



**BRUNA ROSA FERREIRA**

**EXPANDINDO LIGAÇÃO DE CALCOGÊNIO EM  
TIOFENOS PARA INTERAÇÕES COM HALOGÊNIO**

**Lavras-MG  
2023**

**BRUNA ROSA FERREIRA**

**EXPANDINDO LIGAÇÃO DE CALCOGÊNIO EM TIOFENOS PARA  
INTERAÇÕES COM HALOGÊNIO**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade Federal de  
Lavras, como parte das exigências do  
curso de Química, para a obtenção do  
título de Bacharel.

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas  
Orientador

Dr. Francisco Antônio Martins  
Coorientador

**LAVRAS-MG  
2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Ferreira, Bruna Rosa.

Expandindo ligação de calcogênio em tiofenos para interações com halogênio / Bruna Rosa Ferreira. - 2023.  
39 p. : il.

Orientador(a): Matheus Puggina de Freitas.

Coorientador(a): Francisco Antônio Martins.

TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2023.  
Bibliografia.

1. Análise conformacional. 2. Interações intramoleculares. 3. Ligação de calcogênio. I. de Freitas, Matheus Puggina. II. Martins, Francisco Antônio. III. Título.

**BRUNA ROSA FERREIRA**

**EXPANDINDO LIGAÇÃO DE CALCOGÊNIO EM TIOFENOS PARA  
INTERAÇÕES COM HALOGÊNIO**

**EXPANDING CHALCOGEN BONDS IN THIOPHENES TO INTERACTIONS  
WITH HALOGENS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 20 de julho de 2023

Dr. Matheus Puggina de Freitas - UFLA  
Dr. Teodorico de Castro Ramalho - UFLA  
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi - UFLA

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas  
Orientador

Dr. Francisco Antônio Martins  
Coorientador

**LAVRAS-MG  
2023**

*“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.” – Isaac Newton*

*Este trabalho é dedicado ao homem mais inteligente e esperto que eu conheço, que por venturas da vida, não teve a oportunidade de terminar a escola quando mais jovem. Pai.*

*Dedicado também a mulher mais forte e batalhadora que eu conheço, que aos 21 anos, foi casada, mãe, dona de casa, estudante e pedagoga. Mãe.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Nelson e Flavia, que desde pequena me incentivaram a estudar e me ajudaram a ingressar na faculdade. Obrigada pai e mãe por terem me proporcionado a oportunidade de estudar durante esses anos sem precisar me preocupar com mais nada, serei eternamente grata a vocês.

Ao prof. Dr. Matheus, que me proporcionou ótimas aulas de química orgânica e a oportunidade de começar a iniciação científica com ele. Foi uma oportunidade única e inesquecível.

Ao Dr. Francisco, que diretamente do Canadá se fez muito presente, me ajudou, orientou e ensinou cada passo desse trabalho, muito obrigada por todo ensinamento e paciência.

À Universidade Federal de Lavras, em especial ao Departamento de Química (DQI).

A todos professores que foram inspiração e exemplo a se seguir.

Ao conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

A Deus por toda saúde, proteção e discernimento até aqui.

## RESUMO

Os estudos químicos se dedicam ao entendimento sobre ligações e interações entre átomos. Sabe-se que as ligações químicas não se limitam apenas a ligações iônicas, covalentes e metálicas. Interações orbitais, tais como ligações de calcogênio, podem ser suficientemente fortes para serem consideradas ligações.

As ligações de hidrogênio vêm sendo estudadas há décadas e sabe-se que é uma interação muito forte e atrativa, devido à interação dipolo-dipolo entre o hidrogênio e um átomo eletronegativo. Há semelhança entre as ligações de hidrogênio, halogênio e calcogênio e, portanto, tornou-se de interesse o estudo da interação entre calcogênio-halogênio e como ela afeta a estabilidade conformacional de sistemas contendo um anel de tiofeno e uma ligação C–X (X = F, Cl e Br). O entendimento das preferências conformacionais de moléculas orgânicas tem um papel fundamental em várias áreas da ciência, tais como na agroquímica, química medicinal, ciência dos materiais e síntese orgânica. Portanto, neste trabalho, as moléculas 2-(Z)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno e 2-(E)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno foram estudadas quântico-quimicamente para avaliar as interações intramoleculares entre calcogênio e halogênio, bem como suas preferências conformacionais. O trabalho foi executado computacionalmente no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP. Na primeira etapa, foram feitas *scans* para as moléculas 2-(Z)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno e 2-(E)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno, determinando-se os mínimos de energia. A partir dos mínimos de energia, seus análogos fluorados e clorados foram construídos e todos foram submetidos a cálculos de otimização e frequência, NBO (Natural Bond Orbital); AIM (Atoms In Molecules). A ligação de calcogênio-halogênio influencia na estabilidade conformacional e é possível observar que a interação entre o par de elétrons não ligante do halogênio ( $n_X$ ) e o orbital antiligante carbono enxofre ( $\sigma^*_{CS}$ ) aumenta na sequência F < Cl < Br, mas a estabilidade do conformero *sin* segue tendência oposta. Portanto, embora existente, a ligação de halogênio-calcogênio de origem hiperconjugativa parece ser de importância secundária. Por outro lado, a energia de Lewis determina a tendência do decréscimo populacional da conformação *sin* para os isômeros Z na ordem F, Cl, Br; Sendo assim, conclui-se que a preferência conformacional é regida por fatores clássicos (eletrostáticos e estéricos). Sabe-se que o componente eletrostático é mais sensível ao meio, portanto, as estabilidades em solvente podem ser úteis obter mais informação a respeito. Os cálculos em solvente DMSO implícito indica que os fatores estéricos são mais importantes, uma vez que as populações de *sin* e *anti* permanecem praticamente as mesmas. Apesar de o fator estérico ser determinante para o comportamento conformacional na série dos halogênios, é importante dizer que existem forças estabilizantes que contribuem para a preferência *sin* das estruturas. Por meio de AIM, observa-se uma densidade eletrônica no caminho da ligação ( $\rho(\text{BCP})$ ), com transferência de carga entre halogênio e enxofre; essa transferência de carga suporta a teoria dos efeitos eletrostáticos estabilizantes como fonte da ligação de halogênio-calcogênio nesses compostos.

Palavras-chave: Análise conformacional. Interações intramoleculares. Ligação de halogênio. Ligação de calcogênio. Química computacional.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Análise conformacional.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Interações intramoleculares .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1 Ligação de hidrogênio.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2 Ligação de calcogênio .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.3 Ligação de halogênio.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.4 Ligação de pnictogênio.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Métodos computacionais.....</b>	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>22</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Análise Conformacional .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Análise de Átomos em Moléculas (AIM).....</b>	<b>28</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>



## 1 INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

As interações entre moléculas desempenham um papel crucial na química e biologia (Nziko & Scheiner, 2016). Destaque especial é dado à ligação de hidrogênio, já que se trata de uma interação amplamente conhecida e estudada há mais de 100 anos. A razão para esse interesse duradouro consiste na importância direta de ligações de hidrogênio para a estrutura, função e dinâmica de um grande número de sistemas químicos, que variam de inorgânicos à química biológica (Mahadevi & Sastry, 2012). Porém, a ligação de hidrogênio é produto de vários fatores, tais como o caráter eletrostático, que causa grande dependência dessa interação com o meio.

A ligação de hidrogênio pode ser entendida como uma interação atrativa entre um doador “A-H”, e um aceptor de hidrogênio, “B”, de caráter eletropositivo e eletronegativo, respectivamente (Perrin & Nielson, 1997). Do mesmo modo, essa ligação depende de características orbitais, o que faz ser dependente também da natureza química dos átomos engajados na interação. Nesse sentido, há numerosas atividades na identificação e estudo de conjuntos de ligações não covalentes que carregam fortes semelhanças com a ligação de hidrogênio (Scheiner, 2022). Essas ligações partem do modelo de ligação de hidrogênio em que a ponte entre o átomo de hidrogênio e o doador de elétrons é substituída por um conjunto de átomos nominalmente mais eletronegativos, tais como os átomos de nitrogênio, oxigênio e flúor, para os quais os momentos de dipolo são grandes na ligação (Perrin & Nielson, 1997).

Essas junções são caracterizadas por forças implícitas, tais como atração eletrostática, juntamente com polarização, transferência de carga e dispersão (Scheiner, 2022). Todos esses conjuntos de interações atrativas são, normalmente, colocados em categorias em que a ligação leva o nome da família da tabela periódica no qual o átomo envolvido é derivado, como por exemplo halogênios, calcogênios ou pnictogênicos, que pertencem, respectivamente, aos grupos 7A, 6A e 5A da tabela periódica (Dong & Scheiner, 2018). A ligação de calcogênio, objeto de estudo deste trabalho, é definida como a interação entre um átomo de calcogênio positivamente polarizado e uma base de Lewis, negativamente polarizada (Vogel et al., 2018). Apesar de bem conhecida e com grande valor em vários campos da ciência, a ligação de calcogênio permanece em grande parte pouco explorada (Weiss et al., 1976). Sabe-se que as principais contribuições atrativas para a ligação do calcogênio são eletrostáticas, transferência de carga e dispersão, sendo a última particularmente relevante para complexos fracos (Bleiholder et al., 2006).

A contribuição de transferência de cargas é baseada em doação de elétrons não ligantes da base de Lewis para o orbital  $\sigma^*C$ -Calcogênio (Vogel et al., 2018). De acordo com essas considerações, a força de uma ligação de calcogênio depende: i) da basicidade de Lewis do parceiro que interage, ii) da natureza do átomo de calcogênio ( $Te > Se > S > O$ ), iii) da polarização do átomo de calcogênio (Vogel et al., 2018). As interações não covalentes desempenham papéis importantes em extensos processos químicos e bioquímicos, tais como reconhecimento molecular e mudanças conformacionais, e seu completo entendimento pode ser utilizado para o melhor aproveitamento de seu potencial e até mesmo aplicações em outras áreas, visto que outros tipos de interações desempenham papel vital em química de materiais, agroquímica e química medicinal (Ternavisk et al., 2019).

Tiofenos e selenofenos são duas classes de moléculas que mostram notáveis ligações de calcogênio com grupos carbonila e tiocarbonilamida, bem como contatos  $S/Se \cdots H-C$ , e por isso são usadas para gerar mais percepções dessas interações (Pascoe et al., 2017).

Porém, diferentemente das ligações de hidrogênio, essas interações são independentes do solvente, já que são ditadas por interações orbitales.

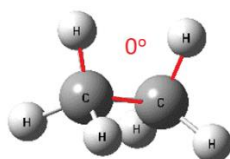
Visando isso, o **objetivo** da pesquisa é estender as ligações de calcogênio em tiofenos, para interações com halogênios, utilizando ferramentas computacionais de análise conformacional. Sabe-se que átomos de halogênio são normalmente considerados como sítios de alta densidade eletrônica por causa de sua alta eletronegatividade (Cavallo et al., 2016). Portanto, é frequentemente aceito que átomos de halogênio podem engajar em interações desempenhando o papel de doadores de elétrons, ou seja, como nucleófilos (Ternavisk et al., 2019). Além disso, esta pesquisa se **justifica** pelo fato de essas interações serem pouco exploradas na literatura. Essa classe de interações também desempenha papel importante na bioquímica, por exemplo nas interações de complexos proteína-ligante, além de muitas outras aplicações, tais como na concepção de novos materiais em uma variedade de áreas, como a fotônica, ópticas não-lineares e farmacêutica (Nunes et al., 2021).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Análise conformacional

A palavra “conformação” foi usada pela primeira vez por W. N. Haworth, químico britânico do século XIX, em seu trabalho (Haworth, 1929), onde atribuiu a palavra conformação como sendo: arranjos dos átomos e moléculas no espaço, que não são superponíveis entre si (Barton, 1956). Existem definições mais modernas de conformação, por exemplo baseadas em ângulo diedro, Figura 2.1.

Figura 2.1 - Representação molecular de um ângulo diedro H–C–C–H, determinado por 4 átomos e 3 ligações químicas.



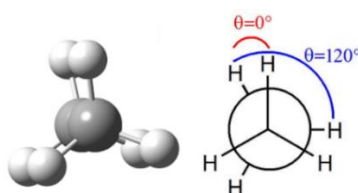
Fonte: Autora (2023)

O ângulo entre dois determinados grupos presentes em átomos adjacentes (vizinhos), é chamado de ângulo diedro ( $\theta$ ); esse ângulo sempre é medido entre um grupo/átomo posterior e um grupo/átomo anterior.

Algumas conformações comuns são conhecidas como alternadas, eclipsadas, gauche, anticlinal, antiperiplanar e sin-periplanar (Figuras 2.2 e 2.3).

#### Conformação eclipsada

Figura 2.2 - Representação molecular e projeção de Newman para conformação eclipsada.

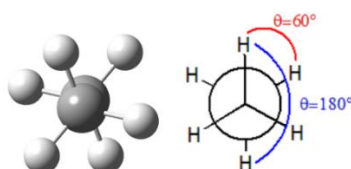


Fonte: Autora (2023)

A conformação eclipsada, contém as ligações do átomo da frente encobrindo exatamente as ligações do átomo que fica para trás (mais distante do observador).

#### Conformação alternada

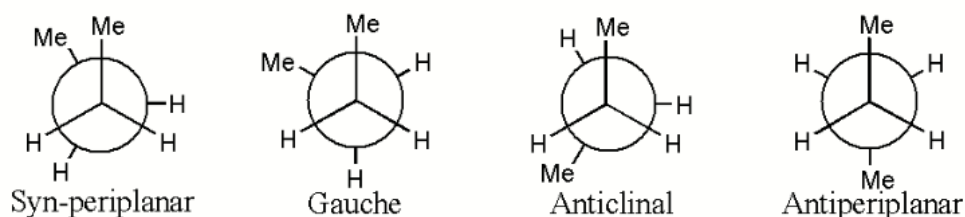
Figura 2.3 - Representação molecular e projeção de Newman para conformação alternada.



Fonte: Autora (2023)

Desenham-se as ligações levemente distorcidas para que se consiga visualizar com clareza todos os grupos ligados. Enquanto na conformação alternada, observa-se alternadamente as ligações do átomo da frente e do átomo de trás.

Figura 2.4 - Projeção de Newman para conformações sin-periplanar, gauche, anticlinal e antiperiplanar.



Fonte: Autora (2023)

A análise conformacional é uma abordagem teórica de valor inestimável para a interpretação de dados experimentais e amplamente utilizada em diversas áreas de pesquisas, por exemplo farmacêuticas, biológicas e, especialmente, química. Essa última se beneficia dos desenvolvimentos da mecânica quântica (Mazzanti & Casarini, 2011).

No início do desenvolvimento da área de análise conformacional com base em mecânica quântica, sua aplicação era limitada a pequenas moléculas orgânicas, como consequência da alta complexidade das equações envolvidas para cálculos de energia e estrutura e tecnologia da época. Porém, o estudo dessas pequenas moléculas foi fundamental, pois gerou entendimento das conformações do estado fundamental quanto aos efeitos estéricos (Mazzanti & Casarini, 2011). Os efeitos estéricos, atribuídos à inclusão de grupos substituintes na molécula, estão relacionados a fatores espaciais, podendo originar repulsões entre átomos e grupos não ligantes, tensões angulares e outros (Belarmino, 2003). Existem três principais fontes de tensão estérica: 1) Tensão Prelog: consecutivos de forças intramoleculares repulsivas de van der Waals, através do preenchimento de determinada região da molécula com átomos ou grupos volumosos. Este tipo de tensão pode causar deformações permanentes, como mudanças do comprimento de ligação. 2) Tensão de Baeyer: distorções dos ângulos de ligação, que podem ser originárias de certos tipos de estrutura, como ciclopropano, ou repulsões entre átomos vizinhos. 3) Tensão de Pitzer: deformações torcionais por rotações da ligação  $\sigma$  (Belarmino, 2003).

Além de efeitos estéricos, a análise conformacional engloba também a compreensão de efeitos eletrostáticos, que se baseia em átomos ou partículas carregadas positivamente ou negativamente. Como é de conhecimento comum, cargas de mesmo sinal (+ ou -) se repelem

mutuamente, enquanto cargas opostas se atraem. As cargas das partículas podem ocorrer espontaneamente por atrito ou choque (Oliveira, 2015). Em moléculas, essas cargas se dão por adição de grupos que alteram a ordem de ligação dos átomos. Além disso, os átomos podem causar efeitos eletrostáticos por conta da sua natureza e eletronegatividade. Por exemplo, átomos eletronegativos são parcialmente carregados em uma ligação e por isso podem atrair átomos ou grupos parcialmente positivos (Maniasso, 2001).

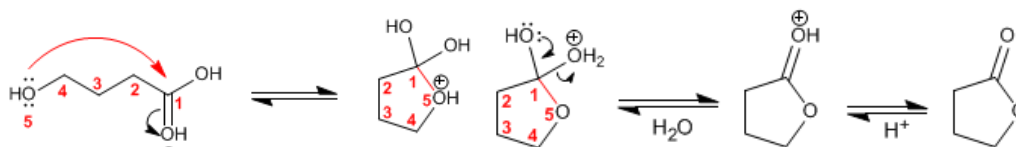
Efeitos estéricos e eletrostáticos são considerados como efeitos clássicos, pois são baseados no entendimento clássico de cargas e grupos volumosos. No entanto, a mecânica quântica deu interpretação a um novo tipo de efeito conformacional, os efeitos não clássicos. Esses são provenientes do comportamento quântico dos elétrons, que não são totalmente localizados em uma ligação química ou orbital molecular. Por não estarem totalmente localizados, os elétrons são capazes de se deslocalizarem para outras regiões da molécula, geralmente, orbitais antiligantes com geometria apropriada. A deslocalização eletrônica, muitas vezes, é dita a verdadeira estrutura da molécula (Corrêa, 2016). O fenômeno da deslocalização eletrônica pode ser explicado através da teoria dos orbitais moleculares, onde os elétrons pertencem à molécula e não aos átomos ou ligações (IUPAC, 1997).

## 2. 2 Interações intramoleculares

Átomos, moléculas e íons interagem entre si a todo instante. Quando se aproximam uns dos outros, podem acontecer duas possibilidades: eles podem reagir ou interagir. Os dois fenômenos resultam em diferentes observações; quando espécies químicas reagem, um processo de mudança ocorre, isto é, a conversão de uma ou mais substâncias em outras substâncias distintas. Muitas vezes, há variação de energia no processo por conta de quebra e formação de ligações. Por sua vez, a interação química se resume em atração ou repulsão das moléculas entre si, sem a necessidade que ocorra quebra ou formação de novas ligações químicas (Rocha, 2001).

Quando esses processos se dão em uma mesma molécula, dizemos que é um processo intramolecular. Reações intramoleculares são bastante comuns em química orgânica e essenciais para diversas áreas. Podemos citar a ciclização, que dá origem a produtos como lactonas, Figura 2.5 (Longo Junior, et al., 2007).

Figura 2.5 - Exemplo da ciclização por ligação intramolecular da molécula de lactona.



Fonte: <https://www.quimicaorganica.org/pt/reacoes-de-acidos-carboxilicos/4500-sintese-de-lactona.html>

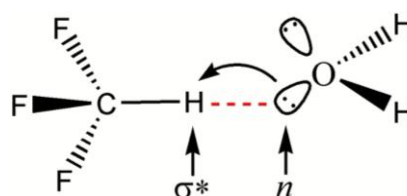
As interações intramoleculares também são essenciais para diversos fatores, como estabilidade de proteínas. Sabe-se que a estrutura terciária de proteínas é regida por interações entre grupos de átomos que não levam a reações químicas, mas são essenciais para o desempenho dessas macromoléculas. Na análise conformacional, interações intramoleculares desempenham papel central, uma vez que podem alterar permanentemente o equilíbrio conformacional, direcionando a uma conformação em detrimento de outra (Martins & Freitas, 2019)). Algumas interações intramoleculares abordadas neste trabalho são discutidas separadamente.

### 2.2.1 Ligação de hidrogênio

A ligação de hidrogênio pode se dar de forma intramolecular e intermolecular, como qualquer tipo de interação. A intramolecular acontece quando a mesma molécula apresenta um grupo doador (HX), nesse caso o hidrogênio, e outro grupo receptor de próton (A), podendo ser qualquer átomo eletronegativo, como o oxigênio, nitrogênio ou flúor, em conformação espacial favorável para que a interação ocorra (Benzerr, 2009). Vale ressaltar que, devido à formação dessa interação, ocorrem mudanças nas propriedades estruturais, eletrônicas e vibracionais dos compostos.

Nas ligações de hidrogênio, acontece o que é chamado de “transferência de carga”, onde parte da densidade eletrônica da espécie receptora de próton (base de Lewis) é transferida para a espécie doadora de próton (ácido de Lewis), Figura 2.6 (Benzerr, 2009).

Figura 2.6 - Representação da interação de transferência de carga entre  $n_A$  e  $\sigma^*_{HX}$ .



Fonte: Autora (2023)

A transferência de carga na ligação de hidrogênio causa um efeito chamado *red shift*, que ocorre quando parte da densidade eletrônica é transferida do receptor de próton ( $n_A$ ) para o orbital antiligante ( $\sigma^*_{HX}$ ) do doador de próton. Por consequência dessa transferência,

acontece um enfraquecimento da ligação H–X e, conseqüentemente, uma diminuição no valor de sua frequência de estiramento (Hobza & Havlas, 2000). A transferência de carga acontece também com o aumento da polaridade da espécie HX. Esse efeito é observado de duas maneiras diferentes: 1) comparação do potencial eletrostático na região da molécula doadora de próton, antes e depois da formação da ligação de hidrogênio; 2) pela variação das cargas presentes nas duas espécies, doadora e receptora de prótons (Filt, 2006).

Os estudos sobre ligação de hidrogênio acontecem há décadas, e muito se sabe sobre a ligação, aplicação e importância dessa interação. As ligações de hidrogênio estão diretamente relacionadas às propriedades da água nos estados líquido e sólido; à replicação do DNA, onde as bases nitrogenadas se unem através destas ligações; à desnaturação de algumas proteínas que ocorre com o rompimento dessas interações; às reações orgânicas via adição eletrofílica, em que o catalisador ácido forma uma ligação de hidrogênio com o hidrocarboneto insaturado; dentre outros exemplos relevantes (Schuster et al., 1976).

Assegurados por resultados experimentais e teóricos, sabe-se que ligações de hidrogênio não usuais podem acontecer entre elétrons  $\pi$ , tais como em hidrocarbonetos insaturados (que atuam como receptores de próton), e o hidrogênio deficiente em elétrons. Por fim, vale destacar que as forças das ligações de hidrogênio envolvendo essas espécies não usuais como receptoras de próton são mais fracas (Scheiner, 1997).

As ligações de hidrogênio intramoleculares podem determinar o equilíbrio conformacional de moléculas. Por exemplo, segundo o trabalho de Mocelin e Purim (2019), foi comprovado que, dentre os compostos estudados, o conformero mais estável é o que apresentou a ligação de hidrogênio intramolecular.

### 2.2.2 Ligação de calcogênio

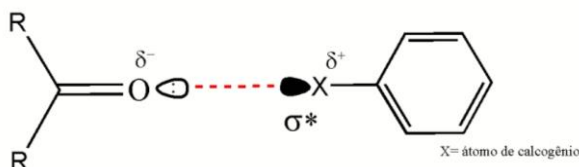
O termo “ligação de calcogênio” é relativamente recente e a definição da IUPAC ainda não está bem definida (IUPAC, 2018). Entretanto, hoje se sabe que a ligação de calcogênio (ChB) é definida como a interação entre um átomo de calcogênio polarizado positivamente e uma base de Lewis (figura 2.7). Essa ligação possui semelhanças tanto com a ligação de hidrogênio (HB), quanto com a ligação de halogênio (XB), abordada na próxima seção.

A ligação de calcogênio vem sendo estudada com bastante cautela nos últimos anos. No início, a maioria das aplicações eram voltadas ao estado sólido, na engenharia de cristal. Já nos últimos anos, o interesse em utilizar a ligação de calcogênio em solução aumentou, provavelmente por causa dos desenvolvimentos envolvendo ligação de halogênio nessa área. Por meio de análises do *Cambridge Structure Database* (CSD), as propensões à formação de

ligações de calcogênio podem ser determinadas e a interação pode ser estabelecida (Iwaoka & Tomoda, 1996).

Um bom exemplo da ligação de calcogênio foi encontrado em um complexo entre iodo elementar e difenildiselenito, relatado no trabalho de S. Kubiniok, W. W. Dumont, S. Pohl, W. Saak. (1999).

Figura 2.7 - Ligação entre um átomo de calcogênio e um átomo mais eletronegativo.



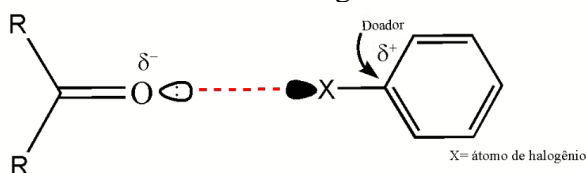
Fonte: Autora (2023)

As principais contribuições para a ligação de calcogênio são eletrostáticas, transferência de carga e dispersão (C. Bleiholder et al., 2006). A atração eletrostática entre os doadores de ligação de calcogênio e os aceptores de ligação tem origem na distribuição anisotrópica da densidade de elétrons em torno do átomo de calcogênio. Isso resulta em uma região de potencial eletrostático positivo, o chamado  $\sigma$ -hole (Politzer et al., 2017). Atualmente, o conceito de  $\sigma$ -hole tem sido amplamente debatido e questionado (Santos et al., 2021).

### 2.2.3 Ligação de halogênio

Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), “Uma ligação de halogênio ocorre quando há evidência de uma interação líquida atrativa entre uma região eletrofílica associada a um átomo de halogênio em uma entidade molecular e uma região nucleofílica em outra ou na mesma entidade molecular” (IUPAC, 2013). A ligação de halogênio (XB) é uma interação não covalente que possui semelhanças com a ligação de hidrogênio (HB). A diferença é que, na ligação de hidrogênio, um átomo de hidrogênio é compartilhado entre um átomo ou molécula, onde um “doa” e outro “recebe”. Na ligação de halogênio, um átomo de halogênio X é que é compartilhado entre um doador e um receptor (Politzer et al., 2017).

Figura 2.8 - Ligação entre um átomo de halogênio e um átomo mais eletronegativo.

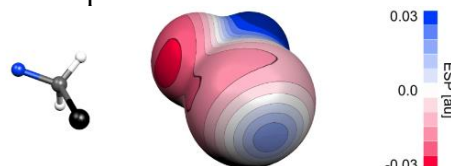


Fonte: Autora (2023)



No átomo de halogênio, uma região com carga parcialmente positiva é criada, chamada de “ $\sigma$ -hole”. Os buracos sigma são regiões deficientes em elétrons que surgem a partir da dispersão anisotrópica, (Lim & Beer, 2018) localizadas de frente a ligação sigma, Figura 2.9 (Brammer, 2017).

Figura 2.9 - Representação computacional do “ $\sigma$ -hole” em uma ligação de halogênio.



Fonte: (Kolář & Hobza, 2016)

Essa é a explicação do porquê os átomos de halogênio, que geralmente são vistos como negativos, passam por esse tipo de interação. Além disso, sabe-se que a força da interação para ligação de halogênio aumenta na ordem  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ . A alta eletronegatividade do flúor e sua tendência a sofrer hibridização  $\text{sp}^3$ , explica sua falha na ligação de halogênio (Kolář & Hobza, 2016).

Apesar de ser motivo de estudos recentes, a ligação de halogênio já possui algumas aplicações. Suas propriedades foram aplicadas na ação de alguns anestésicos. Outra aplicação importante e interessante da ligação de halogênio é em engenharia de cristal (Metrangolo et al., 2005). Essa ciência envolve formular cocrystalais com características específicas desejadas, com as orientações espaciais e/ou separações dos componentes. Além desses exemplos, ligações de halogênio têm sido utilizadas para obtenção de materiais com atividade óptica não linear (Thallapally et al., 2002).

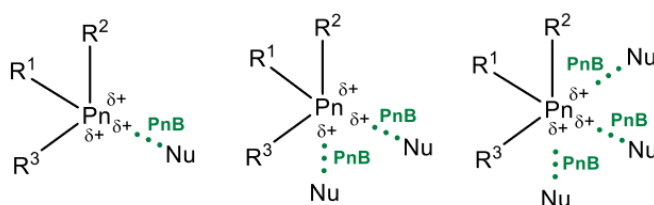
Segundo o trabalho de Rozada e de Castro (2011), foram estudados os equilíbrios conformacionais de 2-halocicloheptanonas e 2-halociclooctanonas. Os cálculos teóricos no vácuo indicaram a preferência por um confôrmero axial nos fluoroderivados, mas com o aumento do volume do halogênio, a preferência observada foi por um dos confôrmeros equatoriais. Diferentemente do argumento  $\sigma$ -hole, a ligação de halogênio em sistemas que apresentam equilíbrio conformacional tem sido atribuída a uma interação hiperconjugativa entre  $n_X$  ( $X = \text{halogênio}$ ) e um orbital aceptor  $\sigma^*$  (Silla & Freitas, 2016).

#### 2.2.4 Ligação de pnictogênio

Para além das ligações de halogênio, a ligação de pnictogênio (PnB) se destaca como uma atração não covalente entre átomos eletrofílicos da família 15 da tabela periódica, chamados de pnictogênios (nitrogênio, fósforo, arsênio, antimônio e bismuto). Diferentemente dos átomos de halogênio e calcogênio, os átomos de pnictogênio são capazes de introduzir três centros eletrofílicos no átomo de pnictogênio, por causa da presença de três

espécies ligadas ao átomo. Semelhantemente aos átomos de halogênio e calcogênio, os pnictogênios também possuem uma região localizada de potencial eletrostático positivo, comumente chamada de  $\sigma$ -hole. De acordo com a distribuição anisotrópica de elétrons no átomo de pnictogênio, o ângulo R–Pn $\cdots$ Nu em compostos ligados a pnictogênio é aproximadamente linear, Figura 2.10.

Figura 2.10 - Representação da ligação de pnictogênio.



Fonte:(Mahmudov et al., 2020)

A ligação pnictogênica tem sido considerada de natureza eletrostática, da mesma maneira que as ligações de halogênio e calcogênio, embora as tendências atuais demonstrem a natureza hiperconjugativa da interação. A força de interação entre PnB e o nucleófilo depende:

1) Da natureza do átomo de pnictogênio; 2) Da nucleofilicidade do padrão de interação nucleófilo (Nu); 3) Do caráter doador ou receptor de elétrons de grupo R; 4) Da direcionalidade do ângulo R–Pn $\cdots$ Nu; 5) Da sintonia: a força da ligação do pnictogênio R–Pn $\cdots$ Nu pode ser regulada pela variação de R, Pn ou Nu; 6) da multiplicidade: como os pnictogênios são em sua maioria trivalentes, um átomo de Pn pode se comportar como um doador de PnB mono-, bi- ou tri-centrado; 7) Da hipervalência: o Pn pentavalente também pode servir como centro doador de PnB em direção a Nu.

É importante destacar que os átomos PnB têm propriedade hidrofóbica, ou seja, não interagem com a água. Essa propriedade dificulta a solubilidade dos organopnictogênios ou inorganopnictogênios, mas favorece as pesquisas que usam o PnB em catálise e reconhecimento molecular em solventes apolares (Mahmudov et al., 2020).

### 2.3 Métodos computacionais

Com o desenvolvimento da química quântica a partir do início do século XX, aconteceram grandes progressos na área de química teórica e da química computacional. Em 1924, o físico experimental de Broglie propôs na sua tese de doutorado que o comportamento dual da partícula, onda-partícula, também se aplicava à matéria. Em 1927, experiências realizadas de difração com elétrons comprovaram as hipóteses de Louis de Broglie (Site Unicamp). Em 1925, o físico austríaco Erwin Schrödinger leu o trabalho de De Broglie e

formulou o conceito da função de onda. Então, em 1926, Schrödinger publicou seu trabalho com uma equação diferencial parcial linear que descreve como o estado quântico de um sistema físico que muda com o tempo e descreve o tempo de evolução da função de onda do sistema (também chamada de "função de estado"), a famosa “equação de Schrödinger” (Schrödinger, E. 1926).

Equação 2.1 - Equação de Schrödinger

$$\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi_{(r)} + V_{(r)} \psi_{(r)} = E \psi_{(r)}$$

Fonte: Autora (2023)

A resolução da equação de Schrödinger é muito complexa e é necessária muita manipulação matemática, que só é possível resolver manualmente para sistemas com apenas um elétron, no caso o hidrogênio. Com o objetivo de resolver a equação de Schrödinger para átomos com mais de um elétron, métodos computacionais foram criados.

O pioneiro foi o método de Hartree-Fock. Esse método é uma solução aproximada da equação de Schrödinger. A aproximação de Hartree considera o elétron se movendo em um potencial médio, formado pelos outros elétrons. Dessa forma, a interação elétron-elétron transforma em interação de um elétron com o campo médio produzido pelos outros elétrons e a função de onda de um sistema de  $n$  elétrons é descrita pelo produto de funções de onda de um elétron (Livia, 2011). Como resultado, obtém-se a energia do estado fundamental do sistema, que segundo o princípio variacional será sempre maior ou igual à energia exata.

Contudo, o método HF não é perfeito, pois existe uma falha, já que o método não leva em consideração o princípio de Pauli, que diz: “As partículas férmions tem de ser representadas por funções antissimétricas, quanto à troca de coordenadas” (Método HF, 2015). Hock e Slater, independentemente, criaram determinantes com a função de adicionar o princípio de Pauli ao método. Esse determinante é conhecido como determinante de Slater (Musial et al., 2001)

Alguns outros métodos surgiram com a intenção de aprimorar as limitações do método de Hartree-Fock, tais como o método de Møller-Plesset, configuração de iteração e *coupled cluster*. Todos esses métodos se baseiam em funções de onda e, por isso, são computacionalmente difíceis, porque cada elétron do sistema representa uma função de onda. Esses métodos surgiram com a intenção de suprimir as limitações do método de Hartree-Fock.

No ano de 1934, Cristian Møller e Milton Plesset, propuseram em um artigo, uma correção para o método Hartree-Fock, baseada na teoria da perturbação (Nooijen & Snijders, 2003) Basicamente, a teoria de perturbação proposta por eles considera que o hamiltoniano

do sistema deve ser igual ao hamiltoniano de referência mais o hamiltoniano perturbado (Equação 2.2). Essa correção ficou conhecida como teoria de Perturbação de Møller-Plesset (MP), corrigindo o método HF em relação à correlação eletrônica.

Equação 2.2 - Teoria da perturbação.

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}'$$

Fonte: Autora (2023)

No entanto, esse método se aplica a átomos, que são sistemas menores e com mais de um elétron, diferentemente de moléculas, que possuem mais de um átomo e mais elétrons. Mas o método proposto por Roothaan (Custódio & Morgon, 1998) entrega uma solução para esse problema e tornou-se amplamente aplicado para cálculos de propriedades eletrônicas de qualquer sistema. Ele sugeriu que as funções que fossem utilizadas para representar orbitais moleculares poderiam ser obtidas em termos de funções que representassem orbitais atômicos, levando em consideração que orbitais atômicos de sistemas com muitos elétrons são funções aproximadas, utilizando a mesma ideia para construir essas mesmas funções através de funções matemáticas que permitem computacionalmente cálculos precisos de propriedades atômicas e moleculares. Esse método ficou conhecido como o método de combinação linear de orbitais atômicos (linear combination of atomic orbitals - LCAO).

Roothaan e Hall (Høst et al., 2008) refizeram as equações de Hartree e Fock com o objetivo de obter soluções numéricas. O método se baseia em introduzir um conjunto de funções de base normalizadas na equação Hartree-Fock para expandir a parte espacial dos spin-orbitais. O problema, então, fica limitado a uma diagonalização matricial. A forma espacial dos orbitais pode ser representada por uma combinação linear de K funções de base monoelétrônicas.

A teoria do funcional de densidade (DFT) tenta aprimorar tanto a inexatidão do HF, quanto as altas demandas computacionais dos métodos pós-HF, substituindo a função de onda eletrônica de muitos corpos pela densidade eletrônica do sistema como a entidade básica (Stanton, 2001). Sabe-se que a função de onda de um sistema de N elétrons depende de 3N variáveis (três variáveis espaciais para cada um dos N elétrons), enquanto a densidade eletrônica é uma função de apenas três variáveis. Sendo assim, o sistema se torna conceitual e praticamente mais fácil de lidar, reduzindo consideravelmente a demanda computacional. Além disso, por tratar os elétrons como uma densidade eletrônica e não como indivíduos, a correlação entre eles está de certa forma incluída, indiretamente, desde o início.

A DFT (*Density Functional Theory*) foi criada embasada por dois teoremas de Hohenberg e Kohn (1964). Eles apresentaram que, em tese, a densidade eletrônica contém

toda a informação que pode ser obtida da função de onda de sistemas multieletrônicos. Utilizando este teorema e sabendo que todos os outros termos do hamiltoniano que representa um sistema de muitos elétrons podem ser descritos como um funcional único da densidade eletrônica, concluiu que o conhecimento da densidade eletrônica do estado fundamental determina completamente o problema de um sistema de muitos corpos. Enquanto a função de onda precisa de três variáveis, uma função de onda para cada elétron, a densidade é uma função real de 3 variáveis (densidade em três dimensões). Assim, o problema em solucionar a equação de Schrödinger de muitos corpos é evitado. A DFT está entre os mais populares e versáteis métodos disponíveis para estudos de química computacional e física do estado sólido.

A principal razão para a criação da DFT é que os funcionais exatos para troca e correlação não são conhecidas, pois conhecê-los implica em resolver exatamente a equação de Schrodinger para o sistema. Para que seja possível utilizar DFT é preciso determinar uma boa aproximação para o termo de troca e correlação. No entanto, existem muitas aproximações que permitem o cálculo de propriedades moleculares em vários níveis de precisão, conhecida como funcionais (Orio et al., 2009). Os funcionais mais conhecidos e utilizados são, PBE,  $\omega$ B97, B3LYP (usado nesse trabalho e detalhado no decorrer do texto) e muitos outros. Esses funcionais são exatamente o tratamento de correlação e troca, e cada funcional é utilizado em sistema específico.

Segundo a Teoria do Orbital Molecular (TOM), funções de base são o conjunto de funções matemáticas que representam os orbitais moleculares. Na química teórica e computacional, um conjunto de base é um conjunto de funções de base usado para representar a função de onda eletrônica no método HF ou teoria funcional de densidade.

A finalidade é transformar as equações diferenciais parciais da espécie em equações algébricas adequadas para execução correta em um computador. O conjunto de base pode ser composto de orbitais atômicos, que é a escolha usual dentro da comunidade de química quântica. Vários tipos de orbitais atômicos podem ser usados: orbitais do tipo gaussiano, orbitais do tipo Slater ou orbitais atômicos numéricos. Dos três, os orbitais do tipo gaussiano são os mais usados, porque permitem implementações eficientes dos métodos pós-Hartree-Fock. Uma das várias adaptações de valência dos conjuntos de bases de Karlsruhe é a que foi usada nesse trabalho, a def2-TZVP, que significa, polarização triplo-zeta de valência (Manninen & Vaara, 2006).

Na presente contribuição, existem diversas propriedades que podem ser calculadas com DFT, como geometrias, energias, mecanismos de reação e propriedades espectroscópicas. Um

vasto conjunto de parâmetros espectroscópicos é hoje acessível com DFT, incluindo grandezas relacionadas aos espectros infravermelho e óptico, absorção de raios X e Mössbauer, bem como todas as propriedades magnéticas relacionadas à espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, exceto tempos de relaxação (Orio et al., 2009).

O funcional híbrido B3LYP (Becke's three-parameter exchange functionals and Lee, Yang, and Parr's correlation functionals) (Kim & Jordan, 1994) e (Stephens et al., 1994), foi criado para estudar absorção vibracional e dicroísmo circular. O uso do funcional híbrido garante uma boa relação entre custo computacional, domínio e exatidão dos resultados. O uso do funcional B3LYP também se tornou o funcional mais utilizado para estudar química orgânica na fase gasosa, principalmente para métodos com comprovação empírica de componentes, para avaliar o desempenho em grandes conjuntos de compostos (Rives & Jorgensen, 2008).

A pesquisa na área da química computacional vem se expandindo a cada ano. Esse crescimento na área é resultado do aumento da comunidade científica; do aumento da disseminação dos programas computacionais de química teórica, como por exemplo a série de programas Gaussian; da criação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes; melhora dos computadores com melhores desempenhos em processamento e transmissão de dados, e com valores menores. Esses fatores contribuem, principalmente, na qualidade dos resultados calculados de propriedades moleculares (comparáveis à precisão química) e na possibilidade de estender os cálculos a sistemas de interesse químico (experimental).

A pesquisa computacional tem diversas áreas de aplicação dentro da Química, tais como:

- 1) Físico-Química: no cálculo de propriedades termodinâmicas de gases; na interpretação de espectro molecular; na determinação de propriedades estruturais (comprimentos e ângulos de ligação); na obtenção de diferenças de energias conformacionais e de barreiras de energias rotacionais; na caracterização de estados de transição e estimativa de constantes de velocidade;
- 2) Química Orgânica: no estudo de estabilidade relativa de isômeros; na caracterização de intermediários, úteis no estabelecimento e entendimento de mecanismos de reação; no estudo de aromaticidade de compostos; na obtenção e análise de espectros de RMN;
- 3) Química Inorgânica: no uso da teoria do campo ligante - método quântico aproximado; na utilização do estudo de íons de complexos de metais de transição; em catálises homogênea e heterogênea; em processos de adsorção;

- 4) Química Analítica: no uso de métodos espectroscópicos de análise (frequências e intensidades de espectros); no estudo de compostos de interesse ambiental;
- 5) Bioquímica: na análise conformacional de grandes sistemas moleculares de importância biológica (macromoléculas, proteínas, enzimas); no estudo da interação enzima-substrato; em processos sob efeito de solventes (Morgon, 2001).

### 3 METODOLOGIA

As moléculas 2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno (1), 2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno (2) e 2-(2-fluoro-1-fenil-vinil)-tiofeno (3) foram construídas com o auxílio do programa Gaussview 5.0. Portanto, nove estruturas foram geradas devido às possibilidades de substituição (X = F, Cl ou Br). Além do mais, cada estrutura apresenta a possibilidade de isomeria conformacional através de rotação das ligações simples. Para investigar o isomerismo conformacional, as ligações  $\phi_1$  (C<sub>X</sub>-C-C-S),  $\phi_2$  (X-C-C-H) e  $\phi_3$  (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C-C) foram escaneadas de 0° a 360° em passos de 30°, no nível B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP (Rives & Jorgensen, 2008) para as moléculas de todos os modelos. As superfícies de energia potencial foram geradas e os mínimos de energia foram atribuídos. Uma vez determinados os rotâmeros mais estáveis de cada molécula, estes foram então otimizados e tiveram suas frequências calculadas. Os cálculos foram executados com o software Gaussian09W (Frisch, 2016) em nível de teoria B3LYP-D3(BJ) (Zheng & Wang, 2021) e conjunto de base def2-TZVP (Weigend, 2006).

Posterior às otimizações, cálculos de Orbitais Naturais de Ligações (NBO) (Glendening et al., 2013) foram conduzidos para avaliar a natureza das interações intramoleculares e elucidar as interações chaves responsáveis pelas estabilidades conformacionais. Além do mais, esses cálculos darão *insights* sobre a ligação de calcogênio-halogênio e sua extensão. Cálculos de NBO também foram conduzidos no mesmo nível de teoria. As funções de ondas geradas a partir de cálculos de energia foram utilizadas para um terceiro tipo de cálculo, chamado Atoms in Molecules (AIM) (Bader, 1994). Esse tipo de cálculo permite a interpretação topológica das densidades eletrônicas. Com isso, permite-nos interpretar e atribuir corretamente as interações intramoleculares, no caso a ligação de calcogênio.

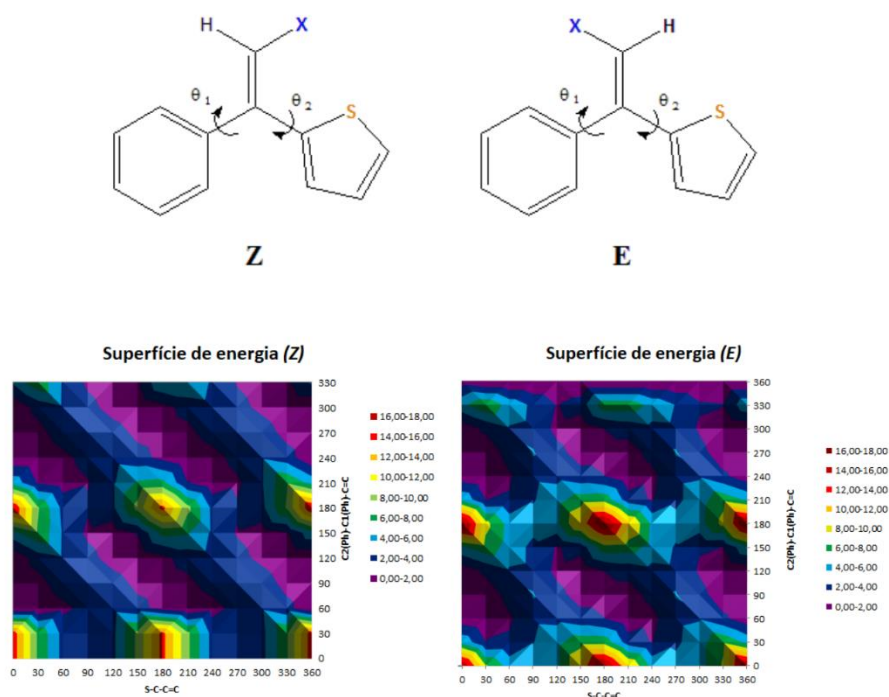


## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Análise Conformacional

A partir do *scan* dos diedros ( $\theta$ )  $C_2(\text{Ph})-C_1(\text{Ph})-C_2=C_1$  e  $S-C-C_2=C_1$ , geraram-se as superfícies de energia potencial das moléculas (*Z*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno e (*E*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno. As superfícies tridimensionais foram, então, projetadas sob duas dimensões para melhor visualização e interpretação dos mínimos de energia, Figura 4.1. É possível observar que existem poços de mínima energia, região em cor roxa. Destacam-se as regiões onde  $\theta_1$  se encontra em forma *gauche* (próximo de  $60^\circ$  e  $300^\circ$ ) e  $\theta_2$  se encontra eclipsado (próximo a  $0^\circ$ ) ou na forma *anti* (próximo a  $180^\circ$ ). Desse modo, as geometrias correspondentes a cada poço da superfície de energia potencial foram submetidas a cálculos de otimização e frequência, sendo que dois mínimos foram encontrados para cada molécula. A partir de cada mínimo de energia das moléculas (*Z*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno e (*E*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno, substituiu-se o átomo de Br por F e Cl para se obterem os respectivos análogos fluorados e clorados para comparação dos efeitos conformacionais e estabilizante. Cálculos de otimização e frequência também foram conduzidos para cada um deles, cujos resultados são apresentados na Tabela 4.1.

Figura 4.1 - a) Representação das moléculas (*Z*)-2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno e (*E*)-2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno. X = F, Cl e Br. b) Superfícies de energia potencial (em kcal mol<sup>-1</sup>) das moléculas (*Z*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno e (*E*)-2-(2-bromo-1-fenil-vinil)-tiofeno.

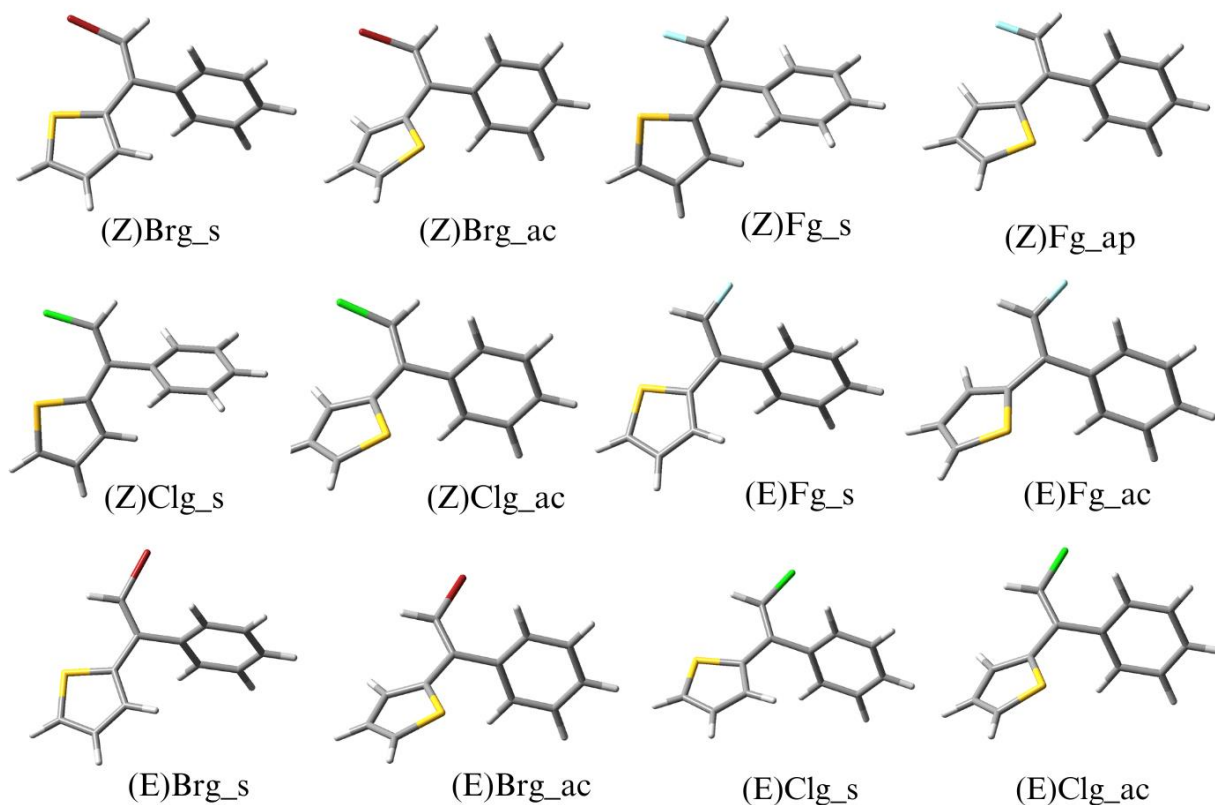


Fonte: Autora (2023)

Para o primeiro ângulo de rotação,  $\theta_1$ , a orientação do grupo fenila varia levemente em torno de  $60^\circ$ , sendo assim uma estrutura *gauche*, diferente do esperado em  $0^\circ$ , onde maximiza a conjugação entre benzeno e insaturação carbono-carbono. Esse fato pode ser racionalizado em termos da natureza repulsiva da interação entre os dois anéis aromáticos conectados a um dos carbonos vinílicos.

O segundo ângulo de rotação,  $\theta_2$ , possui estabilidade em sua forma sinperiplanar (*s*), anticlinal (*ac*) e antiperiplanar (*ap*), Tabela 4.1. A comparação entre estruturas *s*, *ac* e *ap* permite deduzir a estabilidade conformacional, fatores que regem a estabilidade dos confôrmeros em questão e também o papel da ligação de calcogênio. Nesse sentido, observamos que os isômeros *Z* e *E* são mais estáveis em sua forma *sin* (relação a  $\theta_2$ ) para todos os halogênios, Tabela 4.1. Além do mais, os isômeros *Z* e *E* apresentam comportamentos opostos variando os halogênios. Enquanto o isômero *Z* tem sua preferência pela conformação *sin* reduzida com o aumento do halogênio (população de 70%, 66% e 60% para flúor, cloro e bromo, respectivamente), o isômero *E* mostra um aumento pela forma *sin* (56%, 76% e 81%, para flúor, cloro e bromo, respectivamente) na fase gasosa e DMSO.

Figura 4.2. C dos isômeros *Z* e *E* dos compostos estudados.



Fonte: Autora (2023)

Tabela 4.1. Energias livres de Gibbs relativas ( $\Delta G^0_{\text{Rel}}$ ) em fase gasosa e DMSO implícito (SMD), população conformacional % (entre parêntesis), energia eletrônica total ( $\Delta E_{\text{tot}}$ ), energia de Lewis ( $\Delta E_{\text{L}}$ ) e não-Lewis ( $\Delta E_{\text{NL}}$ ). Dados adquiridos do cálculo de frequência e NBO das estruturas otimizadas em nível de teoria B3LYP/def2-TZVP. Todas as energias em kcal mol<sup>-1</sup>.

Confôrmero	$\Delta G^0_{\text{Rel}}$ (pop.)		$\Delta E_{\text{tot}}$	$\Delta E_{\text{L}}$	$\Delta E_{\text{NL}}$	$n_{\text{X} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS}}}$
	Fase gasosa	DMSO				
(Z)-Fg'_s	0.00 (70)	0.00 (72)	0.00	0.00	0.00	0.94
(Z)-Fg_ap	0.50 (30)	0.55 (28)	0.62	4.28	-3.66	-
(Z)-Clg'_s	0.00 (66)	0.00 (62)	0.00	1.24	-1.24	1.88
(Z)-Clg_ac	0.39 (34)	0.30 (38)	0.46	0.46	0.00	-
(Z)-Brg_s	0.00 (60)	0.00 (54)	0.00	1.65	-1.65	1.97
(Z)-Brg_ap	0.25 (40)	0.10 (46)	0.20	0.20	0.00	-
(E)-Fg_s	0.00 (56)	0.00 (61)	0.00	0.00	0.00	-
(E)-Fg_ac	0.14 (44)	0.27 (39)	0.17	4.44	-4.27	-
(E)-Clg_s	0.00 (76)	0.00 (73)	0.00	0.00	0.00	-
(E)-Clg_ac	0.69 (24)	0.59 (27)	0.51	6.06	-5.55	-
(E)-Brg_s	0.00 (81)	0.00 (75)	0.00	0.00	0.00	-
(E)-Brg_ac	0.86 (19)	0.65 (25)	0.55	6.11	-5.56	-

Fonte: Autora (2023)

*Z* e *E* representam a diastereoisomeria das moléculas. F, Cl e Br representam o substituinte halogênio X. Letras subsequentes representam a orientação do benzeno e do grupo tiofeno, respectivamente, quanto à conformação. *s* = *sinclinal* (ângulos entre 325° a 35°), *g* = *gauche* (ângulos entre 40° a 80°), *g'* = *gauche* (ângulos entre 280° e 320°), *ac* = *anticlinal* (ângulos entre 120° a 150°), *ap* = *antiperiplanar* (ângulos entre 160° a 200°).

Para compreender os fatores que ditam esse comportamento, analisamos separadamente o papel do substituinte halogenado no isômero *Z* e *E*. Observa-se que a estrutura *Z* possui restrição geométrica em torno da insaturação, o que faz com que o halogênio e o átomo de enxofre estejam próximos um do outro na conformação *sinperiplanar*. Essa proximidade pode causar repulsão estérica e eletrostática, gerando instabilidade da forma *sin*, ou ser fonte de estabilidade por meio da ligação de calcogênio, gerando aumento da preferência *sin*. Ao analisar a série de halogênios, fica evidente o decréscimo de estabilidade

da conformação *sin* com o aumento do tamanho do halogênio, uma vez que o confômero *sin* fluorado é mais estável, com população de 70%, passando para apenas 60% para o bromado.

Esse fenômeno pode se dar por três possíveis fatores: 1) a ligação de calcogênio está presente e é responsável pela estabilidade *sin* e tem sua origem em interações eletrostáticas, já que o flúor induz uma maior estabilidade *sin* no isômero *Z*; 2) a ligação de calcogênio está presente e é responsável pela estabilidade *sin* e tem sua origem em interações orbitales. Nesse caso, o flúor apresentará uma maior interação do tipo  $n_X \rightarrow \sigma^*_{CS}$ , uma vez que o composto fluorado é o mais estável em sua forma *syn*; 3) efeitos repulsivos dominam o isomerismo conformacional, uma vez que quanto maior o halogênio, menos estável a conformação *sin*.

Para investigar essas hipóteses, cálculos de NBO foram conduzidos. A análise NBO permite dividir a energia da molécula em componentes clássicos (eletrostático e estérico) e fatores não clássicos (de origem quântica). No texto, serão mencionados como contribuição de Lewis, para os clássicos, e contribuição de não-Lewis, para não clássicos.

A componente estabilizante, com base no comportamento quântico dos elétrons para a ligação de calcogênio, pode ser atribuída à interação entre o par de elétrons não ligantes do halogênio ( $n_X$ ) e o orbital antiligante carbono enxofre ( $\sigma^*_{CS}$ ),  $n_X \rightarrow \sigma^*_{CS}$ . É possível observar, pela Tabela 4.1, que essa interação para o confômero *sin*, assim como a contribuição de não-Lewis como um todo, aumenta na sequência  $F < Cl < Br$ , mas a estabilidade do confômero *sin* segue tendência oposta. Sendo assim, ela não pode ser fonte primária de estabilidade conformacional. Desse modo, a hipótese de o isomerismo conformacional da molécula (*Z*)-2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno ser determinado por ligação de calcogênio com origem em efeitos quânticos pode ser descartada. Por outro lado, observa-se que a energia de Lewis determina a tendência do decréscimo populacional de *sin* para os isômeros *Z* na ordem  $F, Cl, Br$ ; note que a energia de Lewis do confômero *sin* varia de 0.00 até 1.65 kcal mol<sup>-1</sup>. Nesse sentido, comparando os fatores estéricos/eletrostáticos e o de hiperconjugação, pode-se concluir que a preferência conformacional é regida pelos fatores clássicos. Dados de NBO suportam essa conclusão.

Para decidir que componente clássica, eletrostática ou estérica, tem papel primário na estabilidade conformacional, os mínimos foram submetidos a cálculos de otimização e frequência em solvente implícito (DMSO). Sabe-se que o componente eletrostático é mais sensível ao meio e, portanto, as estabilidades em solvente podem ser úteis para ganho de informação. Com relação a essa observação, o cálculo em DMSO implícito indica que os fatores estéricos são mais importantes, uma vez que as populações de *sin* e *anti* permanecem

praticamente inalteradas. Ou seja, apesar da inserção de um meio polar, a população conformacional apresenta apenas pequena divergência, Tabela 4.1.

Para a molécula (*E*)-2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno, o quadro se inverte. Apesar de a forma *sin* ser a mais estável, sua preferência cresce com o aumento do halogênio, com populações de 56%, 76% e 81% para os derivados fluorado, clorado e bromado, respectivamente. Pela Tabela 4.1, pode-se concluir que, novamente, os fatores clássicos regem a preferência conformacional, uma vez que os confôrmeros *sin* possuem valores baixos de energia relativa de Lewis (0.00 kcal mol<sup>-1</sup>), e os confôrmeros anticlinais têm suas energias de Lewis aumentando com o aumento do halogênio. Novamente, a análise em solvente implícito demonstra o papel de fatores estéricos no equilíbrio conformacional dos *E*-isômeros da 2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno em detrimento de fatores eletrostáticos.

Apesar de o fator estérico ser determinante para o comportamento conformacional dos compostos estudados na série dos halogênios, é razoável propor que existam forças estabilizantes que gerem a preferência *sin* das estruturas, pois, caso contrário, não seriam as formas preferenciais no equilíbrio conformacional. Além disso, a Tabela 4.1 indica que existe uma interação não clássica estabilizante entre os pares de elétrons do enxofre com o orbital antiligante carbono-halogênio, de aproximadamente 1 a 2 kcal mol<sup>-1</sup>. Outra observação interessante é a de que o flúor induz uma preferência *sin* maior que os demais halogênios no caso do isômero *Z*, mesmo com a menor interação entre  $n_S \rightarrow \sigma^*_{CX}$ . Essas informações indicam que tanto o fator de deslocalização eletrônica quanto o eletrostático estabilizante entre halogênio e enxofre são essenciais para a preferência conformacional.

Para acessar essas afirmações, fez-se uma comparação direta entre isômeros *Z* e *E*, Tabela 4.2, por meio de energias relativas. É possível observar que a estrutura mais estável para os compostos fluorados é aquela em que o flúor é direcionado para o enxofre. Ao mesmo tempo, os compostos clorados e bromados não apresentam essa preferência. Esses resultados confirmam que a interação não clássica  $n_S \rightarrow \sigma^*_{CX}$  não é fonte primária da preferência *sin*, mas o componente eletrostático atrativo pode ser determinante, principalmente no caso do flúor.

Tabela 4.2. Energias livres de Gibbs relativas entre conformações e isômeros ( $\Delta G^0_{Rel}$ ) em fase gasosa e DMSO implícito, energia eletrônica total ( $\Delta E_{tot}$ ), energia de Lewis ( $\Delta E_L$ ) e não-Lewis ( $\Delta E_{NL}$ ). Dados adquiridos do cálculo de frequência e NBO das estruturas otimizadas em nível de teoria B3LYP/def2-TZVP. Todas as energias em kcal mol<sup>-1</sup>.

Confôrmero	$\Delta G^0_{Rel}$	$\Delta G^0_{Rel}$	$\Delta E_{tot}$	$\Delta E_L$	$\Delta E_{NL}$
	Fase Gasosa	DMSO			
( <i>Z</i> )-F <sub>gs</sub>	0.00	0.00	0.00	2.58	-2.58

(Z)-F_ga	0.50	0.55	0.61	6.85	-6.24
(E)-F_gs	0.87	0.59	0.91	0.91	0.00
(E)-F_ga	1.01	0.87	1.08	5.35	-4.27
(Z)-Cl_gs	0.25	0.62	0.00	7.19	-7.19
(Z)-Cl_ga	0.64	0.92	0.46	6.41	-5.95
(E)-Cl_gs	0.00	0.00	0.08	0.08	0.00
(E)-Cl_ga	0.68	0.59	0.60	6.15	-5.55
(Z)-Br_gs	0.87	1.01	0.36	7.86	-7.50
(Z)-Br_ga	1.12	1.10	0.56	6.41	5.85
(E)-Br_gs	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(E)-Br_ga	0.86	0.65	0.55	6.11	5.56

Fonte: Autora (2023)

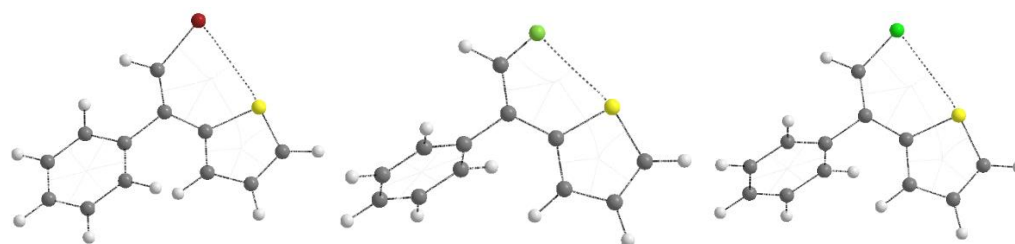
Uma vez determinado que existe a interação entre halogênio e enxofre e que esta possui componente eletrostático, essa interação foi caracterizada com o auxílio da teoria quântica de átomos em moléculas (AIM). Esse tipo de análise permite caracterizar interações, determinar sua natureza e estabilidade.

#### 4.2 Análise de Átomos em Moléculas (AIM)

Os resultados de energia dos confôrmeros mais estáveis indicam que a interação eletrostática entre halogênio e enxofre desempenha papel importante na preferência conformacional do isômero *Z* das moléculas de 2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno, como discutido acima. Além disso, uma forte contribuição estabilizante de natureza eletrostática parece ser crucial para a estabilidade do isômero *Z* na sua forma *sinclinal*. Para avaliar a natureza dessa interação e caracterizá-la como ligação de calcogênio, utilizou-se a teoria quântica de átomos em moléculas. Essa técnica se baseia na topologia da densidade eletrônica das moléculas e permite caracterizar ligações não-covalentes. A técnica foi empregada para observar a interação entre halogênio e enxofre no (Z)-2-(2-halo-1-fenil-vinil)-tiofeno.

Inicialmente, uma inspeção visual permite atribuir uma interação entre halogênio e enxofre para todos os confôrmeros *sin* do isômero *Z*, conforme Figura 4.2.

Figura 4.2. Confôrmeros *sin* do isômero *Z*, com caminho de interação entre halogênio (Br, Cl e F respectivamente) e enxofre.



Fonte: autora (2023)

Além disso, existe densidade eletrônica no caminho da ligação ( $\rho(\text{BCP})$ ). Observa-se, também, que a carga atômica do flúor se torna menos negativa para o conformero *sin* se comparada à do conformero *anti*, enquanto a carga atômica do enxofre se torna mais positiva. Essa transferência de carga suporta as conclusões sobre a importância dos efeitos eletrostáticos estabilizantes como fonte da ligação de calcogênio nesses compostos. Para comparar, as cargas dos respectivos átomos no isômero *E* se mantêm constantes, conforme observado na Tabela 4.3. A distância entre o halogênio e enxofre cresce com o aumento do halogênio, sendo  $r(\text{FS}) = 2.85$ ,  $r(\text{ClS}) = 3.15$ , e  $r(\text{BrS}) = 3.28$ , mesma ordem de estabilidade da conformação *sin*. A mais alta elipticidade na interação com F significa que esta é mais frágil do que uma entre S e Cl ou S e Br, o que está de acordo com os resultados de NBO com relação à deslocalização eletrônica  $nX \rightarrow \sigma^*CS$ .

Tabela 4.3 - Distância entre halogênio e enxofre, elipticidade, carga do halogênio, carga do enxofre, densidade eletrônica no caminho da ligação ( $\rho(\text{BCP})$ ) e densidade eletrônica no caminho do anel ( $\rho(\text{RCP})$ ).

Conformer	$r(\text{XS})$	Elipticidade	$q(\text{X})$	$q(\text{S})$	$\rho(\text{BCP})$	$\rho(\text{RCP})$
(Z)-Fg'_s	2.85	0.216	-0.443	1.077	0.013	0.012
(Z)-Fg_ap	-	-	-0.490	0.967	-	-
(Z)-Clg'_s	3.15	0.077	-0.018	1.065	0.013	0.011
(Z)-Clg_ac	-	-	-0.084	0.994	-	-
(Z)-Brg_s	3.28	0.098	0.119	1.050	0.013	0.010
(Z)- Brg_ap	-	-	-0.071	0.999	-	-
(E)-Fg_s	-	-	-0.473	0.928	-	-

---

(E)-Fg_ac	-	-	-0.477	0.988	-	-
(E)-Clg_s	-	-	-0.061	0.919	-	-
(E)-Clg_ac	-	-	-0.062	1.010	-	-
(E)-Brg_s	-	-	0.073	0.924	-	-
(E)- Brg_ac	-	-	0.073	1.014	-	-

---

Fonte: Autora (2023)



## 5 CONCLUSÃO

Apesar de o fator estérico ser determinante para o comportamento conformacional dos compostos estudados na série dos halogênios, é importante dizer que existem forças estabilizantes que geram a preferência *sin* das estruturas. É possível observar que a estrutura mais estável para os compostos fluorados é aquela em que o flúor é direcionado para o enxofre. Ao mesmo tempo, os compostos clorados e bromados não apresentam essa preferência. Esses resultados confirmam que a interação não clássica  $n_S \rightarrow \sigma^*_{CX}$  não é fonte primária da preferência *sin*, mas o componente eletrostático atrativo pode ser determinante, principalmente no caso do flúor.

Cálculos de AIM mostraram que os resultados de energia dos confôrmeros mais estáveis indicaram que há uma interação eletrostática entre halogênio e enxofre. Essa interação foi demonstrada pela densidade eletrônica no caminho da ligação ( $\rho(\text{BCP})$ ), enquanto uma transferência de carga suporta as conclusões sobre a importância dos efeitos eletrostáticos estabilizantes como fonte da ligação de calcogênio nesses compostos.

## REFERÊNCIAS

- BADER, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon Press, 1994, ed. 22, v. 22.
- BARTON, D. H. R., Cookson, R. C. The principles of conformational analysis. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 1956. v.10(1), p.44.
- BELARMINO, A. T. N. Influência de efeitos estéricos na hidrólise ácida de o-alquil acetais do benzaldeído. 2003. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.
- BENZERR, A. F. *Ligações De Hidrogênio Intramoleculares: Um Estudo Teórico De Compostos Di-Carbonílicos*. 2009. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal Da Paraíba.
- BLEIHOLDER C.; WERZ D. B.; KOPPEL H.; GLEITER R., *J. Am.Chem. Soc.* 2006, v.128, p.2666-2674.
- BLEIHOLDER, C., WERZ, D. B., KÖPPEL, H., GLEITER, R. Theoretical Investigations on Chalcogen–Chalcogen Interactions: What Makes These Nonbonded Interactions Bonding? *Journal of the American Chemical Society*, 2006, v.128(8), p.2666–2674.
- BRAMMER, L. Halogen bonding, chalcogen bonding, pnictogen bonding, tetrel bonding: origins, current status and discussion. *Faraday Discuss.* 2017, v.203, p.485–507.
- CAVALLO, G.; METRANGOLO, P.; MILANI, R.; PILATI, T.; PRIIMAGI, A.; RESNATI, G.; TERRANEO, G. The Halogen Bond. *Chemical Reviews*, 2016, v.116(4), p.2478–2601.
- COMSTOCK, M. J., COMSTOCK, M. J. (Eds.). *Modeling the Hydrogen Bond*, Copyright, 1994 Advisory Board, Foreword. *Modeling the Hydrogen Bond*, p.1-4.
- CORRÊA, C. Deslocalização eletrônica, *Rev. Ciência Elem.* 2016, v.4(1), p.9.
- CUSTODIO R.; MORGON N. H. Método LCAO. *Chemkeys*, 1998, v.1 p.1-8.
- DONG W, LI Q, SCHEINER S. Comparative Strengths of Tetrel, Pnictogen, Chalcogen, and Halogen Bonds and Contributing Factors. *Molecules*. 2018, v.23 p.1681.
- FILET V. M.. *Estabilidade Isomérica e Ligação de Hidrogênio em agregados e líquidos moleculares*. São Paulo, Instituto de Física, USP, 2006. Tese de Doutorado, p.165.

GARRETT, G. E., GIBSON, G. L., STRAUS, R. N., SEFEROS, D. S., TAYLOR, M. S. (2015). Chalcogen Bonding in Solution: Interactions of Benzotelluradiazoles with Anionic and Uncharged Lewis Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, v.137(12), p.4126–4133.

GAUSSIAN 09, Revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

GLENDENING, E. D. Natural Energy Decomposition Analysis: Extension to Density Functional Methods and Analysis of Cooperative Effects in Water Clusters. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2005, v.109(51), p.11936–11940.

HOBZA, P., HAVLAS, Z. Blue-Shifting Hydrogen Bonds. *Chemical Reviews*, 2000, v.100(11), p.4253–4264.

HØST, S., OLSEN, J., JANSÍK, B., THØGERSEN, L., JØRGENSEN, P., HELGAKER, T. The augmented Roothaan–Hall method for optimizing Hartree–Fock and Kohn–Sham density matrices. *The Journal of Chemical Physics*, 2008, v.129(12), p.124106-2-12.

IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the “Gold Book”).

IUPAC. *Interactions Involving Group 14 - 16 Elements as Electrophilic Sites: A World Parallel to Halogen Bond*, 9th-10th June 2018

IWAOKA, M., TOMODA, S. Nature of the Intramolecular Se···N Nonbonded Interaction of 2-Selenobenzylamine Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, v.118(34), p.8077–8084.

KIM K.; JORDAN K. D. "Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer". *J. Phys. Chem.* 1994, 98 (40): 10089–10094.

KOLÁŘ, M. H., HOBZA, P. Computer Modeling of Halogen Bonds and Other  $\sigma$ -Hole Interactions. *Chemical Reviews*, 2016, v.116(9), p.5155–5187.

LIANG, Z., WIKANDER, G., WESTLUND, P. Slow motion electron spin resonance line shapes of lyotropic liquid crystals in hexagonal phase. *The Journal of Chemical Physics*, 1995, v.102(4), p.1471–1480.

LIM, J. Y. C., BEER, P. D. Sigma-Hole Interactions in Anion Recognition. *Chem*, 2018, v.4(4), p.731–783.

LONGO JUNIOR, L. S., BOMBONATO, F. I., FERRAZ, H. M. C. Métodos de preparação de lactonas de anel médio. *Química Nova*, 2007, v.30(2), p.415–424.

MAHADEVI, A. S.; SASTRY, G. N. Cation- $\pi$  Interaction: Its Role and Relevance in Chemistry, Biology, and Material Science. *Chemical Reviews*, 2013, v.113, ed.3, p.2100–2138.

MAHMUDOV, K. T., GURBANOV, A. V., ALIYEVA, V. A., RESNATI, G., & POMBEIRO, A. J. L. Pnictogen bonding in coordination chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 2020, v.418, p.213381.

MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. *Química Nova*, 2001, v.24(1), p.87–93.

MANNINEN, P., VAARA, J.. Systematic Gaussian basis-set limit using completeness-optimized primitive sets. A case for magnetic properties. *J. Comput. Chem.* 2006. v.27(4), p.434–445.

MARTINS, F. A.; FREITAS, M. P. The fluorine gauche effect and a comparison with other halogens in 2-halofluoroethanes and 2-haloethanols. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019, v.1, p.6401–6406

MAZZANTI, A., CASARINI, D. Recent trends in conformational analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2011, v.2(4), p.613–641.

METRANGOLO, P., NEUKIRCH, H., PILATI, T., RESNATI, G. Halogen Bonding Based Recognition Processes: A World Parallel to Hydrogen Bonding. *Accounts of Chemical Research*, 2005, v.38(5), p.386–395.

MOCELIN, L. P. Análise do efeito do grupo metila do 2-metil-1,3-propanodiol e de seus derivados na estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular O-H. O usando RMN, infravermelho e cálculos teóricos. 2019. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba, 2019.

MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. *Química Nova*, 2001, v.24(5), p.676–682.

GLENDENING E. D.; BADENHOOP J, K.; REED A. E.; CARPENTER J. E.; BOHMANN J. A.; MORALES C. M.; KARAFILOGLOU P.; LANDIS C. R.. NBO 7.0. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2018).

GLENDENING, E. D., LANDIS, C. R., e WEINHOLD, F. NBO 7.0: New vistas in localized and delocalized chemical bonding theory. *Journal of Computational Chemistry*. 2019. V.1, p.1-8.

NUNES, R. S.; VILA-VIÇOSA, D.; COSTA, P. J. Halogen Bonding: An Underestimated

Player in Membrane–Ligand Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, v.143(11), p.4253–4267.

NZIKO, V.; SCHEINER, S. Comparison of  $\pi$ -hole tetrel bonding with  $\sigma$ -hole halogen bonds in complexes of XCN (X = F, Cl, Br, I) and NH<sub>3</sub>. *Phys. Chem.* 2016, v.18, p.3581–3590.

OLIVEIRA, F. M. Estudo do efeito eletrostático na filtração de partículas de cimento em filtros de mangas. 2015. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de São Carlos(UFSCar).

ORIO, M., PANTAZIS, D.A. & NEESE, F. Density functional theory. *Photosynth Res*, 2009. v.102, p.443–453.

PARR, R. G., YANG, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* (New York: Oxford University Press) 1, 1989

PASCOE, D. J.; LING, K. B.; COCKROFT, S. L. The origin of chalcogen bonding interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, v.139, p.15160-15167.

PERRIN, C. L. *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective* By Steve Scheiner. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, v.120(35), p.9117–9118.

PERRIN, C. L.; NIELSON, J. B. “STRONG” HYDROGEN BONDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY. *Annual Review of Physical Chemistry*, 1997, v.48, p.511–544.

POLITZER, P., LANE, P., CONCHA, M. C., MA, Y., & MURRAY, J. S. An overview of halogen bonding. *Journal of Molecular Modeling*, 2006, v.13(2), p.305–311.

POLITZER, P., MURRAY, J. S., CLARK, T., & RESNATI, G. The  $\sigma$ -hole revisited. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2017, v.19(48), p.32166–32178.

RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2008, v.4(2), p.297–306.

ROCHA R. Interações Intermoleculares. *Química Nova na Escola*, 2001, v.4, p. 31-36.

SANTOS, L. A., LUBBE, S. C. C., HAMLIN, T. A., RAMALHO, T. C., & MATTHIAS BICKELHAUPT, F. A Quantitative Molecular Orbital Perspective of the Chalcogen Bond. *ChemistryOpen*, 2021, v.10(4), p.391–401.

SCHEINER, S. Various Sorts of Chalcogen Bonds Formed by an Aromatic System. *J. Phys. Chem. A* 2022, v.126, p.4025–4035

SCHRÖDINGER, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. *Physical Review*, 1926, v.28(6), p.1049–1070.

SILLA, J. M., FREITAS, M. P. A halogen bond does not dictate the conformational preferences of cis-1,3-disubstituted cyclohexanes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, v.14(36), p.8610–8614.

STANTON, J. F. A Chemist's Guide to Density Functional Theory By Wolfram Koch. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, 123(11), 2701–2701.

STEPHENS P. J.; DEVLIN F. J.; CHABALOWSKI C. F.; FRISCH M. J.. "Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields". *J. Phys. Chem.* 1994, 98 (45): 11623–11627.

STREIT, L. Estudo de energias de dupla ionização e de ligação De elétron por monte carlo quântico e métodos pós-hartree-fock. 2012. Dissertação de doutorado - Universidade Estadual De Campinas, Instituto De Química, 2011.

TERNAVISK, R. R.; HERNÁNDEZ, G. A.; CUSTÓDIO, J. M. F.; CAMARGO, A. J.; NAPOLITANO, H. B. Uma Revisão Sistemática sobre Interações de Halogênio em Derivados de Nitrobenzeno Substituídos. *Revista Processos Químicos*, 2019, v.13(25), p.23-30.

TIRADO-RIVES, J., JORGENSEN, W. L. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2008, v.4(2), p.297–306.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS. Biblioteca Universitária. Manual de normalização e estrutura de trabalhos acadêmicos: TCCs, monografias, dissertações e teses. 3. Ed. ver., atual. e ampl. Lavras, 2020.

VOGEL, L.; WONNER, P.; HUBER, S. M. Chalcogen Bonding: An Overview. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019, v.11, p.1880-1891.

WEIGEND, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2006, v.8, p.1057.

WEISS, R.; SCHLIERF, C., SCHLOTTER, K.; *J. Am. Chem. Soc.* 1976, v.98, p.4668;

ZHENG, D.; WANG, F. Performing Molecular Dynamics Simulations and Computing Hydration Free Energies on the B3LYP-D3(BJ) Potential Energy Surface with Adaptive Force Matching: A Benchmark Study with Seven Alcohols and One Amine. *ACS Physical Chemistry Au.* 2021, v.1, ed.1, p.14–24.