



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

Matheus Rauen Custódio da Luz

**Design *in silico* de Moléculas Mecanicamente Interligadas Aplicadas ao
Reconhecimento de Haletos**

Florianópolis - SC
2023

Matheus Rauen Custódio da Luz

**Design *in silico* de Moléculas Mecanicamente Interligadas Aplicadas ao
Reconhecimento de Haletos**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori

Florianópolis - SC

2023

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

Rauen Custódio da Luz, Matheus
Design in silico de Moléculas Mecanicamente
Interligadas Aplicadas ao Reconhecimento de Haletos /
Matheus Rauen Custódio da Luz ; orientador, Giovanni Finoto
Caramori, 2023.
57 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado,
Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Moléculas Mecanicamente
Interligadas. 3. Captação de Haletos. 4. Ligações Mecânicas.
I. Finoto Caramori, Giovanni. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. III.
Título.



Documento assinado digitalmente
Matheus Rauen Custódio da Luz
Data: 05/12/2023 19:39:42-0300
CPF: ***.061.819-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Matheus Rauen Custódio da Luz

Design *in silico* de Moléculas Mecanicamente Interligadas Aplicadas ao Reconhecimento de Haletos

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 de Graduação em Química.

Florianópolis, 5 de dezembro de 2023.



Documento assinado digitalmente
Miguel Soriano Balparda Caro
Data: 06/12/2023 10:56:36-0300
CPF: ***.282.530-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Coordenação do Curso

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
Giovanni Finoto Caramori
Data: 06/12/2023 09:08:12-0300
CPF: ***.927.338-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori
Orientador



Documento assinado digitalmente
Juliana Paula da Silva
Data: 05/12/2023 21:15:24-0300
CPF: ***.829.089-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Profa. Dra. Juliana Paula da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
Juliana Priscila Dreyer
Data: 05/12/2023 20:41:00-0300
CPF: ***.988.758-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Dra. Juliana Priscila Dreyer
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis - SC, 2023.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) por ter me proporcionado um ensino gratuito e de qualidade. Também agradeço aos órgãos de fomento que tornaram toda essa pesquisa possível, sendo eles: CAPES e CNPq.

Agradeço aos meus colegas e amigos do Grupo de Estrutura Eletrônica Molecular (GEEM) por terem me acolhido e estarem sempre dispostos a me ajudar, aconselhar e, contribuir com discussões e *insight* valiosos. Também agradeço sinceramente a meu orientador, Giovanni F. Caramori, não só por ter aceitado orientar-me, mas também, por ter contribuído ativamente para minha formação como pessoa e profissional.

Agradeço a minha mãe e meu pai, Clehane Rauen Custódio da Luz e Marcelo Custódio da Luz, por serem minha base e incentivo durante toda a vida. Serei eternamente grato a tudo que vocês conseguiram me proporcionar e, continuam proporcionando.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a três amizades que conquistei durante essa graduação e, que foram essenciais durante esse período: Bruno Franchi, Nathalia Nardi e Thiago Schuler. Vocês são pessoas incríveis que tornaram-se uma peça importante da minha vida. Sou grato por tudo que vivemos e crescemos juntos.

RESUMO

Com o avanço no estudo das ligações e interações químicas, surgiram as ligações mecânicas. Posteriormente, uma nova classe de moléculas com topologias distintas emergiu: as moléculas mecanicamente interligadas. À medida que essas moléculas se tornaram objeto de estudo, características e comportamentos dessa nova classe molecular começaram a ser descobertas. Diante disso, nasceu a necessidade de um detalhado entendimento dessas moléculas, suas características e, a busca por um *design* racional de novas estruturas. Sendo assim, o presente trabalho investigou essas características em moléculas propostas, as quais são oriundas de uma estrutura modelo, e, demonstrou-se como a inserção de grupos com diferentes propriedades podem modificar eletronicamente e estruturalmente essas moléculas, bem como, a sua capacidade de captar haletos.

Palavras-chave: Ligações Mecânicas. Moléculas Mecanicamente Interligadas (MMIs). *Design* Racional.

ABSTRACT

As the study of chemical bonds and interactions has progressed, mechanical bonds have emerged as a subsequent development. As a result, a new class of molecules with distinct topologies has emerged: mechanically interlocked molecules (MIMs). As these molecules were studied, the properties and behaviors of this new class of molecules began to unfold. Consequently, the need for a comprehensive understanding of these molecules and the pursuit of rational design of new structures arose. Thus, the present study delves into these properties and behaviors in proposal molecules, that derives from a model structure, and demonstrates how the incorporation of groups with different properties can modify them electronically and structurally. Furthermore, it not only elucidates these modifications, but also illustrates how they affect the halide trapping of the structure.

Keywords: Mechanical Bonds. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs). Rational Design.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação molecular 3D da estrutura de um rotaxano.	15
Figura 2 – Movimentação longitudinal do macrociclo em relação ao eixo baseado no pH do meio.	16
Figura 3 – Movimentação do macrociclo para outra porção do eixo a partir de estímulo eletroquímico.	17
Figura 4 – Movimento gerado na MMI devido a reação de decomposição térmica do meio.	18
Figura 5 – Representação 2D do rotaxano preparado e caracterizado por Hoekman e seu grupo.	19
Figura 6 – Esquema da adição de Michael enantiosseletiva entre um dietil malotano e um trans- β -nitroestireno catalisada pela MMI, a qual foi sintetizada por Hoekman e seu grupo.	19
Figura 7 – Representação 3D do rotaxano contendo um <i>meta</i> -xilenodiamida no macrociclo, onde, todos os hidrogênios da estrutura foram omitidos por facilidade de visualização.	20
Figura 8 – Rotaxano que demonstrou atividade catalíticas nas reações CuAAC, sintetizado por Chiu <i>et al.</i>	21
Figura 9 – Estrutura tridimensional do rotaxano com extensa ação antitumoral reportado por Ono e colaboradores.	22
Figura 10 – Estrutura 2D do pseudorotaxano sintetizado por Nathan Klah e grupo. Na imagem, demonstra-se como ocorre a captação dos haletos pela estrutura.	24
Figura 11 – Representação 2D da estrutura modelo que foi foco do trabalho. Sendo $P_1 = H, NH_2, NO_2, CN, CH_2CH_3$ e $P_2 = H, NH_2, NO_2$	27
Figura 12 – Representação 2D das estruturas aqui propostas — $R(P_1, P_2)$	30
Figura 13 – Representação 2D das estruturas aqui propostas — $R(P_1, P_2)$	31
Figura 14 – Representação 3D da densidade eletrônica ao redor do centro metálico de cobre(I) das estruturas $R(H, H)$ à $R(NH_2, NH_2)$, respectivamente.	33
Figura 14 – Representação 3D da densidade eletrônica ao redor do centro metálico de cobre(I) das estruturas $R(H, H)$ à $R(NO_2, NO_2)$, respectivamente.	34
Figura 15 – Gráfico ρ vs s para os macrociclos das estruturas $R(H, H)$ a $R(NH_2, NH_2)$	35
Figura 16 – Ilustração 3D dos sistemas onde aconteceu a captação dos haletos na forma Cu-X. Os hidrogênios de todos os casos foram omitidos para facilitar visualização e, o esquema de cores utilizado é: C=bege; N=azul escuro; O=vermelho, F=ciano; Cl=verde; Br=vermelho; I=roxo	40

Figura 17 – Mapas de Potencial Eletrostático obtidos para as estruturas R(H,H) , R(NH₂,H) e R(NO₂,H) . Onde, a coloração azul representa a densidade de carga positiva (δ^+) e, a coloração vermelha representa a densidade de carga negativa (δ^-).	43
Figura 18 – Gráfico ρ vs s para as estruturas R(H,H)-R(NH₂,NH₂)	56
Figura 18 – Gráfico ρ vs s para as estruturas R(H,H)-R(NH₂,NH₂)	57
Figura 19 – Curvas de ELF obtidas para as estruturas R(H,H) a R(Et,H) respectivamente.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores reportados por Beer e seu grupo da constante de associação (K) para o rotaxano e os ânions analisados.	20
Tabela 2 – Constantes de associação (K_a) obtidas após captação dos ânions. Onde, PR representa o pseudorotaxano.	24
Tabela 3 – Valores de RMSD, comprimento e ângulo de ligação das estruturas R(H,H) à R(NH₂,NH₂) após otimização geométrica com o DFT.	32
Tabela 4 – Valores de CVB obtidos para as estruturas onde fez-se a substituição em P₁	37
Tabela 5 – Valores da análise de decomposição energética (EDA) das estruturas R(H,H) à R(NH₂,NH₂) , todos os valores são expressos em kcal/mol.	38
Tabela 6 – Valores da análise de decomposição energética (EDA) das estruturas R(H,H) , R(NH₂,H) e R(NO₂,H) para os haletos estudados. Todos os valores expressos em kcal/mol.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ADF	<i>Amsterdam Density Functional</i>
BDE	<i>Bond Dissociation Energy</i>
BP86	<i>Beck88 and Perdew86 Exchange-Correlation Functional</i>
CuAAC	Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre
CVB	<i>Core-Valence Bifurcation Index</i>
def2-TZVP(-f)	<i>Conjuntos de funções de base de qualidade triplo-zeta com polarização e exclusão dos orbitais "f"</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
EDA	<i>Energy Decomposition Analysis</i>
ELF	<i>Electron Localization Function</i>
GFN2-xTB	<i>Geometry, Frequencies, and Non-Covalent Interactions - with Tight Binding</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
LMs	Ligações Mecânicas
MMIs	Moléculas Mecanicamente Interligadas
MMs	Máquinas Moleculares
MPE	Mapa de Potencial Eletrostático
NCI	<i>Non-Covalent Interaction Index</i>
NHC	Carbeno N-heterocíclico
pH	Potencial Hidrogeniônico
RIJCOSX	<i>Resolution of Identity with Chain of Spheres Consideration</i>
RMSD	<i>Root-Mean-Square Deviation</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$\text{Cl}_3\text{CCO}_2^-$	Ânion Tricloroacetato
CD_3Cl	Clorometano Deuterado
CD_3OD	Metanol Deuterado
H_2PO_4^-	Ânion Di-hidrogenofosfato
OAc^-	Ânion Acetato
Cl^-	Ânion Cloreto
Br^-	Ânion Brometo
I^-	Ânion Iodeto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	MMIs Aplicadas ao Reconhecimento de Ânions	21
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivos Gerais	25
3.2	Objetivos Específicos	25
4	METODOLOGIA	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	Análise das Estruturas $R(H,H)-R(NO_2,NO_2)$	32
5.2	Análise da Captação Aniônica pelas Estruturas	40
6	CONCLUSÕES	44
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICE A – RESULTADOS NCI $R(H,H)$	56
	APÊNDICE B – RESULTADOS CVB $R(H,H)$	58

1 INTRODUÇÃO

A busca pelo entendimento das ligações químicas tem sido uma constante no cenário científico (KUTZELNIGG, 1973; GERRATT *et al.*, 1997; HIBERTY; SHAIK, 2007), sendo aprofundada ao longo das décadas por renomados pesquisadores como Gilbert Lewis (LEWIS, 1916), Linus Pauling (PAULING, 1939) e Robert Mulliken (MULLIKEN, Robert S., 1967, 1978). O desenvolvimento desse conhecimento culminou não apenas na compreensão do compartilhamento de elétrons e na formação de ligações químicas, mas também na revelação de fenômenos intrigantes, como as ligações de hidrogênio (MOORE; WINMILL, 1912), ligações triplas e ligações quádruplas (ROBERTSON; WOODWARD, 1938; COTTON, F. A.; HARRIS, 1965) e, as emergentes ligações mecânicas (WASSERMAN, 1960; BRUNS; STODDART, J. Fraser, 2016).

No contexto das ligações mecânicas (LMs), por muito tempo sua relevância foi questionada no universo químico, entretanto, estudos recentes demonstram que essas ligações ocupam um espaço significativo (SCHILL; ZOLLENKOPF, 1969; DIETRICH-BUCHECKER; SAUVAGE, 1989), dando origem a uma nova classe de moléculas conhecidas como Moléculas Mecanicamente Interligadas (MMIs). Essas MMIs apresentam topologias moleculares distintas, despertando questionamentos sobre suas aplicações e comportamentos únicos. Neste cenário, destaca-se o interesse crescente no reconhecimento de ânions, especialmente devido ao papel crucial desempenhado por essas espécies em sistemas biológicos.

No entanto, a complexidade intrínseca dos ânions, como a dependência do pH e a alta solvatação em solventes polares, impõe desafios significativos. Diante dessa problemática, propõe-se, neste trabalho, o desenvolvimento racional de novas MMIs, utilizando métodos computacionais, com ênfase no reconhecimento de ânions da família 7A (F^- , Cl^- , Br^- e I^-). Essa abordagem elucidou não só características estruturais e eletrônicas das MMIs aqui propostas (o que pode ser facilmente transposto para outros sistemas mecanicamente interligados que sejam análogos), como também, trouxe a compreensão sobre a ocorrência da captação de haletos (F^- , Cl^- , Br^- e I^-) e como isso pode ser modulado pelas estruturas propostas.

Dessa forma, o presente estudo explorou as nuances das ligações mecânicas, investigou as características das MMIs baseadas em uma estrutura modelo, demonstrou diferentes aspectos dessa estrutura quando distintos grupos são substituídos em posições diversas do macrociclo e, propôs novas estruturas mecanicamente interligadas que possam ser aplicadas ao reconhecimento de haletos.

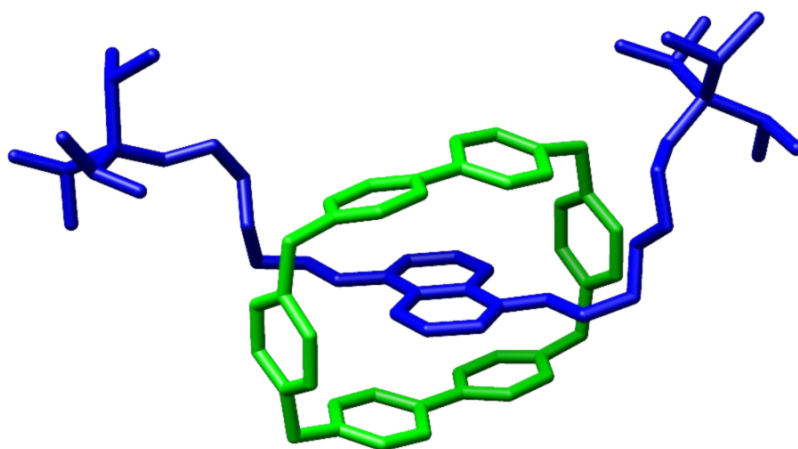
2 REVISÃO DA LITERATURA

A ligação química sempre foi um tópico presente dentro do universo científico, com discussões de assuntos como: a natureza física da ligação química (RUEDENBERG, 1962; MULLIKEN, Robert S, 1978; PHILLIPS, 1970), o mecanismo de ligação química (KUTZELNIGG, 1973) e teorias que expliquem a ligação química, como a Teoria da Ligação de Valência (GERRATT *et al.*, 1997; HIBERTY; SHAIK, 2007) e a Teoria do Orbital Molecular (MULLIKEN, Robert S., 1967; HALL, 1991). Ao longo das décadas de estudo, muitas contribuições notáveis foram feitas nessa área da química, destacando-se os trabalhos de Gilbert Lewis, sobre o compartilhamento de um par de elétrons por dois átomos (LEWIS, 1916); Linus Pauling, acerca da natureza física da ligação química (PAULING, 1939) e; Robert Mulliken, sobre os orbitais atômicos e moleculares (MULLIKEN, Robert S., 1967).

Com a evolução e compreensão desses assuntos, surgiram descobertas e peculiaridades. Alguns exemplos são: ligação de hidrogênio, uma interação química majoritariamente eletrostática, onde, o hidrogênio fica com uma densidade de carga positiva (por estar ligado covalentemente a um átomo altamente eletronegativo) de tal forma que pode interagir com algum par de elétron presente no sistema (MOORE; WINMILL, 1912; PIMENTEL; MCCLELLAN, 1971); ligações triplas e quádruplas, onde a sobreposição de orbitais ligantes vai além de 1 orbital σ e 1 orbital π ($\sigma_1\pi_1$), chegando a $\sigma_1\pi_2$ e, $\sigma_1\pi_2\delta_1$, respectivamente (ROBERTSON; WOODWARD, 1938; FEILCHENFELD, 1959; BALABAN, 1960; COTTON, F. A.; HARRIS, 1965; COTTON, F Albert; MURILLO; WALTON, 2005); e claro, ligações mecânicas, um tipo de arranjo no espaço onde duas (ou mais) espécies moleculares ficam juntas de tal forma que não podem ser separadas sem a quebra de alguma ligação covalente (WASSERMAN, 1960; BRUNS; STODDART, J. Fraser, 2016).

A partir do surgimento das ligações mecânicas (LMs), novas estruturas com topologias distintas começaram a ser descobertas, um exemplo disso são os rotaxanos (Figura 1). Rotaxanos apresentam 2 componentes na sua estrutura, macrociclo e eixo; o primeiro é representado na Figura 1 como o anel de cor verde, já o segundo é representado na Figura 1 pela molécula de cor azul. Assim, essas estruturas tornaram-se alvo de estudo, pois, de um lado tinha-se a curiosidade e o fascínio por essas estruturas, e de outro lado a necessidade de entender a influência das LMs nas conformações de catenanos e rotaxanos, suas propriedades físico-químicas e potenciais aplicações (SLUYSMANS; STODDART, J. Fraser, 2019; BRUNS; STODDART, J. Fraser, 2016). Essas estruturas, logo em sequência, foram denominadas de moléculas mecanicamente interligadas (MMIs).

Figura 1 – Representação molecular 3D da estrutura de um rotaxano.



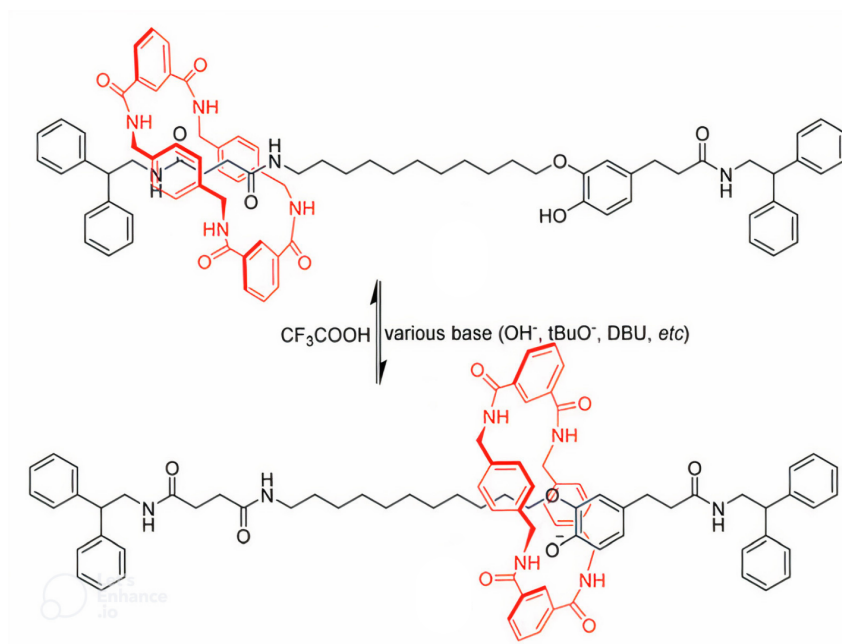
Fonte: (WIKIPEDIA, 2023)

Através do desenvolvimento dos estudos com as MMIs, o entendimento sobre suas características foi aprofundado ao ponto de permitir uma melhor compreensão de seus comportamentos (WASSERMAN, 1960; DIETRICH-BUCHECKER; SAUVAGE, 1989), respostas a estímulos externos (tais como *input* químico) (ZHOU; HAN; CHEN, C.-F., 2020; LIU; CHEN, K.; REDSHAW, 2023) e aplicações (SLUYSMANS; STODDART, J. Fraser, 2019; IKEDA; STODDART, James Fraser, 2008). Diante dessa plethora de trabalhos publicados na literatura, observa-se dois motivos que fomentaram o desenvolvimento de novas MMIs ao longo dos últimos anos, sendo esses: alta liberdade conformacional, produzindo grande amplitude de movimento (SCHILL; ZOLLENKOPF, 1969; WASSERMAN, 1960; DIETRICH-BUCHECKER; SAUVAGE, 1989), e, aplicações distintas, tais como, catálise (BAGGI; LOEB, 2016; MITRA *et al.*, 2017), *switches* e motores moleculares (FERINGA, 2017) e reconhecimento de espécies em meio biológico (LIM *et al.*, 2018).

Atualmente é bem estabelecido que essas estruturas apresentam uma grande liberdade de movimento. Devido à sua distinta topologia, esses movimentos podem responder a diferentes estímulos externos como pH, temperatura, pressão, potencial redox e solventes (ZHOU; HAN; CHEN, C.-F., 2020; EVANS, Nicholas H; SERPELL, Christopher J; BEER, Paul D, 2011a; BRUNS; STODDART, J. Fraser, 2016). Como exemplo, Leigh e colaboradores sintetizaram o rotaxano exposto na Figura 2, os autores mostraram a movimentação do macrociclo, em relação ao eixo da estrutura, em diferentes valores de pH; em meio ácido, o macrociclo reside preferencialmente na parte esquerda do eixo, onde interage com as succinimidas ali presentes, porém, em meio básico, o macrociclo move-se para o lado oposto para participar de fortes interações de hidrogênio com o oxiânion fenólico (KEAVENEY; LEIGH, 2004). Outro exemplo, mas, de diferente *input* químico, são os rotaxanos descritos no extenso e atual *review*

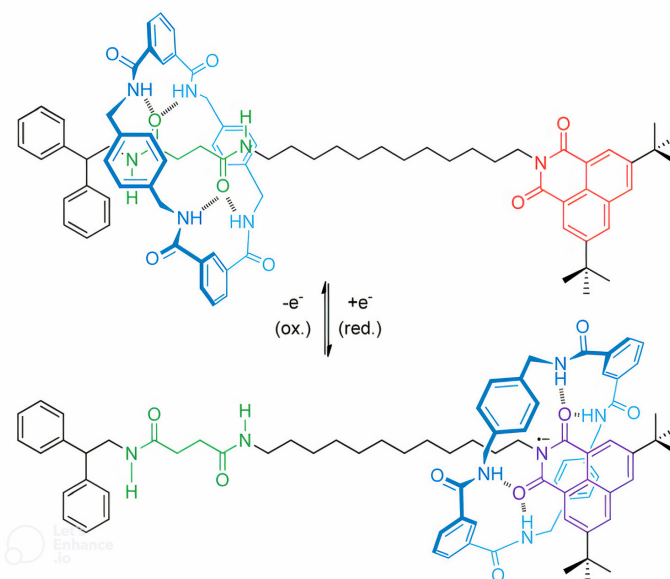
de Schröder e Schalley (SCHRÖDER; SCHALLEY, 2019), onde foram reportados rotaxanos eletroquimicamente comutáveis; nessas MMIs, tem-se a movimentação do macrociclo através da oxidação/redução do sistema, conforme é exemplificado na Figura 3.

Figura 2 – Movimentação longitudinal do macrociclo em relação ao eixo baseado no pH do meio.



Fonte: (KEAVENEY; LEIGH, 2004)

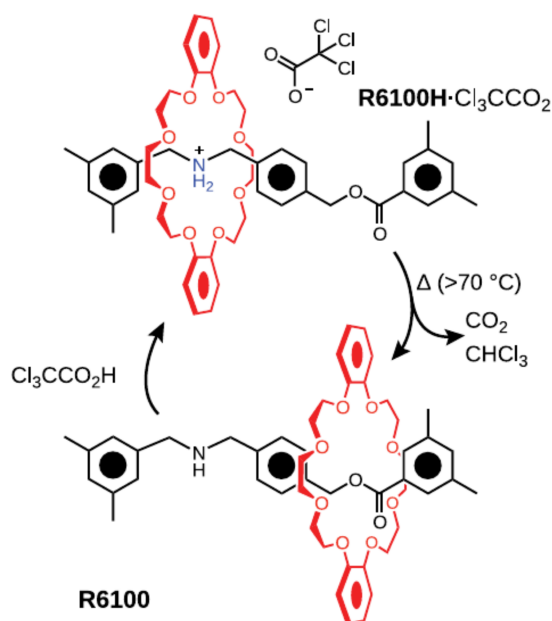
Figura 3 – Movimentação do macrociclo para outra porção do eixo a partir de estímulo eletroquímico.



Fonte: (SCHRÖDER; SCHALLEY, 2019)

Takata, Abe *et al.* reportaram em 2012 outro caso de movimentação do macrociclo em relação ao eixo da MMI (Figura 4), porém, através de um estímulo térmico. Os autores conduziram uma reação de decomposição térmica para estimular o movimento do macrociclo em relação ao eixo (Figura 4). A movimentação foi possível pelo uso do tricloroacetato ($\text{Cl}_3\text{CCO}_2^-$) como contra-íon, pois, quando aquecido acima de 70°C , a descarboxilação do $\text{Cl}_3\text{CCO}_2^-$ extraiu um próton da dibenzilamônia presente no eixo, dessa forma, forçando a movimentação do macrociclo (ABE *et al.*, 2012).

Figura 4 – Movimento gerado na MMI devido a reação de decomposição térmica do meio.

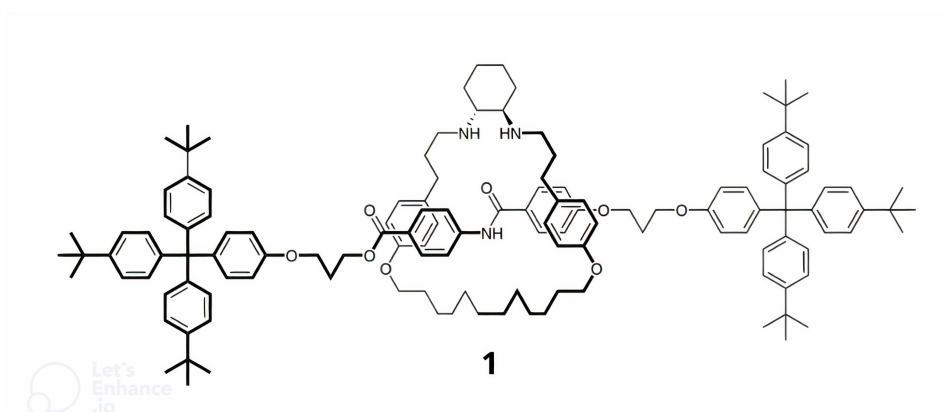


Fonte: (ABE *et al.*, 2012)

A consequência direta do desenvolvimento das MMIs é a miríade de aplicações que se encontra atualmente, podendo citar aqui aplicações em catálise (MARTINEZ-CUEZVA *et al.*, 2020; SAURA-SANMARTIN *et al.*, 2023), meio biológico (KREUZER; COZZARELLI, 1980; RIEBE; NIEMEYER, 2021) e reconhecimento de espécies carregadas (BAK *et al.*, 2020; PEREIRA ORENHA *et al.*, 2023). Como um retrato dessa versatilidade, são elencados aqui alguns exemplos de aplicações com MMIs que permeiam distintas aplicações.

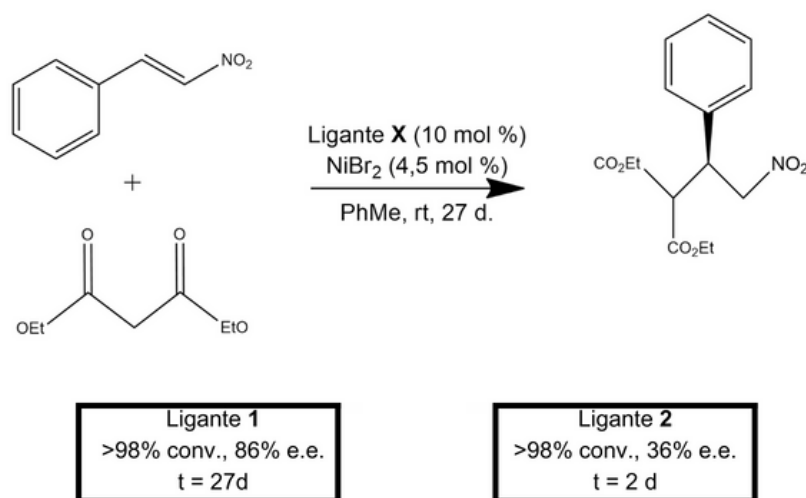
Hoekman e seu grupo reportaram a síntese de um rotaxano e aplicação como ligante quiral numa reação de adição enantiosseletiva de Michael catalisada por níquel; conforme Figura 5. Na Figura 6, é possível observar que a presença da MMI (ligante **1**) produziu um excesso enantiomérico (seletividade) muito maior quando comparado com seu análogo não mecanicamente interligado (ligante **2**), porém, com claro aumento de tempo (HOEKMAN *et al.*, 2015).

Figura 5 – Representação 2D do rotaxano preparado e caracterizado por Hoekman e seu grupo.



Fonte: (HOEKMAN *et al.*, 2015)

Figura 6 – Esquema da adição de Michael enantiosseletiva entre um dietil malotano e um *trans*- β -nitroestireno catalisada pela MMI, a qual foi sintetizada por Hoekman e seu grupo.

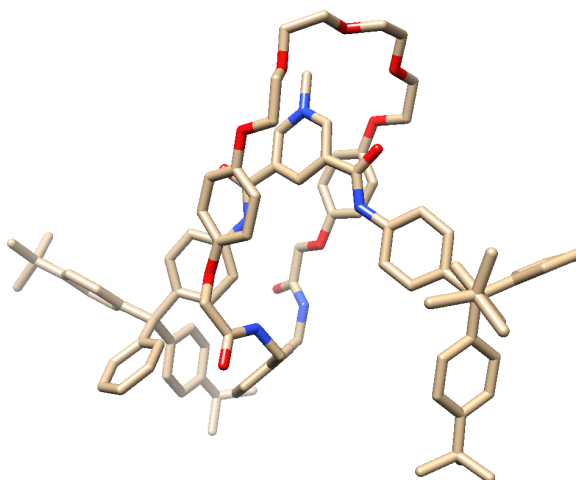


Fonte: (HOEKMAN *et al.*, 2015)

Beer, Evans e Berpell, em 2011, sintetizaram e caracterizaram um rotaxano em que o macrociclo contém um *meta*-xilenodiamida Figura 8. Em seguida, essa estrutura foi estudada para a captação de espécies aniônicas em solução com solvente (1:1 CD₃Cl:CD₃OD), testando-se os ânions: Cl⁻, Br⁻, H₂PO₄⁻ e OAc⁻, os resultados são expostos na Tabela 1. Pode-se perceber pelos valores de constante de associação (K) presentes na Tabela 1 que, há uma seletividade para os íons cloreto e brometo pois, conforme explicado pelos autores, ambos os íons apresentam um tamanho ideal para entrar na cavidade mecanicamente interligada do rotaxano e interagir com os hidrogênios das aminas do macrociclo e do eixo, diferente

dos oxiânions, os quais ficam retidos na periferia da MMI (EVANS, Nicholas H.; SERPELL, Christopher J.; BEER, Paul D., 2011b).

Figura 7 – Representação 3D do rotaxano contendo um *meta*-xilenodiamida no macrociclo, onde, todos os hidrogênios da estrutura foram omitidos por facilidade de visualização.



Fonte: (EVANS, Nicholas H.; SERPELL, Christopher J.; BEER, Paul D., 2011b)

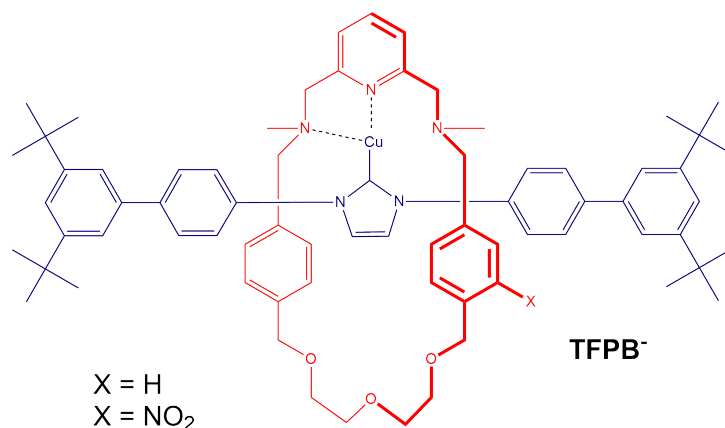
Tabela 1 – Valores reportados por Beer e seu grupo da constante de associação (K) para o rotaxano e os ânions analisados.

Ânion	$K(M^{-1})$
Cl^{-}	810
Br^{-}	1070
$H_2PO_4^{-}$	645
OAc^{-}	285

Fonte: (EVANS, Nicholas H.; SERPELL, Christopher J.; BEER, Paul D., 2011b)

Recentemente, em 2020, Chiu e colaboradores sintetizaram uma estrutura contendo um carbeno N-heterocíclico (NHC) e mostraram que a mesma é estabilizada, em solução, por mais de uma semana, isso quando na forma de um rotaxano. O motivo disso é a estabilização dos elétrons do carbeno nas densidades de carga positiva dos hidrogênios presentes no macrociclo (HSUEH *et al.*, 2020a). No mesmo ano, os autores usaram a MMI já produzida e reportaram a síntese de um complexo de cobre(I) baseado nesse rotaxano, conforme (Figura 8). O complexo obtido apresentou então atividade catalítica seletiva em reação de cicloadição azida-alcino (CuAAC), os mesmos atuaram como catalisadores estericamente sensíveis na emparelhagem de azidas com alcinos (HSUEH *et al.*, 2020b).

Figura 8 – Rotaxano que demonstrou atividade catalíticas nas reações CuAAC, sintetizado por Chiu *et al.*



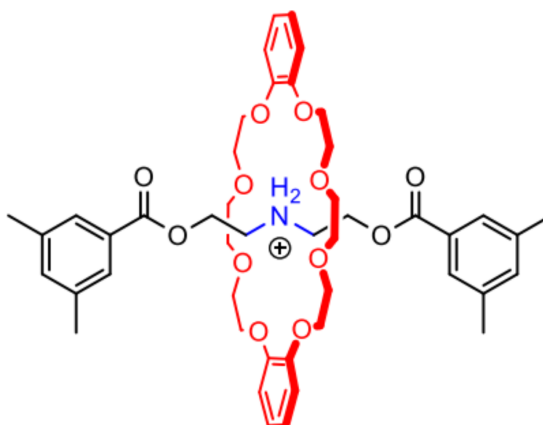
Fonte: (HSUEH *et al.*, 2020a, 2020b)

2.1 MMIs Aplicadas ao Reconhecimento de Ânions

A possibilidade de usar MMIs em reconhecimento molecular ainda é algo relativamente novo. Isso é surpreendente, pois já foi mostrado na literatura científica (LANGTON; BEER, Paul D, 2014; SPENCE; BEER, Paul D, 2013; CABALLERO; ZAPATA; BEER, Paul D, 2013) que as MMIs podem ser muito efetivas no reconhecimento molecular, incluindo seletividade aprimorada e afinidades de ligação, quando comparadas com seus análogos não interligados mecanicamente.

Existe uma necessidade de poder controlar e prever as topologias e comportamentos dessas estruturas mecanicamente interligadas, visto que esse seria o passo crucial para o desenvolvimento de novas máquinas moleculares (MMs) que possam ser empregadas como blocos de construção (LANGTON; BEER, Paul D, 2014). Um exemplo do exposto é o rotaxano sintetizado por Ono *et al* em 2013, presente na Figura 9 (HARA *et al.*, 2013). Inicialmente mostrou-se que o mesmo poderia iniciar uma das vias de apoptose em células de câncer de cólon. Após estudos e testes, em 2014, o mesmo rotaxano mostrou ação frente às células de leucemia linfoblástica (KIMURA *et al.*, 2014), e então, em 2016, comprovou-se que o mesmo rotaxano poderia estar ligado a muitas outras linhas do tratamento de câncer (FUJITA *et al.*, 2016).

Figura 9 – Estrutura tridimensional do rotaxano com extensa ação antitumoral reportado por Ono e colaboradores.



Fonte: (HARA *et al.*, 2013; KIMURA *et al.*, 2014; FUJITA *et al.*, 2016)

Sabe-se atualmente que uma parte significativa das MMs são baseadas em MMIs (JEONG; PARK; KWON, 2020; PEREIRA ORENHA *et al.*, 2023). Além disso, conforme exposto anteriormente, também é conhecido que as MMIs são ativadas por estímulos como pH, oxidação/redução, solvente e muitos outros (ZHOU; HAN; CHEN, C.-F., 2020; EVANS, Nicholas H; SERPELL, Christopher J; BEER, Paul D, 2011a; BRUNS; STODDART, J. Fraser, 2016). Desse modo, é lógico argumentar que, uma consequência desses fatores, é a busca por novas estruturas de MMIs que sejam modificadas de tal forma que, em determinadas situações, possam apresentar comportamentos melhorados e controláveis, tais como o reconhecimento de espécies negativas (ânions).

Não é estranho pensar em MMIs quando o contexto é reconhecimento iônico, afirma-se isso devido às suas características estruturais e químicas, as quais são oriundas de sua arquitetura molecular particular (PEREIRA ORENHA *et al.*, 2023). MMIs tornaram-se potenciais receptores para reconhecimento iônico, uma vez que essas moléculas apresentam uma cavidade contendo interações não covalentes potencialmente mais favoráveis do que seus análogos não interligados (SAMBROOK *et al.*, 2004; LANGTON; BEER, Paul D, 2014; EVANS, Nicholas H; SERPELL, Christopher J; BEER, Paul D, 2011a; CIRULLI *et al.*, 2018; DOCKER *et al.*, 2022).

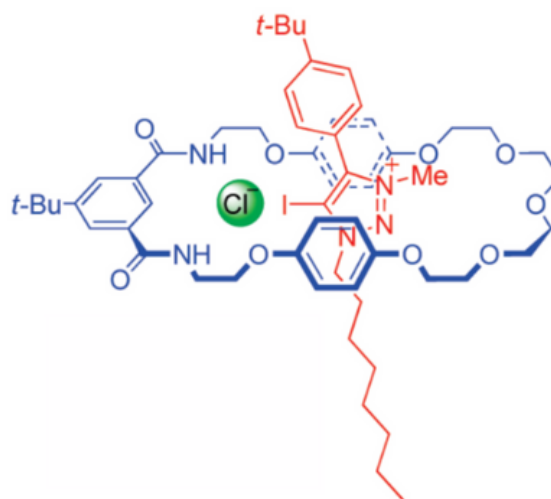
Na literatura recente pode-se encontrar diversos exemplos da aplicação de MMIs para o reconhecimento catiônico, sendo essa uma área, de certa forma, bem estabelecida (ZHU; CARROLL; SWAGER, 1996; HIRATANI *et al.*, 2004; NAKATANI; FURUSHO; YASHIMA,

2010). Por outro lado, devido a certas dificuldades encontradas, o uso de MMIs para o reconhecimento anionico é pouco comum na literatura científica. O desenvolvimento de MMIs capazes de reconhecer ânions seletivamente é um desafio atual da mecanoestereoquímica. Dessa forma, por meio da compreensão da natureza física das interações receptor-substrato, um desenvolvimento racional dos sítios de ligação para o reconhecimento anionico em MMIs é necessário (LANGTON; BEER, Paul D, 2014; LANKSHEAR; BEER, Paul D, 2007).

O desafio em desenvolver sistemas que apresentem interações seletivas com ânions é devido às propriedades intrínsecas dos ânions, tais como: menor densidade de carga quando comparados com cátions isoeletrônicos (quando inseridos no mesmo raio de corte), são dependentes do pH, não exibem efeitos do campo ligante expressivos e, tem alta energia de hidratação (LANGTON; BEER, Paul D, 2014). Por mais que esse desafio exista e tenha sido sempre presente durante o desenvolvimento da mecanoestereoquímica, vale citar que a química supramolecular sempre se destacou no desenvolvimento de sistemas reconhecedores de ânions (BUSSCHAERT *et al.*, 2015; MOLINA; ZAPATA; CABALLERO, 2017), porém, a busca pelo aumento de seletividade dessas novas espécies engrandeceu um desafio já existente.

Tendo já sido destacado anteriormente um notório exemplo da literatura onde os autores foram capazes de sintetizar, caracterizar e provar o reconhecimento ânionico de uma MMI (Figura 8 e Tabela 1) (EVANS, Nicholas H.; SERPELL, Christopher J.; BEER, Paul D., 2011b), elenca-se aqui um último exemplo bem sucedido do desenvolvimento de sistemas mecanicamente interligados aplicados ao reconhecimento de ânions. Nathan Kilah e colaboradores, em 2010, sintetizaram o pseudorotaxano exposto na Figura 10 e decidiram testá-lo para o reconhecimento de ânions, com foco especial em haletos como Cl^- , Br^- e I^- ; foi calculado a constante de associação (K_a) do pseudorotaxano com diferentes espécies aniônicas, conforme reportado na Tabela 2, e, conforme os resultados expostos, é claro que houve o reconhecimento das espécies, mas, não apenas isso, demonstrou-se também seletividade para o ânion Br^- (KILAH *et al.*, 2010).

Figura 10 – Estrutura 2D do pseudorotaxano sintetizado por Nathan Kilah e grupo. Na imagem, demonstra-se como ocorre a captação dos haletos pela estrutura.



Fonte: (KILAH *et al.*, 2010)

Tabela 2 – Constantes de associação (K_a) obtidas após captação dos ânions. Onde, **PR** representa o pseudorotaxano.

Íon Par	$K_a(M^{-1})^a$
PR ...Cl ⁻	538(17)
PR ...Br ⁻	1188(93)
PR ...I ⁻	392(14)
PR ...BF ₄ ⁻	29(19)

^a Erros nos parênteses.

Fonte: (KILAH *et al.*, 2010)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

À luz de métodos *in silico*, que serão apresentados a seguir, foi realizado o *design* racional de novas moléculas mecanicamente interligadas que contêm um carbeno N-heterocíclico (NHC) ligado a um centro metálico de cobre(I). O objetivo é não apenas entender melhor os efeitos estruturais e eletrônicos dessas estruturas, bem como, como esses efeitos podem afetar a captação aniônica realizada pelas estruturas.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Realizar o *design* computacional de novas estruturas mecanicamente interligadas contendo um NHC ligado ao cobre(I).
- b) Avaliar quali- e quantitativamente os efeitos eletrônicos causados nas estruturas, as quais foram geradas a partir da adição de grupos nas posições **P₁** e **P₂** do macrociclo. Sendo, **P₁** = NO₂, NH₂, CN, CH₂CH₃, e, **P₂** = NH₂ e NO₂.
- c) Compreender a captação de haletos (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻) pelas estruturas.
- d) Elucidar características eletrônicas e conformacionais das novas estruturas geradas, isso antes e após a captação dos haletos.

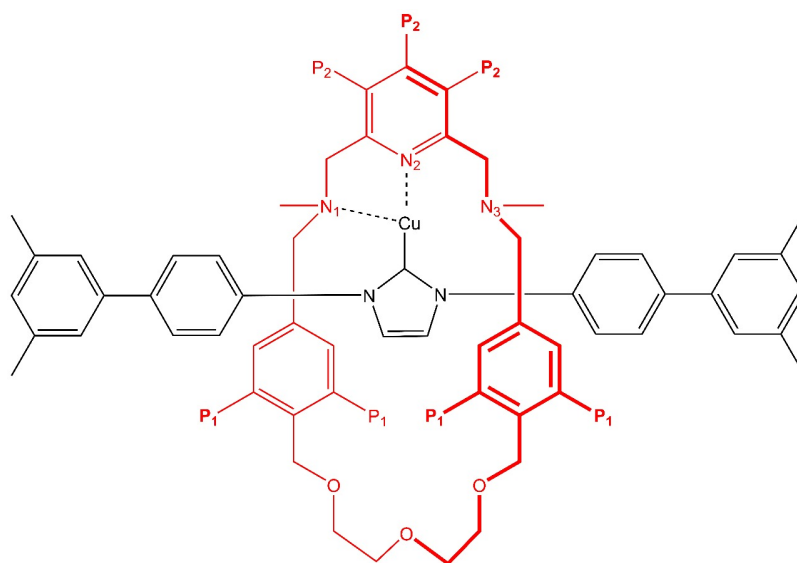
4 METODOLOGIA

Todas as estruturas aqui estudadas e reportadas foram baseadas no rotaxano sintetizado por Chiu e colaboradores (HSUEH *et al.*, 2020a, 2020b). A estrutura modelo foi gerada após extrair os dados cristalográficos obtidos pelos autores e, trocar os *t*-butil, presentes em ambas as extremidades do eixo, por metil. Inicialmente, essa estrutura modelo foi otimizada utilizando o modelo GFN2-xTB (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019), sendo a primeira otimização geométrica restrita aos hidrogênios — com o intuito de eliminar as incertezas cristalográficas presentes — e a segunda da molécula inteira, sem qualquer tipo de restrição de simetria. Então partiu-se para o uso do DFT (*Density Functional Theory*) e a estrutura modelo, previamente otimizada pelo modelo GFN2-xTB (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019), foi então otimizada com o funcional GGA BP86 (BECKE, 1988; PERDEW, 1986), conjuntos de funções de base de qualidade triplo-zeta com polarização def2-TZVP(-f) (WEIGEND; AHLRICHS, 2005), correções de dispersão de Grimme do tipo "D4"(CALDEWEYHER; BANNWARTH; GRIMME, 2017; CALDEWEYHER *et al.*, 2019) e aproximações de resolução de identidade do tipo "RIJCOSX"(NEESE, 2003; NEESE *et al.*, 2009). Todos esses cálculos foram feitos exatamente como implementados no *software* ORCA v.5.0.3 (NEESE *et al.*, 2020; NEESE, 2022).

Confirmado que a geometria obtida com o DFT correspondia a um mínimo energético na superfície de energia potencial, atestando isso através da ausência de frequências vibracionais imaginárias, então, gerou-se as estruturas alvo de estudo desse trabalho através da inserção de grupos com distintas características nas posições **P₁** e **P₂** do macrociclo (Figura 11). Essas novas estruturas geradas (Figura 13) foram otimizadas com o modelo DFT citado anteriormente, BP86-D4/def2-TZVP(-f) + RIJCOSX (BECKE, 1988; PERDEW, 1986; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; CALDEWEYHER; BANNWARTH; GRIMME, 2017; CALDEWEYHER *et al.*, 2019; NEESE, 2003; NEESE *et al.*, 2009); como todas as estruturas compreendem um rotaxano com substituições, então, as mesmas foram nomeadas da seguinte forma: **R(P₁,P₂)**, ou seja, considerando suas substituições e a posição referente a mesma.

Os macrociclos gerados a partir das substituição nas posições **P₁** e **P₂** foram então isolados do eixo e foi otimizado suas geometrias, isso com o mesmo modelo DFT empregado nas otimizações geométricas anteriormente, ou seja, BP86-D4/def2-TZVP(-f) + RIJCOSX (BECKE, 1988; PERDEW, 1986; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; CALDEWEYHER; BANNWARTH; GRIMME, 2017; CALDEWEYHER *et al.*, 2019; NEESE, 2003; NEESE *et al.*, 2009). Esses cálculos de otimização geométrica também foram realizados sem qualquer tipo de restrição de simetria no *software* ORCA v.5.0.3 (NEESE *et al.*, 2020; NEESE, 2022).

Figura 11 – Representação 2D da estrutura modelo que foi foco do trabalho. Sendo $P_1 = \text{H}, \text{NH}_2, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{CH}_2\text{CH}_3$ e $P_2 = \text{H}, \text{NH}_2, \text{NO}_2$.



Fonte: O autor.

Para entender as variações geométricas de **R(H,H)** à **R(NO₂,NO₂)**, foi utilizado o cálculo do desvio médio quadrático das posições atômicas (RMSD), conforme Equação (1), sendo que para o cálculo do mesmo considerou-se somente o cobre(I), o carbeno ligado diretamente ao mesmo e, os nitrogênios N₁ e N₂ interagindo com o centro metálico; o motivo da escolha desses átomos é porque os mesmos representam a conexão macrociclo/eixo da MMI. Também, foi avaliado o comprimento das ligações Cu–N₁, Cu–N₂, Cu–N₃, Cu–C e o ângulo de ligação N₁–Cu–N₂, quando possível, esses dados foram comparados com os dados cristalográficos obtidos por Chiu e grupo.

$$RMSD = \sqrt{\left(\frac{1}{N}\right) \sum_{i=1}^N \delta_i^2} \quad (1)$$

Tentando entender detalhadamente as mudanças causadas no macrociclo com a introdução dos diferentes grupos, bem como, os efeitos que essas mudanças podem causar na conexão macrociclo/eixo e na captação dos haletos, foi calculado e plotado o índice de interações não covalentes (NCI), e, o índice de bifurcação caroço-valência (CVB), sendo métodos de análise qualitativa e quantitativa, respectivamente.

Para o cálculo do NCI foram gerados os arquivos com as respectivas funções de onda das estruturas **R(H,H)**-**R(NO₂,NO₂)** através do programa Molden2AIM (ZOU, 2015) e, realizou-se a análise no *software* NCIPLOT (CONTRERAS-GARCÍA *et al.*, 2011; LAPLAZA *et al.*, 2021). O NCI é matematicamente descrito pela Equação (2) abaixo, onde, tem-se a

correlação da densidade eletrônica (ρ) e do gradiente reduzido da mesma (s), gerando assim resultados em 2 e 3 dimensões. Em 2D temos o gráfico das duas propriedades físicas correlatas (ρ vs s), no 3D, uma representação visual da densidade eletrônica no sistema molecular em questão.

$$s(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (2)$$

Quanto ao CVB, tanto a geração dos arquivos com as respectivas funções de onda, quanto as análises das estruturas **R(H,H)**- **R(Et,H)** foram feitas utilizando o Multiwfn (LU; CHEN, F., 2012). O CVB é baseado na função de localização de elétron (ELF), o qual é matematicamente descrito pela Equação (3), o mesmo é a probabilidade de encontrar um elétron na região vizinha de um elétron de referência já localizado em um determinado ponto e com o mesmo spin (SAVIN *et al.*, 1997; FUENTEALBA; CHAMORRO; SANTOS, 2007). Assim, é possível separar as camadas (K, L, M, etc.) onde se localizam os elétrons em regiões do caroço e regiões da valência, as quais correspondem diretamente ao caroço e valência dos átomos, respectivamente.

$$\eta(r) = \frac{1}{1 + \chi_o^2(r)} \quad (3)$$

Bernard Silvi e colaboradores foram capazes de criar e definir o termo CVB a partir da racionalização do mesmo para interações de hidrogênio; considerando um sistema DH...A, o índice CVB pode ser entendido como a diferença entre o valor de mínimo local do caroço-valência do átomo doador (D) e o valor de mínimo local da bifurcação valência-valência entre o átomo aceptor (A) e o doador (DH) (FUSTER, Franck; SILVI, Bernard, 2000; ALIKHANI; FUSTER; SILVI, 2005). Aqui, o CVB é representado pela Equação (4), onde, é correlacionado o valor de caroço-valência da ligação entre carbeno-cobre (CCu), e, o valor da bifurcação valência-valência da interação cobre-nitrogênio (CCu-N₂).

$$CVB(CCuN_2) = \eta_{cv}(CCu) - \eta_{vv}(CCu-N_2) \quad (4)$$

Para entendimento da natureza física das interações macrociclo/eixo nas estruturas **R(H,H)**-**R(NO₂,NO₂)**, bem como, as interações nos sistemas com a presença dos halogênios (F⁻, Cl⁻, Br⁻ e I⁻), serão efetuados cálculos de análise de decomposição energética (EDA) (HOPFFGARTEN; FRENKING, 2011), conforme Equação (5). Neste esquema, a energia total de interação (ΔE_{int}) entre os fragmentos é decomposta nas contribuições de componentes com significâncias físicas, sendo elas: repulsão de Pauli (ΔE_{Pauli}); eletrostática (ΔV_{elstat}); interações orbitais (ΔE_{oi}), e dispersão (ΔE_{disp}). Ainda, para os sistemas com a presença dos halogênios, **R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)**, será calculado uma propriedade física obser-

vável, a energia de dissociação de ligação (BDE), conforme Equação (6). Todos os cálculos referente ao EDA serão realizados conforme implementado no *software* ADF (ADF2013, 2012).

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{Pauli} + \Delta V_{elstat} + \Delta E_{oi} + \Delta E_{disp} \quad (5)$$

$$-BDE = \Delta E_{int} + \Delta E_{prep} \quad (6)$$

O termo ΔV_{elstat} estima a contribuição eletrostática quasi-clássica nas interações entre os fragmentos, o termo ΔE_{Pauli} descreve as interações repulsivas entre os elétrons nos orbitais moleculares ocupados dos fragmentos que interagem, o termo ΔE_{oi} refere-se a estabilização orbital das interações entre orbitais moleculares ocupados de um fragmento com os vazios de outro, além dos efeitos de polarização dos fragmentos interagentes; o termo ΔE_{disp} corresponde a correção de dispersão empírica para os efeitos de dispersão de longa distância (HOPFFGARTEN; FRENKING, 2011; FRENKING; BICKELHAUPT, 2014). Ressalta-se aqui que os cálculos de EDA serão realizados com o mesmo funcional empregado nas otimizações geométricas e frequências vibracionais, ou seja, BP86-D4/def2-TZVP(-f) (BECKE, 1988; PERDEW, 1986; CALDEWEYHER; BANNWARTH; GRIMME, 2017; CALDEWEYHER *et al.*, 2019; WEIGEND; AHLRICHS, 2005).

Finalmente, visando entender como as mudanças do macrociclo podem impactar e alterar a captação dos haletos (F^- , Cl^- , Br^- e I^-), plotou-se o mapa de potencial eletrostático (MPE) dos sistemas estudados para a captação (**R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)**). Os arquivos de densidade eletrônica das estruturas **R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)** foram gerados pelo *software* ORCA v.5.0.3 (NEESE *et al.*, 2020; NEESE, 2022) e os arquivos das respectivas superfícies foram gerados a partir de um script fornecido por Marius Retegan (RETEGAN, 2023).

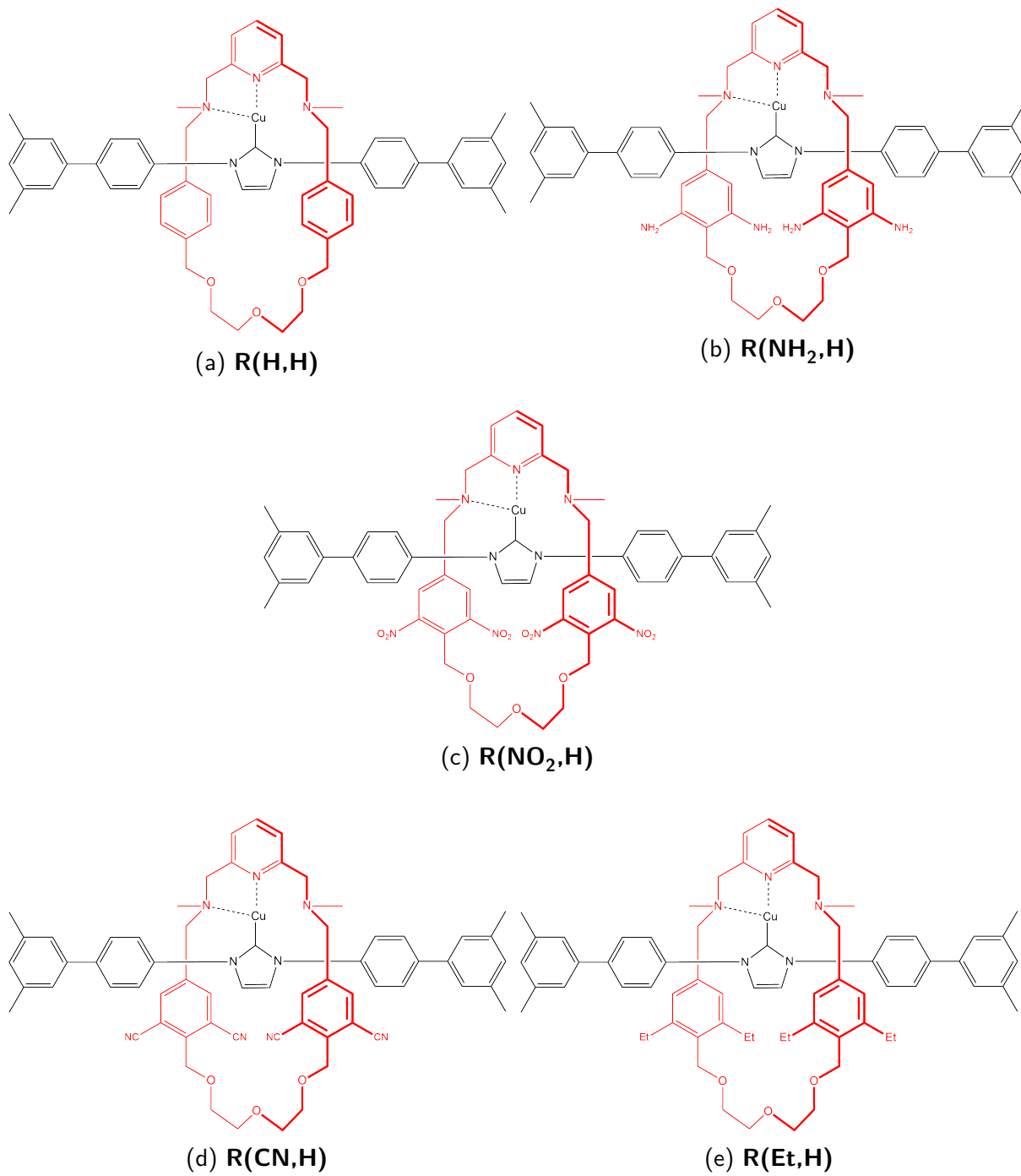
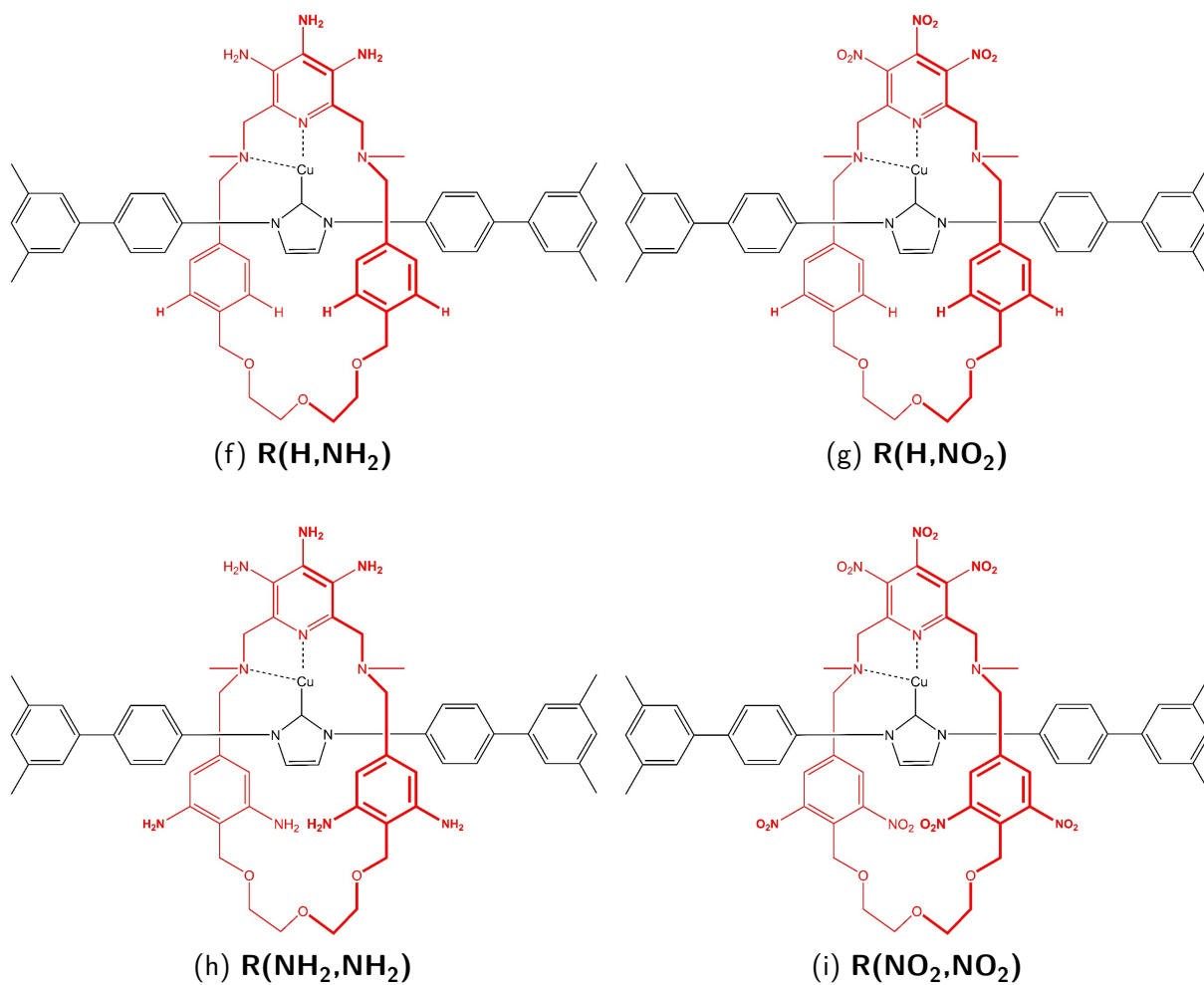
Figura 12 – Representação 2D das estruturas aqui propostas — $R(P_1, P_2)$.

Figura 13 – Representação 2D das estruturas aqui propostas — $R(P_1, P_2)$.

Fonte: O autor.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise das Estruturas **R(H,H)**-**R(NO₂,NO₂)**

Através da otimização geométrica de **R(H,H)** à **R(NH₂,NH₂)**, no DFT, chegou-se aos valores reportados na Tabela 3; os valores para a estrutura **R(NO₂,NO₂)** serão aqui omitidos em todas as análises, visto que, a mesma não atingiu convergência geométrica satisfatória dentro do tempo esperado. O maior valor de RMSD aqui reportado é quando comparado **R(H,H)** com os dados cristalográficos obtido pelos autores, porém, os valores obtidos de **R(H,H)** para os comprimentos de ligação Cu–N₁, Cu–N₂ e Cu–C, bem como o valor para o ângulo N₁–Cu–N₂, apresentaram uma ótima concordância com os valores obtidos pelos autores. Em contrapartida, o comprimento de ligação Cu–N₃ sofreu variação de 0,34 Å, sendo essa alteração oriunda do fato de que nos dados cristalográficos tinha-se a presença de um PF₆[–] contra-íon e, algumas moléculas residuais de solvente. Dessa forma, interagindo com o cobre(I) e outras partes da estrutura, causando uma maior distorção no sistema.

Tabela 3 – Valores de RMSD, comprimento e ângulo de ligação das estruturas **R(H,H)** à **R(NH₂,NH₂)** após otimização geométrica com o DFT.

Estrutura	RMSD (Å)	<i>d</i> _{Cu–N₁} (Å)	<i>d</i> _{Cu–N₂} (Å)	<i>d</i> _{Cu–N₃} (Å)	<i>d</i> _{Cu–C} (Å)	N ₁ –Cu–N ₂ (°)
R(H,H)	0,16	2,13(2,14)	2,03(2,00)	4,15(4,49)	1,88(1,88)	80,73(81,16)
R(NH₂,H)	0,12	2,16	2,04	4,26	1,89	79,74
R(NO₂,H)	0,14	2,12	2,05	4,22	1,89	80,03
R(CN,H)	0,11	2,17	2,02	4,31	1,88	79,97
R(Et,H)	0,12	2,20	1,99	4,32	1,88	81,33
R(H,NH₂)	0,07	2,13	2,01	4,39	1,88	80,72
R(H,NO₂)	0,07	2,08	2,07	4,20	1,88	80,36
R(NH₂,NH₂)	0,11	2,14	2,07	4,35	1,89	79,99

Dados cristalográficos entre parênteses.

Para a posição **P₁**, os valores de RMSD das estruturas **R(NH₂,H)**-**R(Et,H)**, quando comparadas com **R(H,H)**, são muito parecidos, mostrando então que há concordância entre as geometrias obtidas após otimização com o nível de teoria do DFT. O mesmo vale para a posição **P₂**, onde **R(H,NH₂)** e **R(H,NO₂)** apresentam valores idênticos. O maior valor de RMSD aqui reportado foi quando comparado **R(NO₂,H)** com **R(H,H)**, mostrando que os grupos nitro causam uma considerada desestabilização geométrica na estrutura.

O aumento no comprimento de ligação Cu–N₃, independente da natureza do grupo adicionado ao macrociclo (doador ou sacador de densidade eletrônica), sugere que o mesmo não participa em nenhum tipo de interação com o cobre(I). Além disso, a baixíssima variação do comprimento das ligações Cu–N₁ e Cu–N₂, bem como, a prevalência do comprimento de ligação Cu–C podem indicar que os grupos, quando adicionados em **P₁** ou **P₂**, não sejam

capazes de alterar as interações já existentes do centro metálico de cobre(I).

Posteriores cálculos de NCI na respectiva coordenada (x,y,z) do centro metálico, para todas as estruturas, confirmaram a suspeita. Conforme pode ser observado nas subfiguras da Figura 14, as regiões de densidade eletrônica ao redor do cobre(I) sofreram pouquíssima alteração com a adição dos grupos nas distintas posições, P_1 e P_2 . As maiores alterações são presentes nas estruturas **R(Et,H)** e **R(H,NO₂)**, onde, teve-se uma ligeira diminuição nas força das interações repulsivas entre o cobre(I) e o nitrogênio N₂, e, considerável diminuição nas interações atrativas de caráter forte entre o cobre(I) e o nitrogênio N₁, respectivamente.

Figura 14 – Representação 3D da densidade eletrônica ao redor do centro metálico de cobre(I) das estruturas **R(H,H)** à **R(NH₂,NH₂)**, respetivamente.

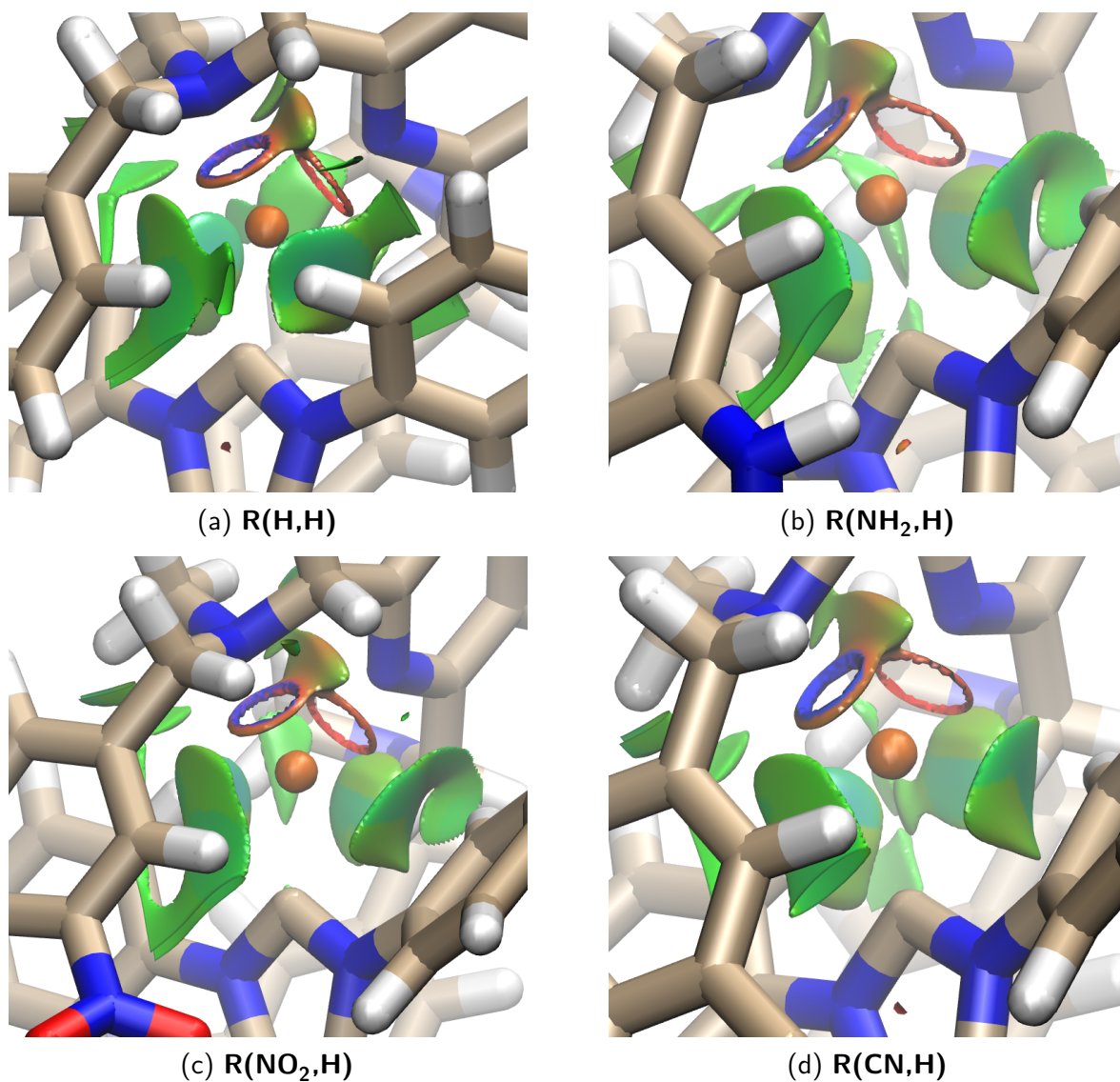
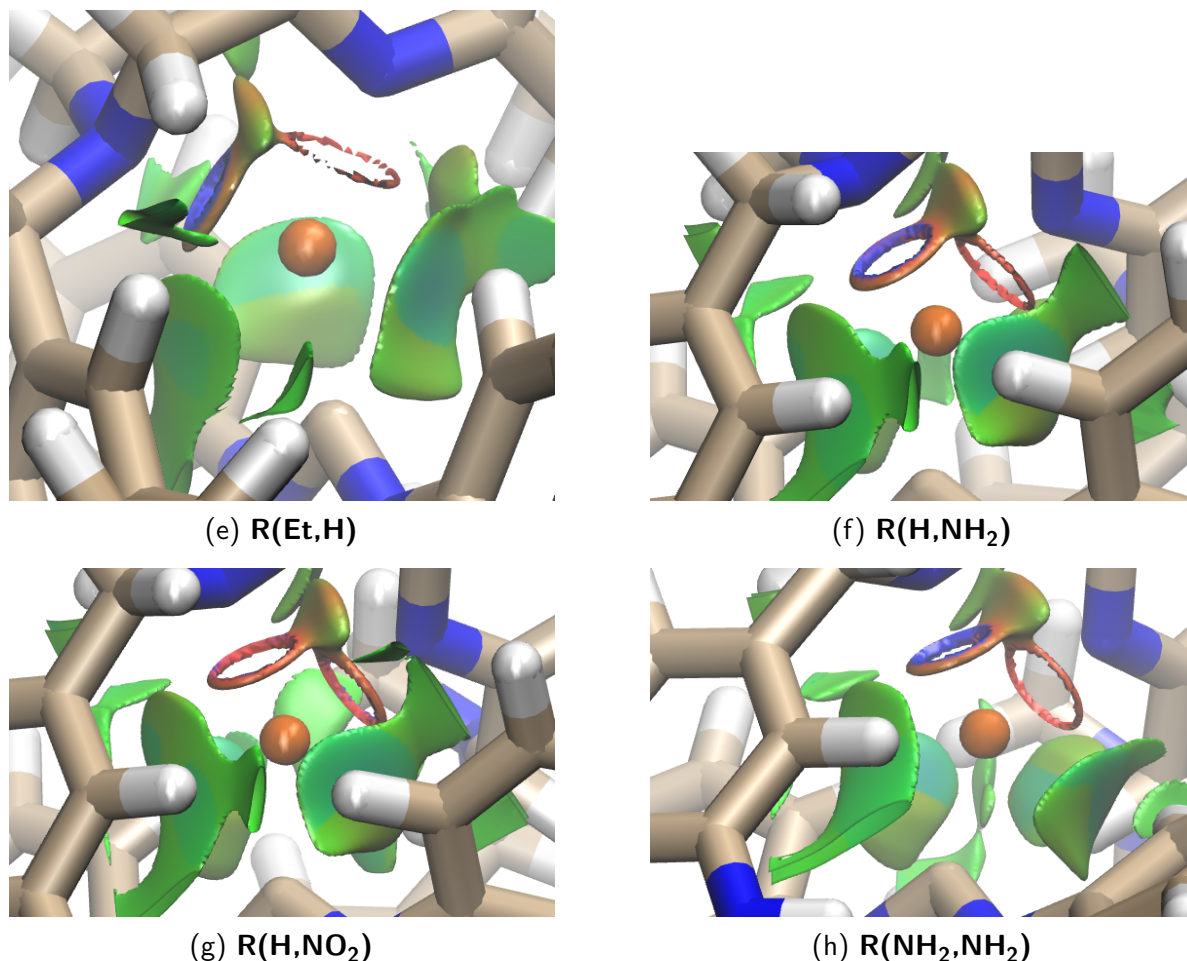


Figura 14 – Representação 3D da densidade eletrônica ao redor do centro metálico de cobre(I) das estruturas **R(H,H)** à **R(NO₂,NO₂)**, respectivamente.



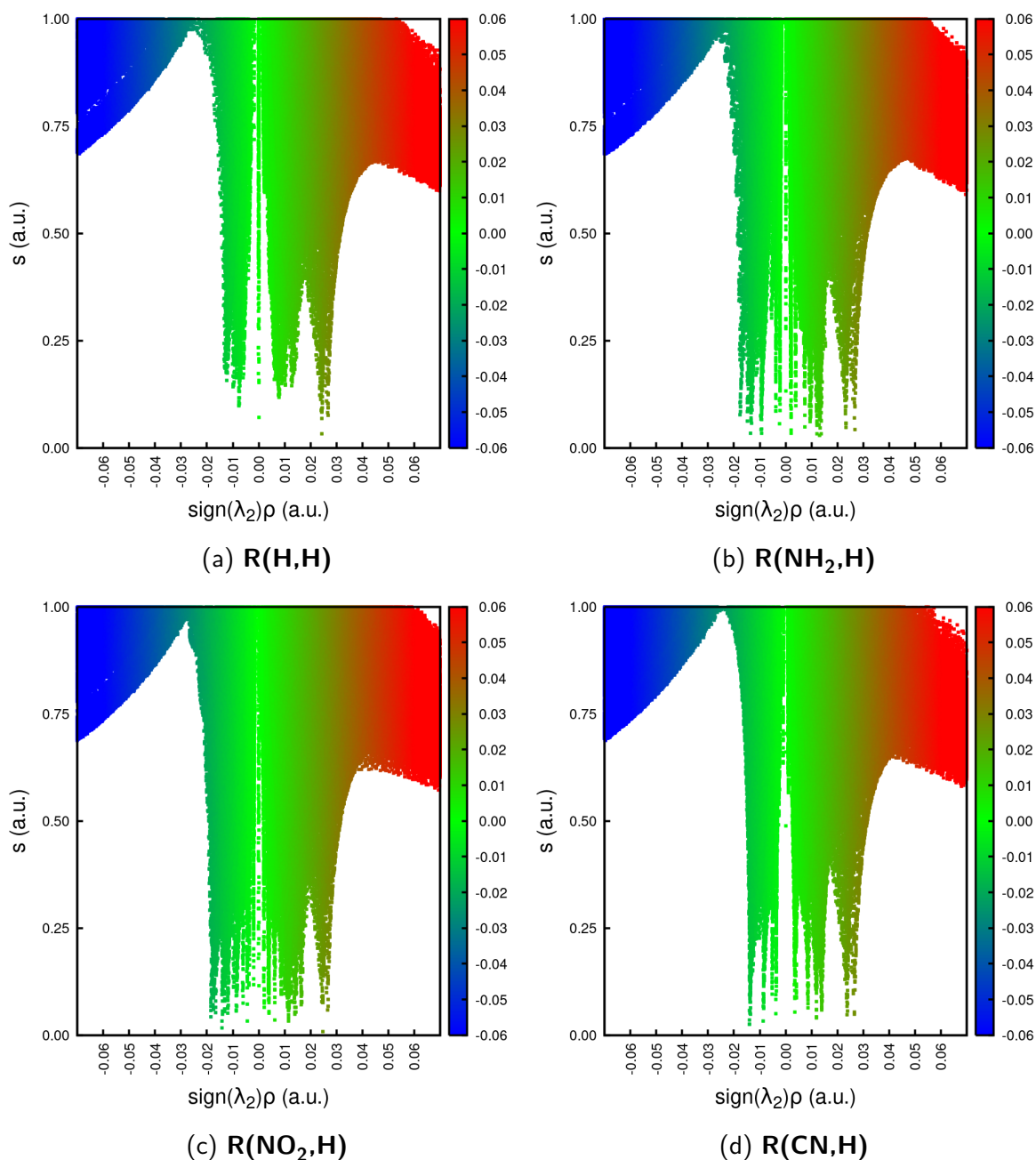
Fonte: O autor.

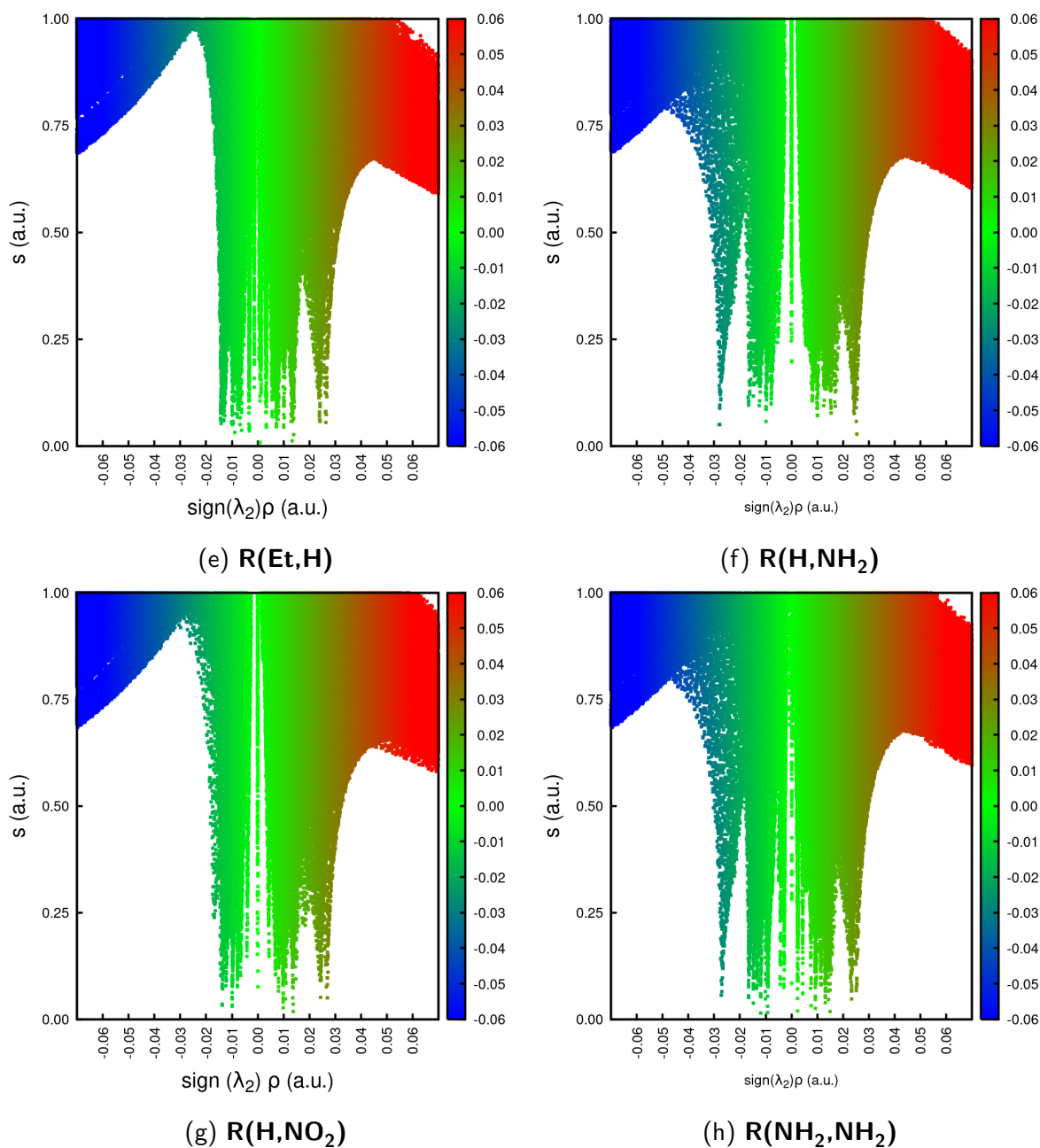
A diminuição na força das interações repulsivas de **R(Et,H)** pode ser observado pelo quase desaparecimento do toróide vermelho entre os átomos mencionados. Essa mudança é associada ao volume molecular e aos graus de liberdade de movimento que o ligante etil apresenta, assim, causando uma maior deformação geométrica na estrutura e, por sua vez, alterando a posição da bacia topológica ali existente — um comportamento comum dentro de análises topológicas. Já a diminuição nas interações atrativas de caráter forte entre o cobre(I) e o nitrogênio N₁, causada na estrutura **R(H,NO₂)**, é evidenciada pela ausência de coloração azul no centro do toróide entre os átomos mencionado. A causa dessa alteração é o caráter retirador de densidade eletrônica do grupo nitro, o que retira a concentração de elétrons ali existente e, desestabiliza a interação Cu–N₁; essa alteração foi relativamente pronunciada devido a proximidade do ligante ao nitrogênio N₁.

Os gráficos de NCI gerados para as estruturas **R(H,H)**-**R(NH₂,NH₂)** podem ser visualizados no Apêndice A, as estruturas não apresentaram uma variação significativa de interações quando comparadas com **R(H,H)**. Porém, quando analisados os gráficos de NCI gerados para

os macrociclos de forma isolada, é possível reparar a presença de novas interações. Os macrociclos de $R(NH_2,H)$, $R(NO_2,H)$ e $R(H,NH_2)$ apresentaram novas interações atrativas do tipo forte (região azul do gráfico) em relação à $R(H,H)$. Além disso, todos os macrociclos apresentaram novas interações de caráter fraco (região verde do gráfico) frente ao macrociclo de $R(H,H)$, conforme pode ser visualizado nas subfiguras da Figura 15.

Figura 15 – Gráfico ρ vs s para os macrociclos das estruturas $R(H,H)$ a $R(NH_2,NH_2)$.





Fonte: O autor.

Os macrociclos de $R(\text{NH}_2, \text{H})$ e $R(\text{NO}_2, \text{H})$ (Figura 15b, Figura 15c, respectivamente) tiveram uma discreta presença de novas interações atrativas do tipo forte em relação à $R(\text{H}, \text{H})$, podendo ser atestado isso pelo leve aumento da porção verde (que segue para o lado esquerdo) do gráfico. Já o macrociclo de $R(\text{NH}_2, \text{NH}_2)$ demonstrou grande presença das interações atrativas do tipo forte, isso pode ser observado pela presença de uma nova banda azul-esverdeada na porção esquerda do gráfico (Figura 15h).

Todas essas diferenças foram causadas por interações de hidrogênio; onde, em $R(\text{NH}_2, \text{H})$ essas interações acontecem entre os hidrogênios da amina presente em P_1 com os oxigênios da porção do macrociclo que lembra um éter-coroa. Já para $R(\text{NO}_2, \text{H})$, essas interações de hi-

drogênio acontecem entre os oxigênios do grupo nitro com os hidrogênios ligados aos carbonos, os quais, interligam a porção do macrociclo que lembra um éter-coroa. Para **R(NH₂,NH₂)**, essas interações acontecem em duas porções: a primeira sendo igual ao caso de **R(NH₂,H)**, ou seja, entre os hidrogênios da amina com os oxigênios da porção éter-coroa do macrociclo; a segunda oriunda dos próprios átomos que estão substituídos em **P₂**, sendo então entre os nitrogênios de uma amina com os hidrogênios da amina vizinha (e vice-versa).

As novas interações fracas, conforme previamente mencionadas, são oriundas dos grupos podendo movimentar/rotacionar e, se suficientemente pertos, interagir com outros átomos que estejam em torno da posição e do grupo substituído. É interessante notar que, para a posição de substituição **P₁**, a quantidade das novas interações presente é correlacionada ao tamanho do grupo que está sendo substituído em **P₁**. É observado essa correlação quando visto o crescimento da região verde dos gráficos expostos (Figura 15a até Figura 15e) e, percebe-se que o aumento segue a mesma ordem do crescimento de tamanho molecular dos grupos, sendo essa: CH₂CH₃ > NO₂ ≈ NH₂ > CN. Para a posição **P₂** não foi possível observar nenhum tipo de correlação.

Foram gerados os perfis de ELF para as estruturas **R(H,H)-R(Et,H)** e, os mesmos encontram-se presente no Apêndice B. Os resultados para o cálculo do CVB estão expostos na Tabela 4. E, a partir dos resultados da Tabela 4 e dos perfis de ELF presentes no Apêndice B, é possível reparar que a maior diferença existente está nos valores de valência do nitrogênio N₂, os valores para a região do carbeno e do cobre(I) permanecem praticamente inalterados.

Tabela 4 – Valores de CVB obtidos para as estruturas onde fez-se a substituição em **P₁**.

Estrutura	$\eta_{\text{Cu-N}_2}$	$\eta_{\text{C-Cu}}$	$\text{CVB}_{\text{Cu-N}_2}$
R(H,H)	0,1065	0,1443	0,0377
R(NH₂,H)	0,1035	0,1454	0,0419
R(NO₂,H)	0,1031	0,1452	0,0427
R(CN,H)	0,1042	0,1452	0,0409
R(Et,H)	0,1065	0,1479	0,0414

Fonte: O autor.

Devido ao fato do CVB ser principalmente usado como uma medida para a análise e classificação dos diferentes tipos de interação de hidrogênio (FUSTER, Franck; SILVI, Bernard, 2000; ALIKHANI; FUSTER; SILVI, 2005), nasce aqui então um comparativo entre as interações de hidrogênio e a conexão macrociclo/eixo.

Todos os valores obtidos para as estruturas são positivos, indicando que a interação macrociclo/eixo tem uma força semelhante as interações de hidrogênio de caráter fraco (ALIKHANI; FUSTER; SILVI, 2005; FUSTER, Franck; GRABOWSKI, 2011). Ainda, correlacionando numericamente os valores aqui obtidos com os valores reportados por Silvi e colabora-

dores em seus estudos, pode-se afirmar que a força da interação macrociclo/eixo em **R(H,H)** assemelha-se com as interações de hidrogênio fracas do tipo FH...CO, enquanto a força das interações macrociclo/eixo de **R(NH₂,H)** à **R(Et,H)** assemelham-se com as interações de hidrogênio fracas do tipo FH...SCO (FUSTER, Franck; SILVI, Bernard, 2000; ALIKHANI; FUSTER; SILVI, 2005; FUSTER, Franck; GRABOWSKI, 2011). Ademais, os resultados do CVB mostraram que a introdução dos diferentes grupos na posição **P₁** não é capaz de alterar significativamente a força da interação macrociclo/eixo, isso quando avaliado a interação Cu-N₂.

Os resultados de EDA para as estruturas **R(H,H)** até **R(NH₂,NH₂)** estão todos expressos na Tabela 5; sendo que o esquema de separação dos fragmentos foi feito considerando macrociclo/eixo, ou seja, o respectivo macrociclo representa um fragmento e, o respectivo eixo representa outro. Para as estruturas com substituição somente em **P₁** é possível notar que há concordância nos valores obtidos para grupos com o mesmo caráter (doador ou retirador de densidade eletrônica). Já para as estruturas com substituição em **P₂**, nota-se uma clara diferenciação nos valores, principalmente na energia de interação (ΔE_{int}).

Tabela 5 – Valores da análise de decomposição energética (EDA) das estruturas **R(H,H)** à **R(NH₂,NH₂)**, todos os valores são expressos em kcal/mol.

Estrutura	ΔE_{int}	ΔE_{Pauli}	ΔV_{elstat}	ΔE_{oi}	ΔE_{disp}	ΔE_{prep}
R(H,H)	-116,33	165,98	-147,40	-72,05	-62,86	10,92
R(NH₂,H)	-116,41	152,98	-140,94	-71,08	-57,37	8,97
R(NO₂,H)	-110,63	165,46	-146,35	-70,23	-59,52	23,84
R(CN,H)	-112,03	158,71	-141,06	-67,91	-61,77	4,14
R(Et,H)	-114,89	169,93	-149,30	-74,89	-60,64	12,17
R(H,NH₂)	-125,88	176,02	-155,99	-78,58	-67,33	10,73
R(H,NO₂)	-110,78	177,41	-142,53	-74,98	-70,69	12,55
R(NH₂,NH₂)	-121,14	158,14	-147,36	-74,04	-57,87	9,97

Fonte: O autor.

Considerando as estruturas com substituição em **P₁**, é possível observar que existe um favorecimento da energia de interação (ΔE_{int}) entre macrociclo e eixo quando são adicionados grupos doadores de densidade eletrônica (**R(NH₂,H)** e **R(Et,H)**), em contrapartida, as maiores desestabilizações da energia de interação (ΔE_{int}) são reportadas para adição de grupos retiradores de densidade eletrônica (**R(NO₂,H)** e **R(CN,H)**). Sendo assim, é possível acreditar que grupos doadores de densidade eletrônica estabilizem a conexão macrociclo/eixo, por estarem adicionando uma densidade eletrônica ao macrociclo que, por sua vez, favorece as interações dos nitrogênios N₁ e N₂ com o cobre(I). Em contraste, grupos retiradores de densidade eletrônica desestabilizem a conexão macrociclo/eixo, pois, estes deixam o macrociclo com uma menor densidade eletrônica, assim, desestabilizando as interações dos nitrogênios N₁ e N₂ com o cobre(I).

Ainda considerando as substituições em **P₁**, o maior valor reportado de ΔE_{Pauli} é oriundo da estrutura **R(Et,H)** e, está associado ao fato que esse substituinte apresenta o maior volume molecular e o maior grau de liberdade. Desse modo, o mesmo tem maior amplitude de movimento e acaba por apresentar uma maior repulsão para com a estrutura toda; o volumoso perfil da banda esverdeada do gráfico Figura 15e ilustra bem esse comportamento.

Por fim, a desestabilização macrociclo/eixo, a qual ocorre com a adição de grupos retiradores de densidade eletrônica, pode ser observada pelo valor de ΔE_{prep} obtido para **R(NO₂,H)**, sendo esse o maior de todos. Isso mostra que a estrutura precisa de uma elevada reorganização geométrica, com alto custo energético, para conseguir atingir uma configuração de geometria que seja considerada estável. O valor obtido para **R(CN,H)** não concorda com o exposto, pois, além do substituinte ser um grupo pequeno — o que exige menor reorganização geométrica — o mesmo também apresentou o menor valor de contribuição orbital (ΔE_{oi}) de todas as estruturas aqui reportadas, desse modo, não tendo uma interação tão representativa e explicando a discrepância observada.

Agora, considerando as estruturas com substituição em **P₂**, fica mais nítido a influência que grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica exercem na conexão macrociclo/eixo. Pode-se atestar isso pela diferença nos valores de ΔE_{int} e ΔV_{elstat} das estruturas **R(H,NH₂)** e **R(H,NO₂)** frente a **R(H,H)**. Para **R(H,NH₂)**, tem-se uma estabilização devido adição de densidade eletrônica ao macrociclo, o que melhora as interações dos nitrogênios N₁ e N₂ com o centro metálico; para **R(H,NO₂)** é observado o comportamento oposto, tendo então uma desestabilização causada pela retirada da densidade eletrônica do macrociclo, assim, dificultando as interações dos nitrogênios N₁ e N₂ com o cobre(I).

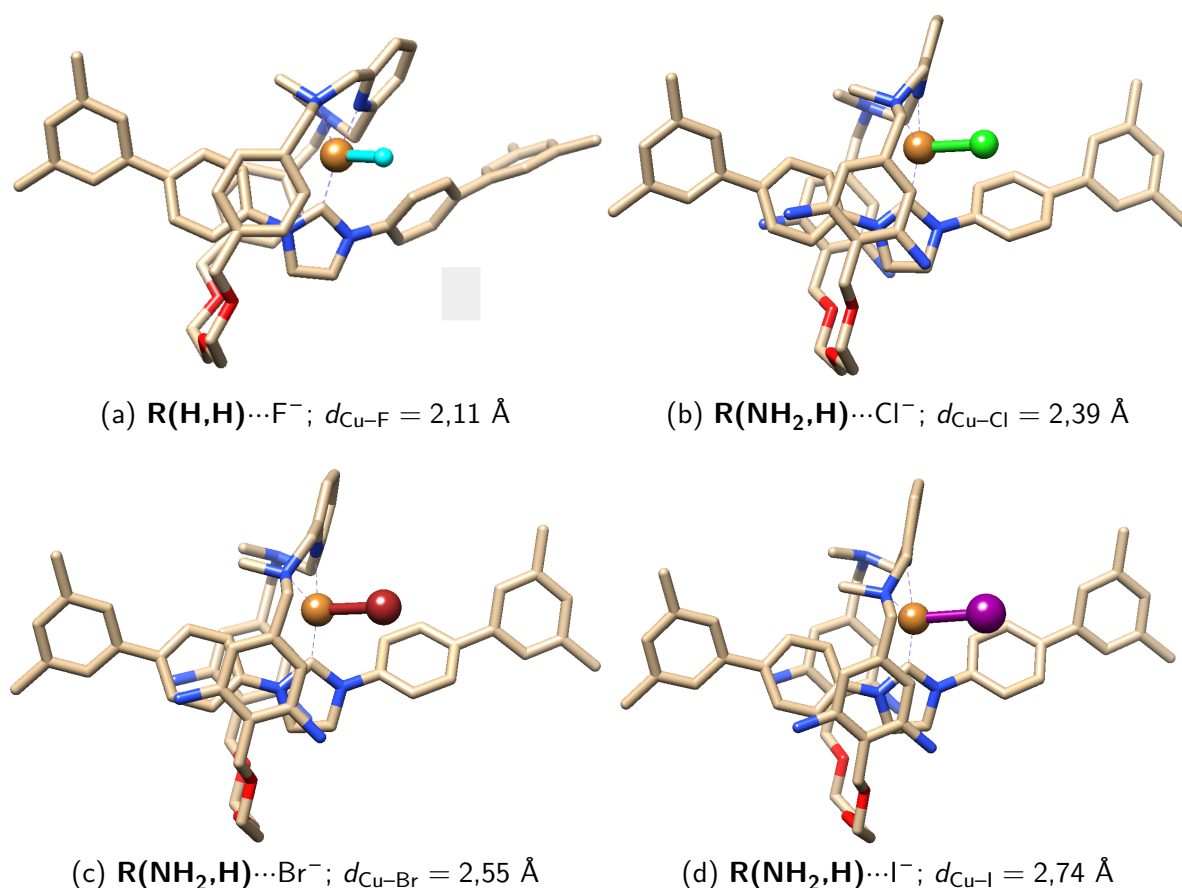
Além disso, os valores elevados e próximos obtidos para ΔE_{Pauli} e ΔE_{prep} das estruturas **R(H,NH₂)** e **R(H,NO₂)** comprovam que a posição **P₂** tem o potencial de ser muito mais desestabilizadora do que **P₁**, o que faz bastante sentido quando considerado a distância que essa posição apresenta da conexão macrociclo/eixo.

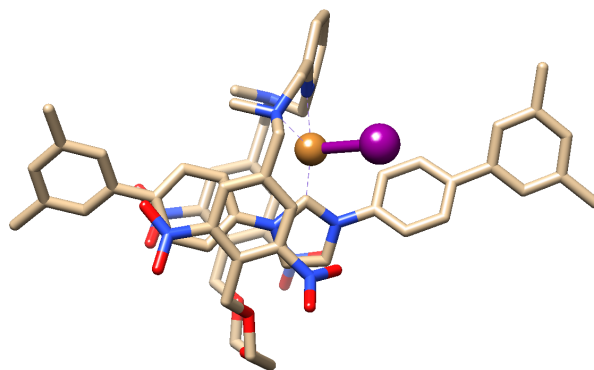
Quanto a estrutura **R(NH₂,NH₂)**, é possível perceber uma tendência no valor de energia de interação (ΔE_{int}) quando é comparado a mesma com as outras estruturas que são substituídas com grupos doadores de densidade eletrônica (**R(NH₂,H)**, **R(Et,H)** e **R(H,NH₂)**), porém, dado a falta dos dados de sua análoga (**R(NO₂,NO₂)**), é extremamente difícil discutir, comparar e concluir precisamente algo sobre.

5.2 Análise da Captação Aniônica pelas Estruturas

Durante todos os cálculos aqui realizados com os haletos e suas respectivas estruturas, notou-se a aproximação dos haletos do centro metálico de cobre(I), porém, apenas em alguns dos sistemas esses haletos aproximaram-se efetivamente, dando a ideia da criação de uma ligação Cu-X (onde $X = F^-$, Cl^- , Br^- ou I^-). Esses sistemas, onde acredita-se que houve interação direta do tipo Cu-X, são todos representados na Figura 16; sendo que, o comprimento da ligação Cu-X é expressado, em Angstroms, na legenda de cada subfigura específica.

Figura 16 – Ilustração 3D dos sistemas onde aconteceu a captação dos haletos na forma Cu-X. Os hidrogênios de todos os casos foram omitidos para facilitar visualização e, o esquema de cores utilizado é: C=bege; N=azul escuro; O=vermelho, F=ciano; Cl=verde; Br=vermelho; I=roxo



(e) $\mathbf{R(NO_2,H)} \cdots \mathbf{I^-}$; $d_{\text{Cu-I}} = 2,74 \text{ \AA}$

Os comprimentos Cu–X aqui obtidos e reportados foram muito elevados, indicando então que essas interações não sejam estabilizadoras. O menor valor para o comprimento de interação Cu–X foi para $\mathbf{R(H,H)} \cdots \mathbf{F^-}$, sendo esse de 2,11 Å; um valor 0,37 Å maior quando comparado com os dados disponíveis na literatura (HUBER; HERZBERG, 1979; LOVAS, 2002; LINSTROM, 1997). Ademais, é importante ressaltar que os valores para o comprimento de interação Cu–X seguem o esperado, onde, tem-se um aumento da distância de interação quando o haleto é alterado de fluoreto ($\mathbf{F^-}$) até iodeto ($\mathbf{I^-}$); isso acontece pois o número de elétrons, bem como o raio atômico, está gradativamente aumentando.

Para os sistemas onde não ocorreu interação direta do tipo Cu–X (onde $\mathbf{X} = \mathbf{F^-}$, $\mathbf{Cl^-}$, $\mathbf{Br^-}$ ou $\mathbf{I^-}$) foi testado se a captação dos haletos poderia ocorrer por outra parte da estrutura que não próximo do centro metálico de cobre(I). Em todos os casos comprovou-se que essa captação não era possível, criando então a ideia de que o responsável pela captação dos ânions seria o cobre(I), ou, a densidade de carga presente ao redor do mesmo.

Sendo assim, cálculos de EDA de todos os sistemas aqui estudados foram realizados, sendo que, a divisão dos fragmentos para o cálculo foi baseada em estrutura ($\mathbf{R(H,H)}$, $\mathbf{R(NH_2,H)}$, $\mathbf{R(NO_2,H)}$) e haletos ($\mathbf{F^-}$, $\mathbf{Cl^-}$, $\mathbf{Br^-}$, $\mathbf{I^-}$). Os resultados estão expressos na Tabela 6. Denota-se aqui que o esquema de fragmentação é baseado em estrutura e haleto, desse modo, tendo a estrutura como um fragmento e o respectivo haleto analisado como outro fragmento, além disso, os resultados para $\mathbf{R(NO_2,H)} \cdots \mathbf{Cl^-}$ e $\mathbf{R(NO_2,H)} \cdots \mathbf{Br^-}$ não estão presentes na tabela pois ambas as estruturas, na presença dos haletos, não apresentaram resultados de convergência geométrica e frequências vibracionais satisfatórios até o momento, portanto, não serão discutidos e nem comparados.

Tabela 6 – Valores da análise de decomposição energética (EDA) das estruturas **R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)** para os haletos estudados. Todos os valores expressos em kcal/mol.

Estrutura	ΔE_{int}	ΔE_{Pauli}	ΔV_{elstat}	ΔE_{oi}	ΔE_{disp}	ΔE_{prep}	BDE
R(H,H)... F ⁻	-118,96	84,68	-130,06	-69,56	-3,12	7,53	111,43
R(H,H)... Cl ⁻	-85,71	37,96	-81,51	-35,35	-6,82	1,94	83,77
R(H,H)... Br ⁻	-81,03	35,82	-78,25	-30,40	-8,19	2,01	79,02
R(H,H)... I ⁻	-77,45	35,28	-74,77	-27,65	-10,30	1,88	75,57
R(NH₂,H)... F ⁻	-109,02	70,74	-104,81	-72,13	-3,02	4,96	104,06
R(NH₂,H)... Cl ⁻	-95,89	85,87	-121,64	-50,09	-10,03	8,78	87,11
R(NH₂,H)... Br ⁻	-91,06	85,49	-120,01	-43,93	-12,61	8,78	82,28
R(NH₂,H)... I ⁻	-89,04	88,29	-119,74	-41,25	-16,34	9,91	79,13
R(NO₂,H)... F ⁻	-118,62	78,39	-116,07	-77,84	-3,09	31,44	87,18
R(NO₂,H)... Cl ⁻	-	-	-	-	-	-	-
R(NO₂,H)... Br ⁻	-	-	-	-	-	-	-
R(NO₂,H)... I ⁻	-98,08	94,09	-129,43	-45,86	-16,88	28,67	69,42

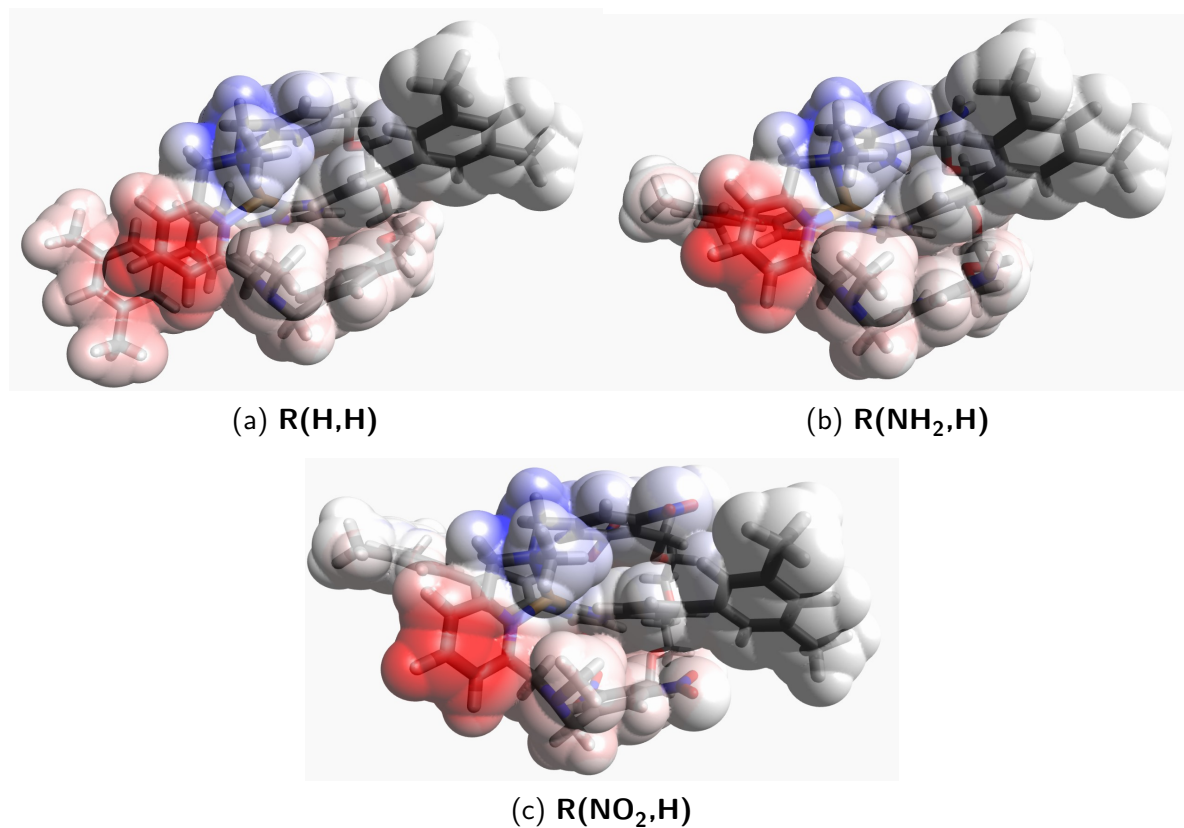
Fonte: O autor.

Todos as estruturas que conseguiram captar os haletos na forma de uma interação do tipo Cu–X apresentaram altos valores para a contribuição eletrostática, assim, inferindo que a captação desses haletos acontece majoritariamente por fatores eletrostáticos. Também, quando comparado **R(NH₂,H)** com as duas outras estruturas, **R(H,H)** e **R(NO₂,H)**, percebe-se que **R(NH₂,H)** não tem uma energia de interação (ΔE_{int}) tão pronunciada com o ânion fluoreto. Essa diferença está relacionada ao fluoreto ter ficado preso na periferia da estrutura por, possivelmente, interações de hidrogênio — não podendo confirmar essa suspeita sem nenhum tipo de análise feita.

A estrutura **R(NO₂,H)** apresentou o maior valor de ΔE_{prep} e ΔE_{Pauli} quando comparado com as demais estruturas. Isso é oriundo da substituição com o grupo nitro alterar drasticamente a disposição espacial macrociclo/eixo; tendo mudanças geométricas que fazem os substituintes nitro ficarem direcionados (apontados) para a parte interna da estrutura, assim, desestabilizando a estrutura e a interação com os haletos em questão.

Considerando o diferente caráter dos substituintes que foram testados, e, sabendo dos elevados valores para as contribuições eletrostáticas (ΔV_{elstat}), foi feito então mapas de potencial eletrostático (MEPs) das estruturas **R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)**, visando compreender o efeito dos substituintes na captação desses haletos. Os resultados dos MEPs são expressos nas subfiguras da Figura 17.

Figura 17 – Mapas de Potencial Eletrostático obtidos para as estruturas **R(H,H)**, **R(NH₂,H)** e **R(NO₂,H)**. Onde, a coloração azul representa a densidade de carga positiva (δ^+) e, a coloração vermelha representa a densidade de carga negativa (δ^-).



Fonte: O autor.

É notável a presença de densidade de carga positiva na região do centro metálico de cobre(I), sendo que essa densidade de carga permaneceu praticamente inalterada com a adição dos grupos com distinto carácter (doador vs retirador de densidade eletrônica). Essa prevalência da densidade de carga na região do cobre(I) está associada à distância que a posição **P₁** apresenta do cobre(I).

6 CONCLUSÕES

Através da introdução dos diferentes grupos, em distintas posições da MMI, foi possível contribuir para o *design* racional de novas estruturas, entender as características intrínsecas dessas estruturas, e, ainda, comparar as diferenças existentes.

Foi mostrado que grupos com caráter doador de densidade eletrônica são capazes de estabilizar a conexão macrociclo/eixo, devido a estarem aumentando a densidade eletrônica do macrociclo e estabilizando as interações do centro metálico de cobre(I) com os nitrogênios N_1 e N_2 . Em contrapartida, foi atestado que grupos com caráter retirador de densidade eletrônica são capazes de desestabilizar a conexão macrociclo/eixo, sendo que essa desestabilização ocorre por estarmos deixando o macrociclo deficiente de densidade eletrônica que, por sua vez, enfraquece as interações do cobre(I) com os nitrogênios N_1 e N_2 .

Atestou-se que as substituições em posição P_2 , quando comparadas com as substituições em posição P_1 , são muito mais importantes por apresentarem maior capacidade de alterar a conexão macrociclo/eixo. Tendo que essa capacidade de alteração é relacionada com a distância que ambas as posições apresentam da conexão macrociclo/eixo, sendo a posição P_2 a mais próxima.

Elucidou-se como a captação de haletos ocorre nas estruturas propostas. Mostrando que a captação dos haletos ocorre na região do centro metálico de cobre(I) e, que essa captação ocorre majoritariamente por fatores de contribuição eletrostática. Contudo, através do mapeamento das regiões das moléculas, constatou-se que a introdução dos grupos com diferentes naturezas, quando feitos em posição P_1 , não é capaz de alterar o perfil eletrostático das estruturas.

Portanto, à luz de métodos *in silico*, entendeu-se os efeitos eletrônicos e estruturais de 8 moléculas mecanicamente interligadas e, como esses efeitos afetam a captação dos haletos aqui propostos. Sendo assim, elucidando não só características que possam melhorar a conexão macrociclo/eixo da estrutura, bem como, características que possam ser moduladas para o reconhecimento e captação dos haletos (tal qual o aumento do perfil eletrostático da estrutura).

REFERÊNCIAS

- ABE, Yoko; OKAMURA, Hisashi; NAKAZONO, Kazuko; KOYAMA, Yasuhito; UCHIDA, Satoshi; TAKATA, Toshikazu. Thermoresponsive shuttling of rotaxane containing trichloroacetate ion. **Organic letters**, ACS Publications, v. 14, n. 16, p. 4122–4125, 2012.
- ADF2013, SCM. **Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands**. [S.l.: s.n.], 2012.
- ALIKHANI, ME; FUSTER, F; SILVI, B. What can tell the topological analysis of ELF on hydrogen bonding? **Structural Chemistry**, Springer, v. 16, p. 203–210, 2005.
- BAGGI, Giorgio; LOEB, Stephen J. Rotationally Active Ligands: Dialing-Up the Co-conformations of a [2] Rotaxane for Metal Ion Binding. **Angewandte Chemie**, Wiley Online Library, v. 128, n. 40, p. 12721–12725, 2016.
- BAK, Krzysztof M.; PORFYRAKIS, Kyriakos; DAVIS, Jason J.; BEER, Paul D. Exploiting the mechanical bond for molecular recognition and sensing of charged species. **Materials Chemistry Frontiers**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 4, n. 4, p. 1052–1073, 2020.
- BALABAN, AT. Systematization of types of triple bond. **Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science**, Springer, v. 9, n. 12, p. 2099–2100, 1960.
- BANNWARTH, Christoph; EHLERT, Sebastian; GRIMME, Stefan. 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**, American Chemical Society (ACS), v. 15, n. 3, p. 1652–1671, fev. 2019.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, American Physical Society (APS), v. 38, n. 6, p. 3098–3100, set. 1988.
- BRUNS, Carson J.; STODDART, J. Fraser. **The Nature of the Mechanical Bond**. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc., out. 2016.

BUSSCHAERT, Nathalie; CALTAGIRONE, Claudia; VAN ROSSOM, Wim; GALE, Philip A. Applications of supramolecular anion recognition. **Chemical reviews**, ACS Publications, v. 115, n. 15, p. 8038–8155, 2015.

CABALLERO, Antonio; ZAPATA, Fabiola; BEER, Paul D. Interlocked host molecules for anion recognition and sensing. **Coordination Chemistry Reviews**, Elsevier, v. 257, n. 17-18, p. 2434–2455, 2013.

CALDEWEYHER, Eike; BANNWARTH, Christoph; GRIMME, Stefan. Extension of the D3 dispersion coefficient model. **The Journal of Chemical Physics**, AIP Publishing, v. 147, n. 3, p. 034112, jul. 2017.

CALDEWEYHER, Eike; EHLERT, Sebastian; HANSEN, Andreas; NEUGEBAUER, Hagen; SPICHER, Sebastian; BANNWARTH, Christoph; GRIMME, Stefan. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. **The Journal of Chemical Physics**, AIP Publishing, v. 150, n. 15, p. 154122, abr. 2019.

CIRULLI, Martina; KAUR, Amanpreet; LEWIS, James EM; ZHANG, Zhihui; KITCHEN, Jonathan A; GOLDUP, Stephen M; ROESSLER, Maxie M. Rotaxane-based transition metal complexes: effect of the mechanical bond on structure and electronic properties. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 141, n. 2, p. 879–889, 2018.

CONTRERAS-GARCÍA, Julia; JOHNSON, Erin R; KEINAN, Shahar; CHAUDRET, Robin; PIQUEMAL, Jean-Philip; BERATAN, David N; YANG, Weitao. NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. **Journal of chemical theory and computation**, ACS Publications, v. 7, n. 3, p. 625–632, 2011.

COTTON, F Albert; MURILLO, Carlos A; WALTON, Richard A. **Multiple bonds between metal atoms**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2005.

COTTON, F. A.; HARRIS, C. B. The Crystal and Molecular Structure of Dipotassium Octachlorodirhenate(III) Dihydrate, $K_2[ReCl_8] \cdot 2H_2O$. **Inorganic Chemistry**, American Chemical Society (ACS), v. 4, n. 3, p. 330–333, mar. 1965.

DIETRICH-BUCHECKER, Christiane O; SAUVAGE, Jean-Pierre. A synthetic molecular trefoil knot. **Angewandte Chemie International Edition in English**, Wiley Online Library, v. 28, n. 2, p. 189–192, 1989.

DOCKER, Andrew; TSE, Yuen Cheong; TAY, Hui Min; TAYLOR, Andrew J; ZHANG, Zongyao; BEER, Paul D. Anti-Hofmeister Anion Selectivity via a Mechanical Bond Effect in Neutral Halogen-Bonding [2] Rotaxanes. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 61, n. 50, e202214523, 2022.

EVANS, Nicholas H; SERPELL, Christopher J; BEER, Paul D. A [2] catenane displaying pirouetting motion triggered by debenzylation and locked by chloride anion recognition. **Chemistry—A European Journal**, Wiley Online Library, v. 17, n. 28, p. 7734–7738, 2011.

EVANS, Nicholas H.; SERPELL, Christopher J.; BEER, Paul D. A meta-xylenediamide macrocycle containing rotaxane anion host system constructed by a new synthetic clipping methodology. **New Journal of Chemistry**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 35, n. 10, p. 2047, 2011. ISSN 1369-9261.

FEILCHENFELD, Hans. A relation between the lengths of single, double and triple bonds. **The Journal of Physical Chemistry**, ACS Publications, v. 63, n. 8, p. 1346–1346, 1959.

FERINGA, Ben L. The art of building small: From molecular switches to motors (Nobel lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 56, n. 37, p. 11060–11078, 2017.

FRENKING, Gernot; BICKELHAUPT, F. Matthias. The EDA Perspective of Chemical Bonding. *In*: THE Chemical Bond. [S.l.]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, mai. 2014. P. 121–157.

FUENTEALBA, Patricio; CHAMORRO, E; SANTOS, Juan C. Understanding and using the electron localization function. *In*: THEORETICAL and Computational Chemistry. [S.l.]: Elsevier, 2007. v. 19. P. 57–85.

FUJITA, Yoshihiko; KIMURA, Masahiko; SATO, Hiroki; TAKATA, Toshikazu; ONO, Nobufumi; NISHIO, Kazuto. Characterization of the cytotoxic activity of [2] rotaxane (TRO-A0001), a novel supramolecular compound, in cancer cells. **Archives of pharmacal research**, Springer, v. 39, p. 825–832, 2016.

FUSTER, Franck; GRABOWSKI, Sławomir J. Intramolecular hydrogen bonds: the QTAIM and ELF characteristics. **The Journal of Physical Chemistry A**, ACS Publications, v. 115, n. 35, p. 10078–10086, 2011.

FUSTER, Franck; SILVI, Bernard. Does the topological approach characterize the hydrogen bond? **Theoretical Chemistry Accounts**, Springer, v. 104, p. 13–21, 2000.

GERRATT, Joseph; COOPER, DL; KARADAKOV, PB a; RAIMONDI, M. Modern valence bond theory. **Chemical Society Reviews**, The Royal Society of Chemistry, v. 26, n. 2, p. 87–100, 1997.

HALL, George G. The Lennard-Jones paper of 1929 and the foundations of molecular orbital theory. *In*: **ADVANCES in quantum chemistry**. [S.l.]: Elsevier, 1991. v. 22. P. 1–6.

HARA, Kazuki; BEPPU, Tatsuya; KIMURA, Masahiko; FUJITA, Yoshihiko; TAKATA, Toshikazu; NISHIO, Kazuto; ONO, Nobufumi. Influence of novel supramolecular substance, [2] rotaxane, on the caspase signaling pathway in melanoma and colon cancer cells in vitro. **Journal of pharmacological sciences**, Elsevier, v. 122, n. 2, p. 153–157, 2013.

HIBERTY, Philippe C; SHAIK, Sason. A survey of recent developments in ab initio valence bond theory. **Journal of Computational Chemistry**, Wiley Online Library, v. 28, n. 1, p. 137–151, 2007.

HIRATANI, Kazuhisa; KANEYAMA, Maiko; NAGAWA, Yoshinobu; KOYAMA, Emiko; KANESATO, Masatoshi. Synthesis of [1] rotaxane via covalent bond formation and its unique fluorescent response by energy transfer in the presence of lithium ion. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 126, n. 42, p. 13568–13569, 2004.

HOEKMAN, Steven; KITCHING, Matthew O; LEIGH, David A; PAPMEYER, Marcus; ROKE, Diederik. Goldberg active template synthesis of a [2] rotaxane ligand for asymmetric transition-metal catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 137, n. 24, p. 7656–7659, 2015.

HOPFFGARTEN, Moritz von; FRENKING, Gernot. Energy decomposition analysis. **WIREs Computational Molecular Science**, Wiley, v. 2, n. 1, p. 43–62, jun. 2011.

HSUEH, Fang-Che; TSAI, Chi-You; LAI, Chien-Chen; LIU, Yi-Hung; PENG, Shie-Ming; CHIU, Sheng-Hsien. Interlocking increases the persistence of N-heterocyclic carbenes in solution. **Chemical Communications**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 56, n. 35, p. 4773–4776, 2020.

HSUEH, Fang-Che; TSAI, Chi-You; LAI, Chien-Chen; LIU, Yi-Hung; PENG, Shie-Ming; CHIU, Sheng-Hsien. N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Rotaxanes Mediate Sequential Click

Ligations with All Reagents Premixed. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley, v. 59, n. 28, p. 11278–11282, mai. 2020.

HUBER, K. P.; HERZBERG, G. **Molecular Spectra and Molecular Structure**. [S.l.]: Springer US, 1979. ISBN 9781475709612.

IKEDA, Taichi; STODDART, James Fraser. Electrochromic materials using mechanically interlocked molecules. **Science and Technology of Advanced Materials**, Taylor & Francis, 2008.

JEONG, Myeongsu; PARK, Jiyeon; KWON, Sunbum. Molecular switches and motors powered by orthogonal stimuli. **European Journal of Organic Chemistry**, Wiley Online Library, v. 2020, n. 47, p. 7254–7283, 2020.

KEAVENEY, Claire M; LEIGH, David A. Shuttling through anion recognition. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 43, n. 10, p. 1222–1224, 2004.

KILAH, Nathan L; WISE, Matthew D; SERPELL, Christopher J; THOMPSON, Amber L; WHITE, Nicholas G; CHRISTENSEN, Kirsten E; BEER, Paul D. Enhancement of anion recognition exhibited by a halogen-bonding rotaxane host system. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 132, n. 34, p. 11893–11895, 2010.

KIMURA, M; MAKIO, K; HARA, K; HIRUMA, W; FUJITA, Y; TAKATA, T; NISHIO, K; ONO, N. A Supramolecular Substance,[2] Rotaxane, Induces Apoptosis in Human Molt-3 Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. **Drug Research**, © Georg Thieme Verlag KG, p. 614–616, 2014.

KREUZER, Kenneth N.; COZZARELLI, Nicholas R. Formation and resolution of DNA catenanes by DNA gyrase. **Cell**, Elsevier BV, v. 20, n. 1, p. 245–254, mai. 1980.

KUTZELNIGG, Werner. The physical mechanism of the chemical bond. **Angewandte Chemie International Edition in English**, Wiley Online Library, v. 12, n. 7, p. 546–562, 1973.

LANGTON, Matthew J; BEER, Paul D. Rotaxane and catenane host structures for sensing charged guest species. **Accounts of chemical research**, ACS Publications, v. 47, n. 7, p. 1935–1949, 2014.

LANKSHEAR, Michael D; BEER, Paul D. Interweaving anion templation. **Accounts of chemical research**, ACS Publications, v. 40, n. 8, p. 657–668, 2007.

LAPLAZA, Rubén; PECCATI, Francesca; A. BOTO, Roberto; QUAN, Chaoyu; CARBONE, Alessandra; PIQUEMAL, Jean-Philip; MADAY, Yvon; CONTRERAS-GARCÍA, Julia. NCIPLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Wiley Online Library, v. 11, n. 2, e1497, 2021.

LEWIS, Gilbert N. The atom and the molecule. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 38, n. 4, p. 762–785, 1916.

LIM, Jason YC; MARQUES, Igor; FÉLIX, Vítor; BEER, Paul D. A Chiral Halogen-Bonding [3] Rotaxane for the Recognition and Sensing of Biologically Relevant Dicarboxylate Anions. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 57, n. 2, p. 584–588, 2018.

LINSTROM, Peter. **NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database 69**. en. [S./]: National Institute of Standards e Technology, 1997. Disponível em: <http://webbook.nist.gov/chemistry/>.

LIU, Jing-Xin; CHEN, Kai; REDSHAW, Carl. Stimuli-responsive mechanically interlocked molecules constructed from cucurbit [n] uril homologues and derivatives. **Chemical Society Reviews**, Royal Society of Chemistry, 2023.

LOVAS, Frank. **Diatomic Spectral Database, NIST Standard Reference Database 114**. en. [S./]: National Institute of Standards e Technology, 2002. Disponível em: <http://www.nist.gov/pml/data/msd-di/index.cfm>.

LU, Tian; CHEN, Feiwu. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of computational chemistry**, Wiley Online Library, v. 33, n. 5, p. 580–592, 2012.

MARTINEZ-CUEZVA, Alberto; SAURA-SANMARTIN, Adrian; ALAJARIN, Mateo; BERNA, Jose. Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis. **ACS Catalysis**, American Chemical Society (ACS), v. 10, n. 14, p. 7719–7733, jun. 2020.

MITRA, Raja; ZHU, Hui; GRIMME, Stefan; NIEMEYER, Jochen. Functional mechanically interlocked molecules: asymmetric organocatalysis with a catenated bifunctional Brønsted

acid. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 56, n. 38, p. 11456–11459, 2017.

MOLINA, Pedro; ZAPATA, Fabiola; CABALLERO, Antonio. Anion recognition strategies based on combined noncovalent interactions. **Chemical Reviews**, ACS Publications, v. 117, n. 15, p. 9907–9972, 2017.

MOORE, Tom Sidney; WINMILL, Thomas Field. CLXXVII.—The state of amines in aqueous solution. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, Royal Society of Chemistry, v. 101, p. 1635–1676, 1912.

MULLIKEN, Robert S. Chemical bonding. **Annual Review of Physical Chemistry**, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 29, n. 1, p. 1–31, 1978.

MULLIKEN, Robert S. Spectroscopy, Molecular Orbitals, and Chemical Bonding. **Science**, American Association for the Advancement of Science (AAAS), v. 157, n. 3784, p. 13–24, jul. 1967.

NAKATANI, Yuji; FURUSHO, Yoshio; YASHIMA, Eiji. Amidinium carboxylate salt bridges as a recognition motif for mechanically interlocked molecules: synthesis of an optically active [2] catenane and control of its structure. **Angewandte Chemie**, v. 32, n. 122, p. 5595–5599, 2010.

NEESE, Frank. An improvement of the resolution of the identity approximation for the formation of the Coulomb matrix. **Journal of computational chemistry**, Wiley Online Library, v. 24, n. 14, p. 1740–1747, 2003.

NEESE, Frank. Software update: The ORCA program system—Version 5.0. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Wiley Online Library, v. 12, n. 5, e1606, 2022.

NEESE, Frank; WENNMOHS, Frank; BECKER, Ute; RIPLINGER, Christoph. The ORCA quantum chemistry program package. **The Journal of Chemical Physics**, AIP Publishing, v. 152, n. 22, p. 224108, jun. 2020.

NEESE, Frank; WENNMOHS, Frank; HANSEN, Andreas; BECKER, Ute. Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A ‘chain-of-spheres’

algorithm for the Hartree–Fock exchange. **Chemical Physics**, Elsevier, v. 356, n. 1-3, p. 98–109, 2009.

PAULING, Linus. **The Nature of the Chemical Bond: A Brief Introduction to Modern Structural Chemistry**. [S.l.]: Cornell University Press, jan. 1939. (The George Fisher Baker Non-Resident Lectureship in Chemistry at Cornell University).

PERDEW, John P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, American Physical Society (APS), v. 33, n. 12, p. 8822–8824, jun. 1986.

PEREIRA ORENHA, Renato; FURTADO, Saulo Samuel Pereira; MUÑOZ–CASTRO, Alvaro; PIOTROWSKI, Maurício Jeomar; CARAMORI, Giovanni Finoto; PARREIRA, Renato Luis Tame. Tuning Mechanically Interlocked Molecules to Recognize Anions and Cations: A Computational Study. **Chemistry–A European Journal**, Wiley Online Library, e202203905, 2023.

PHILLIPS, JC. Ionicity of the chemical bond in crystals. **Reviews of modern physics**, APS, v. 42, n. 3, p. 317, 1970.

PIMENTEL, George C; MCCLELLAN, AL. Hydrogen bonding. **Annual Review of Physical Chemistry**, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 22, n. 1, p. 347–385, 1971.

RETEGAN, Marius. **MEP**. [S.l.]: GitHub, 2023.
<https://gist.github.com/mretegan/5501553>.

RIEBE, Jan; NIEMEYER, Jochen. Mechanically Interlocked Molecules for Biomedical Applications. **European Journal of Organic Chemistry**, Wiley, v. 2021, n. 37, p. 5106–5116, ago. 2021.

ROBERTSON, John Monteath; WOODWARD, Ida. X-ray analysis of the dibenzyl series V-Tolane and the triple bond. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A-Mathematical and Physical Sciences**, The Royal Society London, v. 164, n. 918, p. 436–446, 1938.

RUEDENBERG, Klaus. The physical nature of the chemical bond. **Reviews of Modern Physics**, APS, v. 34, n. 2, p. 326, 1962.

SAMBROOK, Mark R; BEER, Paul D; WISNER, James A; PAUL, Rowena L; COWLEY, Andrew R. Anion-templated assembly of a [2] catenane. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 126, n. 47, p. 15364–15365, 2004.

SAURA-SANMARTIN, Adrian; MARTINEZ-CUEZVA, Alberto; ALAJARIN, Mateo; BERNA, Jose. The Role of Mechanically Interlocked Molecules in Catalysis. **Supramolecular Nanotechnology: Advanced Design of Self-Assembled Functional Materials**, Wiley Online Library, v. 2, p. 515–537, 2023.

SAVIN, Andreas; NESPER, Reinhard; WENGERT, Steffen; FÄSSLER, Thomas F. ELF: The electron localization function. **Angewandte Chemie International Edition in English**, Wiley Online Library, v. 36, n. 17, p. 1808–1832, 1997.

SCHILL, Gottfried; ZOLLENKOPF, Hubertus. Rotaxan-Verbindungen, I1. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, Wiley Online Library, v. 721, n. 1, p. 53–74, 1969.

SCHRÖDER, Hendrik V.; SCHALLEY, Christoph A. Electrochemically switchable rotaxanes: recent strides in new directions. **Chemical Science**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 10, n. 42, p. 9626–9639, 2019.

SLUYSMANS, Damien; STODDART, J. Fraser. The Burgeoning of Mechanically Interlocked Molecules in Chemistry. **Trends in Chemistry**, Elsevier BV, v. 1, n. 2, p. 185–197, mai. 2019.

SPENCE, Graeme T; BEER, Paul D. Expanding the scope of the anion templated synthesis of interlocked structures. **Accounts of chemical research**, ACS Publications, v. 46, n. 2, p. 571–586, 2013.

WASSERMAN, Edel. The preparation of interlocking rings: a catenane1. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 82, n. 16, p. 4433–4434, 1960.

WEIGEND, Florian; AHLRICHS, Reinhart. 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**, Royal Society of Chemistry, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 2005.

WIKIPEDIA. **Rotaxane** — **Wikipedia, The Free Encyclopedia**. [S.l.: s.n.], 2023. <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rotaxane&oldid=1170121184>. [Online; accessed 10-November-2023].

ZHOU, He-Ye; HAN, Ying; CHEN, Chuan-Feng. pH-Controlled motions in mechanically interlocked molecules. **Materials Chemistry Frontiers**, Royal Society of Chemistry, v. 4, n. 1, p. 12–28, 2020.

ZHU, S Sherry; CARROLL, Patrick J; SWAGER, Timothy M. Conducting polymetallorotaxanes: A supramolecular approach to transition metal ion sensors. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 118, n. 36, p. 8713–8714, 1996.

ZOU, Wenli. **Molden2AIM**. [S.l.]: GitHub, 2015.
<https://github.com/zorkzou/Molden2AIM>.

Apêndices

APÊNDICE A – RESULTADOS NCI R(H,H)

à R(NH₂,NH₂)

Figura 18 – Gráfico ρ vs s para as estruturas R(H,H)-R(NH₂,NH₂).

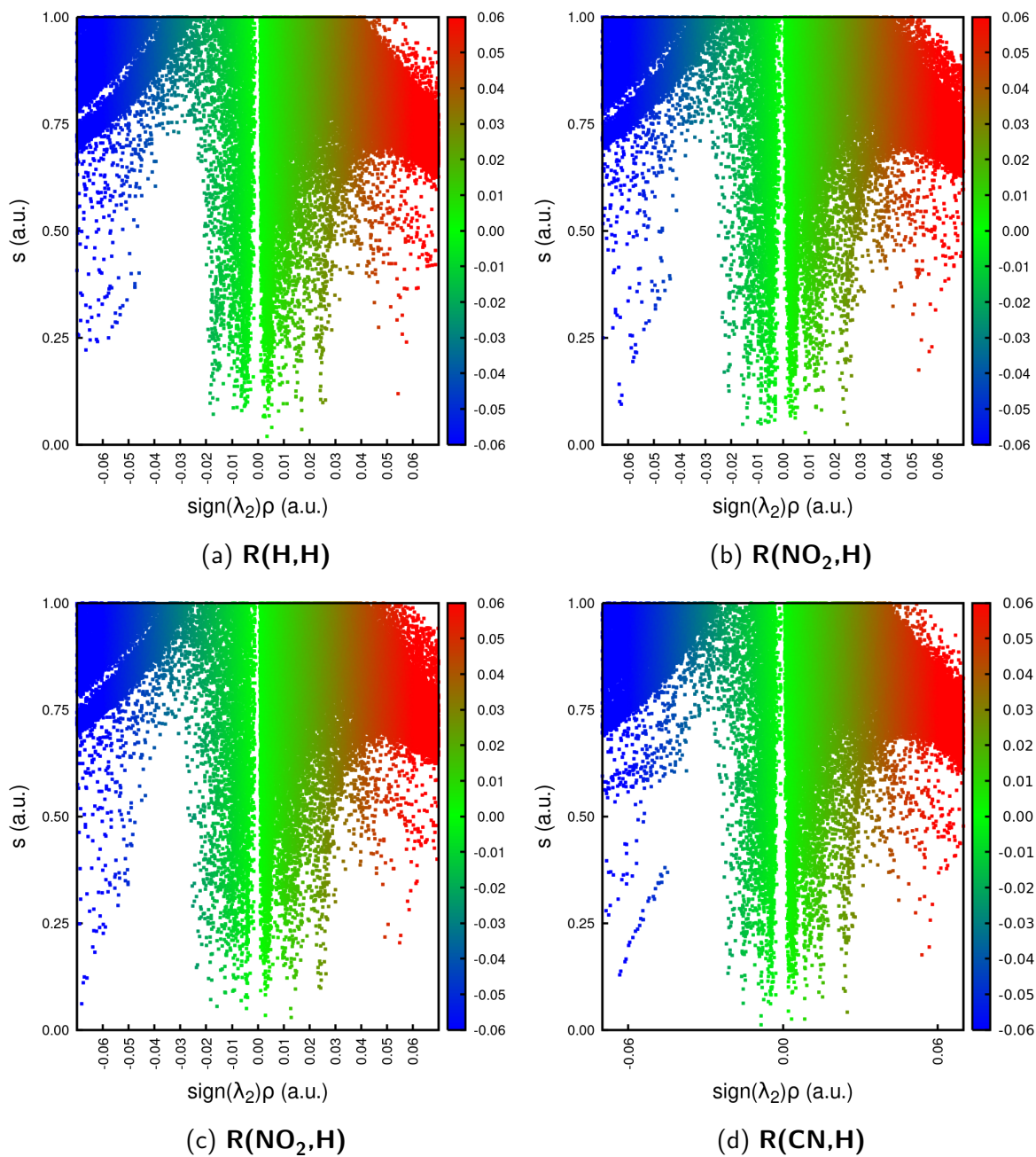
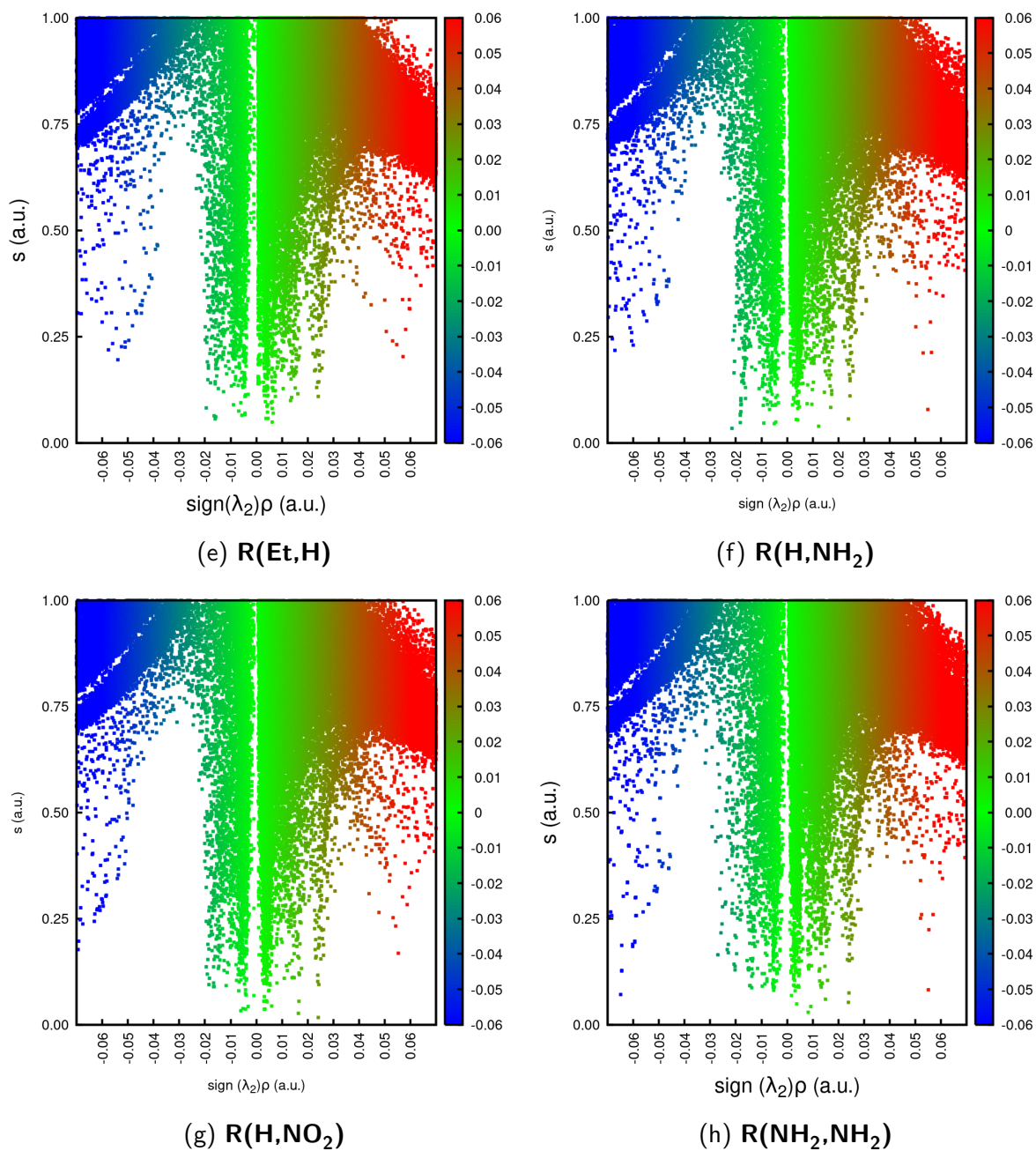


Figura 18 – Gráfico ρ vs s para as estruturas $R(H,H)$ - $R(NH_2,NH_2)$.

APÊNDICE B – RESULTADOS CVB R(H,H)

à R(Et,H)

Figura 19 – Curvas de ELF obtidas para as estruturas R(H,H) a R(Et,H) respectivamente.

