UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

ADILSON BARROS WANDERLEY

Análise teórica da topologia da densidade de carga
eletrônica em sistemas periódicos tridimensionais

São Carlos
2019

ADILSON BARROS WANDERLEY

Análise teórica da topologia da densidade de carga
eletrônica em sistemas periódicos tridimensionais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada
Opção: Física Computacional

Orientador: Prof. Dr. Javier A. Ellena

Versão Corrigida

(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Wanderley, Adilson Barros

Análise teórica da topologia da densidade de carga eletrônica em sistemas periódicos tridimensionais / Adilson Barros Wanderley; orientador Javier Alcides Ellena - versão corrigida -- São Carlos, 2019.
109 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Computacional) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2019.

1. Densidade de carga eletrônica. 2. Topologia. 3. Teoria do funcional da densidade. 4. Cocrystal fármaco-fármaco. 5. Átomos em moléculas. I. Ellena, Javier Alcides, orient. II. Título.

Trabalho dedicado à memória de minha mãe Maria Izabel e de meu pai Arnóbio que, apesar do pouco grau de instrução, souberam transmitir a noção de se fazer boas escolhas e de que estudar, sempre será a melhor opção.

Dedicado à minha companheira Regina pelo apoio em minhas escolhas e decisões.

Também é dedicado à Ciência, essa maravilhosa e encantadora musa que tem sido covardemente atacada, justamente quando se esperava paixão e valorização por suas contribuições ao avanço tecnológico e à melhora da expectativa e qualidade de vida como um todo, devido aos seus métodos assertivos, e por vezes errantes, que provocam inquietudes nos fazendo questionar, como uma criança, porém, nem sempre ingênuos e, acima de tudo, pelo puro e simples encantamento que ela nos proporciona ao tentarmos compreender a natureza de maneira racional.

Por fim, este trabalho é dedicado aos meus familiares, amigos e a todos que acreditaram na sua elaboração, execução e finalização.

Todos estes foram, de alguma forma, fonte de inspiração, motivação e encorajamento em todas as etapas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e aos meus pais por tudo o que fizeram por mim.

Sou grato à CAPES pela bolsa a mim concedida durante meu mestrado. “O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

Agradeço ao professor Dr. Javier A. Ellena, pela orientação e oportunidade de ter realizado este trabalho no grupo de Cristalografia Estrutural do IFSC - USP.

Agradeço ao professor Dr. Ihosvany Camps, pelos ensinamentos e disponibilidade em esclarecer dúvidas. Agradeço também por ter possibilitado o acesso remoto ao Laboratório de Modelagem Computacional, LaModel, do Instituto de Ciências Exatas da UNIFAL - MG, disponibilizando o uso do *cluster* computacional para cálculos com o *CRYSTAL14*.

Agradeço ao Dr. Juan Carlos Tenório, pelos ensinamentos, conversas sobre diversos assuntos, por gostar muito de falar sobre ciências, e estar sempre disponível a esclarecer dúvidas. Por ter fornecido seus dados do refinamento multipolar dos experimentos de difração de raios X de monocristal em alta resolução do cocristal 5FC-INH - realizados no laboratório de Cristalografia Química do Max-Planck Institut für Kohlenforschung (MPI-KOFO) em Mülheim an der Ruhr (Alemanha) - os quais foram fundamentais para a realização desta Dissertação. Agradeço também pela amizade no período em que estive fazendo seu Doutorado no Grupo de Cristalografia Estrutural do IFSC - USP.

Agradeço à pesquisadora Dra. Silvia Casassa da Universidade de Torino, Itália - uma das desenvolvedoras do *TOPOND* e integrante do grupo que desenvolveu e mantém o pacote de programas *CRYSTAL14* - por todas as dúvidas que me esclareceu e pela disponibilidade e prontidão em responder meus e-mails.

Agradeço à professora Dra. Natália Failache da *Facultad de Química, Universidad de la República*, Uruguai, pela amizade e pelos ensinamentos no período em que estive fazendo seu pós-doutorado, no Laboratório do Grupo de Cristalografia Estrutural do IFSC e também pela excelente recepção durante a *1st LACA School: Small Molecule Crystallography* - Fev. 2018, em Montevideu, Uruguai. Agradeço ao professor Dr. Julio Duque do *Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales*, Cuba, pela amizade no período em que estive no Brasil e por sua paciência e tranquilidade nas aulas sobre difração de raios X de pó. Agradeço ao professor Dr. Richard da Colômbia, pela amizade, conversas sobre diversos assuntos e pelos ensinamentos, nos períodos em que realizou suas pesquisas no Grupo de Cristalografia Estrutural do IFSC, e também quando nos encontramos na LACA no Chile - Out. 2018.

Agradeço aos amigos de Laboratório Matheus (que esteve comigo na Escola da LACA no Uruguai - Fev. 2018), Alfredo, Gerson, Luan, Dr. Marcelo Andrade, Dra. Cecília (além das boas conversas e guloseimas esteve comigo na LACA no Chile). Às cubanas Katia, Gisele e Yordania, aos argentinos Eduardo e Lautaro, ao venezuelano Carlos, ao peruano Edward. Ao João, Vitor, Cauan e Jamil (que conheci na Escola da LACA no Uruguai). Ao Leonardo de Almeida, Lorenzo, Aline, Evandro, Pizetta e aos alunos de IC: Igor, Natália, Beatriz e João Vítor. Aos amigos que conheci no Uruguai, no Chile e no Brasil durante meu mestrado. Agradeço à amiga chilena Nicole Nilo, que me hospedou durante a LACA no Chile, à minha amiga Helena que mora no Chile, e que me recebeu, hospedou e me apresentou à Santiago.

Agradeço à Universidade de São Paulo, que desde minha chegada em São Carlos, possibilitou minha permanência e a oportunidade de adquirir conhecimento e formação em uma das melhores universidades do mundo. Agradeço ainda ao Instituto de Física de São Carlos pelo título de Bacharel em Física Computacional, o qual me traz um orgulho sem fim, além da possibilidade de estar ao lado de excelentes profissionais que compõem seu corpo docente, técnico e administrativo, para citar alguns: Bretas, Valdir, Daniele, Jae, Antenor, Cris, Bete, Augusto, Pereira, Ademir, Edvane, Ricardo, Rodrigo, Silvio, Flávia, João, Sabá, Cristina, Neusa, Sabrina e Luciana. Serei injusto se esquecer de algum professor portanto não citarei nomes, mas praticamente todos com quem tive contato e me deram bons conselhos.

Agradeço à cidade de São Carlos e muitos de seus moradores, que foram super gentis e me acolheram como amigo desde o primeiro contato, como a Tita, a Gláucia e a Lúcia do CISC. Ao Alojamento e sua Auto Gestão e a todos os envolvidos no processo de moradia e permanência estudantil, como as assistentes sociais Rosa, Dani e Manu, aos ex-alunos Camila, Danira, Babi, Pescoço, Tostines, Fran, e outros, que me possibilitaram ficar como hóspede até a seleção no Alojamento. Aos colegas com quem convivi no Alojamento: Balde, 4 Copos, Nemo, Toiça, Pancada, Pingüim, Camila, Priscila, Mariana, Nádia, Adriana, Marcela, Andressa, Atílio, Pataca, Baiano, Carcaça, Wagnão, Vanessa, Pirambu, Peitola, Rambo, Loba, Camisinha, Odair, João, Mama, Tropesco, Sus, Queijo, Kuririn, Alex, enfim, toda galera dos blocos do Aloja com quem tive contato, que faziam de lá um segundo lar.

Agradeço aos amigos e educadores Gizele e Evert, ao pessoal do CEFER e aos amigos do PELOTÃO, pelos momentos de alegria e diversão, tanto correndo quanto se hidratando.

Agradeço à minha esposa e companheira Regina pelos momentos em que esteve ao meu lado, dando força e contribuindo com seus conselhos e aprendizados, principalmente nas etapas de realização desta dissertação. Por fim, agradeço aos meus familiares, irmãos e amigos, que me deram força principalmente na perda recente de meu pai.

"Digo: o real não está na saída nem na chegada:
ele se dispõe para a gente é no meio da travessia."

Guimarães Rosa

RESUMO

WANDERLEY, A. B. **Análise teórica da topologia da densidade de carga eletrônica em sistemas periódicos tridimensionais.** 2019. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.

Cocristais fármaco-fármaco envolvem a junção de dois ou mais insumos farmacêuticos ativos (IFAs), preservando seu caráter neutro e sem a necessidade de quebra ou formação de ligação covalente, mantendo desta maneira sua eficácia. Propriedades dos IFAs em estado sólido, como as interações entre grupos farmacofóricos e receptores, são determinadas pela polaridade dos grupos funcionais e potencial eletrostático assim como pelas interações intermoleculares, que por sua vez dependem das características eletrônicas e moleculares do arranjo tridimensional. Propriedades eletrônicas moleculares e sua relação com a topologia da densidade de carga eletrônica é parte dos estudos teóricos apresentados neste trabalho. Estes estudos envolvem cálculos da distribuição da densidade de carga eletrônica e sua topologia por meio da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas *AIM* (do inglês, *atoms in molecules*) de Bader. Neste contexto, o presente trabalho apresentou cálculos teóricos da densidade de carga em um sistema periódico tridimensional, utilizando como modelo de partida os dados cristalográficos do cocrystal fármaco-fármaco constituído da 5-Fluorocitosina (antimetabólito) e da Isoniazida (tuberculostático), nomeado por 5FC-INH. A função de onda deste sistema foi calculada por meio da teoria do funcional da densidade *DFT* (do inglês, *density functional theory*), com alguns níveis de teoria em conjunto com funções de base, utilizando o pacote de programas CRYSTAL14. A distribuição da densidade de carga, resultante destes cálculos, foi analisada por meio da *AIM* utilizando alguns descritores topológicos, como densidade de carga, Laplaciano da densidade de carga e a elipticidade nos pontos críticos das ligações de enlace covalentes e as interações intermoleculares da unidade assimétrica. Uma análise preliminar dos valores da densidade de carga eletrônica, calculada nos pontos críticos de ligação da 5FC-INH, permitiu selecionar o nível de teoria e conjunto de funções base que melhor reproduziu os dados experimentais, como sendo o B3LYP/6-311++G**. Os valores dos descritores, obtidos dos cálculos com este nível de teoria, foram comparados com os provenientes dos experimentos de difração de raios X de alta resolução e resultaram em boa concordância na descrição da topologia da densidade de carga eletrônica. Os descritores apresentaram valores muito próximos dos reportados na literatura para os grupos funcionais

da 5-FC e da INH. Imagens dos mapas das trajetórias do gradiente e do Laplaciano da densidade de carga, dos caminhos de ligação e dos contornos das bacias atômicas, permitiram visualizar as regiões de depleção e acúmulo da densidade de carga. Por meio destas representações foi possível descrever as ligações de hidrogênio responsáveis pela estabilização do cocrystal, as ligações químicas covalentes, as deformações das bacias atômicas que caracterizam as polarizações e os mapas do Laplaciano que permitem observar os pares solitários de elétrons, como dos átomos de flúor, oxigênio e nitrogênio.

Palavras-chave: Densidade de carga eletrônica. Topologia. Teoria do funcional da densidade. Cocrystal fármaco-fármaco. Átomos em moléculas.

ABSTRACT

WANDERLEY, A. B. **Theoretical analysis of electronic charge density topology in three-dimensional periodic systems**. 2019. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.

Drug-drug cocrystals involve the formation of crystals of two or more active pharmaceutical ingredients (APIs) preserving their original chemical characteristics since no breakage or formation of covalent bonds is observed, thus maintaining their effectiveness. APIs solid state properties, such as pharmacophoric and receptor group interactions are determined by the polarity of functional groups, electrostatic potential and potential intermolecular interactions, which in turn depend on the electronic and molecular characteristics of the three-dimensional arrangement. Molecular electron properties and their relationship with charge density topology is part of the theoretical studies presented in this dissertation. These studies involve electron charge density distribution calculations and their topology through the Bader's quantum theory of atoms in molecules (AIM). To that aim, the present work presents theoretical calculations of the charge density in a three-dimensional periodic system, using crystallographic data of the drug-drug cocrystal involving the antimetabolite prodrug 5-Fluorocytosine (5-FC) and the tuberculostatic drug Isoniazid (INH), namely, 5FC-INH, as a starting model. The wave function of this system was calculated through density functional theory (DFT), with some levels of theory together with an adequate basis set, using the CRYSTAL14 program package. The charge density distribution resulting from these calculations was analyzed for the asymmetric unit using the AIM model where topological descriptors such as charge density, charge density Laplacian and ellipticity at bond critical points (for covalent bonds and intermolecular interactions). A preliminary analysis of the electronic charge density values, calculated at the bond critical points of 5FC-INH, allowed us to select the level of theory and basis set that best reproduced the experimental data, in this case B3LYP/6-311++G**. The values of the descriptors obtained from the calculations with this level of theory were compared with those obtained from the high resolution X-ray diffraction experiments and resulted in good agreement in the description of the topology of the electronic charge density. The descriptors presented values are very close to those reported in the literature for the functional groups in the 5-FC and INH molecules. Images of the maps of the gradient trajectory and Laplacian of charge density, bond paths and atomic basins contours, allowed visualizing the regions of depletion and accumulation of charge

density. Through these representations it was possible to describe the hydrogen bonds responsible for the stabilization of the cocrystal, the covalent chemical bonds and the deformations of the atomic basins that characterize the polarizations and the maps of the Laplacian that allow to observe the pairs of isolated electrons, such as those in fluorine, oxygen and nitrogen atoms.

Keywords: Electron density. Topology. Density functional theory. Drug-drug cocrystals. Atoms in molecules.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - a) Estrutura química dos IFA's 5-Fluorocitosina e Isoniazida. b) Heterosínton formando o novo cocrystal 5FC-INH. Linhas azul-claras pontilhadas denotam as interações intermoleculares.....25
- Figura 2 - Imagem esquemática exibindo o *BCP* entre os átomos A e B com orientação x,y,z dos eixos relativos às curvaturas λ_1 , λ_2 e λ_3 . a) $\varepsilon = 0$ (círculo verde claro, simetria circular), b) $\varepsilon > 0$ (elipse verde clara, alongamento na direção do eixo da curvatura λ_1).....33
- Figura 3 - Fluxograma representando o *SCF* para cálculo da densidade de carga. Observe que a convergência deve ser para uma diferença mínima pré-estipulada.....42
- Figura 4 - Parte do empacotamento cristalino da 5FC-INH, destacando a formação de cadeias de dímeros alternados (pontilhado laranja) da 5-FC (verde) e INH (azul), que são estabilizadas por interações intermoleculares do tipo N—H...N e N—H...O. As linhas tracejadas pretas indicam as ligações de Hidrogênio.....54
- Figura 5 - Parte do empacotamento cristalino da 5FC-INH, destacando a formação de cadeias adjacentes (pontilhado vermelho) constituídas pelas ligações de hidrogênio entre uma molécula da 5-FC (cadeia laranja) e uma molécula da INH (cadeia azul), que são estabilizadas por interações intermoleculares N—H...N. As linhas tracejadas pretas indicam as ligações de hidrogênio.....54
- Figura 6 - Mapas de contorno do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ exibindo o anel pirimidina da 5-FC e o heterossínton formado pelas ligações de hidrogênio da 5FC-INH, linhas azul-claras tracejadas. Linhas vermelhas cheias: contornos do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$; Linhas violetas pontilhadas: contornos do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$. Níveis de teoria: a1) B3LYP/STO-3G; a2) PBEXC/STO-3G; b1) B3LYP/6-31++G**; b2) PBEXC/6-31++G**; c1) B3LYP/6-311++G**; c2) PBEXC/6-311++G**. Contornos feitos em escala logarítmica, $3 \times 10^N \text{ e}/\text{\AA}^5$, onde $N = 2, 4 \text{ e } 8 \times 10^n$, $N = -2, -1, 0, 1, 2$58
- Figura 7 - Gráfico da *ECD* nos *BCP*'s da 5FC-INH. Círculos alaranjados: B3LYP/STO-3G; círculos pretos: B3LYP/6-31++G**; círculos verdes: B3LYP/6-311++G**; círculos azuis: experimentais; setas vermelhas: destacam os níveis de teoria ausentes na busca da *ECD* nos respectivos *BCP*'s.....61
- Figura 8 - Gráfico da *ECD* nos *BCP*'s da 5FC-INH. Círculos alaranjados: PBEXC/STO-3G; círculos pretos: PBEXC/6-31++G**; círculos verdes: PBEXC/6-311++G**; círculos azuis: experimentais; seta vermelha: destaca os níveis de teoria ausentes na busca da *ECD* nos respectivos *BCP*'s.....62
- Figura 9 - Mapa de contorno da densidade de carga eletrônica do cocrystal 5FC-INH. a) Imagem gerada pelo *CRYSPLOT* e b) Imagem gerada pelo *XCrySDen*, sendo que nesta última foi possível de ser gerada a estrutura molecular do cocrystal com as ligações de hidrogênio (linhas brancas tracejadas).....64
- Figura 10 - Molécula da 5FC-INH com átomos rotulados, segundo nomenclatura da IUPAC, exibindo as ligações de hidrogênio N—H...N que formam o heterossínton de configuração $R_2^2(7)$ 65

Figura 11 - Interações intermoleculares do tipo N—H•••N que formam um heterossínton, com configuração dada por $R_2^2(7)$, linhas azul-claras tracejadas, e que estabiliza o empacotamento cristalino do cocristal 5FC-INH.....	67
Figura 12 - Trajetórias dos caminhos de ligação e mapa da densidade de carga nas ligações covalentes e ligações de hidrogênio que formam o heterossínton da 5FC-INH, cuja configuração é dada por $R_2^2(7)$	69
Figura 13 - Sobreposição das trajetórias dos caminhos de ligação, representadas pelas linhas pretas cheias e as distâncias entre núcleos atratores (segmento de reta), representadas pelas linhas verde-claras cheias.....	70
Figura 14 - Lado esquerdo: contornos das bacias atômicas, e trajetórias dos caminhos de ligação (linhas pretas cheias), trajetórias do gradiente da ECD (linhas vermelhas cheias). Lado direito: mapas de contorno do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ (linhas vermelhas cheias) e $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ (linhas violetas pontilhadas). Contornos feitos em escala logarítmica, $3 \times 2^N \text{ e}/\text{\AA}^5$, onde $N = 2, 4$ e 8×10^n , $n = -2, -1, 0, 1, 2$	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos pontos críticos por meio da sua posição e assinatura de acordo com as curvaturas relativas aos eixos principais.....	29
Tabela 2 - Convergência da energia ΔE , número de ciclos e tempo total de cálculo, com B3LYP (linhas azuis) e PBEXC (linhas amarela-claras), com diferentes conjuntos de base para cálculos da função de onda.....	57
Tabela 3 - Valores dos descritores topológicos da 5FC-INH em alguns BCP's presentes nas Figuras 6. Funcionais: B3LYP (linhas azul-claras) e PBEXC (linhas amarela-claras); Experimentais: obtidos por difração de raios X (linhas brancas com círculo azul). Funções de base: STO-3G (círculo alaranjado); 6-31++G** (círculo preto); 6-311++G** (círculo verde).....	60
Tabela 4 - Valores dos descritores topológicos calculados nos BCP's das ligações de hidrogênio. Cálculos teóricos (linhas azul-claras e círculos verdes) e experimentais (linhas brancas e círculos azuis).....	66
Tabela 5 - Soma das distâncias de ligação, d_i e d_j , e comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , de algumas ligações da unidade assimétrica do cocristal 5FC-INH.....	70
Tabela 6 - Valores dos descritores topológicos da ECD calculados nos BCP's das principais ligações covalentes, teóricos (linhas azul-claras e círculos verdes) e experimentais (linhas brancas e círculos azuis).....	72
Tabela 7 - Soma das distâncias de ligação, d_i e d_j , e comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , de algumas ligações da unidade assimétrica do cocristal 5FC-INH.....	78

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	Apresentação.....	19
1.2	Objetivos.....	21
1.3	Organização da dissertação.....	22
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
2.1	Densidade de carga.....	26
2.1.1	Breve histórico.....	26
2.1.2	Pontos críticos e sua relação com as curvaturas de $\rho(r)$	27
2.1.2.1	Classificação dos pontos críticos de $\rho(r)$	28
2.1.3	Topologia e descritores de $\rho(r)$	30
2.2	Hamiltoniano e o sistema periódico tridimensional.....	34
2.2.1	Aproximação de Born-Oppenheimer.....	35
2.3	Teoria do Funcional da Densidade (<i>DFT</i>).....	36
2.3.1	Breve histórico.....	36
2.3.2	Modelo de Hohenberg-Kohn.....	37
2.3.3	Modelo de Kohn-Sham.....	38
2.3.3.1	Algoritmo do método auto-consistente (<i>SCF</i>).....	42
2.3.4	Funcionais.....	43
2.3.4.1	Aproximação da densidade local (<i>LDA</i>).....	43
2.3.4.2	Aproximação do gradiente generalizado (<i>GGA</i>).....	44
2.3.5	Funções base.....	45
2.4	Cálculo teórico da topologia da $\rho(r)$ do cocristal 5FC-INH.....	50
2.4.1	<i>CRYSTAL14</i>	50
2.4.2	Cálculo da função de onda.....	52
2.4.3	Cálculo da densidade de carga.....	53
2.4.4	Topologia da densidade de carga.....	53
2.4.5	Obtenção dos pontos críticos e descritores.....	55
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
3.1	Convergência da energia e escolha do nível de teoria.....	57
3.2	Cálculo da densidade de carga.....	63
3.3	Análise topológica da densidade de carga $\rho(r)$	65
3.3.1	Interações intermoleculares formando o heterossínton.....	66
3.3.1.1	Descritores topológicos das ligações de hidrogênio.....	68
3.3.2	Ligações químicas covalentes.....	71
3.3.2.1	Descritores topológicos das ligações covalentes.....	72
3.3.4	Mapas topológicos da $\rho(r)$ do cocristal 5FC-INH.....	78
4	CONCLUSÃO.....	83
	REFERÊNCIAS.....	85
	APÊNDICE A - Arquitetura computacional e configuração dos pacotes de programas <i>CRYSTAL14</i> e <i>XCrySDen</i>	89

APÊNDICE B - Cálculo da função de onda.....	93
APÊNDICE C - Modelos de Thomas-Fermi e de Hartree-Fock.....	99
APÊNDICE D - Funcional B3LYP.....	103
MATERIAIS SUPLEMENTARES.....	105

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO

Materiais em estado cristalino são muito comuns em nosso cotidiano e desempenham um papel importante em nossa sociedade. Sal de cozinha, açúcar, pedras preciosas como diamantes e esmeraldas, são alguns poucos exemplos.

A estrutura básica que compõe estes materiais só pode ser vista por meio de técnicas especiais devido suas dimensões serem muito menores que o comprimento de onda da luz visível. Observar estas estruturas fica a cargo das técnicas de difração de raios X por exemplo, pois, estes possuem comprimento de onda da ordem do espaçamento entre os átomos ($\lambda = 1 \text{ \AA}$), logo, esta radiação é espalhada ou absorvida quando interage com estes materiais.¹

Do ponto de vista histórico da cristalografia, os primeiros estudos da estrutura atômica dos cristais têm início em 1912 com Max von Laue e sua descoberta da difração de raios X por cristais, baseado nas ideias de Ewald. Em seguida W. L. Bragg publica o primeiro trabalho na área em novembro de 1912, onde, a partir dos diagramas de Laue, determinou a estrutura completa dos cristais de NaCl, obtendo a escala de medida de distâncias atômicas e o comprimento de onda dos raios X, já conhecido por Röntgen.^{1, 2} Ainda nesta época, W. H. Bragg havia construído o espectrômetro de raios X, um poderoso instrumento que permitiu obter a maioria das primeiras estruturas cristalinas, com determinações quantitativas das distâncias atômicas e ângulos de ligação, que eram impossíveis de se obter até então. A cristalografia dava um passo importante no estudo da matéria descrevendo seu arranjo atômico tridimensional.³

O desenvolvimento da Cristalografia de raios X permitiu estudar as amostras cristalinas, baseados nos padrões de seus picos de difração (picos de Bragg), considerando o cristal como uma convolução do conteúdo da cela unitária (menor representação do espaço que se repete por translação e com periodicidade) e uma rede periódica. Tendo em vista que os raios X interagem muito mais fortemente com os elétrons do que com os núcleos atômicos, a descrição da densidade de carga se torna a base da compreensão da estrutura cristalina.^{3, 4}

Com o melhor entendimento da estrutura dos cristais, importantes aplicações foram sendo desenvolvidas, principalmente na área de farmacologia. Este entendimento tornou possível uma cocrystalização - cristalização com cocristais (definidos mais adiante) - mais racional, permitindo modelar a junção de dois ou mais componentes no intuito de desenvolver novos insumos farmacêuticos ativos, IFA's, com propriedades físico-químicas melhoradas.^{5, 6}

Uma das definições para um cristal é encontrada no livro *Introduction to solid state physics* de Charles Kittel: “*Um cristal ideal é construído pela repetição infinita de unidades estruturais idênticas no espaço. Em cristais mais simples a unidade estrutural é um único átomo, como um cobre, prata, ouro, ferro, alumínio, e os metais alcalinos. Mas a menor unidade estrutural pode compreender muitos átomos ou moléculas.*”.⁷

Cocristais são cristais multicomponentes e sua natureza física deve ser observada pelos componentes que o constituem e nas interações entre eles. Contudo, a definição de cocristais tem causado confusão, principalmente a adotada pela *FDA* (do inglês *Food and Drug Administration*), que diferencia cocristais de cristais pela quantidade dos seus componentes, em vez de considerar os tipos e as interações entre eles, impondo assim muitas restrições aos componentes das moléculas.⁸

Do ponto de vista científico a categorização dos cristais atualmente adotada leva em consideração os tipos de interações entre seus constituintes primários, visto que, estas refletem sua natureza física.⁸

Desta forma, a classificação dos cristais é então dividida nas seguintes categorias:

- 1) Cristais moleculares: são constituídos de moléculas mantidas na rede cristalina por interações intermoleculares;
- 2) Cristais iônicos: são cristais constituídos de íons ligados por sua atração eletrostática;
- 3) Cristais metálicos: são compostos de íons metálicos e elétrons livres com as ligações metálicas mantendo a rede cristalina;
- 4) Cristais do tipo misto: podem ser constituídos por dois ou mais tipos de ligações das acima descritas mantendo sua estrutura cristalina.

Os cocristais farmacêuticos são formas cristalinas multicomponentes, de no mínimo um IFA, cujo grande interesse em pesquisas científicas, especificamente na área conhecida como engenharia de cristais, se dá devido à sua capacidade de diversificar consideravelmente o número de formas sólidas de um insumo.^{5, 6}

Cocristais fármaco-fármaco envolvem a junção de dois ou mais IFAs, preservando seu caráter neutro e sem a necessidade de quebra ou formação de ligação covalente, mantendo desta maneira sua eficácia.^{5, 6, 9} Propriedades dos IFAs em estado sólido, como as interações entre grupos farmacofóricos e receptores, são determinadas pela polaridade dos grupos funcionais e ligações intra e intermoleculares, que por sua vez dependem das características eletrônicas e moleculares do arranjo tridimensional.^{5, 6}

Existem poucos casos relatados na literatura sobre cocristais fármaco-fármaco devido sua complexidade depender das interações que levam à formação dos sítios supramoleculares, dificultando assim seu desenho racional. As matérias-primas escolhidas na obtenção desses cocristais são cuidadosamente selecionadas entre os IFAs e serão possivelmente coadministradas em uma terapia específica, não sendo apenas escolhidas baseadas em princípios da engenharia de cristais. A forte correlação entre os materiais de partida justifica a escolha do seu uso em conjunto.^{5,6}

As etapas de caracterização de novas formas sólidas multicomponentes possuem um caráter multidisciplinar, envolvendo métodos tanto experimentais quanto teóricos.^{5,6,9} Sendo as propriedades eletrônicas moleculares responsáveis pela compreensão das interações entre grupos farmacofóricos e receptores, a correlação entre a topologia da densidade de carga eletrônica *ECD* (do inglês *Electron Charge Density*) e tais propriedades é parte dos estudos teóricos apresentados neste trabalho. Estes estudos envolvem, por exemplo, cálculos da distribuição da *ECD* e sua topologia por meio da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas *AIM* (do inglês *Atoms in Molecules*) de Bader.^{1,4,11-18}

Neste contexto, o estudo da distribuição da densidade de carga eletrônica torna-se parte integrante da engenharia de cristais, que tem como objetivo compreender as interações intermoleculares no empacotamento cristalino visando obter um desenho racional de novas formas sólidas com propriedades físicas e químicas previsíveis. Neste trabalho foram comparados dados, obtidos por cálculos teóricos da topologia da *ECD* com dados experimentais obtidos por difração de raios X de monocristal em alta resolução, do cocristal fármaco-fármaco nomeado por 5FC-INH, envolvendo o antifúngico 5-Fluorocitosina (5-FC) e o tuberculostático Isoniazida (INH).^{5,6,15,16}

1.2 OBJETIVOS

A presente dissertação visa a realização de cálculos teóricos da densidade de carga eletrônica em um sistema periódico tridimensional, utilizando como modelo de partida os dados cristalográficos do cocristal fármaco-fármaco 5FC-INH.^{5,6,15,16} Parâmetros relevantes obtidos a partir destes cálculos, tais como a densidade de carga e o Laplaciano da densidade de carga nos pontos críticos das interações intra e intermoleculares da unidade assimétrica, serão comparados com os provenientes dos experimentos de difração de raios X de alta resolução, a fim de determinar o nível de teoria e conjunto de funções base que melhor reproduzam, no caso deste estudo, os dados experimentais.^{5,6,15,16}

É possível descrever, mais especificamente, as etapas para que este objetivo pudesse ser alcançado por meio dos tópicos relacionados a seguir, considerados como sendo os objetivos específicos:

- Instalar e configurar o pacote de programas *CRYSTAL14*, para cálculo da função de onda, e o programa *topond*, para cálculos gerando dados para construção de gráficos da topologia da densidade de carga;
- Utilizar a Teoria do Funcional da Densidade *DFT* (do inglês *Density Functional Theory*) no cálculo da função de onda de um sistema periódico tridimensional;
- A partir da função de onda, obter a *ECD* de sistemas periódicos tridimensionais e realizar cálculos teóricos de sua topologia, por meio da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas de Bader;
- Obter a melhor descrição da *ECD* com funcionais e conjunto de funções base, levando em consideração a relação representação topológica/custo computacional, quando comparada com a descrição obtida experimentalmente do cocristal 5FC-INH.

1.3 ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação está organizada em capítulos, sendo os capítulos 2 e 3 divididos em seções, com intuito de facilitar a compreensão de como as etapas foram realizadas até a obtenção dos resultados, conclusão e projeção de trabalhos futuros. Detalhes sobre a instalação dos programas e a construção dos arquivos de entrada para o cálculo da função de onda, assim como da densidade de carga e de seus descritores topológicos, constam nos apêndices A e B.

A descrição da metodologia utilizada no trabalho é realizada no capítulo 2, que inicia discorrendo sobre a importância do cocristal 5FC-INH, e está dividido nas seguintes seções:

- Seção 2.1 - Destinada à densidade de carga, iniciando com um breve histórico, apresentando o conceito de ponto crítico no contexto da *ECD*, relacionando sua classificação com as curvaturas da densidade de carga nos pontos críticos. A seção é finalizada inserindo conceitos teóricos para descrição da topologia da densidade de carga segundo a teoria *AIM* de Bader;

- Seção 2.2 - Aborda o Hamiltoniano de um sistema periódico tridimensional, seguindo com as principais aproximações utilizadas para descrição e solução de um problema de muitos corpos;
- Seção 2.3 - Insere o conceito de *DFT* iniciando com um breve histórico, em seguida apresenta conceitos teóricos como teoremas de Hohenberg e Kohn, equações de Kohn e Sham, método auto-consistente, funcionais e conjunto de funções base;
- Seção 2.4 - Apresenta o pacote de programas *CRYSTAL14* e seus *scripts*, para cálculo da função de onda, da densidade de carga eletrônica e dos descritores topológicos;

O capítulo 3 é destinado à apresentação e discussão dos resultados, sendo composto das seguintes seções:

- Seção 3.1 reporta os dados de convergência da variação da energia total no cálculo da função de onda, exibe o número de ciclos no método de campo autoconsistente *SCF* (do inglês *Self Consistent Field*) e o tempo total de cálculo. Apresenta um mapa de contorno da *ECD*, dados de alguns descritores e gráficos da *ECD* nos pontos críticos de ligação do cocristal 5FC-INH, comparando os níveis de teoria utilizados auxiliando na escolha destes para realizar os cálculos da *ECD* e dos descritores de sua topologia;
- Seção 3.2 apresenta o cálculo da *ECD* e exibe mapas de contorno da densidade de carga permitindo observar depleções na região próxima das ligações de hidrogênio que formam o heterossínton da 5FC-INH;
- Seção 3.3 reporta os valores dos descritores, obtidos por cálculos teóricos em comparação com valores experimentais, da topologia da densidade de carga, como distâncias do ponto crítico de ligação aos seus respectivos pares de atratores nucleares (d_i e d_j), comprimento do caminho de ligação (R_{ij}), Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2 \rho_{BCP}$) e densidade de carga (ρ_{BCP}) nos pontos críticos de ligação, autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3) da matriz hessiana conhecidos por curvaturas, elipticidade (ε) e densidades de energias potencial ($\mathcal{V}$), cinética (G). Esta seção apresenta também uma análise das ligações de hidrogênio na formação do heterossínton e das ligações covalentes, por meio de tabelas e gráficos dos mapas dos descritores topológicos. Os gráficos dos mapas das trajetórias do gradiente e do Laplaciano da densidade de carga eletrônica, acompanhados dos caminhos de ligação e das bacias atômicas, destacando as regiões dos grupos funcionais da 5-FC e da INH, são apresentados ao final desta seção.

No capítulo 4 é apresentada a conclusão com respeito aos resultados e aos objetivos propostos neste trabalho. Também é feita uma exposição sobre trabalhos futuros nesta área de pesquisa, como utilização de otimização geométrica no cálculo da função de onda, fatores de vibração térmica, cálculo de energias, ordem de ligação e forças de ligação, superfícies equipotenciais e outros parâmetros que ajudem a melhorar a descrição topológica, comparação com a molécula no estado gasoso e uso de maior paralelismo, que serão realizados no Doutorado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O cocrystal 5FC-INH, objeto de estudo de nosso grupo, tem sua estrutura estabilizada por interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio $N-H\cdots N$, entre a porção amina e o nitrogênio pirimidina da 5-FC e os nitrogênios hidrazida da INH, ilustrado na Figura 1, como descrita por Matheus et al. (2018).^{5, 6, 15, 16} O estudo teórico da função de onda utilizou, como ponto de partida, a estrutura cristalina do cocrystal obtida por difração de raios X de monocristal em alta resolução e baixa temperatura, 150K. As análises destes resultados foram concentradas, principalmente, nas interações intermoleculares e nas ligações covalentes dos grupos funcionais da 5FC-INH.

Cálculos teóricos, para análise da topologia da densidade de carga em sistemas periódicos tridimensionais, têm se mostrado uma excelente ferramenta para comparar com os dados obtidos por densidade de carga experimental, principalmente na descrição das interações intra e intermoleculares.¹¹⁻¹⁶ É neste sentido que o trabalho apresentado nesta dissertação aplicou esta técnica aos dados do cocrystal fármaco-fármaco 5FC-INH.^{5, 6, 15, 16}

Figura 1 - a) Estrutura química dos IFA's 5-Fluorocitosina e Isoniazida. b) Heterosínton formando o novo cocrystal 5FC-INH. Linhas azul-claras pontilhadas denotam as interações intermoleculares.

Fonte: Adaptada de SOUZA et al.^{5, 6, 15, 16}

A INH é um bacteriostático de primeira linha utilizado no tratamento da tuberculose, uma doença infecciosa que pode causar a morte.^{5, 6, 15} Existem casos na literatura da coexistência de infecções fúngicas invasivas (IFIs) e a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch), causadora da tuberculose, que ocorrem principalmente em pacientes imunocomprometidos.^{6, 15}

A 5-FC na forma anidra é um pró-fármaco muito utilizado em formulações farmacêuticas sólidas, sendo não tóxico, antimetabólito de alta dose e está na vanguarda no tratamento antifúngico.^{5, 6, 16} A 5-FC combinada com algumas enzimas, também está envolvida em estudos no tratamento de câncer do pulmão.^{6, 16}

2.1 DENSIDADE DE CARGA

Nos cocristais fármaco-fármaco a interação entre os grupos farmacofóricos e receptores pode ser compreendida pelas propriedades eletrônicas moleculares, que por sua vez são descritas pela distribuição da densidade de carga eletrônica. O estudo da topologia da densidade de carga eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, segundo a teoria *AIM*, torna-se então a principal ferramenta quando o objetivo é descrever o arranjo tridimensional no entorno de um átomo ou molécula em um sistema periódico.

2.1.1 BREVE HISTÓRICO

Em 1807 Dalton havia postulado que as propriedades dos átomos eram mantidas, mesmo quando estes estavam combinados quimicamente com outros átomos – “*átomos existem em moléculas.*”.¹¹ Nessa época já se assumia a distinção entre as substâncias a partir das propriedades de cada elemento que as constituem. Com isto, Dalton propôs que cada elemento possuía um peso relativo ao conjunto, prevendo uma nova relação entre estes elementos, a lei das múltiplas proporções. Em 1874, van't Hoff e Le Bel publicaram um trabalho sobre o aspecto geométrico da estrutura molecular, incorporando-o à hipótese da existência do arranjo geométrico preferencial das ligações que terminam em um único átomo. Ao final do século XIX a ideia já fazia parte da hipótese atômica de Dalton com o conceito de estrutura molecular – “*uma molécula é uma coleção de átomos conectados por uma rede de ligações, as ligações que formam as estruturas.*”.¹¹

A base eletrônica das propriedades atribuídas aos átomos e grupos funcionais, que são transferidas entre uma molécula e outra, é descrita pela teoria *AIM*, desenvolvida por Richard F. W. Bader e seus colaboradores, e depende dos observáveis quânticos conhecidos por densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ e densidade de energia. A teoria aborda algumas questões importantes como: “*o que seria um átomo em uma molécula?*”, “*como átomos ou grupos de átomos podem ter suas propriedades transferidas em ambientes externos muito diferentes?*” e “*uma ligação em uma molécula pode ser descrita sem ambiguidade principalmente em casos limites?*”.^{11, 18}

Neste contexto, a compreensão da composição da matéria e suas propriedades físico-químicas são propostas por meio da questão sobre o que é um átomo ligado – ou átomo em uma molécula – que por razões de continuidade física reduzem-se às definições da mecânica quântica das propriedades de um átomo isolado. Segundo Bader e seus colaboradores, um

critério necessário para a teoria *AIM* envolve os valores atômicos de uma dada propriedade, que quando somados sobre todos os átomos da molécula, devem produzir a média molecular dessa propriedade. “*As propriedades atômicas devem ser mantidas, em um certo conjunto de moléculas, com os átomos e suas propriedades sendo transferidos entre estas, levando ao que é chamado de esquema de aditividade. Um esquema de aditividade exige que a propriedade seja aditiva sobre os átomos de uma molécula e que os átomos sejam essencialmente transferíveis entre as moléculas.*”^{11, 18}

2.1.2 PONTOS CRÍTICOS E SUA RELAÇÃO COM AS CURVATURAS DE $\rho(\mathbf{r})$

A densidade de carga eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, um observável físico, pode ser definida como uma função contínua de 3 variáveis espaciais e suas características topológicas podem ser resumidas em termos do tipo e número de seus pontos críticos. Uma ilustração de como isto ocorre é quando observamos as forças atrativas nucleares em relação aos elétrons, elas podem ser vistas como sendo sua característica topológica principal, onde existe um ponto crítico de máximo local de $\rho(\mathbf{r})$ na posição de cada núcleo. Como consequência desta observação, é associado um átomo a uma região do espaço cuja fronteira é determinada pelo balanço de forças que as vizinhanças nucleares exercem sobre os elétrons.

Um ponto crítico *CP* (em Inglês *critical point*) da densidade eletrônica é um ponto no espaço onde seu gradiente se anula, ou seja:

$$\nabla\rho(\vec{r})=\hat{i}\frac{\partial\rho}{\partial x}+\hat{j}\frac{\partial\rho}{\partial y}+\hat{k}\frac{\partial\rho}{\partial z}\Rightarrow\begin{cases} =\vec{0} & \text{(nos pontos críticos e } \infty) \\ \text{Geralmente } \neq \vec{0} & \text{(em todos os outros pontos)} \end{cases} \quad (1)$$

onde o vetor zero significa que cada componente se anula e não apenas sua soma.

O gradiente de uma função escalar como $\rho(\mathbf{r})$, em um ponto no espaço, é um vetor que aponta na direção em que $\rho(\mathbf{r})$ sofre uma maior taxa de aumento e sua magnitude é igual ao valor dessa taxa. O valor máximo que $\rho(\mathbf{r})$ atinge nas posições nucleares constituem um ponto crítico nuclear *NCP* (em Inglês *nuclear critical point*), contudo, isto não é bem definido. Apesar de ser uma boa aproximação, a negligência do tamanho finito dos núcleos nos cálculos de mecânica quântica resulta em cúspides no potencial e na densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ nas posições nucleares, com isso as derivadas não são bem descritas nestas regiões. Do ponto de vista matemático estas derivadas não estão definidas, porém, os máximos nucleares se comportam topologicamente como pontos críticos.

Os pontos críticos estão matematicamente relacionados com o gradiente da densidade de carga, mas, sua classificação é obtida por meio da segunda derivada espacial de $\rho(\mathbf{r})$, de

maneira que as regiões de acúmulo e depleção de $\rho(\mathbf{r})$ possam ser reconhecidas. Os pontos críticos estão descritos na próxima seção.

2.1.2.1 CLASSIFICAÇÃO DOS PONTOS CRÍTICOS DE $\rho(\mathbf{r})$

A maneira de categorizar os tipos de pontos críticos de uma função é por meio de sua segunda derivada, analisada neste ponto crítico. Sendo $\rho(\mathbf{r})$ uma função de 3 variáveis espaciais, sua segunda derivada pode ser expressa pela matriz Hessiana, que avaliada nos pontos críticos $\mathbf{r}_c$, pode ser escrita da seguinte maneira:

$$A(\mathbf{r}_c) = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{array} \right)_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c} \quad (2)$$

A matriz Hessiana $A(\mathbf{r}_c)$ é simétrica e real, portanto, pode ser diagonalizada, o que equivale a uma rotação no sistema de coordenadas. Observe que, sendo $A=A^T$, logo, $AA^T=A^T A$, e dada a matriz de rotação ortogonal $\mathbf{Q}$, então $\mathbf{Q}$ diagonaliza A . Vejamos que, podemos mudar o sistema de coordenadas $\mathbf{r}(x,y,z) \rightarrow \mathbf{r}'(x',y',z')$, superpondo os novos eixos x',y',z' com os eixos principais da curvatura do ponto crítico, por exemplo fazendo $\mathbf{r}' = \mathbf{r}\mathbf{Q}$, onde $\mathbf{Q}$ é construída pelo conjunto de 3 equações de autovalores $A\mathbf{u}_i = \lambda_i \mathbf{u}_i$ ($i = 1,2,3$) com $\mathbf{u}_i$ sendo o i -ésimo autovetor (vetor coluna) de $\mathbf{Q}$. A equivalente rotação para três dimensões, que diagonaliza a matriz Hessiana, é dada por $\mathbf{Q}^T A \mathbf{Q} = \Lambda$, e a matriz diagonalizada pode ser escrita na forma:

$$\Lambda = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{array} \right)_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c} = \left(\begin{array}{ccc} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{array} \right) \Rightarrow \{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} \quad (3)$$

sendo λ_1, λ_2 e λ_3 as curvaturas da densidade de carga em relação aos 3 eixos principais x',y',z' .

Vejamos na equação 3 que o traço da matriz Hessiana, que também é conhecido por Laplaciano da densidade de carga, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{cp})$, é invariante por rotação do sistema de coordenadas, de maneira que quando $x,y,z \rightarrow x',y',z'$, pode-se escrever:

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \nabla \cdot \nabla \rho(\mathbf{r}) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (4)$$

e com isto as curvaturas relacionadas com os três eixos principais são obtidas.

O traço da matriz Hessiana diagonalizada, representado na equação 4, fornece o par posição (ω) e assinatura (σ), que são os tipos que classificam os pontos críticos da densidade de carga, relacionando-os com os eixos principais.^{11, 18} A Tabela 1 apresenta os pontos críticos e sua relação com as curvaturas, sua descrição do ponto de vista matemático e seu significado químico.

Tabela 1 - Classificação dos pontos críticos por meio da sua posição e assinatura de acordo com as curvaturas relativas aos eixos principais.

(ω, σ)	Número de curvaturas	Tipo de ponto crítico	Significado químico	Símbolo
(3, -3)	3 curvaturas negativas	Máximo local	Ponto crítico nuclear	NCP
(3, -1)	2 curvaturas negativas e 1 positiva ao longo do eixo perpendicular ao plano	Ponto de cela	Ponto crítico de ligação	BCP
(3, +1)	2 curvaturas positivas e 1 negativa ao longo do eixo perpendicular ao plano	Ponto de cela	Ponto crítico de anel	RCP
(3, +3)	3 curvaturas positivas	Mínimo local	Ponto crítico de gaiola	CCP

Posição ω , e assinatura σ , indicando a quantidade e valor das curvaturas encontradas em cada tipo de ponto crítico, assim como seu significado matemático, físico-químico e o símbolo que é adotado neste trabalho.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A posição é o número de curvaturas não nulas de $\rho(\mathbf{r})$ no ponto crítico, sendo um valor de curvatura com $\omega < 3$ matematicamente instável, que pode desaparecer ou bifurcar devido às pequenas perturbações da densidade de carga causadas pelo movimento nuclear. Um ponto crítico nesta condição indica uma mudança na topologia da densidade de carga, implicando uma mudança na estrutura molecular, logo, pontos críticos com $\omega < 3$ geralmente não são encontrados nas distribuições de carga em equilíbrio da estrutura molecular, sendo o valor $\omega = 3$ o mais comumente encontrado.^{11, 18}

Quando uma região da densidade de carga possui um valor máximo (3, -3), três curvaturas negativas referentes aos eixos, significa que neste ponto ocorre um acúmulo da densidade de carga, o que é conhecido como atrator nuclear, ou ponto crítico nuclear *NCP* (do inglês *nuclear critical point*).^{11, 18}

Se em determinada região entre dois atratores nucleares a densidade de carga tiver um ponto de sela (3, -1), duas curvaturas negativas em relação aos dois eixos e uma positiva em relação ao eixo que é perpendicular ao plano formado pelos outros dois eixos, temos um ponto crítico de ligação *BCP* (do inglês *bond critical point*).^{11, 18}

Um ponto crítico de anel *RCP* (do inglês *ring critical point*), pode ser encontrado no interior de um anel de átomos quimicamente ligados, ou seja, uma região onde a densidade de carga possui pares de atratores com *BCP* entre eles, formando um anel. Esta situação é

semelhante à anterior, mas o ponto de sela agora é (3, +1), duas curvaturas positivas em relação aos dois eixos e uma negativa em relação ao eixo que é perpendicular ao plano formado pelos outros dois eixos.^{11, 18}

Por último temos o ponto crítico de gaiola *CCP* (do inglês *cage critical point*), uma região que era descrita até 2005 como sendo delimitada por um conjunto de 3 anéis, mas que posteriormente foi revista[†], pois, a previsão matemática de se encontrar um *RCP* delimitado por dois anéis foi confirmada e reportada por Castillo et al.^{11, 18, 19}

Considerando as definições acima, é possível concluir que o conhecimento sobre as curvaturas da densidade de carga fornece informações dos tipos e significados dos pontos críticos. Contudo, são necessárias outras informações importantes para descrever a densidade de carga no entorno desses pontos críticos, o que permitirá encontrar e exibir as linhas de força, representadas pelas linhas do campo gradiente da densidade de carga, $\nabla\rho(\mathbf{r})$, os caminhos de ligação, as interações intermoleculares e valores de $\rho(\mathbf{r})$ e do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ em cada ponto crítico.

2.1.3 TOPOLOGIA E DESCRITORES DE $\rho(\mathbf{r})$

Segundo a teoria *AIM*, a topologia da densidade de carga dita a forma dos átomos nas moléculas. É por meio da topologia que se determinam regiões mononucleares separadas, Ω , que são identificadas como átomos em uma molécula. Esta é a região da molécula cuja superfície, $S(\Omega)$, possui fluxo zero do campo vetor gradiente da densidade de carga, ou seja, as linhas de campo do vetor gradiente da densidade de carga, $\nabla\rho(\mathbf{r})$, se anulam em qualquer ponto dessa superfície e obedecem a seguinte propriedade:

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \hat{\mathbf{n}}(\mathbf{r}) = 0, \forall \mathbf{r} \text{ pertencente à superfície } S(\Omega) \quad (5)$$

sendo $\mathbf{r}$ o vetor posição e $\hat{\mathbf{n}}(\mathbf{r})$ um versor normal à superfície $S(\Omega)$.^{11, 18}

Estas regiões são conhecidas como bacias atômicas e as linhas de campo do vetor gradiente, pertencentes a estas regiões, convergem para um núcleo que age como atrator das linhas de campo^{††}.

Superfícies de fluxo zero, $S(\Omega)$, existem apenas entre átomos ligados e são observadas

[†] Em 1990 Bader dizia: “Matematicamente é possível encontrar o ponto crítico de gaiola delimitado por dois anéis, mas até o momento só haviam sido encontrados entre três anéis, como o biciclo do pentano.”, declaração retirada em 2000. Matta e Boyd, descrevem em seu livro o caso incomum da molécula 4-metil-1,12-difluoro[4]helicene com um anel sendo constituído por 7 átomos e fechado por dois átomos de flúor, que possuem dois pontos de anel e um ponto crítico de gaiola.

^{††} Máximos locais da densidade de carga podem ocorrer em posições que não são núcleos atômicos, especialmente em metais e semicondutores, e também em sistemas com elétrons solvatados e nas posições de defeitos em cristais, e são chamados de núcleos não atratores *NNA* (do inglês *non nuclear attractors*). Os *NNA* são considerados “pseudo-átomos”.

por um conjunto único de linhas do vetor gradiente, que se originam no infinito e terminam em um ponto entre estes átomos. As linhas desse conjunto decaem na superfície de fluxo zero que caracterizam interações de ligação, pois satisfazem localmente a equação 5.

Os principais descritores que foram calculados e utilizados neste trabalho são descritos nos tópicos abaixo, por meio de uma breve introdução, com intuito de diferenciar os tipos de pontos críticos e analisar a topologia da densidade de carga[†].

- Caminho de ligação *BP* (do Inglês *bond path*):

O *BP* é definido como: uma única linha de máxima densidade local que liga dois núcleos atômicos vizinhos e intersesta uma superfície de fluxo zero em um ponto onde a densidade assume um valor mínimo - tal superfície de fluxo zero é quem define o limite mútuo destes dois átomos, independentemente do tipo de ligação entre eles.^{11, 18, 20} De fato, um ponto sobre o caminho de ligação, onde se encontra um mínimo valor da densidade de carga, indica um ponto crítico de ligação, *BCP*, e é neste ponto que o caminho de ligação intersesta a superfície de fluxo zero que separa os dois átomos vizinhos ligados. O *BP* é um indicador universal de todo tipo de ligação, seja ela fraca, forte, de camada fechada ou mesmo as interações de camada aberta.

- Comprimento do caminho de ligação *BPL* (do Inglês *bond path length*):

Como vimos, entre dois átomos quimicamente ligados existe uma única linha que une seus núcleos e que passa por um *BCP*, conhecida por caminho de ligação *BP*. A distância entre as duas extremidades percorrendo um *BP* é definida como comprimento do caminho de ligação, *BPL*, e será indicada neste trabalho por R_{ij} .^{11, 18}

Neste trabalho também serão utilizados como descritores, as distâncias d_i e d_j , que medem as distâncias do *BCP* aos núcleos dos respectivos átomos ligados i e j .

Estas distâncias são importantes, pois, fornecem uma dimensão da bacia atômica e se relacionam com a maneira como a densidade de carga eletrônica é acumulada nos átomos, ou seja, se $d_i < d_j$, então o átomo i pode ter menor acúmulo de densidade de carga eletrônica que o átomo j . Esta condição da bacia é modelada pela vizinhança de cada átomo.

[†] Maiores detalhes sobre descritores e suas funções podem ser encontrados no capítulo 2 do livro: “*Atoms in molecules: a quantum theory*”, de Richard F. W. Bader, e no capítulo 1.7 do livro “*The Quantum Theory of atoms in molecule: from solid state to DNA and drug design*”, dos autores Chérif F. Matta e Russell J. Boyd.

- Laplaciano da densidade de carga $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$:

Por ser uma derivada de segunda ordem o Laplaciano permite, por meio do seu sinal, indicar as regiões onde existem concentrações ou depleções da densidade de carga em relação à vizinhança local. Portanto, quando $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ existe uma depleção local da densidade de carga, que está expandida localmente em relação à sua distribuição média. Por outro lado, se $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ então, a densidade está localmente concentrada, comprimida e firmemente ligada em relação à sua distribuição média. Uma concentração local se comporta como uma base de Lewis (doador de elétrons) e uma depleção local se comporta como um ácido de Lewis (aceitador de elétrons).^{11, 18, 19}

Como já descrito, é por meio do Laplaciano que se distinguem os tipos de pontos críticos da densidade de carga, sejam eles nuclear *NCP*, ligação *BCP*, anel *RCP* ou gaiola *RCP*, analisando o sinal de suas curvaturas e o valor do Laplaciano no ponto crítico.^{11, 18, 19}

O Laplaciano reproduz a estrutura esférica da camada dos átomos solitários em termos das alternâncias das camadas de concentração e de depleção de cargas. A camada externa da concentração de carga, que é seguida por uma camada de depleção de carga que se estende até o infinito, é chamada concentração de carga da camada de valência *VSCC* (em inglês *valence shell charge concentration*). Quando um átomo está envolvido em uma ligação a simetria esférica da *VSCC* é quebrada. Uma ligação química corresponde então a um “caroço” na *VSCC* da base com um “buraco” na *VSCC* do ácido.^{11, 18}

O Laplaciano também permite determinar ligações covalentes, com concentração de cargas entre seus núcleos, e também verificar os pares solitários com concentração de cargas onde não existem ligações mas ainda nas regiões da *VSCC*. Como o Laplaciano é identificado pela soma das três curvaturas da densidade no ponto crítico, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, podemos observar que duas curvaturas negativas, que medem a extensão em que a densidade de carga está concentrada ao longo do caminho de ligação, determinam $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$, caracterizando uma ligação covalente. Por outro lado, se observarmos duas curvaturas positivas, que medem uma depleção da densidade de carga na região da superfície interatômica e uma concentração nas bacias atômicas individuais, isto determinará $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$, caracterizando uma ligação iônica, ligação de hidrogênio ou interação de van der Waals.^{11, 18}

- Elipticidade da ligação ε :

A elipticidade da ligação, definida pela equação 6, mede a extensão em que a

densidade de carga é preferencialmente acumulada considerando um dado plano, perpendicular ao caminho de ligação.

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1, \text{ (onde } |\lambda_1| \geq |\lambda_2| \text{)} \quad (6)$$

Observe que se $\lambda_1 = \lambda_2$ então $\varepsilon = 0$, Figura 2 a), a ligação possui simetria cilíndrica com uma distribuição da densidade de carga circular no plano, como por exemplo a ligação simples C—C do etano. No caso se $\lambda_1 > \lambda_2$ então $\varepsilon > 0$, Figura 2 b), perda da simetria com alongamento na distribuição da densidade de carga na direção do eixo da curvatura λ_1 , como por exemplo a ligação C—C no anel pirimidina. Com isso, temos que ε é uma medida do caráter π da ligação até o limite da dupla ligação, que é quando a elipticidade atinge seu valor máximo, indicando dessa maneira um aumento da instabilidade na ligação química.^{11, 18}

Figura 2 - Imagem esquemática exibindo o BCP entre os átomos A e B com orientação x,y,z dos eixos relativos às curvaturas λ_1 , λ_2 e λ_3 . a) $\varepsilon = 0$ (círculo verde claro, simetria circular), b) $\varepsilon > 0$ (elipse verde clara, alongamento na direção do eixo da curvatura λ_1).

Fonte: Elaborada pelo autor.

- Densidades de energias potencial, $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, cinética, $G(\mathbf{r})$ e total, $H(\mathbf{r})$:

Também conhecida como campo virial, a energia potencial $\mathcal{V}(\mathbf{r})$ é a média do campo potencial efetivo experimentado por um único elétron no ponto $\mathbf{r}$ em um sistema de muitas partículas. O campo virial avaliado em qualquer ponto do espaço é sempre negativo e a integral sobre todo o espaço produz a energia potencial total da molécula. A demonstração local do teorema do virial expressa a relação entre o campo virial, a densidade de energia cinética $G(\mathbf{r})$ e o Laplaciano, que quando escrito para um estado estacionário, tem a forma:

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m} \right) \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + \mathcal{V}(\mathbf{r}) \quad (7)$$

com

$$G(\mathbf{r}) = \left(\frac{\hbar^2}{2m} \right) N \int d\tau' \nabla \Psi^* \cdot \nabla \Psi \quad (8)$$

onde $G(\mathbf{r})$ é o gradiente da densidade de energia cinética e Ψ é uma função de onda antissimétrica de muitos elétrons.^{11, 18, 20}

Necessariamente as energias cinética, $G(\mathbf{r})$, é positiva e a potencial, $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, é sempre negativa, de tal forma que o teorema do virial local, quando aplicado a um *BCP*, implica que as interações para as quais $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{CP}}) < 0$ são dominadas por um excesso local da energia $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, com compartilhamento da *ECD* nesta região característico de ligações covalentes. Por outro lado, este teorema implica que as interações onde $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{CP}}) > 0$ são dominadas por uma redução local da energia $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, com diminuição da *ECD* nesta região, e acúmulo nos atratores nucleares próximos, característica de interações de camadas fechadas como as ligações de hidrogênio.^{11, 18, 20}

Uma maneira de comparar as densidades de energias cinética e potencial de maneira proporcional, é utilizando a proposta de Cremer e Kraka avaliando a densidade de energia eletrônica total [$H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + \mathcal{V}(\mathbf{r})$], que no *BCP* fica na forma da equação 9.

$$H_{\text{BCP}} = G_{\text{BCP}} + \mathcal{V}_{\text{BCP}} \quad (9)$$

A densidade de energia total produz a energia eletrônica total quando integrada sobre todo espaço. H_{BCP} sendo negativa para interações com compartilhamento significativo de elétrons com sua magnitude refletindo a covalência da interação.

2.2 HAMILTONIANO E O SISTEMA PERIÓDICO TRIDIMENSIONAL

Considerando um sistema cristalino em seu estado fundamental composto por átomos ou moléculas, é utilizada para sua descrição a equação 10, equação de Schrödinger, ES, não relativística e independente do tempo.

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (10)$$

Hamiltoniano desse sistema é descrito em unidades atômicas pela seguinte equação:

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} - \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2}_{\hat{T}_n} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{r}_A|}}_{\hat{V}_{en}} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{r}_A - \vec{r}_B|}}_{\hat{V}_{nn}} \quad (11)$$

onde o termo $\hat{T}_e$ é a energia cinética dos elétrons, $\hat{T}_n$ é a energia cinética dos núcleos, $\hat{V}_{en}$ é a interação atrativa coulombiana elétron-núcleo, $\hat{V}_{ee}$ é a interação repulsiva coulombiana elétron-elétron e $\hat{V}_{nn}$ é a interação repulsiva coulombiana núcleo-núcleo. Esta equação aborda o conhecido problema de muitos corpos.^{1, 21-23}

Resolver a equação 11 de maneira analítica e exata é uma tarefa restrita a sistemas com apenas um único elétron e, com isso, são feitas aproximações numéricas com uso de computadores para se obter soluções, que em geral se tornam inviáveis mesmo do ponto de vista computacional. A aproximação usualmente feita para solução deste tipo de problema,

envolvendo átomos com interações entre elétrons e núcleos, é a aproximação de Born-Oppenheimer.

Antes de continuar a descrição de como proceder com as aproximações para solução deste problema, é necessário esclarecer que em um sistema cristalino a ES considera as autofunções de um Hamiltoniano com um potencial periódico, descritas pelo teorema de Bloch como forma de uma onda plana multiplicada por uma função com periodicidade da rede de Bravais (rede recíproca). Com isto, é introduzido um vetor de onda $\mathbf{k}$, que por meio das condições de contorno de Born-von Karman, pode ser confinado à primeira zona de Brillouin. A periodicidade do sistema cristalino é então descrita a partir das autoenergias e das autofunções periódicas.[†]

2.2.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

Sistemas com muitos corpos têm sua solução associada à aproximações e uso de métodos numéricos. A equação de Schrödinger independente do tempo e não relativística, equação 10, tem como proposta para sua solução a aproximação de Born-Oppenheimer, que leva em consideração a massa do elétron sendo cerca de 10^3 a 10^4 vezes menor que a massa do núcleo, com isto, o termo cinético nuclear é muito inferior aos outros termos no Hamiltoniano da equação 11, desta forma sua contribuição descartada.²¹⁻²³

Neste contexto, o Hamiltoniano da equação 11 é reescrito, a menos de uma constante, na equação 12 para um sistema de muitos elétrons.

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{r}_A|}}_{\hat{V}_{ext}} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}}_{\hat{U}_{ee}} \quad (12)$$

onde o termo $\hat{T}_e$ é referente à energia cinética dos elétrons, o termo $\hat{V}_{ext}$ é referente ao potencial externo formado pelas interações elétron-núcleo e $\hat{U}_{ee}$ é o termo referente à repulsão coulombiana entre os elétrons.

Apesar da redução do problema de muitos corpos feita com a aproximação de Born-Oppenheimer, representada pela equação 12, o problema continua muito difícil de ser tratado. Com o surgimento da Teoria do Funcional da Densidade *DFT* (do inglês *Density Functional Theory*), método escolhido para ser utilizado neste trabalho, a solução começou a ser viável computacionalmente. Do ponto de vista da *DFT* a grandeza fundamental agora é a densidade

[†] Uma descrição completa e detalhada sobre a descrição da periodicidade nos sistemas cristalinos é encontrada no capítulo 8 do livro: “Física do Estado Sólido”, dos autores Neil W. Ashcroft e N. David Mermin.

eletrônica, onde o problema que era de $3N$ variáveis, função de onda de cada elétron, passa a ser uma função de três variáveis espaciais, o funcional da densidade eletrônica, uma função real de três variáveis.^{21-24, 27}

2.3 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (*DFT*)

2.3.1 BREVE HISTÓRICO

A ES marca o início da nova mecânica quântica por volta do ano de 1926 e baseia-se na descrição ondulatória dos constituintes da matéria, de acordo com a teoria de de Broglie, propondo uma equação de onda como solução da ES para o átomo de hidrogênio.²⁷ A solução da ES é uma função de onda que fornece informações sobre o estado do sistema seja ele um átomo, molécula ou mesmo um sólido, porém, apenas alguns sistemas possuem solução analítica exata.

Uma proposta, feita para solução desse tipo de sistema, foi elaborada de maneira independente por Thomas e Fermi em 1927, empregando um modelo estatístico para aproximar a distribuição eletrônica nos átomos. O modelo teve baixa qualidade na previsão de sistemas reais, como ligações atômicas. O modelo não incluía o termo de correlação e troca e cálculos variacionais, mas, por permitir que a energia total do sistema, $E[\rho(\mathbf{r})]$, fosse pela primeira vez escrita como um funcional da densidade de carga $\rho(\mathbf{r})$, é considerado o precursor da moderna *DFT*.²⁷

Em meados dos anos 1960, Hohenberg, Kohn e Sham estabeleceram uma teoria do funcional da densidade com base na mecânica quântica e, a partir dessa teoria, introduziram aproximações para os funcionais conhecidas por aproximação da densidade local *LDA* (do inglês, *local density approximation*) com intuito de incluir os termos de correlação e troca. Para cálculos quânticos do estado fundamental esta teoria tem se mostrado melhor que as teorias de Hartree-Fock e Thomas-Fermi.^{3, 22, 23, 28}

As teorias dos modelos de Thomas-Fermi e de Hartree-Fock são apresentadas, de maneira sucinta, no apêndice C deste trabalho.

Hohenberg e Kohn demonstraram que, a princípio, a densidade eletrônica possui toda informação que pode ser obtida da função de onda de muitos elétrons a partir de dois teoremas. Estes teoremas apresentam o potencial externo e a energia do estado fundamental (funcional de energia) como funcionais da densidade eletrônica, sendo que a densidade eletrônica deste funcional de energia é a densidade exata de uma partícula no estado

fundamental.²⁷

Nesta configuração, o funcional da energia é escrito em termos de um potencial externo e um funcional universal. Os teoremas de Hohenberg e Kohn não dizem qual a forma desse funcional de energia, mas apenas que ele é um funcional da densidade eletrônica no estado fundamental.

A solução deste problema aparece com as equações de Kohn e Sham onde é separada a parte clássica da energia de Coulomb do potencial universal, e em seguida o sistema de elétrons é transladado para um sistema de partículas não interagentes, sujeitas a um potencial efetivo que pode ter incluso os termos de interação. É proposto então um funcional em termos da energia cinética de um sistema não interagente e da energia de correlação e troca de um sistema interagente. Esta abordagem dará origem ao potencial conhecido como potencial de Kohn-Sham e por fim, às equações de Kohn-Sham.^{27, 28}

Nas próximas seções será feita uma breve discussão sobre alguns conceitos teóricos de como surgem os funcionais, no contexto da nova mecânica quântica, para elucidar a distribuição eletrônica nos átomos e moléculas. Será descrita sua importância fundamental na solução da equação de Schrödinger de muitos corpos quando utilizamos *DFT*, por meio dos teoremas de Hohenberg e Kohn e das equações de Kohn e Sham.

2.3.2 MODELO DE HOHENBERG-KOHN

Em 1964, a partir de seus dois teoremas, Hohenberg e Kohn formalizaram a *DFT* demonstrando que é possível obter a energia total do sistema, considerando-a como um funcional da densidade de elétrons, baseando-se no modelo de Thomas-Fermi.^{4, 22, 27, 28} Estes teoremas mostram a existência de um funcional exato da densidade de carga eletrônica, $E[\rho]$, e um princípio variacional exato para este funcional.

Hohenberg e Kohn consideraram um sistema de N elétrons onde, a partir do Hamiltoniano não relativístico da equação 12, todas as propriedades deste sistema devem ser determinadas por N e o potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r}_i)$, sendo que o número de elétrons N se relaciona com a densidade de carga eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pela condição de normalização abaixo.

$$N = \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (13)$$

O primeiro teorema de Hohenberg e Kohn mostra que agora as variáveis N e $V_{ext}(\mathbf{r}_i)$ não são mais consideradas as componentes básicas para determinar as propriedades do sistema, mas sim $\rho(\mathbf{r})$, como segue de seu enunciado:

Teorema 1: O potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r}_i)$ sentido pelos elétrons, e consequentemente a

energia total, é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$.²⁹

Com isto, segue agora que N e $V_{ext}(\mathbf{r}_i)$ são determinados de maneira unívoca por $\rho(\mathbf{r})$, que também determina todas as propriedades do estado fundamental, como a energia cinética, o potencial Coulombiano e a energia total.

A energia total é então escrita como funcional da densidade eletrônica da seguinte maneira:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ext}[\rho] + U_{ee}[\rho] \quad (14)$$

Pode-se ainda reescrever esta equação agrupando os termos $T[\rho]$, operador de energia cinética de partículas não interagentes, e $U_{ee}[\rho]$, que contém todos os efeitos de interação elétron-elétron, em um único termo chamado de funcional de Hohenberg-Kohn $F_{HK}[\rho]$.

$$E[\rho] = V_{ext}[\rho] + F_{HK}[\rho] \quad (15)$$

Observe que o funcional $F_{HK}[\rho]$ tem dependência explícita apenas da densidade eletrônica, não contendo nenhuma informação sobre os núcleos e suas posições, portanto, é um funcional universal para qualquer sistema de muitos elétrons.

O segundo teorema de Hohenberg-Kohn envolve o princípio variacional da energia do estado fundamental e é enunciado abaixo:

*Teorema 2: O mínimo valor do funcional de energia, $E_0[\rho(\mathbf{r})]$, pode ser obtido pelo princípio variacional, e este valor é a energia do estado fundamental. A densidade com a qual se obtém esse valor de $E_0[\rho(\mathbf{r})]$ é a densidade de carga eletrônica exata de uma única partícula no estado fundamental.*²⁹

Os teoremas garantiram a existência do funcional da energia para o estado fundamental, mas, faltava ainda determinar a forma explícita desse funcional e a sua dependência com relação à densidade eletrônica. Faltava também determinar a densidade eletrônica deste funcional.

2.3.3 MODELO DE KOHN-SHAM

Observando as interações de Coulomb como sendo de longo alcance, é conveniente escrever o funcional universal $F_{HK}[\rho]$, separando a parte clássica da energia de Coulomb, e com isso reescrever o funcional de energia da seguinte maneira:

$$E[\rho] = \int V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + G[\rho] \quad (16)$$

Na equação 16 o termo da energia, devido à interação clássica coulombiana entre os elétrons, está contido no segundo termo e o último termo, $G[\rho]$, que é um funcional universal

da densidade semelhante ao funcional $F_{HK}[\rho]$.

Neste contexto, a proposta de Kohn e Sham foi a de transladar o sistema de elétrons para um sistema de partículas não interagentes, mas, que estão sujeitas a um potencial efetivo, V_{eff} , onde o termo de interação está incluso, como será visto mais adiante. Desta forma, Kohn e Sham iniciaram escrevendo o funcional $G[\rho]$ como abaixo:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (17)$$

Nesta expressão o funcional $T_s[\rho]$, funcional de energia cinética com densidade ρ , é referente à energia cinética de elétrons não interagentes (interação entre os elétrons são desprezadas durante os cálculos). O termo $E_{xc}[\rho]$ também é um funcional da densidade ρ , mas este contém a energia de correlação e troca de um sistema interagente.

A parte referente à correlação surge devido ao fato das interações elétron-elétron serem consideradas como uma média, ou seja, não existe um tratamento detalhado, mas sim uma participação de cada elétron no potencial que dá origem ao movimento dos elétrons como um todo. O termo de troca é devido ao princípio de exclusão de Pauli. Isso faz com que cada elétron esteja correlacionado com todos os outros. No entanto, a fórmula exata do funcional $E_{xc}[\rho]$ não é simples e muito menos conhecida.

Considerando a proposta de Kohn e Sham para o funcional universal $G[\rho]$, o funcional de energia da equação 16 pode ser reescrito como a seguir:

$$E[\rho] = \int V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + T_s[\rho] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (18)$$

Lembrando que este funcional é associado a um sistema de elétrons que não interagem, pois, o funcional $T_s[\rho]$ não corresponde à energia cinética de um sistema real. O funcional $E_{xc}[\rho]$ desta equação é mais complexo, contém as informações de correlações e também a correção na energia, pois, a energia cinética foi calculada de um modelo de partículas independentes.

A etapa a seguir consiste em minimizar o funcional de energia da equação 18. No entanto, deve-se levar em consideração a existência de um vínculo, logo, a condição de mínimo será restrita, fazendo com que o número de elétrons do sistema seja constante. Este vínculo é expresso da seguinte maneira:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \Leftrightarrow \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N = 0 \quad (19)$$

Utilizando o multiplicador de Lagrange μ , que neste contexto representa o potencial químico do sistema, procede-se fazendo derivadas funcionais em torno de ρ_o e, por fim, igualando a zero, para encontrar o mínimo na equação abaixo.

$$\frac{\delta}{\delta \rho} \left[E[\rho] - \mu \left[\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right]_{\rho=\rho_o} = 0 \quad (20)$$

Para compreender o processo de derivação das equações de Kohn-Sham, é conveniente utilizar com um caso simples, com N elétrons não interagentes submetidos a um potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$.

Reescrevendo o funcional de energia para elétrons não interagentes, equação 18 (termos que envolvem as interações de Coulomb entre os elétrons e de correlação e troca são descartados), obtêm-se a seguinte expressão:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (21)$$

Substituindo a equação 21 na equação 20 e procedendo com a minimização por meio de derivadas funcionais, utilizando a regra da cadeia, obtêm-se a equação abaixo:

$$\frac{\delta T_s[\rho_o]}{\delta[\rho_o]} + V_{ext}(\vec{r}) - \mu = 0 \quad (22)$$

O funcional de energia cinética dos elétrons não interagentes é escrito em termos da densidade de carga do estado fundamental da seguinte maneira:

$$T_s[\rho_o] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \varphi_i^* \nabla^2 \varphi_i d\vec{r} \quad (23)$$

onde φ_i representa os orbitais de Kohn e Sham.

A densidade de carga do estado fundamental de um sistema não interagente pode ser obtida por meio dos orbitais de Kohn-Sham:

$$\rho_o^s = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(\vec{r})|^2 \quad (24)$$

com a soma feita sobre todos os orbitais ocupados de Kohn-Sham.

O procedimento a ser adotado neste momento, para obter as soluções das equações 22 e 23, consiste em resolver a equação de Schrödinger de uma única partícula, expressa na equação 25.

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{ext}(\vec{r}) \right] \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad (25)$$

A energia do estado fundamental, expressa na equação 21, pode agora ser obtida pela soma dos autovalores desta equação.

$$E[\rho] = T_s[\rho_o] + \int V_{ext}(\vec{r}) \rho_o(\vec{r}) d\vec{r} = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (26)$$

Com isto obtêm-se, a partir da equação 26, somando-se todos os autoestados de cada partícula no estado fundamental, o funcional de energia do estado fundamental de um sistema não interagente.

O procedimento agora é considerar um sistema de elétrons interagentes, onde a equação de Schrödinger tem a seguinte forma:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}) \right] \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad (27)$$

que difere da equação 25 apenas pela troca do $V_{ext}(\mathbf{r})$ pelo $V_{eff}(\mathbf{r})$, sendo este último dado por:

$$V_{eff}(\vec{r}) = V_{ext}(\vec{r}) + V_{xc}(\vec{r}) + \int \frac{\rho_o(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' \quad (28)$$

O terceiro termo do lado direito da equação 28 é conhecido como potencial de Hartree V_H , e o potencial de correlação e troca, segundo termo desta equação, é definido abaixo:

$$V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho_o]}{\delta[\rho_o]} \quad (29)$$

Este potencial de correlação e troca, expresso como uma derivada funcional na equação acima, também é conhecido como potencial de Kohn-Sham.

Pode-se agora proceder como na equação 26 para obter a energia do estado fundamental como a soma dos autovalores desta equação, porém, agora no contexto de um sistema de elétrons interagentes.

Neste momento também é possível obter a representação da densidade de carga, como na equação 21, por meio da soma dos quadrados dos módulos dos orbitais de Kohn-Sham para uma partícula (proposta feita por Kohn e Sham) de acordo com a equação abaixo:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(\vec{r})|^2 \quad (30)$$

As equações 27, 28 e 30 são conhecidas como equações de Kohn e Sham. Os procedimentos descritos no modelo de Kohn e Sham permitiram transformar um problema com N partículas em outros N problemas (aproximados) com uma partícula cada um. Contudo, é necessário conhecer os potenciais da equação 28 para que estes problemas possam ser resolvidos. No entanto, ficou claro que estes potenciais possuem dependência explícita ou são funcionais de $\rho(\mathbf{r})$.

Neste processo, a sensação é a de que existe um ciclo na solução das equações de Kohn e Sham, de maneira que, para se resolver a equação 27 e obter a densidade de carga, é necessário obter os funcionais de Hartree e de correlação e troca, que por sua vez, dependem da densidade de carga.

As equações de Kohn-Sham são resolvidas de maneira consistente iniciando com uma densidade de carga $\rho_o(\mathbf{r})$ aproximada e, assumindo, por meio de critérios físicos aceitáveis, alguma forma para a dependência do funcional $E_{xc}[\rho_o]$ em relação à densidade $\rho_o(\mathbf{r})$. A partir destas considerações pode-se, enfim, calcular o potencial $V_{xc}(\mathbf{r})$ como função de $\mathbf{r}$.

Estas três equações de Kohn-Sham são resolvidas com intuito de se obter o conjunto inicial dos orbitais de Kohn-Sham e por meio deste conjunto calcular uma nova densidade de carga, equação 30, repetindo este processo até que a convergência seja atingida com uma

precisão pré-determinada.

A abordagem para este tipo de situação é conhecida por método de campo auto-consistente *SCF* e é descrita de maneira sucinta na seção seguinte.

2.3.3.1 ALGORITMO DO MÉTODO AUTO-CONSISTENTE (*SCF*)

A descrição a seguir pode ser vista como um algoritmo que representa o método autoconsistente, de maneira a deixar clara a relação entre a densidade de carga e a função de onda obtida pela minimização da energia do sistema.

- *i)* a partir de orbitais e coeficientes iniciais, calcula-se a densidade de carga $\rho_o(\mathbf{r})$;
- *ii)* esta densidade de carga, $\rho_o(\mathbf{r})$, é inserida como parâmetro inicial;
- *iii)* a partir de algumas considerações físicas, a dependência aproximada $E_{xc}[\rho]$ é estabelecida;
- *iv)* resolve-se então as equações 27, 28 e 29 obtendo-se os orbitais de Kohn-Sham;
- *v)* por fim, utilizando a equação 30, calcula-se a nova densidade de carga (ajustando-se coeficientes e expoentes das funções base) e o processo é repetido a partir de *ii)* até que a densidade de carga seja aproximadamente igual à anterior.

Este procedimento pode ser reconhecido como um processo dentro de um ciclo, onde a densidade de carga é utilizada para obter funcionais da densidade de carga que, por sua vez, geram uma nova densidade de carga, e uma análise do fluxograma da Figura 3 pode melhorar sua compreensão.

Figura 3 - Fluxograma representando o *SCF* para cálculo da densidade de carga. Observe que a convergência deve ser para uma diferença mínima em relação a um erro preestipulado ϵ .

Fonte: Elaborada pelo autor

A cada iteração deste método os orbitais de Kohn-Shan podem ser calculados numericamente ou obtidos de expressões envolvendo funções base, sendo que a resolução das equações de Kohn-Shan fornece os coeficientes do conjunto de funções base na expansão. A parte crucial deste método envolve a definição do funcional de correlação e troca, que será abordado nas próximas seções.

2.3.4 FUNCIONAIS

Como visto, em sistemas reais, a *DFT* deve receber algumas aproximações para o funcional de correlação e troca $E_{xc}[\rho]$, que possui a interpretação física mais complicada da *DFT* e que não tem uma expressão analítica conhecida. A qualidade dos cálculos depende então de boas aproximações do $E_{xc}[\rho]$ e muitas pesquisas são realizadas para se obter aproximações cada vez mais precisas.

Na construção do funcional alguns tipos de aproximações são feitas, sendo que as mais utilizadas para o funcional de correlação e troca são: a Aproximação da Densidade Local *LDA* (do inglês *Local Density Approximation*), a Aproximação do Gradiente Generalizado *GGA* (do inglês *Generalized Gradient Approximation*) e os funcionais híbridos como o B3LYP. Estas aproximações são descritas brevemente na próxima seção.

2.3.4.1 APROXIMAÇÃO DA DENSIDADE LOCAL (*LDA*)

É uma aproximação, como o nome diz, local, onde o termo de troca e correlação em um ponto depende apenas da densidade eletrônica neste ponto.^{27, 28} Muito utilizada e também muito simples, seu funcional de correlação e troca é escrito, considerando um gás de elétrons uniforme com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ homogênea, da seguinte maneira:

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) v_{xc}^{homo}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (31)$$

onde v_{xc}^{homo} é a energia de correlação e troca por elétrons de um gás uniforme com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$.

Nesta aproximação é assumido que o funcional de correlação e troca seja puramente homogêneo, considerando que cada elemento de volume contribui com a energia total de correlação e troca, como se fosse um sistema com a mesma densidade. Com isso, a aproximação se torna boa para uma densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, fortemente uniforme, ou variando lentamente no espaço (sendo considerada como gás de elétrons de densidade uniforme).

2.3.4.2 APROXIMAÇÃO DO GRADIENTE GENERALIZADO (GGA)

Para situações onde a densidade é não homogênea existe uma aproximação mais sofisticada conhecida por *GGA*.^{27, 28} Nesta aproximação o funcional de correlação e troca não depende apenas da densidade eletrônica local $\rho(r)$, mas também do gradiente da densidade de carga eletrônica total, sendo escrito como abaixo:

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) v_{xc}[\rho(\vec{r}), \nabla \rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (32)$$

onde agora o termo v_{xc} não é único como na *LDA*, mas depende da parametrização escolhida.

O funcional considera agora aspectos não locais (não homogeneidade) da densidade eletrônica, e dessa maneira leva em conta também a vizinhança, sendo que para cada diferente parametrização um novo funcional é definido, diferentemente da *LDA*. A energia em um determinado ponto terá uma dependência da densidade eletrônica e também do gradiente da densidade eletrônica nesse ponto.

A parametrização mais utilizada para a *GGA* é a PBE, referente a Perdew, Burke e Ernzerhof. Apesar de a *GGA* conseguir corrigir alguns problemas que a *LDA* não consegue, este fato não pode ser visto como uma regra para todos os sistemas.

Os funcionais utilizados neste trabalho foram: um que utiliza *GGA*, conhecido como PBEXC (Perdew-Burke-Ernzerhof com termos de correlação e troca) e um outro, híbrido, B3LYP (Becke-Lee-Yang-Parr, três parâmetros do funcional de Becke para o potencial de troca, combinados com a correlação não local do funcional de Lee, Yang e Parr), que mistura funcionais de HF com os obtidos por *DFT*.²⁵⁻²⁸

O funcional PBEXC é da classe dos funcionais *GGA* que não depende da introdução de parâmetros ajustados experimentalmente. São derivados de *GGA*'s mais simples, porém, os parâmetros agora devem se tornar constantes fundamentais, visto que, funcionais *GGA* como o PW91, projetados para satisfazer todas as condições exatas possíveis, são constituídos de muitos parâmetros, levando muitas vezes à descrições distorcidas no potencial de correlação e troca. Outro problema em relação ao PW91 é que o mesmo não representa muito bem densidades que variam pouco ou muito lentamente. Tendo em vista principalmente estes problemas, o PBEXC busca satisfazer apenas as condições que são mais energeticamente significativas, de maneira a diminuir os parâmetros ajustáveis.²⁵

O funcional B3LYP é um funcional híbrido que mistura, por meio de uma combinação linear, uma parte exata do funcional da energia de troca da teoria de Hartree-Fock com funcionais de correlação e troca obtidos de funcionais *DFT*. No funcional B3LYP aparecem

termos dos funcionais de densidade local, *LDA* para correlação e troca, e não local, termo exato de HF da energia de troca. Os funcionais de Becke e de Lee-Yang-Parr, são correções de gradiente para as energias locais de troca e correlação, respectivamente, com coeficientes ajustados de maneira linear para dar peso a cada funcional. Alguns detalhes sobre o funcional B3LYP são reportados no apêndice D.²⁶

2.3.5 FUNÇÕES BASE

No ciclo do *SCF* é necessário utilizar funções base para representar os orbitais de Kohn-Sham e obter a densidade de carga. A qualidade dos cálculos depende então da boa escolha dessas funções base.^{27, 28} De uma maneira simples, podemos dizer que, funções base são um conjunto de funções utilizadas para construir orbitais moleculares e representar a função de onda eletrônica em métodos como *DFT*, por exemplo. Seu uso permite transformar um modelo de equações diferenciais parciais em equações algébricas, que por sua vez podem ser adequadas para implementações eficientes em computadores.

Quando os átomos são aproximados seus orbitais tendem a mudar sua posição caracterizando uma polarização. Por exemplo, um orbital do tipo *s* pode ser polarizado em uma direção caso se superponha ao orbital do tipo *p*, um orbital do tipo *p* pode ser polarizado ao se superpor ao orbital do tipo *d*, e assim sucessivamente.

Para descrição da polarização da densidade eletrônica do átomo em uma molécula é adicionado um conjunto de base polarizada. Em geral, o conjunto simples de base polarizada tem duas funções *s* e uma *p*, sendo que esta última consiste de três funções base, p_x , p_y e p_z . Para modelagem de ligações químicas as bases polarizadas são importantes, pois, as ligações químicas são frequentemente polarizadas. Pode-se também adicionar funções do tipo *d* para um conjunto de base com orbitais de valência *p*, funções *f* para um conjunto de base com orbitais do tipo *d* e assim por diante.

Na descrição precisa de um modelo que considera ligações intra e intermoleculares é importante e necessário incluir funções difusas. Conjunto de base de funções difusas são funções base Gaussianas estendidas com pequenos valores de expoente, mas que dão flexibilidade na região próxima à “cauda” dos orbitais atômicos, longe dos núcleos.

Historicamente, para construção de um conjunto de funções base que representasse estes orbitais moleculares, uma proposta inicial foi o uso dos chamados orbitais do tipo Slater *STO*'s (do inglês *Slater-Type Orbitals*). Os *STO*'s centrados no átomo podem ser escritos da seguinte maneira:

$$S_{nlm}^{\zeta}(r, \theta, \phi) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (33)$$

com N sendo um fator de normalização, n, l, m os números quânticos, $Y_l^m(\theta, \phi)$ os harmônicos esféricos e ζ um fator que dimensiona a largura do orbital.

Os *STO*'s possuem a vantagem de terem uma interpretação física e são utilizados por sua similaridade com os orbitais atômicos do átomo hidrogenóide, sendo com isso, uma boa base para os orbitais moleculares. Contudo, do ponto de vista computacional, esta representação possui deficiências, pois, a maioria das integrais utilizadas no *SCF* são calculadas numericamente, e a representação por *STO* dificulta os cálculos, principalmente quando surgem produtos desses orbitais, como será visto mais adiante, resultando em uma queda no desempenho da convergência dos cálculos.

Em 1950, S. F. Boys, propôs utilizar funções do tipo Gaussiana, equação 34, para representar o orbital molecular conhecido como orbital do tipo Gaussiano *GTO* (do inglês *Gaussian-Type Orbital*), considerando uma solução analítica das integrais e um decaimento radial com uma troca do termo e^{-r} por e^{-r^2} , visto que isto poderia fornecer uma melhora no desempenho no tempo dos cálculos.²⁹

$$G_{abc}^{\alpha}(\vec{r}) = N (x - R_x)^a (y - R_y)^b (z - R_z)^c e^{-\alpha(\vec{r} - \vec{R})^2} \quad (34)$$

onde novamente N é um fator de normalização e α dimensiona a largura da Gaussiana. Os expoentes a, b e c são inteiros não negativos sendo sua soma, $L = a + b + c$, utilizada para representar funções do tipo s , quando $L = 0$, do tipo p , quando $L = 1$, do tipo d , quando $L = 2$, e assim sucessivamente. O termo $\vec{R}$ representa o centro da Gaussiana.

A equação 34 não representa orbitais reais e é uma função conhecida como Gaussiana primitiva. Nela é possível observar o termo quadrático no expoente desta equação, que é sua principal diferença em relação à equação 33. Sua importância fica clara quando se considera produtos de orbitais, que geram integrais com muitos centros e que podem ser resolvidas de maneira eficiente, pois, o produto de duas Gaussianas com diferentes centros é igual a uma outra Gaussiana, com outro centro relacionado com os dois primeiros. Uma integral de quatro centros, por exemplo, pode ser escrita como uma outra integral de dois centros, coisa que não é possível com *STO*.

Suponha um exemplo envolvendo o produto dos orbitais $\phi_A \phi_B$ e $\phi_C \phi_D$, sendo A, B, C , e D , referentes aos diferentes centros atômicos. Estes produtos vão dar origem a integrais multicêntricas que surgem, em geral, nos cálculos de moléculas poliatômicas, e que não podem ser resolvidos de maneira eficiente com uso dos *STO*'s. No caso de *GTO*'s estes produtos podem ser vistos por meio dos termos exponenciais:

$$e^{-\alpha_A(\vec{r}-\vec{R}_A)^2} e^{-\alpha_C(\vec{r}-\vec{R}_C)^2} = e^{-(\alpha_A+\alpha_C)(\vec{r}-\vec{R}')^2} e^{-\alpha'(\vec{R}_A-\vec{R}_C)^2} \quad (35)$$

onde

$$\vec{R}' = \frac{\alpha_A \vec{R}_A + \alpha_C \vec{R}_C}{\alpha_A + \alpha_C} \quad (36)$$

e

$$\alpha' = \frac{\alpha_A \alpha_C}{\alpha_A + \alpha_C} \quad (37)$$

com isso, temos que o produto de dois *GTO*'s de centros distintos é igual a um único outro *GTO* com centro $\vec{R}'$ ponderado com os dois centros originais.

Uma desvantagem relacionada à equação 34 é que se a mesma fosse utilizada individualmente, para representar os orbitais atômicos, apresentaria características indesejáveis como a não representação do comportamento nodal radial. Uma outra desvantagem relacionada ao uso dos *GTO*'s é que o termo $e^{-\alpha(\vec{r}-\vec{R})^2}$ não simula de maneira correta o comportamento, por exemplo, do orbital *1s* próximo do núcleo devido à presença de uma cúspide do *STO* no ponto nuclear.

Para contornar estes problemas, são utilizadas combinações lineares de *GTO*'s conhecidos como funções base. Esta abordagem envolve uma combinação linear dos orbitais do tipo Gaussiano da equação 34, com coeficientes e expoentes individuais, procedimento também conhecido por contração, e é expressa pela equação 38.

$$\varphi(\vec{r}; \{\alpha\}; a, b, c) = \sum_j^{n_G} c_j (x - R_x)^a (y - R_y)^b (z - R_z)^c e^{-\alpha_j(\vec{r}-\vec{R})^2} \quad (38)$$

onde n_G é o número de Gaussianas utilizadas na combinação linear e os c_j são coeficientes que permitem ajustar as funções para um comportamento nodal. Os expoentes individuais α_j vão controlar a largura das Gaussianas permitindo um melhor ajuste.

Os conjuntos de funções base, conhecidos como conjunto mínimo, são aqueles em que para cada átomo em uma molécula, apenas uma única função de base é utilizada em cada orbital no cálculo de Hartree-Fock do átomo livre. Um conjunto de base mínimo pode se aproximar muito bem dos valores padrões para o átomo no estado gasoso.

Os modelos que utilizam conjunto de bases mínimo mais comuns são os do tipo *STO-nG*, onde o valor de n é um inteiro que representa o número de funções Gaussianas primitivas na construção da função de base e ajuste de um único orbital. Nestas funções base o mesmo número de funções Gaussianas primitivas, compreendem os orbitais do cerne e de valência. Estes conjuntos de base, em geral, fornecem valores aproximados sem boa qualidade para serem publicados em pesquisas, mas, por serem de baixo custo computacional servem como parâmetros para uma rápida análise.

Como exemplo do número de conjuntos de funções base temos o conjunto de bases mínimo *STO-3G*, que é composto por uma combinação linear de três Gaussianas primitivas. Para a molécula de CH_4 , por exemplo, deve-se usar um conjunto de base para cada átomo de hidrogênio ($1s$) e cinco conjuntos de base para o átomo de carbono ($1s$; $2s$, $2p_x$, $2p_y$ e $2p_z$), totalizando nove conjuntos de funções base.

Esta abordagem tem um aumento das funções Gaussianas primitivas (27 serão utilizadas no total) e com isso é esperada uma melhora na descrição dos orbitais. Contudo, ainda não fornece resultados com boa qualidade principalmente por não permitir uma flexibilidade dos orbitais, de maneira que não é possível prever, por exemplo, as ligações moleculares.

Sabendo que na maioria das ligações moleculares os principais envolvidos são os elétrons da região de valência, os orbitais de valência podem ser então representados por mais de uma função de base com intuito de melhorar sua flexibilidade, até então não fornecida pelos conjuntos de bases mínimo.

Uma forma de conseguir esta flexibilidade, e por consequência uma melhora na precisão da representação dos orbitais, é usar múltiplas funções, de maneira que os orbitais atômicos sejam construídos como soma de funções base. O exemplo na equação 39 a seguir, utilizando *double-zeta* (duas Gaussianas primitivas com diferentes expoentes na representação *STO*), ilustra essa composição.

$$\psi(r) = \underbrace{\psi_{2s}^{STO}(r, \zeta_1)}_{\text{orbital de Slater 1}} + d \underbrace{\psi_{2s}^{STO}(r, \zeta_2)}_{\text{orbital de Slater 2}} \quad (39)$$

onde d é uma constante que determina como o orbital contribui para o orbital final e os termos ζ_1 e ζ_2 representam a largura de cada orbital.

Para orbitais *triple-zeta* e *quadruple-zeta*, com respectivamente, três e quatro Gaussianas primitivas e expoentes ζ 's distintos, o procedimento é semelhante e deve melhorar a precisão dos cálculos, fazendo com que os orbitais aumentem ou diminuam conforme outros átomos se aproximem, melhorando a descrição da distribuição dos elétrons. Este procedimento implica em um acréscimo do custo computacional devido ao aumento do conjunto de base.

A descrição do conjunto de base do CH_4 , agora no contexto do uso do *triple-zeta*, deve apresentar um conjunto de três funções base para cada átomo de hidrogênio ($1s$, $1s'$ e $1s''$) e um conjunto de quinze funções base para o átomo de carbono ($1s$, $1s'$ e $1s''$; $2s$, $2s'$ e $2s''$; $2p_x$, $2p_y$ e $2p_z$; $2p'_x$, $2p'_y$ e $2p'_z$; $2p''_x$, $2p''_y$ e $2p''_z$), totalizando 27 conjuntos de funções base.

Um fato a ser observado é que os orbitais centrais, do tipo $1s$, não variam muito entre

si quando se comparam os conjuntos de bases com contração e sem contração das primitivas, visto que, estes orbitais são fracamente afetados pelas ligações químicas. Por outro lado, os orbitais de valência podem variar amplamente entre estas duas abordagens.

Observe ainda que átomos ligados a elementos mais eletronegativos possuem uma carga positiva parcial devido à perda de elétrons de valência, sendo sua densidade restante distribuída de maneira mais compacta. Quando sua ligação é envolvida com elementos mais eletropositivos, ocorre exatamente o contrário. Com isso, têm-se que a flexibilidade do ponto de vista da camada de valência é mais interessante para as ligações químicas do que uma flexibilidade na região do cerne.

Esta observação motivou o desenvolvimento dos conjuntos de base com a chamada "*valência dividida*" ou "*valência múltipla*". Nestes conjuntos os orbitais centrais continuam sendo representados por uma única função de base (contração), mas os orbitais de valência são divididos em diversas funções arbitrárias.

Os conjuntos de base de valência dividida mais utilizados são os desenvolvidos por John Pople e seus colaboradores, comumente conhecidos por conjuntos de base de Pople, sendo sua nomenclatura dada, por exemplo, pela forma $x\text{-}yzwG$.³¹ Nesta nomenclatura x indica o número de Gaussianas primitivas usadas na contração para orbitais do cerne; y , z e w indicam que a valência é dividida em três orbitais, sendo o primeiro descrito por uma contração de y GTO 's, o segundo por uma contração de z GTO 's e o terceiro por uma contração de w GTO 's.

A nomenclatura dos conjuntos de base de Pople auxilia bastante o esquema de contração. No exemplo acima, do conjunto de base de Pople, haviam três valores após e hífen, yzw , então esta configuração é *triple-zeta*, se fossem dois valores, yz , a configuração seria *double-zeta* e usaria dois orbitais na divisão de valência, com y e z GTO 's usados nas contrações das respectivas valências.

Além da boa descrição dos orbitais atômicos, com a utilização dos procedimentos acima descritos, deve-se levar em consideração os efeitos de polarização, que são importantes para a convergência do conjunto de bases utilizado. Os orbitais de um átomo podem mudar sua direção sofrendo polarização ao sentirem a aproximação de outros átomos. Um orbital do tipo s pode ser polarizado em uma direção ao se misturar com um orbital p . Já um orbital p pode ser polarizado se misturado com orbital d e assim sucessivamente. De uma maneira geral a polarização de uma função de base com momento angular azimutal l ocorre ao se superpor funções base com momento angular azimutal $l+1$.

Normalmente átomos de hidrogênio aparecem em grande número no sistema e, se

estes átomos desempenham um papel importante nas propriedades estudadas, é necessário incluir funções de polarização nos hidrogênios. Em princípio, funções de polarização devem ser adicionadas também para descrição dos orbitais *sp*, porém, deve-se ficar atento ao conceito do equilíbrio do conjunto de bases. Não se pode adicionar um número aleatório de funções de polarização, e deve ser dada atenção a uma regra que diz o seguinte: a quantidade de funções de um determinado tipo deve ser, no máximo, uma a menos que a quantidade de funções do tipo com momento angular inferior.²⁷

No conjunto de bases de Pople as funções de polarização são indicadas após o *G* e usa-se a notação com *. Por exemplo, a notação 6-31G* adiciona funções do tipo *p* para polarização de átomos não hidrogenóides e a notação 6-31G** adiciona funções do tipo *p* para polarização envolvendo também átomos hidrogenóides.

Funções difusas também podem ser inseridas no conjunto de bases de Pople e são indicadas antes do *G*, usando-se a notação +. Estas funções são do tipo *s* e *p* e possuem coeficientes ζ 's com pequenos valores fazendo com que o conjunto de base decaia lentamente com a distância do núcleo. A notação 6-31+G adiciona funções difusas do tipo *s* e do tipo *p* para átomos não hidrogenóides e a notação 6-31++G adiciona funções do tipo *s* e do tipo *p* para átomos não hidrogenóides e uma função do tipo *s* para átomos hidrogenóides.

2.4 CÁLCULO TEÓRICO DA TOPOLOGIA DA $\rho(r)$ DO COCRISTAL 5FC-INH

Diante destes métodos, foram realizados cálculos teóricos da topologia da densidade de carga do cocristal 5FC-INH, utilizando combinações de funcionais e conjuntos de funções base para obter a função de onda de um sistema periódico tridimensional e, posteriormente, a densidade de carga eletrônica deste sistema, assim como seus descritores topológicos, cálculos onde as implementações em todas as etapas são descritas nas seções seguintes.

2.4.1 CRYSTAL14

Para obtenção da função de onda de um sistema periódico é necessário o uso de um software capaz de realizar cálculos em sistemas quânticos periódicos e tridimensionais. A escolha do pacote de programas CRYSTAL14 deve-se ao fato de que, além do mesmo realizar cálculos em sistemas periódicos de maneira equivalente para moléculas (isoladas), placas (2D) e cristais (3D), permite ajustes para otimização da geometria do sistema, com qualquer periodicidade, preservando a simetria total. O programa permite também análise da topologia

da densidade de carga por meio de cálculos do Gradiente e Laplaciano da densidade de carga, bem como mapas de Gradiente, do Laplaciano, caminhos de ligação e contornos das bacias atômicas.³²⁻³⁴

CRYSTAL14 é um pacote de programas para química e física de estado sólido que realiza, dentre outras coisas, cálculos *ab initio* da energia no estado fundamental, gradiente da energia, função de onda eletrônica e propriedades em sistemas quânticos periódicos. Hamiltonianos com potencial de correlação e troca segundo os postulados da *DFT*, podem ser utilizados. O programa também possui alguns conjuntos de funções base internas, porém, alguns conjuntos de funções base como 6-31++G** e 6-311++G**, não fazem parte do pacote, mas podem ser obtidos no site do *EMSL (Basis Set Exchange)*, por exemplo.³²⁻³⁷

CRYSTAL14 utiliza dois *scripts*: *runcryl4*, que roda o executável *crystal* para calcular a energia e a função de onda e *runprop14*, que roda o executável *properties* para calcular as propriedades do sistema descritos por esta função de onda. O *properties* permite a análise topológica da densidade de carga por meio de cálculos como Gradiente e Laplaciano da densidade de carga nos pontos críticos, tudo via pacote *TOPOND*.³⁸ O programa busca a performance computacional utilizando gerenciamento de memória com alocação dinâmica, paralelismo com uso de *MPI (Message Passing Interface)* e aprimoramento para exploração da simetria do grupo espacial.³⁹

Cálculos da densidade de carga, do seu Laplaciano e dados para gráficos em duas e três dimensões, também são obtidos por meio de palavras-chave. O cálculo da topologia da densidade de carga é ativado pela inserção, no arquivo de entrada do *properties*, da palavra-chave *TOPO* (que faz a chamada do pacote *TOPOND*).³⁸

Os gráficos podem ser gerados por meio do *script toplot*, junto ao executável *p2d*, fornecidos gratuitamente na página do *CRYSTAL14*. Algumas opções de visualização também podem ser realizadas acessando a página do *CRYSLOT*.⁴⁰

O *toplot* oferece uma interface para gerar gráficos onde podem ser escolhidas as grandezas topológicas calculadas pelo *TOPOND*. Para isso, é necessário construir o arquivo de entrada do *properties* inserindo a palavra-chave *PL2D*, e outras referentes ao tipo de gráfico que se deseja (caminhos de ligação, trajetórias do gradiente da densidade de carga etc). Todos os arquivos gerados nesta opção, e que serão lidos pelo *toplot*, terão extensão *.DAT*.³⁸

Em todas estas etapas é necessário que o arquivo de saída da função de onda (*outp.f9*) gerado pelo *crystal*, esteja no mesmo diretório onde será executado o *properties*.

No apêndice A encontram-se a descrição da arquitetura computacional e sistema

operacional utilizados neste trabalho, e também uma breve descrição envolvendo a instalação e configuração do programa e do paralelismo adotado pelo *CRYSTAL14*.³⁹

2.4.2 CÁLCULO DA FUNÇÃO DE ONDA

O cálculo da função de onda é construído por meio do arquivo de entrada do *crystal*, que consiste em três blocos: o primeiro deve conter informações da geometria como grupo espacial, parâmetros de cela e coordenadas dos átomos na unidade assimétrica; o segundo deve conter as funções base com os coeficientes e expoentes Gaussianos, tipos de camada e orbitais - existem algumas que são padrão do programa, como as funções base de Pople, utilizadas por meio de palavras-chave; e o terceiro deve informar os parâmetros computacionais para escolha do Hamiltoniano, funcional, variáveis de controle da tolerância para as integrais de Coulomb e troca, controle do número de ciclos para o *SCF*, dentre outros.³²⁻³⁴

A escolha das funções base é a etapa mais crítica para qualidade dos resultados e performance dos cálculos, e deve levar em consideração a necessidade do uso de funções de polarização e difusão, tendo em vista o funcional escolhido. As funções base utilizadas neste trabalho não constam no pacote do *CRYSTAL14* (exceto a *STO-3G*) e foram obtidas na página do *EMSL*.³²⁻³⁷

No arquivo de entrada, o bloco referente à geometria da 5FC-INH, foi construído com base nos dados obtidos por difração de raios X em alta resolução. As funções base utilizadas consideraram a necessidade de funções polarização e difusão. Acessando a página do *EMSL*, seleciona-se os átomos com o conjunto de funções base (incluindo polarização e difusão por exemplo) e o *script* da página gera um arquivo de texto com estas funções base.³²⁻³⁷

Com o arquivo de entrada pronto para ser utilizado pelo *crystal*, os cálculos foram então realizados com as seguintes configurações dos níveis de teoria:

- Funcional B3LYP, em três tipos de cálculos, combinado com um conjunto de funções base por vez: *STO-3G*, *6-31++G*** e *6-311++G***;
- Funcional PBEXC, em três tipos de cálculos, combinado com os mesmos conjuntos de funções base, um por vez: *STO-3G*, *6-31++G*** e *6-311++G***.

Os parâmetros utilizados neste trabalho na construção do arquivo de entrada do *script crystal* para cálculo da função de onda, assim como para convergência destes cálculos, estão

descritos no apêndice B.[†]

2.4.3 CÁLCULO DA DENSIDADE DE CARGA

A partir do arquivo da função de onda gerado na etapa anterior, o *properties* recebe informações para cálculo da densidade de carga. O programa faz derivadas em busca dos pontos críticos para um mapeamento da densidade de carga, e com isso gera um arquivo de imagem do mapa da densidade de carga que pode ser visualizado com o programa *CRYSPLOT* por meio do arquivo *fort.25*. Este procedimento também foi realizado por meio do *software XCrySDen* de maneira muito simples, utilizando o arquivo da função de onda, gerado pelo *crystal*, como parâmetro de entrada.⁴⁰⁻⁴² O arquivo de entrada do *properties*, com as escolhas da região da densidade de carga que será exibida, está descrito no apêndice B.

Esta etapa não fornece informações sobre a topologia da densidade de carga, mas permitirá uma rápida construção dos mapas de contorno da densidade eletrônica que permitirão visualizar seu comportamento, como regiões de acúmulos e depleções, principalmente nas ligações de hidrogênio da molécula 5FC-INH.

Com o cálculo da densidade de carga eletrônica já realizado, a próxima etapa é calcular os parâmetros envolvendo a sua topologia.

2.4.4 TOPOLOGIA DA DENSIDADE DE CARGA

Como visto na seção anterior, a imagem do mapa gerado (que será apresentada nos resultados) não permite uma análise quantitativa da topologia da densidade de carga, logo, são necessários cálculos dos descritores que permitam este tipo de análise.

Os descritores da topologia da densidade de carga são calculados por meio do *script topond*, que é ativado com uso da palavra-chave *TOPO* no arquivo de entrada do *properties*. Os pontos críticos da densidade de carga, e todos os descritores utilizados neste trabalho, são calculados por meio de palavras-chave e, toda etapa de construção dos arquivos para estes cálculos está descrita no apêndice B.

O trabalho de Matheus et al. realiza, dentre outras coisas, uma análise supramolecular do cocrystal 5FC-INH, permitindo observar a existência das interações intermoleculares na

[†] Todos os cálculos realizados neste trabalho, após a escolha do melhor nível de teoria, utilizaram a versão paralela do *CRYSTAL14* com 14 processadores. Em todas as etapas o gerenciamento de memória total do sistema foi feito pelo próprio sistema operacional. A comparação entre os cálculos utilizando a versão serial e a versão paralela do *CRYSTAL14*, também estão contidas no apêndice C.

formação do empacotamento cristalino.^{5, 6} No entanto, o trabalho não apresenta cálculos realizados da *ECD* e seus descritores topológicos.

A Figura 4 permite identificar interações envolvendo as moléculas da INH, com homodímeros de configuração $R_2^2(10)$, descrito pela teoria dos grafos, estabilizados por interações do tipo ligações de hidrogênio $N-H\cdots O$.^{6, 43}

Figura 4 - Parte do empacotamento cristalino da 5FC-INH, destacando a formação de cadeias de dímeros alternados (pontilhado laranja) da 5-FC (verde) e INH (azul), que são estabilizadas por interações intermoleculares do tipo $N-H\cdots N$ e $N-H\cdots O$. As linhas tracejadas pretas indicam as ligações de hidrogênio.

Fonte: Adaptada de SOUZA et al.⁶

No presente trabalho o objetivo foi dar enfoque aos cálculos envolvendo, além das interações covalentes nas estruturas dos grupos funcionais de cada molécula do cocrystal, as ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo $N-H\cdots N$. Estas últimas interações estabilizam a unidade assimétrica, envolvendo uma molécula da 5FC e uma molécula da INH, formando o heterossínton cuja configuração é dada pela notação $R_2^2(7)$ para cadeias adjacentes, conforme observado na Figura 5.^{6, 43}

Figura 5 - Parte do empacotamento cristalino da 5FC-INH, destacando a formação de cadeias adjacentes (pontilhado vermelho) constituídas pelas ligações de hidrogênio entre uma molécula da 5-FC (cadeia laranja) e uma molécula da INH (cadeia azul), que são estabilizadas por interações intermoleculares $N-H\cdots N$. As linhas tracejadas pretas indicam as ligações de hidrogênio.

Fonte: Adaptada de SOUZA et al.⁶

Tendo em vista estas observações, os pontos críticos e os descritores foram calculados considerando a topologia da *ECD* na região envolvendo a unidade assimétrica do cocristal 5FC-INH, para análise das interações intra e intermoleculares.

2.4.5 OBTENÇÃO DOS PONTOS CRÍTICOS E DESCRITORES

A análise topológica da densidade de carga da 5FC-INH foi realizada segundo a teoria quântica de átomos em moléculas de Bader. O arquivo de saída gerado pelo *properties*, com uso do *topond*, forneceu valores da densidade de carga, do gradiente e do Laplaciano da densidade de carga nos pontos críticos. Foram obtidos também os valores do comprimento do caminho de ligação envolvendo dois núcleos atômicos, distâncias entre os núcleos e o seu respectivo ponto crítico de ligação, d_i e d_j , valores das curvaturas e da elipticidade.

Os valores destes descritores, obtidos pelos cálculos teóricos da topologia da densidade de carga, segundo a teoria *AIM*, foram comparados com os valores dos descritores obtidos dos experimentos de difração de raios X.

Como resultados deste trabalho foram enfatizados, principalmente, valores dos descritores na região das interações intermoleculares da unidade assimétrica, na formação do homossínton, bem como valores dos descritores nas ligações covalentes das moléculas do cocristal 5FC-INH envolvendo seus grupos funcionais. Todos os dados serão apresentados e discutidos na seção a seguir.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CONVERGÊNCIA DA ENERGIA E ESCOLHA DO NÍVEL DE TEORIA

Para cálculo da função de onda por meio da *DFT*, utilizou-se a versão paralela do *CRYSTAL14*. Os dois níveis de teoria utilizados foram: funcionais B3LYP e PBEXC combinados com conjunto de funções base STO-3G (círculo alaranjado), 6-31++G** (círculo preto) e 6-311++G** (círculo verde).[†] Os primeiros resultados analisados são da variação de energia para convergência do método *SCF*, número de ciclos que o programa levou até atingir esta convergência e tempo total de cálculo, e estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Convergência da energia ΔE , número de ciclos e tempo total de cálculo, com B3LYP (linhas azuis) e PBEXC (linhas amarela-claras), com diferentes conjuntos de base para cálculos da função de onda.

Conjunto de base	Variação da energia total ΔE (hartree)	Número de ciclos	Tempo total de cálculo (s)
● STO-3G	-5,36x10 ⁻⁷	25	4.474,96
	-5,66x10 ⁻⁷	22	3.417,82
● 6-31++G**	1,22	100	16.370,99
	-5,35x10 ⁻⁷	23	3.473,75
● 6-311++G**	4,00x10 ⁻⁷	25	11.728,75
	6,04x10 ⁻⁷	22	8.467,51

CRYSTAL14: Método SCF prevê convergência na menor variação da energia total do sistema com pequeno número de ciclos (> 50 ciclos → indica que a convergência pode não ser atingida, mas em alguns casos ainda pode ser obtida).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analisando a Tabela 2 é possível verificar uma não convergência nos cálculos, com 100 ciclos para o nível de teoria B3LYP/6-31++G**, obtendo $\Delta E = 1,22$ (hartree). É possível verificar também a proximidade nas variações de energia para os níveis de teoria PBEXC/6-31++G**, B3LYP/STO-3G e PBEXC/STO-3G, inclusive com menos ciclos e menor tempo de cálculo para este último. Contudo, os dados contidos nesta tabela mostram que o nível de teoria B3LYP/6-311++G** tende a ser a melhor combinação, pois, sua variação de energia total foi a menor, $\Delta E = 4,00 \times 10^{-7}$ (hartree), apesar do tempo total de cálculo ter sido um dos mais elevados.

As Figuras 6, geradas com os níveis de teoria e conjuntos de funções base propostos neste trabalho, apresentam os mapas do Laplaciano da densidade de carga, acompanhados dos caminhos de ligação da região do anel pirimidina da molécula 5-FC e da região do heterossínton formado pelas ligações de hidrogênio H(2NI)•••N(2F) e N(3I)•••H(41F). Nestes mapas é possível observar as diferenças dos padrões do Laplaciano da densidade de carga.

[†] A construção do arquivo de entrada para obtenção da função de onda, com a definição dos blocos envolvendo a geometria do cocrystal 5FC-INH, funções base, nível de teoria e parâmetros para convergência, está descrita no apêndice B. A comparação entre as versões serial e paralela do *CRYSTAL14* está descrita no apêndice A.

Figura 6 - Mapas de contorno do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ exibindo o anel pirimidina da 5FC e o heterossínton formado pelas ligações de hidrogênio da 5FC-INH, linhas azul-claras tracejadas. Linhas vermelhas cheias: contornos do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$; Linhas violetas pontilhadas: contornos do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$. Níveis de teoria: a1) B3LYP/STO-3G; a2) PBEXC/STO-3G; b1) B3LYP/6-31++G**; b2) PBEXC/6-31++G**; c1) B3LYP/6-311++G**; c2) PBEXC/6-311++G**. Contornos feitos em escala logarítmica, $3 \times 2^N \text{ e}/\text{\AA}^3$, onde $N = 2, 4 \text{ e } 8 \times 10^n$, $n = -2, -1, 0, 1, 2$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Observe que o padrão exibido pela Figura 6 b1), onde as linhas do mapa do Laplaciano representam o comportamento da distribuição da densidade eletrônica de maneira não satisfatória, apresenta um acúmulo em regiões onde não é esperado, como no caso das ligações de hidrogênio H(2N1)•••N(3F). Estes são indícios de que esta combinação nível de teoria e conjunto de funções base não é a ideal para estes cálculos, como será visto mais adiante.

A Figura 6 b1) exhibe ainda, na região no entorno do átomo O(2F), uma representação deficiente na distribuição da densidade de carga, na região dos seus pares solitários da *VSCC*. Um comportamento análogo na região no entorno do átomo O(2F) também é observado na Figura 6 b2).

As ligações intracíclicas do anel pirimidina, como por exemplo: C(4F)—C(5F) e C(5F)—C(6F); C(2F)—N(1F) e N(1F)—C(6F); exibem um padrão das linhas do mapa do Laplaciano representando de maneira clara as distribuições da $\rho(\mathbf{r})$ entre estes pares de ligação das Figuras 6, exceto em b1). Observa-se nas Figuras 6 a1), a2), c1) e c2) o indício de acúmulo local da $\rho(\mathbf{r})$ nas regiões dos *BCP*'s ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$) deste anel, além da forte depleção em sua região interior, ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$, linhas violetas pontilhadas).

Com exceção da Figura 6 b1), a região de formação do heterossinton é facilmente identificada ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ nas regiões de ligações de hidrogênio com linhas tracejadas azul-claras). Nesta região os *BCP*'s das ligações de hidrogênio, N•••H, devem apresentar um mínimo da $\rho(\mathbf{r})$. Os contornos do mapa do Laplaciano representam a distribuição da $\rho(\mathbf{r})$, com Laplaciano positivo (indicado pelas linhas violetas pontilhadas), regiões de depleção da *ECD*, envolvendo o Laplaciano negativo (indicado por linhas vermelhas cheias), regiões de acúmulo da $\rho(\mathbf{r})$, isolando os grupos de doadores e aceitadores das duas moléculas, caracterizando assim as camadas fechadas.

As análises, por meio dos mapas do Laplaciano da densidade de carga, permitem classificar os níveis de teoria B3LYP/6-311++G**, B3LYP/STO-3G, PBEXC/6-311++G** e PBEXC/ STO-3G como sendo aparentemente os mais representativos na descrição topológica da densidade de carga da 5FC-INH. No entanto, uma análise mais cuidadosa permite verificar que as linhas do mapa do Laplaciano positivo representam o caminho de ligação de maneira mais evidente nas Figuras 6 c1) e c2). Observe o caminho de ligação entre o par N(3I)•••H(41F) destas figuras.

A escolha entre estes níveis de teoria deve considerar outras informações, como por exemplo os valores numéricos dos descritores, particularmente nas regiões das ligações de hidrogênio.

A Tabela 3 apresenta os valores dos descritores topológicos de algumas ligações presentes na região dos mapas das Figuras 6. Os valores destes descritores foram calculados com os dois níveis de teoria combinados com os conjuntos de funções base, e também foram obtidos dos dados experimentais.[†]

Alguns destes descritores, como por exemplo a densidade de carga e o Laplaciano da densidade de carga nos pontos críticos de ligação, são analisados e comparados com os dados experimentais. Este procedimento deve auxiliar na escolha da melhor combinação do nível de teoria e conjunto de funções base.

Tabela 3 - Valores dos descritores topológicos da 5FC-INH em alguns *BCP*'s presentes nas Figuras 6. Funcionais: B3LYP (linhas azul-claras) e PBEXC (linhas amarela-claras). Funções base: STO-3G (círculo alaranjado); 6-31++G** (círculo preto); 6-311++G** (círculo verde). Experimentais: obtidos por difração de raios X (linhas brancas com círculo azul).

Ligação	Funções base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻⁵)	$\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻³)	λ_1 (eÅ ⁻⁵)	λ_2 (eÅ ⁻⁵)	λ_3 (eÅ ⁻⁵)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(5F)—F(5F)	●	0,445	0,908	1,3524	6,166	1,667	-10,61	-9,84	26,61	0,08	0,4037	-0,7435
	●	0,450	0,902	1,3526	-1,175	1,640	-19,53	-8,47	26,82	1,31	0,3302	-0,6726
	●	0,451	0,901	1,3524	5,577	1,666	-10,69	-9,88	26,15	0,08	0,3773	-0,6967
	●	0,449	0,903	1,3524	1,242	6,012	-10,46	-9,79	24,68	0,07	0,3906	-0,7352
	●	0,450	0,903	1,3524	1,121	6,031	-10,52	-9,97	24,49	0,06	0,3881	-0,7347
	●	0,455	0,897	1,3524	1,120	6,007	-10,60	-9,88	24,48	0,07	0,3653	-0,6891
C(2F)—O(2F)	●	0,4371	0,915	1,35238	-11,528 (184)	1,782 (32)	-16,66	-13,33	18,47	0,25	—	—
	●	0,413	0,835	1,2475	-3,699	2,593	-24,20	-21,67	42,18	0,12	0,6141	-1,2666
	●	0,616	0,632	1,2476	-7,427	2,666	-26,24	-20,67	39,49	0,27	0,3148	-0,7067
	●	0,431	0,816	1,2475	-12,025	2,596	-23,56	-21,52	33,06	0,09	0,5043	-1,1334
	●	0,414	0,834	1,2475	-0,618	9,171	-23,24	-20,58	41,60	0,13	0,6175	-1,2579
	●	0,599	0,649	1,2478	-5,116	9,507	-20,48	-18,94	21,16	0,08	0,2466	-0,6826
H(2NI)•••N(3F)	●	0,432	0,816	1,2475	-2,923	9,183	-22,72	-20,54	32,81	0,11	0,5094	-1,1271
	●	0,4174	0,83	1,24773	-17,354 (268)	2,500 (41)	-26,14	-21,00	29,78	0,24	—	—
	●	0,718	1,329	2,0762	1,472	0,172	-0,78	-0,73	2,99	0,07	0,0158	-0,0164
	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	0,708	1,339	2,0668	1,772	0,169	-0,8	-0,75	3,32	0,07	0,0172	-0,0160
	●	0,722	1,325	2,0755	0,398	0,624	-0,79	-0,75	2,96	0,05	0,0154	-0,0161
H(41F)•••N(3I)	●	0,722	1,324	2,0755	0,399	0,613	-0,78	-0,74	2,95	0,05	0,0153	-0,0159
	●	0,711	1,335	2,0664	0,478	0,617	-0,81	-0,76	3,28	0,07	0,0167	-0,0157
	●	0,7291	1,3222	2,06141	2,133 (7)	0,161 (16)	-0,72	-0,67	3,52	0,07	—	—
	●	0,661	1,292	1,9857	1,807	0,215	-1,06	-1,03	3,89	0,03	0,0200	-0,0212
	●	0,662	1,295	1,9772	2,384	0,169	-0,87	-0,83	4,09	0,05	0,0295	-0,0343
	●	0,658	1,295	1,9745	2,107	0,211	-1,08	-1,04	4,23	0,04	0,0221	-0,0223
H(41F)•••N(3I)	●	0,665	1,288	1,9848	0,486	0,784	-1,08	-1,05	3,86	0,03	0,0196	-0,0211
	●	0,664	1,29	1,9850	0,48	0,787	-1,08	-1,05	3,85	0,03	0,0193	-0,0209
	●	0,662	1,292	1,9740	0,569	0,771	-1,10	-1,06	4,19	0,04	0,0216	-0,0221
	●	0,6653	1,2887	1,95679	2,634 (15)	0,181 (22)	-0,81	-0,79	4,24	0,03	—	—

d_i e d_j : distâncias entre cada átomo ligado e seu *BCP*; R_{ij} : comprimento do caminho de ligação entre os átomos i e j ; $\nabla^2\rho_{BCP}(\mathbf{r})$: Laplaciano da densidade de carga no *BCP*; $\rho_{BCP}(\mathbf{r})$: densidade de carga no *BCP*; λ_1 , λ_2 e λ_3 : curvaturas referentes a cada eixo; ε : elipticidade; G e $\mathcal{V}$: densidades de energias cinética e potencial, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

[†] Alguns descritores, como distâncias e comprimento do caminho de ligação, têm seus erros estimados com base nos erros dos experimentos de difração de raios X, sendo atribuído um erro de 10^{-2} Å para estes descritores.

Os dados apresentados na Tabela 3 exibem algumas diferenças significativas nos valores do Laplaciano da densidade de carga eletrônica nos *BCP*'s. Cálculos teóricos comparados com os obtidos do experimento de difração de raios X, chegam a ter valores completamente discrepantes como, por exemplo, na ligação C(5F)—F(5F), principalmente em relação ao sinal (exceto para o nível de teoria B3LYP/6-31++G**). O Laplaciano obtido usando o nível de teoria B3LYP/6-31++G** não encontrou o *BCP* na ligação H(2NI)•••N(3F), sendo que os níveis de teoria B3LYP/6-311++G** e B3LYP/STO-3G apresentaram valores mais próximos do valor experimental nesta ligação. O Laplaciano nas ligações C(2F)—O(2F) e H(41F)•••N(3I) também foram apresentados em melhor concordância, em relação ao valor experimental, pelo nível de teoria B3LYP/6-311++G**.

Na Tabela 3 também é possível observar que houve uma melhor aproximação dos valores da densidade de carga eletrônica com uso do funcional B3LYP, comparados com os experimentais. Nas ligações de hidrogênio também houve concordância nos valores das curvaturas e da elipticidade, exibindo um mínimo da densidade de carga, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$, havendo ainda um domínio da curvatura $\lambda_3 \gg |\lambda_{1,2}|$, característicos de interações de camada fechada.

Além da boa concordância entre os valores teóricos comparados com os experimentais da *ECD* nos *BCP*'s com uso do funcional B3LYP, a Tabela 3 apresenta também proximidade entre os valores do comprimento do caminho de ligação e da elipticidade.

Figura 7 - Gráfico da *ECD* nos *BCP*'s da 5FC-INH. Círculos alaranjados: B3LYP/STO-3G; círculos pretos: B3LYP/6-31++G**; círculos verdes: B3LYP/6-311++G**; círculos azuis: experimentais; setas vermelhas: destacam os níveis de teoria ausentes na busca da *ECD* nos respectivos *BCP*'s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para uma visão mais geral dos resultados de cada nível de teoria, combinados com os conjuntos de funções base, os valores da densidade de carga eletrônica nos *BCP*'s de cada ligação junto aos valores experimentais (círculos azuis), são apresentados nos gráficos das Figuras 7 e 8.

O gráfico da Figura 7 exibe os valores da $\rho(r)$ calculados em cada *BCP* de todas as ligações intra e intermoleculares do cocristal 5FC-INH. Estes valores foram obtidos por meio dos níveis de teoria: B3LYP/6-311++G** (círculos verdes); B3LYP/6-31++G** (círculos pretos); B3LYP/STO-3G (círculos alaranjados).

De maneira análoga, a Figura 8 exibe os valores da $\rho(r)$ calculados em cada *BCP* de todas as ligações intra e intermoleculares do cocristal 5FC-INH. Estes valores foram obtidos por meio dos níveis de teoria: PBEXC/6-311++G** (círculos verdes); PBEXC/6-31++G** (círculos pretos); PBEXC/STO-3G (círculos alaranjados).

Figura 8 - Gráfico da *ECD* nos *BCP*'s da 5FC-INH. Círculos azuis: experimentais; círculos verdes: PBEXC/6-311++G**; círculos pretos: PBEXC/6-31++G**; círculos alaranjados: PBEXC/STO-3G; seta vermelha: destaca os níveis de teoria ausentes na busca da *ECD* no respectivo *BCP*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Por meio destes gráficos fica evidente a boa aproximação dos valores da *ECD* nos *BCP*'s quando é utilizado o funcional B3LYP, praticamente com todos os conjuntos de funções base. Contudo, em ambos os gráficos é possível verificar que os conjuntos de base 6-31++G** e STO-3G não foram capazes de encontrar a *ECD* no *BCP* da ligação H(6F)—C(6F), sendo que o nível de teoria B3LYP/6-31++G** não encontrou também a *ECD* no *BCP* da ligação H(2NI)•••N(3F), indicadas por setas vermelhas nos dois gráficos.

O fato do conjunto de base STO-3G não conseguir encontrar os descritores da ligação H(6F)—C(6F), ressalta que o mesmo não deve ser utilizado na descrição de ligações intermoleculares, muito menos quando é necessário descrever polarização e difusão dos orbitais de valência atômicos. O STO-3G é um conjunto de funções base simples e foi desenvolvido para descrever moléculas no estado gasoso, com orbitais menos flexíveis.

A escolha do nível de teoria B3LYP/6-311++G**, para gerar a função de onda e calcular a densidade de carga eletrônica, foi definida não somente pela comparação entre os gráficos das Figuras 7 e 8, mas também com base na literatura que reporta cálculos teóricos da densidade de carga utilizando *DFT*.¹⁰⁻¹⁷

3.2 CÁLCULO DA DENSIDADE DE CARGA

O cálculo da densidade de carga, realizado a partir da função de onda gerada com o nível de teoria B3LYP/6-311++G**, permitiu visualizar o mapa de contorno da *ECD* na região próxima ao sinton supramolecular envolvendo as ligações de hidrogênio do composto 5FC-INH, exibindo uma depleção da *ECD* nos *BCP*'s desta região, Figuras 9 a) e b).

Estas figuras exibem os mapas de contorno da densidade de carga da 5FC-INH no ambiente cristalino. A Figura 9 a) foi gerada pelo *CRYSPLOT* a partir da saída do cálculo da densidade de carga realizado pelo *properties* (arquivo *fort.25*).³⁹ A Figura 9 b) foi gerada pelo *XCrySDen*, diretamente da função de onda calculada pelo *crystal*.^{41, 42}

Os mapas são obtidos de maneira simples, não sendo necessário nenhum cálculo adicional além da própria $\rho(\mathbf{r})$, mas, não permitem visualizar todas as regiões da 5FC-INH, pois, a estrutura da molécula não está contida em um plano. As figuras não apresentam informações mais elaboradas, como as que podem ser obtidas com os mapas do Laplaciano e do gradiente da $\rho(\mathbf{r})$ em conjunto com os caminhos de ligação. No entanto, estes mapas mostram algumas regiões de depleção e acúmulo da *ECD*, dando os indícios da formação das ligações de hidrogênio, como nas regiões entre as ligações N—H...N presentes na Figura 9 a) e representadas por uma diminuição na densidade de linhas do mapa da densidade de carga eletrônica.

O *XCrySDen* permite acrescentar a estrutura molecular do cocrystal, exibindo inclusive as ligações de hidrogênio envolvidas no empacotamento cristalino, linhas tracejadas brancas, como pode ser visto na Figura 9 b). Esta figura é gerada por meio do arquivo da função de onda (obtida por cálculos com o nível de teoria B3LYP/6-311++G**).

Os mapas apresentados nas Figuras 9 não fornecem informações quantitativas, de

maneira que, uma análise da topologia da *ECD* necessita de valores dos descritores nos pontos críticos para uma descrição completa do cocrystal 5FC-INH. Os valores dos descritores topológicos da *ECD* nos *BCP*'s das interações intra e intermoleculares serão apresentados a seguir.

Figura 9 - Mapa de contorno da densidade de carga eletrônica do cocrystal 5FC-INH. a) Imagem gerada pelo *CRYSPLOT* e b) Imagem gerada pelo *XCrySDen*, sendo que nesta última foi possível de ser gerada a estrutura molecular do cocrystal com as ligações de hidrogênio (linhas brancas tracejadas).^{41, 42}

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3 ANÁLISE TOPOLÓGICA DA DENSIDADE DE CARGA $\rho(\mathbf{r})$

Os dados a seguir são resultados dos cálculos dos descritores da *ECD*, onde foram obtidos valores da $\rho(\mathbf{r})$ e de suas propriedades nos *CP*'s considerando a unidade assimétrica do cocrystal da 5FC-INH, Figura 10.

No decorrer das próximas seções serão apresentados os valores dos seguintes descritores relacionados aos *BCP*'s: distâncias, d_i e d_j , de cada átomo ligado ao *BCP* - comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , entre os *NCP*'s dos átomos ligados i e j - Laplaciano da *ECD*, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ - densidade de carga eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$ - curvaturas, λ_1 , λ_2 e λ_3 - elipticidade, ε - densidades de energia cinética e potencial, G e $\mathcal{V}$, respectivamente. Estes resultados estão apresentados nas Tabelas 4 e 6, acompanhados dos valores experimentais obtidos por difração de raios X, realizados e, gentilmente cedidos, pelo Dr. Juan Carlos Tenorio Clavijo.

Figura 10 - Molécula da 5FC-INH com átomos rotulados, segundo nomenclatura da IUPAC, exibindo as ligações de hidrogênio $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ que formam o heterossínton de configuração $R_2^2(7)$.⁴³

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para facilitar a análise os dados foram separados em duas partes. A primeira descreve os cálculos das ligações de hidrogênio, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$, que representam o heterossínton que formam a unidade assimétrica do cocrystal da 5FC-INH, visualizado pelas linhas azul-claras tracejadas na Figura 10. A segunda parte descreve os cálculos das principais ligações covalentes que representam algumas regiões dos grupos funcionais de cada uma das moléculas da unidade assimétrica do cocrystal 5FC-INH.

Os valores dos descritores, relativos a cada tipo de ligação em ambos os casos, serão discutidos nas próximas seções.

3.3.1 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES FORMANDO O HETEROSSÍNTON

Os descritores da topologia da *ECD* na região de formação do heterossínton, exibida na Figura 10, estão organizados na Tabela 4. Nesta tabela as linhas azul-claras se referem aos valores obtidos por meio de cálculo teórico - com nível de teoria B3LYP/6-311++G** (círculos pretos) - e as linhas brancas se referem aos valores experimentais obtidos dos dados de difração de raios X em alta resolução (círculos azuis).

A Tabela 4 permite observar o par posição e assinatura (3, -1), obtidos pelos sinais das curvaturas λ_1 , λ_2 e λ_3 , caracterizando os *BCP*'s. Nesta tabela também é possível verificar o $\nabla^2\rho > 0$, representando um mínimo local da densidade de carga eletrônica nestes pontos, como exibido nas regiões das ligações de hidrogênio das Figuras 6 na seção 3.1 deste trabalho.

Observa-se ainda na Tabela 4 que os valores calculados da densidade de carga eletrônica foram pequenos, $\rho(\mathbf{r}) \ll 2 \text{ e}/\text{\AA}^3$, consistentes com $\nabla^2\rho > 0$ neste tipo de ligação. Considerando os descritores: curvatura λ_3 dominante, $|\lambda_{1,2}| / |\lambda_3| \ll 1$, obtidos por cálculos teóricos e experimentais; densidades de energia potencial, $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, e cinética, $G(\mathbf{r})$, calculadas no *BCP*, estando relacionadas por $2G(\mathbf{r}) > |\mathcal{V}(\mathbf{r})|$; é possível caracterizar estas regiões como interações do tipo camada fechada. Apresentando esta região uma quantidade mínima de densidade de carga concui-se que os pares de átomos estão sujeitos a ligações de hidrogênio. Uma análise mais completa dos dados destes descritores será feita na próxima seção.

Tabela 4 - Valores dos descritores topológicos calculados nos *BCP*'s das ligações de hidrogênio. Cálculos teóricos (linhas azul-claras e círculos verdes) e experimentais (linhas brancas e círculos azuis).

Ligação	Origem dos dados	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻³)	$\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻³)	λ_1 (eÅ ⁻⁵)	λ_2 (eÅ ⁻⁵)	λ_3 (eÅ ⁻⁵)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
H(2NI)•••N(3F)		0,708	1,339	2,0668	1,772	0,169	-0,8	-0,75	3,32	0,07	0,0172	-0,0160
	0,7291	1,3222	2,06141	2,133 (7)	0,161 (16)	-0,72	-0,67	3,52	0,07	–	–
H(41F)•••N(3I)		0,658	1,295	1,9745	2,107	0,211	-1,08	-1,04	4,23	0,04	0,0221	-0,0223
	0,6653	1,2887	1,95679	2,634 (15)	0,181 (22)	-0,81	-0,79	4,24	0,03	–	–

d_i e d_j : distâncias entre cada átomo ligado e seu *BCP*; R_{ij} : comprimento do caminho de ligação entre os átomos i e j ; $\nabla^2\rho_{BCP}(\mathbf{r})$: Laplaciano da densidade de carga no *BCP*; $\rho_{BCP}(\mathbf{r})$: densidade de carga no *BCP*; λ_1 , λ_2 e λ_3 : curvaturas referentes a cada eixo; ε : elipticidade; G e $\mathcal{V}$: densidades de energias cinética e potencial, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os dados da Tabela 4 permitiram caracterizar as ligações de hidrogênio. A importância deste tipo de ligação pode ser visualizada, com alguns detalhes desta região na formação do heterossínton, por meio da Figura 11.

Esta figura apresenta uma ampliação da região onde ocorrem as ligações de hidrogênio - linhas azul-claras tracejadas interceptando as bacias atômicas (contornadas por linhas pretas cheias) passando pelos pontos críticos de ligação (pontos pretos) - na unidade assimétrica do

cocristal 5FC-INH. Observe ainda nesta figura que os pontos críticos de ligação - que por definição estão exatamente sobre o cruzamento do contorno de uma bacia atômica com o caminho de ligação - surgem sempre no limite entre os contornos das bacias atômicas dos átomos ligados.

Figura 11 - Interações intermoleculares do tipo N—H...N que formam um heterossinton, com configuração dada por $R_2^2(7)$, linhas azul-claras tracejadas, e que estabiliza o empacotamento cristalino do cocristal 5FC-INH.⁴³

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 11 apresenta ainda o anel, cuja configuração é dada por $R_2^2(7)$, notação da teoria dos grafos, com dois doadores, N(3I) e N(3F), e dois aceptadores, H(2NI) e H(41F), envolvendo sete núcleos atratores, quatro na molécula 5-FC: N(3F), C(4F), N(4F) e H(41F), e três na molécula INH: N(3I), N(2I) e H(2NI).⁴³ No entanto, os pontos críticos de anel, *RCP*, não foram objetos de estudo deste trabalho, portanto, não serão discutidos.

Por meio desta figura fica evidente os seguintes pontos críticos e descritores: *BCP*'s, pontos pretos; *NCP*'s, círculos brancos com símbolo de + ao centro; caminho de ligação, linhas pretas cheias (interceptadas por um *BCP*) ligando dois *NCP*'s; trajetórias do gradiente da *ECD*, linhas vermelhas cheias; e contorno das bacias atômicas, linhas pretas cheias (interceptadas por um *BCP* e cruzadas por caminhos de ligação) delimitando as trajetórias do gradiente da *ECD*.

Esta última evidência, contorno das bacias atômicas, indica que as linhas do campo vetor gradiente da *ECD* não cruzam as linhas de contorno das bacias atômicas. Este é um efeito já esperado, pois, pela definição da Equação 5, as bacias atômicas possuem superfície de fluxo zero do campo vetor gradiente da *ECD*.

3.3.1.1 DESCRITORES TOPOLÓGICOS DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

De maneira geral, os dados da Tabela 4 mostram uma boa concordância entre os valores calculados e os experimentais dos descritores no *BCP*, principalmente da densidade de carga (considerando o erro), da curvatura λ_3 e da elipticidade. Os dados apresentam pouca variação no valor das distâncias (10^{-2} e/Å), dos comprimentos dos caminhos de ligação (10^{-3} e/Å) e das curvaturas (10^{-1} e/Å⁵). Contudo, as maiores variações foram no Laplaciano.

- H(2NI)•••N(3F) → teórico: 1,772 e/Å⁵; experimental: 2,133 e/Å⁵; $\Delta = 0,361$ e/Å⁵.
- H(41F)•••N(3I) → teórico: 2,107 e/Å⁵; experimental: 2,634 e/Å⁵; $\Delta = 0,527$ e/Å⁵.

Estas diferenças entre dados teóricos e experimentais não são significativas, mesmo quando se considera o erro experimental, e estão muito próximas das reportadas na literatura.⁹ As diferenças entre os dados ocorreram, provavelmente, devido ao fato do modelo teórico não levar em consideração alguns fatores, tais como, vibração térmica e a influência da temperatura de 150 K. A otimização da geometria do cristal também não foi realizada neste trabalho, o que poderia melhorar a convergência entre os dados.

As diferenças do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ entre as ligações N(3I)•••H(41F) e H(2NI)•••N(3F) (tanto para os dados teóricos quanto para os experimentais) também podem ser atribuídos à influência do ambiente cristalino no entorno dos hidrogênios envolvidos nestas ligações, e será discutido mais adiante na seção sobre os descritores das ligações químicas covalentes.

Os valores da curvatura λ_3 , apresentados na Tabela 4, são elevados. Este comportamento já era esperado nesta região, com $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ indicando uma diminuição da densidade de carga eletrônica no *BCP*, $\rho(\mathbf{r}) \ll 1,0$ e/Å³, e um aumento de sua concentração nas bacias atômicas.⁹ Como efeito disto, surge uma descontinuidade sobre a distribuição da *ECD* no eixo internuclear, prevista nas interações de camada fechada, podendo ser observada pela distribuição da *ECD* nas ligações de hidrogênio que será apresentada no mapa da Figura 12.^{15, 17} Estas são as ligações envolvidas no empacotamento cristalino da molécula 5FC-INH.⁵

Considerando o descritor elipticidade, seus pequenos valores, apresentados na Tabela 4, estão relacionadas à baixa concentração da *ECD* nesta região e também à sua simetria em relação ao plano das curvaturas perpendiculares ao eixo internuclear.

Uma análise das densidades de energia nesta tabela permitem ainda verificar a concordância do excesso local da energia cinética com o valor do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ nesta região, segundo o teorema do virial local aplicado ao *BCP* em questão.

Para uma visualização da distribuição da densidade de carga na região nos caminhos de ligação, a Figura 12 exibe o mapa da *ECD*, destacando a continuidade na região que

contém as ligações covalentes do grupo amina e de parte do anel pirimidina da 5-FC, e também o grupo hidrazida da INH. Esta figura destaca ainda a descontinuidade da *ECD* na região das ligações de hidrogênio $N(3I) \cdots H(41F)$ e $H(2NI) \cdots N(3F)$, que formam o heterossínton cuja configuração é dada por $R_2^2(7)$.⁴³

Figura 12 - Trajetórias dos caminhos de ligação e mapa da densidade de carga nas ligações covalentes e ligações de hidrogênio que formam o heterossínton da 5FC-INH, cuja configuração é dada por $R_2^2(7)$.⁴³

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os valores dos descritores d_i , e R_{ij} , das interações intermoleculares presentes na Tabela 4, estão muito próximos dos valores reportados na literatura para este tipo de ligação de hidrogênio.^{5, 9} As diferenças observadas podem ser atribuídas ao fato do experimento de difração de raios X não permitir uma adequada determinação das posições nucleares dos átomos com baixa densidade de carga eletrônica, como é o caso do hidrogênio.

É importante ressaltar neste momento que o descritor comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , não é necessariamente a soma das duas distâncias d_i e d_j que unem os átomos i e j ao seu *BCP*. Isto só é verdade quando o caminho de ligação coincide com o eixo internuclear. R_{ij} também não é um segmento de reta que simplesmente une dois *NCP*'s, como será visto a seguir.

Os dados das distâncias, d_i e d_j , e do comprimento de ligação R_{ij} , das ligações de hidrogênio que formam o heterossínton do cocrystal 5FC-INH, tornam possível comparar os valores da soma $[d_i + d_j]$ com os valores de R_{ij} . Estes dados estão apresentados na Tabela 5 abaixo.

Por meio dos dados apresentados na Tabela 5, observa-se que o descritor R_{ij} é um pouco maior que a soma $[d_i + d_j]$, aproximadamente 1%, tanto para os dados obtidos teoricamente quanto para os dados experimentais. Contudo, esta diferença é quase

insignificante se forem considerados os erros.

Tabela 5 - Soma das distâncias de ligação, d_i e d_j , e comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , de algumas ligações da unidade assimétrica do cocristal 5FC-INH.

Ligação	Origem dos dados	Soma [$d_i + d_j$] (Å)	R_{ij} (Å)	Δ (Å)
H(2NI)•••N(3F)		2,0470	2,0668	0,0198
	2,0513	2,06141	0,01011
H(41F)•••N(3I)		1,9530	1,9745	0,0215
	1,9540	1,95679	0,00279

Soma [$d_i + d_j$], das distâncias entre os *BCP*'s e os *NCP*'s, e comprimento do caminho de ligação R_{ij} . Valores obtidos teoricamente (linhas azul-claras e círculos verdes) e valores experimentais (linhas brancas e círculos azuis).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ainda sobre o comprimento do caminho de ligação, a Figura 13 exibe o segmento de reta que une dois núcleos atratores ligados, linhas verde-claras cheias, e os caminhos de ligação entre os núcleos atratores, linhas pretas cheias.

A Figura 13 é uma ampliação onde se destaca a região do heterossínton, formado pelas ligações de hidrogênio, permitindo assim verificar que os segmentos de reta que unem dois núcleos atratores ligados (linhas verde-claras cheias) em geral não coincidem com as trajetórias dos caminhos de ligação (linhas pretas cheias), e em alguns casos não são interceptadas pelos *BCP*'s (pontos pretos).

Figura 13 - Sobreposição das trajetórias dos caminhos de ligação, representadas pelas linhas pretas cheias e as distâncias entre núcleos atratores (segmento de reta), representadas pelas linhas verde-claras cheias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível ainda verificar na Figura 13 o ponto crítico de anel, *RCP*. Neste ponto, as linhas do vetor de campo gradiente da densidade de carga, de todos os *NCP*'s que formam o anel, parecem convergir, assim como as linhas de contorno das suas bacias atômicas, na

tentativa de garantir o fluxo zero das linhas do vetor de campo gradiente. Esta região é um mínimo da *ECD*, porém, os dados referentes aos *RCP*'s e aos *CCP*'s, que surgem em uma região entre pelo menos dois *RCP*'s, não foram analisados neste trabalho.

3.3.2 LIGAÇÕES QUÍMICAS COVALENTES

Os valores dos descritores, referentes às ligações químicas covalentes na unidade assimétrica do cocrystal 5FC-INH, estão presentes na Tabela 6.[†] Nesta tabela as linhas azuis são referentes aos valores obtidos por meio de cálculo com nível de teoria B3LYP/6-311++G** (círculos pretos) e as linhas brancas são referentes aos valores experimentais, obtidos dos dados de difração de raios X em alta resolução (círculos azuis). Apenas algumas ligações referentes à unidade assimétrica do cocrystal 5FC-INH foram apresentadas nesta tabela, sendo que, os dados completos de todas as ligações deste cocrystal podem ser encontrados nos materiais suplementares ao final deste trabalho.

De maneira análoga à Tabela 4, a Tabela 6 também permite observar o par posição e assinatura (3, -1), obtido pelos sinais das curvaturas λ_1 , λ_2 e λ_3 , caracterizando os *BCP*'s. Nesta tabela também é possível verificar o valor do $\nabla^2\rho < 0$, que, assim como anteriormente visto, representa um máximo local da densidade de carga eletrônica nestes pontos. No entanto, para o *BCP* da ligação C(5F)—F(5F), o valor calculado pelo modelo teórico encontrou o $\nabla^2\rho > 0$, fornecendo com isto indícios de uma interação de camada fechada.^{††}

Além desta discrepância, os dados da Tabela 5 permitem observar que esta ligação apresenta as seguintes relações: $|\lambda_{1,2}| / |\lambda_3| < 1$ e $2G(\mathbf{r}) > |\mathcal{V}(\mathbf{r})|$, sendo estas características das interações de camada fechada. Contudo, com uma densidade de carga levemente alta no *BCP*, uma classificação para o tipo de ligação torna-se inconclusiva, considerando o fato do comportamento anômalo da ligação C—F devido à alta eletronegatividade do átomo F.

Os valores da elipticidade foram consideravelmente elevados, $\varepsilon > 0,15$, principalmente nas ligações C—N e C—C, mostrando o seu caráter π e uma polarização da densidade de carga nesta região.⁴⁴ Este comportamento pode ser compreendido por meio do fenômeno de hibridização dos orbitais incompletos dos átomos de carbono e do nitrogênio. Por outro lado, nas ligações H—N, os valores da elipticidade foram pequenos, destacando

[†] Os dados completos dos descritores, inclusive as diferenças $[(d_i + d_j) - R_{ij}]$, de todas as ligações da unidade assimétrica do cocrystal 5FC-INH, estão presentes na Tabela M1 dos materiais suplementares deste trabalho.

^{††} O nível de teoria B3LYP/6-311++G** encontrou um valor de $\nabla^2\rho < 0$ no *BCP* da ligação C(5F)—F(5F), no entanto, este nível de teoria foi descartado por não ter atingido a convergência da energia e por não ter encontrado alguns *BCP*'s, além do fato de ter sido o conjunto de funções base menos adequado para descrever a densidade de carga eletrônica, como discutido na seção 3.1 deste trabalho.

assim o seu caráter σ .

Tabela 6 - Valores dos descritores topológicos da *ECD* calculados nos *BCP*'s das principais ligações covalentes, teóricos (linhas azul-claras e círculos verdes) e experimentais (linhas brancas e círculos azuis).

Ligação	Origem dos dados	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2\rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	$\rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	λ_1 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	λ_2 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	λ_3 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(5F)—F(5F)	●	0,451	0,901	1,3524	5,577	1,666	-10,69	-9,88	26,15	0,08	0,3773	-0,6967
	●	0,4371	0,915	1,35238	-11,528 (184)	1,782 (32)	-16,66	-13,33	18,47	0,25	—	—
C(7I)—O(1I)	●	0,424	0,811	1,2346	-7,917	2,638	-23,49	-22,51	38,08	0,04	0,562	-1,2061
	●	0,428	0,8076	1,23876	-31,804 (610)	2,700 (94)	-29,19	-24,81	22,19	0,18	—	—
C(4I)—C(7I)	●	0,735	0,764	1,4987	-15,91	1,774	-12,96	-11,94	8,99	0,09	0,0593	-0,2837
	●	0,7153	0,781	1,49668	-16,821 (72)	1,828 (25)	-13,40	-11,13	7,70	0,20	—	—
C(2F)—O(2F)	●	0,431	0,816	1,2475	-12,025	2,596	-23,56	-21,52	33,06	0,09	0,5043	-1,1334
	●	0,4174	0,83	1,24773	-17,354 (268)	2,500 (41)	-26,14	-21,00	29,78	0,24	—	—
C(6I)—N(1I)	●	0,497	0,844	1,3408	-22,796	2,270	-17,25	-15,60	10,05	0,11	0,2438	-0,7241
	●	0,4306	0,9122	1,34361	-21,624 (311)	2,256 (58)	-20,93	-17,59	16,9	0,19	—	—
N(3I)—N(2I)	●	0,690	0,721	1,4112	-12,510	2,128	-16,66	-16,51	20,66	0,01	0,1399	-0,4096
	●	0,6682	0,7393	1,40898	-5,902 (59)	1,995 (21)	-14,69	-13,89	22,68	0,06	—	—
C(4F)—N(3F)	●	0,528	0,811	1,3398	-25,795	2,319	-18,18	-16,38	8,76	0,11	0,1931	-0,6537
	●	0,5555	0,7847	1,3407	-29,413 (133)	2,301 (32)	-19,49	-15,29	5,37	0,27	—	—
H(31I)—N(3I)	●	0,270	0,754	1,0048	-38,045	2,248	-30,35	-28,86	21,16	0,05	0,0525	-0,4998
	●	0,2495	1,8414	1,02495	-25,394 (283)	2,032 (48)	-26,07	-24,74	25,42	0,05	—	—
H(32I)—N(3I)	●	0,270	0,753	1,0044	-38,211	2,256	-30,43	-28,95	21,17	0,05	0,0524	-0,5012
	●	0,251	0,7725	1,02392	-27,068 (340)	2,053 (56)	-26,27	-25,14	24,34	0,04	—	—
H(41F)—N(4F)	●	0,246	0,763	0,98854	-43,826	2,254	-32,29	-31,1	19,56	0,04	0,0504	-0,5554
	●	0,2359	0,7737	1,00964	-26,602 (311)	1,957 (49)	-26,35	-24,78	24,52	0,06	—	—
H(42F)—N(4F)	●	0,246	0,763	0,98822	-44,192	2,264	-32,44	-31,24	19,49	0,04	0,0500	-0,5585
	●	0,2483	0,7617	1,01045	-26,813 (261)	2,045 (45)	-26,80	-24,93	24,92	0,08	—	—
C(4F)—N(4F)	●	0,495	0,828	1,3233	-25,436	2,360	-19,28	-16,57	10,41	0,16	0,2403	-0,7445
	●	0,4413	0,8829	1,3244	-30,884 (239)	2,338 (42)	-23,26	-19,57	11,95	0,19	—	—

d_i e d_j : distâncias entre cada átomo ligado e seu *BCP*; R_{ij} : comprimento do caminho de ligação entre os átomos i e j ; $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{cp}})$: Laplaciano da densidade de carga no *BCP*; $\rho(\mathbf{r}_{\text{cp}})$: densidade de carga no *BCP*; λ_1 , λ_2 e λ_3 : curvaturas referentes a cada eixo; ε : elipticidade; G e $\mathcal{V}$: densidades de energias cinética e potencial, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

De maneira geral os dados da Tabela 6 apresentaram valores elevados da densidade de carga eletrônica, da ordem de $\rho(\mathbf{r}) = 2 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Considerando os descritores: $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$; curvaturas $\lambda_{1,2}$ dominantes, $|\lambda_{1,2}| / |\lambda_3| > 1$ (exceto nas ligações C(5F)—F(5F) e N(3I)—N(2I)); densidades de energia potencial, $\mathcal{V}(\mathbf{r})$, cinética, $G(\mathbf{r})$ e total $H(\mathbf{r})$, calculadas no *BCP*, estando relacionadas por $2G(\mathbf{r}) < |\mathcal{V}(\mathbf{r})|$ e $H(\mathbf{r}) < 0$; pode-se caracterizar estas regiões como interação do tipo camada compartilhada. Diante destas informações conclui-se que os pares de átomos estão sujeitos à ligações covalentes.

3.3.2.1 DESCRITORES TOPOLÓGICOS DAS LIGAÇÕES COVALENTES

Os dados apresentados na Tabela 6 mostram que os valores do Laplaciano, em geral, foram elevados, caracterizando assim um forte acúmulo da *ECD* nestas ligações, como era

esperado.^{15, 16, 44, 45} A tabela exibe uma variação entre os valores teóricos e experimentais do Laplaciano. As ligações onde esta variação foram mais importantes são:

- H(42F)—N(4F) → teórico: -44,192 e/Å⁵; experimental: -26,813 e/Å⁵; $\Delta = 17,379$ e/Å⁵.
- H(32I)—N(3I) → teórico: -38,211 e/Å⁵; experimental: -27,068 e/Å⁵; $\Delta = 11,143$ e/Å⁵.

Estas variações foram altas, mesmo considerando o erro dos valores experimentais.

Comparando os dados obtidos por meio de cálculos teóricos do Laplaciano com os reportados na literatura, existe também uma diferença entre eles, que provavelmente está relacionada ao uso dos conjuntos de funções de base utilizados terem sido distintos.^{15, 45} Estas diferenças também estão associadas ao fato dos experimentos de difração de raios X não serem exatos para determinar as posições dos átomos com baixa densidade de carga eletrônica, como é o caso do hidrogênio, contribuindo para estas variações nos valores do Laplaciano. No entanto, as variações entre os valores teóricos e experimentais do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, como as destacadas acima, estão de acordo com as reportadas na literatura.^{15, 45}

A consequência do Laplaciano altamente negativo nestas ligações é refletida no comportamento da densidade de carga eletrônica. Os valores do descritor $\rho(\mathbf{r})$ nos BCP's presentes na Tabela 6, permitem observar também uma diferença entre dados teóricos e experimentais (considerando os desvios). Destes valores, os que apresentaram diferenças mais elevadas foram os das seguintes ligações:

- H(1F)—N(1F) → teórico: 2,147 e/Å³; experimental: 1,922 e/Å³; $\Delta = 0,225$ e/Å³.
- H(41F)—N(4F) → teórico: 2,254 e/Å³; experimental: 1,957 e/Å³; $\Delta = 0,297$ e/Å³.
- H(42F)—N(4F) → teórico: 2,264 e/Å³; experimental: 2,045 e/Å³; $\Delta = 0,219$ e/Å³.
- H(32I)—N(3I) → teórico: 2,256 e/Å³; experimental: 2,053 e/Å³; $\Delta = 0,203$ e/Å³.
- H(31I)—N(3I) → teórico: 2,248 e/Å³; experimental: 2,032 e/Å³; $\Delta = 0,216$ e/Å³.
- H(2NI)—N(2I) → teórico: 2,191 e/Å³; experimental: 1,983 e/Å³; $\Delta = 0,208$ e/Å³.

Apesar das diferenças terem sido elevadas, os valores teóricos da $\rho(\mathbf{r})$ nos BCP's são próximos dos reportados na literatura para as ligações H—N dos grupos amina da hidrazida pertencente à INH e amina pertencente à 5-FC. Os valores teóricos da $\rho(\mathbf{r})$ são maiores que os experimentais, diferentemente do que é reportado na literatura, provavelmente devido à diferença do conjunto de funções base utilizado.^{15, 45}

Nestas ligações foi observada uma tendência do alto valor negativo do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ no BCP, indicando uma elevada concentração da $\rho(\mathbf{r})$, com um leve aumento da elipticidade, tanto para dados teóricos quanto para experimentais.

Uma tendência contrária foi observada nas ligações C—H, onde o $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ é menos negativo no *BCP*, indicando que a $\rho(\mathbf{r})$ deve ser menos acumulada nesta ligação.^{15, 16, 45}

Para confirmar o comportamento da distribuição da *ECD*, como descrito no parágrafo anterior, segue abaixo a comparação entre os valores da $\rho(\mathbf{r})$ em algumas ligações envolvendo interações H—C.[†]

- H(2I)—C(2I) → teórico: 1,947 e/Å³; experimental: 1,758 e/Å³; $\Delta = 0,189$ e/Å³.
- H(3I)—C(3I) → teórico: 1,715 e/Å³; experimental: 1,758 e/Å³; $\Delta = 0,220$ e/Å³.
- H(5I)—C(5I) → teórico: 1,917 e/Å³; experimental: 1,765 e/Å³; $\Delta = 0,152$ e/Å³.
- H(6F)—C(6F) → teórico: 1,936 e/Å³; experimental: 1,787 e/Å³; $\Delta = 0,149$ e/Å³.

Observe nos dados acima que os valores da $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s das ligações H—C é um pouco inferior aos valores apresentados nas ligações H—N, como previsto. É possível verificar ainda que, em geral, a variação entre os valores teóricos e experimentais da $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s das ligações H—C é um pouco menor que a variação nas ligações H—N, e mesmo considerando o erro dos valores experimentais não se alteram de maneira significativa.

Os valores da $\rho(\mathbf{r})$ presentes nestas ligações avaliadas, estão de acordo com os reportados na literatura.^{15, 16, 40} Conclui-se assim, que o alto valor negativo do Laplaciano nas ligações H—N e menos negativo nas ligações H—C, são bons indicadores de uma maior concentração da *ECD*, como que é esperado nas ligações H—N devido à maior eletronegatividade do átomo N.^{15, 16, 45}

O comportamento da densidade de carga não deve mudar muito nas ligações de anéis, como a piridina da INH. No trabalho de Rajalakshmi et al. foram reportadas propriedades topológicas da INH em estado cristalino.¹⁵

Considerando que a variação entre dados teóricos e experimentais do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ foi praticamente a mesma, são comparados abaixo, valores teóricos deste descritor obtidos no presente trabalho, com valores experimentais reportados por Rajalakshmi et al., avaliando apenas as ligações com diferenças mais significativas.¹⁵

- C(6I)—N(1I) → $\Delta = 3,404$ e/Å⁵ • C(2I)—N(1I) → $\Delta = 3,122$ e/Å⁵.
- C(3I)—C(4I) → $\Delta = 1,331$ e/Å⁵ • C(3I)—C(2I) → $\Delta = 0,719$ e/Å⁵.

Foram verificadas algumas variações nos valores deste descritor, contudo, o comportamento segue a mesma tendência nas ligações do anel piridina da INH, com aumento da concentração da densidade de carga eletrônica distribuída entre as ligações covalentes, indicada pela alta negatividade do Laplaciano.

[†] Os dados completos dos descritores, destas e de outras ligações, podem ser encontrados na tabela M1 dos Materiais Suplementares.

Para verificar a influência do Laplaciano altamente negativo, foram comparadas também a variação do descritor $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s destas ligações.

- $\text{C}(6\text{I})\text{---N}(1\text{I}) \rightarrow \Delta = 0,210 \text{ e}/\text{\AA}^3$ • $\text{C}(2\text{I})\text{---N}(1\text{I}) \rightarrow \Delta = 0,090 \text{ e}/\text{\AA}^3$.
- $\text{C}(3\text{I})\text{---C}(4\text{I}) \rightarrow \Delta = 0,052 \text{ e}/\text{\AA}^3$ • $\text{C}(3\text{I})\text{---C}(2\text{I}) \rightarrow \Delta = 0,090 \text{ e}/\text{\AA}^3$.

As propriedades das ligações no anel pirimidina da 5-FC também foram analisadas e comparadas com os dados reportados no trabalho de Murgich et al.

Considerando que os dados reportados por Murgich et al. são referentes apenas aos cálculos teóricos, são comparados abaixo os valores do Laplaciano avaliando apenas as ligações com diferenças mais significativas.¹⁶

- $\text{C}(4\text{F})\text{---N}(3\text{F}) \rightarrow \Delta = 3,726 \text{ e}/\text{\AA}^5$ • $\text{C}(6\text{F})\text{---N}(1\text{F}) \rightarrow \Delta = 2,941 \text{ e}/\text{\AA}^5$.
- $\text{C}(2\text{F})\text{---N}(1\text{F}) \rightarrow \Delta = 2,063 \text{ e}/\text{\AA}^5$ • $\text{C}(6\text{F})\text{---C}(5\text{F}) \rightarrow \Delta = 0,624 \text{ e}/\text{\AA}^5$.

Novamente são verificadas variações no descritor ρ , de maneira análoga, o comportamento segue a mesma tendência nas ligações tanto do anel pirimidina da 5-FC quanto do anel piridina da INH. Esta tendência é representado por um aumento da concentração da $\rho(\mathbf{r})$ distribuída entre as ligações covalentes, indicada pela alta negatividade do Laplaciano.

A influência do Laplaciano altamente negativo, é verificada comparando também a variação do descritor $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s destas ligações.

- $\text{C}(4\text{F})\text{---N}(3\text{F}) \rightarrow \Delta = 0,178 \text{ e}/\text{\AA}^3$ • $\text{C}(6\text{F})\text{---N}(1\text{F}) \rightarrow \Delta = 0,044 \text{ e}/\text{\AA}^3$.
- $\text{C}(2\text{F})\text{---N}(1\text{F}) \rightarrow \Delta = 0,167 \text{ e}/\text{\AA}^3$ • $\text{C}(6\text{F})\text{---C}(5\text{F}) \rightarrow \Delta = 0,026 \text{ e}/\text{\AA}^3$.

Em geral as variações foram pequenas, e o valor da *ECD* nos *BCP*'s das ligações do anel, concordam com os dados reportados na literatura, confirmando então o aumento da concentração da densidade de carga eletrônica nestes pontos.^{15, 44, 45}

Na seção sobre as interações intermoleculares, envolvendo as ligações de hidrogênio $\text{H}(2\text{NI})\cdots\text{N}(3\text{F})$ e $\text{H}(41\text{F})\cdots\text{N}(3\text{I})$, foi observada a diferença entre os valores do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ (tanto para os dados teóricos quanto para os experimentais) atribuídas à influência do ambiente cristalino nos hidrogênios envolvidos nestas ligações. Para verificar esta influência, os descritores $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})$, nas ligações $\text{C}(4\text{F})\text{---N}(3\text{F})$ e $\text{N}(3\text{I})\text{---N}(2\text{I})$, serão discutidos a seguir.

Iniciando pelo Laplaciano no *BCP* destas ligações, temos:

- $\text{C}(4\text{F})\text{---N}(3\text{F}) \rightarrow$ teórico: $-25,795 \text{ e}/\text{\AA}^5$; experimental: $-29,413 \text{ e}/\text{\AA}^5$; $\Delta = 3,618 \text{ e}/\text{\AA}^5$.
- $\text{N}(3\text{I})\text{---N}(2\text{I}) \rightarrow$ teórico: $-12,510 \text{ e}/\text{\AA}^5$; experimental: $-5,902 \text{ e}/\text{\AA}^5$; $\Delta = 6,608 \text{ e}/\text{\AA}^5$.

Os valores destes descritores têm um comportamento bem distinto, com variação maior na ligação $\text{N}(3\text{I})\text{---N}(2\text{I})$, mesmo considerando os erros experimentais. Os dados

teóricos e experimentais concordam ao exibirem um Laplaciano muito mais negativo no *BCP* da ligação C(4F)—N(3F), indicando uma maior concentração da $\rho(\mathbf{r})$ na ligação C(4F)—N(3F), como será visto a seguir.⁴⁵

A densidade de carga eletrônica nos *BCP*'s destas ligações é apresentada abaixo:

- C(4F)—N(3F) → teórico: 2,319 e/Å³; experimental: 2,301 e/Å³; $\Delta = 0,018$ e/Å³.
- N(3I)—N(2I) → teórico: 2,128 e/Å³; experimental: 1,995 e/Å³; $\Delta = 0,133$ e/Å³.

É possível observar um maior acúmulo da $\rho(\mathbf{r})$ no *BCP* da ligação C(4F)—N(3F), mesmo considerando o erro experimental. Esta diferença de acúmulo da $\rho(\mathbf{r})$ faz com que haja diferença no valor do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, quando calculado nos *BCP*'s das ligações de hidrogênio.

Os valores da curvatura λ_3 , apresentados na Tabela 6, são muito maiores nas ligações covalentes que nas ligações de hidrogênio apresentadas na Tabela 4. Este comportamento indica um alongamento da densidade de carga eletrônica na direção do eixo. Isto é esperado, conforme pode ser visto pela distribuição da *ECD* na ligação covalente C(4F)—N(4F) em comparação com a ligação de hidrogênio N(3I)••H(41F), ilustradas nas Figuras 12.^{15, 17}

Na figura 12 f) é possível verificar que não existe descontinuidade no mapa das linhas de trajetória do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ na região sobre o eixo interatômico, o que implica uma variação contínua da densidade de carga. É possível também verificar ainda nesta figura a posição dos máximos referentes aos pares solitários de elétrons do átomo O(2F) com uma pequena deformação da *VSCC*.^{15, 45}

O aumento da elipticidade mostra o caráter π das ligações covalentes. Neste trabalho foi observado o aumento do valor da elipticidade nas ligações dos anéis piridina da INH e pirimidina da 5-FC, sendo confirmado com os dados reportados na literatura.^{15, 44}

No caso do grupo carbonila C=O, presente tanto na 5-FC quanto na INH, existe uma diferença em relação ao valor do Laplaciano, comparando dados teóricos com experimentais.

- C(2F)=O(2F) → teórico: -12,025 e/Å⁵; experimental: -17,354 e/Å⁵; $\Delta = 5,329$ e/Å⁵.
- C(7I)=O(1I) → teórico: -7,917 e/Å⁵; experimental: -31,804 e/Å⁵; $\Delta = 23,887$ e/Å⁵.

Esta diferença se mantém, mesmo quando se considera o erro nos valores experimentais.

Os cálculos teóricos não apresentaram valor de Laplaciano muito negativo nas ligações C(7I)=O(1I). Contudo, o valor elevado da $\rho(\mathbf{r})$ no *BCP* desta ligação revela seu caráter da dupla ligação e está de acordo com dados reportados na literatura.¹⁵

Os valores do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ no *BCP* das ligações C=O podem apresentar diferenças muito pequenas em relação aos dados reportados na literatura, dependendo em geral da vizinhança

onde está inserida. No entanto, o comportamento do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ apresenta uma tendência entre os valores obtidos da teoria e do experimento, sendo menos negativo para os valores teóricos e mais negativo para os valores experimentais.^{10, 13, 15, 17, 44}

As diferenças entre o $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ teórico e experimental nas ligações do tipo C=O, podem ser justificadas pelo fato do Laplaciano ser uma função que varia rapidamente, sendo seu valor altamente dependente da posição radial do *NCP*, mesmo para pequenas variações na posição, resultando um valor diferente nos dados experimentais. Funções do tipo Gaussianas, utilizadas nos conjuntos de funções base para cálculos teóricos, são bem distintas das funções do tipo Slater, causando diferenças na representação da função radial.^{17, 44} A escolha do nível de teoria e do conjunto de funções de base também influencia nos valores teóricos, como foi mostrado.

Com relação à elipticidade, os valores apresentados na Tabela 6, obtiveram boa convergência na maioria das ligações, principalmente nas ligações N—H. As maiores diferenças ocorreram nas ligações C(2F)—O(2F) ($\Delta = 0,14$) e C(4F)—N(3F) ($\Delta = 0,16$).

Pequenos valores da elipticidade são indicadores de que algumas regiões não estão sujeitas à ligação de caráter π , apesar de uma concentração da $\rho(\mathbf{r})$ relativamente boa nos *BCP*'s, como por exemplo as ligações C—H, N—H e N—N.^{13, 15, 45}

Analizando as densidades de energia é possível ainda, verificar a concordância da diminuição local da energia cinética com o valor do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ nesta região, segundo o teorema do virial aplicado ao *BCP* em questão, comportamento característico das ligações covalentes.

No início da seção 3.3.2 foi observado que, a ligação C(5F)—F(5F) não pode ser caracterizada como ligação covalente. Isto devido ao fato de apresentar características de interação de camada fechada - $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ no *BCP*, predomínio no valor da curvatura λ_3 e da relação $2G(r) > |V(r)|$ - e ao mesmo tempo exibir um valor de densidade de carga no *BCP* intermediária em relação às ligações covalentes e ligações de hidrogênio. Este é um efeito do comportamento anômalo do átomo de flúor, devido sua alta eletronegatividade.

Sendo o flúor o átomo mais eletronegativo da tabela periódica, sua distribuição da $\rho(\mathbf{r})$ na bacia atômica deve ter uma forma peculiar em relação aos outros átomos. Os pares de elétrons solitários do F(5F) produzem um achatamento na distribuição esférica da sua bacia atômica. Sua elevada eletronegatividade provoca um pequeno cone na $\rho(\mathbf{r})$ na região interatômica próxima ao átomo C(5F), de tal maneira que a base desse cone fica próxima do deste átomo e seu eixo na direção da ligação C(5F)—F(5F).¹⁶ Este comportamento pode ter sido o responsável pelo cálculo teórico ter encontrado o valor positivo do Laplaciano e um

baixo valor da $\rho(\mathbf{r})$ no *BCP* da ligação C(5F)—F(5F).

Na próxima seção, serão apresentados os mapas do Laplaciano e do vetor campo gradiente. Por meio destes mapas será possível observar a deformação da *ECD* na região da ligação C(5F)—F(5F) apresentando uma polarização.

A Tabela 7 apresenta os dados da soma das distâncias, $[d_i + d_j]$, e do comprimento do caminho de ligação R_{ij} , referentes às ligações covalentes e extraídos da Tabela 6.

Nesta tabela estão presentes as maiores variações, entre a soma $[d_i + d_j]$ em relação ao R_{ij} , para as ligações covalentes obtidas da Tabela 6. Dentre estas variações, a ligação H(31I)—N(3I) apresentou maior diferença, tanto para os dados obtidos por cálculos teóricos, soma $[d_i + d_j]$ 0,01920 Å maior que R_{ij} , quanto para os experimentais, soma $[d_i + d_j]$ 1,06595 Å maior que R_{ij} .

Tabela 7 - Soma das distâncias de ligação, d_i e d_j , e comprimento do caminho de ligação, R_{ij} , de algumas ligações da unidade assimétrica do cocristal 5FC-INH.

Ligação	Origem dos dados	Soma $[d_i + d_j]$ (Å)	R_{ij} (Å)	Δ (Å)
C(7I)—O(1I)		1,2350	1,23460	0,00040
	1,2356	1,23876	0,00316
N(3I)—N(2I)		1,4110	1,41120	0,00020
	1,4075	1,40898	0,00148
H(31I)—N(3I)		1,0240	1,00480	0,01920
	2,0909	1,02495	1,06595
H(32I)—N(3I)		1,0230	1,00440	0,01860
	1,0235	1,02392	0,00042
H(41F)—N(4F)		1,0090	0,98854	0,02046
	1,0096	1,00964	0,00004
H(42F)—N(4F)		1,0090	0,98822	0,02078
	1,0100	1,01045	0,00045

Variação da soma $[d_i + d_j]$ (distância entre o *BCP* e o *NCP*) em relação ao comprimento do caminho de ligação R_{ij} . Valores teóricos (linhas azul-claras e círculos verdes) e experimentais (linhas brancas e círculos azuis).

Fonte: Elaborada pelo autor.

No anel piridina da INH, os valores do comprimento do caminho de ligação são praticamente iguais aos reportados na literatura, sendo que o valor onde surgiu uma pequena diferença foi o da ligação C(3I)—C(4I), com uma variação de $\Delta = 0,0098$ Å, desprezível quando se considera o erro.

3.3.4 MAPAS TOPOLÓGICOS DA $\rho(\mathbf{r})$ DO COCRISTAL 5FC-INH

As informações a respeito da topologia da densidade de carga eletrônica podem ser complementadas por meio de gráficos dos mapas das trajetórias do gradiente e dos mapas do Laplaciano da *ECD*, dos contornos das bacias atômicas e das trajetórias dos caminhos de

ligação da unidade assimétrica da molécula 5FC-INH.

Estes mapas e trajetórias são apresentados a seguir nas Figuras 14, sendo a coluna esquerda destas figuras referentes aos mapas das trajetórias do gradiente da *ECD* e a coluna direita referente aos mapas do Laplaciano da *ECD*.

Como as moléculas no cocrystal da 5FC-INH não apresentam uma conformação planar entre elas, os mapas foram apresentados representando a unidade assimétrica separada em três regiões, anel piridina da INH, hidrazida da INH, núcleo da hidrazina da INH e anel pirimidina e amina da 5-FC.

Estes mapas permitem observar o $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$, regiões internucleares com acúmulo da *ECD* como na ligação covalente N(2I)—N(3I), e o $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$, regiões internucleares com depleção da *ECD* como na ligação de hidrogênio N(3I)••H(4IF), conforme será visto a seguir.

Nas Figuras 14 a1), b1) e c1) são exibidos os mapas dos seguintes descritores: caminhos de ligação, representados por linhas pretas cheias que ligam os *NCP*'s (círculos brancos com símbolo de + ao centro); trajetórias do gradiente da *ECD*, representadas por linhas vermelhas cheias; contornos das bacias atômicas, representados por linhas pretas cheias interceptadas por *BCP*'s (pontos pretos), que delimitam as trajetórias do gradiente da *ECD*; trajetórias das ligações de hidrogênio intermoleculares, representadas por linhas azul-claras tracejadas.

Nas Figuras 14 a2), b2) e c2) são exibidos os mapas dos caminhos de ligação, sobrepostos ao mapa do Laplaciano da *ECD*, proporcionando com isto uma visualização do comportamento da *ECD* nas regiões dos pontos críticos. No entanto, não foram exibidos os mapas dos contornos das bacias atômicas com intuito de não poluir a imagem.

Sobrepor os caminhos de ligação e bacias atômicas com mapas do gradiente e, caminhos de ligação com Laplaciano, permitiu representar a topologia da 5FC-INH de maneira que possam ser vistos o anel piridina da INH, nas Figuras 14 a1) e a2), e o grupo hidrazida da INH, nas Figuras 14 b1) e b2).

Também foi possível verificar, nas Figuras 14 c1) e c2), a molécula completa da 5-FC com anel pirimidina, grupo amina e a formação do heterossínton, cuja configuração é dada pela notação $R_2^2(7)$ devido às interações intermoleculares N—H••N que estabilizam o cocrystal 5FC-INH na unidade assimétrica.^{44, 45}

Os mapas das trajetórias dos campos vetor gradiente, presentes nas Figuras 14 a1), b1) e c1), permitem observar um volume maior, representado pelos contornos das bacias atômicas, justamente para os átomos com maior quantidade de elétrons.

Figura 14 - Lado esquerdo: contornos das bacias atômicas, e trajetórias dos caminhos de ligação (linhas pretas cheias), trajetórias do gradiente da *ECD* (linhas vermelhas cheias). Lado direito: mapas de contorno do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ (linhas vermelhas cheias) e $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ (linhas violetas pontilhadas). Contornos feitos em escala logarítmica, $3 \times 2^N \text{ e}/\text{\AA}^5$, onde $N = 2, 4$ e 8×10^n , $n = -2, -1, 0, 1, 2$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível observar também nas Figuras 14 a1), b1) e c1) a convergência das linhas dos campos vetores gradientes nos *NCP*'s e *BCP*'s, caracterizando, respectivamente, as regiões onde a *ECD* é mais intensa e menos intensa. Estas linhas também são delimitadas pelos contornos das bacias atômicas, que como prevê a equação 5, são superfícies de fluxo zero das linhas dos campos vetores gradientes.

Nas regiões das ligações de hidrogênio é possível ver os contornos do Laplaciano positivo, indicando uma diminuição da densidade de carga entre as ligações H(2N1)•••N(3F) e H(41F)•••N(3I), presentes nas Figuras 14 b2) e c2). Na figura 14 c2) é possível inferir a deformação da bacia atômica, com uma polarização devido aos pares solitários de elétrons, do N(3I) aceitador na hidrazida da INH, e também a deformação da bacia atômica, com uma polarização, do N(3F) aceitador no anel pirimidina da 5-FC.

Os pares solitários de elétrons, do átomo O(1I) da carbonila na hidrazida da INH e do átomo O(2F) da carbonila no anel pirimidina da 5-FC, podem ser vistos nas Figuras 14 c1) e c2), produzindo um leve achatamento na distribuição esférica da *VSCC*.

As posições dos *BCP*'s, equidistantes nas ligações C—C e mais próximas da posição nuclear do carbono nas ligações N—C, devido a maior eletronegatividade do N, que estão presentes nos anéis piridina da INH e pirimidina da 5-FC, podem ser vistas na Figuras 14 a1), a2), c1) e c2). A redistribuição da *ECD* nestas regiões representam uma polarização entre estas ligações na direção do eixo internuclear.

Nas Figuras 14 a2) e c2) é exibido o comportamento da *ECD* com regiões de depleção da *ECD*, anéis piridina da INH e pirimidina da 5-FC, com um mínimo de densidade de carga em seu interior (representado por linhas violetas pontilhadas) e regiões de concentração da *ECD* (representada por linhas vermelhas cheias) regiões dos atratores nucleares.

O Laplaciano da densidade de carga eletrônica no *BCP* da ligação N(3I)—N(2I) deveria ter sido pouco negativo, com uma leve diminuição da *ECD*, dando os indícios de uma ligação fraca, como esperado nas ligações N—N. No entanto, os cálculos teóricos resultaram em valores mais negativos que os experimentais.

Comparados com valores reportados na literatura, o valor teórico calculado neste trabalho, está muito próximo dos valores tanto teóricos quanto experimentais.⁴⁵ Por meio dos mapas da Figura 14 b2) é possível inferir uma leve diminuição da densidade de carga, linhas vermelhas do Laplaciano, na região da ligação N(3I)—N(2I) em comparação com a ligação C(7I)—N(2I).

As bacias atômicas dos átomos N(3F) e N(1F) são expandidas, de tal maneira que a bacia do átomo C(2F) é comprimida, quando comparada com o átomo C(6F) do anel

pirimidina. Este comportamento pode ser observado na Figura 14 c1) onde a polarização das ligações envolvendo o N levam a uma expansão da *VSCC* ao longo do eixo internuclear.

O valor obtido pelo cálculo teórico do Laplaciano da densidade de carga na região da ligação C(5F)—F(5F) apresenta um comportamento de interação de camada fechada, com $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ indicando uma separação das duas regiões nucleares. Os contornos do mapa do Laplaciano representam a distribuição da $\rho(\mathbf{r})$, com Laplaciano positivo (indicado pelas linhas violetas pontilhadas), regiões de depleção da *ECD*, envolvendo o Laplaciano negativo (indicado por linhas vermelhas cheias), regiões de acúmulo da *ECD*, isolando as duas regiões nucleares, ilustradas nos mapas da Figura 14 c2).

Como visto na seção anterior, a elevada eletronegatividade do flúor leva à polarização na ligação C(5F)—F(5F), fazendo com que sejam encontradas características intermediárias de caráter eletrostática e covalentes nesta ligação anômala.⁴⁶

No caso da ligação C(2F)—O(2F) os valores do Laplaciano um pouco menos negativo e a *ECD* com valor elevado, revelam o caráter da dupla ligação nesta interação, com valores muito próximos dos reportados na literatura.¹⁶ Observando a Figura 14 c2), verifica-se que não ocorre descontinuidade no mapa das linhas de trajetória do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ na região sobre o eixo interatômico, o que implica uma variação contínua da densidade de carga. É possível verificar ainda nesta figura a posição dos máximos referentes aos pares solitários de elétrons do átomo O(2F) com uma pequena deformação da *VSCC*.^{16, 44}

Por meio das Figuras 14 a2) e c2) é possível observar que a deformação da *VSCC* nos átomos C, dos anéis piridina da INH e pirimidina da 5-FC, são mais intensas que dos átomos N dos mesmos anéis. Isto decorre do fato dos átomos N serem mais eletronegativos e com isso sofrerem uma menor deformação em sua bacia atômica.

O baixo valor da $\rho(\mathbf{r})$ no *BCP* da ligação C(4I)—C(7I), $\rho(\mathbf{r}) = 1,774 \text{ e}/\text{\AA}^3$, comparado com as outras ligações C—C dos anéis do cocrystal, variando entre 2,004 e 2,309 $\text{e}/\text{\AA}^3$, revela seu caráter de ligação simples. O baixo valor da $\rho(\mathbf{r})$ pode se um efeito da vizinhança com grupos mais eletronegativos presentes na molécula. Este efeito pode ser observado na Figuras 12 a1), a2), b1) e b2), onde ocorre uma diminuição da bacia atômica do átomo C(7I).¹⁵

4 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram realizados cálculos teóricos da densidade de carga eletrônica do cocrystal 5FC-INH. Estes resultados foram comparados com dados obtidos do experimento de difração de raios X em alta resolução, mostrando uma boa descrição da topologia da $\rho(\mathbf{r})$ deste cocrystal.

Por meio de uma comparação direta dos valores teóricos e experimentais da $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s, foi possível selecionar o nível de teoria adequado, B3LYP/6-311++G**, para reproduzir os dados experimentais. A escolha deste nível de teoria concorda com o reportado na literatura.¹⁴⁻¹⁶

Outro funcional, PBEXC, foi utilizado durante este processo de seleção, contudo, os valores da *ECD* foram completamente divergentes dos dados experimentais. Os outros conjuntos de funções de base não permitiram obter uma descrição adequada da $\rho(\mathbf{r})$ nos *BCP*'s, sendo que em algumas ligações não foi possível sequer obter o valor deste descritor.

A partir do nível de teoria escolhido, B3LYP/6-311++G**, foi realizado o cálculo da função de onda obtendo uma ótima convergência no ciclo *SCF* e no tempo de execução. Em seguida, foi realizado o cálculo da densidade de carga eletrônica e de suas propriedades.

Os descritores calculados mostraram, de maneira geral, uma boa concordância com os dados experimentais.

Foi possível descrever a região de formação do heterossínton, com valores dos descritores nas ligações de hidrogênio muito coerentes com os dados experimentais. Valores de alguns descritores já conhecidos e reportados na literatura, das ligações covalentes dos grupos funcionais tanto da INH quanto da 5-FC, também apresentaram ótima coerência ao serem comparados com os resultados dos cálculos teóricos.^{15, 16, 44, 45}

O comportamento da distribuição da densidade de carga eletrônica, representado por mapas do Laplaciano, linhas do campo de vetor gradiente, linhas de contorno das bacias atômicas e caminhos de ligação, permitiram uma visualização das regiões de concentração e depleção da *ECD*, de maneira que contribuíram para a compreensão do comportamento de algumas ligações, considerando a influência de sua vizinhança no empacotamento cristalino.

A ligação C(5F)—F(5F) mostrou um comportamento anômalo que ocorreu, provavelmente, pela maior eletronegatividade do átomo de Flúor e pelo fato desse tipo de ligação ser significativamente polarizada.⁴⁷ A ressonância presente no anel pirimidina da 5-FC, resultando na deslocalização dos elétrons π na distribuição da *ECD*, pode produzir uma estrutura onde a ligação C(5F)—F(5F) é iônica, assim como uma estrutura onde esta ligação é

covalente. Isto pode justificar a discrepância no sinal do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ obtido pelos cálculos teóricos, em relação ao sinal do $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ obtido dos dados experimentais e dos reportados na literatura.¹⁶

De maneira geral, as diferenças apresentadas entre os dados teóricos e experimentais, se deve, dentre outras coisas, aos cálculos realizados não levarem em conta a influência da temperatura e, conseqüentemente, as vibrações atômicas na distribuição de carga.

Um outro ponto a se considerar nestas variações entre os dados é que os experimentos de difração de raios X não permitem uma determinação adequada das posições dos átomos com baixa densidade de carga eletrônica, como é o caso do hidrogênio.

Como perspectivas de trabalhos futuros deverão ser utilizadas outras combinações de conjuntos de funções de base, principalmente para os átomos de flúor e oxigênio visando uma melhora na descrição da polarização, inclusão de otimizações geométricas, fatores de vibração térmica, cálculo de energias, ordem de ligação e forças de ligação, superfícies equipotenciais e outros parâmetros que ajudem a melhorar a descrição topológica. Também poderão ser realizados cálculos da molécula 5FC-INH em estado gasoso, para uma análise da influência do ambiente cristalino na configuração espacial desta molécula.

Do ponto de vista computacional, novos cálculos poderão ser realizados em computadores com maior capacidade de processamento, como uso de *clusters* com melhora no processo de paralelismo. Utilização de outros programas que realizem o mesmo tipo de cálculo, mas que possam oferecer melhor desempenho, também fazem parte destas perspectivas.

REFERÊNCIAS

- 1 GATTI, C.; MACCHI, P. **Modern charge-density analysis**. New York: Springer, 2012.
- 2 EWALD, P. P. **Fifty years of X-ray diffraction**. 1962. Disponível em: <<https://www.iucr.org/publ/50yearsofxraydiffraction>>. Acesso em: 22 fev. 2019.
- 3 COPPENS, P. Charge-density analysis at the turn of the century. **Acta Crystallographica A**, v. 54, n. 6, p. 779-788, 1998.
- 4 COPPENS, P. **X-ray charge densities and chemical bonding**. New York: Oxford University Press, 1997. (International union of crystallography).
- 5 SOUZA, M. S. et al. Mechanochemical synthesis of a multicomponent solid form: the case of 5-fluorocytosine isoniazid codrug. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 9, p. 5202–5209, 2018.
- 6 SOUZA, M. S. **Melhoramento da estabilidade física do pró-fármaco 5-Fluorocitosina via cocristalização**. 2018. 230 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.
- 7 KITTEL, C. **Introduction to solid state physics**. New York: John Wiley & Sons, 2004.
- 8 ZHANG C. et al. Redefining the term of Cocrystal and broadening its intention. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 3, p. 1471-1478, 2019.
- 9 DU, J. J. et al. Using electron density to predict synthon formation in a 4-hydroxybenzoic acid: 4,4'-bipyridine cocrystal. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 3, p. 1786-1798, 2018.
- 10 MANJULA, S. et al. Charge density and electrostatic potential of hepatitis C anti-viral agent andrographolide: an experimental and theoretical study. **Acta Crystallographica B**, v. 74, n. 6, p. 693-704, 2018.
- 11 BADER, R. F. W. **Quantum theory of atoms in molecules**, QTAIM. Oxford: Clarendon Press, 1994.
- 12 DEVI, R. N. et al. Charge density analysis of metformin chloride, a biguanide antihyperglycemic agent. **Acta Crystallographica B**, v. 73, n. 1, p. 10-22, 2017.
- 13 NICOLAÏ, B. Crystal and electron properties of carbamazepine–aspirin Co-crystal. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 2, p. 1308-1321, 2019.
- 14 MAŁECKA, M. Charge density distribution of 3-(1-aminoethylidene)-2-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-2λ5-benzo[e][1,2]oxaphosphinin-4-one. **Acta Crystallographica B**, v. 69, n. 6, p. 621-628, 2013.
- 15 RAJALAKSHMI, G. Topological analysis of electron density and the electrostatic properties of isoniazid: an experimental and theoretical study. **Acta Crystallographica B**, v. 70, n. 2, p. 331-341, 2014.

16 MURGICH, J., FRANCO, H. J., SAN-BLAS, G. Topology of charge density of flucytosine and related molecules and characteristics of their bond charge distributions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 33, p. 10106-10115, 2006.

17 ARPUTHARAJ, D. S. et al. Topological electron density analysis and electrostatic properties of aspirin: an experimental and theoretical study. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 9, p. 4357-4366, 2012.

18 MATTA, C. F.; BOYD, R. J. **The quantum theory of atoms in molecule: from solid state to DNA and drug design**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007.

19 CASTILLO, N.; MATTA, C. F.; BOYD, R. J. The first example of a cage critical point in a single ring: a novel twisted α -helical ring topology. **Chemical Physics Letters**, v. 409, n. 4-6, p. 265-269, 2005.

20 BADER, R. F. W. A bond path: a universal indicator of bonded interactions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 37, p. 7314-7323, 1998.

21 SABINO, J. R. **Densidade eletrônica por difração de raios-x à alta resolução e análise topológica com modelo multipolar em compostos monocristalinos de interesse biológico**. 2003. 133p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.

22 BASTOS, M. **Modelagem computacional de nanotubos de carbono como nanofiltros e nanosensores para controle ambiental: um estudo de primeiros princípios**. 2013. 114p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2013.

23 SANTOS, L. S. **Um estudo ab-initio de propriedades estruturais e mecânicas de nanofios de óxido de magnésio**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

24 CAPELLE, K. A bird's-eye view of density-functional theory. **Brazilian Journal of Physics**, v. 36, n. 4a, p. 1318-1343, 2006.

25 PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3685-3688, 1996.

26 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

27 CRAMER, C. J. Density functional theory. In: _____. **Essentials of computational chemistry: theories and models**. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2004. cap. 8, p. 249-264.

28 JENSEN, F. Density functional methods. In: _____. **Introduction to computational chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2007. cap. 6, p. 232-236.

29 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. 864-871, 1964.

- 30 BOYS, S. F. Electronic wave functions. I. a general method of calculation for the stationary states of any molecular system. **Proceedings of the Royal Society of London Series A: mathematical and physical sciences**, v. 200, n. 1063, p. 542-554, 1950.
- 31 HERRE, W. J.; DITCRFIELD, R.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XII. further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. **Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257-2261, 1972.
- 32 DOVESI, R. et al. **CRYSTAL14 user's manual**. Torino: University of Torino, 2016. Disponível em: <<http://www.crystal.unito.it/Manuals/crystal14.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- 33 CRYSTAL14. Disponível em: <<http://www.crystal.unito.it/how-to-get-a-copy.php>>. Acesso em: 10 jan. 2018.
- 34 DOVESI, R. et al. CRYSTAL14: a program for the ab initio investigation of crystalline solids. **International Journal of Quantum Chemistry**, p. 1287-1317, 2014.doi.org/10.1002/qua.24658.
- 35 EMSL - basis set exchange. 2016. Disponível em: <<https://bse.pnl.gov/bse/portal>>. Acesso em: 17 dez. 2018.
- 36 SCHUCHARDT, K. L. et al. Basis set exchange: a community database for computational sciences. **Journal of Chemical Information and Modelling**, v. 47, n. 3, p. 1045-1052, 2007, doi:10.1021/ci600510j.
- 37 FELLER, D. The role of databases in support of computational chemistry calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 1571-1586, 1996.
- 38 GATTI, C.; CASASSA, S. **TOPOND14 user's manual**. Milano: CNR-ISTM of Milano, 2013. Disponível em: <<http://www.crystal.unito.it/topond/topond.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- 39 CASASSA, S. et al. Electron density analysis of large (molecular and periodic) systems: a parallel implementation. **Journal of Computational Chemistry**, v. 36, n. 26, p. 1940-1946, 2015.
- 40 CRYSPLOT. 2018. Disponível em: <<http://crysplot.crystalsolutions.eu>>. Acesso em: 17 dez. 2018.
- 41 KOKALJ, A. XCrySDen—a new program for displaying crystalline structures and electron densities. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 17, n. 3-4, p. 176-179, 1999.
- 42 XCrySDen. 2015. Disponível em: <<http://www.xcrysden.org>>. Acesso em: 25 set. 2018.
- 43 ETTER, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 23, n. 4, p. 120-126, 1990.

44 HIBBS, D. E. et al. X–N Charge density analysis of the hydrogen bonding motif in 1-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)ethanone. **Organic Biomolecular Chemistry**, v.1, n. 7, p. 1191-1198, 2003.

45 RAJALAKSHMI, G. et al. Understanding the N–N bond cleavage and the electrostatic properties of isoniazid drug molecule via theoretical charge density study. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 966, n. 1-3, p. 259-264, 2011.

46 O'HAGAN, D. Understanding organofluorine chemistry: an introduction to the C–F bond. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 2, p. 308-319, 2008.

47 CHOPRA, D.; ROW, T. N. G. Role of organic fluorine in crystal engineering. **CrystEngComm**, v. 13, n. 7, p. 2175-2186, 2011. doi: 10.1039/c0ce00538j.

APÊNDICE A - ARQUITETURA COMPUTACIONAL E CONFIGURAÇÃO DOS PACOTES DE PROGRAMAS *CRYSTAL14* E *XCrySDen*

A.1 - CONFIGURAÇÃO DO SISTEMA OPERACIONAL E ARQUITETURA

O sistema operacional e a respectiva arquitetura do computador utilizado para os cálculos da função de onda com o pacote *CRYSTAL14*, na versão serial e paralela, foi o seguinte:

- Desktop

Sistema operacional OpenSuse Leap 42.3 64 bits - Processador AMD Ryzen 7 1700 com 16 núcleos de processadores, sendo 8 reais e 8 virtuais - Memória RAM de 32 GB - Disco rígido com tamanho de 1TB.

A.2 - PACOTE DE PROGRAMAS *CRYSTAL14*: INSTALAÇÃO E CONFIGURAÇÃO

O pacote de programas *CRYSTAL14* é obtido por meio de licença paga e sua instalação pode ser feita por meio de pacotes com opção de arquivos pré-compilados que são baixados da página do programa.¹⁸

A instalação é feita de maneira simples, bastando apenas configurar as variáveis de ambiente, criar os diretórios e incluir os arquivos binários, de acordo com as instruções do arquivo *readme*.

Para instalação do *script toplot* é necessário compilar o programa *p2dtopo.f* como executável *p2d*, mantendo-os no mesmo diretório que o *script toplot*. É aconselhável que se faça um *link* simbólico do *toplot* para que não seja necessário copiar os arquivos *.DAT* para o mesmo diretório do *toplot* quando se desejar gerar os gráficos.

A.2.1 - CÓDIGO SERIAL X PARALELO

Matrizes no espaço recíproco são distribuídas aos núcleos dos processadores sobre as representações irredutíveis do grupo do sistema. As matrizes são distribuídas sobre todos os pontos *k* da rede do método Pack-Monkhorst e, no caso deste trabalho, onde o grupo espacial é P-1, a simetria não é um diferencial no paralelismo.^{19, 21, 22} Contudo, a versão paralela do *crystal* foi muito eficiente em relação à serial, apesar de pouca simetria da 5FC-INH.

O número de núcleos computacionais que fazem com que o *crystal* trabalhe eficientemente não deve exceder o número total de representações para todos os pontos *k* na rede do método Pack-Monkhorst. Sendo 260 pontos *k* utilizados na rede para os 16 núcleos computacionais, então, o paralelismo deve melhorar o tempo de execução, conforme será visto nos resultados a seguir.^{19, 21, 22}

O desempenho avaliado neste trabalho considera apenas o tempo de execução, com uso de um processador (versão serial) em relação ao uso de 14 processadores (versão paralela), mantendo outras variáveis, como tamanho do problema e número de tarefas, constantes. Em todas as etapas o gerenciamento de memória, 32 GB, foi controlado pelo sistema operacional.

Para comparar o tempo de execução no cálculo da função de onda, entre as duas versões do programa, foram utilizados o nível de teoria em combinação com os conjuntos de funções base: B3LYP/STO-3G (círculo alaranjado), B3LYP/6-31++G** (círculo preto) e B3LYP/6-311++G** (círculo verde).

Os dados resultantes do tempo total de execução para cálculo da função de onda estão contidos na Tabela A1.

Tabela A1 - Tempo total de execução para cálculo da função de onda com diferentes níveis de teoria combinados com diferentes conjuntos de base.

Nível de teoria e conjunto de função base	Tempo total de cálculo (s)
● B3LYP/STO-3G	4.461,46
	16.094,27
● B3LYP/6-31++G**	16.469,93
	69.732,66
● B3LYP/6-311++G**	11.728,75
	41.508,18

Linhas azuis são referentes aos cálculos com a versão paralela utilizando 14 processadores e linhas brancas são referentes aos cálculos com versão serial do *CRYSTAL14*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A.3 - PACOTE DE PROGRAMAS *XCrySDen*: INSTALAÇÃO E CONFIGURAÇÃO -

XCrySDen é um software livre escrito por Anton Kokalj, seguindo um projeto de Mauro Causà, e faz parte da Licença Pública Geral GNU. É um programa de visualização de estrutura cristalina e molecular cujo objetivo é exibir isosuperfícies (3D) e superfícies de contorno (2D) que podem ser sobrepostas na estrutura cristalina. Segundo Kokalj o programa tem por objetivo ser de visualização geral de estado sólido.²⁶ Possui uma interface interativa e de fácil compreensão, permitindo escolher o melhor plano para representar o mapa da

densidade de carga, além de opções bem ilustradas.

A escolha do *XCrySDen* se deve ao fato do programa suportar arquivos da função de onda de sistemas periódicos gerados pelo *CRYSTAL14*. Também foi escolhido por ser gratuito, executável em sistemas *UNIX*, sem necessitar de nenhum hardware e software específicos e, por ter uma interface gráfica amigável.²⁶

O programa permite realizar pequenas animações da molécula girando e rotacionando no espaço, formatar as cores do plano de fundo e escolher tamanhos e tipos de fontes para rotular os átomos. Possui opções de seleção manual da região escolhida para plotar os mapas da densidade de carga.²⁶

A.3.1 - INSTALAÇÃO E CONFIGURAÇÃO

A instalação do *XCrySDen* é simples, sendo recomendável utilizar a versão *semishared* para que não haja problemas com alguma biblioteca. Ainda assim, é necessário verificar se as bibliotecas Tcl, Tk, OpenGL (ou Mesa), e FFTW, estão instaladas. Acessando a página do *XCrySDen* basta fazer o download e seguir as instruções do *readme* na própria página.²⁷

Para gerar mapas da densidade de carga e do potencial eletrostático e também isosuperfícies e animações, é necessário já estar com o *CRYSTAL14* instalado e configurado com todas as suas variáveis de ambiente, pois, o *XCrySDen* é uma interface que utiliza o *CRYSTAL14* fno cálculos das propriedades.

APÊNDICE B - CÁLCULO DA FUNÇÃO DE ONDA

Após instalação e configuração do pacote de programas CRYSTAL14, o cálculo da função de onda é realizado utilizando o *script crystal*.

B.1 - ARQUIVO DE ENTRADA PARA *SCRIPT CRYSTAL*

Para execução do *crystal* o *script runcrystal* recebeu como parâmetros de entrada: 1 - número de processadores utilizados no cálculo, 14; 2 - nome do arquivo referente ao cálculo da função de onda *5FC-INH.d12*; 3 - nome para o arquivo de saída (sem extensão). O item 3 é opcional, pois, caso nenhum nome seja passado, o *crystal* gera os arquivos com o mesmo nome do arquivo de entrada, no caso da função de onda, *5FC-INH.f9* e, no caso do arquivo padrão de saída, *5FC-INH.out*.

Para obtenção da função de onda é considerado o cálculo da energia em um único ponto utilizando a teoria do funcional da densidade *DFT* (do Inglês *Density Functional Theory*). O arquivo de entrada do *crystal* foi preenchido por meio de três blocos:

- O primeiro bloco possui informações do cristal obtidas dos dados de difração de raios X da 5FC-INH cuja dimensionalidade do sistema 3D é indicada pela palavra-chave *CRYSTAL*, grupo espacial P-1, sistema triclinico com parâmetros de cela: $a = 3.6833 \text{ \AA}$, $b = 9.6484 \text{ \AA}$, $c = 16.3512 \text{ \AA}$, $\alpha = 76.068^\circ$, $\beta = 88.936^\circ$, $\gamma = 81.425^\circ$, com 30 átomos não equivalentes na unidade assimétrica e todas as posições atômicas mantidas fixadas na cela unitária;
- O segundo bloco foi preenchido com os parâmetros das funções base 6-311++Gdp, 6-31++Gdp e STO-3G, todas obtidas do site do *EMSL (Basis Set Exchange)*,^{19, 23} sendo utilizado um conjunto de funções base por vez;
- O terceiro bloco contém o nível de teoria utilizado, *DFT* com o funcional híbrido B3LYP e também o PBEXC. O nível de precisão na avaliação das integrais de Coulomb e troca foram controlados por cinco parâmetros, a palavra-chave *ITOL*, sendo $ITOL1 = ITOL2 = ITOL3 = ITOL4 = 7$ e $ITOL5 = 14$. O fator de encolhimento ao longo do vetor da rede recíproca foi estipulado como sendo 8, tanto para gerar uma grade de pontos k, no método Pack-Monkhorst, quanto para determinar a amostragem de pontos k na rede Gilat, o que corresponde ao total de 260 pontos k na zona irreduzível de Brillouin em que a matriz Hamiltoniana foi diagonalizada.

Após obtenção da função de onda, as próximas etapas constituem do cálculo da densidade de carga e de suas propriedades, assim como dos descritores para análise de sua topologia, por meio do *script properties*.

B.2 - ARQUIVO DE ENTRADA PARA *SCRIPT PROPERTIES*

Para execução do *properties* o *script runprop14* recebeu como parâmetros de entrada: 1 - número de processadores utilizados no cálculo, 14; 2 - nome do arquivo referente ao tipo de cálculo que será realizado das propriedades da densidade de carga *5FC-INH_RHO.d3*; 3 - nome do arquivo referente à função de onda gerado pelo *crystal*, *5FC-INH.f9*. O arquivo de saída tem o mesmo padrão de nome do arquivo de entrada, *5FC-INH_RHO.outp*.

O primeiro cálculo realizado permitiu gerar o mapa da densidade de carga eletrônica e foi obtido inserindo a palavra-chave *ECHG* no arquivo de entrada do *properties*. Este arquivo contém a seguinte sequência de variáveis:

- *IDER*, é a ordem das derivadas e foi inicializada com valor 0 de maneira que apenas a densidade de carga eletrônica fosse calculada nos nós de uma rede bidimensional em um domínio com forma de paralelogramo, definido pelos segmentos *AB* e *BC*. A saída é escrita no arquivo formatado com extensão *.25*;
- *NPY* = 65, é o número de pontos ao longo do segmento *B-A*;
- *ATOM*, escolha da posição dos átomos *A*, *B* e *C* como pontos e os índices da cela como localização destes pontos. Os átomos devem ser escolhidos visando o plano que vai apresentar o mapa da densidade de carga;
- *IA* e *h,k,l*, rótulo do átomo *A* e índices da cela à qual pertence. De maneira análoga para *B* e *C*;
- *RETANGU*, define uma nova janela retangular, agora para projetar o mapa (formato do papel A4 é o padrão);
- *MARGINS*, margens da janela em relação ao papel, todas com 0.5 Å;
- *PRINT* faz a impressão dos valores na rede no arquivo;
- *END*, finaliza o arquivo.

A imagem gerada como saída deste cálculo, extensão *.ps*, é escrita pelo pacote gráfico *Crgra2006*. Uma outra maneira de visualizar o mapa da densidade de carga, de maneira

rápida e com melhor qualidade da imagem, é por meio do arquivo de extensão .25, também gerado como saída deste cálculo. O arquivo deve ser carregado na página do *CRYSPLIT*²⁵, com algumas opções de cores e utilização de mapa térmico.

Uma opção mais dinâmica na escolha do mapa da densidade de carga foi feita por meio do programa *XCrySDen*²⁶, que além de muito intuitivo, permite gerar imagens coloridas e estilizadas a partir do arquivo da função de onda.

B.3 - *PROPERTIES* E USO DO *TOPOND*

Para calcular os pontos críticos foram feitas as seguintes escolhas dos valores de variáveis na construção do arquivo de entrada do *properties*, baseadas nas tabelas 2.1 e 2.1.2 contidas no manual do *TOPOND14*²¹:

- *IAUTO* = -1, faz uma busca automatizada e em cadeia de todos os pontos críticos, levando em conta suas distinções, considera a região de busca como união de regiões do espaço obtidas do agrupamento de aglomerados moleculares centrados em cada um dos átomos não equivalentes;
- *IEXT* = 2, propriedades dependendo da densidade de carga e suas derivadas, propriedades da densidade de energia cinética, densidade virial, função de localização eletrônica, dependendo de elementos fora da diagonal da matriz de densidade de primeira ordem, são avaliados em cada ponto crítico;
- *ICRIT* = 0, todos os pontos críticos são buscados;
- *IBPAT* = 1, comprimentos e terminais dos caminhos de ligação são avaliados para cada ponto crítico de ligação exclusivo, esta avaliação aumenta de 1 a 2 ordens de magnitude o tempo de busca de cada ponto crítico;
- *IPRINT* = 0, impressão (saída do arquivo formatado) padrão;
- *NSTEP* = 20, número máximo de passos utilizados no algoritmo *EF* durante a busca dos pontos críticos de ligação;
- *NNB* = 6, número de vizinhos buscados ao redor de cada ponto crítico avaliado;
- *RMAX* = 6.0, raio máximo do aglomerado dado em Ângstrom. Cada aglomerado inclui todos os átomos como esferas de raio máximo, *RMAX*, centradas ao redor do número de átomos não equivalentes. Isto pode reduzir o tamanho de *NNB*;
- *TH* = 5.0, busca de ponto crítico é realizada entre todos os pares de átomos únicos cuja

distância intermolecular é inferior a TH , dado em Ångstrom.

- *END*, finaliza o arquivo.

A obtenção dos mapas de projeção de densidade de carga, do gradiente e Laplaciano da densidade de carga, bem como das trajetórias do gradiente da densidade de carga, pontos críticos e caminhos de ligação, também é realizada pelo *script topond*. Construiu-se o arquivo de acordo com o manual do *TOPOND14*.²¹ As variáveis são inseridas na sequência em que aparecem seguindo os passos abaixo:

- *PL2D* é palavra-chave inserida logo após *TOPO*, ela é responsável pela projeção dos cálculos em um plano. Neste trabalho foram escolhidos 4 planos (um arquivo por vez), sendo que cada um é representado por 3 átomos, *A*, *B* e *C*, e os respectivos índices da cela à qual pertencem (*hkl*), devendo serem escritos logo abaixo de *PL2D*, com os átomos indicados por seu rótulo e os índices separados por vírgula. O primeiro plano é representado pelos átomos *ABC* e índices *hkl*, e assim sucessivamente. O programa fornece a opção de escolha por coordenadas espaciais em Å para três pontos, mas, por conveniência, foram escolhidos os átomos como referência;
- *ISHFT* é a variável relacionada com a escolha da origem do sistema de coordenadas do plano onde será projetado o cálculo. O valor *ISHFT* = 3 foi escolhido para que a origem da plotagem fosse ao longo do eixo das abcissas, determinado pelos átomos *A* e *B*;
- *VMOD* é a variável que determina a posição atual sobre o eixo em que *ISHFT* vai começar. A combinação *ISHFT* = 3 e um valor de *VMOD* é a sugerida e também a mais prática - se *VMOD* = 0 então a origem é sobre o átomo *A*, se *VMOD* = 1 a origem é sobre o átomo *B*, se *VMOD* = 0.5 (valor escolhido) a origem é no ponto médio de *AB*. Assim, o valor de *VMOD* seleciona um ponto no segmento entre *A* e *B*;
- *NSTA* = 36, é o número de vizinhos que o programa vai buscar ao redor de cada átomo *A*, *B* e *C*, ou seja, formar um *cluster* considerando *RMAX* como sendo o valor máximo do raio do *cluster*. Com isso, seleciona os átomos que estão no plano marcando-os com (*) e projetando os que não estão no plano marcando-os com (+). Também é utilizada para determinar os pares de átomos na avaliação do grafo molecular e o número de núcleos para traçar as trajetórias de declive do gradiente, os caminhos do gradiente;
- *ICONT* se é zero, verifica se a escolha dos átomos *A*, *B* e *C* para o plano foram feitas

de maneira correta, se é 1 não verifica e executa normalmente. Esta última opção foi a escolhida;

- Com a escolha de $ICONT = 1$, deve ser fornecida uma grade, representada por (XY) em duas linhas do arquivo, delimitando o plano onde serão plotadas as informações. A primeira linha tem o valor inicial $XMI = -8.0$, o valor final $XMA = 8.0$ e $XIN = 0.08$ é o intervalo da grade ao longo de X . A segunda linha possui os mesmos parâmetros, mas agora para Y ;
- IFU habilita o tipo de cálculo que deve ser realizado. As opções devem ser ativadas por meio da variável $IFU(M)$, $M = 1, \dots, 12$, representando 12 funções escalares. Se $IFU(M) = 0$, então M -ésima função escalar não estará ativada, logo, não será calculada. Se $IFU(M) = 1$, então M -ésima função escalar estará ativada, logo, será calculada e seu valor será salvo no arquivo correspondente ao valor de M contido na tabela 5.1 do manual do *TOPOND*. De uma maneira prática, M representa a posição que habilita uma respectiva função, separadas por vírgula umas das outras. As opções escolhidas foram $M = 1$ para mapas do Laplaciano e do gradiente, trajetórias dos caminhos de ligação, densidade de carga e contorno das bacias atômicas;
- A linha seguinte é reservada para um título com nome da estrutura analisada;
- $SCALE$ é responsável pela escala $\text{\AA}/\text{cm}$ ou a_0/cm , de acordo com a escolha feita no cálculo da função de onda. Neste trabalho a escolha de escala foi de $0.55 \text{ \AA}/\text{cm}$;
- Se for habilitada em IFU , M igual 10, 11 ou 12, então, devem ser utilizadas as variáveis $TOLER$, TRI e $IPLANE$. $TOLER = 2$ analisa se um átomo no plano XY é considerado como origem das trajetórias de declive do gradiente ou término da linha de interação atômica. Para que isso ocorra, sua distância à borda do plano deve ser menor que $TOLER$, e o módulo de sua projeção do eixo Z ao plano, menor que TRI . TRI é responsável por traçar o segmento de trajetória do gradiente e foi inicializada com 0.6. $IPLANE$ foi inicializada com 1, forçando o ponto de partida de cada trajetória do gradiente a ser projetado no plano XY ;
- Se, pelo menos, uma dessas funções escalares for habilitada em IFU , M igual 11 ou 12, então, devem ser utilizadas as variáveis THR , valor máximo da distância entre pares de átomos ligados levada em conta durante o traçado automatizado do grafo molecular, inicializada com 2.2, e $IL(K)$, $K = 1, 2, 3$, responsável por traçar as trajetórias do gradiente que se originam nos $BCPs$ e têm como direção inicial o K -ésimo autovetor da matriz Hessiana no BCP . Foi inicializado com 1 para os três K 's. O K -ésimo autovetor está associado ao K -ésimo autovalor λ_K ($\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$).

- Se, pelo menos, uma dessas funções escalares for habilitada em *IFU*, *M* igual 10 ou 12, então, devem ser utilizadas as variáveis *NPATH*, número das trajetórias de declive do gradiente se originando em cada *BGP*, inicializada em 36 (um valor sugerido para que fique bem visível), e *NEXT* inicializada em 0 para que apenas os atratores nucleares sejam considerados como origem das trajetórias de declive do gradiente. Um valor diferente de 0 faz com que atratores não nucleares também sejam considerados;
- *END*, finaliza o arquivo.

APÊNDICE C - MODELOS DE THOMAS-FERMI E DE HARTREE-FOCK

Dois modelos propostos inicialmente para resolver a equação de Schrödinger de um sistema eletrônico de muitos corpos são apresentados de maneira sucinta. Um modelo é o semiclássico desenvolvido por Llewellyn Thomas e Enrico Fermi, conhecido por modelo de Thomas-Fermi. O outro, modelo de Hartree-Fock, assume uma solução exata da função de onda de um sistema de N elétrons, aproximando esta função por um único determinante de Slater. Este método gera, por meio do princípio variacional, um sistema de N equações acopladas cuja solução de uma delas produz a função de onda de Hartree-Fock e a energia do sistema, e é conhecido como método autoconsistente SCF.

C.1 - MODELO DE THOMAS-FERMI

Thomas e Fermi utilizaram um modelo semiclássico, com distribuição de Fermi-Dirac de um gás de elétrons livres não interagentes, para escrever a energia total como um funcional da densidade de carga eletrônica, $E[\rho]$, com as seguintes hipóteses: desprezam-se as correções relativísticas; considera-se a existência de um campo efetivo no átomo dado por um potencial externo V , que depende somente da distância r dos núcleos e da sua carga, sendo $V \rightarrow 0$ quando $r \rightarrow \infty$ e $Vr \rightarrow Ze$ (carga nuclear) quando $r \rightarrow 0$; possui distribuição espacial uniforme dos elétrons na densidade de carga; o potencial V é determinado pela carga nuclear e sua distribuição eletrônica.

O funcional de energia de Thomas-Fermi, é descrito da seguinte maneira:

$$E_{TF}[\rho] = C_F \int \rho(\vec{r})^{5/3} d\vec{r} + \int \rho(\vec{r}) V(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \quad (C1)$$

sendo $C_F = 3/10(3\pi^2)^{2/3}$.

Na equação C1, o primeiro termo da direita corresponde à energia cinética, o segundo ao potencial externo e o terceiro ao potencial Coulombiano de repulsão entre os elétrons.

Este modelo não apresentou um progresso significativo e falhou na reprodução da estrutura quântica das camadas dos átomos, não conseguindo fazer uma predição das ligações atômicas, pois, não incluiu o termo de correlação e troca e cálculos variacionais, mas é considerado o precursor da moderna *DFT*.

C.2 - MODELO DE HARTREE-FOCK

O modelo de Hartree-Fock (*HF*) é uma outra maneira de se obter a função de onda que seja solução da equação de Schrödinger, independente do tempo e não relativística, sujeita à aproximação de Born-Oppenheimer.

Diferentemente da *DFT*, que utiliza aproximações para os funcionais de correlação e de troca, o modelo utilizado por Hartree-Fock inclui o efeito de troca exato, contudo, não faz referência ao efeito de correlação. A função de onda de N elétrons pode ser aproximada por um único determinante de Slater (elétrons são férmions), para N orbitais de spin.

Tendo o elétron duas orientações de spin, sua função de onda deve conter 4 coordenadas, sendo 3 das posições e uma do spin. No modelo de Hartree-Fock a função de onda de N elétrons é escrita a partir de N funções de onda de um elétron cada. Sendo esta função de onda anti-simetrizada, devido ao princípio de exclusão de Pauli, seu sinal deve trocar com a mudança das posições de dois elétrons, que é escrita de maneira generalizada na equação C2.

$$\psi_1(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = -\psi_1(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (\text{C2})$$

A representação da função de onda com esta propriedade é escrita como um determinante de Slater, equação C3.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det \begin{bmatrix} \psi_1(\mathbf{x}_1) & \psi_2(\mathbf{x}_1) & \dots & \psi_N(\mathbf{x}_1) \\ \psi_1(\mathbf{x}_2) & \psi_2(\mathbf{x}_2) & \dots & \psi_N(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(\mathbf{x}_N) & \psi_2(\mathbf{x}_N) & \dots & \psi_N(\mathbf{x}_N) \end{bmatrix} \quad (\text{C3})$$

A partir desta função de onda a energia total do sistema é obtida por meio do hamiltoniano eletrônico, equação C4.

$$E = \langle \Psi | \Psi \rangle \quad (\text{C4})$$

O estado fundamental do sistema é descrito pelo conjunto das funções $\psi_i(\mathbf{x})$ que minimizam a energia E da equação C3. De maneira análoga ao que foi feito no modelo de Hohenberg-Kohn, utiliza-se do princípio variacional com o método dos multiplicadores de Lagrange.

A repulsão elétron-elétron envolve as coordenadas de dois elétrons distintos, logo, os termos do hamiltoniano são reescritos como soma de operadores de um elétron para sistemas de camada fechada (dois elétrons em cada orbital). Escreve-se então a equação:

$$\hat{F} \phi_i = E_i \phi_i \quad (\text{C5})$$

onde $\hat{F}$ é o operador de Fock para um elétron gerado pelos orbitais ϕ_i .

Este operador é escrito da seguinte maneira:

$$\hat{F}[\phi_i] = \hat{H} + \sum_j^{N/2} [2\hat{J}_j - \hat{K}_j] \quad (C6)$$

A soma em j é feita sobre os orbitais ocupados do sistema e os operadores $\hat{H}$, $\hat{J}$ e $\hat{K}$ que são escritos a seguir:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\alpha}|} \quad (C7)$$

este é o núcleo do hamiltoniano.

$\hat{J}$ é o operador de Coulomb que define a repulsão elétron-elétron e $\hat{K}$ é o operador de troca, que define a energia de troca entre dois elétrons devido à anti-simetrização da função de onda de todos os N elétrons, sendo obtido por meio do determinante de Slater.

Com isto, encontrar a função de onda de um elétron por este modelo, significa resolver cada equação de auto função, equação C5. Como o operador $\hat{F}$ depende da função de onda, deve ser adotado um procedimento autoconsistente.

APÊNDICE D - FUNCIONAL B3LYP

O funcional híbrido B3LYP é um funcional que foi originalmente desenvolvido para melhorar a descrição do estado fundamental energético de pequenas moléculas. Foi considerado ser significativamente mais confiável que o *LDA* e que o *GGA* em cálculos de geometria e frequências vibracionais. Este funcional tem surgido como um bom compromisso entre custo computacional, precisão dos resultados e descrição do sistema.

Este funcional mistura a abordagem não local do *HF* com o funcional de energia *GGA*. Lee-Yang-Parr descrevem o funcional de energia de correlação e troca da seguinte forma:

$$E_{xc} = (1 - A)(E_x^{LDA} + B E_x^{Becke}) + A E_x^{HF} + (1 - C) E_x^{VWN} + C E_x^{LYP} \quad (D1)$$

onde o funcional da densidade local de Vosko, Wilk e Nussair é usado para E_x^{LDA} e E_x^{VWN} . O funcional E_x^{HF} é o funcional exato não local de energia de troca. E_x^{Becke} e E_x^{LYP} são as correções do gradiente de Lee-Yang-Parr para as energias de troca e correlação. Os coeficientes do peso para a energia de correlação do gradiente-correlacionado, a energia de troca local e os termos exatos de troca de *HF*, são determinados por um ajuste linear de mínimos quadrados das propriedades termoquímicas de alguns átomos e moléculas para os experimentos. Os parâmetros *A* (porcentagem de troca de Fock), *B* (peso de troca da parte não local) e *C* (peso da correlação não local) são otimizados.

MATERIAIS SUPLEMENTARES

Tabela completa de todas as interações da unidade assimétrica da molécula 5FC-INH.

Tabela M1 - Valores dos descritores topológicos da *ECD* do cocristal 5FC-INH e calculados nos *BCP*'s de todas as ligações. Funcionais: B3LYP (linhas azul-claras) e PBEXC (linhas amarela-claras); Experimentais: obtidos por difração de raios X (linhas brancas com círculo azul). Funções de base: STO-3G (círculo alaranjado); 6-31++G** (círculo preto); 6-311++G** (círculo verde).

Ligação	Função base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2\rho_{BCP}(r)$ (eÅ ⁻⁵)	$\rho_{BCP}(r)$ (eÅ ⁻³)	λ_1 (eÅ ⁻⁵)	λ_2 (eÅ ⁻⁵)	λ_3 (eÅ ⁻⁵)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(5F)—F(5F)	●	0,445	0,908	1,3524	6,166	1,667	-10,61	-9,84	26,61	0,08	0,4037	-0,7435
	●	0,451	0,901	1,3524	5,577	1,666	-10,69	-9,88	26,15	0,08	0,3773	-0,6967
	●	0,450	0,902	1,3526	-1,175	1,64	-19,53	-8,47	26,82	1,31	0,3302	-0,6726
	●	0,449	0,903	1,3524	1,242	6,012	-10,46	-9,79	24,68	0,07	0,3906	-0,7352
	●	0,455	0,897	1,3524	1,120	6,007	-10,60	-9,88	24,48	0,07	0,3653	-0,6891
	●	0,450	0,903	1,3524	1,121	6,031	-10,52	-9,97	24,49	0,06	0,3881	-0,7347
	●	0,4371	0,915	1,35238	-11,528 (184)	1,782 (32)	-16,66	-13,33	18,47	0,25	—	—
C(7I)—O(1I)	●	0,407	0,828	1,2346	1,735	2,631	-23,90	-22,70	48,33	0,05	0,674	-1,3301
	●	0,424	0,811	1,2346	-7,917	2,638	-23,49	-22,51	38,08	0,04	0,562	-1,2061
	●	0,559	0,676	1,2348	-20,776	2,781	-20,91	-18,90	19,03	0,11	0,3434	-0,9022
	●	0,408	0,826	1,2346	0,812	9,314	-22,97	-21,67	47,55	0,06	0,6754	-1,3207
	●	0,425	0,81	1,2346	-1,860	9,341	-22,67	-21,58	37,61	0,05	0,5647	-1,1982
	●	0,586	0,648	1,2347	-5,526	9,741	-20,76	-19,66	20,68	0,06	0,2624	-0,7296
	●	0,4280	0,8076	1,23876	-31,804 (610)	2,700 (94)	-29,19	-24,81	22,19	0,18	—	—
C(7I)—N(2I)	●	0,461	0,88	1,3417	-22,488	2,283	-18,55	-16,16	12,22	0,15	0,3276	-0,8884
	●	0,495	0,846	1,3417	-22,839	2,254	-18,08	-15,60	10,84	0,16	0,2396	-0,7162
	●	0,574	0,769	1,3443	-26,051	2,477	-22,67	-21,43	18,05	0,06	0,2291	-0,7284
	●	0,466	0,876	1,3417	-6,058	8,062	-17,79	-15,25	11,41	0,17	0,3216	-0,8677
	●	0,499	0,842	1,3417	-6,049	7,963	-17,44	-14,86	10,70	0,17	0,2396	-0,7032
	●	0,471	0,871	1,3417	-6,781	8,13	-19,37	-15,19	10,34	0,28	0,2993	-0,8497
	●	0,4379	0,903	1,34101	-26,329 (429)	2,227 (62)	-22,24	-18,35	14,27	0,21	—	—
C(4I)—C(7I)	●	0,733	0,766	1,4987	-16,417	1,805	-13,13	-12,15	8,86	0,08	0,0599	-0,2901
	●	0,735	0,764	1,4987	-15,910	1,774	-12,96	-11,94	8,99	0,09	0,0593	-0,2837
	●	0,718	0,781	1,4993	-16,468	1,822	-13,84	-12,55	9,92	0,10	0,0727	-0,3161
	●	0,737	0,762	1,4987	-4,244	6,316	-12,53	-11,57	8,95	0,08	0,0632	-0,2836
	●	0,738	0,76	1,4987	-4,131	6,216	-12,44	-11,43	9,11	0,09	0,0628	-0,2786
	●	0,721	0,778	1,4986	-4,372	6,327	-12,79	-11,47	8,65	0,12	0,0612	-0,2843
	●	0,7153	0,781	1,49668	-16,821 (72)	1,828 (25)	-13,40	-11,13	7,70	0,20	—	—
C(2F)—O(2F)	●	0,413	0,835	1,2475	-3,699	2,593	-24,20	-21,67	42,18	0,12	0,6141	-1,2666
	●	0,431	0,816	1,2475	-12,025	2,596	-23,56	-21,52	33,06	0,09	0,5043	-1,1334
	●	0,616	0,632	1,2476	-7,427	2,666	-26,24	-20,67	39,49	0,27	0,3148	-0,7067
	●	0,414	0,834	1,2475	-0,618	9,171	-23,24	-20,58	41,60	0,13	0,6175	-1,2579
	●	0,432	0,816	1,2475	-2,923	9,183	-22,72	-20,54	32,81	0,11	0,5094	-1,1271
	●	0,599	0,649	1,2478	-5,116	9,507	-20,48	-18,94	21,16	0,08	0,2466	-0,6826
	●	0,4174	0,83	1,24773	-17,354 (268)	2,500 (41)	-26,14	-21,00	29,78	0,24	—	—
C(2F)—N(1F)	●	0,490	0,892	1,3817	-23,915	2,117	-16,62	-14,78	7,49	0,12	0,2391	-0,7263
	●	0,522	0,86	1,3817	-21,679	2,084	-16,15	-14,33	8,80	0,13	0,1843	-0,5935
	●	0,587	0,795	1,3829	-22,589	1,99	-19,73	-16,43	13,56	0,20	0,1321	-0,4985
	●	0,498	0,884	1,3817	-6,415	7,48	-16,01	-14,02	7,12	0,14	0,2314	-0,7005
	●	0,528	0,854	1,3817	-5,719	7,368	-15,61	-13,70	8,89	0,14	0,1843	-0,5804
	●	0,506	0,875	1,3817	-7,024	7,565	-17,46	-14,08	6,46	0,24	0,2092	-0,6787
	●	0,4382	0,9427	1,38143	-19,057 (213)	2,030 (36)	-17,57	-15,56	14,075	0,13	—	—

continua

continuação

Ligação	Função base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	$\rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ ($\text{e}\text{\AA}^{-3}$)	λ_1 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	λ_2 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	λ_3 ($\text{e}\text{\AA}^{-5}$)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(2F)—N(3F)	●	0,514	0,845	1,3591	-29,396	2,289	-18,62	-16,16	5,38	0,15	0,2065	-0,7179
	●	0,522	0,835	1,3612	-28,487	2,128	-21,97	-18,84	12,32	0,17	0,1901	-0,6757
	●	0,542	0,817	1,3590	-24,889	2,249	-18,01	-15,80	8,93	0,14	0,1721	-0,6025
	●	0,516	0,842	1,3589	-7,690	8,056	-17,84	-15,36	5,73	0,16	0,2099	-0,7046
	●	0,529	0,829	1,3587	-7,960	8,114	-18,93	-15,24	5,74	0,24	0,1893	-0,6736
	●	0,543	0,816	1,3588	-6,523	7,923	-17,32	-15,11	9,14	0,15	0,1774	-0,5965
	●	0,542	0,8176	1,36017	-31,469 (147)	2,249 (33)	-18,97	-16,08	3,58	0,18	—	—
H(1F)—N(1F)	●	0,222	0,807	0,99778	-41,782	2,172	-32,79	-31,76	22,77	0,03	0,0483	-0,5301
	●	0,242	0,788	1,0109	-31,003	1,588	-29,25	-24,58	22,83	0,19	0,1317	-0,5850
	●	0,244	0,786	1,0088	-41,987	2,147	-30,96	-29,84	18,81	0,04	0,0473	-0,5302
	●	0,226	0,804	0,99892	-11,488	7,729	-32,12	-31,15	22,24	0,03	0,0514	-0,5283
	●	0,224	0,806	0,99737	-11,685	7,704	-32,37	-31,46	22,1	0,03	0,043	-0,5189
	●	0,247	0,782	1,0094	-11,342	7,632	-30,43	-29,36	19,29	0,04	0,0503	-0,5207
	●	0,2288	0,8006	1,02942	-22,976 (291)	1,922 (46)	-25,72	-24,2	26,94	0,06	—	—
C(6F)—N(1F)	●	0,472	0,888	1,3604	-21,290	2,166	-16,05	-14,81	9,57	0,08	0,2943	-0,8095
	●	0,528	0,833	1,3616	-31,533	2,049	-22,43	-17,42	8,32	0,29	0,1365	-0,6002
	●	0,503	0,857	1,3604	-20,917	2,136	-15,78	-14,43	9,29	0,09	0,2209	-0,6588
	●	0,477	0,883	1,3604	-5,760	7,653	-15,44	-14,04	8,91	0,10	0,2874	-0,7883
	●	0,474	0,886	1,3604	-5,538	7,635	-15,33	-14,03	9,59	0,09	0,2968	-0,7987
	●	0,507	0,853	1,3604	-5,578	7,554	-15,26	-13,78	9,13	0,11	0,2197	-0,6461
	●	0,4421	0,9184	1,36186	-21,012 (207)	2,084 (38)	-18,69	-15,21	12,88	0,23	—	—
C(2I)—N(1I)	●	0,455	0,878	1,3333	-20,750	2,324	-17,92	-16,22	13,40	0,10	0,3619	-0,9390
	●	0,506	0,828	1,3356	-32,736	2,376	-25,63	-19,69	12,59	0,30	0,2615	-0,8627
	●	0,489	0,844	1,3331	-22,478	2,300	-17,60	-15,90	11,03	0,11	0,2629	-0,7590
	●	0,460	0,873	1,3332	-5,810	8,227	-17,21	-15,66	12,12	0,10	0,3496	-0,9143
	●	0,459	0,873	1,3332	-5,760	8,226	-17,21	-15,67	12,31	0,10	0,3516	-0,9166
	●	0,493	0,839	1,333	-6,122	8,147	-17,03	-15,44	10,61	0,10	0,2572	-0,7412
	●	0,4421	0,8909	1,33439	-25,315 (262)	2,251 (50)	-21,30	-15,89	11,87	0,34	—	—
C(6I)—N(1I)	●	0,462	0,878	1,3409	-22,062	2,295	-17,55	-15,86	11,34	0,11	0,3351	-0,8991
	●	0,528	0,813	1,3427	-28,099	2,396	-20,64	-18,21	10,75	0,13	0,2522	-0,7959
	●	0,497	0,844	1,3408	-22,796	2,27	-17,25	-15,60	10,05	0,11	0,2438	-0,7241
	●	0,468	0,872	1,3408	-6,163	8,126	-16,87	-15,32	10,18	0,10	0,3222	-0,8727
	●	0,466	0,874	1,3408	-6,047	8,116	-16,81	-15,36	10,57	0,09	0,3266	-0,8773
	●	0,502	0,838	1,3407	-6,192	8,04	-16,71	-15,16	9,75	0,10	0,2386	-0,7065
	●	0,4306	0,9122	1,34361	-21,624 (311)	2,256 (58)	-20,93	-17,59	16,9	0,19	—	—
H(2NI)—N(2I)	●	0,230	0,797	0,99503	-42,932	2,22	-32,78	-31,28	21,12	0,05	0,0455	-0,5364
	●	0,191	0,836	0,99646	-40,276	2,013	-40,28	-36,68	36,68	0,10	0,1216	-0,6609
	●	0,253	0,774	1,0059	-41,014	2,191	-31,04	-29,47	19,49	0,05	0,0459	-0,5173
	●	0,232	0,795	0,99568	-11,841	7,886	-32,31	-30,88	20,9	0,05	0,0477	-0,5340
	●	0,231	0,796	0,99566	-11,917	7,898	-32,56	-31,22	21,22	0,04	0,0466	-0,5346
	●	0,255	0,772	1,0063	-11,195	7,783	-30,65	-29,16	19,83	0,05	0,0481	-0,5109
	●	0,239	0,789	1,02833	-25,292 (296)	1,983 (46)	-26,51	-24,69	25,91	0,07	—	—
N(3I)—N(2I)	●	0,689	0,722	1,4112	-13,957	2,152	-16,39	-16,09	18,52	0,02	0,1484	-0,4417
	●	0,694	0,717	1,414	-12,671	2,259	-18,89	-17,42	23,64	0,08	0,187	-0,5053
	●	0,690	0,721	1,4112	-12,510	2,128	-16,66	-16,51	20,66	0,01	0,1399	-0,4096
	●	0,691	0,72	1,4112	-3,668	7,635	-16,09	-15,81	18,80	0,02	0,1519	-0,4396
	●	0,684	0,727	1,4112	-3,676	7,638	-16,21	-15,76	18,84	0,03	0,1527	-0,4416
	●	0,692	0,719	1,4112	-3,256	7,548	-16,34	-16,21	20,92	0,01	0,1434	-0,4074
	●	0,6682	0,7393	1,40898	-5,902 (59)	1,995 (21)	-14,69	-13,89	22,68	0,06	—	—

continua

continuação

Ligação	Função base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻⁵)	$\rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻³)	λ_1 (eÅ ⁻⁵)	λ_2 (eÅ ⁻⁵)	λ_3 (eÅ ⁻⁵)	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(4F)—N(3F)	●	0,496	0,843	1,3399	-29,574	2,355	-18,55	-16,73	5,71	0,11	0,2434	-0,7935
	●	0,510	0,829	1,3431	-29,169	2,224	-23,65	-17,92	12,4	0,32	0,2347	-0,7720
	●	0,528	0,811	1,3398	-25,795	2,319	-18,18	-16,38	8,76	0,11	0,1931	-0,6537
	●	0,498	0,841	1,3397	-7,761	8,289	-17,77	-15,92	5,97	0,12	0,2464	-0,7804
	●	0,493	0,847	1,3398	-7,669	8,274	-17,73	-16,08	6,42	0,10	0,2553	-0,7947
	●	0,528	0,811	1,3396	-6,792	8,17	-17,49	-15,69	8,93	0,11	0,1982	-0,6480
	●	0,5555	0,7847	1,3407	-29,413 (133)	2,301 (32)	-19,49	-15,29	5,37	0,27	—	—
H(2NI)···N(3F)	●	0,718	1,329	2,0762	1,472	0,172	-0,78	-0,73	2,99	0,07	0,0158	-0,0164
	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	0,708	1,339	2,0668	1,772	0,169	-0,8	-0,75	3,32	0,07	0,0172	-0,0160
	●	0,722	1,325	2,0755	0,398	0,624	-0,79	-0,75	2,96	0,05	0,0154	-0,0161
	●	0,722	1,324	2,0755	0,399	0,613	-0,78	-0,74	2,95	0,05	0,0153	-0,0159
	●	0,711	1,335	2,0664	0,478	0,617	-0,81	-0,76	3,28	0,07	0,0167	-0,0157
	●	0,7291	1,3222	2,06141	2,133 (7)	0,161 (16)	-0,72	-0,67	3,52	0,07	—	—
H(31I)—N(3I)	●	0,247	0,777	0,99482	-43,286	2,279	-31,53	-30,07	18,31	0,05	0,0514	-0,5519
	●	0,206	0,818	0,99497	-47,479	2,261	-40,03	-39,03	31,58	0,03	0,0797	-0,6520
	●	0,270	0,754	1,0048	-38,045	2,248	-30,35	-28,86	21,16	0,05	0,0525	-0,4998
	●	0,248	0,776	0,99514	-11,899	8,076	-31,10	-29,69	18,30	0,05	0,0533	-0,5475
	●	0,241	0,783	0,99433	-12,024	8,043	-31,64	-30,30	19,00	0,04	0,0503	-0,5461
	●	0,271	0,753	1,005	-10,430	7,971	-29,99	-28,57	21,31	0,05	0,0543	-0,4950
	●	0,2495	1,8414	1,02495	-25,394 (283)	2,032 (48)	-26,07	-24,74	25,42	0,05	—	—
H(32I)—N(3I)	●	0,247	0,776	0,99446	-43,527	2,287	-31,60	-30,14	18,22	0,05	0,0512	-0,5540
	●	0,213	0,811	0,99489	-48,581	2,271	-39,80	-38,87	30,09	0,02	0,0742	-0,6524
	●	0,270	0,753	1,0044	-38,211	2,256	-30,43	-28,95	21,17	0,05	0,0524	-0,5012
	●	0,249	0,775	0,99482	-11,974	8,110	-31,17	-29,76	18,16	0,05	0,053	-0,5496
	●	0,243	0,781	0,99401	-12,104	8,086	-31,68	-30,33	18,78	0,04	0,0502	-0,5488
	●	0,271	0,752	1,0046	-10,475	8,003	-30,07	-28,65	21,31	0,05	0,054	-0,4961
	●	0,2510	0,7725	1,02392	-27,068 (340)	2,053 (56)	-26,27	-25,14	24,34	0,04	—	—
H(41F)···N(3I)	●	0,661	1,292	1,9857	1,807	0,215	-1,06	-1,03	3,89	0,03	0,02	-0,0212
	●	0,662	1,295	1,9772	2,384	0,169	-0,87	-0,83	4,09	0,05	0,0295	-0,0343
	●	0,658	1,295	1,9745	2,107	0,211	-1,08	-1,04	4,23	0,04	0,0221	-0,0223
	●	0,665	1,288	1,9848	0,486	0,784	-1,08	-1,05	3,86	0,03	0,0196	-0,0211
	●	0,664	1,29	1,985	0,480	0,787	-1,08	-1,05	3,85	0,03	0,0193	-0,0209
	●	0,662	1,292	1,974	0,569	0,771	-1,10	-1,06	4,19	0,04	0,0216	-0,0221
	●	0,6653	1,2887	1,95679	2,634 (15)	0,181 (22)	-0,81	-0,79	4,24	0,03	—	—
H(41F)—N(4F)	●	0,224	0,786	0,97716	-44,069	2,277	-33,97	-32,83	22,73	0,03	0,0505	-0,5581
	●	0,245	0,765	0,9911	-46,583	2,401	-41,57	-37,53	32,52	0,11	0,1246	-0,7325
	●	0,246	0,763	0,98854	-43,826	2,254	-32,29	-31,1	19,56	0,04	0,0504	-0,5554
	●	0,227	0,783	0,97796	-12,146	8,096	-33,4	-32,32	22,34	0,03	0,0530	-0,5561
	●	0,225	0,785	0,97773	-12,160	8,085	-33,6	-32,57	22,75	0,03	0,0526	-0,5556
	●	0,249	0,761	0,98896	-11,928	8,01	-31,82	-30,69	19,91	0,04	0,0530	-0,5479
	●	0,2359	0,7737	1,00964	-26,602 (311)	1,957 (49)	-26,35	-24,78	24,52	0,06	—	—
H(42F)—N(4F)	●	0,224	0,786	0,97681	-44,366	2,287	-34,12	-32,96	22,72	0,04	0,0500	-0,5602
	●	0,241	0,769	0,99081	-49,918	2,356	-44,58	-41,38	36,05	0,08	0,1497	-0,8172
	●	0,246	0,763	0,98822	-44,192	2,264	-32,44	-31,24	19,49	0,04	0,0500	-0,5585
	●	0,227	0,783	0,97757	-12,226	8,128	-33,56	-32,47	22,38	0,03	0,0525	-0,5579
	●	0,225	0,785	0,97737	-12,236	8,116	-33,76	-32,72	22,78	0,03	0,0520	-0,5573
	●	0,248	0,761	0,9886	-12,051	8,044	-31,99	-30,85	19,80	0,04	0,0524	-0,5513
	●	0,2483	0,7617	1,01045	-26,813 (261)	2,045 (45)	-26,80	-24,93	24,92	0,08	—	—

continua

continuação

Ligação	Função base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ (eÅ^{-5})	$\rho_{\text{BCP}}(\mathbf{r})$ (eÅ^{-3})	λ_1 (eÅ^{-5})	λ_2 (eÅ^{-5})	λ_3 (eÅ^{-5})	ε	G (hartree/ua)	$\mathcal{V}$ (hartree/ua)
C(4F)—N(4F)	●	0,458	0,865	1,3233	-24,624	2,385	-19,64	-17,03	12,05	0,15	0,3393	-0,9341
	●	0,443	0,88	1,3236	-27,706	2,39	-27,51	-19,86	19,66	0,39	0,3442	-0,9758
	●	0,495	0,828	1,3233	-25,436	2,36	-19,28	-16,57	10,41	0,16	0,2403	-0,7445
	●	0,461	0,863	1,3233	-6,488	8,405	-18,80	-16,11	11,75	0,17	0,3388	-0,9180
	●	0,463	0,86	1,3233	-6,668	8,429	-18,90	-16,04	11,13	0,18	0,3329	-0,9129
	●	0,496	0,827	1,3233	-6,685	8,322	-18,56	-15,82	10,51	0,17	0,2450	-0,7376
	●	0,4413	0,8829	1,3244	-30,884 (239)	2,338 (42)	-23,26	-19,57	11,95	0,19	—	—
H(2I)—C(2I)	●	0,395	0,688	1,0609	-26,675	1,978	-19,45	-18,93	11,71	0,03	0,0370	-0,3507
	●	0,235	0,847	1,0596	-23,847	1,41	-21,45	-16,29	13,89	0,32	0,0774	-0,4022
	●	0,382	0,701	1,0678	-24,528	1,947	-19,17	-18,66	13,30	0,03	0,0342	-0,3229
	●	0,394	0,689	1,0613	-7,214	6,973	-19,04	-18,55	11,83	0,03	0,0385	-0,3442
	●	0,392	0,691	1,0611	-7,278	6,982	-19,15	-18,67	11,83	0,03	0,0375	-0,3446
	●	0,381	0,702	1,0679	-6,677	6,878	-18,85	-18,37	13,37	0,03	0,0356	-0,3185
	●	0,3451	1,7979	1,08456	-19,527 (128)	1,758 (36)	-17,02	-15,70	13,20	0,08	—	—
C(3I)—C(2I)	●	0,692	0,701	1,3927	-21,650	2,147	-16,10	-13,38	7,83	0,20	0,0999	-0,4244
	●	0,700	0,694	1,396	-25,954	2,18	-19,45	-16,16	9,66	0,20	0,0771	-0,4234
	●	0,693	0,7	1,3927	-21,319	2,11	-15,93	-13,31	7,92	0,20	0,1006	-0,4223
	●	0,693	0,699	1,3927	-5,701	7,538	-15,41	-12,92	7,97	0,19	0,1025	-0,4162
	●	0,695	0,698	1,3928	-5,710	7,536	-15,41	-12,95	7,97	0,19	0,1020	-0,4155
	●	0,694	0,699	1,3927	-5,662	7,422	-15,33	-12,91	8,02	0,19	0,1032	-0,4163
	●	0,7020	0,691	1,39533	-24,337 (61)	2,125 (22)	-16,63	-12,84	5,13	0,30	—	—
C(3I)—C(4I)	●	0,682	0,706	1,3882	-21,362	2,142	-15,73	-13,31	7,68	0,18	0,1032	-0,428
	●	0,645	0,743	1,3895	-25,933	2,246	-19,81	-15,67	9,55	0,26	0,1054	-0,4798
	●	0,681	0,707	1,3882	-21,231	2,108	-15,68	-13,23	7,69	0,19	0,1036	-0,4274
	●	0,684	0,704	1,3882	-5,644	7,527	-15,07	-12,90	7,81	0,17	0,1053	-0,4196
	●	0,681	0,707	1,3882	-5,645	7,525	-15,06	-12,88	7,79	0,17	0,1058	-0,4207
	●	0,683	0,706	1,3882	-5,661	7,422	-15,10	-12,89	7,78	0,17	0,1056	-0,4210
	●	0,6167	0,7727	1,38955	-25,233 (83)	2,122 (25)	-16,05	-12,64	3,45	0,27	—	—
H(3I)—C(3I)	●	0,388	0,695	1,0598	-26,588	1,966	-19,15	-18,98	11,54	0,01	0,0370	-0,3499
	●	0,279	0,803	1,0601	-30,461	1,766	-24,15	-18,06	11,75	0,34	0,0837	-0,4834
	●	0,376	0,707	1,067	-24,258	1,935	-18,96	-18,75	13,45	0,01	0,0341	-0,3199
	●	0,387	0,696	1,0601	-7,210	6,931	-18,74	-18,62	11,61	0,01	0,0384	-0,3439
	●	0,385	0,697	1,0601	-7,264	6,933	-18,82	-18,71	11,59	0,01	0,0376	-0,3442
	●	0,375	0,708	1,0672	-6,614	6,834	-18,65	-18,47	13,51	0,01	0,0354	-0,3159
	●	0,3397	1,8715	1,08179	-17,619 (117)	1,715 (32)	-16,54	-14,93	13,85	0,11	—	—
C(4F)—C(5F)	●	0,712	0,719	1,4325	-20,343	2,044	-15,82	-13,00	8,48	0,22	0,0808	-0,3725
	●	0,697	0,734	1,4337	-20,486	1,865	-16,52	-13,11	9,14	0,26	0,0617	-0,3359
	●	0,713	0,719	1,4326	-19,761	2,004	-15,55	-12,8	8,59	0,21	0,0811	-0,3672
	●	0,711	0,72	1,4325	-5,308	7,159	-15,10	-12,44	8,59	0,21	0,0841	-0,3648
	●	0,71	0,721	1,4325	-5,314	7,164	-15,11	-12,47	8,60	0,21	0,0841	-0,365
	●	0,711	0,72	1,4326	-5,183	7,031	-14,90	-12,3	8,70	0,21	0,0845	-0,3611
	●	0,7224	0,7084	1,43170	-22,986 (82)	2,028 (27)	-16,01	-12,36	5,39	0,30	—	—
C(5I)—C(4I)	●	0,687	0,703	1,3902	-21,443	2,142	-15,81	-13,40	7,78	0,18	0,1012	-0,4248
	●	0,723	0,667	1,3904	-24,870	2,296	-18,32	-16,24	9,69	0,13	0,1143	-0,4865
	●	0,685	0,705	1,3902	-21,349	2,108	-15,78	-13,33	7,76	0,18	0,1015	-0,4245
	●	0,688	0,702	1,3902	-5,664	7,523	-15,15	-12,97	7,89	0,17	0,1034	-0,4166
	●	0,684	0,706	1,3902	-5,688	7,525	-15,19	-13,01	7,89	0,17	0,1031	-0,4169
	●	0,686	0,704	1,3902	-5,690	7,42	-15,19	-12,96	7,84	0,17	0,1037	-0,4183
	●	0,6775	0,714	1,39182	-22,819 (61)	2,126 (22)	-16,03	-12,03	5,24	0,33	—	—

continua

continuação

Ligação	Função base	d_i (Å)	d_j (Å)	R_{ij} (Å)	$\nabla^2\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻⁵)	$\rho_{BCP}(\mathbf{r})$ (eÅ ⁻³)	λ_1 (eÅ ⁻⁵)	λ_2 (eÅ ⁻⁵)	λ_3 (eÅ ⁻⁵)	ε	G (hartree/ua)	V (hartree/ua)
C(6F)—C(5F)	●	0,667	0,677	1,3445	-25,415	2,352	-18,92	-13,16	6,66	0,44	0,1281	-0,5198
	●	0,648	0,696	1,3459	-28,817	2,163	-20,10	-15,84	7,12	0,27	0,0785	-0,4560
	●	0,667	0,677	1,3444	-24,776	2,309	-18,69	-13,17	7,09	0,42	0,1284	-0,5139
	●	0,665	0,679	1,3445	-6,760	8,265	-18,12	-12,84	6,82	0,41	0,1295	-0,5094
	●	0,664	0,679	1,3445	-6,777	8,271	-18,13	-12,90	6,84	0,41	0,1294	-0,5098
	●	0,665	0,679	1,3444	-6,638	8,13	-17,98	-12,91	7,18	0,39	0,1300	-0,5060
	●	0,6139	0,7327	1,34735	-29,858 (109)	2,315 (33)	-19,75	-12,83	2,72	0,54	—	—
H(6F)—C(6F)	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	0,373	0,71	1,067	-24,506	1,936	-19,28	-18,86	13,64	0,02	0,0314	-0,317
	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	●	0,374	0,709	1,0673	-6,640	6,827	-18,86	-18,42	13,57	0,02	0,0335	-0,3129
	●	0,3606	1,8214	1,08193	-20,049 (118)	1,787 (36)	-16,78	-15,55	12,27	0,08	—	—
H(5I)—C(5I)	●	0,397	0,685	1,0607	-25,564	1,946	-18,62	-18,39	11,45	0,01	0,0402	-0,3456
	●	0,316	0,766	1,0621	-36,269	2,143	-26,93	-22,71	13,37	0,19	0,0715	-0,5192
	●	0,383	0,699	1,0676	-23,701	1,917	-18,48	-18,20	12,97	0,02	0,0368	-0,3195
	●	0,396	0,687	1,061	-6,929	6,862	-18,24	-18,06	11,56	0,01	0,0414	-0,3396
	●	0,392	0,691	1,0607	-7,039	6,882	-18,44	-18,28	11,58	0,01	0,0397	-0,3401
	●	0,382	0,701	1,0677	-6,460	6,774	-18,19	-17,94	13,06	0,01	0,0380	-0,3153
	●	0,3440	1,8689	1,08198	-17,943 (129)	1,765 (36)	-16,69	-15,40	14,15	0,08	—	—
C(5I)—C(6I)	●	0,691	0,695	1,3867	-21,990	2,168	-16,32	-13,38	7,71	0,22	0,1032	-0,4345
	●	0,723	0,664	1,3879	-27,166	2,332	-19,31	-18,02	10,16	0,07	0,1016	-0,485
	●	0,692	0,694	1,3867	-21,660	2,131	-16,16	-13,33	7,83	0,21	0,1038	-0,4324
	●	0,692	0,694	1,3867	-5,796	7,614	-15,62	-12,93	7,85	0,21	0,1057	-0,4260
	●	0,693	0,693	1,3867	-5,809	7,618	-15,63	-12,97	7,85	0,21	0,1055	-0,4262
	●	0,693	0,693	1,3866	-5,757	7,498	-15,54	-12,94	7,92	0,20	0,1064	-0,4261
	●	0,6548	0,732	1,38742	-25,080 (69)	2,178 (24)	-16,81	-12,85	4,58	0,31	—	—
H(6I)—C(6I)	●	0,395	0,687	1,0608	-26,612	1,977	-19,38	-18,83	11,61	0,03	0,0376	-0,3513
	●	0,303	0,780	1,0589	-36,688	2,029	-25,64	-22,64	11,6	0,13	0,0509	-0,4824
	●	0,382	0,700	1,0677	-24,467	1,945	-19,11	-18,58	13,22	0,03	0,0348	-0,3234
	●	0,394	0,688	1,0612	-7,191	6,966	-18,96	-18,44	11,72	0,03	0,0392	-0,3447
	●	0,391	0,692	1,0607	-7,310	6,992	-19,16	-18,66	11,72	0,03	0,0377	-0,3462
	●	0,381	0,701	1,0679	-6,658	6,871	-18,78	-18,28	13,28	0,03	0,0362	-0,3191
	●	0,3337	1,8179	1,08593	-18,036 (128)	1,720 (34)	-16,95	-15,16	14,08	0,12	—	—

d_i e d_j : distâncias entre cada átomo ligado e seu BCP; R_{ij} : comprimento do caminho de ligação entre os átomos i e j ; $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{cp})$: Laplaciano da densidade de carga no BCP; $\rho(\mathbf{r}_{cp})$: densidade de carga no BCP; λ_1 , λ_2 e λ_3 : curvaturas referentes a cada eixo; ε : elipticidade; G e V : densidades de energias cinética e potencial, respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.