



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Fábio Jorge Amorim

**Estudo Computacional de Rotaxanos e sua
Propriedade de Reconhecimento de Ânions**

Florianópolis
Novembro/2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Fábio Jorge Amorim

**Estudo Computacional de Rotaxanos e sua
Propriedade de Reconhecimento de Ânions**

Relatório apresentado ao Departamento de Química da
Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito
parcial da disciplina de Estágio II (QMC 5512)
Orientador(a): Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Amorim, Fábio

Estudo Computacional de Rotaxanos e sua Propriedade de
Reconhecimento de Ânions / Fábio Amorim ; orientador,
Giovanni Finoto Caramori , 2022.

38 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
Físicas e Matemáticas, Graduação em Química, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Química. 2. Moléculas Mecanicamente Interligadas. 3.
Rotaxanos. 4. Reconhecimento de Ânions. 5. Química
Computacional . I. , Giovanni Finoto Caramori . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Química. III. Título.

Fábio Jorge Amorim

Título: Estudo Computacional de Rotaxanos e Sua Propriedade de Reconhecimento de Ânions

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso Química Bacharelado

Florianópolis, 16 de Dezembro de 2022.



Documento assinado digitalmente
Danielle Marranquel Henriques
Data: 19/12/2022 23:05:27-0300
CPF: ***.803.900-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Coordenação do Curso

Banca examinadora



Documento assinado digitalmente
Giovanni Finoto Caramori
Data: 19/12/2022 14:04:56-0300
CPF: ***.927.338-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Giovanni Finoto Caramori, Dr.(a) Orientador(a)



Documento assinado digitalmente
Thiago Ferreira da Conceição
Data: 19/12/2022 15:58:14-0300
CPF: ***.178.719-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Thiago Ferreira da Conceição, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC



Documento assinado digitalmente
Luis Henrique da Silveira Lacerda
Data: 19/12/2022 16:44:06-0300
CPF: ***.967.749-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Luís Henrique da Silveira Lacerda, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC

Florianópolis, 2022.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família por terem me ensinado valores e princípios, assim como por sempre me incentivarem a acreditar no meu potencial, e a me permitirem trabalhar com aquilo que gosto.

Agradeço aos meus colegas de graduação que conheci ao longo dos anos, e aos amigos que ganhei vindo disso Layla Schlichting, Bruno Hentges, Eduardo Constante, Vinícius de Souza, Paulo Ricardo, Júlia Cardoso, Lízia Alana, e Lívia Rodrigues.

Agradeço a UFSC por proporcionar a infraestrutura necessária ao curso de química e aos professores do departamento de química.

Agradeço sinceramente meu orientador, Giovanni F. Caramori por, desde minha atuação como monitor na disciplina de Fundamentos de Química Quântica e Espectroscopia, ter sido um verdadeiro mentor, sendo capaz de me fazer sempre me dedicar e superar meus limites, assim como por ter me apresentado ao mundo da química computacional.

Agradeço também a todos os membros do GEEM, por me receberem tão bem nesse maravilhoso ambiente de pesquisa, e por toda a ajuda para a realização deste trabalho.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1	MMIs Aplicadas no Reconhecimento e Detecção de Espécies Carregadas	11
2.2	O Reconhecimento de Ânions	11
2.3	A natureza da ligação de halogênio	13
2.4	Aprimoramento do reconhecimento de ânions vindo da ligação de Halogênio	16
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivos Gerais	21
3.2	Objetivos Específicos	21
4	METODOLOGIA	22
4.1	Otimização de Geometrias	22
4.2	Análise de Decomposição de Energia (EDA)	23
4.3	REAÇÕES ISODÉSMICAS	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1	Geometrias Moleculares	26
5.2	EDA	30
6	CONCLUSÕES	37
7	REFERÊNCIAS	38

RESUMO

A mecanoestéreoquímica já é uma realidade no desenvolvimento de novas tecnologias, como novos sistemas de armazenamento de energia elétrica, baterias orgânicas recarregáveis que empregam espécies orgânicas com atividade redox em conjunto com metais mais abundantes, como sódio ou magnésio. Também está presente na produção de novos conjuntos semicondutores termicamente robustos, com propriedades ajustáveis. A partir também dos papéis dos ânions em processos industriais e biológicos, fez com que estudo da propriedade de reconhecimento de ânions proveniente de MIMs se tornasse de grande interesse da comunidade científica para o desenvolvimento de sistemas com reconhecimento aniônico seletivos. Portanto, esta proposta de pesquisa sugere estudar, à luz de metodologias vindas da química computacional e conceitos de química teórica, a propriedade de reconhecimento de ânions em três espécies, as quais serão estudadas utilizando-se da aplicação de três ânions. Os resultados obtidos se mostraram satisfatórios de acordo com os conceitos esperados vindos da química teórica, apresentando que a interação σ -hole vinda de uma ligação de halogênio é mais favorecida que uma ligação de Hidrogênio, quando interagindo com ânions. Os resultados mostram que a contribuição principal para a energia de interação das ligações para as estruturas estudadas deixam de ser majoritariamente dispersivas e se tornam majoritariamente eletrostáticas no momento em que ocorre a adição dos ânions. Por fim, os resultados também apresentaram quais são os principais contribuintes para a estabilização das espécies como um todo. Portanto, pode-se dizer que os resultados apresentados mostram um melhor entendimento que servirá como base para pesquisas futuras mais aprofundadas de moléculas mecanicamente interligadas e sua propriedade de reconhecimento de ânions.

Palavras-chave: EDA, MIMs, mecanoestéreoquímica, química computacional, reconhecimento aniônico

1 Introdução

A ideia de se incorporar ligações mecânicas em sistemas poliméricos já data de mais de cinco décadas, mas a obtenção desses sistemas só ocorreu de forma efetiva nos últimos 20 anos. Apesar de a obtenção de Moléculas Mecanicamente Interligadas (Mechanically Interlocked Molecules, MIMs) ocorrer de maneira aleatória, três estratégias sintéticas ao longo do tempo se mostraram de grande destaque (i) formação espontânea das MIMs durante a preparação da estrutura macromolecular, (ii) acoplamento de MIMs já preparadas em polímeros, oligômeros ou dendrímeros via ligações covalentes e (iii) incorporação de ligações mecânicas em sistemas poliméricos, oligoméricos ou dendríticos já existentes.

A mecanoestereoquímica já é uma realidade no desenvolvimento de novas tecnologias, como novos sistemas de armazenamento de energia elétrica, como baterias orgânicas recarregáveis que empregam espécies orgânicas com atividade redox em conjunto com metais mais abundantes, como sódio ou magnésio. Eles também estão presentes em novos dispositivos orgânicos fotovoltaicos, construídos com compostos macrocíclicos orgânicos contendo porções redox ativas e que podem se montar em nanofios estáveis, produzindo conjuntos semicondutores termicamente robustos, com propriedades ajustáveis. A química das MIMs mescla uma diversidade de subáreas como a química supramolecular, a mecano-estereoquímica e a topologia química. Por exemplo, catenanos e rotaxanos são exemplos típicos de moléculas mecanicamente interligadas, e que são mantidas por Ligações Mecânicas (Mechanical Bounds, MB), a qual é selada por ligações covalentes que impedem a dissociação das partes. No entanto, nem todas as MIMs são mantidas por ligações mecânicas, como o caso dos pseudorotaxanos, que não possuem grupos volumosos nas terminações do eixo para prevenir a dissociação das partes componentes, e por isso são classificados como estruturas supramoleculares. Em suma um rotaxano é uma molécula cineticamente estável, e quando formada, seus componentes nunca se dissociam. Por outro lado um pseudorotaxano é cineticamente lábil, sendo que seus componentes separam-se livremente. A partir disso, o aumento na pesquisa pelo estudo da propriedade de interação de MIMs com espécies carregadas (dentre essas interações, a propriedade de reconhecimento de ânions) impulsiona o desenvolvimento de dispositivos e materiais nanotecnológicos sofisticados, e responsivos.

O presente trabalho busca realizar uma análise computacional de alguns rotaxanos apresentados ao longo do projeto (Rotaxanos de Goldup, e Nathan-Kilah, e o pseudorotaxano de Nathan-Kilah) com o objetivo de obter informações importantes para o entendimento do como a propriedade de reconhecimento de ânions das moléculas mecanicamente interligadas funciona, assim como entender o quanto a MB presente nos rotaxanos estudados, contribui para a estabilização da interação do rotaxano com os ânion aplicados.

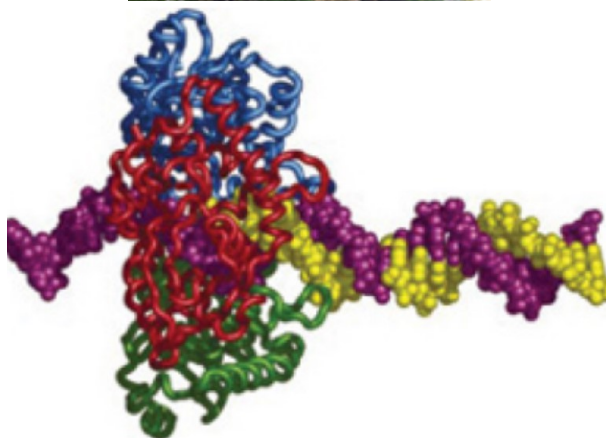
2 Revisão da Literatura

A palavra ligação se estende além da intuição química ou física, bem como dos modelos que descrevem interações atrativas entre átomos ou moléculas, como nas ligações iônicas, covalentes, doador-receptor, ou ainda as não-covalentes. A palavra ligação é comumente encontrada nos dicionários como "aquilo que liga ou restringe". De fato, o termo ligação não é exclusivo da química, mas também aparece com frequência em outros campos do conhecimento como economia, biologia, ciências sociais, antropologia e muitos outros.^[1]

Quando Linus Pauling publicou o *The Nature of the Chemical Bond* em 1939,^[2] que reportava os avanços conquistados sobre a natureza das ligações químicas nas décadas de 1920 e de 1930, as ligações químicas eram simplesmente classificadas como (i) iônicas, (ii) covalentes e (iii) metálicas; classificação esta válida até os dias atuais. No entanto, cerca de vinte anos mais tarde surgia um novo tipo de ligação que, de certo modo, contrariava esse paradigma, era a chamada ligação mecânica (*Mechanical Bounds*, MB).

Uma ligação mecânica define a conexão entre dois ou mais "objetos", que são mantidos unidos pela ação do que são chamadas de forças mecânicas, resultantes do entrelaçamento desses objetos no espaço. Moléculas também podem se manter unidas por essas mesmas forças, levando às chamadas moléculas mecanicamente interligadas/entrelaçadas (*Mechanically Interlocked Molecules*, MIMs).^[3] Enquanto ligações químicas são compartilhadas entre átomos, as ligações mecânicas são compartilhadas entre entidades moleculares. Duas moléculas quaisquer que estabelecem entre si uma ligação mecânica são denominadas mecanomoléculas. Uma MB é definida como uma ligação não química, guiada por forças repulsivas e atrativas em equilíbrio nas quais realizam o impedimento de que ocorra a interseção de ligações químicas, assim como impedem que ocorra a dissociação de seus componentes. A preparação de muitos materiais avançados, com propriedades desejadas e ajustáveis, envolve a presença de ligações mecânicas.^[3]

A vida como a conhecemos está repleta de ligações mecânicas (Figura 1), o que mostra, portanto, que a natureza já lidava com ligações mecânicas bem antes dos humanos entrarem em cena. O mais fascinante é que isto ocorre tanto na escala macroscópica, como as árvores que se entrelaçam, ou pássaros quando constroem suas casas, mas também na escala micro e nano, presentes até mesmo no DNA, sendo assim, estruturas intermediárias nos processos biológicos de recombinação e replicação e que são mediados por enzimas (Figura 2).



Figuras 1 e 2: Galhos ligados por ligações mecânicas no qual dão suporte à estrutura do ninho de pássaros provendo assim um local seguro para ovos racharem; A figura cristalográfica da λ -exonuclease, representando o como a estrutura circunda o DNA enquanto é realizado o processo de hidrólise.^[3]

Catenanos, rotaxanos, nós moleculares e anéis borromeanos são exemplos de MIMs e têm atraído a atenção da comunidade científica devido às suas topologias peculiares, que permitem que suas componentes apresentem movimentos intramoleculares controláveis.^[3] (Figura 3)

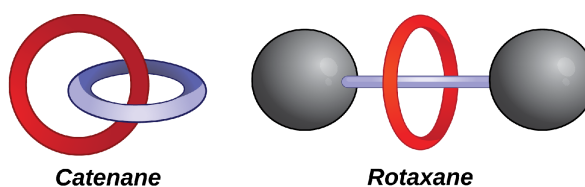


Figura 3: Representações gráficas de um catenano (esquerda) e um rotaxano (à direita), que compreende as duas principais classes de mecanomoléculas.^[3]

Os rotaxanos são moléculas mecanicamente interligadas e contêm um ou mais macrociclos encadeados através de uma molécula linear (eixo). Os macrociclos são presos ao

longo da unidade linear pela conjugação de rolhas maiores que o macrociclo. Um rotaxano assemelha-se à forma de um haltere com um anel preso entre as duas extremidades. Existe também estruturas bem semelhantes aos rotaxanos nas quais são chamadas de pseudorotaxanos. Aos quais, ao contrário dos rotaxanos, não possuem grupos volumosos ("stoppers") nas extremidades da unidade do haltere (eixo), dificultando a associação e dissociação de o macrociclo reversível^[3].

Outro tipo de molécula mecanicamente interligada formada a partir de complexos host-guest são os catenanos. Catenanos consistem em dois ou mais macrociclos mecanicamente interligados, que só podem ser quebrados pela clivagem de ligações covalentes. A estrutura de um catenano pode ser descrita como um pseudorotaxano de “anel fechado” em que as duas extremidades do eixo são unidas para formar um loop^[3].

A química das MIMs mescla uma diversidade de subáreas como a química supramolecular (Figura 4), como por exemplo rotaxanos e catenanos nos quais são mantidos por MB, a qual é selada por ligações covalentes que impedem a dissociação de suas partes. Nem todas as MIMs, necessariamente, possuem ligações mecânicas, isso se dá devido ao fato de que moléculas nas quais não possuem componentes distinguíveis são capazes, também, de realizar o "entrelaçamento" de suas componentes, tais quais os nós moleculares.^[2] Outro campo de pesquisa envolvido com MIMs é a topologia química no qual lida com aspectos da estrutura nos quais devem se manter inalterados durante qualquer processo contínuo de deformação. A topologia química se relaciona com as mecanomoléculas, uma vez que a representação espacial de determinadas moléculas, como os nós moleculares e alguns catenanos, não pode ser feita em um único plano sem que haja pontos de passagem, de modo que a estrutura pode ser distorcida até determinada extensão, que não promova a clivagem, assim como mantenha sua topologia inalterada.

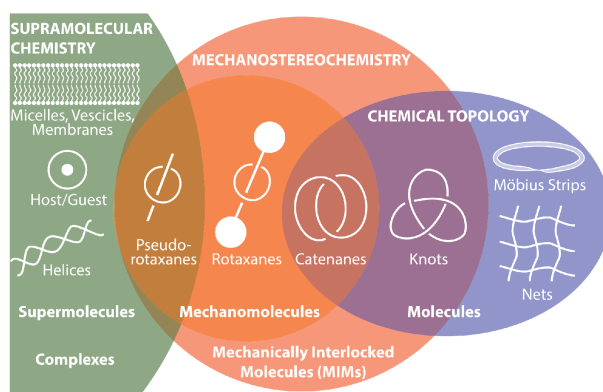


Figura 4: Diagrama de Venn que ilustra como diferentes tipos de espécies moleculares se encaixam nos campos de intersecção da química supramolecular, mecanostereoquímica e topologia química ^[2]

Seria possível afirmar que a ligação mecânica é um tipo de ligação química? A resposta é sim e não. Sim, pois MIMs satisfazem as definições de Pauling para a ligação química, ou seja as ligações mecânicas podem ser identificadas em moléculas e também sofrem de

penalidades entrópicas. Não, pois ligações mecânicas podem existir entre vários tipos de objetos, inclusive entidades moleculares, mas não entre átomos e, diferente das ligações químicas, não há entalpia de ligações mecânicas, pois o ganho e a perda entálpica estão associados às ligações covalentes, coordenativas, ou não covalentes entre átomos que são ganhos ou perdidos com a formação ou quebra das ligações mecânicas. Portanto uma ligação mecânica é muito mais que uma ligação química. É possível generalizar que o conceito de ligação mecânica vai além da química e uma MB é uma situação em que a separação física de dois objetos é obstruída pelo emaranhado que estes formam no espaço.

2.1 MMIs Aplicadas no Reconhecimento e Detecção de Espécies Carregadas

É bem estabelecido na literatura que as MIMs possuem grande amplitude de movimentos, devido à suas topologias e esses movimentos respondem a diferentes estímulos externos como, pH, temperatura, pressão, presença de íons, potenciais redox, e natureza do solvente. O estímulo externo faz com que as interações não covalentes entre os componentes das MIMs sejam interrompidas e formadas reversivelmente, levando a movimentos mecânicos. [4,5]

As propriedades dinâmicas de catenanos e rotaxanos têm levado à busca por novos sistemas e desenvolvido estratégias modelo de síntese [6], que facilitam a obtenção de MIMs contendo cavidades tridimensionais decoradas com grupos doador/aceptor de elétrons, necessários para a interação seletiva de hóspedes específicos. Muitas MIMs têm se mostrado ser melhores hospedeiros moleculares exibindo uma seletividade notavelmente melhorada em comparação com sistemas análogos não interligados. A incorporação de grupos fotoativos ou com propriedades redox em tais hospedeiros MIMs resulta em sistemas sensores com capacidades de detecção óptica ou eletroquímica do hóspede.[6,7] Além disso, o reconhecimento bem-sucedido fornece um meio de controle para as posições relativas de componentes intertravados (co-conformação) podendo até mesmo servir como "alavancas" moleculares.[8]

2.2 O Reconhecimento de Ânions

Os ânions apresentam papéis cruciais em processos ambientais, industriais e biológicos.[9,10] Desenvolver sistemas que apresentem interações seletivas com ânions é um enorme desafio científico devido às propriedades intrínsecas dos ânions como energia de hidratação, dependência do pH, densidades de carga e geometrias variadas. A química supramolecular sempre se destacou no desenvolvimento de sistemas reconhecedores e sequestradores de ânions.[9,10] No entanto, a busca pela aumento na seletividade levou, na última década, ao desenvolvimento de MIMs para o reconhecimento de ânions, bem como para aplicações

como sensores ^[6,7]. A vasta maioria dos MIMs preparados utilizando do modelo aniônico, emprega o íon cloreto. Os ânions ligam-se às MIMs geralmente através de ligações de hidrogênio, ou via ligações de halogênio. O uso do modelo aniônico não é exclusivo para a síntese de MIMs capazes de reconhecer ânions, mas também de sistemas com outras propriedades. Por exemplo, Goldup e colaboradores ^[11] prepararam um rotaxano fluorescente, o qual contém um grupo ureia ligado a uma naftalimida na parte axial e uma bipiridina na porção macrocíclica (Figura 5). As fortes ligações de hidrogênio intramoleculares entre os grupos ureia e bipiridina impedem a interação e o reconhecimento aniônico. No entanto, a protonação da porção bipiridínica causa uma translação do macrociclo facilitando a ligação de ânions ao grupo ureia. As constantes de associação de ânions com a espécie protonada segue a seguinte ordem $Cl^- > Br^- > MsO^- > HSO_4^- > TsO^- > I^-$, que reflete a capacidade de aceitação de ligação de hidrogênio dos ânions. Além disso, a presença do grupo naftalimida permite que a interação com os ânions seja acompanhada por uma resposta de fluorescência ^[11].

Átomos halogênicos presentes em moléculas são considerados como centros ricos em elétrons devido à sua alta eletronegatividade e atuam como sítios nucleófilos ^[9]. No entanto, a densidade eletrônica dos halogênios é anisotrópica quando estes se encontram ligados covalentemente a outros átomos. Neste caso, existe uma região de maior densidade de elétrons, onde o potencial eletrostático é negativo em quase todos os casos, o que forma uma faixa ortogonal à ligação covalente e uma região de menor densidade de elétrons (o σ -hole) onde o potencial é frequentemente positivo, tornando então o halogênio capaz de interagir com outros sítios ricos em elétrons. Desse modo, uma ligação de halogênio (XB) é definida como a interação envolvendo uma região eletrofílica associada a um átomo de halogênio em uma dada molécula e uma região nucleofílica em outra, ou a mesma estrutura molecular (Figura 6).^[9,12]

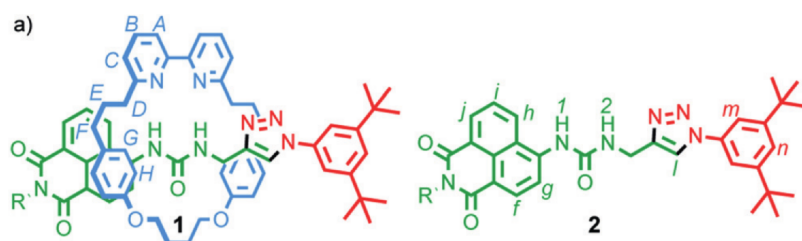


Figura 5: Rotaxano preparado por Goldup e colaboradores; 1 - Estrutura do Rotaxano; 2 - Eixo separado do macrociclo ^[11]

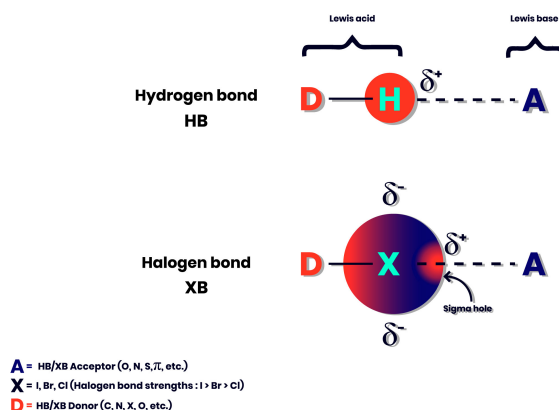


Figura 6: Representação esquemática de ligações de hidrogênio (HB) e das ligações de halogênio (XB). ^[12]

As ligações de halogênio também tem sido exploradas como uma alternativa para aumentar a seletividade de MIMs no reconhecimento aniônico. Beer mostra que o aumento no número de doadores de ligações de halogênio leva a um aumento na magnitude dessas interações e na seletividade de ânions^[8]. A incorporação de mais grupos doadores de ligação de halogênio em MIMs tem levado a significativas modificações nas forças de ligação que estabelecem com ânions, mas não necessariamente se consegue melhoria na seletividade. MIMs contendo simultaneamente tanto grupos doadores de ligações de halogênio como de hidrogênio têm apresentado um caráter curioso no reconhecimento tanto de cátions de metais de transição como de ânions. Da mesma maneira que a presença de átomos halogênicos elétron-deficientes podem atuar como doadores de ligações de halogênio (XB), átomos de calcogênios também têm sido empregados como doadores de ligação de calcogênio (ChB) para o reconhecimento de ânions, e nesses casos, o reconhecimento fica dependente da natureza do calcogênio empregado.

As propriedades únicas das cavidades das moléculas mecanicamente interligadas têm se mostrado extremamente relevantes para a construção de receptores e sensores para cátions e ânions. O crescente aumento de estratégias sintéticas têm levado à preparação de sistemas mais seletivos e versáteis. A inclusão de grupos quirais nas cavidades de MIMs começou recentemente a ser explorada ^[13,14] para o reconhecimento enantioselativo, desempenhando um papel crucial em catálise assimétrica. MIMs demonstram ter um futuro excepcional para o desenvolvimento de dispositivos moleculares sofisticados.

2.3 A natureza da ligação de halogênio

De acordo com Brinck, Murray e P. Politzer ^[15], foi notado que, em halogênios ligados covalentemente, seu potencial eletrostático é anisotrópico, possuindo regiões positivas na ponta de X ($X = \text{Cl, Br, I}$). Essa região positiva foi posteriormente denominada como σ -hole ^[16], correspondendo a um máximo do potencial eletrostático mapeado em uma

superfície ($V_{S,max}$). Portanto, as ligações de halogênio foram descritas como uma interação não covalente acionada eletrostaticamente entre o σ -hole positivo e um nucleófilo.

As características do potencial eletrostático conseguem explicar elegantemente as principais características e preferências direcionais das interações com átomos de halogênio: interações "side-on" são observadas com eletrófilos, enquanto interações frontais, correspondendo a ligações de halogênio com nucleófilos, possuem ângulos $R - X - B$ de aproximadamente 180° . Na verdade, as ligações de halogênio e ligações de hidrogênio são consideradas interações moleculares ortogonais, uma vez que são geometricamente perpendiculares e energeticamente independentes quando compartilham um acceptor comum ^[12]. Deve-se salientar que, uma vez que os σ -holes se originam da polarização da carga eletrônica em direção à ligação covalente RX , se X for menos polarizável e muito eletro-atrativo, o σ -hole pode ser neutralizado ou até mesmo ausente ^[16].

As ligações de halogênio são normalmente incluídas no domínio das interações não covalentes e suas características genéricas são amplamente explicadas pela interação eletrostática entre uma região de densidade eletrônica empobrecida na ponta de um halogênio ligado covalentemente, que é, como mencionado anteriormente, designado como σ -hole ^[16] e um sítio negativo.

O potencial eletrostático que os elétrons e núcleos produzem em qualquer ponto r é dado por:

$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')dr'}{|r' - r|} \quad (1)$$

Nesta equação, Z_A é a carga do núcleo A localizado em R_A e $\rho(r')$ é a densidade eletrônica da molécula. Em doadores de ligações de halogênio, quando os extremos de superfície potencial eletrostático são avaliados, o covalentemente ligado átomo de halogênio possui um máximo, $V_{s,max}$, correspondente ao σ -hole ^[16]. Este σ -hole é bem ilustrado na Figura 7 onde o potencial eletrostático do bromopentafluorobenzeno (C_6F_5Br), mapeado pelo contorno da densidade eletrônica obtida no nível de teoria B3LYP/6-311G**, é representado. Como mencionado anteriormente, as interações σ -hole surgem da polarização da carga eletrônica em direção à ligação covalente RX . Nesse caso, a presença dos átomos de flúor aumenta essa polarização, esgotando a densidade eletrônica do bromo, formando assim uma ponta positiva no átomo de halogênio (região azul). ^[17]

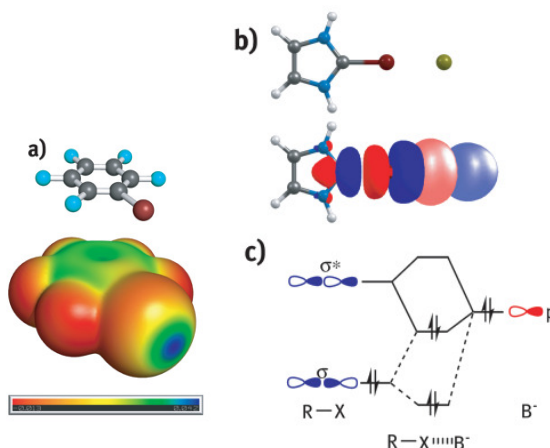


Figura 7: Sobre a natureza das ligações de halogênio: a) potencial eletrostático do bromopentafluorobenzeno (C_6F_5Br) mapeado pelo contorno da densidade eletrônica.; b) Interação doador-receptor do Natural Bond Orbital (NBO); c) diagrama de interação orbital simplificado para uma ligação de halogênio $R-X-B$ ($R, X, B = F, Cl, Br$ e I).^[18]

Um importante argumento de apoio para a natureza eletrostática da ligação de halogênio é a correlação observada das energias de interação calculadas com os valores $V_{s,max}$ dos doadores de ligação de halogênio ^[18,19]. Além disso, a polarização também está envolvida, pois é uma parte intrínseca da interação eletrostática, o σ -hole positivo e o aceitador negativo induzem rearranjo mútuo de densidade eletrônica, o rearranjo obviamente dependendo de suas polarizabilidades ^[20]. Este modelo baseado principalmente em eletrostática e polarização, embora a dispersão também possa desempenhar um papel especialmente em ligações de halogênio ^[21], explica as características gerais de ligações de halogênio, como os ângulos de ligação $R-X-B$ de aproximadamente 180° e a possibilidade de uma interação lateral com um eletrófilo.

Deve ser mencionado que Politzer, Murray e Clark ^[22] apontaram que o potencial eletrostático em torno de uma molécula é um observável, uma propriedade física real que pode ser determinada por técnicas de difração enquanto os orbitais são construções matemáticas usadas para obter a função de onda do sistema e sua densidade. Em sua interpretação, não há distinção física real entre transferência de carga e polarização^[22,23]; a sobreposição entre o orbital σ^* vindo de $C-X$ com B corresponde à polarização de B em direção ao σ -hole de X . Polarização e transferência de carga doador-aceitador são equivalentes para interações fracas, como ligações de halogênio, mas a polarização é uma observação física, enquanto a transferência de carga é uma construção matemática.^[22]

O conceito da interação σ -hole, de fato, proporcionou uma racionalização elegante quanto ao comportamento dos átomos de halogênio como eletrófilos. No entanto, existem exemplos documentados de complexos ligados a halogênios cujas características não podem ser explicadas com base exclusivamente apenas através da interação σ -hole ^{[24],[25]}, e o perfil da natureza do $X-B$ esteve o centro de um acalorado debate pela química computacional ^{[25]–[34]}. Transferência de carga, eletrostática, dispersão, e interações de

polarização, assim como componentes repulsivos resultantes do princípio de exclusão de Pauli foram todos invocados para cooperar na determinação da força e direcionalidade de X–B . Diferentes métodos teóricos foram sugeridos para a decomposição da energia de ligação em diferentes componentes e quantificar suas contribuições. No entanto, não há um consenso sobre esta abordagem. Por outro lado, P. Politzer e T. Clark afirmam que apenas a energia de ligação total é uma observável física enquanto os vários componentes propostos têm apenas um significado conceitual, cujos quais, não são definidos exclusivamente e não são independentes uns dos outros.^[12]

2.4 Aprimoramento do reconhecimento de ânions vindo da ligação de Halogênio

A infinidade dos receptores de ânions sintéticos acíclicos e macrocíclicos carregados positivamente e neutros relatados até o momento utilizam quase exclusivamente interações eletrostáticas, de ligação de hidrogênio, ácido-base de Lewis e ânion- π para sua eficácia de operação em meios de solventes aquosos e orgânicos polares.^[3,8,35]

Devido a isso, Nathan L. Kilhan e colaboradores^[35], exploram a modelagem de ânions na construção de estruturas moleculares hospedeiras de ânions interligadas tridimensionais que exibem um alto grau de seletividade para o modelo aniônico. Em um avanço significativo para destacar a importância do potencial de ligação de halogênio em química supramolecular de ânions, é demonstrado o primeiro uso de ligação de halogênio em fase condensada (líquida) para controlar e facilitar a montagem com o molde aniônico de um estrutura.

Em resumo, é demonstrada a utilidade do grupo 5-iodo-1,2,3-triazólio de ligação de halogênio para a formação modelada por ânion haleto de conjuntos interpenetrados e a síntese do modelo aniônico modelada por ânion brometo da primeira ligação de halogênio interligada sistema hospedeiro. O 5-iodo-1,2,3-triazol foi preparado a partir de 1-terc-butil-4-(iodoetil)benzeno e 1-n-octilazida usando um procedimento modificado com o catalisador cobre(I)-tris[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-metilamina (TBTA)]^[36]. Em seguida, a metilação subsequente da espécie 1 com tetrafluoroborato de trimetiloxônio resultou na formação da espécie **2**.BF₄ em alto rendimento (Figura 8)

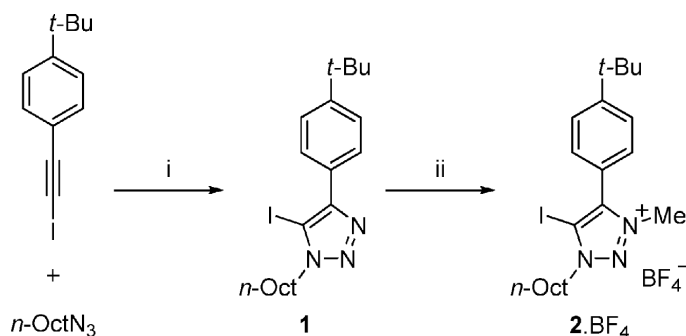


Figura 8: Síntese do 5-Iodo-1,2,3-triazolium Tetrafluoroborate; Reagentes, condições e rendimentos: (i) 5% CuI, 5% TBTA, THF, RT, N_2 , 87%; (ii) BF_4 , CH_2Cl_2 , RT, N_2 , 94%. [35]

A troca aniônica em soluções de diclorometano de $2 \cdot BF_4$ com soluções de cloreto de amônio, brometo e iodeto em excesso fornecem os sais haletos correspondentes em rendimento quantitativo. Foram obtidos Cristais da espécie **2**, da Figura 8, utilizando de Cl^- , Br^- e I^- (**2Cl**, **2Br**, e **2I**) adequados para análise de cristalografia de raios-X, e a significativa ligação de halogênio foi observada em todos os três sais.

Após estudos de montagem de pseudorotaxanos com modelo aniônico de ligação de halogênio com $2.X$ ($X = Cl, Br, I, BF_4$), perturbações significativas nos espectros H RMN de **3** foram observadas após a adição de cada um dos sais de haletos de **2**. Deslocamentos de campo para prótons de isoftalamidas e os prótons amida, foram observados com deslocamento simultâneo de campo ascendente e divisão dos prótons de hidroquinona. [35]

A divisão e o deslocamento para cima dos prótons da hidroquinona é diagnóstico de formação de pseudorotaxano, pois corresponde ao interação do heterociclo triazólio deficiente em elétrons com o contrapartes de hidroquinona ricas em elétrons (Figura 9).

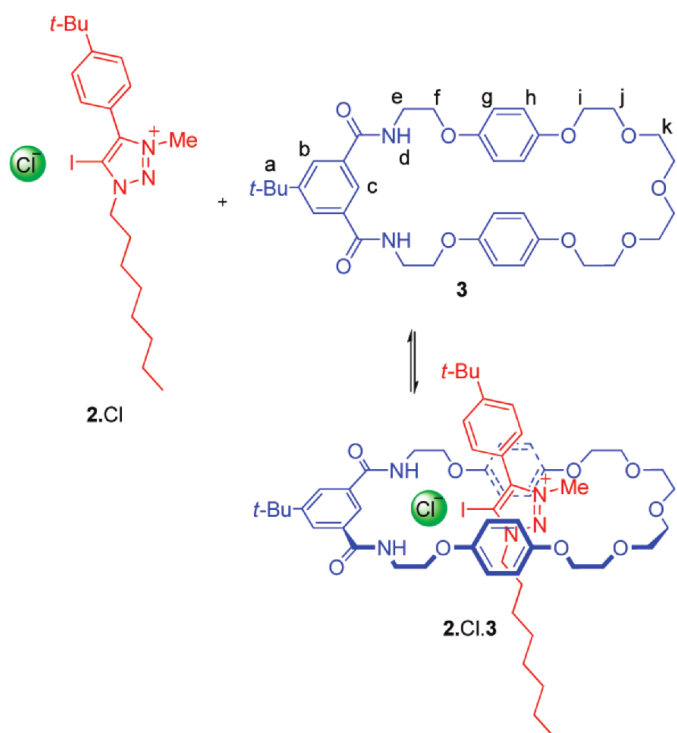
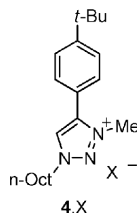


Figura 9: Modelo de ânion de haleto de ligação de halogênio Formação de Pseudorotaxano [35]

As constantes de associação do pseudo rotaxano (K_a) foram calculadas a partir de monitoramento das ressonâncias da isoftalamida interior, e ressonâncias da hidroquinona superior, indicando que tanto o ânion haleto quanto o iodotriazólio são simultaneamente

ligados pelo macrociclo (Tabela 1). Note que as constantes de associação ao aplicar a ligação de halogênio, são muito maiores do que o análogo utilizando de ligações de hidrogênio (valores entre parêntesis)



ion pair	K_a (M^{-1}) ^a
2•Cl	538(17)
2•Br	1188(93)
2•I	392(24)
2•BF₄	29(19)
4•Cl	490(38)
4•Br	610(31)
4•I	232(8)

Tabela 1 : Constantes de Associação, K_a , para a formação de Pseudorotaxano entre sais de triazólio e macrociclo 3 em $CDCl_3$ a 293 K

As investigações das ligação a ânions revelaram que o iodo através da doação de ligações halógenas pelo eixo de iodotriazólio significativamente melhora as propriedades de reconhecimento de ânions do rotaxano em comparação com o análogo de ligação de hidrogênio, proporcionando seletividade incomum para iodeto.^[35]

Isso foi feito depois que foi estabelecido que os sais de haleto de iodotriazol são capazes de formar conjuntos interpenetrados com o modelo aniônico. A síntese de um rotaxano de ligação de halogênio foi, portanto, realizada (Figura 10).

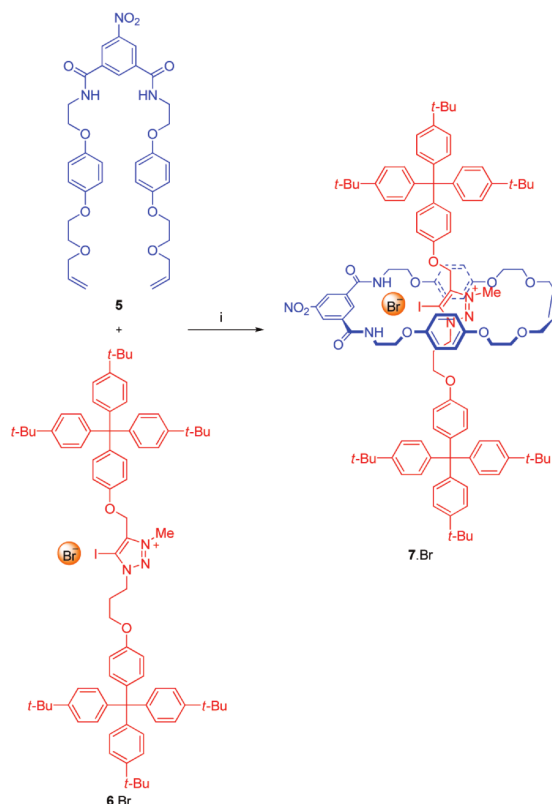


Figura 10: Síntese do Rotaxano 7 · Br ^[35]

Após uma análise do Espectro H RMN de 7 · Br foi possível notar mudanças significativas no campo superior e divisão dos prótons da hidroquinona, isto sendo devido a interação do heterociclo de iodotriazólio deficiente em elétrons do eixo com as contrapartes do macrociclo hidroquinona.^[35]

A partir de uma análise da figura 11, foi possível ver que a estrutura inequivocamente confirma a natureza interligada do sistema e o papel vital desempenhado pela modelagem de ânions ligados a halogênio em sua montagem. O ânion brometo é coordenado tanto pelo átomo de iodo triazólio quanto pelos átomos H dos grupos amida. A ligação de halogênio é alongada ligeiramente em relação ao sal de brometo de iodotriazólio 2 · Br, um efeito devido à ligação de hidrogênio competitiva com o ânion brometo. Esta formação é ainda mais estabilizada uma vez que a estabilização da interação π - π recebe assistência vindos da carga e ligação de hidrogênio secundária entre o grupo metil triazólio e a cadeia de poliéter do macrociclo.^[35]

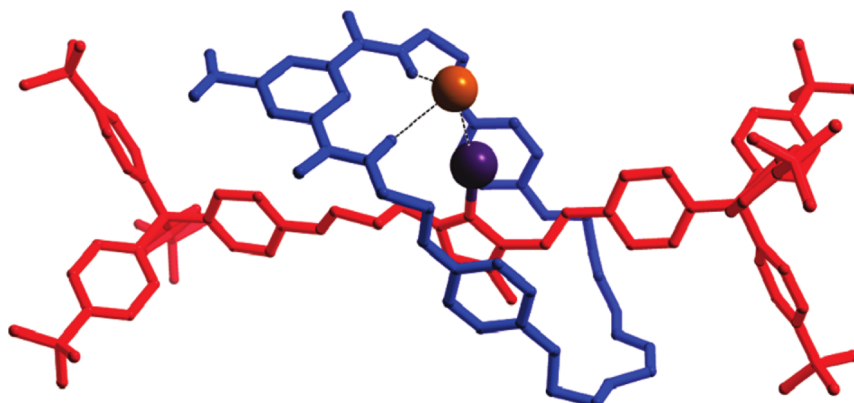


Figura 11: Imagem cristalográfica da estrutura do rotaxano 7.Br. Os Hidrogênios não ácidos e componentes desordenados oriundos de resíduos menores foram omitidos para maior clareza ^[35].

Como é possível ver através da Tabela 2, o Brometo e Iodeto estão fortemente ligados com a espécie 7 apresentando valores aos quais dão maior preferência para a ligação com o Iodeto.^[35] Esta preferência pelo Iodeto pode ser atribuída à acessibilidade do local de ligação (cavidade entre o eixo e o macrociclo) a ânions maiores.^{[35],[36]}

anion	K_a (M^{-1}) ^a
Cl ⁻	457(4)
Br ⁻	1251(10)
I ⁻	2228(171)

Tabela 2: Constantes de associação, K_a , para a interação de ânions com o Rotaxano 7 (figura 10)

3 Objetivos

3.1 Objetivos Gerais

À luz dos métodos de estrutura eletrônica molecular pretende-se realizar uma análise computacional dos rotaxanos apresentados nas figuras 5, 9, e 10, nomeando o Rotaxano de Nathan-Kilah como espécie **1**, o Pseudorotaxano como espécie **2**, e o rotaxano de Goldup como espécie **3**, e realizar comparações de suas propriedades no quesito de sua utilização como reconhecedores de ânions, uma vez que se trata de um rotaxano e pseudorotaxano aos quais possuem a propriedade de reconhecimento de ânions (espécie **1** vinda da Figura 10 e espécie **2** vinda da Figura 9), e um rotaxano no qual, ao ser sintetizado, não apresenta a propriedade de reconhecimento ânionico (no caso, da espécie **3** vinda da figura 5).

3.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a estabilidade relativa das MIMs propostas **1**, **2**, **3**, e quantificar a magnitude de suas interações com diferentes ânions(Cl^- , Br^- , I^-);
2. Elucidar se há efeitos de cooperatividade das ligações mecânicas no processo de reconhecimento.;
3. Avaliar os principais contribuidores para a estabilização vinda dessas espécies;
4. Avaliar efeitos de cooperatividade entre ligações de halogênio quando estas estiverem presentes nas porções constituintes das MIMs

4 Metodologia

Primeiramente, serão realizadas otimizações de geometria das componentes separadas dos rotaxanos selecionados, separando, portanto, os eixos dos macrociclos, para depois re- alizar uma otimização das componentes juntas, resultando em espécies viáveis para as análises nas quais serão realizadas. Essas otimizações de geometria, serão feitas a partir da metodologia de GFN2-xTB utilizando de funções Gaussianas provenientes do pacote ORCA. Após isso, serão realizados cálculos para investigar a natureza física das interações nos sistemas host-guest através da teoria dos orbitais moleculares de Kohn-Sham (KS-MO) em conjunto com a análise de decomposição de energia canônica (EDA)^[38] proveniente de funções de Slater vindas da utilização do pacote ADF. Serão também realizados, após a aplicação da técnica de EDA^[42], cálculos de singlepoint energy através do uso do funcional BP86^[43] junto da correção de dispersão D3-BJ^[44,45] utilizando também da função base do tipo TZP, de qualidade triplo- ζ relativisticamente otimizadas, em conjunção do Hamiltoniano ZORA, para poder ser obtidos os valores das energias de preparação do EDA, mas assim também para análises das estruturas utilizando de reações isodésmicas para a obtenção dos maiores contribuintes de estabilidade das espécies estudadas.

4.1 Otimização de Geometrias (GFN2-xTB)

A metodologia GFN2-xTB, que é um método semiempírico baseado em tight-binding amplamente parametrizado para levar em consideração eletrostática e efeitos de troca e de correlação. O uso do GFN2-xTB se mostra muito útil por se tratar de uma metodologia livre de correções específicas para ligações de halogênio e hidrogênio. Além de também utilizar da correção auto-consistente de dispersão D4 como uma parte inerente de sua metodologia, permitindo de maneira eficiente a incorporação de efeitos de eletrônica pairwise na dispersão de energia. Uma vez também que os sistemas estudados não apresentam a presença de metais, a utilização do GFN2-xTB se mostra viável tanto por um ponto de vista computacionalmente econômico, quanto a acurácia de seus resultados obtidos.^[37]

A energia total utilizada em GFN2-xTB é obtida a partir da equação (2)

$$E_{GFN2-xTB} = E_{rep} + E_{disp} + E_{EHT} + E_{IES+IXC} + E_{AES} + E_{AXC} + G_{Fermi} \quad (2)$$

Onde, E_{rep} se trata da energia de repulsão, G_{fermi} , se tratando da contribuição entrópica da energia eletrônica livre em uma temperatura eletrônica finita, E_{EHT} sendo a energia de Hückel estendida, na qual é crucial para descrever ligações covalentes, e os termos $E_{IES+IXC}$, E_{AES} , e E_{AXC} representando, respectivamente, os termos de energia eletrostática isotrópica e correlação de troca, interações anisotrópicas eletrostáticas, e energia de correlação de troca anisotrópica. Sendo estes responsáveis pelo tratamento de metais de transição sem que ocorra a diminuição de sua precisão na análise de elementos

dos grupos principais, melhorar a interação não covalente entre átomos "menos" coordenados, e "capturar" mudanças na energia atômica de correlação de troca, sendo estes resultados de distribuições de densidade anisotrópicas (polarização).^[37]

E por fim, o termo E_{disp} vinda da equação (2), se trata do termo de dispersão de energia no qual utiliza de uma metodologia equivalente a variante auto-consistente do método de correção de dispersão de London D4 levando em consideração as cargas atômicas.^[37]

4.2 Análise de Decomposição de Energia (EDA)

A análise de EDA, na qual é possível ter maior clareza a partir do esquema abaixo (Figura 11), se trata da formação da utilização de fragmentos A e B para que ocorra a formação de A–B, primeiramente, ocorre a distorção das funções de onda dos fragmentos interagentes isolados A e B às estruturas que devem adquirir para que seja estabelecida a interação, está energia necessária para que ocorra a deformação é denominada como energia de preparação (ΔE_{Prep}), seguido de uma aproximação dos fragmentos distorcidos cujas densidades de carga se mantêm inalteradas, e essa interação eletrostática é estimada através do potencial eletrostático (ΔV_{Elstat}) e no produto da função de onda do fragmento A com o fragmento B ($\Psi_A \Psi_B$). Uma vez que esse produto não é antissimétrico, é necessário que ocorra uma normalização do produto de funções de onda A e B, junto com a aplicação de um operador de antissimetrização no qual gera um estado de função de onda intermediário (Ψ^0), cuja a diferença de energia entre $E_{\Psi_A \Psi_B}$ e E_{Ψ^0} é denominada como energia de repulsão de Pauli (ΔE_{Pauli}). Por fim, esse estado intermediário da função de onda normalizada, é relaxado indo para seu estado final de energia. Essa diferença de energia entre o estado de energia AB final, e o estado de energia intermediário, é denominado como energia de interação orbital (E_{oi}), resultando assim na função de onda final Ψ_{AB} . É possível notar que há um termo extra na expressão, sendo este o termo de dispersão. Este termo representado por ΔE_{disp} se dá devido a interação de forças atrativas vindas dos dipolos induzidos das espécies nas quais estão interagindo para a formação da ligação. ^[40]

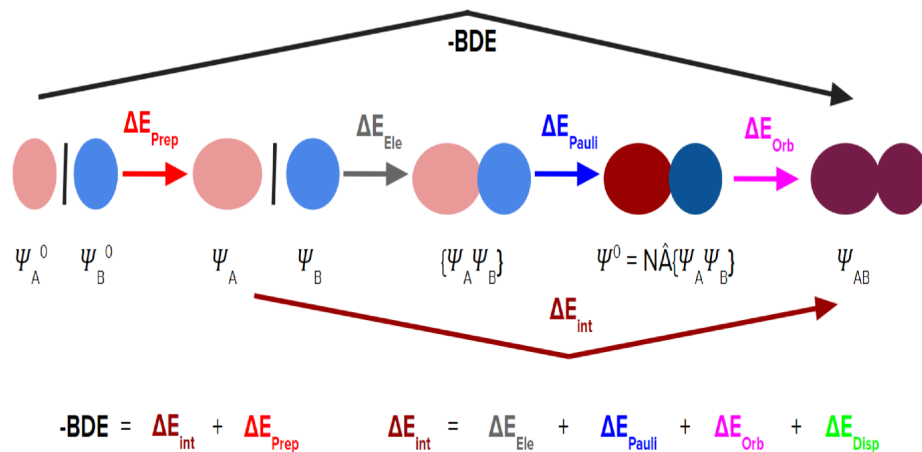


Figura 11: Esquema representando todas as etapas da técnica de EDA.

Através do esquema apresentado acima, é possível obter, portanto que a energia total de interação (ΔE_{int}) entre os fragmentos é, portanto, decomposta na contribuições de componentes com significância física como: repulsão de Pauli (ΔE_{Pauli}), eletrostática (ΔV_{elstat}), interações orbitais (ΔE_{oi}), e dispersão (ΔE_{disp}),

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{Pauli} + \Delta V_{elstat} + \Delta E_{oi} + \Delta E_{disp}. \quad (3)$$

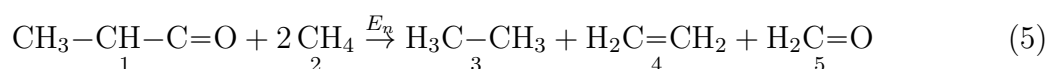
Nele, como visto anteriormente, o termo ΔV_{elstat} estima a contribuição eletrostática clássica na interação entre os fragmentos, o termo ΔE_{Pauli} descreve as interações repulsivas entre os elétrons de mesmo spin dos orbitais moleculares ocupados dos fragmentos interagentes e ΔE_{oi} corresponde à estabilização orbital das interações entre orbitais moleculares ocupados de um fragmento com os vazios de outro, além dos efeitos de polarização em cada um dos fragmentos interagentes. O termo ΔE_{disp} corresponde à correção de dispersão empírica para os efeitos de dispersão de longa distância. A importância dos EDA reside no fato da sua correspondência com a energia de dissociação de ligação (BDE), uma observável física [39,40],

$$-BDE = \Delta E_{int} + \Delta E_{prep} \quad (4)$$

4.3 Reações Isodésmicas

O termo "isodésmico" foi introduzido por Hehre, Ditchfield, Radom e Pople^[41], sendo este termo definido como um processo químico hipotético onde o número de ligações, em ambos os lados da reação, permanece sendo o mesmo, porém com mudanças ocorrendo podendo ocorrer nos reagentes e produtos da reação.

Para ilustrar o conceito com um exemplo, considere a reação de metilcetona com metano



Note que o número de ligações tanto nos reagentes quanto nos produtos, se mantém o mesmo possuindo em ambos os lados: 1 ligação simples C–C, 1 ligação dupla C–C, 12 ligações simples C–H, e 1 ligação dupla C–O. Devido ao número de ligações se manter igual em ambos os lados da reação, é possível encontrar o resultado vindo da energia do processo (E_n) a partir do seguinte cálculo

$$E_n = (E_3 + E_4 + E_5) - (E_1 + E_2) \quad (6)$$

Veja que para determinar a energia da reação, é necessário apenas realizar uma subtração vinda da soma da energia dos produtos, pela soma da energia dos reagentes. Com isso, as reações isodésmicas se provam muito úteis pelo fato de que os cálculos envolvendo esse tipo de reação podem ser realizados, obtendo-se resultados precisos, de maneiras bem simples e com baixo custo.^[41]

5 Resultados e Discussão

5.1 Geometrias Moleculares

As geometrias, tanto das espécies estudadas não contendo ânions, quanto das espécies estudadas contendo ânions, otimizadas convergiram para o nível mínimo de energia, validando assim o seu uso para as análises, e são apresentados em suas regiões de destaque na Figura 12. As geometrias obtidas foram comparadas com os dados cristalográficos, das espécies disponíveis, vindos do banco de dados cristalográficos da Universidade de Cambridge (CCDC), apresentando resultados satisfatórios com baixo erro relativo percentual (tabela 3 e tabela 4).

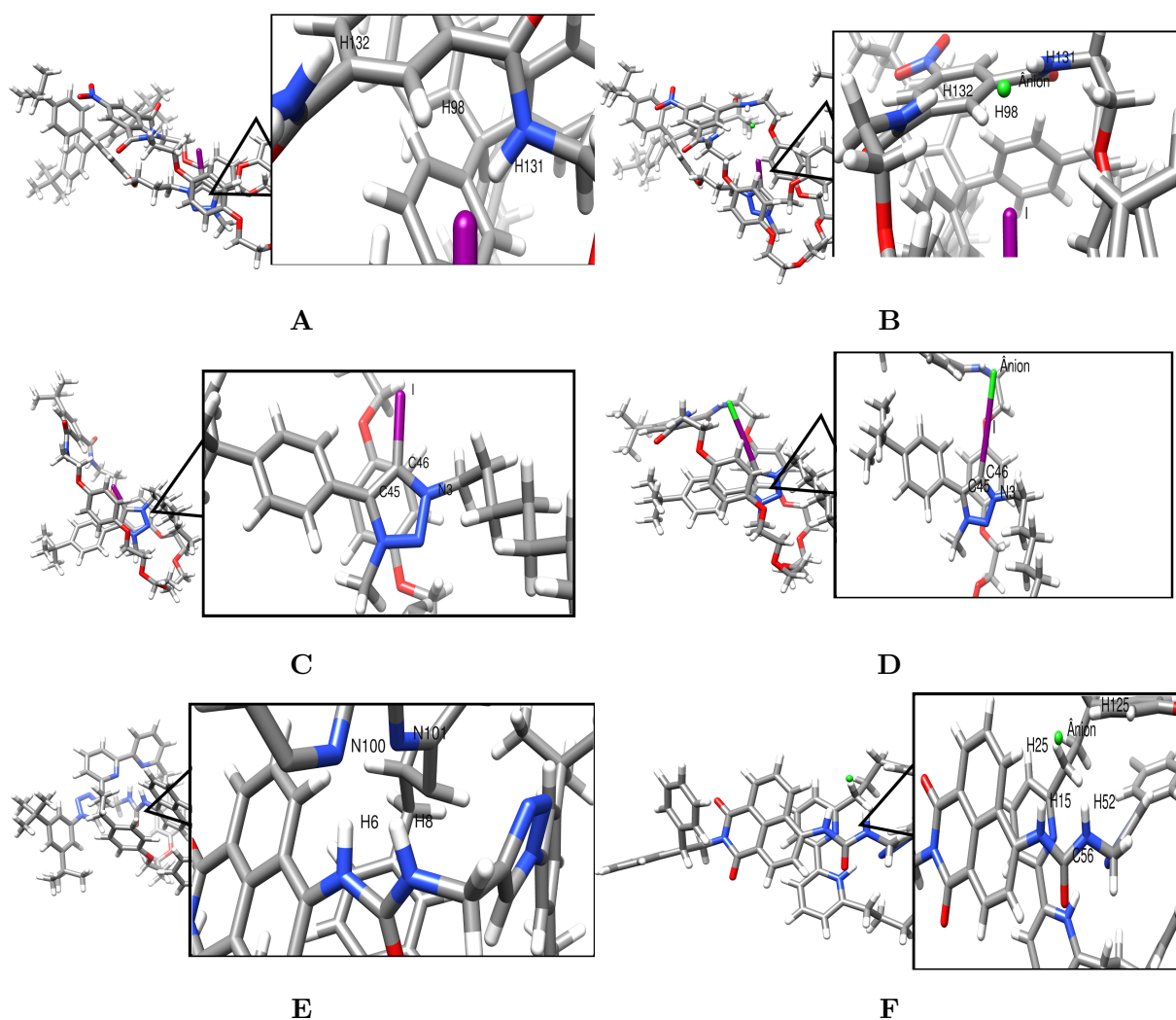


Figura 12: Regiões de destaque das Estruturas dos rotaxanos estudados (Contendo e não contendo ânions) otimizadas em seu estado mínimo de energia de acordo com o nível de teoria utilizado: **(A)** Espécie **1** não contendo ânion; **(B)** Espécie **1** contendo ânion (Cl^- , Br^- , I^-); **(C)** Espécie **2** não contendo ânion; **(D)** Espécie **2** contendo ânion (Cl^- , Br^- , I^-); **(E)** Espécie **3** não protonada, portanto, sem apresentar o reconhecimento de ânions; **(F)** Espécie **3** protonado contendo ânion (Cl^- , Br^- , I^-).

Tabela 3: Comparação dos valores da CCDC vs. valores obtidos para distâncias de ligação dos rotaxanos estudados não contendo a presença de ânions

	CCDC (Å)	GFN2-xTB (Å)	Erro (%)
Rotaxano de Nathan-Kilah (espécie 1)			
H(132)-H(98)	-	2.46	-
H(98)-H(131)	-	2.65	-
H(132)-H(131)	-	5.10	-
Pseudorotaxano de Nathan-Kilah (espécie 2)			
I-C(46)	-	2.76	-
C(46)-N(3)	-	1.35	-
C(46)-C(45)	-	1.37	-
Rotaxano de Goldup (espécie 3)			
H(8)-H(6)	2.18	2.01	7,80
N(100)-N(101)	2.79	2.79	0.03
N(100)-H(8)	2.87	2.70	5.92
N(100)-H(6)	2.45	2.32	5.31
N(101)-H(6)	2.59	2.30	11.0
N(101)-H(8)	2.32	2.04	12.0

Tabela 4: Comparação dos valores vindos do CCDC vs. valores obtidos para distâncias de ligação dos rotaxanos estudados contendo a presença de ânions

	CCDC (Å)	GFN2-xTB (Å)	Erro (%)
Espécie 1 (Cl^-)			
H(132)-H(98)	-	2.13	-
H(98)-H(131)	-	2.07	-
H(132)-H(131)	-	3.37	-
H(132)-Cl	-	2.33	-
H(98)-Cl	-	2.48	-
H(131)-Cl	-	2.26	-
I-Cl	-	2.79	-

	CCDC (Å)	GFN2-xTB (Å)	Erro (%)
Br^-			
H(132)-H(98)	2.16	2.26	4.63
H(98)-H(131)	2.10	2.15	2.38
H(132)-H(131)	3.81	3.59	5.77
H(132)-Br	2.64	2.71	2.65
H(98)-Br	2.90	2.73	5.86
H(131)-Br	2.97	2.69	9.43
I-Br	3.14	2.85	9.24
I^-			
H(132)-H(98)	-	2.36	-
H(98)-H(131)	-	2.26	-
H(132)-H(131)	-	3.70	-
H(132)-I	-	2.75	-
H(98)-I	-	3.15	-
H(131)-I	-	2.77	-
I-I	-	3.11	-
Espécie 2 (Cl^-)			
I-Cl	2.95	2.79	5.42
I-C(46)	2.04	2.08	1.96
C(46)-N(3)	1.40	1.35	3.57
C(46)-C(45)	1.35	1.39	2.96
Br^-			
I-Br	3.09	2.87	7.12
C(46)-I	2.10	2.06	1.90
C(46)-N(3)	1.35	1.34	0.74
C(46)-C(45)	1.38	1.39	0.72
I^-			
I-I	3.28	3.10	5.49
C(46)-I	2.09	2.06	1.44
C(46)-N(3)	1.36	1.34	1.47
C(46)-C(45)	1.42	1.39	2.11

	CCDC (Å)	GFN2-xTB (Å)	Erro (%)
Espécie 3 (Cl^-)			
H(15)-Cl	-	2.43	-
H(3)-Cl	-	2.08	-
H(52)-Cl	-	2.09	-
H(125)-Cl	-	2.53	-
C(56)-Cl	-	3.61	-
Br^-			
H(15)-Br	2.90	2.70	6.90
H(3)-Br	2.52	2.43	3.57
H(52)-Br	2.54	2.38	6.30
H(125)-Br	3.03	2.81	7.26
C(56)-Br	3.93	3.93	0.0
I^-			
H(15)-I	-	2.87	-
H(3)-I	-	2.63	-
H(52)-I	-	2.47	-
H(125)-I	-	2.99	-
C(56)-I	-	4.10	-

Tabela 5: Comparação dos valores da CCDC vs. valores obtidos para ângulos de ligação dos rotaxanos estudados contendo a presença de ânions

	CCDC (°)	GFN2-xTB (°)	Erro (%)
Espécie 1			
C-I- Br^-	165.1	176.6	6.9
C-I- Cl^-	-	176.3	-
C-I- I^-	-	177.9	-
Espécie 2			
C-I- Br^-	177.8	176.9	0.5
C-I- Cl^-	176.9	176.6	0.2
C-I- I^-	179.2	177.4	1.0
Espécie 3			
O=C- Br^-	171.2	176.7	3.2
O=C- Cl^-	172.8	177.9	2.7
O=C- I^-	-	174.9	-

É importante notar, a partir dos valores de porcentagens de erros relativos mostrados nas tabelas, que existem diferenças entre as geometrias calculadas e as geometrias vindas

das estruturas cristalográficas disponíveis dos compostos. Isto se dá devido ao fato de que as otimizações de geometria foram calculadas no vácuo, ou seja, sem a interação de solventes ou pressão externa. Gerando assim uma pequena diferença entre os valores obtidos com os valores de referência.

As informações vindas da Tabela 3 e da Tabela 4, mostram que, primeiramente, a presença de ânions resulta em uma mudança tanto nas distâncias quanto nos ângulos de ligação de forma geral. Como é possível notar pelo rotaxano de Nathan-Kilah (espécie **1**), no qual apresenta os hidrogênios pertencentes a "parte superior" do macrociclo (representados como **A** e **B** da Figura 12 como H(132), H(98), e H(131)), nos quais se "movimentam" para ficar direcionados ao ânion presente na cavidade entre o eixo e o macrociclo do rotaxano. Note que, os Hidrogênios deste rotaxano quando não contendo ânion, **1** da Figura 12, apresentam distâncias nas quais foram de 2.46 Å, 2.65 Å e 5.10 Å, para 2.1 Å, 2.07 Å, e 3.37 Å no momento em que foi adicionado o ânion Cl^- , e apresentando um comportamento semelhante com a adição do Br^- e I^- . Isso se dá pelo fato de que o hidrogênio, no qual está ligado covalentemente com seus respectivos elementos de carga parcial negativa (C, N, etc...), sofre uma interação dipolo-dipolo vindo da atração com o ânion, quando presente. Essas distâncias vão diminuindo conforme a eletronegatividade do ânion aumenta (É possível notar que o Cloreto, de eletronegatividade 3.16, é o ânion com menores distâncias entre os hidrogênios, e que o Iodeto, eletronegatividade 2.66, é o ânion com maiores distâncias).

Veja também, utilizando dos valores apresentados na Tabela 5, que a presença do ânion interagindo com os átomos dos eixos, de todas as espécies (Iodo, no caso das espécies **1** e espécie **2**, **B** e **D**, respectivamente), resulta em uma interação típica σ -hole, apresentando um ângulo de ligação alto de quase 180° , no qual apresenta um comportamento inversamente proporcional conforme a eletronegatividade do ânion vai aumentando. Esse maior caráter de maior linearidade vem devido ao efeito cumulativo para a melhor tendência de que ocorra a formação de uma interação σ -hole como resultado de um aumento na eletropositividade do átomo doador. Enquanto que para a espécie **3**, **F**, note que os ângulos são diretamente proporcionais, uma vez que se trata de um rotaxano no qual apresenta ligação de hidrogênio, quando interagindo com o ânion, não apresentando o efeito σ -hole

5.2 EDA

Após finalizadas as otimizações de geometria, resultando nas estruturas de mínimo dos sistemas estudados, foram realizados os cálculos de EDA. Os cálculos foram realizados nas estruturas estudadas não contendo ânions, seguido pelas estruturas contendo cada um dos ânions propostos na otimização de geometria (Cl^- , Br^- , I^-), e seguido da realização do EDA nas estruturas constituintes de todas as espécies estudadas (eixo e macrociclo), trabalhadas separadamente com cada um dos ânions. A partição do EDA

envolvendo ânions e rotaxanos em termos dos constituintes (macrociclo e porção axial), visam mensurar o quanto cada porção do rotaxano contribui para a estabilização do ânion em questão.

As tabelas com os resultados obtidos dos EDA's aplicados nos rotaxanos completos segue abaixo (Tabela 6)

Tabela 6: Análise de Decomposição de Energia (Kcal/mol), dando destaque para a contribuição dos valores estabilizadores de energia (Valores entre parêntesis; 100% =

	$\Delta V_{Elstat} + \Delta E_{oi} + \Delta E_{disp}$				
	ΔE_{int}	ΔV_{Elstat}	ΔE_{Pauli}	ΔE_{oi}	ΔE_{disp}
1					
Sem ânion	-74,6	-43.7(27.4%)	84.7	-32.2(20.2%)	-83.5(52.4%)
Cl^-	-120.3	-134.1(66.6%)	80.9	-58.2(28.9%)	- 8.9(4.5%)
Br^-	-110.7	-131.9(66.6%)	87.4	-54.8(27.6%)	-11.4(5.8%)
I^-	- 107.5	-124.5(66.4%)	79.8	-49.7(26.5%)	-13.2(7.0%)
2					
Sem ânion	-44.9	-28.0(28.6%)	52.9	-19.5 (19.9%)	-50.3 (52.0%)
Cl^-	-114.5	-125.8(66.7%)	74.2	-55.0(29.2%)	-7.8(4.2%)
Br^-	-106.6	-124.1(66.8%)	79.1	-52.0(28.0%)	-9.5(5.1%)
I^-	-99.9	-117.8(66.7%)	76.8	-47.1(26.6%)	-11.8(6.7%)
3					
Sem ânion	-59.3	-43.4 (33.0%)	72.2	-26.9 (20.5%)	-61.2 (46.5%)
Sem ânion protonado	-65.1	-56.3(37.8%)	92.2	-33.7(21.4%)	-67.3(40.8%)
Cl^-	-103.1	-108.9(67.8%)	57.4	-44.1(27.5%)	-7.5(4.7%)
Br^-	-95.5	-91.1(69.8%)	35.1	-31.5(24.1%)	-8.0(6.1%)
I^-	-89.1	-89.0 (69,3%)	39.4	-29.2(22.7%)	-10.3(8%)

A partir dos valores mostrados na tabela 5, é possível ver que, no momento em que o rotaxano não tem a presença de nenhum ânion em sua cavidade entre o eixo e o macrociclo, a contribuição principal para a interação, são as forças de dispersão ocorrendo entre o Eixo e o Macrociclo. Indicando que a ligação mecânica, nesses casos, é estabilizada por efeitos dispersivos, e a omissão dos mesmos poderia resultar em interações desestabilizadoras, sendo um resultado espúrio. Isso se dá devido a dois motivos, o primeiro sendo pelo fato de que as espécies estudadas apresentam, seja no eixo ou no macrociclo, estruturas aromáticas, favorecendo interações do tipo "pairwise" dispersivas, uma vez que forças dispersivas são a principal força estabilizadora de anéis aromáticos. O segundo motivo sendo devido a uma alta diferença de energia entre a energia do último orbital molecular ocupado e o primeiro orbital virtual pertencentes as porções constituintes do rotaxano, ao eixo (nomeado como Fragmento 1) e ao macrociclo (nomeado como Fragmento 2). Essa alta diferença de energia, resulta em uma interação orbital prejudicada (note pelo baixo valor vindo dos resultados da energia de interação orbital (E_{oi}), fazendo assim com que a força de dispersão seja a principal força motriz para a interação dos dois fragmentos. Ao visualizar o diagrama de orbital molecular de cada uma das espécies estudadas, foi possível ver a grande diferença de energia na qual esses orbitais possuíam, justificando

também a energia majoritariamente dispersiva.

Os valores encontrados, indicando assim a alta diferença de energia dos orbitais em unidade Hartree (convertido para a unidade eV) são encontrados na tabela 7

Tabela 7: Energias em eV dos orbitais ocupados e virtuais vindos dos fragmentos 1 e 2 das espécies estudadas utilizando-se do pacote ADF, analisados pelo EDA.

	Orbital ocupado (eV)	Orbital virtual (eV)
1		
Fragmento 1	-707.5	-
Fragmento 2	-	-408.2
2		
Fragmento 1	-	-680.3
Fragmento 2	-517.0	-
3 (não protonado)		
Fragmento 1	-	-598.7
Fragmento 2	-217.7	-
3(protonado)		
Fragmento 1	-462.6	-
Fragmento 2	-	-680.3

É possível ver também, utilizando não só com os resultados apresentados na tabela 6, mas também com os resultados apresentados nas otimizações de geometria (Tabelas 3, 4, e 5), que ao adicionar o ânion, ocorre a neutralização da carga positiva vinda do eixo (no caso do rotaxano e pseudorotaxano de Nathan-Kilah), e do macrociclo (no caso do rotaxano de goldup), proporcionando valores mais estabilizados de maior interação, uma vez que com a presença dos ânions ocorre uma diminuição das distâncias em relação ao ânion, principalmente de Hidrogênios próximos presentes no macrociclo (Figura 12). Essa melhor interação, segue uma ordem crescente conforme a eletronegatividade do ânion aumenta. A interação na qual antes, com a ausência do ânion, era majoritariamente dispersiva, se torna majoritariamente eletrostática em todos os casos. Veja que os valores apresentados de ΔE_{int} para as espécies **1** e **2** são maiores que os valores para a espécie **3**. Isso se dá, uma vez que a espécie **1** e **2** apresentam ligação de halogênio, proporcionando assim a interação σ -hole, resultando em valores mais estabilizados de interação com os ânions aplicados.

As energias de preparação vindas do EDA foram calculadas separadamente utilizando de primeiramente, a energia necessária para que o eixo e o macrociclo, separados, se juntem e formem o rotaxano (E_{Prep}^1), e a energia necessária para que o rotaxano se distorça para que possa receber o ânion em sua cavidade entre o eixo e o macrociclo ($E_{rotax}^* - E_{rotax} = E_{Prep}^2$). Os termos E_{eixo} e $E_{macrociclo}$, representam as energia obtidas do eixo e do macrociclo otimizados de maneira isolada (sem interação um com o outro), e os termos E_{eixo}^* e $E_{macrociclo}^*$ representam as energias obtidas dos constituintes isolados, porém otimizados sofrendo interações quando formam o rotaxano, os resultados obtidos são vistos abaixo (Tabela 8)

	E_{eixo}	E_{eixo}^*	E_{eixo}^{**}	$E_{macrociclo}$	$E_{macrociclo}^*$	$E_{macrociclo}^{**}$	E_{rotax}	E_{rotax}^*	E_{Prep}^1	E_{Prep}^2
1										
Sem ânion	-25593.3	-25591.8	+1.5	-11499.4	-11491.5	+7.9	-	-	+9.4	-
Cl^-	-	-	-	-	-	-	-37158.5	-37144.5	-	13.9
Br^-	-	-	-	-	-	-	-37158.5	-37142.1	-	13.4
I^-	-	-	-	-	-	-	-37158.5	-37148.8	-	9.7
2										
Sem ânion	-7552.0	-7547.7	+4.3	-12990.9	-12984.29	+6.6	-	-	+10.9	-
Cl^-	-	-	-	-	-	-	-20582.5	-20576.9	-	5.6
Br^-	-	-	-	-	-	-	-20583.6	-20576.9	-	6.8
I^-	-	-	-	-	-	-	-20583.7	-20576.9	-	6.9
3 protonado										
Sem ânion	-12843.3	-12837.2	+6.1	-10076.9	-10073.3	+3.6	-	-	+9.7	-
Cl^-	-	-	-	-	-	-	-22977.3	-22973.9	-	3.3
Br^-	-	-	-	-	-	-	-22977.3	-22976.2	-	1.1
I^-	-	-	-	-	-	-	-22977.3	-22975.3	-	-1.0

Tabela 8: Resultados obtidos das Energias de Preparação vindas do EDA (Kcal/mol);
 $E_{eixo}^{**} = E_{eixo}^* - E_{eixo}$; $E_{macrociclo}^{**} = E_{macrociclo}^* - E_{macrociclo}$; $E_{Prep}^1 = E_{eixo}^{**} + E_{macrociclo}^{**}$.

Também foi feita a análise quanto a contribuição do eixo e do macrociclo para a estabilização no rotaxano contendo o ânion num geral. O raciocínio utilizado para a obtenção dessas contribuições (observável pelos esquemas de reações **A**, **B**, **C**, e a Figura 13) veio a partir da utilização de reações Isodésmicas hipotéticas nas quais a partir da obtenção dos respectivos ΔEn será possível chegar em conclusões de maior estabilidade. Onde a primeira reação hipotética apresenta a contribuição para a estabilização da espécie como um todo, do Macrociclo junto ao ânion, a segunda reação mostra a contribuição da estabilização vinda do eixo junto ao ânion, e a terceira reação mostra a contribuição da estabilização vinda da ligação mecânica entre o eixo e o macrociclo junto ao ânion. (Figura 13)

Uma vez que essas reações realizam a separação das componentes do rotaxano em um estado mais estabilizado (quando estão interagindo juntos na formação da espécie em si), para um estado menos estabilizado (quando as constituintes são separadas), é de se esperar que os valores nos quais serão obtidos de energia para que as reações hipotéticas ocorra, sejam todos positivos. Portanto, a indicação do maior contribuinte para a estabilização da espécie como um todo, irá ser o menor valor positivo apresentado.

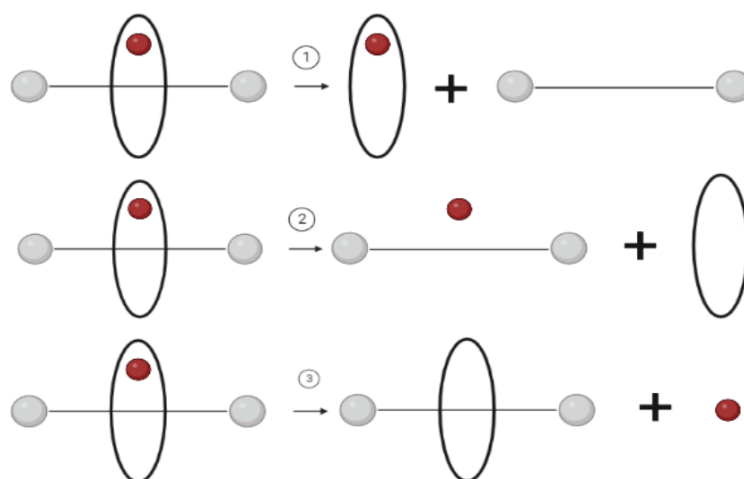


Figura 13: Reações isodésimicas hipotéticas propostas.

O cálculo para a obtenção de ΔE_n (de acordo com os valores 1, 2, e 3 vindos das reações hipotéticas) foi feito utilizando de E_{Total} , E_1 (energia total vindo do Macrociclo-Ânion, Eixo-Ânion, e Rotaxano), e E_2 (energia total vindo do Eixo, Macrociclo, e Ânion), seguindo o seguinte raciocínio:

$$\Delta E_n = (E_1 + E_2) - E_{Total} \quad (7)$$

É importante destacar que os ΔE_n , obtidos das reações hipotéticas apresentadas, irão mostrar não só a contribuição do eixo e do macrociclos separados, quando estão interagindo com os ânions, mas também irão mostrar a contribuição da ligação mecânica para a estabilidade das espécies estudadas, os resultados apresentados são vistos na tabela abaixo (Tabela 9)

Tabela 9: Valores na unidade de Kcal/mol apresentando os resultados vindos das reações isodésmicas propostas.

	E_1	E_2	E_{Total}	ΔE_1	ΔE_2	ΔE_3
Rotaxano de Nathan-Kilah						
Cl^-						
(A)	-11638.0	-25591.8	-37355.9	126.19	-	-
(B)	-25798.9	-11491.5	-37355.9	-	65.6	-
(C)	-37158.4	-89.88	-37355.9	-	-	107.6
Br^-						
(A)	-11629.9	-25591.8	-37340.2	118.5	-	-
(B)	-25792.9	-11491.5	-37340.2	-	55.8	-
(C)	-37158.4	-86.48	-37340.2	-	-	95.3
I^-						
(A)	-11614.6	-25591.8	-37337.8	131.4	-	-
(B)	-25767.2	-11491.5	-37337.8	-	79.1	-
(C)	-37158.4	-81.36	-37337.8	-	-	98.0
PseudoRotaxano de Nathan-Kilah						
Cl^-						
(A)	-13129.9	-7547.7	-20787.4	109.7	-	-
(B)	-7738.7	-12984.2	-20787.4	-	64.5	-
(C)	-20576.9	-89.9	-20787.4	-	-	120.6
Br^-						
(A)	-13122.1	-7547.7	-20777.4	107.6	-	-
(B)	-7730.2	-12984.2	-20777.4	-	62.9	-
(C)	-20576.9	-86.5	-20777.4	-	-	114.1
I^-						
(A)	-13110.3	-7547.7	-20765.9	107.9	-	-
(B)	-7718.5	-12984.2	-20765.9	-	63.2	-
(C)	-20576.9	-81.4	-20765.9	-	-	107.7
Rotaxano de Goldup						
Cl^-						
(A)	-10228.4	-12837.2	-23172.4	106.8	-	-
(B)	-12978.7	-10073.3	-23172.4	-	120.4	-
(C)	-22977.3	-89.9	-23172.4	-	-	105.2
Br^-						
(A)	-10219.2	-12837.2	-23163.5	107.1	-	-
(B)	-12970.4	-10073.3	-23163.5	-	119.8	-
(C)	-22977.3	-86.5	-23163.5	-	-	99.7
I^-						
(A)	-10211.1	-12837.2	-23151.4	103.4	-	-
(B)	-12959.0	-10073.3	-23151.4	-	119.1	-
(C)	-22977.3	-81.4	-23151.4	-	-	87.75

A partir dos resultados apresentados na Tabela 9, é possível ver que para o rotaxano e pseudorotaxano de Nathan-kilah, o principal contribuinte para a estabilização do rotaxano interagindo com o ânion, é o fragmento no qual representa eixo-ânion, isso se dá, uma vez que o eixo, no qual contém uma carga positiva, interage diretamente com o ânion de carga positiva formando um rotaxano neutro. Note também, que a estabilidade vinda do rotaxano de Nathan-Kilah apresenta melhores valores do que o pseudorotaxano, uma vez que o rotaxano possui os "stoppers" nas pontas da sua porção axial (nos quais são grupos volumosos gerando impedimento estérico) servindo para evitar que o macrociclo se separe do eixo, enquanto que o pseudorotaxano ainda contém essa possibilidade de separação.

Para o rotaxano de Goldup, este apresentou resultados bem interessantes, pois eles indicam que a estabilização do rotaxano interagindo com o ânion, não vem majoritariamente proveniente nem do eixo-ânion, e nem do macrociclo-ânion, mas sim da ligação

mecânica na qual é necessária para que o rotaxano de Goldup seja formado. Isso se dá, pois o rotaxano de Goldup no momento em que um dos Nitrogênios, de sua porção bipyridínica, é protonado, resulta no macrociclo rotacionando e se movimentando ao longo do eixo, de maneira que o Hidrogênio vindo Nitrogênio protonado, realiza uma interação de Hidrogênio com um Nitrogênio vindo do grupo triazol presente em uma das pontas do eixo. Com isso, apesar do rotaxano, com o ânion adicionado, ser uma espécie de carga neutra, essa interação de hidrogênio formada, resulta numa interação muito mais forte e estabilizadora vinda da ligação mecânica entre o eixo com o macrociclo.

6 Conclusões

Como observado, os resultados obtidos provenientes da aplicação do EDA mostram que as espécies estudadas apresentam, com a ausência de ânions, uma forte interação dispersiva proveniente tanto dos componentes aromáticos de sua estrutura (seja no eixo, ou no macrociclo), gerando assim uma pior interação de simetria e compensando através de interações pairwise, e quanto ao comportamento a contribuição dos fragmentos para a formação de seus orbitais moleculares, apresentando uma alta diferença de energia vinda do orbital ocupado majoritariamente contribuído por um fragmento, e o orbital virtual majoritariamente contribuído pelo outro. Foi visto que essas interações dispersivas, com a presença dos ânions na cavidade entre o eixo e o macrociclo, deixam de ser dispersivas, e apresentam um caráter eletrostático proveniente na interação dos rotaxanos de carga positiva, interagindo com a carga negativa do ânion, onde essa melhor interação apresenta um comportamento diretamente proporcional com a eletronegatividade do ânion aplicado. Esses resultados do EDA, sendo possíveis graças a obtenção de resultados com baixos percentuais de erro relativo em suas otimizações de geometria a partir da aplicação do método semiempírico GFN2-xTB, obtendo, assim, espécies em seus estados de menor energia, ideais para análise, e apresentando uma melhor interação no momento em que ocorre a adição dos ânions apresentando, desta maneira, o efeito σ -hole. Além disso, foi possível obter um melhor entendimento, dentro das espécies estudadas, de quais são os principais contribuintes para uma melhor estabilização do sistema Rotaxano-ânion como um todo, apresentando melhores resultados para interações diretas do eixo, de carga positiva (rotaxano e pseudorotaxano de Nathan-Kilah), interagindo com o ânion, e assim como apresentando o como a interação vinda das ligações mecânicas do eixo-macrociclo podem contruir para a estabilização (no caso do rotaxano de Goldup).

A partir desses resultados provenientes das metodologias computacionais aplicadas, é possível criar uma melhor base para um estudo aplicando análises computacionais em outros tipos de MIM's, como catenanos e nós moleculares, assim como na modificação de suas estruturas (através da adição de grupos doadores ou retiradores de elétrons), mas da mesma maneira que através da aplicação de ânions com cargas, tamanhos, e estruturas diferentes (Como TsO^- , MsO^- , HSO_4^- , BF_4^- , etc).

7 Referências

- [1] Pauling, L.; Wheland, G. W. *The Journal of Chemical Physics* 1934, 2, 482–482, Publisher: American Institute of Physics.
- [2] Pauling, L. *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry*; George Fisher Baker non-resident lectureship in chemistry at Cornell University v. 18; Cornell University Press; H. Milford, Oxford University Press: Ithaca, N.Y. : London, 1939.
- [3] Stoddart, J. F. *Chemical Society Reviews* 2009, 38, 1802–1820, Publisher: The Royal Society of Chemistry.
- [4] Zhou, H.-Y.; Han, Y.; Chen, C.-F. *Materials Chemistry Frontiers* 2020, 4, 12–28, Publisher: Royal Society of Chemistry
- [5] Acevedo-Jake, A.; Ball, A. T.; Galli, M.; Kukwikila, M.; Denis, M.; Singleton, D. G.; Tavassoli, A.; Goldup, S. M. *Journal of the American Chemical Society* 2020, 142, 5985–5990, Publisher: American Chemical Society.
- [6] Spence, G. T.; Beer, P. D. *Accounts of Chemical Research* 2013, 46, 571–586, Publisher: American Chemical Society.
- [7] M. Bāk, K.; Porfyrakis, K.; J. Davis, J.; D. Beer, P. *Materials Chemistry Frontiers* 2020, 4, 1052–1073, Publisher: Royal Society of Chemistry.
- [8] Langton, M. J.; Beer, P. D. *Accounts of Chemical Research* 2014, 47, 1935–1949, Publisher: American Chemical Society.
- [9] Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Van Rossom, W.; Gale, P. A. *Chemical Reviews* 2015, 115, 8038–8155, Publisher: American Chemical Society.
- [10] Molina, P.; Zapata, F.; Caballero, A. *Chemical Reviews* 2017, 117, 9907–9972, Publisher: American Chemical Society.
- [11] Denis, M.; Qin, L.; Turner, P.; Jolliffe, K. A.; Goldup, S. M. *Angewandte Chemie International Edition* 2018, 57, 5315–5319,
- [12] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* 2016
1, 74–79
- [13] Heard, A. W.; Goldup, S. M. *Chem* 2020, 6, 994–1006
- [14] Jamieson, E. M. G.; Goldup, S. M. *Nature Chemistry* 2019, 11, 765–767, Number: 9 Publisher: Nature Publishing Group.
- [15] Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. *International Journal of Quantum Chemistry* 1992, 44, 57–64e.
- [16] Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *Journal of Molecular Modeling* 2007, 13, 291–296.
- [17] Costa, P. J. *Physical Sciences Reviews* 2017, 2, Publisher: De Gruyter.
- [18] Riley, K. E.; Murray, J. S.; Fanfrlík, J.; Řezáč, J.; Solá, R. J.; Concha, M. C.;

Ramos, F. M.; Politzer, P. *Journal of Molecular Modeling* 2011, 17, 3309–3318.

[19] Riley, K. E.; Murray, J. S.; Politzer, P.; Concha, M. C.; Hobza, P. *Journal of Chemical Theory and Computation* 2009, 5, 155–163, Publisher: American Chemical Society.

[20] Politzer, P.; Murray, J. S.; Clark, T. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2013, 15, 11178–11189, Publisher: The Royal Society of Chemistry.

[21] Riley, K. E.; Murray, J. S.; Fanfrlík, J.; Řezáč, J.; Solá, R. J.; Concha, M. C.; Ramos, F. M.; Politzer, P. *Journal of Molecular Modeling* 2013, 19, 4651–4659

[22] Clark, T.; Politzer, P.; Murray, J. S. *WIREs Computational Molecular Science* 2015, 5, 169–177:

[23] Politzer, P.; Murray, J. S.; Clark, T. *Journal of Molecular Modeling* 2015, 21, 52

[23] Wolters, L. P.; Schyman, P.; Pavan, M. J.; Jorgensen, W. L.; Bickelhaupt, F. M.; Kozuch, S. *WIREs Computational Molecular Science* 2014, 4, 523–540

[24] Huber, S. N.; Jimenez-Izal, E.; Ugalde, J. M.; Infante, I. Unexpected Trends in Halogen-Bond Based Noncovalent Adducts. *chem. Commun.* 2012, 48, 7708–7710.

[25] Rosokha, S. V.; Vinakis, M. K. Hybrid Network Formation via Halogen Bonding of the Neutral Bromo-Substituted Organic Molecules with Anionic Metal-Bromide Complexes. *Cryst. Growth Des.* 2012, 12, 4149–4156

[26] Wolters, L. P.; Schyman, P.; Pavan, M. J.; Jorgensen, W. L.; Bickelhaupt, F. M.; Kozuch, S. The Many Faces of Halogen Bonding: A Review of Theoretical Models and Methods. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2014, 4

[27] Kozuch, S.; Martin, J. M. L. Halogen Bonds: Benchmarks and Theoretical Analysis. *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 1918 – 1931

[28] Chudzinski, M. G.; Taylor, M. S. Correlations between Computation and Experimental Thermodynamics of Halogen Bonding, *J. Org. Chem.* 2012.

[29] Reezac, J.; Riley, K. E.; Hobza, P. Benchmark Calculations of Noncovalent Interactions of Halogenated Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* 2012.

[30] Politzer, P.; Murray, J. S. Halogen Bonding: An Interim Discussion. *ChemPhys-Chem* 2013.

[31] Palusiak, M. On the Nature of Halogen Bond: The Kohn-Sham Molecular Orbital Approach. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 2010.

[32] Riley, K. E.; Hobza, P. Investigations into the Nature of Halogen Bonding Including Symmetry Adapted Perturbation Theory Analyses. *J. Chem. Theory Comput.* 2008.

[33] Wang, C.; Danovich, D.; Mo, Y.; Shaik, S. On The Nature of the Halogen Bond. *J. Chem. Theory Comput.* 2014.

[34] Syzgantseva, O. A.; Tognetti, V.; Joubert, L. On the Physical Nature of Halogen Bonds: A QTAIM Study. *J. Phys. Chem. A* 2013.

[35] Kilah, N. L.; Wise, M. D.; Serpell, C. J.; Thompson, A. L.; White, N. G.; Christen-

sen, K. E.; Beer, P. D. *Journal of the American Chemical Society* 2010, 132, 11893–11895, Publisher: American Chemical Society.

110, 6158–6170

[36] Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009.

[37] Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. (2019). GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *Journal of Chemical Theory and Computation*.

[38] Mitoraj, M. P.; Michalak, A.; Ziegler, T. *Journal of Chemical Theory and Computation* 2009, 5, 962–975, Publisher: American Chemical Society

[39] Bickelhaupt, F.; Baerends, E. *Reviews in computational chemistry* 2000, 15, 1–86.

[40] Michalak, A.; Mitoraj, M.; Ziegler, T. *The Journal of Physical Chemistry A* 2008, 112, 1933–1939, Publisher: American Chemical Society.

[41] W. J. Hehre, R. Ditchfield, L. Radom, J. A. Pople, J. *Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 4796

[42] *The Nature of the Mechanical Bond*; SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>, 2016.; [43] Neese, F., Wennmohs, F., Becker, U., Riplinger, C. (2020). The ORCA quantum chemistry program package. *The Journal of Chemical Physics*, 152(22), 224108. doi:10.1063/5.0004608;

[44] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098–3100.

[45] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 154104