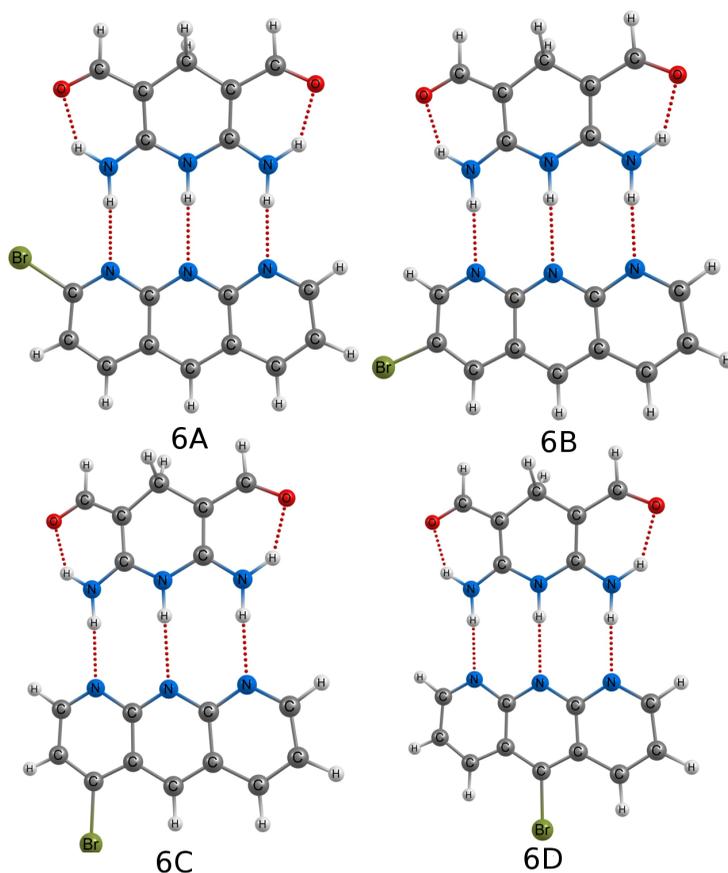


Figura 5.20: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o átomo de bromo em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

### 5.5.1 Análise geométrica

Analisando os dados contidos na tabela 5.9, é possível observar que semelhantemente ao apresentado pelo conjunto de sistemas analisados na seção anterior, não há variação significativa nas distâncias de ligação (I)-(III) dentre os diferentes sistemas substituídos e tampouco entre estes e o composto de referência, **1**. No entanto, analisando-se as modestas modificações ocasionadas pela substituição, verifica-se que seguindo a tendência observada em todas as sessões anteriores, a substituição em A é responsável pelo maior alongamento da ligação (I) (2,04 Å) dentre todos os sistemas. Ademais verifica-se ainda para essa ligação que a substituição em B (**6B**) também ocasiona um modesto alongamento (1,99 Å) em relação a **1** e que nos sistemas **6C** e **6D** ocorre um encurtamento na distância de ligação (1,97 Å) (também moderado).

As ligações (II) dos sistemas **6B** e **6D** sofrem um modesto encurtamento em relação a **1**, ambas apresentando distância de ligação de 2,12 Å, ao passo que os sistemas **6A** e **6C** mantêm essa ligação com distância praticamente inalterada.

Constata-se que a substituição com o átomo de Br tende a encurtar a ligação (III) comparativamente ao sistema de referência (**1**), porém não é verificada variação entre as distâncias de ligação com a modificação da posição de substituição.

Em relação aos ângulos de ligação, verificou-se novamente que as ligações terminais (I e III) apresentam-se menos lineares que as centrais. Foi observado um aumento da linearidade dos ângulos de ligação nos compostos substituídos comparativamente ao não substituído e foi verificado também que os ângulos das ligações (I)-(III) permaneceram praticamente inalterados mediante a modificação da posição de substituição.

### 5.5.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Similarmente ao ocorrido em todos os conjuntos de sistemas analisados até agora, foi verificado que todas as LHs podem ser classificadas como sendo moderadas/fortes devido aos valores negativos do índice local CVBI. Os valores menos negativos para este índice apresentados pelas ligações centrais (II) em relação às terminais (I e III)

são um forte indicativo de que se tratam das interações menos estabilizadoras ou, como já ressaltado, as que apresentam um caráter covalente menos evidenciado. Esse indicio pode ser confirmado, também, analisando os parâmetros baseados em QTAIM e NBO. Para um dado sistema, as ligações centrais apresentam sempre as menores densidades eletrônicas nos pontos críticos das LHs, bem como os laplacianos menos positivos, menores energias de interação de segunda-ordem e também os recobrimentos menos efetivos (menores valores de  $F(i,j)$ ).

Tabela 5.9: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\sphericalangle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i,j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>6A</b>	2,04	177,11	-1,64	2,47	7,26	3,09	7,50	7,1
	<b>6B</b>	1,99	177,19	-3,26	2,80	7,87	3,41	10,37	8,2
	<b>6C</b>	1,97	177,36	-3,80	2,92	8,08	3,53	11,54	8,7
	<b>6D</b>	1,97	177,26	-4,10	2,97	8,14	3,57	11,91	8,8
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>6A</b>	2,14	179,08	-0,68	2,04	5,71	2,38	7,58	6,9
	<b>6B</b>	2,12	179,17	-1,01	2,11	5,89	2,46	8,02	7,0
	<b>6C</b>	2,15	178,01	-0,60	2,02	5,65	2,36	7,42	6,8
	<b>6D</b>	2,12	179,21	-1,07	2,13	5,93	2,48	8,14	7,1
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>6A</b>	1,96	177,40	-4,39	3,04	8,30	3,65	12,44	9,0
	<b>6B</b>	1,96	177,33	-4,24	3,00	8,20	3,60	12,25	8,9
	<b>6C</b>	1,97	176,88	-4,10	2,97	8,17	3,58	12,11	8,9
	<b>6D</b>	1,96	177,33	-4,26	3,01	8,23	3,61	12,23	8,9

Os valores das energias de interação individual das LHs dadas na tabela 5.9,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ , também mostram a tendência verificada ao se

analisar os demais parâmetros, porém ela nos fornece outra informação bastante valiosa. Observa-se que as diferenças energéticas de uma mesma ligação ao se modificar a posição de substituição são praticamente desprezíveis e até mesmo a diferença energética entre as ligações terminais e centrais de um mesmo sistema são muito pequenas e, tendo em vista que esse parâmetro é um indicador do grau de covalência de uma ligação, é possível observar que, embora as ligações (I)-(III) tenham um caráter covalente razoável e que os substituintes indubitavelmente causem modificações nesse caráter dependendo de sua natureza e posição, esse efeito é bastante moderado.

Agora, realizando uma análise quantitativa desse efeito para o conjunto de sistemas **6A-6D**, observa-se que a ligação (I) é mais estabilizada, em relação ao sistema de referência (**1**), quando o substituinte está disposto nas posições D e C (sistema **7D** e **6C**), visto que os valores de CVBI para a ligação em questão desses compostos são os mais negativos ( $-4,10 \times 10^{-2}$  e  $-3,80 \times 10^{-2}$ ). Por outro lado, os sistemas **6B** e **6A** apresentam valores de CVBI menos negativos do que o sistema **1** para a mesma ligação (I), sugerindo que a substituições nas posições B e A diminuem o grau de covalência da ligação em questão. O perfil apresentado para esse conjunto de sistemas, para a ligação (I), em ordem decrescente de força de interação (ou de caráter covalente), segundo o índice CVBI, é o que segue: **6D>6C>1>6B>6A**. Esse perfil é o mesmo fornecido pelos parâmetros baseados em QTAIM, porém um pouco diferente do fornecido pelos índices baseados em NBO, que se apresentam da seguinte forma: **6D>1>6C>6B>6A**. Verifica-se uma discordância entre os índices topológicos e energéticos em relação ao sistema que apresenta a ligação (I) com segundo caráter covalente mais pronunciado. As análises topológicas sugerem que se trata do sistema **6C**, o NBO aponta o sistema **1**, porém como já ressaltado nas sessões anteriores, as diferenças entre esses perfis fornecidos pelos diferentes métodos se devem a diferenças energéticas tão pequenas que praticamente não justificam essa inversão de perfis de forças de interação nos diferentes sistemas. Como já foi mostrado, o CVBI é o parâmetro mais sensível às modificações ocasionadas por substituintes nas propriedades da LH e por isso, ele é utilizado preferencialmente aos outros para determinação dos perfis.

Para a ligação (II), o perfil fornecido pelo CVBI é o seguinte:

**6D>6B>6A>6C>1**. Sugerindo que a substituição com o átomo de Br, independentemente da posição em que foi realizada, ocasiona uma certa estabilização da ligação (II) e que dentre os sistemas que contém substituições, o **6D** é o que apresenta essa ligação com maior grau de covalência enquanto que o **6C**, é que apresenta tal ligação com menor caráter covalente. Esse perfil é o mesmo apresentado pelos índices baseados em QTAIM, porém um pouco diferente do sugerido pelos parâmetros  $\Delta E^2$  e  $F(i, j)$ : **6D>6B>1>6A>6C**. O valor de energia de interação de segunda-ordem da ligação (II) do sistema **1** (7,96 kcal.mol<sup>-1</sup>) é maior e portanto mais estabilizador do que os dos sistemas **6A** e **6C** (7,58 kcal.mol<sup>-1</sup> e 7,42 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente).

Já na ligação (III), o perfil que se apresenta, segundo o método baseado em ELF (CVBI) é o seguinte: **6A>6D>6B>6C>1**. Sendo assim, é sugerido que a substituição com o átomo de Br seja qual for a posição em que foi realizada tende estabilizar a ligação (III) em relação ao composto não substituído. Observa-se que o sistema **6A**, que apresenta a ligação (I) menos estabilizadora, é o que aparece com a ligação (III) mais estabilizadora, mostrando que o mesmo substituinte tem diferentes efeitos nas diferentes LHs.

### 5.5.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total dos compostos **6A-6D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.10.

Apesar de os parâmetros locais apontarem a ligação (I) do sistema **1** com caráter covalente intermediário entre os compostos substituídos (**6A-6D**), e as ligações (II) e (III) menos estabilizadoras nesse aspecto, sugerindo que se trata do sistema com uma das menores energias de interação intermolecular, verifica-se que se trata do sistema com a maior energia de interação total segundo a análise da decomposição de energia de interação (-21,30 kcal.mol<sup>-1</sup>), ou seja, as substituições com o átomo de bromo tenderam a desestabilizar, mesmo que moderadamente, a interação entre os módulos AAA e DDD.

Com  $\Delta E^{\text{ele}} = -35,21$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta E^{\text{ex}} = -38,61$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta E^{\text{rep}} = 68,88$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta E^{\text{pol}} = -12,98$  kcal.mol<sup>-1</sup> e  $\Delta E^{\text{disp}} = -2,22$  kcal.mol<sup>-1</sup>, o sistema **6D** é o que apresenta, dentre os compostos substituídos, a maior energia

de interação ( $\Delta E^{\text{int}} = -20,37 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Sendo assim, é possível afirmar que a substituição em D é a que mais favorece a interação intermolecular entre módulos AAA e DDD.

Tabela 5.10: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>6A</b>	-32,78	-35,43	63,01	-11,92	-2,98	-20,10
<b>6B</b>	-34,20	-37,28	66,46	-12,48	-2,48	-19,98
<b>6C</b>	-34,69	-37,41	66,68	-12,62	-2,31	-20,36
<b>6D</b>	-35,21	-38,61	68,88	-12,98	-2,44	-20,37

Como apontado pelos parâmetros locais, o sistema **6D** é o que apresenta, em média, o maior grau de covalência para as ligações (I)-(III), o que é verificado também na análise Su-Li EDA. Esse sistema é o que apresenta as maiores contribuições por troca e polarização ( $-38,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-12,98 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente) dentre todos os demais sistemas, mostrando assim que há uma relação direta entre as medidas dos graus de covalência das LHs obtidos através dos métodos locais e através da Su-Li EDA.

A componente de dispersão fornece uma moderada contribuição para energia de interação total, dada sua magnitude de, em média,  $2,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . A energia de polarização de, em média  $12,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , mostra que os orbitais dos fragmentos AAA e DDD (figura 4.9) modificam consideravelmente suas configurações no processo de formação da supermolécula, e a mínima variação observada nos valores dessa componente, bem como em todas as outras, nos diferentes sistemas substituídos (**6A-6D**), mostra que a posição de substituição com o átomo de bromo praticamente não tem influência na estrutura eletrônica desses compostos.

Observa-se, na figura 5.21, que ao se ir de **1** para **6A**, os valores das contribuições estabilizadoras  $\Delta E^{\text{ele}}$ ,  $\Delta E^{\text{ex}}$  e  $\Delta E^{\text{pol}}$  tornam-se ligeiramente

mais positivos enquanto que é observada a diminuição dos valores de repulsão. E no caminho de **6A** a **6D**, é verificado que os valores nas componentes estabilizadoras apresentam uma diminuição gradativa que é acompanhada do aumento também gradativo da componente de repulsão. Esse comportamento de contrabalanceamento das componentes estabilizadoras e desestabilizadoras não ocasionam efeito líquido apreciável na energia de interação total, visto que esta permanece praticamente constante dentre os sistemas substituídos.

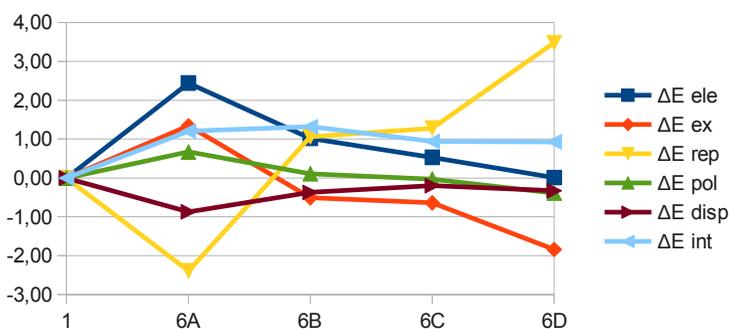


Figura 5.21: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **6A-6D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 5.6 SUBSTITUINTE METOXI

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 5.22. O grupo substituinte metoxi (**7**), foi disposto em quatro posições (A-D), constituindo dessa forma quatro sistemas distintos (**7A-7D**). As mesmas análises realizadas na seção 5.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas. O grupo metoxi é um doador de elétrons  $\pi$  e aceitador de elétrons  $\sigma$ . Como efeitos de ressonância são geralmente dominantes em sistemas aromáticos, o efeito global do grupo metoxi é a doação de elétrons – sendo assim, buscou-se verificar como essa característica é refletida nas propriedades eletrônicas das LHs (I)-(III).

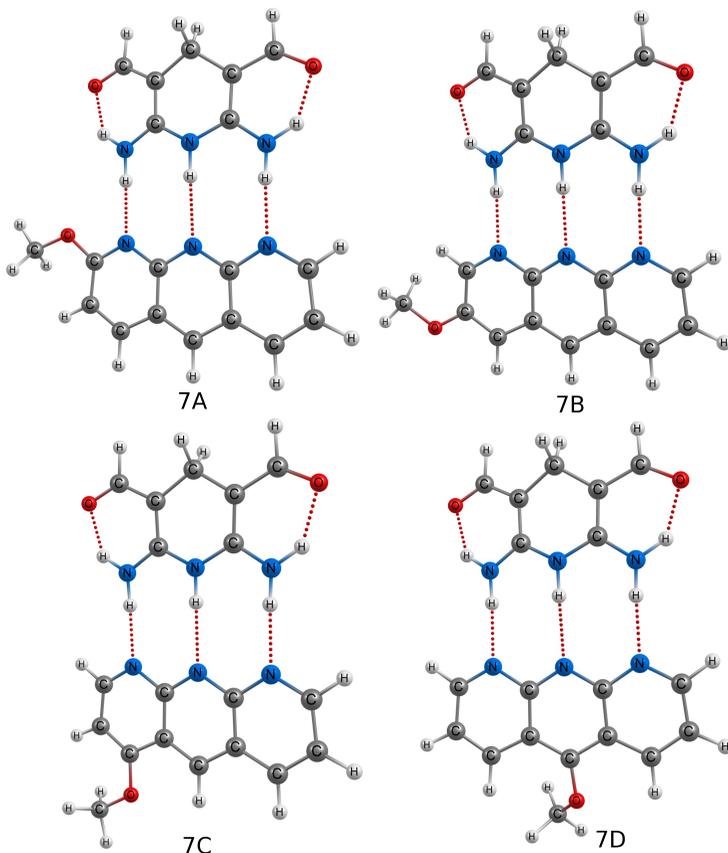


Figura 5.22: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo metoxi em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

### 5.6.1 Análise geométrica

Constata-se para esse conjunto de sistemas que a substituição, independentemente da posição em que foi realizada, não modifica apreciavelmente as distâncias das ligações H...A, visto que são observadas variações de no máximo 0,04 Å em relação ao composto não

substituído (tabela 5.11).

Analisando-se essas pequenas modificações no entanto, verifica-se um alongamento da ligação (I) em relação à mesma ligação do sistema 1, ao se dispor o substituinte em A e B (**7A** e **7B**) enquanto que ao dispô-lo em C ocasiona um pequeno encurtamento da ligação em questão. A substituição em D não ocasionou modificações na distância dessa ligação.

Tabela 5.11: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ ), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\sphericalangle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i,j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>7A</b>	2,02	178,60	-2,21	2,61	7,55	3,24	10,73	8,3
	<b>7B</b>	1,99	177,03	-3,37	2,83	7,94	3,45	11,43	8,6
	<b>7C</b>	1,97	177,53	-3,93	2,92	8,07	3,52	12,41	8,9
	<b>7D</b>	1,98	177,13	-3,55	2,87	8,01	3,49	11,44	8,6
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>7A</b>	2,16	178,33	-0,40	1,97	5,54	2,32	7,46	6,7
	<b>7B</b>	2,15	179,32	-0,61	2,02	5,67	2,37	8,31	7,1
	<b>7C</b>	2,12	179,55	-0,82	2,11	5,96	2,49	8,91	7,3
	<b>7D</b>	2,16	174,38	-0,36	1,97	5,53	2,32	7,94	6,9
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>7A</b>	1,98	175,76	-3,64	2,88	8,00	3,49	12,10	8,8
	<b>7B</b>	1,98	177,30	-3,72	2,89	8,01	3,49	12,14	8,8
	<b>7C</b>	1,99	176,64	-3,57	2,84	7,91	3,44	11,69	8,7
	<b>7D</b>	1,98	176,55	-3,72	2,90	8,06	3,52	12,08	8,8

Pode-se dizer que as ligações (II) e (III) permaneceram inalteradas mediante as substituições, à exceção da ligação (II) do sistema **7C**, que apresentou um encurtamento de cerca de 0,03 Å em relação à mesma

ligação do sistema de referência (1).

Em relação aos ângulos de ligação, verificou-se que novamente as ligações terminais (I e III) apresentam-se menos lineares que as centrais. Observaram-se modificações muito moderadas nos ângulos de ligação dentre os compostos substituídos, e um ligeiro aumento da linearidade entre estes e o sistema de referência. A análise das modificações ocasionadas pelo substituinte nas LHs será realizada sob o prisma das análises topológicas e energéticas, devido à maior sensibilidade destas em relação aos efeitos eletrônicos causados pela substituição.

### 5.6.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Analisando-se os resultados baseados nos métodos ELF, QTAIM e NBO contidos na tabela 5.11, pode-se verificar que os diferentes descritores fornecem perfis muito semelhantes em relação às forças das LHs dos diferentes sistemas. Algumas pequenas inversões aparecem, porém estas são de magnitude praticamente desprezíveis, não se tratando absolutamente de incoerências ou ineficiência de uma técnica em relação às outras na tarefa de descrever a interação.

O perfil sugerido pelo CVBI, em ordem decrescente de força da interação (I) é o que segue:  $7C > 1 > 7D > 7B > 7A$  - no que acompanhado fielmente pelas energias de interação de segunda-ordem fornecidas na sessão NBO. O perfil sugerido pelos parâmetros topológicos fornecidos pela QTAIM ( $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ) é o seguinte:  $7C > 7D > 1 > 7B > 7A$  - portanto muito semelhantes. A pequena discordância destes perfis decorre basicamente da inversão entre os sistemas  $7D$  e  $1$ , porém ao se analisar as magnitudes dos parâmetros baseados em QTAIM para a ligação (I) desses sistemas verifica-se uma variação tão pequena que praticamente não justifica essa inversão ou a consideração de que a ligação de um sistema é mais ou menos forte que a do outro. Isso pode ser verificado principalmente ao se analisar os dados de interação da energia estimada a partir do laplaciano ( $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ), a qual apresenta uma diferença de apenas  $0,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$  entre a ligação (I) mais forte ( $3,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$  - sistema  $7C$ ) e a mais fraca ( $3,24 \text{ kcal.mol}^{-1}$  - sistema  $7A$ ).

Esse modesta variação observada nos índices locais analisados é um forte indício de que a posição de substituição não tem grande influência

na variação do caráter covalente dessas interações. Porém mesmo assim é possível verificar que ao se dispor o grupo metoxi em C, a ligação (I) torna-se mais estabilizadora que a mesma ligação dos demais sistemas, pois conforme pode ser visto, o CVBI desta ligação no composto em questão (**7C**) é mais negativo ( $-3,93 \times 10^{-2}$ ) e todos os outros parâmetros apresentam valores absolutos mais positivos – todos esses são indícios de um maior recobrimento orbital e estabilização desta ligação. Todos os parâmetros concordam, também, que há uma desestabilização maior da ligação (I) ao se dispor o substituinte em A.

Em relação à ligação (II), verifica-se uma total concordância a respeito do perfil apresentado pelos sistemas entre todos os parâmetros topológicos e energéticos analisados: **7C > 7B > 1 > 7A > 7D**. Assim sendo, a diminuição dos valores de CVBI é prontamente acompanhada pelo aumento dos valores dos demais parâmetros locais analisados. A análise desse perfil mostra que as substituições em C e B causam uma estabilização maior da ligação (II) em relação à mesma ligação do composto não substituído, **1**, e que este apresenta a mesma ligação com maior estabilização do que os compostos cujas substituições foram realizadas em A e D. Sempre ressaltando que a diferença energética dessas ligações entre os diferentes sistemas é muito moderada.

Para a ligação (III) há um consenso entre os descritores topológicos que apontam que a força de interação da ligação em questão são maiores para o sistema **1** do que para os sistemas que contém substituições e que a substituição em C é a responsável pela menor estabilização desta ligação (CVBI =  $-3,57 \times 10^{-2}$ ). O perfil apresentado para essa ligação segundo os parâmetros topológicos é o que segue: **1 > 7D > 7B > 7A > 7C** - enquanto que o NBO fornece o seguinte: **7B > 1 > 7A > 7D > 7C**. O método NBO aponta, portanto, que a estabilização da ligação (III) do sistema **7B** é a maior ( $12,14 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) dentre todos os demais sistemas, diferentemente ao que é apontado pelos parâmetros topológicos, que indicam que se trata do sistema com a terceira mais estabilizadora interação, porém as diferenças nos valores de energia de interação de segunda-ordem dentre esses sistemas são desprezíveis e praticamente não justificam essa inversão.

De maneira geral, verifica-se que o sistema **7C** é o que apresenta as ligações (I) e (II) mais estabilizadoras e a ligação (III) mais desestabilizadora, comparativamente aos demais sistemas, mostrando

que o substituinte pode ocasionar efeitos distintos nas diferentes ligações e evidenciando, dessa forma, a dificuldade em se prever os efeitos ocasionados por substituintes nas LHs em sistemas multiconectados. Todos os parâmetros analisados são unânimes em apontar as ligações (I) e (III) como as mais estabilizadoras, ou pelo menos, as com caráter covalente mais evidenciado em relação às centrais.

### 5.6.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total dos compostos **7A-7D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.12.

Tabela 5.12: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{ele}$	$\Delta E^{ex}$	$\Delta E^{rep}$	$\Delta E^{pol}$	$\Delta E^{disp}$	$\Delta E^{int}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>7A</b>	-35,98	-35,12	62,30	-12,65	-1,94	-23,40
<b>7B</b>	-35,06	-36,49	64,90	-12,59	-2,84	-22,08
<b>7C</b>	-36,62	-37,74	67,08	-13,17	-1,95	-22,41
<b>7D</b>	-36,07	-36,89	65,51	-12,90	-1,93	-22,28

Apesar de os parâmetros locais mostrarem que o sistema **1** apresenta as ligações (I) e (II) com forças de interação intermediária e a ligação (III) mais estabilizadora dentre todos os demais sistemas, verifica-se que se trata do sistema com a menor energia de interação total segundo a análise da decomposição de energia (-21,30 kcal.mol<sup>-1</sup>), ou seja, as substituições forneceram uma estabilização adicional ao sistema, independentemente da posição em que foi realizada, mesmo esta estabilização sendo bastante moderada. Sendo assim, o grupo metoxi é, dentre todos os outros grupos substituintes analisados anteriormente, o primeiro a acarretar uma estabilização na energia de interação total entre

os módulos AAA e DDD,  $\Delta E^{\text{int}}$ , sugerindo que os grupos com grande poder doador de elétrons têm esse efeito de estabilização ao serem substituídos no módulo AAA.

A componente de dispersão contribui moderadamente para a estabilização dos sistemas, visto sua magnitude de  $2,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e a componente de polarização de, em média,  $12,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , mostram que os orbitais dos fragmentos AAA e DDD (figura 4.9) modificam consideravelmente suas configurações no processo de formação da supermolécula e estão em grande concordância com as energias de interação de segunda-ordem fornecidas na sessão NBO (tabela 5.11).

Com  $\Delta E^{\text{elec}} = -35,98 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{ex}} = -35,12 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{rep}} = 62,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E^{\text{pol}} = -12,65 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $\Delta E^{\text{disp}} = -1,94 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , o sistema **7A** é o que apresenta a maior energia de interação ( $\Delta E^{\text{int}} = -23,40 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Sendo assim, é possível afirmar que a substituição em A é a que mais favorece a interação intermolecular dos módulos AAA e DDD.

Como apontado pelos parâmetros locais, o sistema **7C** é o que apresenta, em média, o maior grau de covalência para as ligações (I)-(III), enquanto que o sistema **7A**, o menor. Esse aspecto também é apontado pela Su-Li EDA. Esses sistemas são os que apresentam as respectivas maiores e menores contribuições por troca ( $-37,74$  e  $-35,12 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente) bem como as maiores e menores componentes repulsivas ( $65,51 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $62,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) (tabela 5.12) dentre todos os demais sistemas, o que sugere que se tratam realmente dos sistemas com as interações intermoleculares com maior e menor grau de covalência, mostrando que não há absolutamente nenhuma contradição entre as diferentes técnicas utilizadas para estimar as energias de interação das LHs. Esse aspecto pode ser verificado também a partir da análise da figura 5.23, que mostra a variação das contribuições energéticas dos sistemas **7A-7D** relativamente a **1**. Verifica-se que apesar de moderadamente, a contribuição covalente para a energia de interação total varia com a posição de substituição, visto que as magnitudes de  $\Delta E^{\text{ex}}$  e  $\Delta E^{\text{rep}}$  modificam-se nos diferentes sistemas, fato que fica bastante evidente ao se analisar os sistemas **7A** e **7C**. A figura 5.23 mostra ainda que as contribuições por polarização e dispersão não são afetadas significativamente pela variação da posição de substituição e também que o comportamento da contribuição eletrostática apresenta a mesma tendência que a energia de interação

total, o que é indicio da natureza eletrostática das LHs (I)-(III).

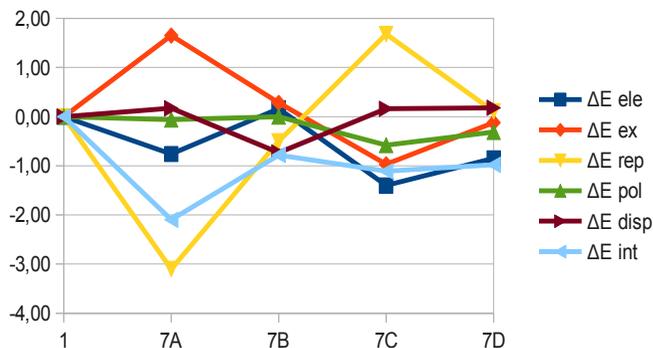


Figura 5.23: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **7A-7D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 5.7 SUBSTITUINTE AMINO

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 5.24. O substituinte amino, foi disposto nas posições A-D (vide figura 5.1), constituindo dessa forma, quatro sistemas distintos (**8A-8D**). As mesmas análises realizadas para os conjuntos de sistemas estudados nas seções anteriores serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

### 5.7.1 Análise geométrica

A partir da análise dos dados da sessão de parâmetros geométricos contidos na tabela 5.13, é possível notar que conforme varia a posição de substituição com o grupo doador forte amino no módulo AAA, varia também a magnitude do efeito ocasionado nas distâncias das ligações (I)-(III), mesmo essa modificação sendo muito modesta em todos os sistemas.

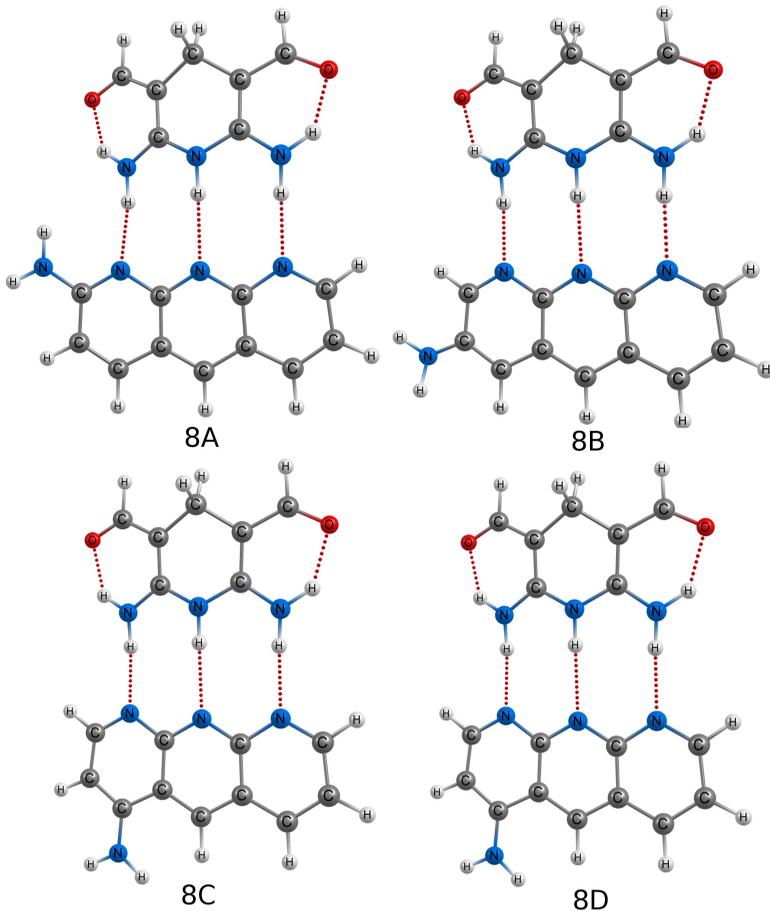


Figura 5.24: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com o grupo amino em quatro posições com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 5.1.

Verifica-se que na maioria dos casos o efeito da substituição foi um alongamento modesto nas distâncias das ligações em relação ao sistema de referência, 1. Na ligação (I), é observado um alongamento da ordem de 0,3-0,4 Å ao se dispor os substituintes nas posições A, B e C,

enquanto que a substituição em D praticamente não ocasionou modificações nesse aspecto. Para a ligação (II) foi verificado também um modesto alongamento na ligação, em relação à mesma ligação do sistema de referência, **1**, ao se dispor o substituinte nas posições A, B e C, sendo esse efeito mais evidenciado quando a substituição ocorre na última (2,20 Å). Por outro lado, ao se realizar a substituição em D, verifica-se um moderado encurtamento da ligação em questão (II) (2,13 Å) em relação à mesma ligação do sistema de referência (2,15 Å).

Tabela 5.13: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{lm}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ ), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\sphericalangle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\square^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>8A</b>	2,02	170,19	-2,57	2,64	7,55	3,24	10,49	8,2
	<b>8B</b>	2,01	174,28	-2,64	2,67	7,65	3,29	10,56	8,3
	<b>8C</b>	2,01	173,81	-2,81	2,69	7,60	3,27	10,98	8,4
	<b>8D</b>	1,98	175,34	-3,48	2,85	7,97	3,47	11,78	8,7
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>8A</b>	2,17	174,69	-0,24	1,94	5,48	2,30	8,09	6,9
	<b>8B</b>	2,16	179,67	-0,26	1,95	5,50	2,30	7,83	6,9
	<b>8C</b>	2,20	173,81	0,60	1,79	5,11	2,16	6,80	6,4
	<b>8D</b>	2,13	179,04	-0,76	2,07	5,80	2,42	8,78	7,2
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>8A</b>	2,03	177,90	-2,46	2,59	7,38	3,15	10,45	8,1
	<b>8B</b>	1,99	174,86	-3,32	2,81	7,87	3,42	11,68	8,7
	<b>8C</b>	2,02	172,74	-2,47	2,64	7,57	3,25	10,49	8,2
	<b>8D</b>	1,98	175,32	-3,66	2,89	8,06	3,52	12,10	8,8

Nota-se para os sistemas **8A**, **8B** e **8C** um alongamento moderado da ligação (III) em relação à mesma ligação no sistema sem

substituições ao passo que não é verificada modificação nesse aspecto no sistema **8D**. Em resumo, o grupo amino ocasionou alongamentos bastantes moderados nas distâncias das ligações (I)-(III), à exceção do também modesto encurtamento da ligação (II) observado ao se dispor esse grupo na posição D. Entre as ligações (I) e (III) de um mesmo sistema também não foram verificadas variações.

Os ângulos de ligação apresentaram o mesmo comportamento flutuante apresentado nas demais seções. Ao se analisar os ângulos da ligação (II) dos sistemas **8A** e **8B**, por exemplo, verificam-se a diminuição e o aumento na linearidade (respectivamente) em relação ao ângulo da mesma ligação do sistema **1**, porém nos dois sistemas é verificado um alongamento nas distâncias de ligação (2,17 e 2,16 Å).

### 5.7.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Analisando-se os dados fornecidos na tabela 5.13, nota-se que há uma certa discordância entre os diferentes descritores locais em relação ao perfil dos sistemas que apresentam a ligação (I) com os maiores e menores graus de covalência. Como tem sido feito, o ranqueamento dos sistemas com relação ao grau de covalência das ligações (I)-(III) será baseado no parâmetro CVBI, em seguida serão apresentados os perfis fornecidos pelos demais parâmetros e as divergências, apontadas. Sendo assim, o perfil em ordem decrescente de grau de covalência da ligação (I) para os sistemas, segundo o parâmetro local CVBI é o que segue: **1**>**8D**>**8C**>**8B**>**8A**. Dessa forma, é sugerido que a substituição com o grupo doador forte  $\text{NH}_2$ , independentemente da posição em que seja realizada, tende a enfraquecer o caráter covalente da ligação (I). O índice sugere, ainda, que a substituição em D é a mais favorável enquanto que a em A, a menos favorável à formação da ligação (I), dentre os sistemas substituídos. O perfil fornecido pelo parâmetro  $\rho(r)$  é o mesmo fornecido pelo CVBI, ou seja, este apresenta o valor mais positivo no ponto crítico da ligação (I) para o sistema **1** ( $2,86 \times 10^{-2}$  u.a.) e menor para o **8A** ( $2,64 \times 10^{-2}$  u.a.). Já o perfil apresentado pelos mesmos sistemas, segundo o laplaciano da densidade eletrônica ( $\nabla^2\rho(r)$ ) e a energia de interação estimada a partir deste ( $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ), é o que segue: **8D**>**1**>**8B**>**8C**>**8A**. Além de sugerirem que o sistema **8D** apresenta a ligação (I) mais estabilizadora comparativamente à mesma

ligação do sistema de referência, estes descritores sugerem uma inversão no grau de estabilidade (covalência) entre os sistemas **8B** e **8C**. Já o método NBO, que também se mostra discordante em relação ao perfil apresentado pelo CVBI, sugere que a energia de interação de segunda-ordem decresce na seguinte ordem: **8D**>**1**>**8C**>**8B**>**8A** – ou seja, este método, assim como o laplaciano da densidade, aponta para uma estabilização maior da ligação (I) ao se efetuar a substituição com o grupo amino em D ( $\Delta E^2 = 11,78 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) comparativamente ao sistema 1 ( $\Delta E^2 = 11,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), porém não apontam para a inversão entre os sistemas **8C** e **8B**, como ocorreu com os parâmetros  $\nabla^2\rho(r)$  e  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ . Deve-se ressaltar que essas pequenas divergências entre os perfis apresentados são devidas aos diferentes formalismos inerentes à cada um dos métodos analisados e apontar a causa destas não é uma tarefa trivial. O que se pode ser enfatizado é que as diferenças energéticas das ligações com maior ou menor grau de covalência, que são a origem dessas divergências, não são significativas.

O perfis apresentados pelos diferentes parâmetros topológicos analisados (CVBI,  $\nabla^2\rho(r)$ ,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  e  $\rho(r)$ ) são concordantes em relação aos graus de covalência da ligação (II) nos diferentes sistemas. Eles apontam que essas ligações apresentam um decréscimo no caráter covalente na sequência apresentada a seguir: **8D**>**1**>**8B**>**8A**>**8C**. É sugerido, portanto, que a substituição em D ocasiona um fortalecimento do caráter covalente da ligação em questão em relação ao composto não substituído, enquanto que a substituição nas demais posições (B, A e C) tende a enfraquecê-lo. Já o método NBO apresenta o seguinte perfil para os sistemas: **8D**>**8A**>**1**>**8B**>**8C**. Concordante portanto, em relação aos sistemas que apresentam as interações mais e menos desestabilizadoras (**8D** e **8C**, respectivamente) porém sugere, diferentemente de todos os parâmetros topológicos, que a substituição em A ocasiona um fortalecimento do caráter covalente da interação em questão em relação à mesma ligação dos sistemas **8B** e **1**, dada a magnitude da energia de interação de segunda-ordem para a ligação (II) desse sistema (8,09 kcal.mol<sup>-1</sup>), que é ligeiramente mais acentuada que a dos sistemas citados (7,83 kcal.mol<sup>-1</sup> e 7,96 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente).

Já para a ligação (III), há uma concordância total em relação à sequência em que se verifica o decaimento do grau de covalência nos diferentes sistemas, tratando-se da seguinte: **1**>**8D**>**8B**>**8C**>**8A**.

Sendo assim, a medida que o CVBI para a ligação (III) desses sistemas adquire valores menos negativos na sequência mostrada, os valores absolutos de todos os demais descritores analisados passam a apresentar valores cada vez menos positivos. É sugerido, portanto, que a substituição com o grupo amino, em qualquer das posições em que seja efetuada, tende a causar um enfraquecimento da ligação (III) em relação à mesma ligação do sistema de referência (1).

Em resumo, os descritores locais analisados sugerem que a substituição com grupo amino nas posições A, B e C e D tendem a enfraquecer moderadamente o caráter covalente das LHs em relação ao sistema de referência, porém ao se efetuar a substituição em D, o efeito verificado é um moderado fortalecimento da ligação (II) em relação à mesma ligação do sistema 1 e todos os demais sistemas substituídos. É verificado que, em média, a substituição em D tende a amplificar o caráter covalente das interações ao passo que a substituição em C tende a diminuir esse caráter.

### 5.7.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total dos compostos **8A-8D** segundo o método Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 5.14.

Nota-se que, apesar do sistema 1 apresentar, em média, as ligações (I)-(III) com graus de covalência mais estabilizadores que as dos sistemas **8A**, **8B** e **8C**, segundo os parâmetros locais, ele apresenta a energia de interação total menos negativa e portanto menos estabilizadora ( $-21,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) que todos os sistemas substituídos com o grupo amino, segundo o método Su-Li EDA. O que, obviamente corrobora para a conclusão de que esse substituinte tende a fortalecer a interação entre os módulos AAA e DDD, mesmo que o caráter covalente das LHs dos sistemas substituídos seja menor que no sistema não substituído, 1. Essa constatação sugere que, conforme foi apontado na seção 5.6, os substituintes com grande poder doador de elétrons tendem a fortalecer a interação entre os módulos AAA e DDD quando estão dispostos no módulo AAA, independentemente da posição de substituição.

Tabela 5.14: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>8A</b>	-35,89	-34,71	61,24	-12,49	-1,94	-23,78
<b>8B</b>	-34,33	-34,64	61,47	-12,08	-3,19	-22,77
<b>8C</b>	-34,64	-33,26	58,80	-11,82	-1,97	-22,89
<b>8D</b>	-37,45	-37,52	66,58	-13,39	-1,92	-23,70

Percebe-se que o sistema **8D** apresenta o maior valor médio de CVBI para as ligações (I)-(III) dentre os demais sistemas, e também a maior contribuição por troca (-37,52 kcal.mol<sup>-1</sup>), polarização (-13,39 kcal.mol<sup>-1</sup>) e consequentemente a maior repulsão (66,58 kcal.mol<sup>-1</sup>), mostrando novamente que há uma relação direta entre os parâmetros locais indicadores da covalência da interação com as componentes energéticas indicadoras deste aspecto fornecidas pelo método de decomposição da energia de interação. Analogamente, é notável que o sistema **8C**, que apresenta o menor grau de covalência segundo os índices locais, é o que apresenta as contribuições por troca e polarização menos estabilizadoras e também a menor repulsão, conforme pode ser verificado também na figura 5.25. A energia de dispersão, assim como ocorreu para todos os sistemas analisados, contribui moderadamente para a energia de interação total, visto que, em média, apresenta magnitude de 2,22 kcal.mol<sup>-1</sup>.

O fato dos valores da contribuição por troca ser equiparável a contribuição fornecida pela atração eletrostática é um forte indício de que as LHs tem um caráter covalente bastante expressivo, comum às LHs fortes, e que esse grau de covalência contribui consideravelmente para o estabelecimento da interação entre os módulos AAA e DDD. Porém deve ser ressaltado que não há diferenças apreciáveis entre as componentes energéticas e na energia de interação total entre os sistemas **8A-8D**, o que indica que a posição da substituição, apesar de influenciar o grau de covalência das ligações e também as magnitudes

das componentes energéticas, tem um efeito líquido bastante moderado; outro ponto a ser levantado é que, apesar do observado efeito estabilizador ocasionado pela substituição, essa estabilização é da ordem de 1,4-2,4 kcal.mol<sup>-1</sup>, portanto moderada.

A figura 5.25 reafirma claramente o que foi observado através das análises dos parâmetros locais. Somente o sistema **8D** apresenta uma componente covalente mais estabilizadora que **1** e dentre os sistemas substituídos, o **8C** é o que se apresenta menos estabilizador nesse aspecto, mostrando ambas componentes de troca e repulsão menos estabilizadoras.

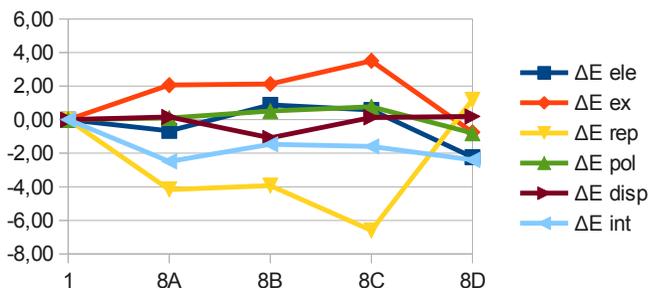


Figura 5.25: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **8A-8D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 5.8 AVALIAÇÃO DA MODIFICAÇÃO NA AROMATICIDADE DOS ANÉIS DO MÓDULO AAA.

Conforme indicado na introdução do presente trabalho, em sistemas cíclicos com abundância de elétrons  $\pi$  (como é o caso dos módulos AAA dos sistemas analisados), os efeitos ocasionados por substituintes são refletidos na alteração da aromaticidade dos anéis e, segundo Krygowski,<sup>34,109,110</sup> avaliar essa propriedade é a chave para se entender o efeito de um substituinte em uma dada molécula e também nas propriedades das LHs que são assistidas por ressonância. Essa premissa é baseada no fato de que as substituições ocasionam efeitos relacionados com a reorganização de toda a estrutura eletrônica dos sistemas onde foi

realizada a substituição.<sup>34</sup> Baseando-se nessas informações, optou-se por conduzir uma investigação da modificação da aromaticidade dos três anéis aromáticos do módulo AAA (as designações dos anéis estão representadas na figura 5.26) mediante a realização das substituições e da relação entre a modificação dessa propriedade com o grau de covalência das LHs (I)-(III). O índice empregado para avaliar tal modificação foi o HOMA (pág. 30).<sup>44</sup>

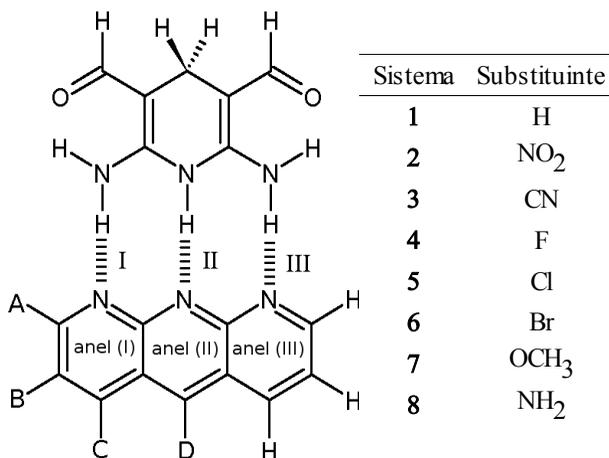


Figura 5.26: Representação esquemática dos módulos AAA-DDD com as designações para os sistemas, LHs e anéis aromáticos do módulo AAA.

Analisaram-se as modificações ocasionadas pelo grupo retirador forte nitro e pelo doador forte amino e o que ficou evidente é que os substituintes, independentemente de suas naturezas ou da posição em que estejam dispostos, indubitavelmente causam modificações na aromaticidade dos três anéis em relação ao sistema de referência, **1**, porém as modificações são muito moderadas e aparentemente não se relacionam com o grau de covalência das LHs. Ao se analisar os anéis (I) e (III) dos sistemas substituídos com nitro (**2A-2D** – tabela 5.15), verifica-se um incremento da aromaticidade na maioria dos casos em relação a **1**, exceto para o sistema **2C**, que apresenta um decréscimo moderado na aromaticidade dos três anéis em relação ao sistema de referência. No anel (II) o efeito verificado foi uma diminuição na aromaticidade em relação a **1**, independentemente da posição em que foi

realizada a substituição com o grupo NO<sub>2</sub>. Já nos sistemas substituídos com o grupo amino nas posições A, B e C (**8A-8C**) ocorreu uma diminuição da aromaticidade nos anéis (I) e (III) (contrariamente ao que ocorreu para os sistemas **2A**, **2B** e **2D**) e curiosamente o sistema **8D** apresenta índices de aromaticidade maiores que qualquer dos sistemas substituídos com o grupo nitro (tabela 5.15). Isso evidencia a imprevisibilidade dos efeitos relacionados com a posição e natureza do grupo substituinte com a modificação da aromaticidade dos anéis do módulo AAA.

Tabela 5.15: Parâmetros indicadores do grau de covalência das LHs baseados em ELF (CVBI (10-2)) e NBO ( $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>)) e índice de aromaticidade HOMA.

Anel	Sistema	CVBI	$\Delta E^2$	HOMA	Anel	Sistema	CVBI	$\Delta E^2$	HOMA
I	<b>1</b>	-3,57	11,70	<b>0,713</b>	I	<b>1</b>	-3,57	11,70	<b>0,713</b>
	<b>2A</b>	0,49	7,27	<b>0,717</b>		<b>8A</b>	-2,57	10,49	<b>0,578</b>
	<b>2B</b>	-4,05	12,10	<b>0,732</b>		<b>8B</b>	-2,64	10,56	<b>0,670</b>
	<b>2C</b>	-5,48	14,44	<b>0,643</b>		<b>8C</b>	-2,81	10,98	<b>0,594</b>
	<b>2D</b>	-5,26	13,92	<b>0,736</b>		<b>8D</b>	-3,48	11,78	<b>0,767</b>
II	<b>1</b>	-0,51	7,96	<b>0,671</b>	II	<b>1</b>	-0,51	7,96	<b>0,671</b>
	<b>2A</b>	-0,79	8,40	<b>0,659</b>		<b>8A</b>	-0,24	8,09	<b>0,673</b>
	<b>2B</b>	-1,38	9,20	<b>0,662</b>		<b>8B</b>	-0,26	7,83	<b>0,669</b>
	<b>2C</b>	-1,85	9,87	<b>0,634</b>		<b>8C</b>	0,60	6,80	<b>0,661</b>
	<b>2D</b>	-1,61	9,81	<b>0,639</b>		<b>8D</b>	-0,76	8,78	<b>0,609</b>
III	<b>1</b>	-3,77	12,13	<b>0,716</b>	III	<b>1</b>	-3,77	12,13	<b>0,716</b>
	<b>2A</b>	-6,20	15,56	<b>0,754</b>		<b>8A</b>	-2,46	10,45	<b>0,695</b>
	<b>2B</b>	-4,75	13,31	<b>0,737</b>		<b>8B</b>	-3,32	11,68	<b>0,674</b>
	<b>2C</b>	-5,48	14,54	<b>0,709</b>		<b>8C</b>	-2,47	10,49	<b>0,615</b>
	<b>2D</b>	-5,14	13,72	<b>0,736</b>		<b>8D</b>	-3,66	12,10	<b>0,762</b>

Outro aspecto evidente é a inexistência de relação entre o grau de covalência da LH com seu respectivo anel aromático. Para o anel (II) do sistema **2C**, verifica-se o menor valor de aromaticidade (0,634) e a ligação com maior grau de covalência (CVBI =  $-1,85 \times 10^{-2}$  e  $\Delta E^2 = 9,87$  kcal.mol<sup>-1</sup>) e no entanto, o anel (III) para o qual se verifica o maior índice de aromaticidade (0,754 – **2A**) é também o que apresenta a ligação com maior caráter covalente (CVBI =  $-6,20 \times 10^{-2}$  e  $\Delta E^2 = 15,56$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

Essa falta de relação entre os parâmetros topológicos e o índice

HOMA é natural, dadas suas naturezas distintas. Enquanto que os índices  $\Delta E^2$  e CVBI descrevem efeitos eletrônicos, o HOMA é baseado em parâmetros geométricos. Em linhas gerais, o que se verifica é que os substituintes não causam modificações drásticas na estrutura eletrônica do módulo AAA a ponto de interferir na deslocalização eletrônica deste, a qual é naturalmente bem estabelecida.

## 5.9 CONCLUSÕES

Foi verificado que as LHs (I)-(III) podem ser classificadas como moderadas/fortes em todos os sistemas devido aos valores negativos do índice local CVBI. Os valores mais negativos para este índice apresentados pelas ligações terminais (I e III) em relação às centrais (II) são um forte indicativo de que se tratam das ligações mais estabilizadoras ou, como já ressaltado, as que apresentam um caráter covalente mais evidenciado. Esse argumento pode ser fundamentado, também, analisando-se os parâmetros fornecidos nas sessões QTAIM e NBO. Para um dado sistema, as ligações centrais apresentam sempre as menores densidades eletrônicas nos pontos críticos das LHs, bem como os laplacianos menos positivos, menores energias de interação de segunda-ordem e também os recobrimentos menos efetivos (menores valores de  $F(i,j)$ ). Salienta-se que todos os parâmetros locais analisados (CVBI,  $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$ ,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ,  $\Delta E^2$  e  $F(i, j)$ ) são indicadores do grau de covalência das ligações químicas e relacionam-se muito bem entre si, podendo ser utilizados individualmente para tal fim.

Foi verificado através das análises dos parâmetros locais que um substituinte em uma dada posição pode amplificar o caráter covalente de uma dada ligação e simultaneamente diminuir esse caráter em outra ligação (dentro do mesmo sistema), fator que evidencia a dificuldade de se prever efeitos de longa distância ocasionados pelos grupos substituintes na força das LHs. Outra constatação obtida através da análise dos parâmetros locais que é confirmada também através da análise da decomposição da energia de interação, Su-Li EDA, é que os grupos substituintes com grande poder retirador de elétrons tendem a aumentar o caráter covalente das LHs ao passo que os grupos com grande poder doador de elétrons tendem a diminuir esse caráter, principalmente quando estão posicionados em C e D, sempre ressaltando

que as modificações ocasionadas pelos substituintes nesse aspecto são bastante amenas. Os halogênios tenderam a fortalecer o caráter covalente das ligações (I)-(III) porém ainda mais moderadamente que os grupos retiradores fortes.

A análise da decomposição da energia, fornecendo uma extensão dessas análises locais, reforça as conclusões obtidas através da análise dos parâmetros locais, mostrando que há uma relação entre natureza e posição da substituição com o grau de covalência da interação entre os módulos AAA e DDD, mas mais importante, essa análise mostra que não necessariamente as LHs com maior caráter covalente são as mais energeticamente estabilizadas, visto que as componentes de repulsão podem contribuir grandemente para a desestabilização dos sistemas interagentes. Esse efeito refletiu-se na maioria dos casos analisados, para os quais foi verificado que os sistemas cujas ligações apresentavam graus de covalência mais acentuados, eram justamente os que apresentavam as menores energias de interação total, e a maior causa desse efeito observado era justamente a magnitude da componente de repulsão, que se sobrepunha ao efeito de estabilização gerado na interação orbital. A análise da decomposição da energia de interação apontou para o fortalecimento moderado das interações intermoleculares entre os módulos AAA e DDD ao se efetuarem substituições com os grupos doadores fortes (amino e metoxi) enquanto que as substituições com os grupos retiradores fortes (nitro e ciano) e também com os halogênios (flúor, cloro e bromo) tenderam a causar um enfraquecimento moderado nas energias de interação total.

## 6. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS SUBSTITUINTES: PARTE 2

Neste capítulo serão investigados os efeitos que os diferentes grupos substituintes ocasionam quando dispostos em uma mesma posição no módulo AAA. Cada subseção neste capítulo será destinada à investigação da substituição em uma dada posição (A-D), de forma que haverá quatro subseções. Os sistemas, as designações utilizadas e os dados discutidos neste capítulo são absolutamente os mesmos do anterior, apenas estão organizados de maneira a fornecer um novo prisma de análise e tornar a discussão desejada mais clara.

Naturalmente, a maioria das constatações fornecidas no presente capítulo poderiam ser obtidas através de uma análise acurada dos dados fornecidos no capítulo 2, porém veremos que novas informações e evidências podem ser obtidas mais facilmente ao se dispor os sistemas da forma como foram organizados nesse capítulo e isso por si só torna essa releitura dos dados bastante justificável.

Vale ressaltar, que assim como no capítulo anterior, as substituições foram realizadas no módulo que contém os três aceitadores de LH (módulo AAA), que consiste na molécula de pirido [2,3-b][1,8]-naftiridina ou antiridina (figura 1.3). Na figura 6.1 está representado o esquema utilizado para designar cada uma das estruturas moleculares analisadas; as quatro posições em que foram efetuadas as substituições estão designadas pelas letras A-D enquanto que o grupo substituinte, pela numeração 1-8. Para exemplificar, o composto **3C** é constituído pelo substituinte ciano (CN) posicionado em C. Para se referir às LHs individualmente serão utilizados os índices (I) para a ligação terminal da esquerda, (II) para a central e (III) para a terminal da direita, vide figura 6.1.

Como mostrado no capítulo anterior, há uma forte evidência suportada pelas análises locais (QTAIM, ELF e NBO) apontando para um fortalecimento mais expressivo das LHs ao se disporem substituintes retiradores de elétrons principalmente nas posições C e D, ao passo que a análise da decomposição da energia, Su-Li EDA sugere que o fortalecimento da interação entre os módulos AAA e DDD ocorre ao se realizarem substituições com grupos doadores de elétrons, independentemente da posição. Baseando-se nessas evidências, são

investigados os efeitos inerentes à natureza do grupo substituinte na força das LHs e da interação intermolecular mantendo-se fixa a posição da substituição.

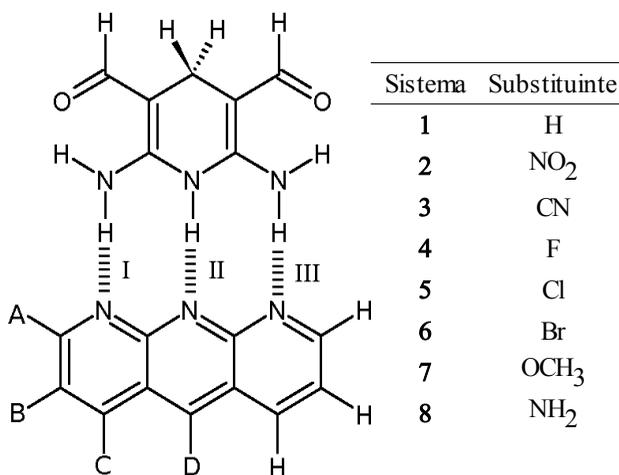


Figura 6.1: Representação esquemática das substituições com os grupos 1-8 realizadas nas posições A-D.

## 6.1 SUBSTITUIÇÃO EM A

As estruturas moleculares dos compostos estudados nesta seção estão representadas na figura 6.2. Os substituintes 2-8 foram dispostos na posição A (vide figura 6.1), constituindo dessa forma sete sistemas distintos (**2A-8A**). As mesmas análises realizadas para os conjuntos de sistemas estudados no capítulo anterior serão estendidas para esses novos conjuntos.

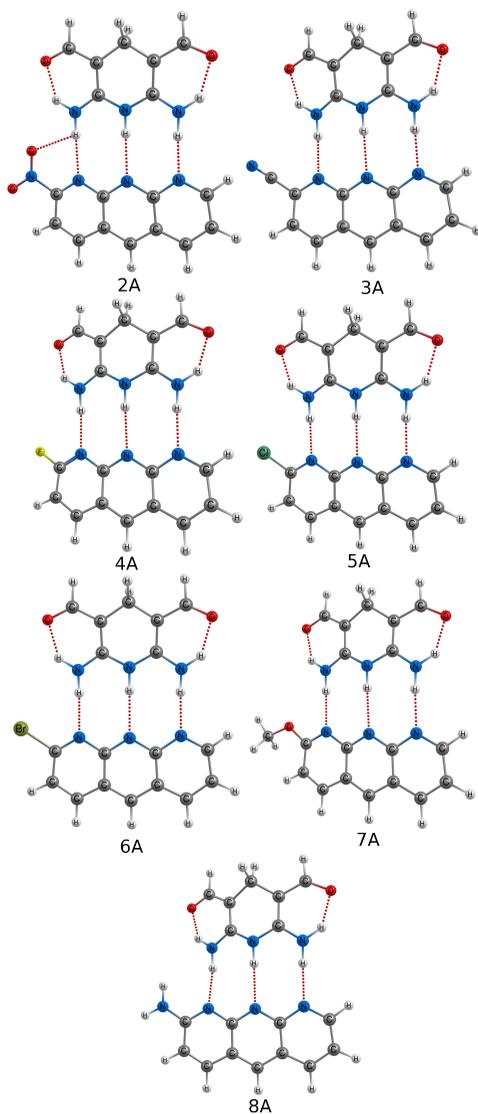


Figura 6.2: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição A com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.

### 6.1.1 Análise geométrica

A tabela 6.1 mostra que, conforme conclusão obtida no capítulo anterior, as substituições em A, independentemente da natureza do substituinte, tendem aumentar a distância da ligação (I) em relação ao sistema 1, ainda que esse efeito seja bastante moderado. Verifica-se que o grupo nitro (**2A**) é o responsável pelo maior alongamento desta ligação (2,12 Å), seguido dos halogênios F, Br e Cl (**4A**, **6A** e **5A** respectivamente). O sistema cujo substituinte é o grupo ativador forte CN (**3A**) apresenta, dentre os demais sistemas substituídos, a ligação (I) mais curta (2,01 Å), seguido dos sistemas substituídos com os grupos desativadores fortes OCH<sub>3</sub> (**7A**) e NH<sub>2</sub> (**8A**), ambos apresentando distâncias de ligação H...A de 2,02 Å.

Analisando-se as ligações (II) (tabela 6.1), constata-se que o efeito da substituição é ameno e que o sistema **3A** apresenta a menor distância de ligação (2,12 Å) dentre todos os demais sistemas. Os compostos substituídos com os grupos NO<sub>2</sub>, Cl e Br (**2A**, **5A** e **6A**, respectivamente) apresentam distâncias de ligação de 2,14 Å (mais curtas que o a mesma ligação do sistema 1). Os sistema **4A** (F), **6A** (OCH<sub>3</sub>) e **7A** (NH<sub>2</sub>) são os que apresentam as ligações mais longas.

Já para as ligações (III) dos sistemas analisados, onde pode-se dizer que se refletem os efeitos de mais longa distância ocasionados pelas substituições, verifica-se que o sistema **2A** é o que tem a ligação mais curta (1,90 Å) e também o encurtamento mais expressivo na distância (uma variação de cerca de 0,8 Å em relação à mesma ligação do sistema 1). Os sistemas contendo o grupo ciano (**3A**) e os halogênios Cl e Br (**5A** e **6A**) também encurtam a ligação em questão, porém de forma bastante amena. As substituições com o átomo de flúor (**4A**) e com o grupo doador forte OCH<sub>3</sub> (**7A**) não acarretam mudanças na distância da ligação (III) e a com o outro grupo doador, NH<sub>2</sub>, é a única que ocasiona o alongamento da mesma.

Esses dados mostram a imprevisibilidade dos efeitos causados pelos substituintes nos sistemas em estudo. Como visto, grupos com características contrastantes (um doador forte e um retirador forte, por exemplo) podem ocasionar efeitos semelhantes, como ocorre na ligação (I) e grupos semelhantes, como os doadores fortes OCH<sub>3</sub> e NH<sub>2</sub>, podem ocasionar reações distintas, como ocorre em (III) – enquanto que em **7A**

não se verifica alteração na distância de ligação em relação à mesma ligação de **1**, em **8A** é observado um alongamento.

Tabela 6.1: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ ), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*_{\text{D-H}}$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>2A</b>	2,12	178,38	0,49	2,05	6,28	2,63	7,27	6,9
	<b>3A</b>	2,01	174,58	-2,58	2,67	7,61	3,27	10,19	8,4
	<b>4A</b>	2,06	174,69	-0,91	2,32	6,98	2,95	8,56	7,5
	<b>5A</b>	2,03	177,66	-1,74	2,50	7,33	3,12	8,19	7,4
	<b>6A</b>	2,04	177,11	-1,64	2,47	7,26	3,09	7,50	7,1
	<b>7A</b>	2,02	178,60	-2,21	2,61	7,55	3,24	10,73	8,3
	<b>8A</b>	2,02	170,19	-2,57	2,64	7,55	3,24	10,49	8,2
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>2A</b>	2,14	178,99	-0,79	2,03	5,63	2,35	8,40	7,1
	<b>3A</b>	2,12	178,17	-1,14	2,13	5,89	2,46	8,76	7,3
	<b>4A</b>	2,17	178,49	-0,07	1,90	5,35	2,25	7,31	6,7
	<b>5A</b>	2,14	179,20	-0,70	2,04	5,71	2,39	8,28	7,1
	<b>6A</b>	2,14	179,08	-0,68	2,04	5,71	2,38	7,58	6,9
	<b>7A</b>	2,16	178,33	-0,40	1,97	5,54	2,32	7,46	6,7
	<b>8A</b>	2,17	174,69	-0,24	1,94	5,48	2,30	8,09	6,9
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>2A</b>	1,90	176,72	-6,20	3,46	8,92	4,03	15,56	10,0
	<b>3A</b>	1,95	176,01	-4,53	3,05	8,26	3,63	12,94	9,1
	<b>4A</b>	1,98	173,85	-3,70	2,90	8,06	3,52	11,98	8,8
	<b>5A</b>	1,96	177,28	-4,34	3,03	8,27	3,64	12,73	9,1
	<b>6A</b>	1,96	177,40	-4,39	3,04	8,30	3,65	12,44	9,0
	<b>7A</b>	1,98	175,76	-3,64	2,88	8,00	3,49	12,10	8,8
	<b>8A</b>	2,03	177,90	-2,46	2,59	7,38	3,15	10,45	8,1

A falta de relação entre distância de ligação H...A e o ângulo de ligação D-H...A é também bastante evidente para esse conjunto de sistemas, tal como é verificado na figura 6.3.

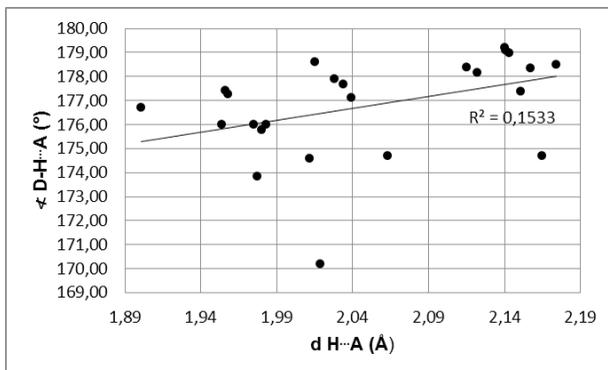


Figura 6.3: Relação entre distância de ligação H...A (Å) e ângulo de ligação D-H...A ( $^\circ$ ) para as ligações (I)-(III) dos sistemas **2A-8A**.  $R^2=0,1532$

Os ângulos de ligação parecem variar significativa e aleatoriamente. Os ângulos da ligação (I), por exemplo, variam mais de  $4^\circ$  entre os dois grupos ativadores fortes (**2A** e **3A**) e mais de  $8^\circ$  entre os dois grupos doadores (**7A** e **8A**). Não há variações significativas nos ângulos das ligações (II) dos sistemas analisados, a não ser a diminuição de aproximadamente  $4^\circ$  na linearidade desta ligação no sistema **8A** em relação aos demais. Já na ligação (III), os ângulos flutuam moderadamente, salvo para o sistema **4A**, para o qual é observado também um desvio de cerca de  $4^\circ$  em relação à média dos ângulos da ligação em questão. A falta de correlação entre comprimentos de ligação e ângulos de ligação pode ser uma dependência entre as características de cada substituinte, como seus efeitos estéricos.

### 6.1.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Como visto no capítulo 2, nenhum dos substituintes analisados, seja ele retirador ou doador de elétrons, apontou para o fortalecimento da ligação (I) em relação ao composto não substituído, **1**. Os valores de

CVBI na tabela 6.2 demonstram exatamente isso, o valor mais baixo deste índice para a ligação (I) é apresentado justamente pelo sistema **1** ( $-3,57 \times 10^{-2}$ ), indicando que se trata do sistema com a ligação em questão com caráter covalente mais estabilizador comparativamente a todos os demais sistemas (**2A-8A**). Isso indica que substituintes posicionados em A ocasionam efeitos eletrônicos que são adversos à formação da LH na região intermolecular próxima. Para se encontrar a razão desse efeito observado, analisaram-se as modificações no potencial eletrostático da região intermolecular causado pelo substituinte  $\text{NO}_2$  (retirador forte), e pelo  $\text{NH}_2$  (doador forte) comparativamente ao composto não substituído, **1** (figura 6.4).

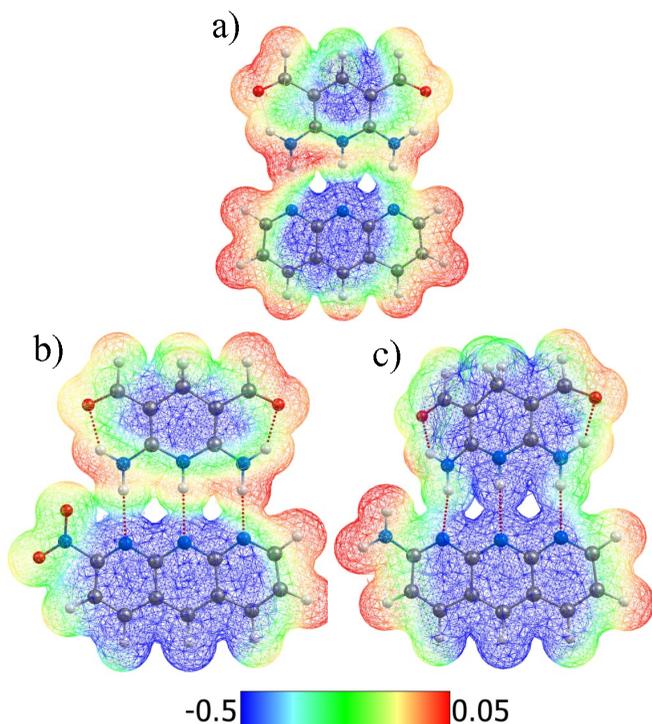


Figura 6.4: Mapas topológicos do potencial eletrostático dos sistemas **1** (a), **2A** (b) e **8A** (c).

Nota-se que as naturezas dos grupos substituintes são bastante distintas. Enquanto que em **2A** é verificado um potencial eletrostático mais negativo na região em que ocorreu a substituição, evidenciando uma concentração de cargas negativas que por sua vez ilustra o efeito sacador de elétrons deste grupo, em **8A** verifica-se justamente o oposto. Na região em que ocorreu a substituição com o grupo NH<sub>2</sub>, é notável o aumento do potencial eletrostático, que evidencia o efeito doador de elétrons deste grupo.

A figura 6.4 mostra claramente que a substituição com os grupos NO<sub>2</sub> e NH<sub>2</sub> ocasionam modificações expressivas em toda a região intermolecular comparativamente ao composto não substituído, **1**, porém o mais interessante é que dentre os sistemas **2A** e **8A**, apesar de ocorridos efeitos distintos nas regiões onde se formam as ligações (II) e (III), na região onde se forma a ligação (I) o efeito líquido da substituição é muito semelhante, o que está totalmente concordante com os dados obtidos através das análises topológicas ELF (CVBI) e QTAIM ( $\rho(r)$  e  $\nabla^2\rho(r)$ ) – tal como será visto no decorrer desta seção.

Já foi verificado nas sessões anteriores que o índice de bifurcação carço-valência, CVBI (que é baseado no formalismo ELF), é o descritor da força de hidrogênio mais sensível às modificações causadas por substituintes nos sistemas analisados, e justamente por apontar de forma mais quantitativa para as mesmas evidências mostradas pelos demais descritores topológicos baseados na densidade eletrônica ( $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ), este será utilizado para traçar um perfil da dependência das forças das LHs (I-III) com a modificação do substituinte na posição A.

Em ordem decrescente de força da ligação (I), segundo o parâmetro CVBI (tabela 6.1), os sistemas apresentam o seguinte perfil: **1**>**3A**>**8A**>**7A**>**5A**>**6A**>**4A**>**2A**. Isso sugere que o sistema com a ligação (I) mais forte é o **1** enquanto que o com a ligação mais fraca é o **2A**. A segunda ligação (I) mais forte é o sistema cujo substituinte é o grupo retirador forte CN, seguido dos sistemas cujas substituições foram realizadas com os grupos NH<sub>2</sub> e OCH<sub>3</sub> e dos halogênios Cl, Br e F.

Observa-se que a ligação (I) do sistema **2A** é a mais fraca em relação à mesma ligação dos demais sistemas, evidência suportada pelo fato desta apresentar o valor mais positivo de CVBI ( $0,49 \times 10^{-2}$ ) e os menores valores para a densidade eletrônica no ponto crítico de ligação,

$\rho(r)$  ( $2,05 \times 10^{-2}$ ), laplaciano da densidade,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $6,28 \times 10^{-2}$  u.a.), energia de interação estimada a partir do laplaciano,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$  ( $2,63$  kcal.mol<sup>-1</sup>), energia de interação de segunda-ordem,  $\Delta E^2$  ( $7,27$  kcal.mol<sup>-1</sup>) e também o menor valor para o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $6,9 \cdot 10^{-2}$  u.a.). Como mostrado na seção 5.1, esse fato pode ser explicado em termos da LH formada entre o átomo de oxigênio do substituinte com o hidrogênio já ligado ao átomo de nitrogênio do módulo AAA (figura.6.5), formando uma LH bifurcada, que é, conhecidamente, menos estabilizadora que uma ligação convencional.<sup>43</sup> Possivelmente, o grupo nitro, quando disposto em A, adquire uma conformação mais rígida de forma a garantir a formação dessa nova LH intermolecular, que traz uma estabilização energética adicional ao sistema (a energia eletrônica total do sistema **2A** é cerca de  $2,17$  kcal.mol<sup>-1</sup> mais baixa que a do sistema **2C**, por exemplo), mas ao mesmo tempo ocasiona uma reorganização da estrutura eletrônica do sistema AAA-DDD que desfavorece o recobrimento orbital da ligação (I) (evidências suportadas pelo menor valor de energia de segunda-ordem apresentado e refletido em todos os outros parâmetros locais analisados).

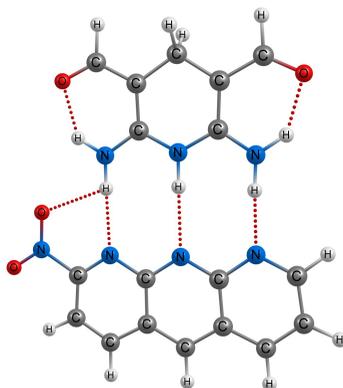


Figura 6.5: Estrutura molecular do sistema **2A**, apresentando as habituais LHs intermoleculares (I-III) e uma quarta LH formada agora entre o substituinte NO<sub>2</sub> e o módulo DDD, uma LH bifurcada.

Curiosamente, esse mesmo substituinte ( $\text{NO}_2$ ), que ocasiona a mais expressiva queda na energia de interação da ligação (I) é o responsável pelo maior fortalecimento da ligação (III), tendo em vista que o valor de CVBI pra esta ligação do sistema em questão é o mais negativo dentre as mesmas ligações dos demais sistemas. Uma observação interessante a respeito desse sistema (**2A**) é que ele é o único, dentre todos os outros 28 sistemas estudados, que apresenta uma diferença energética entre as ligações (I) e (III) um pouco mais apreciável ( $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r)) = 2,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $4,03 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente). Ao passo que os demais sistemas apresentam diferenças da ordem de  $0,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  a  $0,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , a apresentada pelo sistema **2A** é de aproximadamente  $1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Veremos adiante que quando as substituições são realizadas nas posições C e D, essas diferenças passam a ser ainda menores.

Organizando-se os sistemas em ordem decrescente de força da ligação (II) segundo o parâmetro CVBI, obtém-se o seguinte perfil: **3A>2A>5A>6A>1>7A>8A>4A**. Nota-se para essa ligação, que o sistema **1** apresenta uma força de interação intermediária entre os retiradores fortes CN e  $\text{NO}_2$ , os halogênios Cl e Br e os doadores fortes  $\text{OCH}_3$  e  $\text{NH}_2$  e o átomo de flúor. O fato de o flúor apresentar a ligação com grau de covalência menos acentuado ( $\text{CVBI} = -0,07 \times 10^{-2}$ ), fugindo da tendência apresentada pelos demais halogênios pode ser encarado como um indicio da imprevisibilidade dos efeitos de longa distância ocasionados por substituintes em sistemas aromáticos como os do módulo AAA. Além disso, como ressaltado por Schlosser<sup>11</sup>, “o flúor não deixa ninguém indiferente, ele excita as emoções, como substituinte é raramente entediante, sempre bom pra uma surpresa, mas usualmente completamente imprevisível”. Sendo assim, além da dificuldade inerente ao estudo dos efeitos dos substituintes, o flúor apresenta complicações adicionais ao problema. Essa tendência de diminuir o grau de covalência das LHs tem sido observada entre os grupos doadores e nesse caso, o átomo de flúor quando substituído em A, parece apresentar um poder doador de elétrons (certamente por efeito mesomérico) mais pronunciado que o dos grupos amino e metoxi.

Analisando-se a ligação (III) sob o mesmo prisma utilizado para a ligação (II), obtém-se o seguinte perfil: **2A>3A>6A>5A>1>4A>7A>8A**. Nota-se que há pouca variação desse perfil em relação ao obtido para a ligação (II). O sistema **1**

apresenta o mesmo caráter intermediário, porém há inversões dentre os compostos cujos substituintes fortalecem ou enfraquecem a ligação em questão: o sistema **2A** passa a apresentar a ligação mais estabilizadora que o **3A**; o **6A** inverte de posição em relação ao **5A**. O átomo de flúor passa a fortalecer o caráter covalente da ligação em relação aos grupos doadores, mostrando mais um vez, que os grupos substituintes podem induzir efeitos diferentes nas diferentes regiões da molécula de antiridina (módulo AAA) e conseqüentemente, nas diferentes LHs.

### 6.1.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total entre os fragmentos AAA e DDD segundo o método de Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 6.2.

Tabela 6.2: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>2A</b>	-31,51	-37,28	66,64	-11,57	-4,69	-18,41
<b>3A</b>	-31,27	-36,44	65,11	-11,82	-3,58	-17,99
<b>4A</b>	-31,69	-32,39	57,54	-10,95	-2,34	-19,83
<b>5A</b>	-33,00	-35,34	62,88	-11,90	-2,84	-20,19
<b>6A</b>	-32,78	-35,43	63,01	-11,92	-2,98	-20,10
<b>7A</b>	-35,98	-35,12	62,30	-12,65	-1,94	-23,40
<b>8A</b>	-35,89	-34,71	61,24	-12,49	-1,94	-23,78

Os dados mostram que há uma flutuação maior na energia de interação total para esse conjunto de sistemas (cerca de 3 kcal.mol<sup>-1</sup> em relação ao composto não substituído, **1**, do que foi verificado no capítulo anterior, no qual um mesmo substituinte estava disposto em diferentes posições, o que sugere que a natureza do substituinte é um fator mais preponderante do que a posição da substituição quando se

avalia a variação da energia de interação intermolecular para o tipo de sistema analisado.

A figura 6.6 mostra a variação das magnitudes das contribuições energéticas relativas ao sistema **1** obtidas na análise da decomposição da energia. Como pode ser constatado, há uma maior flutuação nos valores das componentes do que foi verificado no capítulo anterior. Observa-se que as componentes energéticas de polarização e dispersão são as que apresentam um comportamento mais constante, não variando apreciavelmente com a variação do substituinte. Consta-se, também, que a componente eletrostática torna-se mais estabilizadora ao se ir do sistema **2A** para **8A**, acompanhando o perfil da energia de estabilização total do sistema, evidenciando que as substituições com grupos doadores ( $\text{OCH}_3$  e  $\text{NH}_2$ ) em A contribuem mais que os halogênios (F, Cl e Br) que por sua vez, contribuem mais que os grupos retiradores ( $\text{NO}_2$  e CN) nesse aspecto. A figura 6.6 evidencia, também, que para esse conjunto de sistemas, o perfil da energia de interação total é ditado pela componente eletrostática, de forma que se pode afirmar que os diferentes substituintes, apesar de causarem modificações amenas no grau de covalência de uma ligação (visto a pequena variação nas componentes  $\Delta E^{\text{ex}}$ ,  $\Delta E^{\text{rep}}$  e  $\Delta E^{\text{pol}}$  nos diferentes sistemas), causam efeitos mais importantes na componente em questão, o que por sua vez pode ser encarado como um indício da natureza eletrostática das LHs, ou pelo menos, da grande contribuição que esta oferece na estabilização da interação intermolecular.

Verifica-se também o habitual comportamento antagônico das componentes de troca e repulsão ao se ir de **2A-8A**. Ao passo que é verificado um aumento nos valores absolutos da componente energética (que passa a ser menos estabilizadora), a repulsão passa a apresentar magnitudes menores, portanto mais estabilizadoras. Observa-se que o sistema **4A** tem um comportamento mais acentuado nesse aspecto, apresentando tanto a menos estabilizadora componente de troca quanto a mais estabilizadora repulsão dentre todos os demais sistemas, reforçando a evidência obtida a partir dos descritores locais de que o átomo de flúor posicionado em A é menos favorável ao estabelecimento de ligações covalentes entre os módulos AAA e DDD do que os demais grupos substituintes (**2A-3A** e **5A-8A**). De maneira geral, verifica-se que o efeito líquido das substituições é mais estabilizador para o sistema

com o substituinte mais doador ( $\text{NH}_2$ ) e mais desestabilizador para os sistemas que têm os substituintes retiradores fortes (**2A** e **3A**), sendo que este efeito mais evidente no **3A**.

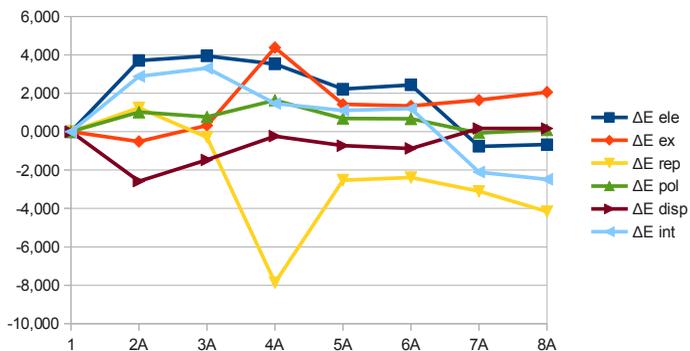


Figura 6.6: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2A-8A** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 6.2 SUBSTITUIÇÃO EM B

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 6.7. Os substituintes 2-8, foram dispostos na posição B (vide figura 6.1), constituindo dessa forma sete sistemas distintos (**2B-8B**). As mesmas análises realizadas na seção 3.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

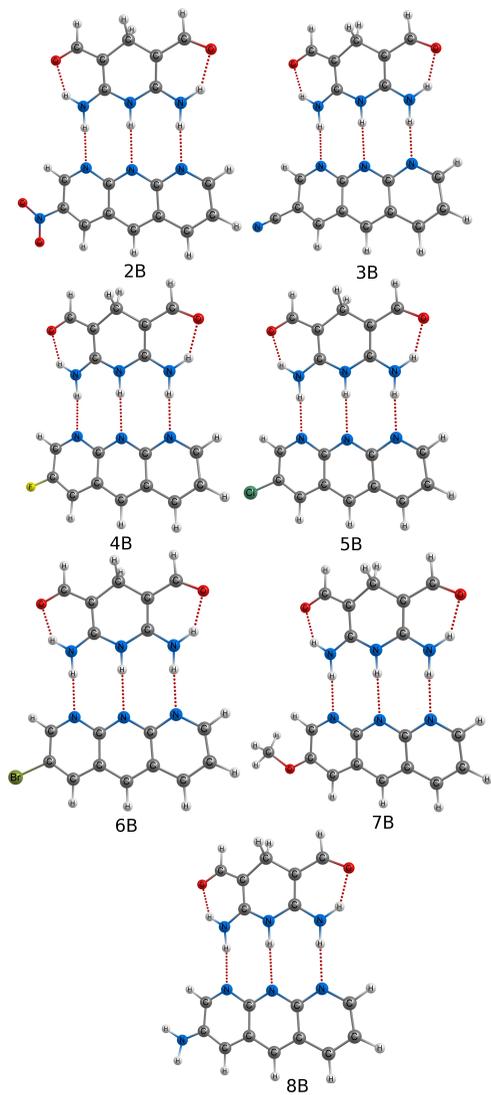


Figura 6.7: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição B com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.

### 6.2.1 Análise geométrica

Pode-se observar, a partir de uma rápida análise da tabela 6.3, que os descritores energéticos e geométricos utilizados para quantificação dos efeitos de substituintes nas forças das LHs são praticamente invariantes à modificação do substituinte na posição B. Isso mostra claramente que, independentemente da natureza do grupo substituinte, a substituição em B não ocasiona modificações aparentes nas propriedades eletrônicas das LHs no tocante à propriedade descrita pelos parâmetros analisados que, no caso, é o grau de covalência das mesmas.

Aparentemente, os grupos substituintes escolhidos, quando dispostos na posição B, não têm influência nas distâncias das ligações (I)-(III), visto que a maior variação observada nesse parâmetro em relação ao composto sem substituições é de 0,04 Å (ligação (II) do sistema 2B), portanto insignificante. A análise da influência das substituições será realizada na seção subsequente através dos métodos topológicos e energéticos, que são mais sensíveis às modificações eletrônicas ocasionadas por substituintes do que os parâmetros geométricos.

Em relação aos ângulos de ligação, verifica-se que apesar das distâncias serem praticamente invariantes à modificação do substituinte, os ângulos dessas LHs flutuam moderadamente e sem motivo aparente (figura 6.8).

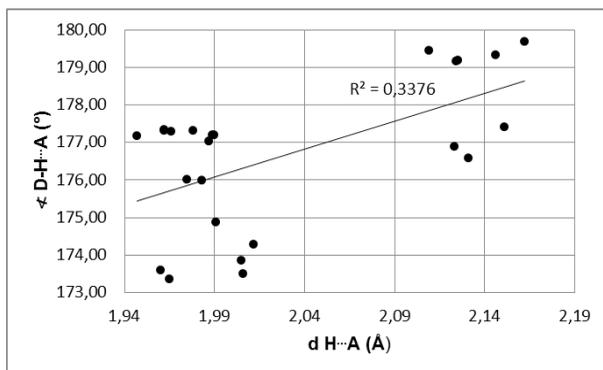


Figura 6.8: Relação entre a distância H...A (Å) e o ângulo de ligação,  $\angle$  D-H...A (°) nos compostos **2B-8B**.

Tabela 6.3: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig.	Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO	
		d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>2B</b>	1,97	177,29	-4,05	2,97	8,15	3,57	12,10	8,9
	<b>3B</b>	2,01	173,85	-2,89	2,71	7,67	3,30	10,48	8,3
	<b>4B</b>	2,01	173,48	-2,77	2,70	7,70	3,32	10,28	8,2
	<b>5B</b>	1,99	177,19	-3,27	2,80	7,88	3,42	10,85	8,4
	<b>6B</b>	1,99	177,19	-3,26	2,80	7,87	3,41	10,37	8,2
	<b>7B</b>	1,99	177,03	-3,37	2,83	7,94	3,45	11,43	8,6
	<b>8B</b>	2,01	174,28	-2,64	2,67	7,65	3,29	10,56	8,3
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>2B</b>	2,11	179,45	-1,38	2,19	6,05	2,53	9,20	7,5
	<b>3B</b>	2,12	176,88	-1,03	2,12	5,91	2,47	8,53	7,2
	<b>4B</b>	2,13	176,58	-0,82	2,08	5,84	2,44	8,39	7,1
	<b>5B</b>	2,13	179,17	-1,00	2,11	5,89	2,46	8,67	7,3
	<b>6B</b>	2,12	179,17	-1,01	2,11	5,89	2,46	8,02	7,0
	<b>7B</b>	2,15	179,32	-0,61	2,02	5,67	2,37	8,31	7,1
	<b>8B</b>	2,16	179,67	-0,26	1,95	5,50	2,30	7,83	6,9
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>2B</b>	1,95	177,18	-4,75	3,11	8,36	3,69	13,31	9,3
	<b>3B</b>	1,96	173,59	-4,32	3,02	8,24	3,62	12,54	9,0
	<b>4B</b>	1,97	173,36	-4,07	2,98	8,21	3,60	12,42	9,0
	<b>5B</b>	1,96	177,31	-4,22	3,00	8,20	3,60	12,61	9,0
	<b>6B</b>	1,96	177,33	-4,24	3,00	8,20	3,60	12,25	8,9
	<b>7B</b>	1,98	177,30	-3,72	2,89	8,01	3,49	12,14	8,8
	<b>8B</b>	1,99	174,86	-3,32	2,81	7,87	3,42	11,68	8,7

## 6.2.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Há para esse conjunto de sistemas, uma grande concordância a respeito do perfil apresentado pelos descritores topológicos e

energéticos no tocante à força de interação, ou mais especificamente, ao grau de covalência das ligações (I)-(III), conforme pode ser verificado na excelente relação existente entre o CVBI e os demais descritores utilizados (figura 6.9). As diferenças existentes entre os perfis fornecidos pelos diferentes indicadores da força da LH serão apresentadas ao longo da seção.

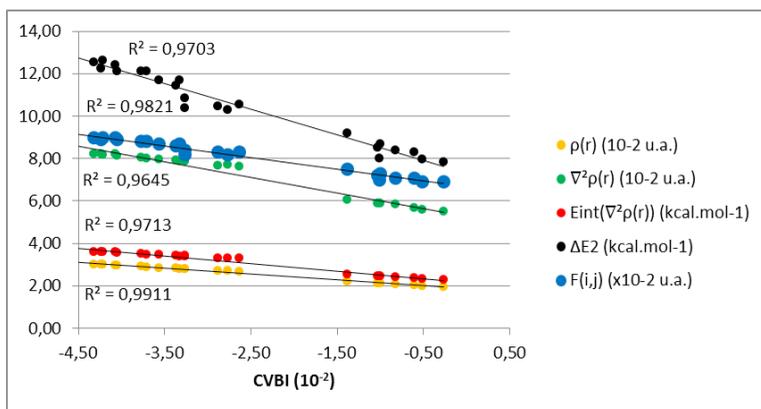


Figura 6.9: Relação entre o CVBI e os demais descritores locais da força das LHs (I)-(III) dos sistemas **2B-8B** e seus respectivos coeficientes de regressão linear.

Segundo o índice baseado em ELF para descrição da força da LH, o perfil apresentado para a ligação (I) é o que segue: **2B>1>7B>5B>6B>3B>4B>8B**. Isso indica que o grupo substituinte NO<sub>2</sub>, quando posicionado em B, ocasiona um aumento no grau de covalência da ligação em questão em relação à mesma ligação de todos os demais sistemas (CVBI =  $-4,05 \times 10^{-2}$ ). Observa-se que não há uma relação direta e/ou clara entre poder retirador ou doador de elétrons do grupo substituinte com o grau de covalência da ligação para esse conjunto. O sistema cujo substituinte é o doador forte OCH<sub>3</sub> (**7B**) apresenta a terceira mais forte ligação (I) (CVBI =  $-2,89 \times 10^{-2}$ ), enquanto que o sistema cujo substituinte é o NH<sub>2</sub>, outro doador forte, apresenta a ligação (I) mais fraca dentre todos os demais sistemas (CVBI =  $-2,64 \times 10^{-2}$ ). Esta mesma tendência é verificada entre os

sistemas **2B** e **3B**, enquanto que o substituinte nitro tem tendência a aumentar o grau de covalência das LHs como mostrado neste conjunto de sistemas bem como para a maioria dos casos analisados, o ciano, outro grupo retirador forte, apresentou uma tendência em diminuir essa contribuição em um grau comparável ao do doador forte amino. Ainda em relação à ligação (I) pode-se constatar que o perfil apresentado pelos demais descritores topológicos ( $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$  e  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ) é totalmente concordante com o descrito acima pelo CVBI, no entanto segundo o formalismo NBO, as energias de interação de segunda-ordem (que também são parâmetros para descrição do grau de covalência de uma ligação) se apresentam na seguinte ordem: **2B>1>7B>5B>8B>3B>6B>4B**. Percebe-se que há algumas divergências entre os perfis obtidos através da análise do CVBI e da energia de interação fornecida pelo NBO, principalmente entre os sistemas cujas ligações são as mais fracas da série, porém deve ser ressaltado que as diferenças nas energias de interação de segunda-ordem das ligações em questão entre os sistemas analisados é da ordem de 0,1 kcal.mol<sup>-1</sup>, portanto desprezíveis.

O perfil apresentado pela ligação (II), segundo o CVBI, é o seguinte: **2B>3B>6B>5B>4B>7B>1>8B**. Verifica-se portanto, que os substituintes com grande poder retirador de elétrons (NO<sub>2</sub> e CN) tendem a causar um fortalecimento enquanto que os doadores tendem a enfraquecer o caráter covalente da ligação em questão. Deve-se ter sempre em mente que estes índices apontam para um aumento ou diminuição do caráter covalente da ligação e, ao que se refere ao perfil fornecido por esses descritores locais utilizados, é esse o aspecto que está sob avaliação.

O perfil apresentado pela ligação (III) é muito similar ao que ocorreu na ligação (II): **2B>3B>6B>5B>4B>1>7B>8B**. Conclui-se a partir desta evidência que, para ao se dispor o substituinte em B, os efeitos de longa distância ocasionados pelo substituinte são semelhantes na região intermolecular onde se formam as ligações (II) e (III) para um dado sistema. Nota-se que os retiradores fortes NO<sub>2</sub> e CN apresentam as ligações mais fortes, seguido dos halogênios Br, Cl e F, sendo que estes apresentam a ligação em questão mais estabilizadora em relação a **1**. Os doadores fortes OCH<sub>3</sub> e NH<sub>2</sub> tenderam a enfraquecer o caráter covalente desta ligação em relação ao composto não substituído e todos os demais

sistemas.

De maneira geral, todas as ligações analisadas são moderadas/fortes, visto os valores negativos e próximos de zero de CVBI. Nota-se que em média, a ligação terminal da direita (III) é mais estabilizadora que (I), que é mais estabilizadora que (II) (do ponto de vista da covalência), visto que para um dado sistema, os valores de CVBI são menores para (III) e (I) do que para (II). Essa tendência é prontamente acompanhada pelos demais descritores topológicos, conforme pode ser verificado na figura 6.9. A pequena variação observada nas energias de interação estimadas a partir do laplaciano da densidade eletrônica nos pontos críticos das LHs da tabela 6.3,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ , indicam que apesar de haver uma relação entre a natureza do grupo substituinte com o grau de covalência, e conseqüentemente com a energia total de interação, esse efeito é bastante ameno. Isso é confirmado, também, pela pequena variação nas energias de segunda ordem mostradas na sessão NBO (tabela 6.3). Como esperado para as interações de camada fechada, os valores de  $\nabla^2\rho(r)$  apresentados são positivos, indicando que essas interações são dominadas por polarização de carga, que é conseqüência da contração da distribuição de carga na direção dos atratores (núcleos).

### 6.2.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total entre os fragmentos AAA e DDD dos sistemas **2B-8B** segundo o método de Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 6.4.

Pode-se verificar claramente que o efeito de substituição na energia de interação total é bastante ameno, assim como foi verificado também para os descritores locais da força de interação. Porém é possível constatar que os grupos doadores de elétrons, quando dispostos em B, tendem a estabilizar a interação intermolecular em cerca de 1 kcal.mol<sup>-1</sup> em relação ao composto não substituído (**1**), ao passo que os grupos retiradores fortes (**2B** e **3B**) tendem a desestabilizar tal interação em cerca de 3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Os sistemas substituídos com os halogênios apresentam força de interação total intermediárias entre os sistemas substituídos com os retiradores e doadores fortes.

Tabela 6.4: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>2B</b>	-33,44	-39,03	69,84	-12,50	-2,99	-18,11
<b>3B</b>	-32,80	-36,68	65,44	-11,96	-2,52	-18,52
<b>4B</b>	-33,57	-36,38	64,81	-12,09	-2,76	-19,99
<b>5B</b>	-34,21	-37,25	66,41	-12,45	-2,59	-20,08
<b>6B</b>	-34,20	-37,28	66,46	-12,48	-2,48	-19,98
<b>7B</b>	-35,06	-36,49	64,90	-12,59	-2,84	-22,08
<b>8B</b>	-34,33	-34,64	61,47	-12,08	-3,19	-22,77

Verifica-se, na figura 6.10, que os termos de polarização (bem como os parâmetros locais) e dispersão são praticamente invariantes à modificação do substituinte. Observa-se, ainda, que os valores da componente eletrostática tem o mesmo comportamento observado para a energia de interação total ao se modificar o grupo substituinte, evidenciando a íntima relação desta componente com a energia de interação intermolecular. Porém deve-se levar em conta uma observação muito importante a respeito das componentes de troca e repulsão: essas componentes tem, formalmente, naturezas opostas e por isso é verificado sempre um comportamento antagônico e muito relacionado entre estas (figura 6.11). Sabe-se também, que quanto mais estabilizadoras forem as componentes de troca e polarização, maior será a repulsão gerada e consequentemente mais acentuado será o grau de covalência da interação analisada - e esse tem sido justamente o argumento utilizado para validar as análises dos parâmetros topológicos e energéticos locais na descrição do grau de covalência das LHs.

Analisando-se as contribuições energéticas fornecidas pela Su-Li EDA (tabela 6.4), verificamos que em **2B**, as contribuições por troca e repulsão, são respectivamente -39,03 kcal.mol<sup>-1</sup> e 69,84 kcal.mol<sup>-1</sup>, enquanto que no sistema **8B**, essas componentes têm valor de -34,64 kcal.mol<sup>-1</sup> e 61,47 kcal.mol<sup>-1</sup>. Conclui-se a partir disso que, no sistema

cujo substituinte é o grupo nitro (**2B**), a interação intermolecular entre os fragmentos AAA e DDD tem maior caráter covalente em relação aos demais sistemas (**1** e **3B-8B**), bem como havia sido apontado pelos parâmetros locais, porém esse sistema tem uma energia de interação total cerca de 4 kcal.mol<sup>-1</sup> mais desestabilizadora que o sistema apontado como tendo a interação com menor caráter covalente (**8B**). Tendo em vista que a contribuição eletrostática é cerca de 1,1 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estabilizadora em **8B**, de onde vem os 3 kcal.mol<sup>-1</sup> de estabilização adicional desse sistema? Para responder essa questão, basta analisar as componentes de repulsão, que são relativamente maiores em **2B** e é exatamente por isso que nem sempre as LHs apontadas como possuidoras do maior caráter covalente são as mais estabilizadoras, dado que as outras componentes energéticas da ligação químicas podem sobrepujar o efeito de estabilização advindo do recobrimento orbital e acabar por ocasionar efeitos de desestabilização na interação.

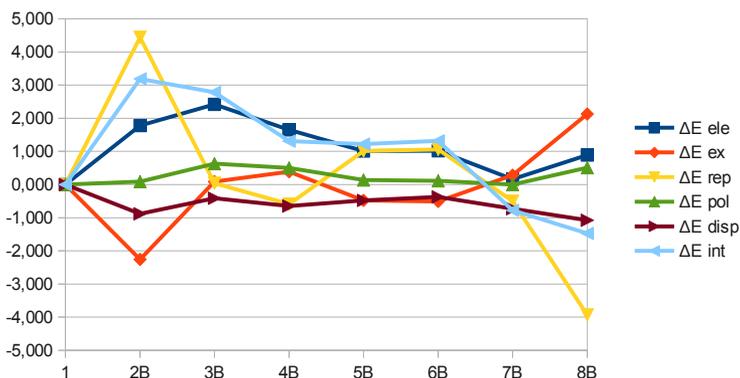


Figura 6.10: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2B-8B** em relação ao composto não substituído (**1**).

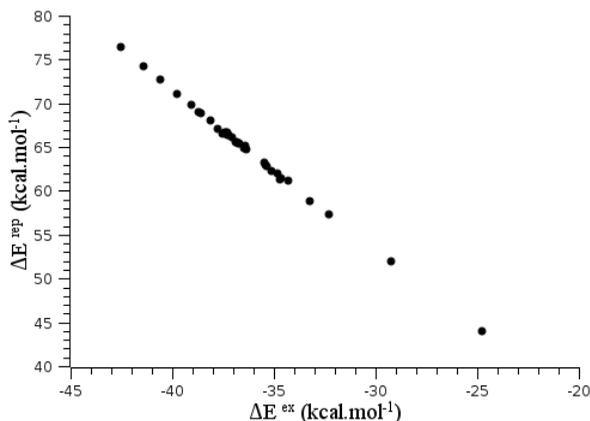


Figura 6.11: Relação entre as componentes de troca e repulsão fornecidas pelo método Su-Li EDA para todos os sistemas analisados.  $R^2=0,9988$

### 6.3 SUBSTITUIÇÃO EM C

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 6.12. Os substituintes 2-8, foram dispostos na posição C (vide figura 6.1), constituindo dessa forma sete sistemas distintos (**2C-8C**). As mesmas análises realizadas na seção 6.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

#### 6.3.1 Análise geométrica

Analisando-se os parâmetros geométricos contidos na tabela 6.5, verificamos que os diferentes grupos, quando posicionados em C, ocasionam diferentes efeitos nas distâncias da ligações (I)-(III). Como visto no capítulo anterior, para a maioria dos casos, os efeitos dos substituintes, seja esse efeito qual for, é mais expressivo quando estes estão dispostos em C e D. Nas seções subsequentes esses efeitos serão verificados.

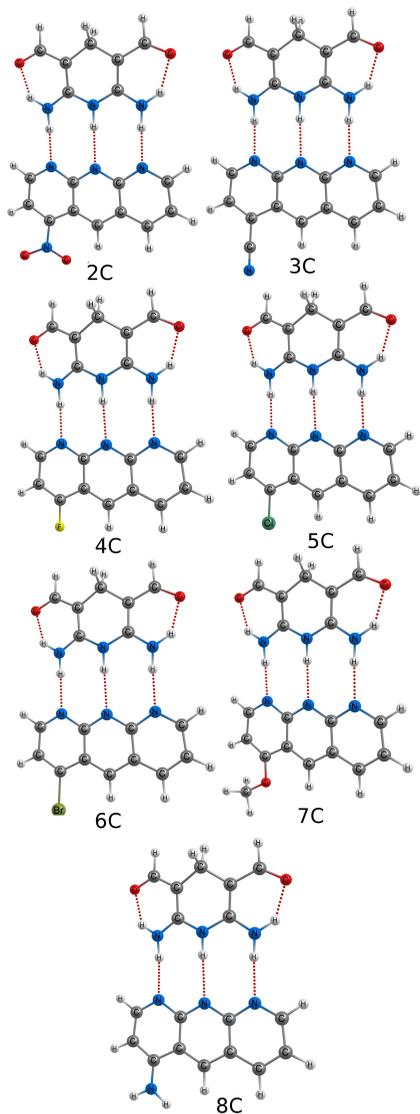


Figura 6.12: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição C com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.

Tabela 6.5: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol<sup>-1</sup>)), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig. Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO		
	d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$	
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>2C</b>	1,92	177,20	-5,48	3,29	8,65	3,86	14,44	9,7
	<b>3C</b>	1,95	175,77	-4,42	3,05	8,30	3,66	12,86	9,1
	<b>4C</b>	1,97	175,20	-3,82	2,92	8,11	3,55	12,05	8,8
	<b>5C</b>	1,97	177,07	-3,79	2,91	8,07	3,52	11,97	8,8
	<b>6C</b>	1,97	177,36	-3,80	2,92	8,08	3,53	11,54	8,7
	<b>7C</b>	1,97	177,53	-3,93	2,92	8,07	3,52	12,41	8,9
	<b>8C</b>	2,01	173,81	-2,81	2,69	7,60	3,27	10,98	8,4
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>2C</b>	2,09	179,32	-1,85	2,27	6,20	2,59	9,87	7,7
	<b>3C</b>	2,11	179,58	-1,40	2,19	6,06	2,53	9,17	7,4
	<b>4C</b>	2,13	179,48	-0,80	2,07	5,82	2,43	8,27	7,1
	<b>5C</b>	2,15	176,54	-0,55	2,01	5,63	2,35	7,96	6,9
	<b>6C</b>	2,15	178,01	-0,60	2,02	5,65	2,36	7,42	6,8
	<b>7C</b>	2,12	179,55	-0,82	2,11	5,96	2,49	8,91	7,3
	<b>8C</b>	2,20	173,81	0,60	1,79	5,11	2,16	6,80	6,4
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>2C</b>	1,93	177,49	-5,48	3,26	8,56	3,81	14,54	9,6
	<b>3C</b>	1,95	175,63	-4,70	3,10	8,34	3,68	13,14	9,2
	<b>4C</b>	1,96	175,06	-4,17	3,00	8,25	3,62	12,62	9,0
	<b>5C</b>	1,97	176,82	-4,11	2,97	8,17	3,58	12,48	9,0
	<b>6C</b>	1,97	176,88	-4,10	2,97	8,17	3,58	12,11	8,9
	<b>7C</b>	1,99	176,64	-3,57	2,84	7,91	3,44	11,69	8,7
	<b>8C</b>	2,02	172,74	-2,47	2,64	7,57	3,25	10,49	8,2

Como é possível notar, os grupos retiradores fortes (NO<sub>2</sub> e CN) ocasionaram um encurtamento da ligação (I) (1,92 Å e 1,95 Å, respectivamente) em relação ao composto não substituído (1,98 Å), sugerindo um aumento da força de interação. Os sistemas cujas

substituições foram realizadas com os halogênios F, Cl, Br e com o grupo doador forte OCH<sub>3</sub> ocasionaram um encurtamento moderado em relação à mesma ligação do sistema de referência (ambos apresentam distância de ligação de 1,97 Å) enquanto que a substituição com o outro grupo doador forte, NH<sub>2</sub>, causou um alongamento desta ligação (2,01 Å).

Semelhantemente ao que ocorreu na ligação (I), os grupos retiradores fortes foram os responsáveis pelos maiores encurtamentos da ligação (II) seguidos do sistema cuja substituição foi realizada com o grupo doador forte OCH<sub>3</sub> (sistema **7C**). O átomo de flúor ocasionou certo encurtamento da ligação em questão (2,13 Å) em relação à mesma ligação do sistema de referência, **1** (2,15 Å) ao passo que os demais halogênios não ocasionaram modificações nesse aspecto. Novamente o sistema substituído com NH<sub>2</sub> (sistema **8C**) apresentou um certo alongamento na distância da ligação (II) (2,20 Å).

Na ligação (III) foi observado um comportamento mais tendencioso das distâncias de ligação em relação às características dos grupos substituintes. Os compostos substituídos com os grupos retiradores fortes NO<sub>2</sub> e CN (sistemas **2C** e **3C**) apresentaram os encurtamentos mais expressivos em relação ao sistema de referência, sendo que o retirador mais forte (NO<sub>2</sub>) apresentou um efeito mais evidenciado. Os halogênios ocasionaram um encurtamento mais modesto, porém dentre estes o composto substituído com flúor (**4C**) sofreu um encurtamento um pouco mais evidenciado. E os doadores fortes OCH<sub>3</sub> e NH<sub>2</sub> ocasionaram alongamentos na distância da ligação (III) (1,99 Å e 2,02 Å) em relação à mesma ligação do sistema de referência (1,98 Å), **1**.

Em resumo, os grupos retiradores fortes e halogênios ocasionaram encurtamentos nas ligações (I)-(III), mesmo este sendo bastante moderado, o que sugere um fortalecimento dessas ligações mediante a substituição na posição C com os grupos citados. O grupo metoxi posicionado em C ocasionou o encurtamento das ligações (I) e (II) e um alongamento da ligação (III) em relação ao sistema **1**.

Salienta-se que essas variações das distâncias de ligação são muito modestas. Ao se analisar uma dada ligação, verifica-se que essas variações não alcançam 0,1 Å ao se modificar o grupo substituinte. Novamente não é verificada uma relação entre distâncias e ângulos de ligação (figura 6.13)

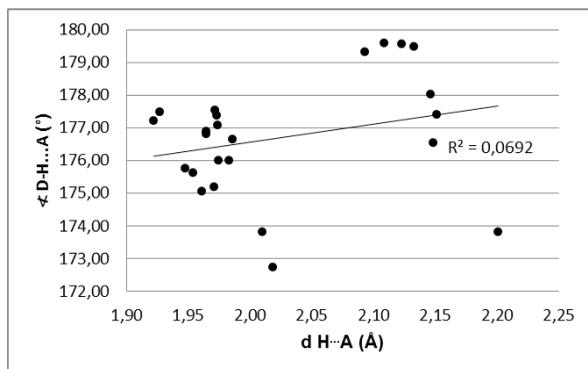


Figura 6.13: Relação entre as distâncias das ligações H...A e os ângulos de ligação D-H...A dos sistemas **2C-8C**.

### 6.3.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Analisando-se os parâmetros locais baseados na topologia da densidade eletrônica e no formalismo NBO para a descrição da influência dos substituintes nas forças das LHs (I)-(III) dos sistemas analisados, verifica-se os mesmos reforçam o que a análise das distâncias de ligação já havia evidenciado. As diferentes classes de substituintes, devido às suas intrínsecas propriedades químicas, ocasionam diferentes efeitos nas LHs (I)-(III). Como já demonstrado nas seções anteriores, algumas pequenas divergências podem aparecer entre os ranqueamentos fornecidos pelos diferentes métodos de análise a respeito da relação entre substituinte e força das LHs. Sendo assim, o parâmetro baseado na ELF será utilizado preferencialmente para tal ranqueamento, visto que este se mostrou mais adequado, porém as divergências entre os perfis serão apontadas.

Segundo o CVBI, o perfil dos sistemas em relação à força da ligação (I) é o que segue (em ordem decrescente de força): **2C>3C>7C>4C>6C>5C>1>8C**. Indicando, dessa forma, que os grupos retiradores fortes nitro e ciano tendem a aumentar o caráter covalente da ligação em questão comparativamente ao composto não substituído e à todos os demais sistemas. A terceira ligação (I) mais forte é a apresentada pelo sistema **7C** ( $CVBI = -3,93 \times 10^{-2}$ ), cujo substituinte

é o grupo doador forte metoxi ao passo que a ligação mais fraca é a apresentada pelo sistema **8C** ( $CVBI = -2,81 \times 10^{-2}$ ), cujo substituinte é o grupo doador forte amino. Os sistemas substituídos com os halogênios flúor, bromo e cloro apresentam respectivamente, a quarta, quinta e sexta interação (I) mais forte, moderadamente mais estabilizadoras que a mesma ligação do sistema (**1**) porém dentre estes, a variação do CVBI é praticamente desprezível.

O perfil apresentado pelo pelo CVBI é o mesmo fornecido ao analisar-se a densidade eletrônica no ponto crítico da LH,  $\rho(r)_{BCP}$ , porém os perfis fornecidos ao se analisar o laplaciano (**2C>3C>4C>6C>5C>7C>1>8C**) e os parâmetros da seção NBO (**2C>3C>7C>4C>5C>1>6C>8C**) são moderadamente discordantes. Todos os parâmetros analisados concordam em apontar o sistema **2C** e **8C** com a ligação (I) mais e menos estabilizadora e também o sistema **3C** com a segunda ligação mais forte, porém enquanto que o CVBI e NBO indicam que a substituição com o grupo metoxi (**7C**) ( $CVBI = -3,93 \times 10^{-2}$  e  $\Delta E^2 = 12,41 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) fortalecem o caráter covalente da ligação em um grau comparável ao substituinte ciano (**3C**) ( $CVBI = -4,42 \times 10^{-2}$  e  $\Delta E^2 = 12,86 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), o laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico desta ligação para o sistema **7C** ( $\nabla^2\rho(r) = 8,07 \times 10^{-2}$  u.a.) sugere que o grupo (metoxi), apesar de ocasionar um certo fortalecimento desta ligação em relação à mesma ligação do sistema de referência, **1**, este fortalecimento é muito pouco expressivo e igual ao fornecido pelo átomo de cloro ( $\nabla^2\rho(r) = 8,07 \times 10^{-2}$  u.a.).

Essas divergências são devidas aos diferentes formalismos inerentes à cada um dos métodos analisados e apontar a causa destas não é uma tarefa trivial, porém o que se pode enfatizar é que a diferenças energéticas das ligações com maior ou menor grau de covalência ( $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ ), que são fornecidas na tabela 6.5, são muito pequenas e quase não tem sentido prático. Os sistemas **2C** e **8C**, por exemplo, apresentam respectivamente as ligações (I) mais e menos estabilizadoras (todos os parâmetros concordam) porém a diferença energética entre esta ligação nos diferentes sistemas é da ordem de  $0,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , portanto desprezível. Outro ponto muito importante para efeitos de síntese a ser investigado é a diferença energética entre as ligações (I) e (III) dentro de um mesmo sistema, pois uma diferença grande possibilitaria a quebra de uma das ligações enquanto que as outras

pudessem permanecer conectadas, favorecendo assim a formação de sítios para a associação de outros módulos possuidores de grupos capazes de formar novas LHs, porém o que se observa é uma diferença praticamente desprezível. Analisando os sistemas **2C-8C** individualmente, por exemplo, a diferença energética entre as ligações (I) e (III) não chega a  $0,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Em relação à ligação (II) verifica-se uma concordância entre os descritores da força da LH baseados na ELF e QTAIM a respeito do ranqueamento dos sistemas. Todos eles apontam que a força da ligação decresce na seguinte ordem: **2C>3C>7C>4C>6C>5C>1>8C**. Dessa forma, fica evidenciado que os grupos retiradores fortes nitro e ciano, assim como ocorreu na ligação (I), tendem a fortalecer a ligação em relação à mesma ligação dos demais sistemas. O sistema **7C** (metoxi) aparece logo após o sistema **3C**, mostrando uma interação com grau de covalência comparada ao fornecido pelos retiradores fortes. Os dados sugerem, ainda, um fortalecimento da ligação em questão, comparativamente ao sistema de referência, mediante a substituição com os halogênios, porém dentre estes não há variação significativa na energia de interação. A substituição com o grupo  $\text{NH}_2$  é apontada como responsável por um certo enfraquecimento da ligação (II) ( $\text{CVBI} = 0,60 \times 10^{-2}$ ) em relação à mesma ligação do sistema **1** ( $\text{CVBI} = -0,51 \times 10^{-2}$ ), apresentando inclusive um CVBI com valor positivo.

Os dados fornecidos pelo NBO mostram que a força da ligação (II) decresce na seguinte ordem: **2C>3C>7C>4C>1>5C>6C>8C**. Dessa forma, o método NBO aponta para um recobrimento-orbital mais estabilizador ao se disporem os grupos retiradores fortes na posição C comparativamente aos demais grupos substituintes. As energias de interação de segunda-ordem para as ligações (II) dos sistemas **2C** e **3C** são, respectivamente,  $9,87 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $9,17 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , portanto relativamente mais estabilizadoras que a mesma ligação do sistema cujo substituinte é o doador forte amino ( $\Delta E^2 = 6,80 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), que se trata do sistema cuja ligação (II) é a menos estabilizadora do ponto de vista da covalência dentre todos os demais sistemas. Os dados ainda são concordantes com os fornecidos pelos parâmetros topológicos, que apontam o sistema **7C** ( $\Delta E^2 = 8,91 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $F(i,j) = 7,3 \times 10^{-2} \text{ u.a.}$ ) como tendo um recobrimento-orbital comparável ao do sistema **3C** ( $\Delta E^2 = 9,17 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $F(i,j) = 7,4 \times 10^{-2} \text{ u.a.}$ ) para a ligação em

questão. O sistema **4C** (substituinte F) apresenta uma energia de interação mais estabilizadora para a ligação (II) ( $\Delta E^2 = 8,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) do que o sistema de referência ao passo que os sistemas substituídos com cloro e bromo, energias menos estabilizadoras ( $\Delta E^2 = 7,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $7,42 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente).

Em relação à ligação (III) verifica-se novamente uma concordância entre os descritores da força da LH baseados na ELF e QTAIM a respeito do ranqueamento dos sistemas. Todos eles apontam que a força da ligação decresce na seguinte ordem: **2C>3C>4C>5C>6C>1>7C>8C**. Dessa forma, os sistemas cujos substituintes são os grupos retiradores fortes nitro e ciano, semelhantemente ao que ocorreu nas ligações (I) e (II), apresentam as ligações (III) mais estabilizadoras em relação à mesma ligação dos demais sistemas. Os halogênios também apresentaram um certo fortalecimento nessa interação em relação ao sistema sem substituições (**1**), porém as diferenças entre as estabilizações fornecidas por eles seja desprezível, visto que os valores absolutos entres os parâmetros locais analisados são muito semelhantes entre esses sistemas (**4C**, **5C** e **6C**). Esse índices apontam que os sistemas substituídos com os grupos doadores fortes metoxi e amino (**7C** e **8C**) sofreram um enfraquecimento do caráter covalente da ligação em questão comparativamente ao sistema de referência e também em relação a todos os demais sistemas com substituições.

Os descritores topológicos da força da LH apontam portanto, que dentre os sistemas cujas substituições ocorreram em C, os sistemas **2C** e **8C** são os que possuem as ligações mais e menos covalentemente estabilizadas, respectivamente. Esses sistemas são, justamente, os que apresentam poder retirador e doador mais expressivos, mostrando que há uma relação entre a variação do caráter covalente das ligações (I)-(III), que é o aspecto que realmente é apontado por esses descritores locais, com a natureza do grupo substituinte, porém esse efeito é bastante ameno e dificilmente previsível. O outro grupo doador forte metoxi, por exemplo, foi responsável pelo fortalecimento, segundo esses índices locais, das ligações (I) e (II) porém ocasionou um enfraquecimento da ligação (III) em relação ao sistema de referência. O que se pode indagar a partir dessa evidência é que o grupo citado, por ser um sacador de elétrons  $\sigma$  e doador de elétrons  $\pi$ , pode ocasionar efeitos sacadores em

uma região da molécula e fortalecer as ligações (I) e (II) em um grau comparável aos dos demais sacadores e ocasionar simultaneamente, efeitos de doação de elétrons em outra região e, semelhantemente ao grupo amino, enfraquecer a ligação (III). Essa conclusão é meramente especulativa, porém o que se quer evidenciar é que os efeitos de substituintes, principalmente os de longa distância, apesar de serem passíveis de serem dimensionados a partir de cálculos teóricos, são geralmente obscuros e que o conhecimento das características do grupo substituinte geralmente não é suficiente para a previsão eficiente desses efeitos. A visualização e o dimensionamento dos efeitos doadores e aceptadores de elétrons do grupo metoxi podem ser realizados a partir da figura 6.14. Nota-se que o efeito de doação de elétrons é muito mais significativa em relação ao efeito retirador.

Segundo o NBO, o perfil dos sistemas em relação à força da ligação (III) é o que segue (em ordem decrescente de energia de interação de segunda-ordem):  $2C > 3C > 4C > 5C > 1 > 6C > 7C > 8C$ . Esse perfil é bastante concordante com o obtido a partir dos métodos topológicos, apenas sugerem que além dos grupos doadores fortes, o átomo de Br também ocasiona uma diminuição na energia de estabilização originada no recobrimento dos orbitais naturais envolvidos na LH (III).

De maneira geral, todos os métodos sugerem que as ligações terminais (I e III) são mais fortes que as centrais para um dado sistema e que a substituição em C ocasiona uma reorganização da estrutura eletrônica molecular que favorece a formação de ligações (I) e (III) bastante simétricas, visto que a diferença energética entre estas ligações em um dado sistema são muito pequenas, qualquer que seja o parâmetro local analisado.

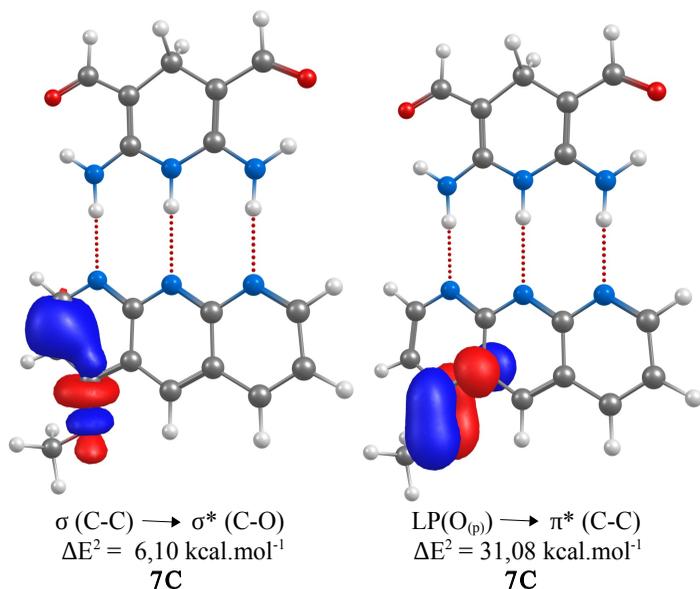


Figura 6.14: **a)** efeito indutivo de transferência de elétrons  $\sigma$  do orbital  $\sigma$  (C-C) para o orbital  $\sigma^*$  (C-O); **b)** efeito mesomérico de doação de elétrons  $\pi$  do par de elétrons isolados do átomo oxigênio (orbital p),  $\text{LP}(\text{O}_{(p)})$  para o orbital  $\pi^*$  (C-C) com suas respectivas energias de interação de segunda-ordem no sistema **7C**.

### 6.3.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total entre os fragmentos AAA e DDD dos sistemas **2C-8C** segundo o método de Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 6.6.

Percebe-se, portanto, que os grupos doadores fortes (sistemas **7C** e **8C**) ocasionaram um fortalecimento moderado na energia de interação total em relação ao composto não substituído. Os demais grupos substituídos causaram um enfraquecimento na interação dos módulos AAA e DDD, sendo este efeito mais evidenciado nos sistemas **2C** e **3C**. Os halogênios (sistemas **4C**, **5C** e **6C**) enfraqueceram a interação intermolecular em cerca de  $1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , porém dentre estes sistemas não houve variação apreciável nas energias de interação total nem nos valores das componentes energéticas.

Tabela 6.6: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{\text{ele}}$ ), troca ( $\Delta E^{\text{ex}}$ ), repulsão ( $\Delta E^{\text{rep}}$ ), polarização ( $\Delta E^{\text{pol}}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{\text{disp}}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{\text{ele}}$	$\Delta E^{\text{ex}}$	$\Delta E^{\text{rep}}$	$\Delta E^{\text{pol}}$	$\Delta E^{\text{disp}}$	$\Delta E^{\text{int}}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>2C</b>	-35,25	-42,52	76,36	-13,61	-3,70	-18,72
<b>3C</b>	-34,56	-39,75	71,12	-12,96	-2,85	-19,00
<b>4C</b>	-35,15	-38,14	67,98	-12,76	-2,30	-20,36
<b>5C</b>	-34,76	-37,38	66,61	-12,60	-2,34	-20,47
<b>6C</b>	-34,69	-37,41	66,68	-12,62	-2,31	-20,36
<b>7C</b>	-36,62	-37,74	67,08	-13,17	-1,95	-22,41
<b>8C</b>	-34,64	-33,26	58,80	-11,82	-1,97	-22,89

Novamente observa-se que os sistemas que, segundo os parâmetros locais, apresentam as ligações (I)-(III) mais estabilizadoras (**2C** e **3C**) apresentam as energias de interação total, segundo a Su-Li EDA, mais fracas (-18,72 kcal.mol<sup>-1</sup> e -19,00 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente). Verifica-se porém, que os sistemas citados são os que apresentam as respectivas energias de troca mais estabilizadoras (-42,52 kcal.mol<sup>-1</sup> e -39,75 kcal.mol<sup>-1</sup>) e energia de repulsão mais desestabilizadoras (76,36 kcal.mol<sup>-1</sup> e 71,12 kcal.mol<sup>-1</sup>) mostrando que há uma relação entre os parâmetros locais que indicam o grau de covalência da interação, com as componentes energéticas indicadoras desse aspecto. A figura 6.15 mostra que essa tendência é observada para todos os sistemas analisados, ou seja, a medida que o grau de covalência das ligações (I)-(III) aumenta, o que é indicado pela diminuição dos valores de CVBI, as componentes de troca sofrem uma diminuição em seus valores absolutos e as componentes de repulsão aumentam – ambos aspectos relacionados, também, com o aumento do caráter covalente da interação intermolecular. Os coeficientes de regressão linear elevados indicam essa ótima relação.

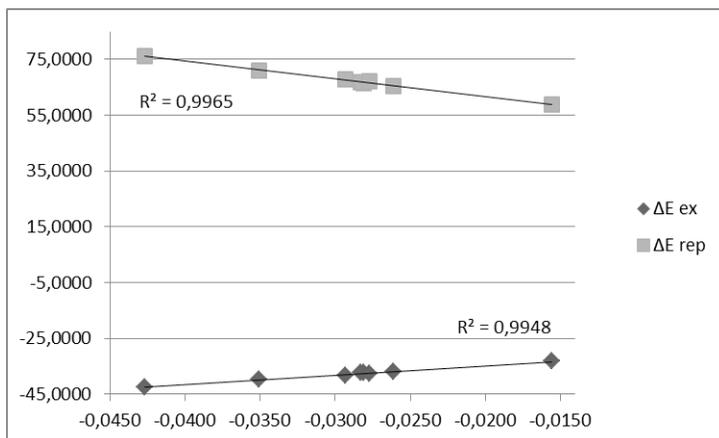


Figura 6.15: Relação entre a média dos CVBI's das ligações (I)-(III) dos sistemas **2C-8C** e as respectivas componentes energéticas de troca e repulsão fornecidas pela Su-Li EDA.

A figura 6.16 ilustra o que foi mencionado acima. As componentes de troca e repulsão despontam nos sistemas nos quais o grau de covalência é mais evidenciado (**2C** e **3C**), sempre apresentando o habitual comportamento contrabalancado. Nos demais sistemas não é observada variação apreciável nos valores das componentes energéticas. O que fica mais evidente é o seguinte: os módulos AAA e DDD interagem naturalmente através de LHs que apresentam componentes eletrostáticas e graus de covalência bastante expressivos, e apesar de indubitável, a influência dos substituintes seja lá de que natureza este for ou da posição em que esteja disposto não interferem significativamente na energia de interação total.

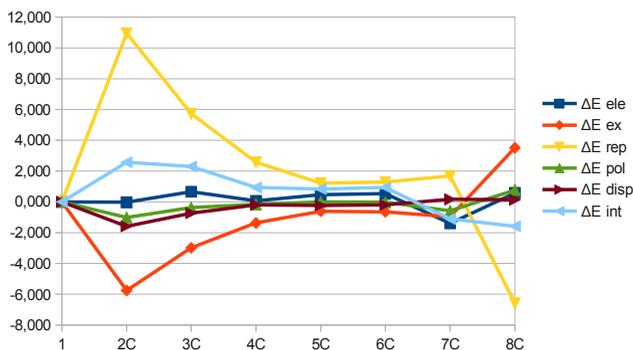


Figura 6.16: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2C-8C** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 6.4 SUBSTITUIÇÃO EM D

As estruturas moleculares dos compostos estudados nessa seção estão representadas na figura 6.17. Os substituintes 2-8, foram dispostos na posição D (vide figura 6.1), constituindo dessa forma sete sistemas distintos (**2D-8D**). As mesmas análises realizadas na seção 6.1 serão estendidas para esse novo conjunto de sistemas.

### 6.4.1 Análise geométrica

Nota-se, a partir da análise dos parâmetros geométricos contidos na tabela 6.7, que as substituições na posição D com o átomo de flúor (**4D**) e com os grupo metoxi (**7D**) e amino (**8D**) não ocasionaram modificações perceptíveis nas distâncias das ligações (I) comparativamente à mesma ligação do sistema de referência (**1**), tendo em vista que as distâncias dessa ligação em todos os sistemas citados são iguais (1,98 Å). Nos sistemas substituídos com os halogênios cloro e bromo (**5D** e **6D**, respectivamente) não foram observadas modificações significativas em relação ao composto não substituído. Nos sistemas cujas substituições foram realizadas com os grupos retiradores fortes (**2D** e **3D**) foi verificado um encurtamento nas distâncias de ligação um pouco mais expressivo (1,93 Å e 1,95 Å).

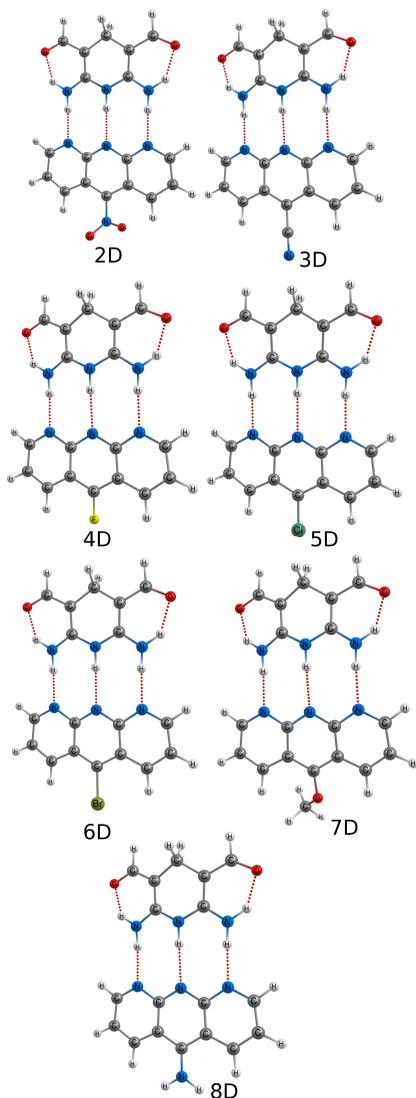


Figura 6.17: Estruturas moleculares dos compostos substituídos com os grupos 1-8 na posição D com suas respectivas designações, conforme apresentado na figura 6.1.

Tabela 6.7: Parâmetros geométricos (distância da ligação H...A (Å); e ângulo de ligação D-H...A (°)); Parâmetros topológicos (baseado em ELF (CVBI  $\times 10^{-2}$ ); baseados em QTAIM (densidade eletrônica,  $\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), seu laplaciano,  $\nabla^2\rho(r)$  ( $10^{-2}$  u.a.), no ponto crítico da ligação H...A e uma estimativa da energia da LH baseada no laplaciano da densidade eletrônica,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  (kcal.mol $^{-1}$ )), e parâmetros NBO (valores da energia de estabilização da interação,  $\Delta E^2$  (kcal.mol $^{-1}$ ) entre o par isolado localizado em A, LP(A), e o orbital antiligante da ligação D-H,  $\sigma^*D-H$ , e o termo de Fock,  $F(i, j)$  ( $10^{-2}$  u.a.)).

Lig.	Sistema	Parâmetros geométricos		Parâmetros topológicos				NBO	
		d H...A	$\angle$ D-H...A	CVBI	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$E_{int}(\nabla^2\rho(r))$	$\Delta E^2$	$F(i, j)$
I	<b>1</b>	1,98	175,99	-3,57	2,86	7,96	3,46	11,70	8,7
	<b>2D</b>	1,93	177,65	-5,26	3,21	8,47	3,76	13,92	9,4
	<b>3D</b>	1,95	176,34	-4,83	3,11	8,32	3,67	13,22	9,2
	<b>4D</b>	1,98	175,23	-3,51	2,85	7,96	3,46	11,58	8,7
	<b>5D</b>	1,97	177,24	-4,09	2,97	8,14	3,57	12,30	8,9
	<b>6D</b>	1,97	177,26	-4,10	2,97	8,14	3,57	11,91	8,8
	<b>7D</b>	1,98	177,13	-3,55	2,87	8,01	3,49	11,44	8,6
	<b>8D</b>	1,98	175,34	-3,48	2,85	7,97	3,47	11,78	8,7
II	<b>1</b>	2,15	177,40	-0,51	2,00	5,60	2,34	7,96	6,9
	<b>2D</b>	2,09	179,40	-1,61	2,27	6,28	2,63	9,81	7,7
	<b>3D</b>	2,09	179,24	-1,51	2,26	6,26	2,62	9,63	7,6
	<b>4D</b>	2,14	178,24	-0,73	2,06	5,78	2,41	8,28	7,1
	<b>5D</b>	2,12	179,21	-1,12	2,14	5,97	2,49	8,85	7,3
	<b>6D</b>	2,12	179,21	-1,07	2,13	5,93	2,48	8,14	7,1
	<b>7D</b>	2,16	174,38	-0,36	1,97	5,53	2,32	7,94	6,9
	<b>8D</b>	2,13	179,04	-0,76	2,07	5,80	2,42	8,78	7,2
III	<b>1</b>	1,98	176,01	-3,77	2,91	8,07	3,52	12,13	8,8
	<b>2D</b>	1,94	177,78	-5,14	3,17	8,42	3,72	13,72	9,4
	<b>3D</b>	1,95	176,41	-4,91	3,13	8,36	3,69	13,41	9,3
	<b>4D</b>	1,98	175,32	-3,69	2,90	8,05	3,52	11,94	8,8
	<b>5D</b>	1,96	177,34	-4,25	3,01	8,22	3,61	12,53	9,0
	<b>6D</b>	1,96	177,33	-4,26	3,01	8,23	3,61	12,23	8,9
	<b>7D</b>	1,98	176,55	-3,72	2,90	8,06	3,52	12,08	8,8
	<b>8D</b>	1,98	175,32	-3,66	2,89	8,06	3,52	12,10	8,8

Na ligação (II) foi verificado um encurtamento na distância de ligação em relação à mesma ligação do sistema de referência, ao se efetuarem as substituições com os grupos nitro e ciano (2,09 Å), com os átomos de cloro e bromo e flúor e também com o grupo doador forte amina (2,13

Å). Por outro lado, o outro grupo considerado doador, OCH<sub>3</sub>, foi responsável por um certo alongamento na distância de ligação (2,16 Å).

Na ligação (III), os efeitos ocasionados pelas substituições em D foram muito semelhantes aos observados na ligação (I): as substituições com o átomo de flúor e com os grupo metoxi e amino não ocasionaram modificações perceptíveis nas distâncias das ligações em questão em relação à mesma ligação do sistema (1), todos esses sistemas apresentam distâncias de ligação iguais a 1,98 Å, sendo inclusive iguais à ligação (I). Nos sistemas **5D** e **6D** foram observados encurtamentos (1,96 Å) em relação à mesma ligação do composto não substituído (1,98 Å). E nos sistemas cujas substituições foram realizadas com os grupos retiradores fortes (**2D** e **3D**) foi verificado um encurtamento um pouco mais expressivo (1,94 Å e 1,95 Å).

#### 6.4.2 Análises QTAIM, ELF e NBO

Semelhantemente ao que ocorreu para a ligação (I) dos sistemas substituídos na posição C, foi observado para o presente conjunto de sistemas, a habitual porém amena discordância entre os ranqueamentos fornecidos pelos diferentes métodos de análise a respeito da relação entre substituinte e força das LHs (I).

O índice de bifurcação caroço-valência, CVBI, sugere que os grupos retiradores fortes e os átomos de cloro e bromo tendem a incrementar o grau de covalência da ligação (I) em relação ao sistema de referência, ao serem dispostos na posição D do módulo AAA, visto que o índice citado apresenta valores mais negativos para essa ligação nos compostos substituídos comparativamente ao não substituído, **1** (tabela 6.7). O perfil dos sistemas em ordem decrescente de força de interação, segundo o CVBI é o seguinte: **2D>3D>6D>5D>1>7D>4D>8D**. Sendo assim, é sugerido que dentre os substituintes que ocasionam um enfraquecimento da ligação estão os grupos metoxi e amino intermediados pelo átomo de flúor. É sabido que o átomo de flúor, quando substituído em sistemas aromáticos, pode apresentar um efeito mesomérico de doação de elétrons  $\pi$  sobressalente ao efeito indutivo (sacador de elétrons  $\sigma$ ), o que origina um efeito líquido indutivo, que no caso é mais expressivo que o do grupo metoxi e essa pode ser a razão do ranqueamento apontado pelo CVBI.

Em relação à ligação (II) desses sistemas, é verificado uma concordância entre todos os parâmetros topológicos, que apontam que o grau de covalência da ligação em questão nos diferentes sistemas decai na seguinte sequência: **2D**>**3D**>**5D**>**6D**>**8D**>**4D**>**1**>**7D**. Logo, pode-se afirmar que, segundo esse parâmetro, os substituintes com grande poder retirador de elétrons tendem a fortalecer o caráter covalente da ligação (II) em relação a todos os demais grupos substituintes e que o grupo doador forte metoxi foi o único grupo que ocasionou o enfraquecimento da interação em relação ao sistema de referência. Os sistemas cujos substituintes são halogênios (**4D**, **5D** e **6D**), ainda segundo os parâmetros topológicos, apresentam essa interação fortalecida em relação ao sistema **1**, e dentre estes, o **5D** apresenta a ligação mais estabilizadora enquanto que o **4D**, a menos estabilizadora. Porém deve ser ressaltado que a diferença energética entre as ligações (II) dos sistemas substituídos com esses três grupos é muito pequena, tal como pode ser constatado a partir da energia estimada a partir do laplaciano,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$ : 2,49 kcal.mol<sup>-1</sup> (**5D**), 2,48 kcal.mol<sup>-1</sup> (**6D**) e 2,41 kcal.mol<sup>-1</sup> (**4D**). O outro grupo doador, NH<sub>2</sub>, diferentemente do observado na ligação (I), ocasionou o fortalecimento da ligação (II) em relação à mesma ligação do sistema de referência, fortalecimento esse mais acentuado, inclusive, do que o fornecido pelo átomo de flúor.

O perfil fornecido pelos sistemas **2D-8D** para a ligação (II) em ordem decrescente de energia de interação de segunda-ordem é a que segue: **2D**>**3D**>**5D**>**8D**>**4D**>**6D**>**1**>**7D**. Sendo assim, pode-se afirmar que os dados fornecidos pelo NBO são concordantes com os obtidos através da análise dos parâmetros topológicos, no sentido de que ambos os métodos apontam um fortalecimento do grau de covalência da interação em questão ao se realizarem substituições com grupos retiradores na posição D e também sugerem que o grupo metoxi tende a diminuir, mesmo que muito moderadamente, a energia de interação de segunda ordem dos orbitais envolvidos nessa LH ( $\Delta E^2 = 7,94$  kcal.mol<sup>-1</sup>) comparativamente à mesma ligação do sistema de referência ( $\Delta E^2 = 7,96$  kcal.mol<sup>-1</sup>). Os pontos de discordância entre os perfis fornecidos pelo NBO e pelos demais descritores reside no fato do NBO sugerir que o grupo amino (**8D**) fornece um recobrimento orbital ( $F(i,j) = 7,2 \times 10^{-2}$  u.a.) bem como uma energia de interação de segunda-ordem ( $\Delta E^2 = 8,78$  kcal.mol<sup>-1</sup>) mais favorável à formação dessa ligação em relação ao

bromo ( $F(i,j) = 7,1 \times 10^{-2}$  u.a. e  $\Delta E^2 = 8,14$  kcal.mol<sup>-1</sup>), que por sua vez passa a apresentar uma interação mais desestabilizadora que o flúor ( $F(i,j) = 7,1 \times 10^{-2}$  u.a. e  $\Delta E^2 = 8,28$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

Em relação à ligação (III) verifica-se novamente o fortalecimento mais acentuado na força de interação mediante a substituição com os grupos retiradores nitro e ciano, sendo que esse efeito é mais expressivo nos sistemas substituídos com nitro, esses indícios são suportados pelos valores de CVBI mais negativos nas ligações (I)-(III) para **2A** do que para **3D**. Os halogênios Br e Cl (sistemas **6D** e **5D**) também apresentaram um certo fortalecimento da ligação (III) em relação ao sistema de referência, enquanto que o átomo de flúor (**4D**) (CVBI =  $-3,69 \times 10^{-2}$ ) e os sistemas substituídos com grupos doadores, o **7D** (CVBI =  $-3,72 \times 10^{-2}$ ) e **8D** (CVBI =  $-3,66 \times 10^{-2}$ ) tenderam a diminuir o grau de covalência da ligação em questão.

Os índices topológicos baseados em QTAIM ( $\nabla^2\rho(r)$ ,  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  e  $\rho(r)$ ) não mostraram modificações significativas em seus valores absolutos em relação à ligação (III), mostrando-se menos sensíveis às modificações ocasionadas por substituintes na região intermolecular do que o CVBI, porém apontaram para algumas evidências que devem ser destacadas. O parâmetro  $E_{int}(\nabla^2\rho(r))$  da ligação (III) nos diferentes sistemas (**2D-8D**) mostra que os dois grupos doadores fortes e o átomo de flúor apresentam a mesma energia de interação estimada (3,52 kcal.mol<sup>-1</sup>), sendo inclusive igual a do sistema de referência, **1** – outra evidência que se tira desse fato é que o flúor na posição D parece ter um efeito doador de elétrons bastante pronunciado, dadas as modificações causadas por ele serem tão parecidas às ocasionadas pelos grupos doadores - e dentre os sistemas substituídos com os átomos de cloro e bromo também não foram observadas modificações nessa energia de interação. Apenas uma pequena diferença energética é observada entre os sistemas **2D** e **3D** (0,03 kcal.mol<sup>-1</sup>). Essa invariância nas energias de interação também são apontadas pelo método NBO e pode ser entendido como um indício de que esses métodos não são sensíveis o suficiente para detectar as diferentes influências que os diferentes grupos substituintes ocasionam na ligação (III) quando se apresentam na posição D.

Foi verificado que apesar do sistema de referência (**1**) apresentar ligações com graus de covalência intermediários entre os grupos

retiradores e doadores fortes, conforme foi apontado pelos descritores locais, somente o sistema **7D** apresentou (em média) valores de CVBI ligeiramente mais positivos, o que sugere que somente esse sistema se liga através de LHs com caráter covalente menos evidenciado que o sistema de referência; os demais sistemas apresentariam interações mais estabilizadoras nesse aspecto.

### 6.4.3 Análise da decomposição da energia – Su-Li EDA

Decompondo-se a energia de interação total entre os fragmentos AAA e DDD dos sistemas **2D-8D** segundo o método de Su-Li EDA, obtêm-se as contribuições apresentadas na tabela 6.8.

Tabela 6.8: Decomposição da energia de interação dos sistemas analisados realizada segundo o método Su-Li EDA. As componentes energéticas correspondem à eletrostática ( $\Delta E^{ele}$ ), troca ( $\Delta E^{ex}$ ), repulsão ( $\Delta E^{rep}$ ), polarização ( $\Delta E^{pol}$ ) e dispersão ( $\Delta E^{disp}$ ) e são dadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Sistema	$\Delta E^{ele}$	$\Delta E^{ex}$	$\Delta E^{rep}$	$\Delta E^{pol}$	$\Delta E^{disp}$	$\Delta E^{int}$
<b>1</b>	-35,22	-36,77	65,40	-12,59	-2,11	-21,30
<b>2D</b>	-34,54	-41,41	74,27	-13,23	-3,76	-18,68
<b>3D</b>	-34,66	-40,59	72,69	-13,17	-3,15	-18,87
<b>4D</b>	-34,58	-36,85	65,60	-12,39	-2,34	-20,56
<b>5D</b>	-35,36	-38,70	69,02	-13,00	-2,48	-20,51
<b>6D</b>	-35,21	-38,61	68,88	-12,98	-2,44	-20,37
<b>7D</b>	-36,07	-36,89	65,51	-12,90	-1,93	-22,28
<b>8D</b>	-37,45	-37,52	66,58	-13,39	-1,92	-23,70

Percebe-se que nos sistemas substituídos com os grupos doadores fortes (sistemas **7D** e **8D**), a energia de interação total entre os módulos AAA e DDD foi mais estabilizadora (-22,28 kcal.mol<sup>-1</sup> e -23,70 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente) do que a dos demais sistemas. Isso mostra claramente que esses grupos, quando dispostos na posição D tendem a fortalecer as energias de interação intermolecular, apesar de ocasionarem simultaneamente, a diminuição do caráter covalente das

LHs (I)-(III), como apontado pelos descritores topológicos e energéticos locais. Analogamente, os sistemas que apresentam, segundo os descritores locais, as ligações com caráter covalente mais acentuado (**2D** e **3D**), são os que apresentam as energias de interação total, segundo a Su-Li EDA, menos estabilizadoras ( $-18,68 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $-18,87 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente).

A figura 6.18 mostra a variação dos valores das contribuições energéticas nos diferentes sistemas em relação aos do sistema de referência, **1**. Pode-se verificar que o comportamento da energia de interação total é exatamente o mesmo observado para a componente eletrostática, o que evidencia a íntima e importante relação dessa componente energética com a energia de interação total das LHs. E como levantado no final da seção anterior, somente o sistema **7D** apresenta interações com grau de covalência mais acentuado que o sistema de referência, o que é reforçado pela figura 6.18. Sendo assim, a Su-Li EDA sugere que todos os demais sistemas apresentam componentes de troca e polarização mais negativas, repulsões mais positivas e conseqüentemente, graus de covalência mais acentuados que **1**. Deve-se ressaltar sempre que o fato de uma LH apresentar um recobrimento orbital mais estabilizador não é condição suficiente para afirmar que se trata da ligação com energia total mais estabilizadora, pois as componentes desestabilizadoras (como a repulsão, no caso) podem sobrepujar o efeito trazido pela troca e polarização e acarretar uma desestabilização líquida.

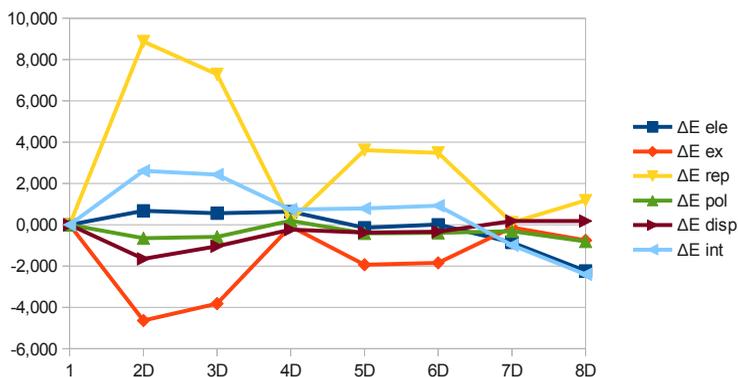


Figura 6.18: Componentes da energia de interação intermolecular dos compostos **2D-8D** em relação ao composto não substituído (**1**).

## 6.5 CONCLUSÕES

Foi verificado através das análises dos descritores locais baseados em ELF, QTAIM e NBO que a modificação da natureza do substituinte em uma dada posição é um fator mais preponderante do que a alteração da posição de substituição com um mesmo grupo no que toca a modificações no caráter covalente das LHs entre os módulos AAA e DDD. Outra constatação obtida através da análise dos parâmetros locais que é confirmada também através da análise da decomposição da energia de interação, Su-Li EDA, é que os grupos substituintes com grande poder retirador de elétrons tendem a aumentar o caráter covalente das LHs ao passo que os grupos com grande poder doador de elétrons tendem a diminuir esse caráter quando dispostos em uma mesma posição. Os halogênios tenderam a fortalecer o caráter covalente das ligações (I)-(III) porém ainda mais moderadamente que os grupos retiradores fortes.

Ficou evidente que alguns grupos substituintes podem ocasionar efeitos diversos nas diferentes LHs, enfraquecendo o caráter covalente de uma LH e, ao mesmo tempo, fortalecer esse aspecto em outra. O método NBO mostra que a causa disso pode ser que grupos como o metoxi e o átomo de flúor apresentam um caráter dual, possuindo

propriedades tanto doadoras como retiradoras de elétrons, e que podem ocasionar esses efeitos simultaneamente, porém em diferentes regiões do módulo AAA.

A análise da decomposição da energia, Su-Li EDA, mostrou que, invariavelmente, substituintes com poder retirador de elétrons pronunciado ( $\text{NO}_2$  e  $\text{CN}$ ) bem como os halogênios escolhidos (F, Cl e Br) ocasionam um enfraquecimento da energia da interação intermolecular entre os módulos AAA e DDD, apesar de trazerem uma certa estabilização do caráter covalente para essa interação comparativamente ao sistema **1** e que os grupos doadores de elétrons ( $\text{OCH}_3$  e  $\text{NH}_2$ ) ocasionaram um fortalecimento moderado na energia de interação total em relação ao sistema de referência (cerca de  $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  a  $2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), apesar de ocasionarem uma diminuição no grau de covalência das LHS intermoleculares.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram investigadas as modificações nas forças das LHs intermoleculares entre os módulos AAA e DDD ocasionadas ao se alterar a natureza e a posição de substituição no módulo AAA. Pôde-se verificar através dos descritores locais do grau de covalência das LHs (CVBI,  $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$ ,  $E_{\text{int}}(\nabla^2\rho(r))$ ,  $\Delta E^2$  e  $F(i, j)$ ) que esses dois fatores podem ocasionar variações no grau de covalência das LHs intermoleculares entre os módulos AAA e DDD, porém o efeito observado é moderado em ambos os casos. Através das análises dos parâmetros locais citados, pôde-se verificar que um substituinte em uma dada posição pode amplificar o caráter covalente de uma dada LH e simultaneamente diminuir esse caráter em outra ligação (dentro do mesmo sistema), evidenciando a imprevisibilidade dos efeitos de longa distância ocasionados pelos grupos substituintes na força das LHs.

Foi verificado que, na grande maioria dos casos, grupos substituintes com poder retirador de elétrons bem pronunciados, tais como nitro e ciano, tendem a fortalecer o grau de covalência das LHs ao passo que grupos doadores de elétrons tendem a enfraquecê-lo. Os halogênios apresentaram comportamentos semelhantes aos dos grupos retiradores, fortalecendo o grau de covalência das ligações porém mais moderadamente.

A análise da decomposição da energia de Su-Li mostrou, relevantemente, que não necessariamente as LHs com maior caráter covalente são as mais energeticamente estabilizadas, visto que as componentes de repulsão podem contribuir grandemente para a desestabilização dos sistemas interagentes. Essa análise apontou ainda para o fortalecimento moderado das interações intermoleculares entre os módulos AAA e DDD ao se efetuarem substituições com os grupos doadores fortes (amino e metoxi) enquanto que as substituições com os grupos retiradores fortes (nitro e ciano) e também com os halogênios (flúor, cloro e bromo) tenderam a causar um enfraquecimento moderado nas energias de interação total.

O método de Su-Li mostrou que os módulos AAA e DDD interagem naturalmente através de três LHs que apresentam um caráter covalente pronunciado, além da evidente contribuição eletrostática inerente à todas as LHs, e que a presença de substituintes, independentemente de sua

natureza ou posição em que esteja disposto, interferem apenas moderadamente nas contribuições energéticas e na energia de interação intermolecular total.

O presente estudo mostrou que a avaliação das influências das substituições nas forças das ligações de hidrogênio intermoleculares em sistemas do tipo AAA-DDD é viável computacionalmente, no sentido de que através de metodologias pouco custosas e com tempos de execução relativamente curtos obtêm-se resultados e introspecções valiosas a respeito da situação das LHs. Com as informações obtidas será possível sugerir estruturas de novos módulos contendo arranjos de ligações de hidrogênio com vizinhanças e substituintes diversos para a formação de novas arquiteturas supramoleculares.

## 8. NOTAS E REFERÊNCIAS

1. LEHN, J.-M. Supramolecular chemistry? Scope and perspectives: Molecules? Supermolecules? Molecular devices. **Journal of Inclusion Phenomena**, v. 6, n. 4, p. 351–396, ago 1988.
2. GRABOWSKI, S. J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2597–2625, abr 2011.
3. SAUTET, P. Theoretical chemistry as a tool for interpreting catalysts selectivities. **Topics in Catalysis**, v. 13, n. 3, p. 213–219, 2000.
4. IVASENKO, O.; PEREPICHKA, D. F. Mastering fundamentals of supramolecular design with carboxylic acids. Common lessons from X-ray crystallography and scanning tunneling microscopy. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 1, p. 191, 2011.
5. DESIRAJU, G. R. The C–H···O Hydrogen Bond: Structural Implications and Supramolecular Design. **Accounts of Chemical Research**, v. 29, n. 9, p. 441–449, 1 jan 1996.
6. FILLAUX, F.; COUSSON, A.; GUTMANN, M. J. Proton transfer across hydrogen bonds: From reaction path to Schrödinger’s cat. **Pure and Applied Chemistry**, v. 79, n. 6, p. 1023–1039, 2007.
7. JEFFREY, G. A.; SAENGER, W. **Hydrogen Bonding in Biological Structures**. Softcover reprint of the original 1st ed. 1994 ed. [S.l.]: Springer, 1994.
8. Busca sobre o conceito “hydrogen bond” realizada no banco de dados scifinder  
(<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderexplore.jsf>).  
dez 2012.
9. PAULING, L. **The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry**. 3. ed. [S.l.]: Cornell University Press, 1960.
10. HUGGINS, M. L. The Hydrogen Bond (Pimentel, George C.; McClellan, Aubrey L.). **Journal of Chemical Education**, v. 37, n. 11, p. A754, 1 nov 1960.
11. STEINER, T.; SAENGER, W. Role of C–H······O hydrogen bonds in the coordination of water molecules. Analysis of neutron diffraction data. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 11, p. 4540–4547, 1 jun 1993.

12. KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 24, p. 9747–9754, 1 jun 1995.
13. STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 41, n. 1, p. 49–76, 4 jan 2002.
14. BUEMI, G. Intramolecular Hydrogen Bonds. Methodologies and Strategies for Their Strength Evaluation. In: GRABOWSKI, S. (Ed.). **Hydrogen Bonding—New Insights**. [S.l.]: Springer Netherlands, 2006. p. 51–107.
15. DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. **The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology**. [S.l.]: Oxford University Press, 2001.
16. NISHIO, M. The CH/ $\pi$  hydrogen bond: Implication in chemistry. **Journal of Molecular Structure**, v. 1018, n. 0, p. 2–7, 27 jun 2012.
17. NISHIO, M.; HIROTA, M.; UMEZAWA, Y. **The CH/ $\pi$  Interaction: Evidence, Nature, and Consequences**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1998.
18. DESIRAJU, G. R. C-H...O and other weak hydrogen bonds. From crystal engineering to virtual screening. **Chemical communications (Cambridge, England)**, n. 24, p. 2995–3001, 28 jun 2005.
19. GAUTAM R., D. Crystal engineering: Structure, design and function. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 13, n. 3–4, p. 35, ago 2009.
20. ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A. *et al.* Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1619–1636, 2011.
21. MAJERZ, I. Directionality of Inter- and Intramolecular OHO Hydrogen Bonds: DFT Study Followed by AIM and NBO Analysis. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 30, p. 7992–8000, 2 ago 2012.
22. ZIMMERMAN, S.; CORBIN, F. Heteroaromatic modules for self-assembly using multiple hydrogen bonds RID E-4244-2010. **Molecular Self-Assembly**, v. 96, p. 63–94, 2000.
23. BLIGHT, B. A.; HUNTER, C. A.; LEIGH, D. A.; MCNAB, H.; THOMSON, P. I. T. An AAAA-DDDD quadruple hydrogen-bond array. **Nature Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 244–248, mar 2011.

24. GOSWAMI, S.; DEY, S.; GALLAGHER, J. F. *et al.* Tailor-made naphthyridines: Self-assembling multiple hydrogen-bonded supramolecular architectures from dimer to helix. **Journal of Molecular Structure**, v. 846, n. 1-3, p. 97–107, 26 nov 2007.
25. KEINAN, S.; RATNER, M. A.; MARKS, T. J. Molecular zippers – designing a supramolecular system. **Chemical Physics Letters**, v. 392, n. 4–6, p. 291–296, 11 jul 2004.
26. DJURDJEVIC, S.; LEIGH, D. A.; MCNAB, H. *et al.* Extremely Strong and Readily Accessible AAA–DDD Triple Hydrogen Bond Complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 3, p. 476–477, 1 jan 2007.
27. MICHELE, C. DE; BELLINI, T.; SCIORTINO, F. Self-Assembly of Bifunctional Patchy Particles with Anisotropic Shape into Polymers Chains: Theory, Simulations, and Experiments. **Macromolecules**, v. 45, n. 2, p. 1090–1106, 24 jan 2012.
28. TAO, F. Nanoscale surface chemistry in self- and directed-assembly of organic molecules on solid surfaces and synthesis of nanostructured organic architectures. **Pure and Applied Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 45–57, 2008.
29. BAJPAI, A.; NATARAJAN, P.; VENUGOPALAN, P.; MOORTHY, J. N. Crystal Engineering: Lattice Inclusion Based on O–H···O Hydrogen-Bonded Self-Assembly and Guest-Induced Structural Mimicry. **The Journal of Organic Chemistry**, 23 ago 2012.
30. CORBIN, P.; LAWLESS, L.; LI, Z. *et al.* Discrete and polymeric self-assembled dendrimers: Hydrogen bond-mediated assembly with high stability and high fidelity RID E-4244-2010. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 8, p. 5099–5104, 16 abr 2002.
31. MURRAY, T. J.; ZIMMERMAN, S. C.; KOLOTUCHIN, S. V. Synthesis of heterocyclic compounds containing three contiguous hydrogen bonding sites in all possible arrangements. **Tetrahedron**, v. 51, n. 2, p. 635–648, 9 jan 1995.
32. GILLI, P.; BERTOLASI, V.; FERRETTI, V.; GILLI, G. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding. 4. Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O–H--O system by crystal structure correlation methods. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 3, p. 909–915, 1 fev 1994.

33. JORGENSEN, W. L.; PRANATA, J. Importance of secondary interactions in triply hydrogen bonded complexes: guanine-cytosine vs uracil-2,6-diaminopyridine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 5, p. 2008–2010, 1 fev 1990.
34. KRYGOWSKI, T. M.; STEPIEŃ, B. T. Sigma- and Pi-Electron Delocalization: Focus on Substituent Effects. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 10, p. 3482–3512, Outubro 2005.
35. RUSTICI, V. C. R.; CARAMORI, G. F.; GALEMBECK, S. E. Effects of the substituents on the hydrogen bond of 3-hydroxypropenal. RID B-6838-2008. **Quimica Nova**, v. 29, n. 6, p. 1187–1192, dez 2006.
36. KRYGOWSKI, T. M.; DOBROWOLSKI, M. A.; ZBOROWSKI, K.; CYRAŃSKI, M. K. Relation between the substituent effect and aromaticity. Part II. The case of meta- and para-homodisubstituted benzene derivatives. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 889–895, 1 dez 2006.
37. BADER, R. F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**. [S.l.]: Oxford University Press, USA, 1994.
38. BECKE, A. D.; EDGECOMBE, K. E. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 92, n. 9, p. 5397, 1990.
39. REED, A. E.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 899–926, 1 set 1988.
40. REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree–Fock water dimer. **The Journal of Chemical Physics**, v. 78, n. 6, p. 4066–4073, 15 mar 1983.
41. SU, P.; LI, H. Energy decomposition analysis of covalent bonds and intermolecular interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 131, n. 1, p. 014102–014102–15, 2 jul 2009.
42. EBRAHIMI, A.; HABIBI KHORASSANI, S. M.; DELARAMI, H.; ESMAEELI, H. The effect of CH<sub>3</sub>, F and NO<sub>2</sub> substituents on the individual hydrogen bond energies in the adenine-thymine and guanine-cytosine base pairs. **Journal Of Computer-Aided Molecular Design**, v. 24, n. 5, p. 409–416, maio 2010.
43. ROZAS, I. On the nature of hydrogen bonds: an overview on computational studies and a word about patterns. **Physical Chemistry**

- Chemical Physics**, v. 9, n. 22, p. 2782–2790, Maio 2007.
44. KRUSZEWSKI, J.; KRYGOWSKI, T. M. Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. **Tetrahedron Letters**, v. 13, n. 36, p. 3839–3842, 1972.
45. KRYGOWSKI, T. M.; CYRAŃSKI, M. Separation of the energetic and geometric contributions to the aromaticity. Part IV. A general model for the  $\pi$ -electron systems. **Tetrahedron**, v. 52, n. 30, p. 10255–10264, 22 jul 1996.
46. JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2. ed. [S.l.]: Wiley, 2006.
47. RAMACHANDRAN, K. I.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K. **Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications**. [S.l.]: Springer, 2008.
48. THIJSSSEN, J. **Computational Physics**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2007.
49. MCQUARRIE, D. D. A.; SIMON, J. J. D. **Physical Chemistry: A Molecular Approach**. [S.l.]: University Science Books, 1997.
50. SLATER, J. C. The Theory of Complex Spectra. **Physical Review**, v. 34, n. 10, p. 1293–1322, 15 nov 1929.
51. ROOTHAAN, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, n. 2, p. 69–89, 1 abr 1951.
52. CHALASINSKI, G.; GUTOWSKI, M. Weak interactions between small systems. Models for studying the nature of intermolecular forces and challenging problems for ab initio calculations. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 943–962, 1988.
53. CHALASINSKI, G.; SZCZESNIAK, M. M. Origins of Structure and Energetics of van der Waals Clusters from ab Initio Calculations. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 7, p. 1723–1765, 1994.
54. NEVES, A. R.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. The Accuracy of Density Functional Theory in the Description of Cation– $\pi$  and  $\pi$ –Hydrogen Bond Interactions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, n. 7, p. 2059–2067, 2011.
55. FRONTERA, A.; QUIÑONERO, D.; GARAU, C. *et al.* Ab Initio Study of [n.n]Paracyclophane (n = 2, 3) Complexes with Cations: Unprecedented Through-Space Substituent Effects. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 15, p. 5144–5148, 2006.

56. IRETA, J.; NEUGEBAUER, J.; SCHEFFLER, M. On the Accuracy of DFT for Describing Hydrogen Bonds: Dependence on the Bond Directionality. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 26, p. 5692–5698, 1 jul 2004.
57. MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical Review**, v. 46, n. 7, p. 618–622, 1 out 1934.
58. MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
59. WILEY INTERSCIENCE (ONLINE SERVICE); KOCH, W. **A chemist's guide to density functional theory**. Weinheim ;;New York :: Wiley-VCH,, 2001.
60. BURKE, K. Perspective on density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 136, n. 15, p. 150901–150901–9, 17 abr 2012.
61. HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 9 nov 1964.
62. COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Challenges for Density Functional Theory. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 1, p. 289–320, 11 jan 2012.
63. KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov 1965.
64. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Density functionals with broad applicability in chemistry RID A-2375-2008. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 2, p. 157–167, fev 2008.
65. BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988.
66. PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8822–8824, 15 jun 1986.
67. FAN, L.; ZIEGLER, T. Optimization of molecular structures by self-consistent and nonlocal density-functional theory. **Journal of Chemical Physics**, v. 95, n. 10, p. 7401–7408, nov 1991.
68. WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence,

- triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP**, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 21 set 2005.
69. FONSECA GUERRA, C.; BICKELHAUPT, F. M.; SNIJDERS, J. G.; BAERENDS, E. J. Hydrogen Bonding in DNA Base Pairs: Reconciliation of Theory and Experiment. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 17, p. 4117–4128, 1 maio 2000.
70. GUERRA, C. F.; BICKELHAUPT, F. M. Substituent Effects on Hydrogen Bonds in DNA. In: ŠPONER, J.; LANKAŠ, F. (Eds.). **Computational Studies of RNA and DNA**. [S.l.]: Springer Netherlands, [S.d.]. p. 463–484.
71. MCLEAN, A. D.; CHANDLER, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639–5648, 15 maio 1980.
72. MATTA, C. F.; BOYD, R. J. (EDS.). **The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design**. [S.l.: s.n.], 2007.
73. POPELIER, 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.
74. MATA, I.; ALKORTA, I.; ESPINOSA, E.; MOLINS, E. Relationships between interaction energy, intermolecular distance and electron density properties in hydrogen bonded complexes under external electric fields. **Chemical Physics Letters**, v. 507, n. 1–3, p. 185–189, 29 abr 2011.
75. FUENTEALBA, P.; CHAMORRO, E.; SANTOS, J. C. Chapter 5 Understanding and using the electron localization function. In: ALEJANDRO TORO-LABBÉ (Ed.). **Theoretical and Computational Chemistry**. [S.l.]: Elsevier, 2007. v. Volume 19p. 57–85.
76. BECKE, A. D.; EDGECOMBE, K. E. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 92, p. 5397, 1990.
77. SAVIN, A.; BECKE, A. D.; FLAD, J. *et al.* A New Look at Electron Localization. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 30, n. 4, p. 409–412, 1991.

78. NOURY, S.; COLONNA, F.; SAVIN, A.; SILVI, B. Analysis of the delocalization in the topological theory of chemical bond. **Journal of Molecular Structure**, v. 450, n. 1–3, p. 59–68, 1 set 1998.
79. FUSTER, F.; SILVI, B. Does the topological approach characterize the hydrogen bond? **Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)**, v. 104, n. 1, p. 13–21, 2000.
80. SILVI, B.; GILLESPIE, R. J. The ELF Topological Analysis Contribution to Conceptual Chemistry and Phenomenological Models. In: F.TTA, C.; BOYD, R. J. (Eds.). **The Quantum Theory of Atoms in Molecules**. [S.l.]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. p. 141–162.
81. KROKIDIS, X.; NOURY, S.; SILVI, B. Characterization of Elementary Chemical Processes by Catastrophe Theory. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 101, n. 39, p. 7277–7282, 1 set 1997.
82. KROKIDIS, X.; GONCALVES, V.; SAVIN, A.; SILVI, B. How Malonaldehyde Bonds Change during Proton Transfer. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 26, p. 5065–5073, 1 jun 1998.
83. KROKIDIS, X.; VUILLEUMIER, R.; BORGIS, D.; SILVI, B. A topological analysis of the proton transfer in  $H_5O^+$ . **Molecular Physics**, v. 96, n. 2, p. 265–273, 1999.
84. KROKIDIS, X.; SILVI, B.; ALIKHANI, M. . Topological characterization of the isomerization mechanisms in  $XNO$  ( $X=H, Cl$ ). **Chemical Physics Letters**, v. 292, n. 1–2, p. 35–45, 31 jul 1998.
85. SANTOS, J. C.; ANDRES, J.; AIZMAN, A.; FUENTEALBA, P.; POLO, V. A Theoretical Study on the Reaction Mechanism for the Bergman Cyclization from the Perspective of the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 16, p. 3687–3693, 1 abr 2005.
86. POLO, V.; ANDRES, J.; CASTILLO, R.; BERSKI, S.; SILVI, B. Understanding the Molecular Mechanism of the 1,3-Dipolar Cycloaddition between Fulminic Acid and Acetylene in Terms of the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. **Chemistry – A European Journal**, v. 10, n. 20, p. 5165–5172, 2004.
87. SANTOS, J. C.; POLO, V.; ANDRÉS, J. An electron localization function study of the trimerization of acetylene: Reaction mechanism and development of aromaticity. **Chemical Physics Letters**, v. 406,

n. 4–6, p. 393–397, 2 maio 2005.

88. ALIKHANI, M.; FUSTER, F.; SILVI, B. What can tell the topological analysis of ELF on hydrogen bonding? **Structural Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 203–210, jun 2005.

89. REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural localized molecular orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 4, p. 1736, 1985.

90. WEINHOLD; LANDIS, C. R. Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. **Chemistry Education Research and Practice in Europe**, v. 2, n. 2, p. 91–104, 2001.

91. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1 abr 1993.

92. 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**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 15 jan 1988.

93. STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1 nov 1994.

94. KITAURA, K.; MOROKUMA, K. A new energy decomposition scheme for molecular interactions within the Hartree-Fock approximation, A new energy decomposition scheme for molecular interactions within the Hartree-Fock approximation. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 325, 325–340, 340, mar 1976.

95. ZIEGLER, T.; RAUK, A. On the calculation of bonding energies by the Hartree Fock Slater method. **Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)**, v. 46, n. 1, p. 1–10, 1977.

96. HAYES, I. C.; STONE, A. J. An intermolecular perturbation theory for the region of moderate overlap. **Molecular Physics**, v. 53, n. 1, p. 83–105, 1984.

97. BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970.

98. KVESETH, K.; SEIP, R.; KOHL, D. A. *et al.* Conformational Analysis. The Structure and Torsional Potential of 1,3-Butadiene as Studied by Gas Electron Diffraction. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 34a, p. 31–42, 1980.
99. NEESE, F. **ORCA - an ab initio, Density Functional and Semiempirical program package**. [S.l.]: University of Bonn, 2008.
100. KEITH, T. A. **AIMAll**. Overland Park: TK Gristmill Software, 2011.
101. NOURY S.; KROKIDIS X.; FUSTER F.; SILVI B. Computational tools for the electron localization function topological analysis. **Computers and Chemistry**, v. 23, n. 6, p. 597–604, 1999.
102. MATITO, E.; SILVI, B.; DURAN, M.; SOLÀ, M. Electron localization function at the correlated level. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 2, p. 024301–024301–9, 11 jul 2006.
103. FEIXAS, F.; MATITO, E.; DURAN, M.; SOLÀ, M.; SILVI, B. Electron Localization Function at the Correlated Level: A Natural Orbital Formulation. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 9, p. 2736–2742, 14 set 2010.
104. DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView**. Shawnee Mission: Semichem Inc, 2009.
105. GLENDENING, E. D.; BADENHOOP, J. K.; REED, A. E. *et al.* **NBO**. Madison: Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, 2001.
106. SCHMIDT, M. W.; BALDRIDGE, K. K.; BOATZ, J. A. *et al.* General atomic and molecular electronic structure system. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1347–1363, 1993.
107. FUSTER, F.; GRABOWSKI, S. J. Intramolecular Hydrogen Bonds: the QTAIM and ELF Characteristics. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 35, p. 10078–10086, 8 set 2011.
108. GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength—measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 18–31, 2004.
109. KRYGOWSKI, T. M.; ZACHARA-HOREGLAD, J. E. Resonance-assisted hydrogen bonding in terms of substituent effect. **Tetrahedron**, v. 65, n. 10, p. 2010–2014, 7 mar 2009.
110. KRYGOWSKI, T. M.; ZACHARA-HOREGLAD, J. E.; PALUSIAK, M.; PELLONI, S.; LAZZERETTI, P. Relation between  $\pi$ -

Electron Localization/Delocalization and H-Bond Strength in Derivatives of o-Hydroxy-Schiff Bases†. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 6, p. 2138–2145, 1 mar 2008.

111. SCHLOSSER, M. Parametrization of Substituents: Effects of Fluorine and Other Heteroatoms on OH, NH, and CH Acidities. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 11, p. 1496–1513, 1998.