



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

Felipe Reis Felix Pagliarini

**Estudo Computacional de Catenanos com a Função
de Receptores de Íons e Pares Iônicos**

Florianópolis
Dezembro/2024

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

Felipe Reis Felix Pagliarini

**Estudo Computacional de Catenanos com a Função
de Receptores de Íons e Pares Iônicos**

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
2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Pagliarini, Felipe Reis Felix
Estudo Computacional de Catenanos com a Função de
Receptores de Íons e Pares Iônicos / Felipe Reis Felix
Pagliarini ; orientador, Giovanni Finoto Caramori, 2024.
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado,
Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

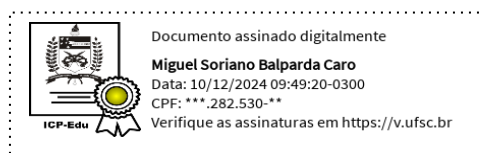
1. Química - Bacharelado. 2. Química. 3. Química
Computacional. 4. Catenanos. 5. DFT. I. Caramori, Giovanni
Finoto . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Química - Bacharelado. III. Título.

Felipe Reis Felix Pagliarini

Título: Estudo Computacional de Catenanos com a Função de Receptores de Íons e Pares
Iônicos

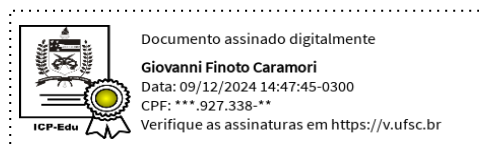
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso Química Bacharelado.

Florianópolis, 06 de dezembro de 2024



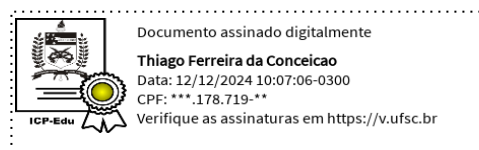
Coordenação do Curso

Banca examinadora



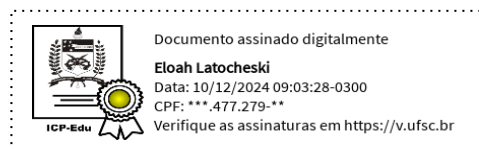
Prof. Giovanni Finoto Caramori, Dr.

Orientador



Prof. Thiago Ferreira da Conceição, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC



Eloah Latocheski, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC

Florianópolis, 2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha mãe, minha irmã, minha família e meu namorado pelo apoio incondicional que recebi e que me permitiu enfrentar quaisquer dificuldade para me encontrar onde hoje me encontro. Gostaria de agradecer a todos que já me orientaram e co-orientaram por terem me ensinado como ser um químico e pesquisador na prática, Dra. Tula B. Bisol, Dr. Marcus M. Sá, Dr. Francisco F. de Assis, Dr. Thiago A. Gelaim e Dra. Thaís A. Rossa. Gostaria de agradecer também ao meu atual orientador Dr. Giovanni F. Caramori pela paciência para me orientar nesta pesquisa mesmo tendo iniciado meus estudos na área com este trabalho. Sou grato a companhia que tive de todos meus colegas de curso e laboratório aos quais tornaram a vivência da química coisas que genuinamente marcaram a minha vida, em especial ao Albert, Maryelle, Luiz Paulo, Daniela, Darlan e ao Fabio Amorim, cujo auxílio e conselhos foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Sumário

1	Introdução	7
2	Revisão Bibliográfica	7
2.1	Receptores Ionóforos	7
2.2	As Ligações Mecânicas	9
3	Objetivos	15
3.1	Objetivos Específicos	15
4	Metodologia	16
4.1	Análise de decomposição de energia GKS-EDA	17
5	Resultados e Discussão	20
5.1	Otimização Geométrica e Frequência Numérica	20
5.2	GKS-EDA	24
5.2.1	Reconhecimento Aniônico	24
5.2.2	Reconhecimento Catiônico	28
5.3	Energia de substituição de íons	33
6	Conclusão	36
7	Bibliografia	38

RESUMO

A partir da aplicação de técnicas de análise de geometria molecular, GKS-EDA, cargas de Hirshfeld e um esquema de análise de energia livre de Gibbs de por troca de íons foi possível investigar o reconhecimento heteroditópico de diferentes pares iônicos com três diferentes [2]catenanos. Dentre os cátions (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cu^+ , Ag^+ e Au^+) e ânions (Cl^- , Br^- e I^-) estudados foi possível identificar a seletividade entre estes. Os resultados mostraram que o reconhecimento aniônico segue a ordem de seletividade $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, tanto quando utilizado grupos doadores de ligações halogênio e quanto de calcogênio. Ordem consequente da maior atração eletrônica efetiva das nuvens dos doadores de σ -hole que assim interagem mais com os ânions. A análise de interação com os cátions evidenciou a preferência dos [2]catenano pelo reconhecimento de íons mais leves (Li^+ , Na^+ , K^+), devido aos menores efeitos de repulsão encontradas nestes átomos com orbitais menores. Sendo a ordem de seletividade desses metais alcalinos $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$ devido também a partir de maiores efeitos de atração eletrostática. Para os cátions metálicos maiores, a energia de interação seguiu o padrão $\text{Cu}^+ > \text{Au}^+ > \text{Ag}^+$, causada pelos efeitos de repulsão dos maiores metais com a cavidade, mas também por efeitos de interação linear do ouro com os oxigênios presentes na cavidade gerada pelo [2]catenano. Entretanto os estudos da energia livre de Gibbs revelam que a maior seletividade provável é $\text{Cu}^+ > \text{Ag}^+ > \text{Au}^+$, possivelmente pela deformação requerida pelo [2]catenano para conseguir acomodar o Au^+ em sua cavidade, aumentando a energia necessária para efetuar o processo de reconhecimento catiônico.

Palavras-chave: MIM, Halogen Bond, Chalcogen Bond, DFT, GKS-EDA

1 Introdução

As moléculas reconhecedoras de íons (MRIs), também chamadas ionóforos, são desenvolvidas para interagir seletivamente com determinados íons em solução. Dentre as MRIs mais comuns destacam-se os mais diversos tipos de macrociclos.¹ Como os encontrados nas moléculas mecanicamente interligadas (MMIs), cujos componentes moleculares encontram-se entrelaçados no espaço, de modo que não possam ser separados a menos que haja a quebra de uma ligação covalente de uma das componentes. Os exemplos mais comuns são catenanos e rotaxanos que tem sido extensivamente empregados na química supramolecular² e no design de máquinas moleculares.^{3,4}

Ambas as MRIs e MMIs evidenciam o progresso na obtenção de espécies químicas com propriedades desejadas, através do uso de diferentes tipos de interações não-covalentes.⁵⁻⁷ Uma vez que as MRIs possuem papel fundamental no reconhecimento e interação com sistemas iônicos⁸ e as MMIs são capazes de potencializar as propriedades de interesse, quando comparadas a suas partes isoladas (não entrelaçadas), a presente pesquisa buscou estudar, através do uso de métodos *in silico*, a natureza das interações envolvidas no mecanismo de reconhecimento iônico por catenanos, empregando-se íons esféricos monovalentes.

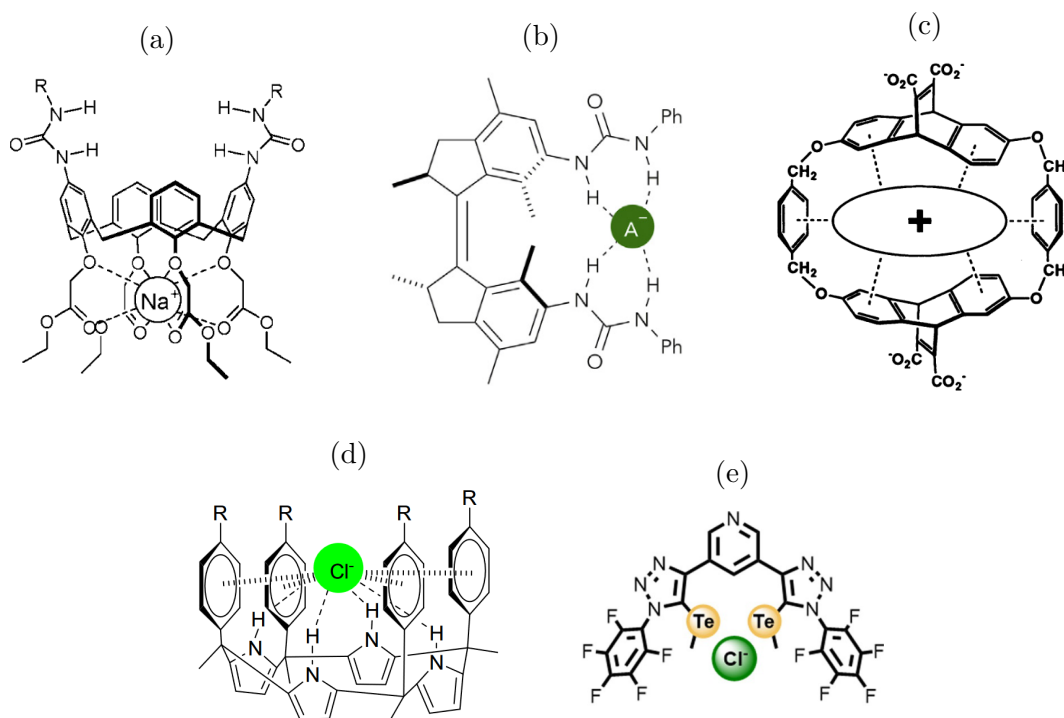
2 Revisão Bibliográfica

2.1 Receptores Ionóforos

Compostos iônicos são moléculas essenciais em diversos processos geológicos, biológicos, ambientais e industriais. Por isso, é fundamental entender sua capacidade de extrair,⁹ solubilizar,¹⁰ quantificar¹¹ e realizar transportes através de membranas.¹² A fim de auxiliar a execução dos processos⁸ relacionados nos sistemas citados a cima.

O controle e quantificação de sistemas iônicos pode ser realizado através do emprego de moléculas com capacidade de reconhecimento de íons, que interagem com estes formando entidades supramoleculares do tipo *host-guest*.^{8,13} Este efeito de reconhecimento iônico tem o potencial de ser realizado a partir de uma miríade de compostos, especialmente desenhados, para íons com geometrias e cargas variadas podendo agir seletivamente para cátions, ânions ou se utilizar da estabilidade extra conferida pelo efeito eletrostático

Figura 1: Estruturas que exemplificam as interações de reconhecimento de espécies carregadas. a) Interação com cátions por elementos eletronegativos.¹⁴ b) Interação por ligação de hidrogênio com um ânion qualquer.¹³ c) Esquema de interação do tipo cátion- π com um cátion genérico.¹⁵ d) Interação ânion- π com um ânion cloreto.¹⁶ e) Interação de ligação de calcogênio para reconhecimento de ânions.¹⁷

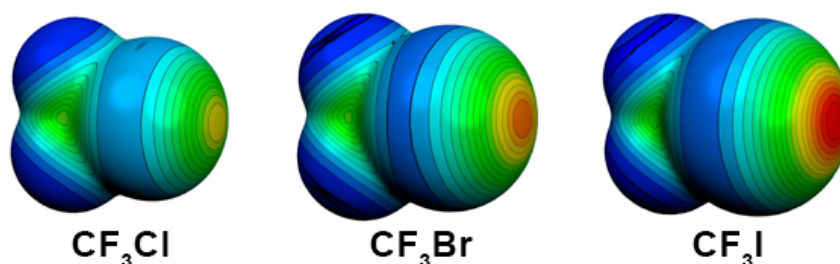


Fonte: a) Kim and Sessler¹⁴ b) Gale et al.¹³ c) Dougherty¹⁵ d) Rather et al.¹⁶ e) Docker et al.¹⁷

cooperativo ao se incorporar um dado par iônico.^{6,14}

Diferentes estratégias que utilizam interações não-covalentes tem sido empregadas no desenvolvimento de moléculas receptoras de íons, como a utilização da interação de átomos eletronegativos com cátions¹⁴ (Figura 1a) e o uso de grupos doadores de ligação de hidrogênio para a interação com ânions¹³ (Figura 1b) são grupos comumente encontrados no *design* de MRIs. Exemplos de outras interações possíveis para o reconhecimento de espécies carregadas são: a utilização de ligações cátion- π ¹⁵ (Figura 1c) e ânion- π ¹⁶ (Figura 1d); e também a formação de ligações de halogênio e calcogênio, realizadas mediante interações com o σ -hole (Figura 2), zonas de baixa densidade eletrônica causada pela presença de grupos retiradores de elétrons impactando nestes grupos.¹⁷ (Figura 1e).

Figura 2: Figura representativa do potencial eletrostático para diferentes moléculas, evidenciando a formação de uma zona de potencial mais positivo, o σ -hole, para diferentes ligações carbono-halogênio.



Fonte: Clark et al.¹⁸

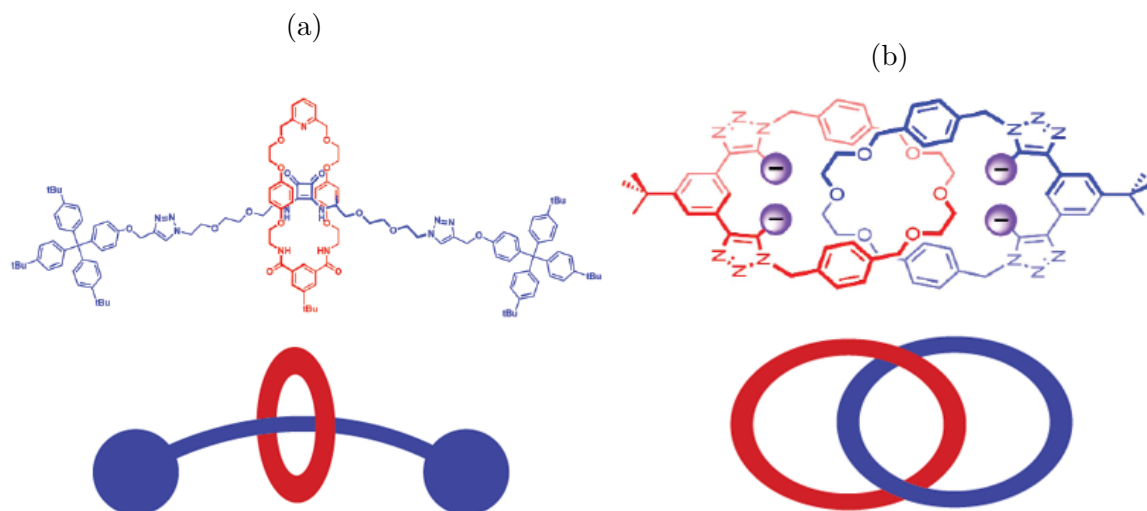
É importante ressaltar uma classe de compostos que vem sendo empregada com sucesso no *design* de moléculas com capacidade de reconhecimento de espécies iônicas, as moléculas mecanicamente interligadas,⁵ devido às suas propriedades únicas, emergentes das ligações mecânicas entre suas partes constituintes, ou seja, suas propriedades mecanoestereoquímicas.

2.2 As Ligações Mecânicas

Pode-se definir moléculas mecanicamente interligadas, MMIs, como "*moléculas ligadas por uma ligação mecânica*". A ligação mecânica é definida como o emaranhamento de duas ou mais moléculas que não podem ser separadas sem a quebra de alguma ligação química de suas constituintes.¹⁹

Das possíveis mecanomoléculas a serem formadas podemos explicitar os rotaxanos e catenanos. O nome rotaxano deriva do latim para as palavras *rota* de roda e *axis* de eixo. Essas moléculas são estruturadas mediante um macrociclo transpassado por alguma parte linear de cadeia de uma molécula, a qual possui em suas pontas agrupamentos volumosos que impedem o macrociclo interno de se soltar, como um sistema de eixo de rodas em uma carroça. (Figura 3a) Os catenanos tem seu nome para a palavra em latim para corrente, *catenas*. (Figura 3b) Os catenanos são macrociclos interligados de diversas formas.²⁰⁻²²

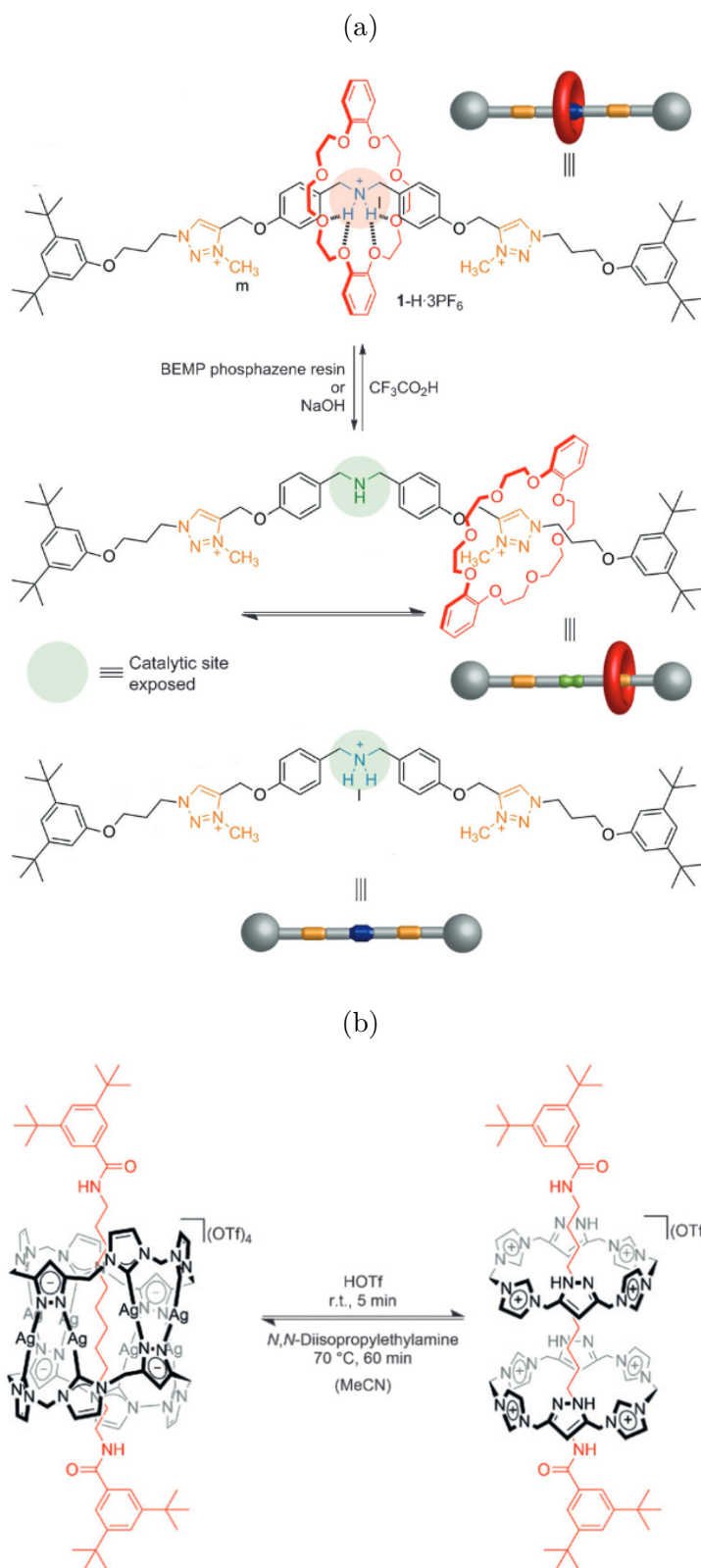
Figura 3: Representação esquemática e ilustrativa de rotaxanos²³ (a) e catenanos²⁴ (b).



Fonte: Editado de Arun et al.²³ e Tay et al.²⁴

A estrutura da ligação mecânica é primariamente mantida por interações de van der Waals repulsivas quando as componentes se aproximam, entretanto, outras interações podem impactar na conformação das MMIs. Como, por exemplo, em alguns mecanismos moleculares que mudam sua conformação em resposta a estímulos externos como pH²⁵ (Figura 4a), ou o mesmo estímulo pode mudar um [3]rotaxano em [2]rotaxano através da formação de ligações organometálicas²⁶ (Figura 4b).

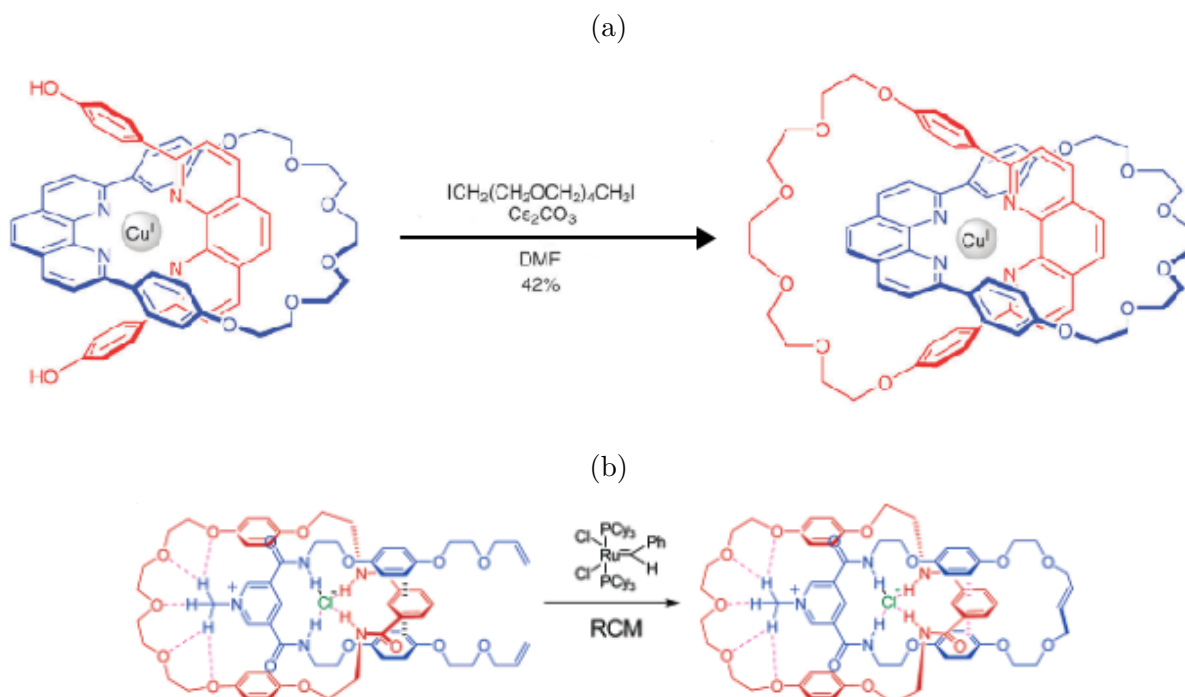
Figura 4: Esquemas de exemplos de MMI sensíveis a estímulos do meio. a) Rotaxano sensível a mudança de pH para mudança de co-conformação.²⁵ b) Rotaxano sensível com mudança de [3]Rotaxano para [2]Rotaxano.²⁶



Fonte: a) Bazargan and Sohlberg²⁵ b) Altmann and Pöthig²⁶

Uma vez que as MMIs requerem arranjos espaciais de alta especificidade para formação da ligação mecânica, a utilização de técnicas de auxílio na sua síntese torna-se necessária. O ajuste do posicionamento espacial dos seus componentes constituintes é obtido através da utilização do efeito *template* onde o metal ou ânion interage com os reagentes, formando um molde para que as reações necessárias possam ocorrer na configuração espacial correta.²⁷ Dietrich-Buchecker et al.²⁸, no artigo pioneiro da técnica, utilizaram a afinidade Cu^+ a formar complexos com geometria tetraédrica com grupos fenantrolina e assim sintetizar catenanos (Figura 5a). Dentre as evoluções das metodologias de síntese dos MMIs, a utilização da técnica de *template* deixa de ser *passiva* e torna-se *ativa*, onde o metal torna-se também o catalisador da reação.^{29,30} As metodologias de *template*, apesar de, em sua maioria, empregarem a coordenação com cátions metálicos, também é possível por *templates* aniônicos, como demonstrado por Sambrook et al.³¹ que utilizam esta técnica empregando íons Cl^- . (Figura 5b) Nota-se que ao se utilizar ânions para o *template* de um catenano a sua cavidade possuirá ótimas interações e geometria para agir no reconhecimento destes.

Figura 5: Esquemas de metodologias de template para síntese de catenanos. a) Sínteses pioneiras da metodologia usando template catiônico.²⁸ b) Template aniônico para síntese de um catenano.³¹

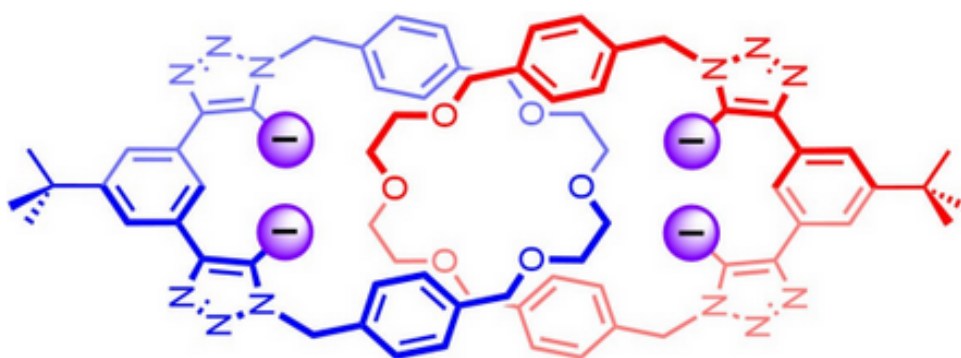


Fonte: a) Dietrich-Buchecker et al.²⁸ b) Sambrook et al.³¹

A utilização das cavidades dinâmicas presentes em MMIs conferem afinidade superior a íons quando comparada com seus constituintes não interligados,^{32,33} a partir da modificação dos grupos presentes nestes sítios, diferentes MMIs têm sido desenvolvidas.⁷ Cirulli et al.³³ reportam a síntese de rotaxanos capazes de reconhecer diferentes cátions metálicos com diferentes propriedades quanto aos seus análogos não mecanicamente ligados, como a coordenação destes em diferentes geometrias. (Figura 6a) Tse et al.³⁴ reportam a síntese de rotaxanos receptores de ânions decorados com grupos fluorescentes com capacidade de serem utilizados como sensores fotossensíveis e sensores redox em voltametria cíclica. (Figura 6b) Arun et al.²³ sintetizam rotaxanos com reconhecimento heteroditópico, tanto de cátions quanto de ânions, contendo grupos quadradomidas. (Figura 6c)

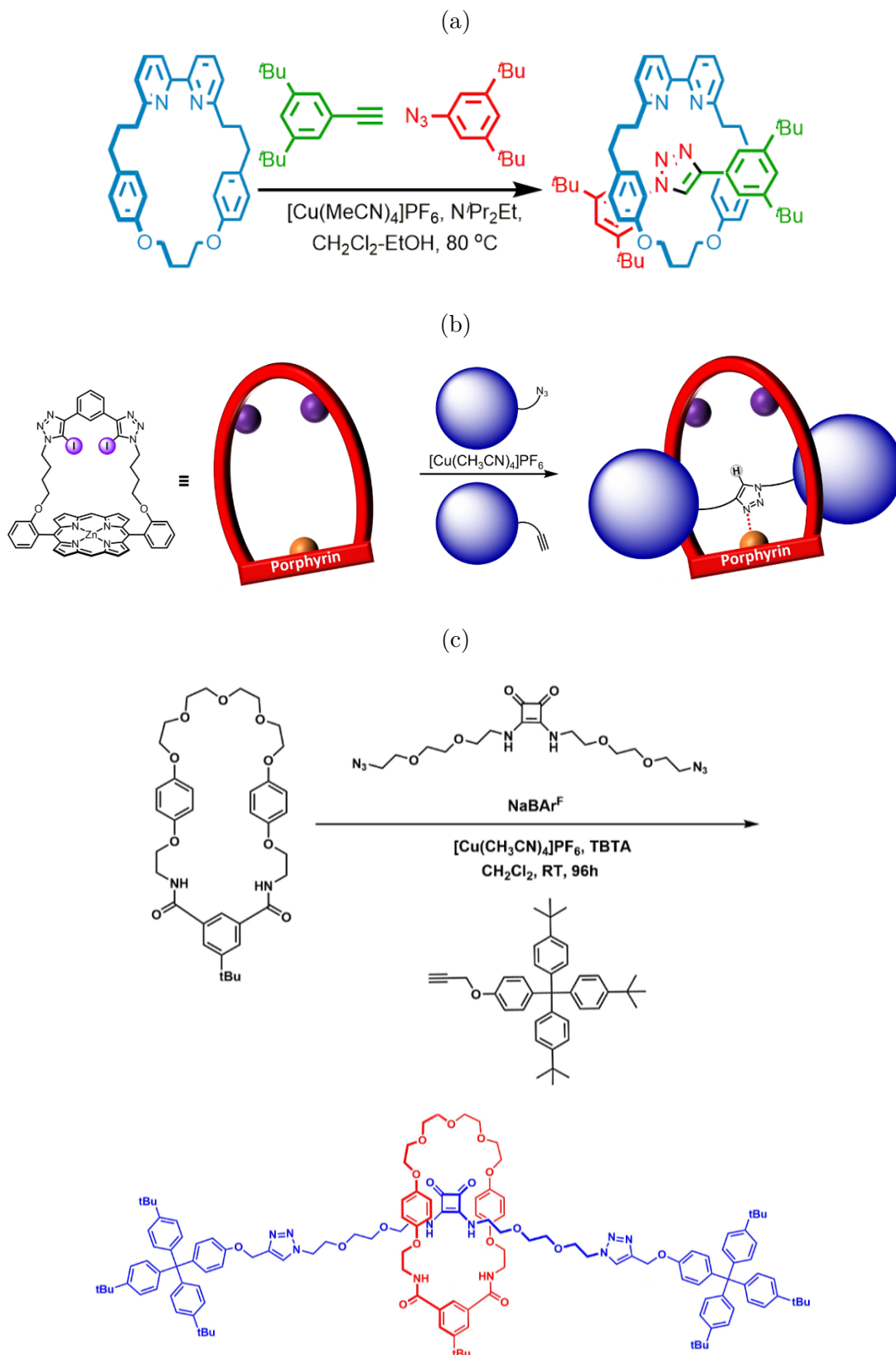
Dentre as MMIs como MRI encontradas na literatura os rotaxanos são o tipo de molécula mais empregados, entretanto dentro desta área os catenanos tem ganhado espaço nos últimos anos.⁷ Um exemplo recente, obtido por Tay et al.²⁴, reporta a síntese de catenanos com capacidade de reconhecimento de pares iônicos, sendo capazes de agir como receptores de íons Br^- , Cl^- , I^- , Na^+ e K^+ . O reconhecimento dos cátions acontece por interações com sua estrutura em uma conformação similar a um éter coroa e o reconhecimento de ânions por ligação de halogênio. O estudo também reportou a capacidade do efeito de extração sólido-líquido de sais destes íons. (Figura 7)

Figura 7: Catenanos obtidos por Tay et al.²⁴, com modificações no número de repetições do centro de interação catiônica e na quantidade de grupos de interação de halogênio.



Fonte: Tay et al.²⁴

Figura 6: Esquemas de sínteses MMI receptoras de íons de interesse. a) Uma das sínteses reportada por Cirulli et al.³³ para formação de um rotaxano. b) Síntese de Tse et al.³⁴ de um rotaxano fotossensível. c) Síntese de um rotaxano com grupos quadradomida por Arun et al.²³.

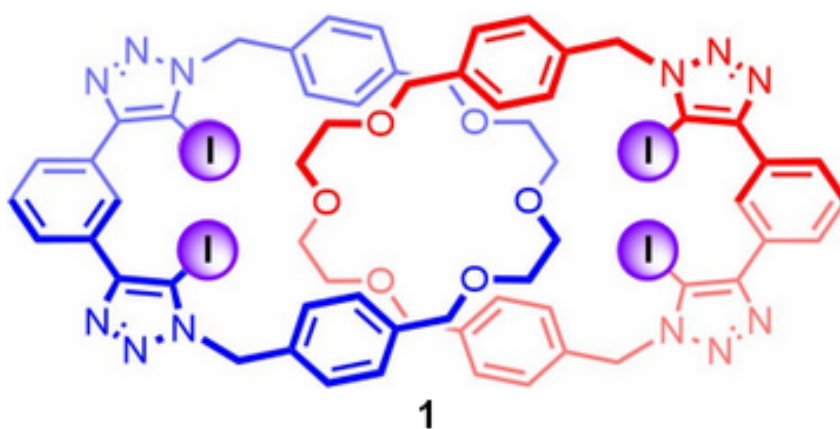


Fonte: a) Cirulli et al.³³ b) Tse et al.³⁴ c) Arun et al.²³

3 Objetivos

A presente pesquisa tem como objetivo investigar os efeitos de reconhecimento de pares iônicos em [2]catenanos (Figura 8) baseados nas moléculas obtidas por Tay et al.²⁴ (Figura 7) utilizando a análise de decomposição de energia baseada em Kohn-Sham generalizado (GKS-EDA), a qual permitirá que possamos lançar luz sobre a natureza física de tais interações.

Figura 8: Estrutura do catenano **1** utilizado como base do escopo de pesquisa deste trabalho baseado nos [2]catenanos com capacidade de reconhecimento de íons sintetizados por Tay et al.²⁴.



Fonte: Adaptado de Tay et al.²⁴

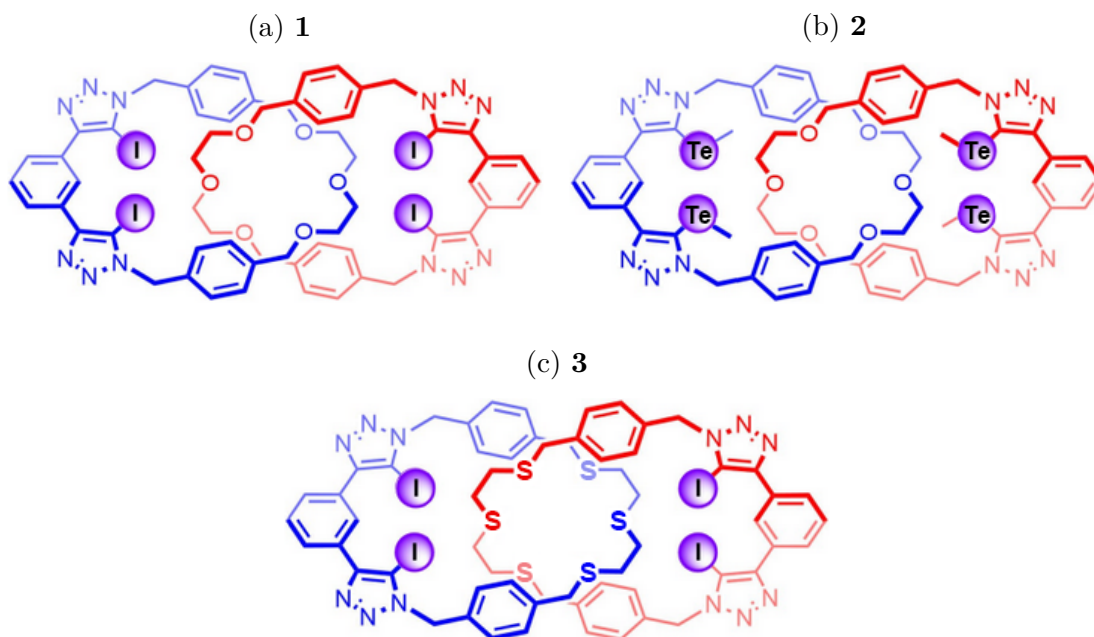
3.1 Objetivos Específicos

- Determinar a capacidade do catenano **1** de atuar como reconhecedor de cátions e de ânions.
- Avaliar seletividade com diferentes pares iônicos.
- Avaliar a diferença de comportamento dos átomos de iodo, como doadores de ligação de halogênio e do grupo TeCH_3 como doador de ligação de calcogênio.
- Analisar a natureza física das interações com os ânions Cl^- , Br^- e I^- .
- Analisar a natureza física das interações com os cátions Li^+ , Na^+ , K^+ , Cu^+ , Ag^+ e Au^+ .

4 Metodologia

As estruturas utilizadas foram preparadas a partir da estrutura cristalográfica dos catenanos de Tay et al.²⁴ onde grupos *t*-butil foram removidos para simplificação computacional (Figura 9a). Tendo o catenano **1** como base, alterou-se este trocando o grupo doador de σ -hole do halogênio iodo pelo grupo contendo um calcogênio $TeCH_3$ (Figura 9b) a fim de se estudar as diferenças da interação destes grupos com ânions. A fim de se estudar a influência da maciez da cavidade gerada, a partir da teoria de ácido e base de Pearson, trocou-se os átomos de O do catenano **1** por S. (Figura 9c)

Figura 9: Estruturas dos [2]catenanos investigados. a) **1**, modelo baseado nos catenanos de Tay et al.²⁴. b) **2**, obtido substituindo o grupo doador de σ -hole por $-TeCH_3$. c) **3**, obtido substituindo os átomos de O da cavidade de **1** por S.



Fonte: Adaptado de Tay et al.²⁴

A otimização de geometrias e análises das funções de onda dos catenanos juntos dos seus diferentes pares iônicos foi realizada utilizando o software Orca 5.0.4³⁵ empregando-se aproximação de gradiente aproximado (GGA) com teoria de funcional de densidade (DFT) utilizando funcional de Becke³⁶ and Perdew³⁷ (BP86) em conjunto com aplicação das correções de dispersão de Grimme (DFT-D3)³⁸ e funções de base de potencial de núcleo efetivo (ECP) LANL2DZ³⁹ e com bases auxiliares def2/J⁴⁰ e RIJCOSX⁴¹ e considerando solvatação implícita utilizando SMD⁴² com o Clorofórmio como solvente.

A análise de frequências vibracionais e análise de carga de Hirshfeld⁴³ para as estruturas estudadas foram realizadas empregando-se o mesmo nível de teoria utilizado para as otimizações de geometria. Os sistemas de interação entre MMIs e íons foi investigado utilizando a metodologia de análise de decomposição de energia generalizado para orbitais de Kohn-Sham (GKS-EDA),⁴⁴ realizados utilizando o programa XEDA na plataforma XACS (*Xiamen Atomistic Computing Suite for the cloud computing facilities*)⁴⁵ com o mesmo nível de teoria, apenas trocando a base utilizada por outra base de ECP a SBKJC-ECP.⁴⁶

4.1 Análise de decomposição de energia GKS-EDA

A análise de decomposição de energia GKS-EDA, como o nome sugere, tem como princípio a decomposição da energia de interação, utilizando a teoria de Kohn-Sham (KS) generalizada, em componentes físicos representativos através da obtenção do termo do ΔE_{Int} , que é uma representação das somas das energias relevantes de interação dos fragmentos. A partir do método de decomposição de energia de orbitais moleculares localizados (LMO-EDA)⁴⁷ é possível decompor ΔE_{Int} em 4 componentes com interpretações físicas: O ΔE_{elstat} , que representa a contribuição das repulsões eletrostáticas clássicas; O ΔE_{Ex} que representa a contribuição da energia de troca de elétrons; O ΔE_{Rep} , representando a repulsão entre elétrons de mesmo spin de orbitais ocupados; E ΔE_{Pol} , representando a estabilização dos orbitais ocupados de um fragmento com orbitais vazios do outro, por efeitos de polarização destes fragmentos. Expandindo a metodologia de decomposição de energia o GKS-EDA também inclui o valor da energia de correlação dos movimentos dos elétrons ΔE_{Corr} .⁴⁸ (Equação 1)

$$\Delta E_{\text{Int}} = \Delta E_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{Ex}} + \Delta E_{\text{Rep}} + \Delta E_{\text{Pol}} + \Delta E_{\text{Corr}} \quad (1)$$

Para a execução da metodologia EDA aproximam-se os fragmentos em análise para suas posições finais e fixam-se suas densidades de carga no espaço. Nesse estado "pró-molecular", tem-se o produto das funções de onda ($\Psi_A \Psi_B$) com energia E_{AB}^0 . A partir das densidades fixadas é possível calcular a contribuição eletrostática (ΔE_{elstat}), pela diferença de E_{AB}^0 com a soma das energias obtidas das funções de onda dos fragmentos (E_{Fn}), somadas a energia da repulsão núcleo-núcleo dos átomos entre fragmentos (ΔV_{NN}).⁴⁸ (Equação

2)

$$E_{\text{Elec}} = (E_{\text{AB}}^0 - \sum_n E_{\text{Fn}}) + \Delta V_{\text{NN}} \quad (2)$$

Na próxima etapa da metodologia GKS-EDA a "prómolécula" com $\Psi_A \Psi_B$ é antissimetrizada, para estar de acordo com o princípio de exclusão de Pauli, obtendo-se um estado intermediário de função Ψ^0 com energia correspondente E^0 (Equação 3). A partir da diferença entre E_{AB}^0 e E^0 é possível expressar ΔE_{Ex} .⁴⁸ (Equação 4)

$$\Psi^0 = \hat{A}\{\Psi_A \Psi_B\} \quad (3)$$

$$\Delta E_{\text{Ex}} = E^0 - E_{\text{AB}}^0 \quad (4)$$

A seguir, normalizando a função de onda Ψ^0 em Ψ^N (Equação 5) com sua energia E^N é possível obter ΔE_{Rep} pela diferença com ΔE_0 com E^N (Equação 6).⁴⁸

$$\Psi^N = N\Psi^0 \quad (5)$$

$$\Delta E_{\text{rep}} = E^N - E^0 \quad (6)$$

A partir da molécula total A-B (Ψ) com energia E_{AB} é possível obter o termo de ΔE_{Pol} pela diferença da energia desta com E^N (Equação 7)

$$\Delta E_{\text{Pol}} = E_{\text{AB}} - E^N \quad (7)$$

Para completar a decomposição de energia GKS-EDA o ΔE_{Corr} é obtido utilizando a energia dos funcionais de troca e de correlação, energia de troca exata dos fragmentos e as energias correspondentes da molécula total.⁴⁸ A metodologia pode ser utilizada com um termo extra, de natureza empírica, com o intuito de lidar com os efeitos de dispersão de longa distância (ΔE_{Disp}), que são calculados separadamente. Fornecendo a Equação 8

como expressão final de ΔE_{Int} .^{49,50}

$$\Delta E_{\text{Int}} = \Delta E_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{Ex}} + \Delta E_{\text{Rep}} + \Delta E_{\text{Pol}} + \Delta E_{\text{Corr}} + \Delta E_{\text{Disp}} \quad (8)$$

5 Resultados e Discussão

5.1 Otimização Geométrica e Frequência Numérica

As estruturas dos [2]catenanos utilizados (Figura 9), com todas as combinações iônicas utilizadas, foram otimizadas até a convergência para o nível mínimo de energia. Os ânions convergiram para uma posição relativa aos dois doadores de σ -hole de um dos anéis do catenano, indicando sua interação com estes. Os cátions convergiram a uma posição central na cavidade formada entre os dois anéis dos catenanos, indicando a interação destes com os heteroátomos da cavidade formada. Através da Figura 10 é possível visualizar a posição geral destes íons em estruturas genéricas representativas dos catenanos **1**, **2** e **3**.

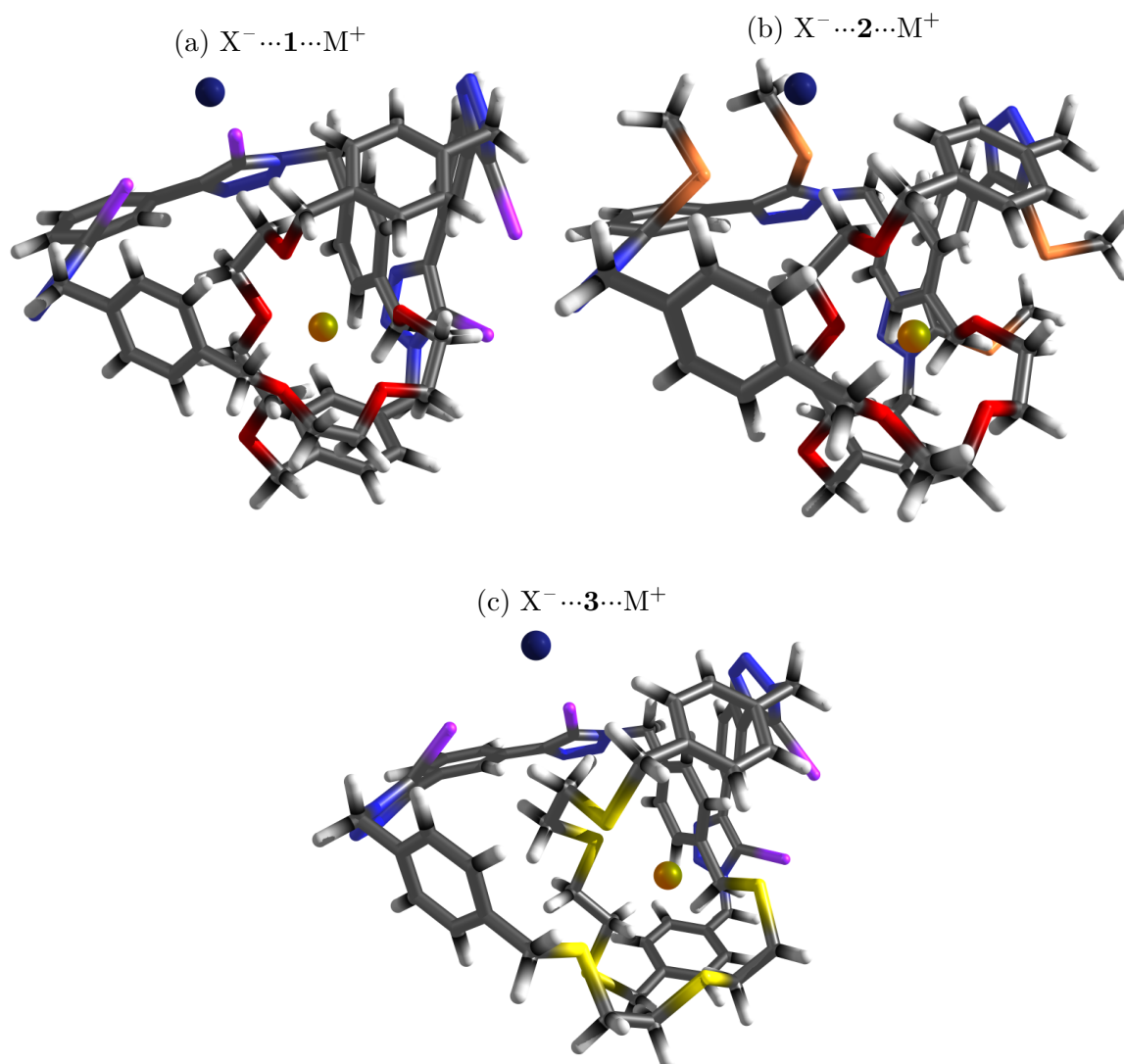


Figura 10: Representações 3D genéricas das estruturas dos [2]catenanos estudados contendo um ânion genérico (esfera azul) interagindo com os doadores de σ -hole e um cátion genérico (esfera dourada) interagindo com o sítio rico em elétrons: a) estrutura original do **1**; b) **2** contendo $-\text{Te}-\text{CH}_3$ no lugar dos iodios como doador de σ -hole; c) **3** contendo Enxofres no lugar dos Oxigênios no sítio rico em elétrons.

A partir das distâncias dos íons com átomos chaves dos seus sítios de interação (Figura 11) é possível obter parâmetros geométricos relevantes as diferentes interações dos íons com os catenanos como visto na Tabela 1, Onde Z - Ânion - Z refere-se ao ângulo entre os dois grupos doadores de σ -hole com o ânion, o estiramento C-Z refere-se ao número de onda do estiramento relacionado as ligações carbono - átomo do grupo doador de σ -hole. Na tabela 1 as estruturas são denominadas ânion...catenano...cátion.

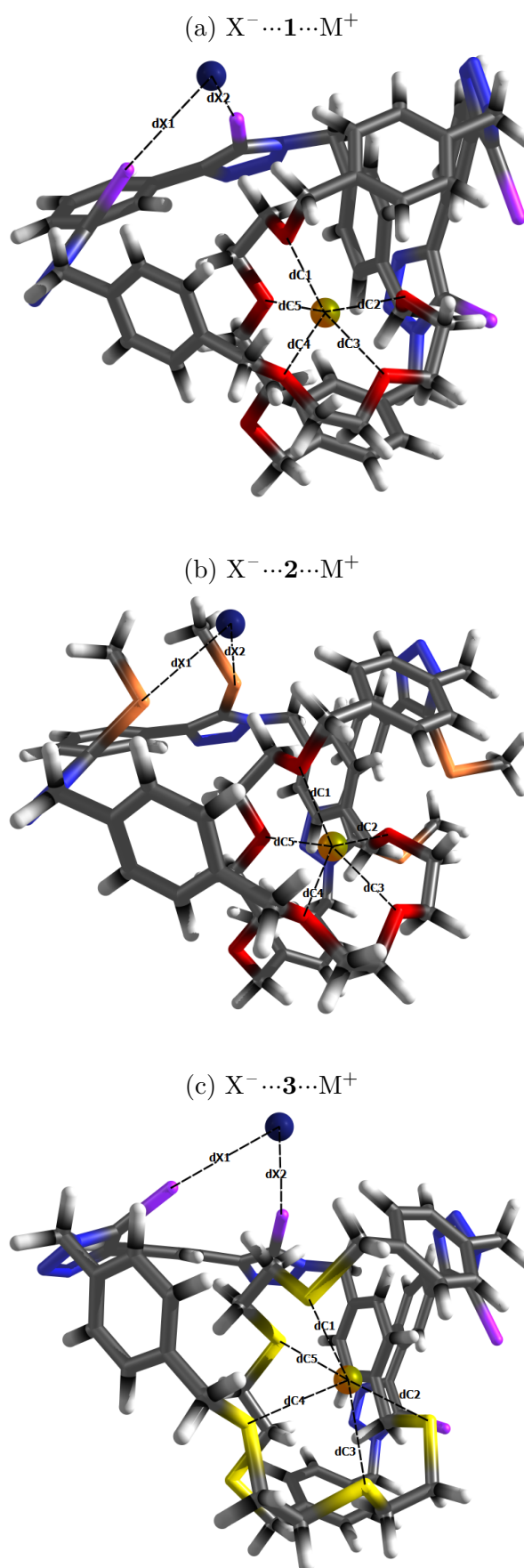


Figura 11: *Distância parâmetro das geometrias obtidas. Com dX_n sendo a distância do doador de σ -hole ao ânion, esfera azul, (X^-) e dC_n a distância dos átomos da cavidade com o cátion, esfera dourada (M^+).*

Tabela 1: Parâmetros geométricos obtidos pela otimização das estruturas dos Catenanos **1**, **2** e **3**.

	Ângulo ($^{\circ}$) Z – Ânion – Z	dX1	dX2	dC1	Distância (Å)					Estiramento (cm^{-1}) C – Z
					dC2	dC3	dC4	dC5	dC̄	
1										
Cl [−] ... 1 ...Na ⁺	75.9	3.12	3.15	2.32	2.35	2.39	2.42	2.30	2.36	1422.9
Br [−] ... 1 ...Na ⁺	72.5	3.28	3.31	2.32	2.45	2.39	2.42	2.31	2.38	1073.0
I [−] ... 1 ...Na ⁺	67.3	3.54	3.60	2.32	2.44	2.39	2.42	2.31	2.38	1090.2
	(67.5) ^a	(3.49)	(3.68)	(2.39)	(2.56)	(2.35)	(2.40)	(2.43)		
Cl [−] ... 1 ...K ⁺	76.5	3.14	3.15	2.66	2.72	2.72	2.73	2.64	2.69	1088.3
Br [−] ... 1 ...K ⁺	73.3	3.28	3.31	2.67	2.72	2.72	2.73	2.64	2.70	1088.4
I [−] ... 1 ...K ⁺	68.3	3.55	3.60	2.67	2.72	2.73	2.74	2.64	2.70	1089.5
I [−] ... 1 ...Li ⁺	66.4	3.54	3.62	1.99	2.27	2.08	2.22	2.00	2.11	1092.4
I [−] ... 1 ...Cu ⁺	66.4	3.55	3.62	2.10	2.35	2.14	2.40	2.17	2.23	1091.3
I [−] ... 1 ...Ag ⁺	67.3	3.57	3.60	2.37	2.45	2.47	2.61	2.43	2.47	1090.6
I [−] ... 1 ...Au ⁺	67.6	3.51	3.64	2.12	2.98	2.15	2.90	2.82	2.57	1091.9
2										
Cl [−] ... 2 ...Na ⁺	77.2	3.18	3.20	2.32	2.45	2.40	2.42	2.31	2.38	1088.7
Br [−] ... 2 ...Na ⁺	73.6	3.34	3.37	2.32	2.45	2.38	2.44	2.31	2.38	1088.9
I [−] ... 2 ...Na ⁺	68.1	3.64	3.71	2.32	2.45	2.39	2.44	2.32	2.38	1093.3
3										
I [−] ... 3 ...Na ⁺	67.6	3.53	3.64	2.85	3.05	2.93	3.17	2.90	2.90	1093.1
I [−] ... 3 ...Ag ⁺	67.6	3.50	3.62	2.63	2.68	2.79	3.52	2.69	2.69	1095.0

^a valor de referência cristalográfica do [2]catenano referente de Tay et al.²⁴.

Ao comparar as distâncias de ligação da estrutura I[−] ...**1**...Na⁺ com as mesmas da estrutura cristalográfica observa-se uma pequena diferença entre estas (até 5%), diferença esperada uma vez que uma representa o composto em forma cristalina e o outro solvatado. Com o valor baixo de diferença demonstra-se a consistência da geometria, validando o uso da metodologia posteriormente.

É possível notar que ao se aumentar o tamanho do ânion aumenta-se também a distância do grupo doador de σ -hole, indicando uma possível menor interação final entre estes, padrão seguido tanto para o I quanto para o TeCH₃.

Ao se trocar os cátions, enquanto mantêm-se o I[−] como contra-íon, observa-se que entre os íons dos metais alcalinos o aumento do tamanho de ligação médio dC ao aumentar o tamanhos dos íons, sendo para Li⁺ 2,11 Å, para Na⁺ 2,38 Å e para o K⁺ 2,70 Å. Analisando a raiz das médias dos desvios (RMDS) das posições dos catenanos quando comparados ao com I[−] ...**1**...Li⁺ a estrutura com Na⁺ apresenta um valor de 0,47 e a estrutura com K⁺ um valor de 0,73. Levando em conta o valor dos valores médios de dC e de RMSD observa-se a deformação da estrutura **1** para acomodar os diferentes cátions. Ao comparar a troca entre Cu⁺, Ag⁺ e Au⁺ nota-se o mesmo aumento de dC médio (2,23 Å para o Cu⁺, 2,47 para a Ag⁺ e 2,57 para o Au⁺) com o aumento do tamanho do cátion, entretanto nota-se

que a uma maior variação entre as distâncias da cavidade no Cu^+ e no Au^+ . Onde o Cu^+ possui uma menor ligação com dC1, dC3 e dC5, e o Au^+ com dC1 e dC3, o que indica uma maior interação destes cátions com estes oxigênios em específico, quando comparado com a Ag^+ .

Ao se analisar os valores de dC médio do $\text{I}^- \cdots \mathbf{3} \cdots \text{Na}^+$ e $\text{I}^- \cdots \mathbf{3} \cdots \text{Ag}^+$ com as mesmas médias de distâncias do $\text{I}^- \cdots \mathbf{1} \cdots \text{Na}^+$ e do $\text{I}^- \cdots \mathbf{1} \cdots \text{Ag}^+$ notam-se valores maiores, um aumento de 0.6 Å para o composto com o Na^+ e 0.4 para o composto com a Ag^+ . O aumento do tamanho da cavidade entre os anéis de catenano é possível de ser explicado pelo aumento do tamanho dos seus átomos constituintes, uma vez que foi trocado o O pelo S, e a menor diferença de distância média do $\text{I}^- \cdots \mathbf{1} \cdots \text{Ag}^+$ é explicado pela teoria de ácido e base de Pearson uma vez que a que a Ag, sendo um átomo mais macio tera melhor afinidade com a cavidade, deformando esta menos.

5.2 GKS-EDA

As análises de GKS-EDA foram iniciadas investigando as interações do catenano **1** com os mesmos pares iônicos utilizados por Tay et al.²⁴, com os ânions I^- , Cl^- e Br^- e cátions Na^+ e K^+ . Os resultados obtidos são descritos aqui separando os resultados das interações com os ânions dos resultados das interações com os cátions. Também são explicitados os raciocínios que levaram ao desenvolvimento dos cálculos realizados com as demais estruturas trabalhadas (**2** e **3**).

5.2.1 Reconhecimento Aniônico

Os resultados obtidos das análises de GKS-EDA foram nomeados de acordo com os fragmentos utilizados, separados por um indicador de interação ($\cdots$), onde o segundo fragmento apresentado é o fragmento ao qual se está analisado a sua interação com os [2]Catenanos (Número Da Estrutura . Contra-Íon $\cdots$ Íon). Seguindo tal esquema de nomenclatura é possível visualizar as energias de interação obtidas pelo emprego da metodologia de GKS-EDA entre os ânions utilizados por ? com o catenano **1** na Tabela 2. Também estão presentes na Tabela 2 os resultados das análises de cargas de Hirshfeld a fim de auxiliar na interpretação dos resultados obtidos.

Os resultados obtidos do GKS-EDA analisando as interações com os ânions, vistos na Tabela 2, apresentam valores de interação total (ΔE_{int}) decrescente ao longo da família

Tabela 2: Resultados do GKS-EDA (kcal.mol^{-1}) para análise de interação aniônica e cargas de Hirshfeld seguindo o esquema de nomenclatura $\mathbf{1.M^+ \cdots X^-}$.

	ΔE_{Int}	ΔE_{elstat}	ΔE_{ex}	ΔE_{rep}	ΔE_{pol}	ΔE_{corr}	ΔE_{disp}	Hirshfeld	
								X^-	$\mathbf{1.M^+}$
$\mathbf{1.Na^+ \cdots Cl^-}$	-95.3	-83.0 (33.8%) ^a	-96.4 (39.3%)	149.9	-43.2 (17.6%)	-18.6 (7.6%)	-4.1 (1.7%)	-0.47	+0.47
$\mathbf{1.Na^+ \cdots Br^-}$	-90.4	-77.9 (34.4%)	-86.7 (38.3%)	135.7	-37.5 (16.6%)	-19.2 (8.5%)	-4.9 (2.2%)	-0.45	+0.45
$\mathbf{1.Na^+ \cdots I^-}$	-84.4	-70.0 (35.8%)	-70.6 (36.1%)	111.0	-30.5 (15.6%)	-18.5 (9.5%)	-5.7 (3.0%)	-0.57	+0.57
$\mathbf{1.K^+ \cdots Cl^-}$	-94.0	-81.1 (33.9%)	-93.7 (39.1%)	145.5	-42.4 (17.7%)	-18.3 (7.6%)	-4.0 (1.7%)	-0.48	-0.48
$\mathbf{1.K^+ \cdots Br^-}$	-89.2	-76.3 (34.3%)	-85.2 (38.3%)	133.3	-37.1 (16.7%)	-19.2 (8.6%)	-4.8 (2.1%)	-0.46	+0.46
$\mathbf{1.K^+ \cdots I^-}$	-83.2	-68.5 (35.5%)	-69.8 (36.2%)	109.6	-30.3 (15.7%)	-18.8 (9.7%)	-5.6 (2.9%)	-0.57	+0.57

^a % de interação atrativa total ($\Delta E_{elstat} + \Delta E_{ex} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{corr} + \Delta E_{disp}$).

dos ânions empregados ($\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$), ao analisar as diferentes energias de interação observa-se o mesmo padrão tanto para as seguintes interações atrativas ΔE_{elstat} , ΔE_{ex} , ΔE_{pol} quanto para a interação repulsiva ΔE_{rep} . (Figura 12) Tal comportamento pode resultar da maior atração efetiva dos ânions de elementos mais eletronegativos com os elétrons dos doadores de σ -hole, pode-se observar esta maior atração eletrônica através do maior valor de interação eletrostática dos elétrons ΔE_{elstat} . Esta maior atração causa uma maior sobreposição dos orbitais eletrônicos, consequentemente aumentando as interações de troca (ΔE_{ex}) e repulsões de Pauli (ΔE_{rep}), assim como a maior interação dos orbitais preenchidos com os orbitais vazios (ΔE_{pol}). Avaliando os resultados das análises de carga de Hirshfeld observa-se a menor distribuição de cargas com I^- , ânion com menor ΔE_{int} , e uma maior distribuição para os dois ânions com maior energia de interação.

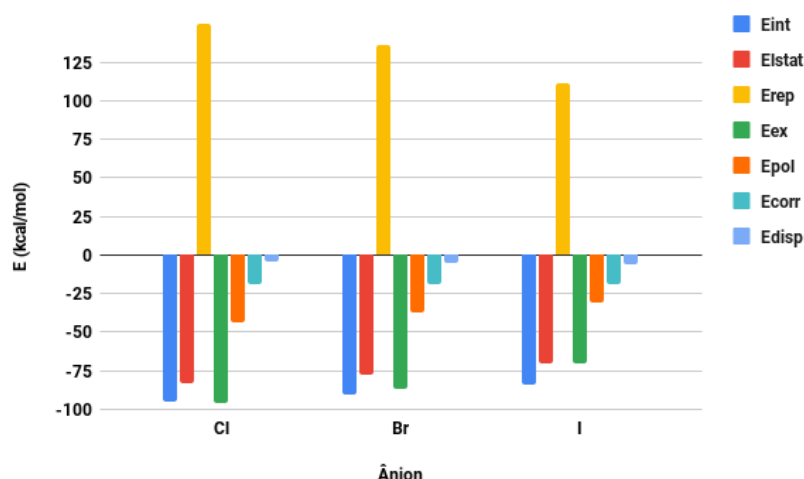


Figura 12: Representação gráfica dos resultados das análises de GKS-EDA da interação de diferentes ânions com o fragmento $1.Na^+$.

A partir dos resultados obtidos de GKS-EDA do catenano **1** com os ânions optou-se por aplicar a metodologia para outra estrutura a qual tornaria possível avaliar o efeito da interação de um diferente doador de σ -hole presente em um dos anéis do [2]catenano com o ânion. A partir desta premissa escolheu-se o catenano **2** (Figura 13), onde os grupos I do catenano **1** foram substituídos pelo grupo $TeCH_3$. Para os testes de GKS-EDA realizados com o catenano **2** fixou-se o cátion Na^+ como contra íon modelo enquanto mantiveram-se os mesmos ânions. Os resultados obtidos da análise de interação aniônica de GKS-EDA do catenano **2** podem ser encontrados na Tabela 3, seguindo as mesmas convenções de nomenclatura utilizadas na Tabela 2.

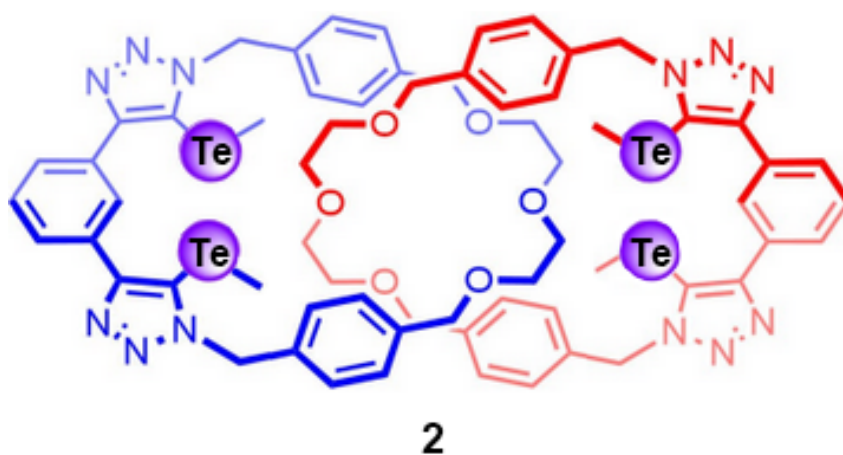


Figura 13: Estrutura do catenano **2**, obtido pela troca dos grupo doador de σ -hole (I) do catenano **1** pelo grupo $TeCH_3$.

Os resultados obtidos da interação do catenano **2** com os diferentes ânions apresentou energias de interação próximas as encontradas com o catenano **1**, tendo valores levemente menores, com variações de 1,5% a 1,9% de diferença. As energias de interação encontradas

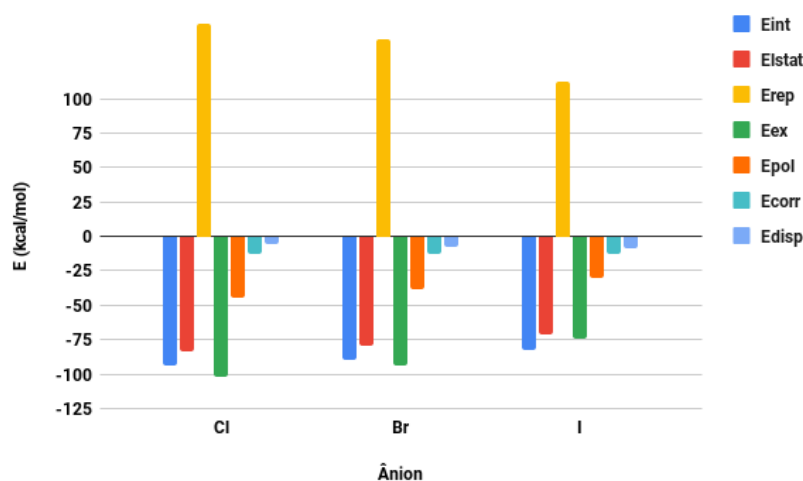
Tabela 3: Resultados do GKS-EDA (kcal.mol^{-1}) para análise de interação aniônica e cargas de Hirshfeld seguindo o esquema de nomenclatura $\mathbf{2}.M^+ \cdots X^-$.

	ΔE_{Int}	ΔE_{elstat}	ΔE_{ex}	ΔE_{rep}	ΔE_{pol}	ΔE_{corr}	ΔE_{disp}	Hirshfeld	
								X^-	$\mathbf{1}.M^+$
$\mathbf{2}.Na^+ \cdots Cl^-$	-93.5	-83.4 (33.6%) ^a	-101.9 (41.1%)	154.5	-44.3 (17.9%)	-12.5 (5.0%)	-5.9 (2.4%)	-0.46	+0.46
$\mathbf{2}.Na^+ \cdots Br^-$	-89.0	-79.4 (34.2%)	-93.7 (40.4%)	142.9	-38.6 (16.6%)	-13.1 (5.6%)	-7.1 (3.1%)	-0.46	+0.46
$\mathbf{2}.Na^+ \cdots I^-$	-82.8	-70.9 (36.2%)	-73.9 (37.8%)	112.81	-30.3 (15.4%)	-12.8 (6.5%)	-8.1 (4.1%)	-0.59	+0.59

^a % de interação atrativa total ($\Delta E_{elstat} + \Delta E_{ex} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{corr} + \Delta E_{disp}$).

também apresentam os mesmos padrões encontrados com o catenano **1**, tanto para forças atrativas quanto para forças repulsivas (Figura 14), indicando a presença dos mesmos efeitos de interação dos diferentes doadores de σ -hole com os ânions aplicados, ainda que as interações com o Te sejam levemente desfavorecidas.

Figura 14: Representação gráfica dos resultados das análises de GKS-EDA da interação de diferentes ânions com o fragmento $\mathbf{2}.Na^+$.



Fonte: Autoria própria

É possível comparar os resultados encontrados de ΔE_{int} das análises interação aniônica dos catenanos **1** e **2** com os valores previamente avaliados da distância dos ânions com os doadores de σ -hole, onde encontrou-se, como esperado, que com o aumento da energia de interação diminuiu-se a distância entre os ânions com os doadores de σ -hole.

A partir dos resultados obtidos pelas análises de interação catiônica foi decidido expandir a aplicação da metodologia para pares iônicos contendo cátions adicionais. Sendo os novos cátions escolhidos Li^+ , Cu^+ , Ag^+ e Au^+ , cuja razão de escolha será discutida

durante a apresentação dos resultados da análise de interação catiônica. Optou-se por realizar os testes com estes cátions apenas utilizando o I^- como contra-íon. Para esses pares iônicos também foram realizados testes de GKS-EDA com relação a interação aniônica a fim de observar o efeito da mudança dos cátions monovalentes utilizados afetariam a energia de interação do ânions com o catenano **1**. Os resultados destes testes podem ser encontrados na Tabela 4, onde é possível observar que a variação do ΔE_{Int} de interação do I^- com o Catenano **1** é muito pequena, até 3% com relação ao Na^+ . Variação que pode ser proveniente das influência das deformações estruturais dos anéis que ocorrem para acomodar os diferentes cátions na cavidade de pseudo éter de coroa.

Tabela 4: Resultados do GKS-EDA (kcal.mol⁻¹) para o fragmento do **1** + cátion com o fragmento contendo ânions (**1**.M⁺...X⁻).

	ΔE_{Int}	ΔE^{elstat}	ΔE_{ex}	ΔE_{rep}	ΔE_{pol}	ΔE_{corr}	ΔE_{disp}
1 .Li ⁺ ...I ⁻	-85.2	-71.0 (36.4%) ^a	-70.5 (36.0%)	110.6	-30.4 (15.5%)	-17.9 (9.1%)	-5.9 (3.0%)
1 .Cu ⁺ ...I ⁻	-85.7	-71.5 (36.4%)	-70.4 (35.9%)	110.5	-30.0 (15.3%)	-18.3 (9.3%)	-6.0 (3.1%)
1 .Ag ⁺ ...I ⁻	-85.0	-70.6 (36.5%)	-69.2 (35.7%)	108.5	-29.6 (15.3%)	-18.4 (9.5%)	-5.8 (3.0%)
1 .Au ⁺ ...I ⁻	-87.5	-73.7 (36.4%)	-72.9 (36%)	115.0	-31.2 (15.4%)	-18.8 (9.3%)	-5.9 (2.9%)

^a % de interação atrativa total ($\Delta E_{elstat} + \Delta E_{ex} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{corr} + \Delta E_{disp}$).

5.2.2 Reconhecimento Catiônico

As análises iniciais de interação catiônica com o catenano **1** por GKS-EDA foram realizadas utilizando os mesmos pares iônicos utilizados nos testes iniciais de interação aniônica (I^- , Cl^- e Br^- com Na^+ e K^+). Os resultados foram nomeados seguindo o mesmo sistema de nomenclatura utilizado anteriormente (5).

Os resultados obtidos do GKS-EDA analisando as interação com os cátions, vistos na Tabela 5, apresentam diversos fenômenos interessantes a primeira vista. Primeiramente é possível notar que o valor de interação total (ΔE_{Int}) é mais que 3 vezes maior do que os valores encontrados ao se analisar as interações dos diferentes ânions com o mesmo catenano **1**. Parte de tamanha diferença pode ser explicada uma vez que observa-se a estrutura dos sítios de interação no catenano, onde os cátions encontram-se em cavidades, cercados por diversos grupos para seu reconhecimento, enquanto os ânions interagem as margens da molécula com apenas dois doadores de ligação de halogênio.

Tabela 5: *Resultados do GKS-EDA (kcal.mol^{-1}) para análise de interação catiônica seguindo o esquema de nomenclatura $\mathbf{1.X}^-\cdots\mathbf{M}^+$.*

	ΔE_{Int}	ΔE_{elstat}	ΔE_{ex}	ΔE_{rep}	ΔE_{pol}	ΔE_{corr}	ΔE_{disp}
$\mathbf{1.Cl}^-\cdots\mathbf{Na}^+$	-353.3	-102.3 (29.0%) ^a	0.0 (0.0%)	0.0	-55.0 (15.6%)	-184.5 (52.2%)	-11.4 (3.2%)
$\mathbf{1.Br}^-\cdots\mathbf{Na}^+$	-353.2	-101.3 (28.7%)	0.0 (0.0%)	0.0	-54.7 (15.5%)	-185.7 (52.6%)	-11.5 (3.2%)
$\mathbf{1.I}^-\cdots\mathbf{Na}^+$	-353.3	-100.3 (28.4%)	0.0 (0.0%)	0.0	-54.4 (15.4%)	-187.0 (52.9%)	-11.6 (3.3%)
$\mathbf{1.Cl}^-\cdots\mathbf{K}^+$	-325.6	-83.4 (25.6%)	0.0 (0.0%)	0.0	-39.0 (12.0%)	-188.0 (57.7%)	-15.1 (4.7%)
$\mathbf{1.Br}^-\cdots\mathbf{K}^+$	-325.7	-82.7 (25.4%)	0.0 (0.0%)	0.0	-38.7 (11.9%)	-189.1 (58.1%)	-15.1 (4.6%)
$\mathbf{1.I}^-\cdots\mathbf{K}^+$	-325.8	-81.8 (25.1%)	0.0 (0.0%)	0.0	-38.4 (11.8%)	-190.5 (58.5%)	-15.2 (4.7%)

^a % de interação atrativa total ($\Delta E_{elstat} + \Delta E_{ex} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{corr} + \Delta E_{disp}$).

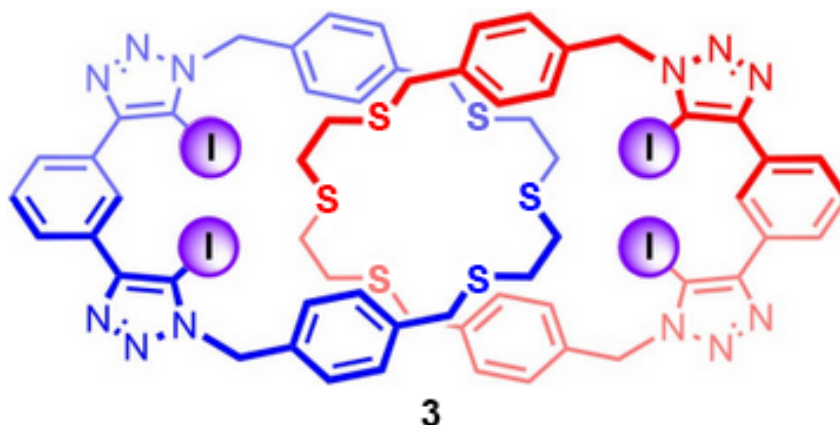
Outro fator que chama a atenção é de que os valores encontrados para ΔE_{ex} e ΔE_{rep} são 0, tanto para o $\mathbf{Na}^+$ quanto para o $\mathbf{K}^+$, este resultado pode ser proveniente da baixa sobreposição dos orbitais desses cátions com os orbitais dos oxigênios componentes da cavidade, uma vez que estes são íons pequenos, com apenas até subníveis p preenchidos, e em estado monovalentes possuindo assim uma eletrosfera ainda menor.

A partir dos resultados obtidos de GKS-EDA do catenano **1** com os cátion optou-se por expandir a metodologia para incluir outros cátions além dos utilizados por Tay et al.²⁴. Sendo escolhido 1 cátion da mesma família dos já utilizados, o $\mathbf{Li}^+$ por ser ainda menor que estes, e também 3 cátions de metais de transição $\mathbf{Cu}^+$, $\mathbf{Ag}^+$ e $\mathbf{Au}^+$, aos quais permitiriam observar o comportamento das interações da cavidade de pseudo éter de coroa com átomos com eletrosferas maiores, com subcamadas preenchidas d e f .

Também optou-se por investigar a influências dos efeitos de acidez e basicidade de Pearson na interação dos [2]Catenanos com os cátions, para isso alterou-se o catenano **1**, substituindo os oxigênios da cavidade de pseudo-éter de coroa pelos átomos mais macios de enxofre, gerando a estrutura do catenano **3** (Figura 15. Para os testes utilizando o catenano **3**, foram escolhidos um cátion mais duro ($\mathbf{Na}^+$) e um cátion mais macio ($\mathbf{Ag}^+$).

Os resultados das análises de interação de cátions por GKS-EDA para os cátions adicionais e com o catenano **3** pode ser visto na Tabela 6.

Figura 15: Estrutura do catenano **3**, obtido a partir das estrutura **1** ao se substituir os O do pseudo-éter de coroa por S.



Fonte: Adaptado de Tay et al.²⁴

Tabela 6: Resultados do GKS-EDA (kcal.mol^{-1}) para análise de interação catiônica e cargas de Hirshfeld seguindo o esquema de nomenclatura $\mathbf{1.X}^{-}\cdots\mathbf{M}^{+}$ e $\mathbf{3.X}^{-}\cdots\mathbf{M}^{+}$.

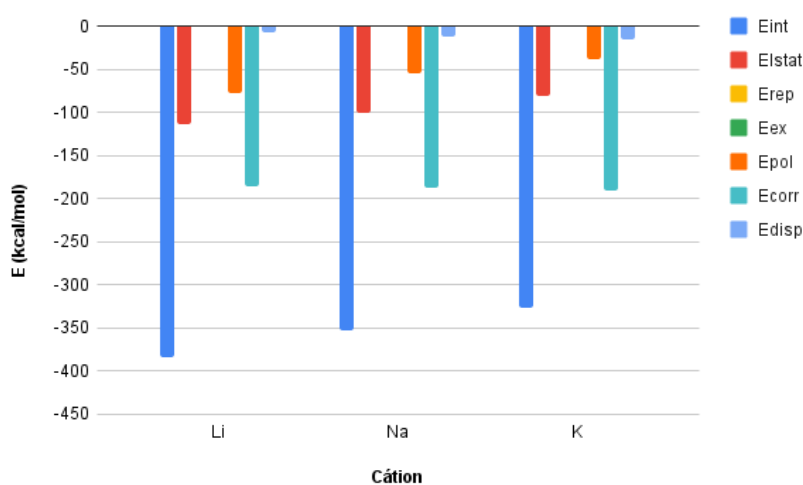
	ΔE_{Int}	ΔE_{elstat}	ΔE_{ex}	ΔE_{rep}	ΔE_{pol}	ΔE_{corr}	ΔE_{disp}	Hirshfeld	
1									
								M ⁺	1.X⁻
1.I⁻...Li⁺	-383.1	-113.9	0.0	0.0	-77.3	-185.2	-6.7	+0.15	-0.15
		(29.7%)	(0.0%)		(20.3%)	(48.3%)	(1.7%)		
1.I⁻...Na⁺	-353.3	-100.3	0.0	0.0	-54.4	-187.0	-11.6	+0.17	-0.17
		(28.4%)	(0.0%)		(15.4%)	(52.9%)	(3.3%)		
1.I⁻...K⁺	-325.8	-81.8	0.0	0.0	-38.4	-190.5	-15.2	+0.31	-0.31
		(25.1%)	(0.0%)		(11.8%)	(58.5%)	(4.7%)		
1.I⁻...Cu⁺	-206.4	-167.5	-94.6	170.7	-47.5	-51.3	-16.1	-0.01	+0.01
		(44.4%)	(25.1%)		(12.6%)	(13.6%)	(4.3%)		
1.I⁻...Ag⁺	-173.7	-143.4	-85.3	152.6	-40.7	-39.4	-17.6	+0.25	-0.25
		(43.9%)	(26.1%)		(12.5%)	(12.1%)	(5.4%)		
1.I⁻...Au⁺	-191.5	-165.2	-147.2	277.7	-75.5	-59.7	-21.6	+0.23	-0.23
		(35.2%)	(31.4%)		(16.1%)	(12.7%)	(4.6%)		
3									
3.I⁻...Na⁺	-339.9	-69.8	0.0	0.0	-38.7	-219.1	-12.3	+0.19	-0.19
		(20.5%)	(0.0%)		(11.4%)	(64.5%)	(3.6%)		
3.I⁻...Ag⁺	-180.6	-136.1	-106.4	191.3	-47.6	-64.8	-17.1	+0.08	-0.08
		(36.3%)	(28.6%)		(12.8%)	(17.4%)	(4.6%)		

^a % de interação atrativa total ($\Delta E_{elstat} + \Delta E_{ex} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{corr} + \Delta E_{disp}$).

Analisando as energias de interação dos cátions de metal alcalino (Figura 16) nota-se um comportamento similar ao encontrado nas análises de de interação aniônica, ao diminuir-se o tamanho do íon observa-se um aumento na energia total de interação (ΔE_{Int}), ($\text{Li}^{+} > \text{Na}^{+} > \text{K}^{+}$), com uma correspondente maior atração eletrônica (ΔE_{elstat}), impactando também no aumento da interação de polarização (ΔE_{pol}). Nota-se que este

efeito não é o suficiente para alterar o valor nulo das interações de troca (ΔE_{ex}) e repulsão de Pauli (ΔE_{rep}) para estes cátions, que apresentam estes valores por razões descritas anteriormente. Já a ΔE_{corr} demonstra um efeito contrário, podendo indicar uma consequência do aumento dos efeitos de repulsão eletrostática da cavidade. Entretanto o uso das bases de potencial de núcleo efetivo podem influenciar nos cálculos de correlação, uma vez que apenas os elétrons das camadas mais externas estão sendo considerados explicitamente.

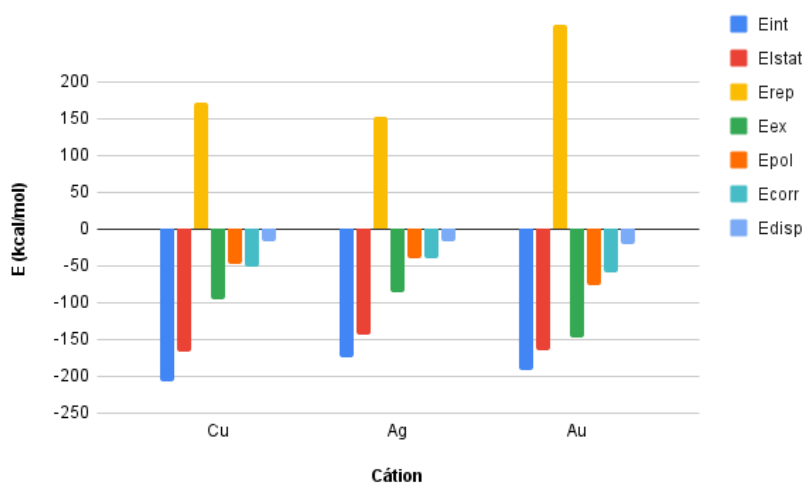
Figura 16: Representação gráfica dos resultados das análises de GKS-EDA da interação de diferentes cátions de metais alcalinos com o fragmento $1.I^-$.



Fonte: Autoria própria

Primeiramente ao se observar os valores de ΔE_{Int} dentre os três cátions de metais de transição (Figura 17) nota-se os seus valores menores quando comparados aos valores de interação dos metais alcalinos. Essa menor interação pode ser explicada ao se observar que estes cátions maiores possuem valores de ΔE_{ex} e ΔE_{rep} com os valores de energia de repulsão sendo maiores que os valores atrativos da energia de troca, diminuindo assim a interação total desses cátions.

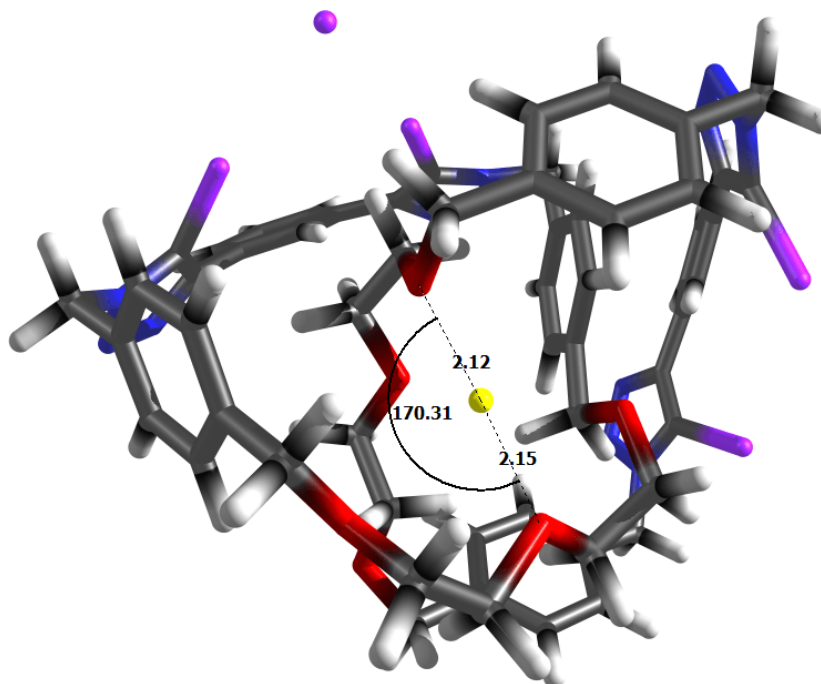
Figura 17: Representação gráfica dos resultados das análises de GKS-EDA da interação de diferentes cátions de metais de transição com o fragmento **1**.I⁻.



Fonte: Autoria própria

Diferente do observado anteriormente os valores de ΔE_{Int} dentre os cátions de metais de transição não seguem diretamente a ordem inversa do tamanho dos cátions. O menor cátion (Cu^+) ainda apresenta o maior valor de ΔE_{Int} dentre os 3 cátions, seguido do maior cátion (Au^+) e por último o cátion intermediário (Ag^+). Nota-se que quando comparado a atração eletrostática tanto o Cu^+ quanto o Au^+ apresentam valores similares, mas o ouro apresenta valores muito maiores de ΔE_{ex} e ΔE_{rep} devido a sua eletrosfera muito maior, contendo na sua camada de valência elétrons até o suborbital f , que contribuem para as forças repulsivas da interação, diminuindo sua força de interação. Este valor a mais da interação do Au^+ com o catenano **1** pode ser representativo da interação linear observada na geometria da cavidade do catenano com o Au^+ (18).

Figura 18: Estrutura do $1\text{I}^- \cdots \text{Au}^+$ evidenciando a característica linear da interação do ouro, esfera amarela, com a cavidade do catenano.



Fonte: Autoria própria

As interações catiônicas do Na^+ e da Ag^+ com o catenano **3** apresentam as mesmas magnitudes de interação quando comparadas as suas interações com o catenano **1**, mas como previsto pela teoria de ácido e base de Pearson, vê-se um aumento da interação do cátion mais macio com a cavidade mais macia, e uma diminuição da interação com o cátion mais duro. É possível observar que a presença da quantidade maior de elétrons na cavidade leva a uma diminuição do ΔE_{elstat} devido a maior repulsão das cargas, e um maior ΔE_{rep} com a Ag^+ , já para com o Na^+ nota-se uma menor ΔE_{pol} uma vez que este terá menor interação com os elétrons da cavidade, devido aos efeitos citados a cima, e uma maior ΔE_{corr} devido a maior repulsão eletrostática do movimento correlacionado dos elétrons, onde a Ag^+ vai observar os efeitos contrários por sua melhor interação com a cavidade.

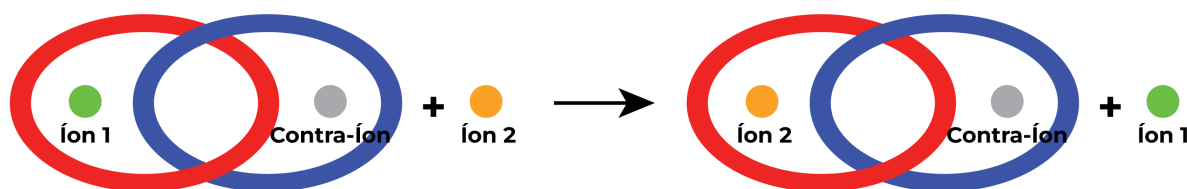
5.3 Energia de substituição de íons

A partir das energias livre de Gibbs do catenano **1** com os diferentes pares iônicos, é possível se determinar as energia de interação alquímicas⁵¹ (ΔE_{bind}), onde, esta é igual a diferença entre a soma das energias livres do catenano com o íon de interesse final com a energia do íon trocado (produtos) com a soma das energias eletrônicas do catenano com

o íon a ser trocado com a energia do íon de interesse (reagentes). O esquema de troca pode ser evidenciado na Figura 19.

A partir das energia de interação alquímicas, é possível traçar um panorama da estabilidade relativa dos sistemas quando um determinado par de cátions e ânions são trocados por outros, ou ainda determinar se para um dado cátion, qual ânion melhor se estabilizaria junto à cavidade de um dado catenano. Assim, a diferença das energias livre de Gibbs numa possível troca entre cations na estrutura e, da mesma maneira com os ânions pode ser avaliada.

Figura 19: Esquema de troca de íon.



Fonte: Autoria própria

A diferença das energias resultantes deste esquema de trocas entre os ânions Cl^- , Br^- e I^- com contra-íon Na^+ pode ser encontrado na Tabela 7 e com o contra-íon K^+ na Tabela 8. É possível observar que as trocas mais favorecidas (Menor ΔE) seguem o padrão das energias de interação obtidos através do GKS-EDA com $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, com valores com as mesmas grandezas entre as diferenças de ΔE_{int} dos íon envolvidos nas trocas.

Tabela 7: Diferença da energia para permuta de ânions com a estrutura 1. Na^+ para um esquema com descrito na figura 19 em kcal.mol^{-1} .

		Produtos		
		NaCl	NaBr	NaI
Reagentes	NaCl	-	0,72	16,11
	NaBr	-0,72	-	15,38
	NaI	-16,11	-15,38	-

Os resultados das diferença de energia entre a troca dos cátions (Tabela 9) apresenta resultados que apontam o favorecimento dos cátions de metal alcalino sobre os cátions de metais de transição utilizados. Resultado congruente com os valores de ΔE_{int} encontrados,

Tabela 8: *Diferença da energia para permuta de ânions com a estrutura 1.Na⁺ para um esquema como descrito na figura 19 em kcal.mol⁻¹.*

		Produtos		
		KCl	KBr	KI
Reagentes	KCl	-	0,78	14,41
	KBr	-0,78	-	13,63
	KI	-14,41	-13,63	-

uma vez que cátions de metais alcalinos não apresentam termos efetivos de ΔE_{rep} . Ao observar-se as permutas entre os próprios metais alcalinos os resultados também seguem como esperado, sinalizando maior seletividade de acordo com os valores de ΔE_{int} . Dentre as permutas entre os cátions de metais de transição nota-se um diferença nos resultados obtidos das permutas até agora, onde a ordem de seletividade difere da ordem de ΔE_{int} , apresentando uma ordem de seletividade de $\text{Cu}^+ > \text{Ag}^+ > \text{Au}^+$. Este resultado pode ser proveniente de que uma vez que esta sendo tratado da energia livre de Gibbs os efeitos termodinâmicos podem desfavorecer as grandes distorções que os catenanos precisam sofrer para acomodar o Au^+ em sua cavidade, ainda que este possua maior interação eletrônica com esta que a Ag^+ .

Tabela 9: *Diferença da energia para permuta de cátions com a estrutura 1.I⁻ para um esquema como descrito na figura 19 em kcal.mol⁻¹.*

		Produtos					
		Nal	KI	Lil	Cul	Agl	Aul
Reagentes	Nal	-	10,31	-14,41	47,69	77,66	128,75
	KI	-10,31	-	-24,71	37,38	67,36	118,44
	Lil	14,41	24,71	-	62,09	92,07	143,15
	Cul	-47,69	-37,38	-62,09	-	29,98	81,06
	Agl	-77,66	-67,36	-92,07	-29,98	-	51,08
	Aul	-128,75	-118,44	-143,15	-81,06	-51,08	-

6 Conclusão

A partir das análises de GKS-EDA, cargas de Hirshfeld, geometria e energia de permuta de íons, com os catenanos **1**, **2** e **3** foi possível identificar o reconhecimento de íons destes com pares iônicos compostos por ânions de Cl^- , Br^- e I^- e cátions de Li^+ , Na^+ , K^+ , Cu^+ , Ag^+ e Au^+ .

Dentre as interações de reconhecimento foi possível avaliar que o contra-íon possuía pouca influência na energia da interação do íon estudado com o [2]catenano que atuava como MRI. Ao se comparar as energias de interação dentre os catenanos **1** e **2** observou-se uma pequena diferença da força de interação dos grupos doadores de σ -hole com os ânions empregados, sendo o I o melhor doador quando comparado ao Te. Com relação as análises de interação com os ânions também foi possível identificar uma ordem de seletividade de $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, resultantes da maior atração efetiva e sobreposição consequente das nuvens eletrônicas com os doadores de σ -hole.

As análises de interação com os cátions indicaram a preferência dos [2]catenanos empregados por íons menores com poucos elétrons na sua eletrosfera, devido a diminuição dos efeitos de repulsão de Pauli quando comparado a cátions maiores, assim como também a deformação da estrutura dos [2]catenanos para comportar cátions maiores em suas cavidades. Dentre os cátions de metais alcalinos os resultados apontam a ordem de seletividade para os cátions menores com maiores forças de atração eletrostática efetiva, seguindo a ordem de $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$.

Já as análises de interação com os cátions de metais de transição indicam uma energia de interação na ordem de $\text{Cu}^+ > \text{Au}^+ > \text{Ag}^+$, provavelmente influenciada pela interação linear do ouro com dois átomos de oxigênio da sua cavidade, enquanto a energia de permuta indica a ordem de $\text{Cu}^+ > \text{Ag}^+ > \text{Au}^+$, indicando que os efeitos termodinâmicos envolvidos no rearranjo da estrutura dos [2]catenanos para comportar o Au^+ o tornem mais desfavorável com relação a Ag^+ , ainda que esse tenha uma menor energia de interação.

As análises de interação do catenano também evidenciaram o efeito de acidez e basicidade de Pearson com relação ao catenano **3**, mas que não são expressivos o suficiente ao comparar com os mesmos cátions interagindo com a estrutura **1** para supreceder os efeitos citados acima para interação dos cátions com os [2]catenanos empregados.

Visto o sucesso em se obter informações sobre as interações dos [2]catenanos empregados é possível ver a viabilidade da extensão da aplicação da metodologia utilizada nesta

pesquisa afim de investigar a interação dos mesmos [2]catenanos com diferentes tipos de pares iônicos, podendo-se expandir os cátions e ânions estudados para íons não esféricos e íons com maiores e menores cargas. Assim como também aplicar modificações na complexidade da metodologia, como a aplicação de efeitos de solvatação explícita, expandindo assim o escopo dos resultados vistos aqui.

7 Bibliografia

- [1] He, Q.; Vargas-Zúñiga, G. I.; Kim, S. H.; Kim, S. K.; Sessler, J. L. Macrocycles as Ion Pair Receptors. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, 9753–9835, DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00734.
- [2] Langton, M. J.; Beer, P. D. Rotaxane and Catenane Host Structures for Sensing Charged Guest Species. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47*, 1935–1949, DOI: 10.1021/ar500012a.
- [3] Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. Artificial Molecular Machines. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 10081–10206, DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00146.
- [4] Heard, A. W.; Goldup, S. M. Simplicity in the Design, Operation, and Applications of Mechanically Interlocked Molecular Machines. *ACS Central Science* **2020**, *6*, 117–128, DOI: 10.1021/acscentsci.9b01185.
- [5] Bāk, K. M.; Porfyrakis, K.; Davis, J. J.; Beer, P. D. Exploiting the mechanical bond for molecular recognition and sensing of charged species. *Materials Chemistry Frontiers* **2020**, *4*, 1052–1073, DOI: 10.1039/c9qm00698b.
- [6] Wagay, S. A.; Khan, L.; Ali, R. Recent Advancements in Ion-Pair Receptors. *Chemistry – An Asian Journal* **2022**, *18*, DOI: 10.1002/asia.202201080.
- [7] Nicholson, S. J.; Barlow, S. R.; Evans, N. H. Heteroditopic Rotaxanes and Catenanes for Ion Pair Recognition. *Chemistry* **2023**, *5*, 106–118, DOI: 10.3390/chemistry5010009.
- [8] Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Rossom, W. V.; Gale, P. A. Applications of Supramolecular Anion Recognition. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 8038–8155, DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00099.
- [9] He, Q.; Peters, G. M.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. Recognition and Extraction of Cesium Hydroxide and Carbonate by Using a Neutral Multitopic Ion-Pair Re-

- ceptor. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 13396–13400, DOI: 10.1002/anie.201705788.
- [10] Zakrzewski, M.; Załubiniak, D.; Piątek, P. An ion-pair receptor comprising urea groups and iN/i-benzyl-aza-18-crown-6: effective recognition and liquid–liquid extraction of KCl salt. *Dalton Transactions* **2018**, *47*, 323–330, DOI: 10.1039/c7dt03696e.
- [11] Karbarz, M.; Romański, J. Dual Sensing by Simple Heteroditopic Salt Receptors Containing an Anthraquinone Unit. *Inorganic Chemistry* **2016**, *55*, 3616–3623, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b00132.
- [12] Lee, J. H.; Lee, J. H.; Choi, Y. R.; Kang, P.; Choi, M.-G.; Jeong, K.-S. Synthetic Ksup/sup/Cl^{sup}-/sup>Selective Symporter across a Phospholipid Membrane. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 6403–6409, DOI: 10.1021/jo501145z.
- [13] Gale, P. A.; Howe, E. N.; Wu, X. Anion Receptor Chemistry. *Chem* **2016**, *1*, 351–422, DOI: 10.1016/j.chempr.2016.08.004.
- [14] Kim, S. K.; Sessler, J. L. Ion pair receptors. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 3784, DOI: 10.1039/c002694h.
- [15] Dougherty, D. A. Cation- Interactions in Chemistry and Biology: A New View of Benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science* **1996**, *271*, 163–168, DOI: 10.1126/science.271.5246.163.
- [16] Rather, I. A.; Wagay, S.A.; Ali, R. Emergence of anion- interactions: The land of opportunity in supramolecular chemistry and beyond. *Coordination Chemistry Reviews* **2020**, *415*, 213327, DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213327.
- [17] Docker, A.; Guthrie, C. H.; Kuhn, H.; Beer, P. D. Modulating Chalcogen Bonding and Halogen Bonding Sigma-Hole Donor Atom Potency and Selectivity for Halide Anion Recognition. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 21973–21978, DOI: 10.1002/anie.202108591.
- [18] Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. Halogen bonding: the -hole. *Journal of Molecular Modeling* **2006**, *13*, 291–296, DOI: 10.1007/s00894-006-0130-2.

- [19] Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *The Nature of the Mechanical Bond*; Wiley, 2016; DOI: 10.1002/9781119044123.
- [20] Stoddart, J. F. The chemistry of the mechanical bond. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 1802, DOI: 10.1039/b819333a.
- [21] Guo, Q.-H.; Jiao, Y.; Feng, Y.; Stoddart, J. F. The Rise and Promise of Molecular Nanotopology. *CCS Chemistry* **2021**, *3*, 1542–1572, DOI: 10.31635/ccschem.021.202100975.
- [22] Au-Yeung, H. Y.; Deng, Y. Distinctive features and challenges in catenane chemistry. *Chemical Science* **2022**, *13*, 3315–3334, DOI: 10.1039/d1sc05391d.
- [23] Arun, A.; Docker, A.; Tay, H. M.; Beer, P. D. Squaramide-Based Heteroditopic [2]Rotaxanes for Sodium Halide Ion-Pair Recognition. *Chemistry – A European Journal* **2023**, *29*, DOI: 10.1002/chem.202301446.
- [24] Tay, H. M.; Tse, Y. C.; Docker, A.; Gateley, C.; Thompson, A. L.; Kuhn, H.; Zhang, Z.; Beer, P. D. Halogen-Bonding Heteroditopic [2]Catenanes for Recognition of Alkali Metal/Halide Ion Pairs. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *62*, DOI: 10.1002/anie.202214785.
- [25] Bazargan, G.; Sohlberg, K. Advances in modelling switchable mechanically interlocked molecular architectures. *International Reviews in Physical Chemistry* **2018**, *37*, 1–82, DOI: 10.1080/0144235x.2018.1419042.
- [26] Altmann, P. J.; Pöthig, A. A pH-Dependent, Mechanically Interlocked Switch: Organometallic [2]Rotaxane vs. Organic [3]Rotaxane. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 15733–15736, DOI: 10.1002/anie.201709921.
- [27] Evans, N. H.; Beer, P. D. Progress in the synthesis and exploitation of catenanes since the Millennium. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 4658, DOI: 10.1039/c4cs00029c.
- [28] Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.; Kintzinger, J. Une nouvelle famille de molécules : les metallo-catenanes. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5095–5098, DOI: 10.1016/s0040-4039(00)94050-4.

- [29] Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. Catalytic “Click” Rotaxanes: A Substoichiometric Metal-Template Pathway to Mechanically Interlocked Architectures. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 2186–2187, DOI: 10.1021/ja056903f.
- [30] Sato, Y.; Yamasaki, R.; Saito, S. Synthesis of [2]Catenanes by Oxidative Intramolecular Diyne Coupling Mediated by Macrocyclic Copper(I) Complexes. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *48*, 504–507, DOI: 10.1002/anie.200804864.
- [31] Sambrook, M. R.; Beer, P. D.; Wisner, J. A.; Paul, R. L.; Cowley, A. R. Anion-Templated Assembly of a [2]Catenane. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15364–15365, DOI: 10.1021/ja045080b.
- [32] Caballero, A.; Zapata, F.; Beer, P. D. Interlocked host molecules for anion recognition and sensing. *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, *257*, 2434–2455, DOI: 10.1016/j.ccr.2013.01.016.
- [33] Cirulli, M.; Kaur, A.; Lewis, J. E. M.; Zhang, Z.; Kitchen, J. A.; Goldup, S. M.; Roessler, M. M. Rotaxane-Based Transition Metal Complexes: Effect of the Mechanical Bond on Structure and Electronic Properties. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 879–889, DOI: 10.1021/jacs.8b09715.
- [34] Tse, Y. C.; Hein, R.; Mitchell, E. J.; Zhang, Z.; Beer, P. D. Halogen-Bonding Strapped Porphyrin BODIPY Rotaxanes for Dual Optical and Electrochemical Anion Sensing. *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27*, 14550–14559, DOI: 10.1002/chem.202102493.
- [35] Neese, F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2022**, *12*, e1606, DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>.
- [36] Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098–3100, DOI: 10.1103/physreva.38.3098.
- [37] Perdew, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B* **1986**, *33*, 8822–8824, DOI: 10.1103/physrevb.33.8822.

- [38] Caldeweyher, E.; Bannwarth, C.; Grimme, S. Extension of the D3 dispersion coefficient model. *J. Chem. Phys.* **2017**, *147*, 034112.
- [39] Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 299–310, DOI: 10.1063/1.448975.
- [40] Whitten, J. L. Coulombic potential energy integrals and approximations. *The Journal of Chemical Physics* **1973**, *58*, 4496–4501, DOI: 10.1063/1.1679012.
- [41] Guevara-Vela, J. M.; Rocha-Rinza, T.; Pendás, M. Performance of the RI and RIJ-COSX approximations in the topological analysis of the electron density. *Theoretical Chemistry Accounts* **2017**, *136*, DOI: 10.1007/s00214-017-2084-0.
- [42] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396, DOI: 10.1021/jp810292n.
- [43] Hirshfeld, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica Chimica Acta* **1977**, *44*, 129–138, DOI: 10.1007/bf00549096.
- [44] Su, P.; Jiang, Z.; Chen, Z.; Wu, W. Energy Decomposition Scheme Based on the Generalized Kohn–Sham Scheme. *The Journal of Physical Chemistry A* **2014**, *118*, 2531–2542, DOI: 10.1021/jp500405s.
- [45] Tang, Z.; Song, Y.; Zhang, S.; Wang, W.; Xu, Y.; Wu, D.; Wu, W.; Su, P. <scp>XEDA</scp>, a fast and multipurpose energy decomposition analysis program. *Journal of Computational Chemistry* **2021**, *42*, 2341–2351, DOI: 10.1002/jcc.26765.
- [46] Stevens, W. J.; Basch, H.; Krauss, M. Compact effective potentials and efficient shared-exponent basis sets for the first- and second-row atoms. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 6026–6033, DOI: 10.1063/1.447604.
- [47] Su, P.; Li, H. Energy decomposition analysis of covalent bonds and intermolecular interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2009**, *131*, DOI: 10.1063/1.3159673.

- [48] Su, P.; Tang, Z.; Wu, W. Generalized Kohn-Sham energy decomposition analysis and its applications. *WIREs Computational Molecular Science* **2020**, *10*, DOI: 10.1002/wcms.1460.
- [49] Stasyuk, O. A.; Sedlak, R.; Guerra, C. F.; Hobza, P. Comparison of the DFT-SAPT and Canonical EDA Schemes for the Energy Decomposition of Various Types of Noncovalent Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2018**, *14*, 3440–3450, DOI: 10.1021/acs.jctc.8b00034.
- [50] Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry* **2011**, *32*, 1456–1465, DOI: 10.1002/jcc.21759.
- [51] York, D. M. Modern Alchemical Free Energy Methods for Drug Discovery Explained. *ACS Physical Chemistry Au* **2023**, *3*, 478–491, DOI: 10.1021/acspyschemau.3c00033.