



JOÃO GUILHERME PEREIRA MENDONÇA

**SUPRAMOLECULAR PERSPECTIVE ON
CONFORMATIONAL CHANGES IN UREA AND SULFAMIDE
DERIVATIVES INDUCED BY ANIONS**

LAVRAS – MG

2018

JOÃO GUILHERME PEREIRA MENDONÇA

**SUPRAMOLECULAR PERSPECTIVE ON CONFORMATIONAL CHANGES IN
UREA AND SULFAMIDE DERIVATIVES INDUCED BY ANIONS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutor.

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas
Orientador

**LAVRAS - MG
2018**

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

Mendonça, João Guilherme Pereira.

Supramolecular perspective on conformational changes in urea
and sulfamide derivatives induced by anions / João Guilherme Pereira
Mendonça. - 2018.

143 p. : il.

Orientador(a): Matheus Puggina de Freitas.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2018.
Bibliografia.

1. Análise conformacional. 2. Cálculos teóricos. 3. Química
supramolecular. I. Freitas, Matheus Puggina de. . II. Título.

JOÃO GUILHERME PEREIRA MENDONÇA

**SUPRAMOLECULAR PERSPECTIVE ON CONFORMATIONAL CHANGES IN
UREA AND SULFAMIDE DERIVATIVES INDUCED BY ANIONS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutor.

APROVADA em 02 de fevereiro de 2018.

Dra. Melissa Soares Caetano	UFOP
Dra. Daiana Teixeira Mancini	UFLA
Dr. Teodorico de Castro Ramalho	UFLA
Dr. Sergio Scherrer Thomasi	UFLA

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas

Orientador

LAVRAS – MG

2018

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pelo dom da vida, por agraciar-me com saúde e paz.

Aos meus pais (Antônio e Maria), por tudo que me ensinaram, pelo exemplo que são em minha vida.

Às minhas irmãs, (Izadora e Mayra), que mesmo nas ausências, me acolhem com carinho e amor.

À Kelly, que, ao longo desses últimos anos, tem compartilhado momentos de alegria e tristeza, dificuldades e superação. Por sonhar comigo e acreditar que juntos podemos mais.

Ao Prof. Matheus Puggina de Freitas, pela confiança, ensinamentos, oportunidades e amizade. Por me ajudar a tornar possível a realização e a conquista de mais uma etapa importante em minha vida, hoje a maior delas academicamente.

À Universidade Federal de Lavras, ao Departamento de Química e à Capes, pela oportunidade de desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores do DQI/UFLA, pelos ensinamentos.

Aos amigos do laboratório, em especial a Laize, Josué, Mateus e Will (agregado) pelas várias discussões acadêmicas e pessoais, por toda ajuda, afinal, foram meus braços, mãos e olhos.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, a todos os funcionários, em especial ao Carlão, Carol, Dayse, Eduardo, Francielle, Jean, Jefferson, Lilian, Marco, Nathalie, Priscila e Túlio, por todo incentivo e amizade.

Aos meus familiares (avós, tios (a), primos (a)), e aos amigos que, direto ou indiretamente, ajudaram-me.

Muito obrigado!

RESUMO

Compostos contendo fragmentos de ureia, tiureia e sulfonamida são amplamente empregados como carreadores de ânions, tendo aplicação em processos de transferência de fase, química farmacêutica e agroquímica. No presente trabalho, o comportamento conformacional da ureia, tiureia e sulfamida foi avaliado teoricamente e por espectroscopia de RMN na presença do ânion fluoreto. A influência dos ânions cloreto, acetato e diidrogenofosfato foi avaliada sobre a conformação da sulfamida. Compostos *N,N'*-diindolínicos contendo fragmentos de ureia e sulfamida foram estudados computacionalmente e demonstraram sofrer mudanças conformacionais induzidas pelos ânions. A teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM) e análise de orbitais naturais de ligação (NBO) foram utilizadas para confirmar as ligações de hidrogênio existentes nos complexos ureia-F, tiureia-F e diindolilureia-F. Ficou claro e evidente a influência do fluoreto sobre as conformações da diindolilureia, a qual, na ausência do ânion, apresentou o conformero *anti-anti* como o mais estável, com ligações de hidrogênio intramoleculares entre o oxigênio da carbonila e os hidrogênios dos grupos indois. Contudo, na presença do ânion, esses grupos adotaram a conformação *sin-sin*, exibindo ligações de hidrogênio intermoleculares entre o fluoreto e o receptor. As ligações de hidrogênio existentes na formação dos complexos com a sulfamida e diindolilsulfamida com os ânions (F⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ e H₂PO₄⁻) foram confirmados pelas técnicas descritas anteriormente. Além disso, foi constatado, novamente, que os ânions são responsáveis por ditar as preferências conformacionais dos receptores que possuem a possibilidade de rotação do ângulo diedro. Dentre os complexos obtidos com a sulfamida, aquele que contém o ânion fluoreto é o mais estável, seguido pelos oxo-ânions e cloreto. O mesmo foi observado para a diindolilsulfamida.

Palavras-chave: Análise conformacional. RMN. Ânions. Cálculos teóricos. Química supramolecular.

ABSTRACT

Compounds containing urea, thiourea and sulfonamide fragments are widely employed as anion carriers, being applied in phase transfer processes, pharmaceutical chemistry and agrochemistry. In the present work, the conformational behavior of urea, thiourea and sulfamide was theoretically and spectroscopically (NMR) analyzed upon the presence of fluoride. The influence of chloride, acetate and dihydrogenphosphate anions was evaluated on the conformations of sulfamide. *N,N'*-diindolyl compounds containing urea and sulfamide moieties were computationally studied and showed conformational changes induced by anions. The quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) and natural bond orbital (NBO) analysis confirmed the existence of hydrogen bonds in the urea-F, thiourea-F and diindolylurea-F complexes. The fluoride effect on the conformation of *N,N'*-diindolylurea was clear, since the free ligand exhibits the *anti-anti* conformer as the most stable, due to intramolecular hydrogen bonds between the carbonyl group and the H-N hydrogens of the indolyl groups. Nevertheless, in the presence of anions, the most stable conformation is *sin-sin*, due to strong intermolecular hydrogen bonds between the fluoride and the receptor. Similarly, the complexation of sulfamide and diindolylsulfamide with anions (F^- , Cl^- , CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$) through hydrogen bonds was confirmed by the above-mentioned theoretical techniques. The complex with fluoride was the most stable, followed by the oxo-anions and then chloride.

Keywords: Conformational analysis. NMR. Anions. Theoretical calculations. Supramolecular chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema ilustrativo de um sistema molecular e um supramolecular.	15
Figura 2 - Interações supramoleculares. a) Interações eletrostáticas; b) Interações π - π ; c) Ligação de hidrogênio.	18
Figura 3 - Representação da ligação de hidrogênio dos fragmentos ureia/tiureia com formação do anel de oito membros com o ânion acetato e de seis membros com o ânion cloreto.	20
Figura 4 - Derivados de 1,3-bis-(4-nitrofenil) ureia/tiureia.	21
Figura 5 - Derivados de ureia/tiureia com fitalimida.	22
Figura 6 - 1-(7-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-3-(4nitrofenil)ureia).	23
Figura 7 - Representação do fragmento indol e do pirrol.	23
Figura 8 - a) Compostos derivados do Indol [2,3-a] carbazol b) Compostos derivados 1,8-diamino-3,6-dicloro carbazol.	24
Figura 9 - Alguns indolilmetanos.	25
Figura 10 - Série de receptores cíclicos compostos por unidades de indóis e carbazóis.	26
Figura 11 - Receptores acíclicos que apresentam flexibilização de rotação compostos por unidades de indóis e carbazóis.	27
Figura 12 - Em a) e b): receptores estudados por Lee e colaboradores. Em c): esquema conformacional adotado por esses receptores na presença e ausência dos ânions.	27
Figura 13 - Receptores aniônicos contendo grupos indóis combinados com a) amida e ureia, b) amida e tiureia e c) amida e tiureia espaçada por seis carbonos.	28
Figura 14 - Em a) Isoftalamida e b) 2,6-dicarboxamidopiridinas sintetizados e usados como receptores de ânions haletos (F^- e Cl^-).	29
Figura 15 - Na parte superior (a-f) são mostrados os receptores (indóis 2,7-dissubstituídos) sintetizados por Bates et al. (2007). Na parte inferior (i-iv) são apresentadas as possíveis conformações adotadas pelos receptores.	30
Figura 16 - a) <i>N,N'</i> -diindolilureia b) <i>N,N'</i> -diindoliltiureia.	31
Figura 17 - a) Sais de alquilâmonio e alquilcarbamato.	32
Figura 18 - Receptores usados para complexar ânions alquilcarbamatos.	33
Figura 19 - Complexo formado com a diindolilureia e ânion alquilcarbamato e o éter coroa ligado ao cátion alquilamônio.	33
Figura 20 - a) Formação do aduto de 1,4,5,6-tetraiidropirimidina com dióxido de carbono. b) Receptor contendo como unidade básica a diindolilureia.	34
Figura 21 - a) Compostos usados como agentes em guerras; b, c,) receptores estudados por Barba-Bon et al.(2013).	35
Figura 22 - Conformações da <i>N,N'</i> -diindolilureia e <i>N,N'</i> -diindoliltiureia.	36

Figura 23 - Representação das conformações com a variação angular da diindolilureia e diindoliltiureia na ausência e na presença do ânion acetato.	37
Figura 24 - Fragmento da sulfamida	38
Figura 25 - a) Conformações da <i>N,N'</i> -difetilbenzeno-1,3-dissulfonamida; b) Complexos formados entre a <i>N,N'</i> -difetilbenzeno-1,3-dissulfonamida e ânion fluoreto.....	39
Figura 26 - Receptores de dissulfonamida estudados por Kondo, Suzuki e Yano (2002).	39
Figura 27 - Receptores estudados por Mammoliti et al. (2009).c) Receptores estudados por Chen e Chen (2004).....	40
Figura 28 - Tetrasulfonamida estudada por Chen e Chen (2004).	40
Figura 29 - Receptores estudados por Fabrizzi e colaboradores.	41
Figura 30 - Receptores estudados por Caltagirone et al. (2008).	42
Figura 31 - Representação da sulfonamida carbazol na ausência e presença de ânion.	42
Figura 32 - Receptores contendo sulfonamidas ligadas diretamente ao pirrol.....	43
Figura 33 - a) Receptor sintetizado por Cranwell et al (2013). b) Receptores usados como carreadores de ânions através de membranas lipídicas estudados pelo grupo de pesquisa de Talukdar. c) Fármaco estudado por Haneda et al. (2002).....	44
Figura 34 - a) Densidade eletrônica (ρ) da ureia; b) Superfícies de contorno da estrutura molecular da ureia.....	53
Figura 35 - a) Gráfico molecular do complexo ureia-flúor. b) Ilustração do ponto crítico de ligação (BCP) entre dois átomos A e B e a orientação tridimensional (x, y e z) das elipçidades λ_1 , λ_2 e λ_3	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Representação do equilíbrio da etapa de formação do complexo receptor-ânion seguido pela desprotonação do receptor.	22
Quadro 2 - Constante de estabilidade (M^{-1}) da diindolilureia/diindoliltiureia com ânions (adicionados como sais de tetrabutilamônio) a 298 K em (i) $DMSO-d_6$ -0.5% água, (ii) $DMSO-d_6$ -10% água e (iii) $DMSO-d_6$ -25% água. Em todos os casos, a estequiometria receptor-ânion foi de 1:1 (Nd = não determinado).	32
Quadro 3 - Valores de energias relativas em $kcal\ mol^{-1}$ obtidos por Macuk et al.(2011) para as conformações da <i>N,N'</i> -diindolilureia na ausência e presença dos ânions. As conformações foram otimizadas no nível B3LYP/6-311+G(d,p).	37
Quadro 4 - Determinação do número de <i>spin</i> de alguns núcleos através da massa e do número atômico.	46
Quadro 5 - Equação de Schrödinger independente do tempo.	48

LISTA DE SIGLAS

DFT	Teoria Funcional Densidade (método)
HF	Hartree-Fock (método)
DMSO	Dimetilsulfóxido
IV	Infra vermelho
MM	Modelagem molecular
NBO	Orbitais Naturais de Ligação
QTAIM	Teoria Quântica de Átomos em Moléculas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)
UV	Ultra violeta
ppm	Partes por milhão
u.a	Unidades atômicas

LISTA DE SÍMBOLOS

Br^-	Brometo
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$	Benzoato
CH_3COO^-	Acetato
Cl^-	Cloreto
ClO_4^-	Perclorato
CO_2	Dióxido de carbono
F^-	Fluoreto
H_2PO_4^-	Diidrogenofosfato
HF_2^-	Bifluoreto
HSO_4^-	Sulfato de hidrogênio
I^-	Iodeto
NO_2^-	Dioxido de nitrogênio
NO_3^-	Nitrato
ppm	Partes por milhão
SCN^-	Tiocianato
u.a	Unidade Atômica
δ	Deslocamento químico
J	Constante de Acoplamento
μ	Momento de dipolo
ϵ	Constante Dielétrica ou Elipicidade
$q(\Omega)$	Carga Atômica
$V(\Omega)$	Volume Atômico
$M1(\Omega)$	Primeiro Momento de Dipolo
$E(\Omega)$	Energia Atômica

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE.....	13
1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Química supramolecular e as interações supramoleculares.....	15
2.2	Ânions e receptores aniônicos.....	19
2.2.1	Receptores contendo fragmentos ureia/tiureia e indóis.....	20
2.2.2	Receptores derivados de N,N'-diindolilureias e N,N'-diindoliltiureias...	31
2.2.3	Receptores contendo sulfonamidas.....	38
2.3	Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	45
2.4	Química Computacional - Métodos de estrutura eletrônica.....	48
2.4.1	Orbitais Naturais de Ligação.....	51
2.4.2	Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).....	52
3	CONCLUSÃO	56
	REFERENCIAS.....	57
	SEGUNDA PARTE – ARTIGOS.....	64
	ARTIGO 1 - Conformational and NMR insights on urea, thiourea and diindolylurea as fluoride carriers.....	64
	ARTIGO 2 - Anion effect on the conformational equilibrium of sulfamide and its n,n'-diindolyl derivative: insights on anion transportation.....	80

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de receptores aniônicos é uma parte da química supramolecular que vem se desenvolvendo nos últimos anos, impulsionado pelo caráter fundamental que os ânions exercem em processos químicos e biológicos. Os receptores têm sido empregados em estudos de transportes através de membranas celulares, reconhecimento molecular, separação, complexos de inclusão, catálise, entre outros (BEER, 1998; GALE, 2006; ALBRECHT, 2007; VILAR, 2008).

O principal elo existente na formação dos complexos receptor-ânion são as ligações de hidrogênio; assim, grupos capazes de realizar ligações de hidrogênio, por exemplo, amidas, pirróis, indóis, sulfamidas, ureias e tiureias, têm sido vastamente estudados (CALTAGIRONE et al., 2008a; CRANWELL et al., 2013). A combinação de uma ou mais dessas moléculas aumenta o número de grupos N-H doadores de prótons, aumentando o número de ligações de hidrogênio que podem ser realizadas. É o que ocorre com as diindolilureias e diindoliltiureias, que possuem dois grupos indóis em uma única estrutura, podendo realizar quatro ligações de hidrogênio quando essas adotam a conformação *sin-sin*, o confôrmero mais estável na presença do ânion.

Outra classe de compostos que ainda não foi estudada e que é similar à diindolilureia é a diindolilsulfamida. A elevada acidez dos hidrogênios H-N da sulfamida pode ser considerada um fator que melhore a interação ligante-ânion.

A espectroscopia de RMN de ^1H é a técnica experimental mais utilizada para determinar a formação de complexos, a qual é avaliada pelo deslocamento químico dos prótons do receptor. Dentre os ânions fluoreto, cloreto, acetato e di-hidrogenofosfato, o primeiro merece destaque especial, tendo em vista sua importância ao ser humano, sua abundância natural e o fato de ^{19}F ser um núcleo magneticamente ativo e sensível ($\text{spin} = 1/2$), o que o torna útil para sondar o estabelecimento de ligações de hidrogênio por meio de RMN. Além dessa técnica experimental (RMN), os métodos computacionais (cálculos de QTAIM e NBO) têm contribuído significativamente para auxiliar na identificação de ligações supramoleculares presentes na formação dos complexos e no comportamento dos receptores na ausência e presença de ânions.

O presente trabalho é dividido em três etapas: referencial teórico, artigo 1 e artigo 2. O primeiro artigo intitulado “Conformational and NMR insights on urea, thiourea and

diindolyurea as fluoride carriers” consiste de um estudo conformacional da diindolilureia e de seus precursores, bem como da possibilidade desses compostos atuarem como possíveis carreadores do ânion fluoreto. Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{19}F da ureia e tiureia livres e complexadas com o flúor foram obtidos. A ureia e a tiureia são duas moléculas modelos usadas no desenvolvimento de novos receptores e seu estudo permitiu prever as propriedades de complexação de seu análogo diindolilureia.

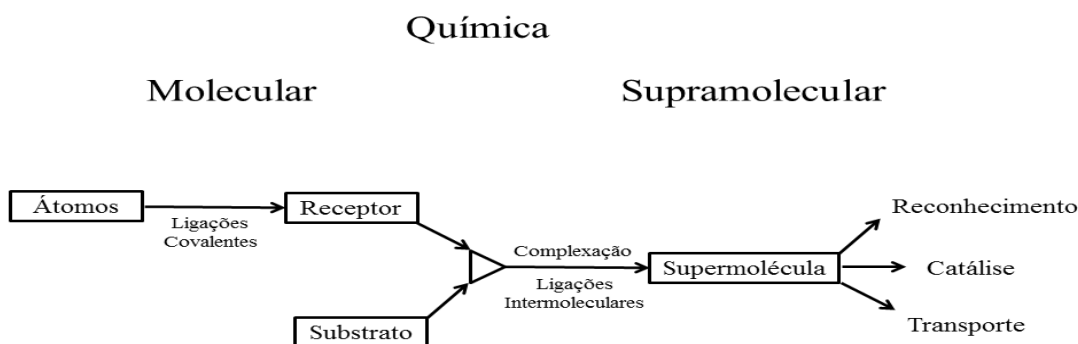
O segundo artigo, intitulado “Anion effect on the conformational equilibrium of sulfamide and its N,N' - diindolyl derivate: Insights on anion transportation”, avaliou, por meio de espectroscopia de RMN, as propriedades de ligação dos ânions fluoreto, cloreto, acetato e di-hidrogenofosfato com a sulfamida, na proporção 1:1. O equilíbrio conformacional e a capacidade de complexação de um novo receptor proposto contendo a unidade básica sulfamida com grupos indóis, a N,N' -diindolilsulfamida, foi estudada computacionalmente com e sem a presença desses ânions (F^- , Cl^- , CH_3COO^- e H_2PO_4^-). O desenvolvimento desse novo receptor, um melhor doador de próton por meio de ligação de hidrogênio, apresenta potenciais aplicações, podendo ser empregado nas diferentes áreas de abrangência da química supramolecular.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Química supramolecular e as interações supramoleculares

A Química Supramolecular foi definida por Jean-Marie Lehn, em meados de 1930, como a “química além da molécula”. O seu desenvolvimento ocorreu por meio da formação de supermoléculas, entidades organizadas de alta complexidade, resultantes da associação de duas ou mais espécies químicas, moléculas e/ou íons, unidas por ligações metal-ligante e/ou interações intermoleculares não covalentes, tais como interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, entre outras. Pode-se dizer que as supermoléculas são as moléculas e as ligações intermoleculares, enquanto moléculas são átomos e a ligação covalente (Figura 1) (LEHN, 1985a; 1985b; 1988).

Figura 1 - Esquema ilustrativo de um sistema molecular e um supramolecular.



Fonte: Adaptado de Lehn (1985a).

O estudo das interações envolvidas na formação das supermoléculas refere-se, muitas vezes, à categoria receptor-substrato (hóspede-hospedeiro). No caso, o receptor (estrutura maior) irá determinar a natureza do substrato (estrutura menor) e a interação ocorrerá por meio de uma ligação não covalente, resultante da colaboração entre geometria, tamanho e natureza química de ambos. Um exemplo desse tipo de interação é a associação enzima-substrato. Como o receptor contém, implicitamente, a finalidade intermolecular, este pode carrear grupos reativos capazes de transformar cataliticamente o substrato, ou grupos lipofílicos que permitem que o receptor seja solúvel numa membrana, tornando-se, assim, um veículo para o substrato. Dessa forma, um receptor pode apresentar funções de reconhecimento molecular, catálise, transporte e, ainda, ser seletivo a espécies orgânicas e

inorgânicas, tais como cátions e ânions (LEHN, 1985a; KYBA, et al., 1977; EVANS; BEER, 2014).

O desenvolvimento de tais receptores exige uma ligação química intermolecular que envolve aspectos energéticos e estereoquímicos, sendo interessante uma análise conformacional molecular desde o substrato até a formação da supermolécula e suas interações (STEED; GALE, 2012). As interações supramoleculares mais comuns que contribuem para a estabilidade dos complexos hóspede-hospedeiro são descritas a seguir, e ilustradas na Figura 2.

1. **Interações eletrostáticas.** Incluem três tipos: íon-íon, íon-dipolo e dipolo-dipolo (Figura 2a). A primeira é a mais forte, cujas energias de ligação variam de 100-350 kJ mol⁻¹. Elas não são direcionais, ou seja, não exigem uma orientação específica para que o seu efeito seja maximizado. Isso decorre da alta densidade de carga localizada nos íons e o alcance das cargas. As interações íon-dipolo e dipolo-dipolo possuem aspectos dependentes da orientação. As interações íon-dipolo são mais fortes do que as dipolo-dipolo (50-200 e 5-50 kJ mol⁻¹, respectivamente), devido à maior densidade de carga dos íons em relação aos dipolos. Apesar de apresentar uma interação direcional mais fraca, as interações dipolo-dipolo são interessantes, pois, para que sejam formadas, os átomos que carregam as cargas parciais devem estar alinhados (STEED; GALE, 2012).

2. **Forças de Van der Waals.** Não são direcionais, apresentam energias de ligação menores do que 5 kJ mol⁻¹ e são as que menos contribuem para a formação e estabilização de estruturas supramoleculares. Ocorrem em moléculas apolares, surgindo por alterações induzidas nas nuvens eletrônicas de moléculas vizinhas, formando dipolos momentâneos (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2012; STEED; GALE, 2012).

3. **Interações π - π (*stacking*).** Desempenham um papel importantíssimo na determinação, montagem e organização de moléculas biológicas, tais como a estrutura do DNA e estabilização de estruturas de proteínas (GREENSTEIN; CASABIANCA, 2017). Essas são direcionais e ocorrem em sistemas aromáticos dispostos em dois grupos: face-face e face-aresta (Figura 2b). Essa interação baseia-se na atração eletrostática da nuvem eletrônica π , carregada negativamente, de um anel com o esqueleto σ , positivamente carregado, do sistema vizinho. O primeiro caso é caracterizado por dois anéis aromáticos paralelos e

ligeiramente defasados, enquanto, no segundo caso, os anéis apresentam um arranjo perpendicular entre si (JENNINGS; FARRELL; MALONE, 2001).

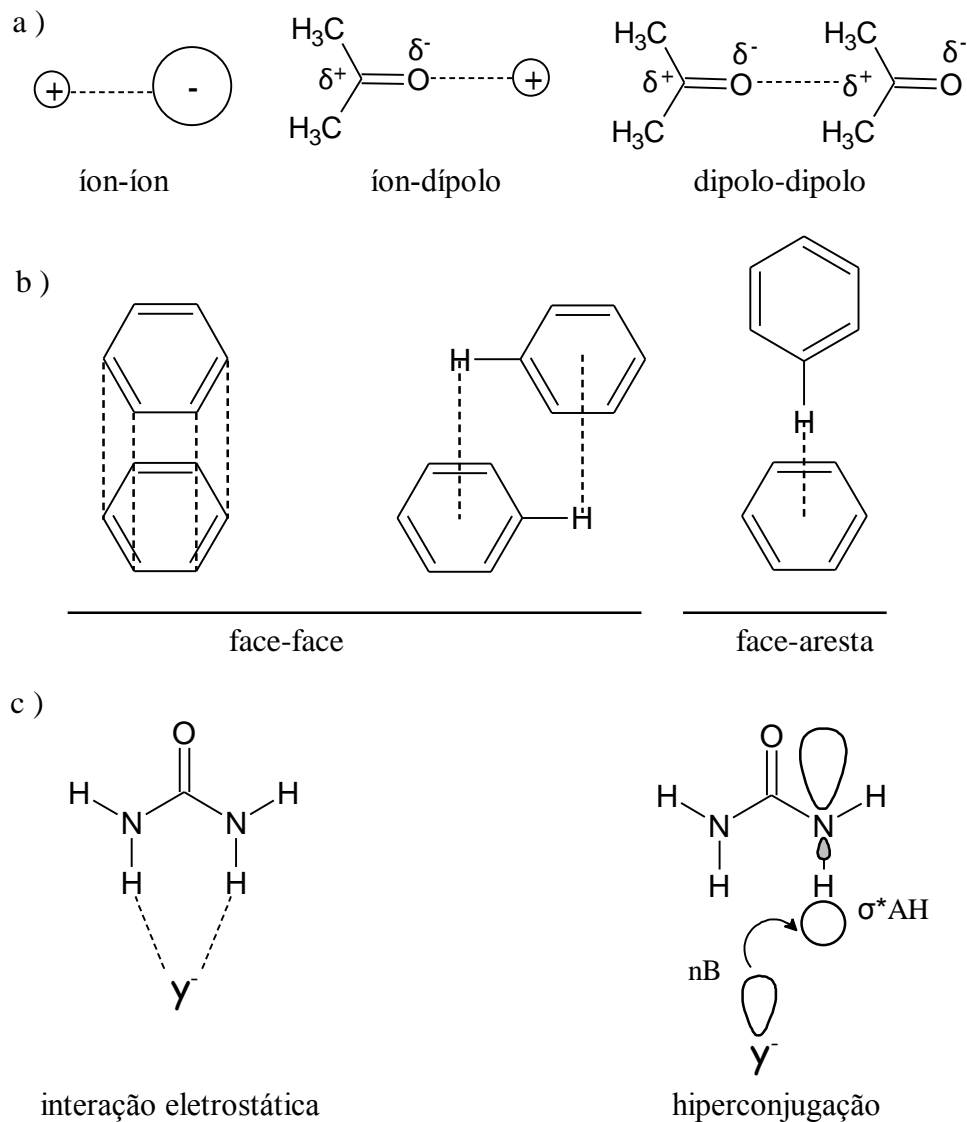
4. **Ligação de hidrogênio.** A ligação de hidrogênio pode ser compreendida como uma interação eletrostática entre um grupo eletronegativo (parcialmente negativo, um acceptor de prótons) e um hidrogênio parcialmente positivo, por estar ligado a um átomo eletronegativo, como oxigênio e nitrogênio (Figura 2c) (FREITAS; RMALHO, 2013). A União internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) define a ligação de hidrogênio como uma interação atrativa entre um átomo de hidrogênio de uma molécula ou um fragmento molecular X-H em que X é mais eletronegativo do que H, e um átomo ou um grupo de átomos na mesma molécula ou em uma molécula diferente, em que há evidências da formação da ligação. A qual, uma ligação de hidrogênio típica pode ser descrita como X-H...Y-Z, onde os três pontos indicam a ligação, X-H representa o doador de ligação de hidrogênio. O aceitador pode ser um átomo ou um anião Y, ou um fragmento ou uma molécula Y-Z, onde Y é ligado a Z. Em alguns casos, X e Y são os mesmos. Em casos mais específicos, X e Y são iguais e as distâncias X-H e Y-H são as mesmas que conduzem a ligações de hidrogênio simétricas. Em qualquer caso, o aceitador é uma região rica em elétrons, como exemplo um par de elétrons de Y ou par de ligações- π ou Y-Z. A evidência da formação de ligação de hidrogênio pode ser experimental ou teórica, ou idealmente, uma combinação de ambos (ARUNAN et al., 2011).

Grabowski (2011) relata que a força dessa ligação depende da distância existente entre os átomos que interagem e tende a aumentar com a eletronegatividade podendo apresentar energias cuja variação vão de 4 até 120 kJ mol⁻¹. Do ponto de vista quântico (hiperconjugação), a ligação de hidrogênio é dependente da orientação dos orbitais que interagem (FREITAS, RAMALHO, 2013). Uma ligação de hidrogênio típica (envolvendo dois elétrons) pode ser compreendida como a transferência dos elétrons de um orbital não-ligante (nB) de uma base de Lewis, para um orbital antiligante (σ^* AH) de um ácido de Lewis. Além disso, a sobreposição dos orbitais $nB \rightarrow \sigma^*$ AH é necessária para que aconteça uma ligação de hidrogênio (GRABOWSKI, 2011; WEINHOLD; KLEIN, 2012).

Dentre essas ligações, sem dúvida, a ligação de hidrogênio é de grande importância na química supramolecular, por apresentar flexibilidade, comportamento dinâmico, direcionalidade, seletividade e reversibilidade, estando presente em processos químicos, físicos e biológicos. A ligação de hidrogênio e/ou interações eletrostáticas estão diretamente vinculadas ao desenvolvimento de receptores aniônicos, e a união de cálculos teóricos com

técnicas experimentais (infravermelho, RMN e difração de raios-X) tem sido fundamental para o desenvolvimento e melhor entendimento dessas interações na formação dos complexos receptor-ânion (CALTAGIRONE et al., 2008a; GRABOWSKI, 2011; MAKUC et al., 2011; OLIVEIRA, 2016).

Figura 2 - Interações supramoleculares. a) Interações eletrostáticas; b) Interações π - π ; c) Ligação de hidrogênio.



Fonte: Do autor (2018).

2.2 Ânions e receptores aniônicos

Os ânions apresentam um papel essencial nas diferentes áreas: biologia, medicina, catálise e meio ambiente. Por exemplo, o cloreto está presente no fluido extracelular e a sua desregulação é associada a doenças, tais como fibrose cística. O iodeto, por sua vez, é necessário para a biossíntese de hormônios da glândula tireóide. O bicarbonato é vital para a manutenção de níveis de pH no corpo, ao passo que o cianeto é altamente tóxico. Nitrato e sulfato estão relacionados à produção de chuva ácida, enquanto que o uso excessivo de fosfatos e nitratos em fertilizantes pode levar à eutrofização nos cursos de água (GALE; GUNNLAUGSSON, 2010; EVANS; BEER, 2014). O fluoreto é considerado essencial para o crescimento de ossos e dentes saudáveis, o que faz com que o mesmo tenha potencial aplicação em tratamentos dentários e de osteoporose. Porém, a exposição excessiva e o fato de ser excretado lentamente pelo nosso organismo, pode acarretar problemas gástricos, renais e fluorose. Essa última é uma doença óssea que tem sido associada ao uso excessivo de flúor no tratamento de água em países subdesenvolvidos (CAMETTI; RISSANEN, 2009; ZHOU, 2014).

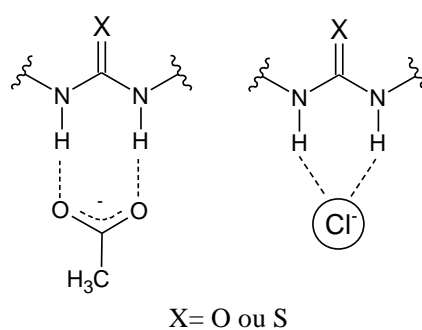
Algumas propriedades intrínsecas dos ânions, tais como diversas formas e tamanhos (esférica, linear, trigonal plana e tetraédrica), elevadas energias de solvatação (comparadas às de cátions de tamanho semelhante), sensibilidade a alterações no pH, e o número de coordenação, fez com que o desenvolvimento de receptores aniônicos ocorresse de forma mais vagarosa quando comparados aos receptores catiônicos (BROWMAN-JAMES, 2005; EVANS; BEER, 2014). Além disso, a escolha adequada do solvente é de vital importância. Solventes apróticos (DMSO, por exemplo) têm sido empregados no estudo de receptores neutros, evitando a competição das moléculas de solventes que podem fazer ligação de hidrogênio (por exemplo, água) com o ânion (AMENDOLA et al., 2006; EVANS; BEER, 2014).

Em razão da diversidade de receptores existentes para ânions, é difícil descrevê-los e enumerá-los. Contudo, sabe-se que esses podem ser neutros ou com carga positiva, e as interações entre os ânions e os receptores em geral acontecem por ligações de hidrogênio e/ou interações eletrostáticas. No caso de receptores neutros, aqueles envolvendo unidades de ureias e tiureias com a presença de grupos indóis têm sido descritos, tais como as diindolilureias e diindoliltiureias (MAKUC et al., 2011; BARBA-BON, et al., 2013; GALE; CALTAGIRONE, 2018), as quais, juntamente com as diindolilsulfamidas (novo receptor proposto), são o foco principal deste estudo.

2.2.1 Receptores contendo fragmentos ureia/tiureia e indóis

A ureia apresenta dois grupos N-H, proporcionando ligações de hidrogênio direcionais em forma de Y com grupos carboxilatos, formando, assim, um anel de oito membros, ou ainda um anel de seis membros com ânions haleto (Figura 3). A troca do átomo de oxigênio por enxofre não altera essa geometria, mas tende a aumentar a acidez dos prótons amídicos, proporcionando uma ligação mais forte. Porém, em certas condições, a presença de um ânion com caráter mais básico pode ocasionar a desprotonação de um ou até dos dois hidrogênios da ureia/tiureia (CAMETTI; RISSANEM, 2009; CAMETTI; RISSANEM, 2013).

Figura 3 - Representação da ligação de hidrogênio dos fragmentos ureia/tiureia com formação do anel de oito membros com o ânion acetato e de seis membros com o ânion cloreto.



Fonte: Do autor (2018).

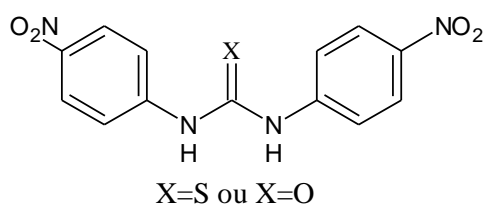
A combinação dessas duas moléculas com outras, em especial as que podem contribuir com ligações adicionais de hidrogênio (como grupos pirróis, carbazóis e indóis), pode ser uma alternativa na tentativa de evitar a desprotonação e uma possibilidade de obter receptores aniônicos mais seletivos e específicos para determinado ânion. Uma série de artigos de revisão publicados nos últimos anos demonstra como é vasta a quantidade de trabalhos descritos na literatura utilizando fragmentos de ureia, tiureia e indóis no desenvolvimento de novos receptores (GALE; CALTAGIRONE, 2018; BUSSCHAERT et al., 2015; BREGOVIĆ; BASARIĆ; MLINARIĆ-MAJERSKI; 2015, GALE; 2015, EVANS; BEER, 2014; ZHOU; ZHANG; YOON, 2014; DYDIO; LICHOSYT; JURCZAK, 2011; LI et al., 2010). Dessa forma trabalhos precursores que contribuíram até o surgimento das *N,N'*-diindolil (ureias, tiureias) serão abordados neste tópico.

A difenilureia e difeniltiureia são dois receptores simples usados como modelos para o desenvolvimento e estudo de receptores mais complexos. Trata-se de moléculas planas, com substituintes aromáticos ligados diretamente à porção ureia/tiureia e o tamanho do substituinte

aromático não induz qualquer impedimento estereoquímico na formação do complexo receptor-ânion. Contudo, a presença de substituintes retiradores de elétrons, tais como grupos nitro (NO_2) ligados aos anéis aromáticos, tem aumentado a acidez dos átomos de hidrogênio desses compostos, mudando as propriedades dos doadores na formação da ligação (BREGOVIĆ; BASARIC; MLINARIĆ-MAJERSKI; 2015).

Segundo Kato et al. (2001), mudanças nos espectros de UV-vis do 1,3-bis-(4-nitrofenil)tiureia (Figura 4), em solução de acetonitrila 99% (com 1% água) na ausência e presença dos ânions CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- , Cl^- , Br^- , I^- , SCN^- , NO_3^- , HSO_4^- e ClO_4^- , confirmou a formação de complexos na estequiometria 1:1 para o ânion acetato, seguido pelo ânion dihidrogenofosfato.

Figura 4 - Derivados de 1,3-bis-(4-nitrofenil) ureia/tiureia.



Fonte: Adaptado de Boiocchi et al. (2004).

Para os demais ânions, os autores não observaram mudanças após a sua adição. A alta sensibilidade do receptor para acetato e a presença de grupos cromóforos (NO_2) foram determinantes para a utilização do receptor na identificação e determinação da concentração de acetato (ou ácido acético) em vinagres. Geralmente, esses são determinados por métodos enzimáticos que se utilizam de três enzimas; no caso, a formação do complexo com a mudança colorimétrica da solução demonstrou ser um método mais simples e eficiente. Uma análise detalhada por meio de cristalografia de raio-X e titulações de RMN de ^1H em acetonitrila com o 1,3-bis-(4-nitrofenil)ureia (Figura 4), realizada por BOIOCCHI et al. (2004), demonstrou que esse receptor interagiu com uma variedade de oxo-ânions em solução de acetonitrila, obtendo complexos 1:1, cuja a estabilidade diminuiu com a diminuição da basicidade dos ânions.

Durante a titulação do 1,3-bis-(4-nitrofenil)ureia com o padrão de fluoreto de tetrabutylamônio, o receptor estabeleceu ligações de hidrogênio, formando um complexo altamente estável, na proporção 1:1, em acetonitrila. Porém, a adição de um segundo equivalente desse ânion induziu a desprotonação da ureia, formando $[\text{HF}_2]^-$; perfil semelhante

foi encontrado nas titulações com DMSO-d₆ (BOIOCCHI et al., 2004). O processo de desprotonação ocorre em duas etapas, de acordo com o equilíbrio apresentado no Quadro 1.

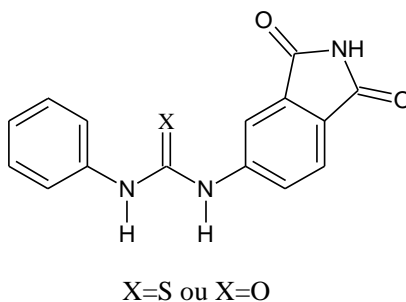
Quadro 1 - Representação do equilíbrio da etapa de formação do complexo receptor-ânion seguido pela desprotonação do receptor.



Em (1), ocorre uma ligação de hidrogênio entre o receptor (LH) e o ânion (X⁻) e, conseqüentemente, a formação do complexo [LH...X]⁻. Em (2), a presença de um segundo ânion interage com o complexo formado anteriormente, ocasionando a desprotonação do receptor (L⁻) e a formação de [HX₂]⁻.

O receptor contendo unidades de ureia/tiureia e ftalimida (Figura 5) demonstrou formar complexos conforme o equilíbrio (1) (Quadro 1) com os ânions fluoreto, cloreto, acetato, benzoato e dihidrogenofosfato em solução de DMSO.

Figura 5 - Derivados de ureia/tiureia com ftalimida.



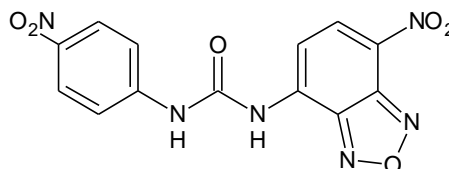
Fonte: Adaptado de Gómez et al. (2005).

Com a adição de excesso desses ânions aos receptores, a segunda etapa do equilíbrio (equivalente à desprotonação) envolvendo o receptor contendo ureia ocorre somente para o fluoreto. Com exceção do ânion cloreto, o análogo contendo tiureia desprotonou perante o excesso de todos os outros ânions (GÓMEZ et al., 2005).

Boiocchi et al. (2005), ao estudar a interação do derivado da ureia 1-(7-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-3-(4nitrofenil)ureia) em CD₃CN (Figura 6) com ânions haletos, carboxilatos e fosfato, observou a formação de complexos com todos os ânions na

proporção (1:1), na qual a estabilidade dos complexos decresciam ao longo da série $\text{CH}_3\text{COO}^- \approx \text{C}_6\text{H}_5\text{O}^- \approx \text{F}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{Cl}^-$, conforme a tendência desses ânions em aceitar prótons.

Figura 6 - 1-(7-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-3-(4nitrofenil)ureia).

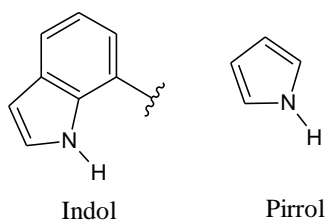


Fonte: Adaptado de Boiocchi et al. (2005).

Em particular, as interações receptor ânion foi de natureza puramente eletrostática e a geometria do receptor não influenciou na formação do complexo. O excesso de ânions mais básicos (fluoreto, carboxilatos e dihidrogenofosfato) promoveu a desprotonação do receptor, conforme equilíbrio citado anteriormente. A desprotonação mostra ser dependente da acidez intrínseca da subunidade do receptor, da presença dos grupos retiradores de elétrons, da basicidade e quantidade estequiométrica de ânions adicionados.

Ao projetar um receptor à base de ureia/tiureia, é interessante atentar-se quanto à acidez de seus prótons (pK_a tiureia= 21,1 e pK_a ureia=26,9 em DMSO), o que é importante quando se deseja um receptor com ótima capacidade de complexação. No entanto, uma elevada acidez pode resultar em um processo de desprotonação. Uma alternativa para tentar evitar tal processo é a incorporação de fragmentos à ureia/tiureia, aumentando o número de doadores de hidrogênio disponíveis e/ou projetar um receptor com uma estrutura côncava (por exemplo, formando tipo um tripé ou até mesmo uma gaiola), cuja forma e tamanho deverão corresponder às características geométricas do ânion de interesse. Diferentemente das ureias, tiureias e sulfamidas, indóis apresentam apenas um grupo N-H disponível para ligação de hidrogênio (Figura 7).

Figura 7 - Representação do fragmento indol e do pirrol.

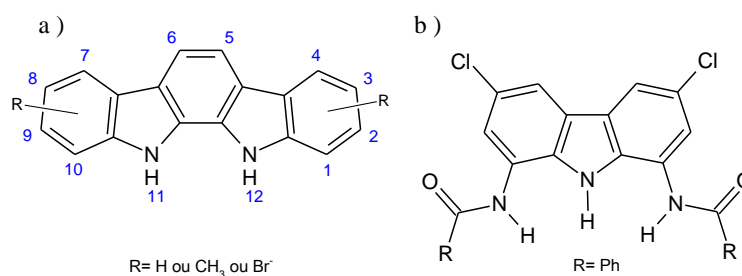


Fonte: Do autor (2018).

O indol é mais ácido que o seu homólogo monocíclico, o pirrol ($pK_a = 20,94$ e $23,0$ respectivamente em DMSO) (BORDWELL; XIANMAN; CHENG, 1991), e juntamente com diindóis, carbazóis, e indolocarbazóis, tem representado um grupo de doadores de hidrogênio heterocíclicos.

Com a síntese de derivados do indol[2,3a]carbazol (Figura 8a) e estudos relacionados à habilidade de detecção e reconhecimento de ânions (F^- , Cl^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^-), têm-se o advento do uso de indóis nessa área da química supramolecular (CURIEL; COWLEY; BEER, 2005). Os complexos formados com tais compostos são altamente estáveis, sendo favorecidos pela presença de um grupo retirador de elétrons (Br^-). Porém, quando o ânion brometo está nas posições 1 e/ou 10 há impedimento estérico, desfavorecendo a ligação de hidrogênio, reduzindo a capacidade de complexação.

Figura 8 - a) Compostos derivados do Indol [2,3-a] carbazol b) Compostos derivados 1,8-diamino-3,6-dicloro carbazol.

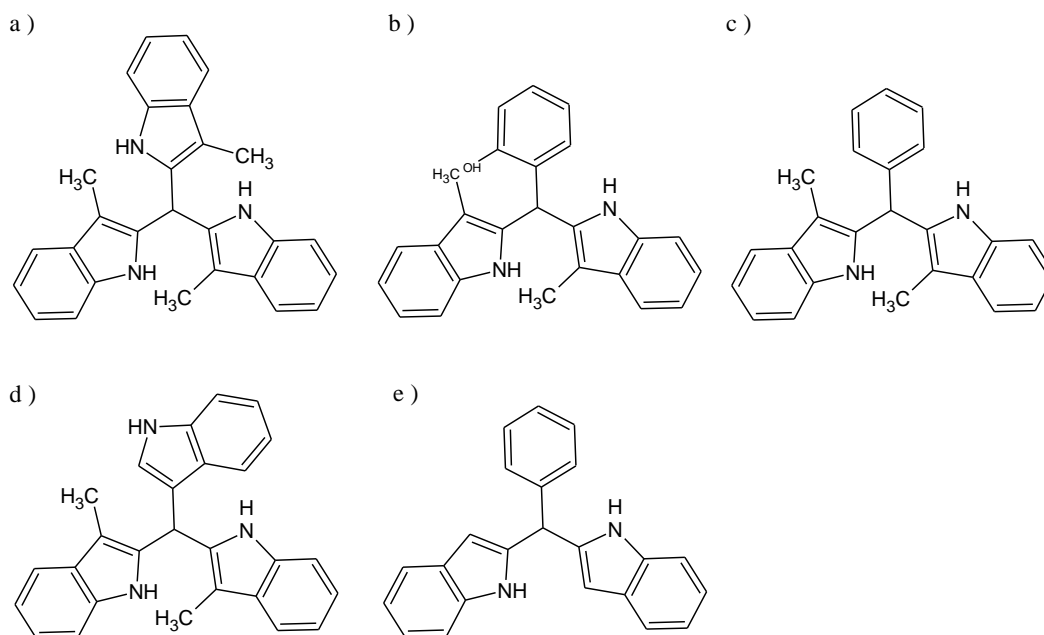


Fonte: a) Curiel (2005). b) Chimielewski, Charon e Jurczak (2004).

Chimielewski, Charon e Jurczak (2004) observaram que derivados de 1,8-diamino-3,6-dicloro carbazol (Figura 8b) são compostos promissores, interagindo satisfatoriamente com os ânions (Cl^- , $C_6H_5COO^-$ e $H_2PO_4^-$). Titulações de RMN de 1H em solução de DMSO- d_6 (0,5% água) mostrou a formação dos complexos envolvendo as três ligações de hidrogênio com maior seletividade para os oxo-ânions. As tendências de basicidade do Cl^- e a incompatibilidade geométrica do ânion (tamanho) podem ter influenciado na formação do complexo, enfraquecendo a ligação N-H das amidas com o cloreto. Contudo, para os três receptores, o N-H do grupo carbazol foi o que mais contribuiu para as ligações de hidrogênio, o que é extremamente interessante, visto sua similaridade com o indol.

Após os trabalhos de Curiel e Chimielewski, vários outros surgiram empregando indóis em receptores aniônicos. Exemplos simples envolvendo apenas o N-H indol são os indolimetanos (Figura 9).

Figura 9 - Alguns indolilmetanos

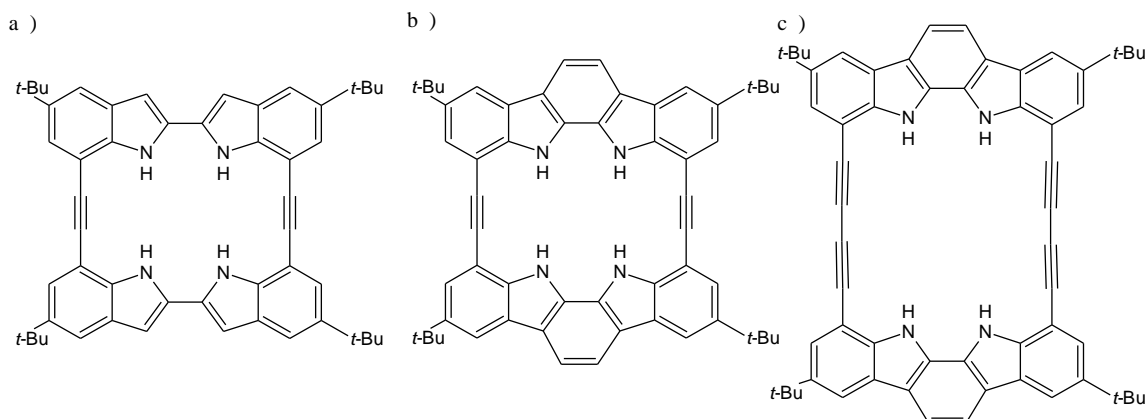


Fonte: Nishiki, Oi, Ito (2007).

Após a síntese e a confirmação das estruturas por técnicas experimentais (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IR e MS), foram obtidos complexos desses compostos na proporção 1:1 com sais de tetrabutilamônio dos ânions Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , e NO_3^- em CDCl_3 . Dentre esses, o receptor da Figura 9a foi seletivo ao cloreto, enquanto seus análogos (Figura b, c, d, e) mostraram baixa capacidade de complexação. Os resultados indicam que o número (quantidade) e a posição do N-H indol são fatores importantes na formação dos complexos. Além disso, a habilidade e seletividade de ligação para o composto da Figura 9a com o ânion Cl^- é relacionada ao tamanho adequado do ânion e a formação de múltiplas ligações de hidrogênio (NISHIKI; OI; ITO, 2008). A geometria desse complexo foi avaliada por estudos de modelagem molecular (MM). Os cálculos de MM dão suporte aos resultados obtidos, mostrando que o ânion encontra-se dentro de uma cavidade formada pelo receptor, envolto pelos grupos indóis, realizando três ligações de hidrogênio (OI; NISHIKI; ITO, 2007).

Receptores com cavidade são interessantes, pois permitem maior seletividade e especificidade para determinado ânion, e ainda podem formar complexos estáveis com ânions mais básicos, sem que ocorra desprotonação. Indóis e carbazóis macrocíclicos (Figura 10a, b, c) são uma classe de receptores rígidos com uma cavidade interna bem definida com quatro átomos de hidrogênio N-H indol disponíveis com afinidades para os ânions F^- , CH_3COO^- , H_2PO_4^- , Cl^- , N_3^- , HSO_4^- , NO_3^- , CN^- , Br^- e I^- (CHANG et al., 2005; KIM et al., 2007).

Figura 10 - Série de receptores cíclicos compostos por unidades de indóis e carbazóis.



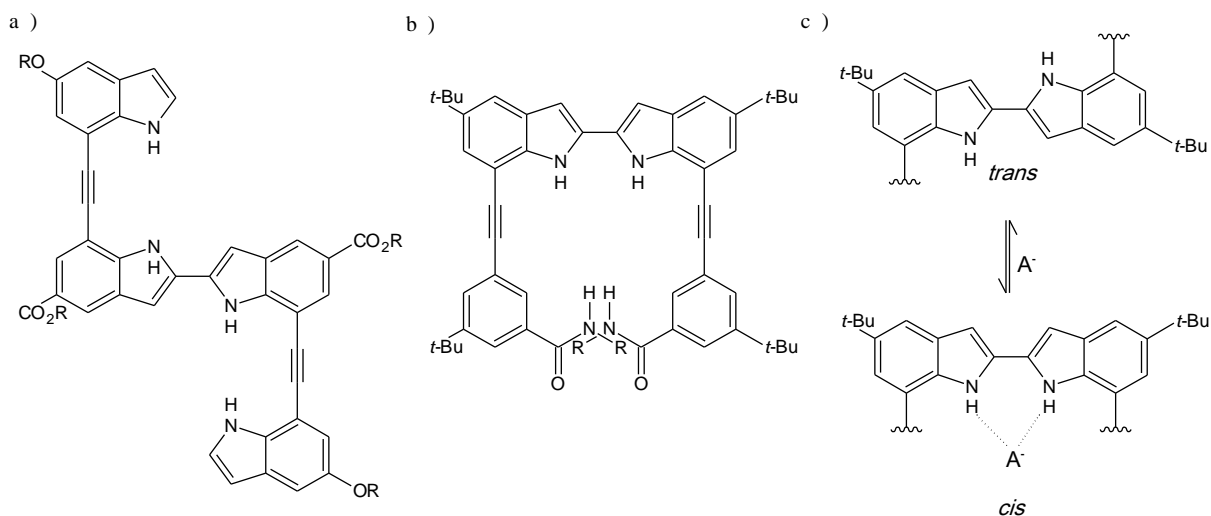
Fonte: Adaptado de Chang et al (2005), Kim et al (2007).

A formação de complexos com esses receptores envolvem todos os quatro doadores de hidrogênio, e todos os complexos formados são distinguíveis por RMN de ^1H . Esses receptores demonstraram complexar fortemente com o fluoreto, sendo esta complexação favorecida pelo tamanho da cavidade do receptor e basicidade do ânion. Além disso, por apresentar maior espaço interno o receptor c interage melhor com ânions mais volumosos quando comparados aos receptores a e b (CHANG et al., 2005; KIM et al., 2007).

Receptores rígidos são vantajosos, porém, receptores com a possibilidade de flexibilidade rotacional têm seu destaque, pois podem se moldar de forma a obter complexos estáveis com determinados ânions, principalmente quando esses tendem a estar envoltos pelo receptor. Exemplo disso são os receptores da Figura 11a e b os quais sofrem mudanças conformacionais induzidas pelo ânion cloreto (CHANG et al., 2006).

Na ausência do ânion, a conformação *trans* é favorecida, de forma a minimizar a repulsão existente entre os anéis indóis. Com a adição de ânion, o receptor adota a conformação *cis*, sendo estabilizado por ligações de hidrogênio intermoleculares entre os N-Hs presentes e o ânion. A representação das conformações *cis* e *trans* são mostradas na Figura 11c.

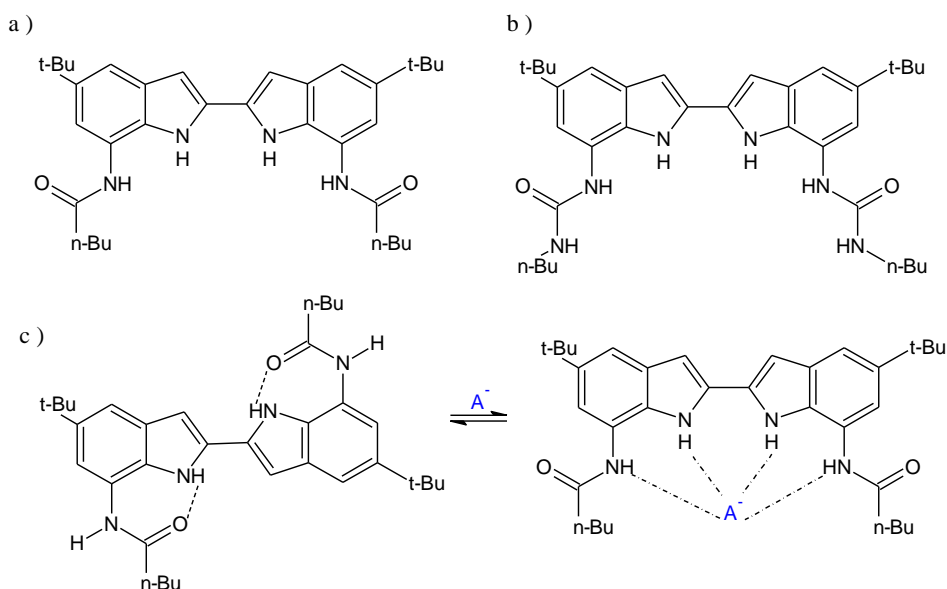
Figura 11 - Receptores acíclicos que apresentam flexibilização de rotação compostos por unidades de indóis e carbazóis.



Fonte: Adaptado de Chang et al (2005), Kim et al (2007).

A combinação de grupos indóis com outros grupos doadores de hidrogênio, em especial amidas, ureias e tiureias, tem contribuído significativamente para o desenvolvimento de receptores aniônicos. Derivados de bis-amido e bis-ureia com biindóis (Figura 12a e b) têm apresentado altas afinidades pelos ânions dihidrogenofosfato e pirofosfato em solução de DMSO.

Figura 12 - Em a) e b): receptores estudados por Lee e colaboradores. Em c): esquema conformacional adotado por esses receptores na presença e ausência dos ânions.

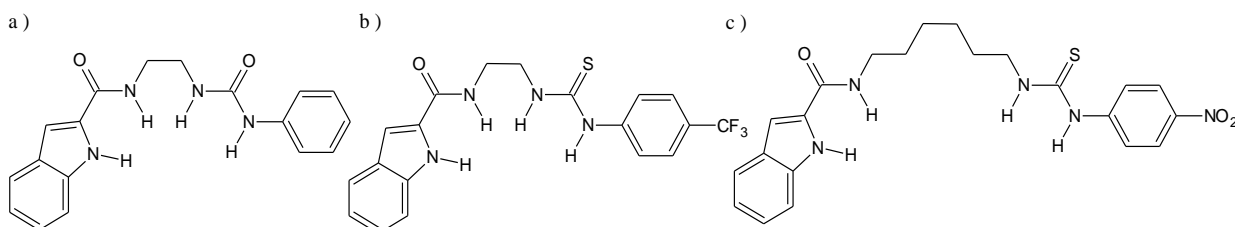


Fonte: Lee, Lee, Jeong (2007).

Cálculos de modelagem computacional mostraram que, na ausência dos ânions, o receptor é estabilizado por ligações de hidrogênio intramolecular N-H_{indol}...O_{amida}, prevalecendo a conformação *trans*. Contudo, na presença de H₂PO₄⁻, a conformação *cis* é predominante, com a formação de quatro ligações de hidrogênio receptor-ânion (Figura 12c) (LEE; LEE; JEONG, 2007).

Pfeffer, Lim e Sedgwick (2007) sintetizaram três receptores contendo grupos indóis combinados com grupos amida, ureia e tiureia (Figura 13).

Figura 13 - Receptores aniônicos contendo grupos indóis combinados com a) amida e ureia, b) amida e tiureia e c) amida e tiureia espaçada por seis carbonos.



Fonte: Pfeffer, Lim e Sedgwick (2007).

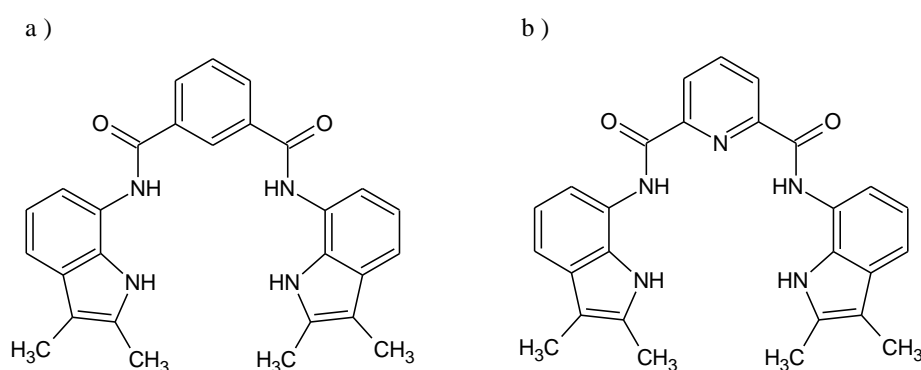
A capacidade desses compostos formarem complexos foi testada com sais de tetrabutilamônio dos ânions F⁻, CH₃COO⁻, H₂PO₄⁻, Cl⁻ e Br⁻, adicionados em quantidades estequiométricas (1:1) em DMSO. Na presença de fluoreto, os três receptores formaram complexos com fortes ligações de hidrogênio. Contudo, após a adição de mais fluoreto (acima de 2 equivalentes), houve desprotonação dos grupos N-H tiureia e N-H indol, com surgimento de um pico característico de HF₂⁻ no espectro de RMN de ¹H em aproximadamente 16 ppm.

Os ânions Cl⁻ e Br⁻ interagiram fracamente com os três receptores, não sendo observadas variações nos deslocamentos químicos dos prótons do grupo indol. Foi constatado que os dois primeiros receptores (Figura 13a e 14b) formam complexos com os oxo-ânions em duas etapas, ligando-se inicialmente ao fragmento da ureia/ou tiureia e, em seguida, aos fragmentos da amida e do indol. Diferentemente, o receptor da Figura 13c forma complexos em única etapa, acomodando melhor esses ânions. Esse comportamento decorre do maior espaçamento existente na sua estrutura, distanciando os grupos amídicos das frações ureia ou tiureia.

Derivados de isoftalamida e 2,6-dicarboxamidopiridina funcionalizadas com grupos indóis (Figura 14) apresentam alta seletividade para o ânion fluoreto em misturas de DMSO com 0,5% de água. Resultados cristalográficos da 2,6-dicarboxamidopiridina na ausência de

ânions revelaram a influência do solvente, em que duas moléculas equivalentes de DMSO estão ligadas ao receptor, uma com os prótons amídicos e a outra com os indóis. A seletividade para flúor em solução é atribuída à conformação torcida adotada pelos receptores, na qual o flúor, por ser menor, acomoda-se melhor no interior do receptor, resultando em uma forte complexação e diminuindo a competitividade com o meio polar. (BATES; GALE; LIGHT, 2007).

Figura 14 - Em a) Isoftalamida e b) 2,6-dicarboxamidopiridinas sintetizados e usados como receptores de ânions haletos (F^- e Cl^-).



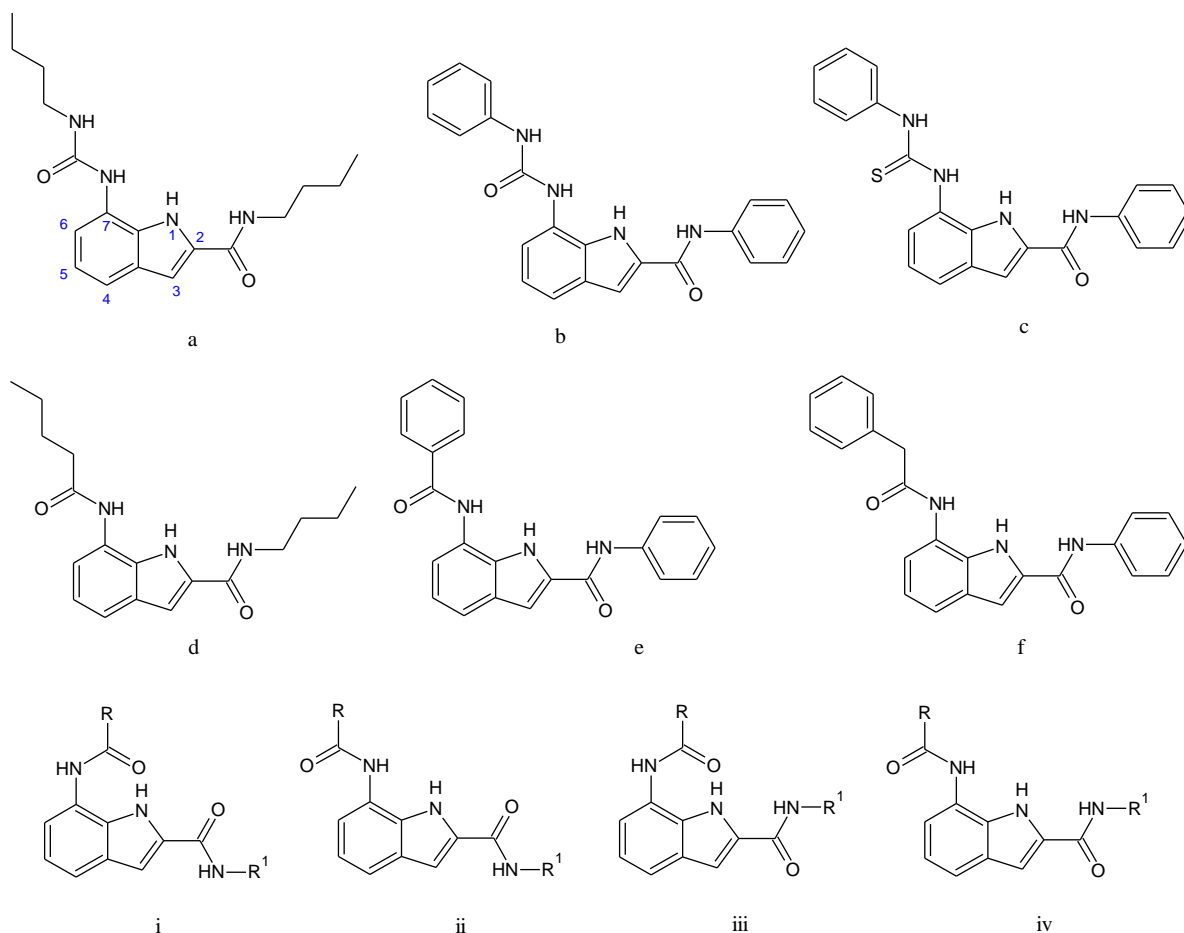
Fonte: Bates, Gale, Light (2007).

O mesmo grupo de pesquisadores sintetizou seis receptores, resultantes da combinação de grupos indóis com amida e/ou ureia e tiureia (Figura 15a-f) e verificaram a existência de quatro conformações distintas (Figura 15i-iv).

Titulações de RMN de 1H em solução de DMSO revelaram a formação de complexos (1:1), cuja estabilidade segue a ordem de basicidade dos ânions ($CH_3COO^- > H_2PO_4^- > C_6H_5COO^- > Cl^-$). A ligação de hidrogênio extra da ureia nos três primeiros receptores (Figura 15a, b, c) os tornam mais estáveis que os seus análogos (Figura 15d, e, f). A substituição do átomo de oxigênio (Figura 15b) pelo de enxofre (Figura 15c) gerou um complexo menos estável, fato ocasionado pelas interações estéricas do átomo de enxofre (maior) com grupos CH do receptor.

Estudos cristalográficos revelaram que, no estado sólido, a conformação (ii) é a mais favorável, contendo um grupo amida voltado para a face externa da molécula, enquanto o outro está voltado internamente, realizando uma ligação de hidrogênio intramolecular $N-H_{indol} \cdots O_{amida}$.

Figura 15 - Na parte superior (a-f) são mostrados os receptores (indóis 2,7-dissubstituídos) sintetizados por Bates et al. (2007). Na parte inferior (i-iv) são apresentadas as possíveis conformações adotadas pelos receptores.



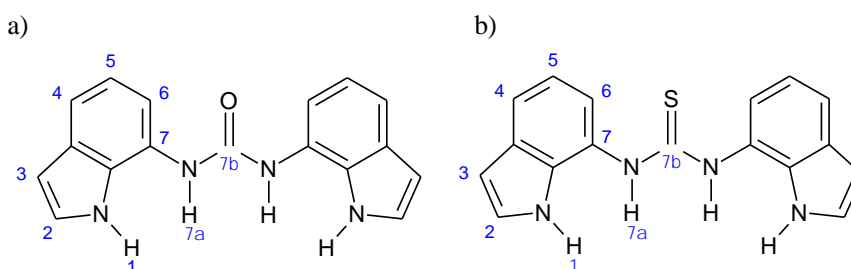
Fonte: Bates et al. (2007).

As propriedades conformacionais dessas estruturas mudaram em solução e na presença dos ânions, sendo a conformação (iv) a mais favorável perante os ânions. As conformações dos receptores complexados foram determinadas com maior clareza somente após a adição de excesso de acetato ao composto da Figura 15e. Pelos dados de RMN de ^1H , verificou-se um pequeno deslocamento para alta frequência do próton do grupo amida (menos que 0,5 ppm), indicando que não há forte interação com o ânion (que está ligado predominantemente pelos outros grupos N-H presentes no receptor). Isso indicou a preferência conformacional pela estrutura (ii), em que prevalece a ligação intramolecular $\text{NH}_{\text{indol}} \cdots \text{O}_{\text{amida}}$ na proporção 1:1 (receptor:ânion) (BATES et al., 2007).

2.2.2 Receptores derivados de *N,N'*-diindolilureias e *N,N'*-diindoliltiureias

As diindolilureias e diindoliltiureias (Figura 16) surgiram após o trabalho relatado por Bates e colaboradores (2007), os quais observaram que indóis 2,7-dissubstituídos com a presença de grupos amidas na posição 2 e ureia na posição 7 interagiam com vários ânions e que os prótons N-H das amidas pouco contribuíam para a formação dos complexos.

Figura 16 - a) *N,N'*-diindolilureia b) *N,N'*-diindoliltiureia.



Fonte: Adaptado de Caltagirone et al. (2008a,b).

Esses novos compostos são similares, simétricos, capazes de realizar quatro ligações de hidrogênio e têm apresentado ótimas respostas como receptores aniônicos, especialmente para oxo-ânions, com potenciais aplicações em organocatálise. Além disso, têm sido utilizados como compostos modelos para o desenvolvimento de novos receptores (maiores), porém similares, atuando como transportadores aniônicos através de membranas lipídicas (HAYNES et al., 2012).

Foi demonstrado por titulações de RMN de ^1H a capacidade desses receptores formarem complexos estáveis com sais de tetrabutilamônio dos ânions cloreto, acetato, benzoato e di-hidrogenofosfato em diferentes concentrações de solução de DMSO- d_6 (0,5%; 10% e 25% de água).

Em soluções de DMSO-0,5% de água, a diindolilureia formou complexos altamente estáveis com os oxo-ânions, com constantes de associação acima de 10^4 M^{-1} . O análogo diindoliltiureia demonstrou menores afinidades, conforme observado pelos valores das constantes apresentadas no Quadro 2. Com o aumento da polaridade da solução, DMSO-10% de água, a diindolilureia mostrou ser seletiva a H_2PO_4^- , formando complexos de 5 a 6 vezes mais estáveis em relação aos formados com CH_3COO^- (Quadro 2) (CALTAGIRONE et al. 2008a; CALTAGIRONE et al., 2008b). Dados cristalográficos revelaram que esses compostos formam complexos (1:1) envolvendo os quatro prótons N-H do receptor na

conformação *sin-sin*, relativamente planar (CALTAGIRONE et al., 2008a; CALTAGIRONE et al., 2008b).

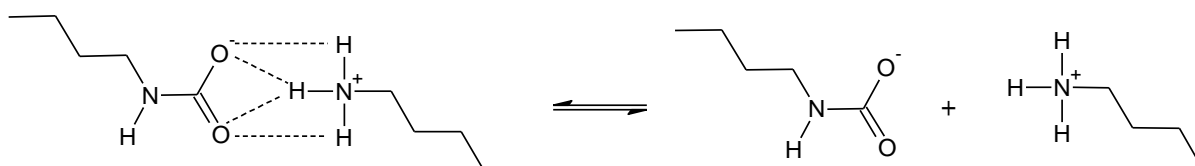
Quadro 2 - Constante de estabilidade (M^{-1}) da diindolilureia/diindoliltiureia com ânions (adicionados como sais de tetrabutilamônio) a 298 K em (i) DMSO- d_6 -0.5% água, (ii) DMSO- d_6 -10% água e (iii) DMSO- d_6 -25% água. Em todos os casos, a estequiometria receptor-ânion foi de 1:1 (Nd = não determinado).

Ânion	Constante de estabilidade (M^{-1})		
	(i)	(ii)	(iii)
Cl^-	128/ 74	17	Nd
$CH_3CO_2^-$	$>10^4/ 1620$	774	20
$C_6H_5CO_2^-$	$>10^4/ 477$	521	ppt ^a
$H_2PO_4^-$	$>10^4/ 1630$	5170	160

Fonte: Adaptado de Caltagirone et al., (2008a).

Pelas altas afinidades de oxo-ânions em meios polares, esses compostos e outros similares foram testados quanto à capacidade de estabilizar ânions alquil carbamatos (Figura 17).

Figura 17 - a) Sais de alquilamônio e alquilcarbamato.

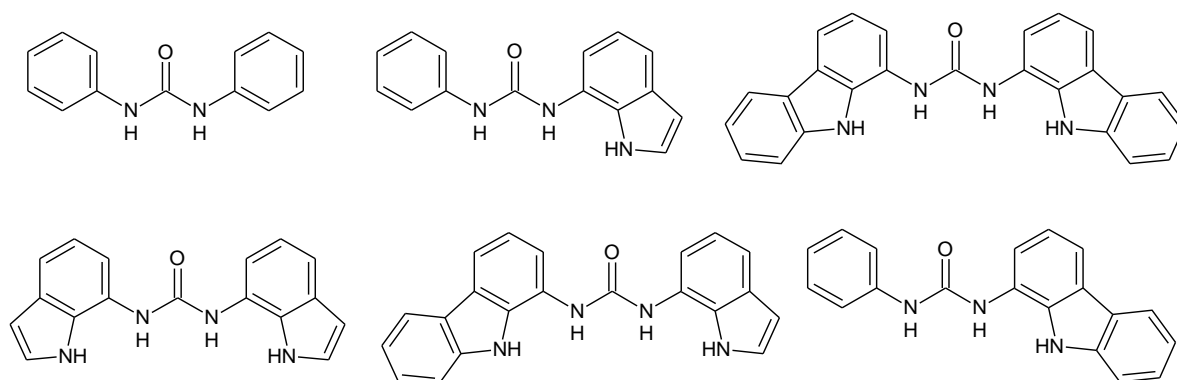


Fonte: a, b) Adaptado de Edwards, Hiscock, Gale (2009).

Esses íons são oriundos de processos industriais, resultantes da reação de aminas alifáticas com o gás carbônico, formando sais de alquilamônio e alquilcarbamato. Espera-se que esses, ao reagirem em solução com um receptor adequado, formem complexos com o componente aniônico, diminuindo sua toxicidade (EDWARDS; HISCOCK; GALE, 2009).

Resultados de RMN de 1H em solução de DMSO 0,5% mostrou a formação de complexos estáveis entre os alquil carbamatos e os receptores da Figura 18. Contudo, a estabilidade dos compostos foram inferiores aos obtidos para a diindolilureia com sais de acetato de tetrabutilamônio (CALTAGIRONE et al., 2008a). Provavelmente, isso acontece em razão de uma competição existente entre forças eletrostáticas (do ânion alquilcarbamato e do cátion alquilamônio) e ligação de hidrogênio (do receptor com a parte aniônica).

Figura 18 - Receptores usados para complexar ânions alquilcarbamatos.

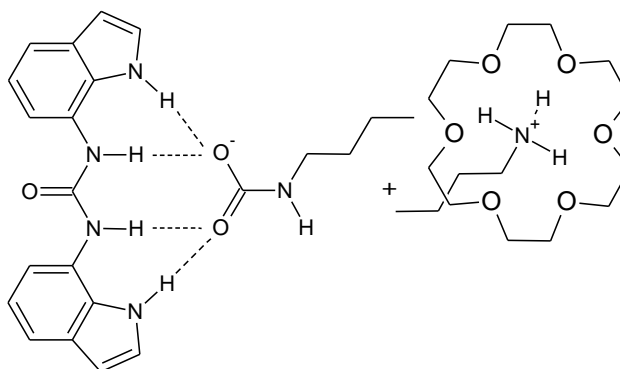


Fonte: Adaptado de Edwards, Hiscock, Gale (2009).

Uma comparação entre os receptores mostrou que o aumento do número de doadores de ligações de hidrogênio pela adição de grupos indóis e carbazóis provocou um aumento significativo na estabilidade dos complexos formados; assim, a diindolilureia e o diindolilcabazol se ligam mais fortemente aos alquilcarbamatos. Esses resultados mostram que é possível a estabilização desses ânions em meios competitivos (DMSO 0,5%), demonstrando que a aplicação das diindolilureias pode ser útil no desenvolvimento de catalisadores para captura de CO₂ (EDWARDS; HISCOCK; GALE, 2009).

Uma maneira de aumentar a eficiência dos receptores complexados com alquilcarbamato (evitar a competição eletrostática com a ligação de hidrogênio existente no sal) foi à adição de um éter de coroa (18-coroa-6), que se ligou ao cátion alquilamônio, aumentando a estabilidade do complexo formado com a diindolilureia (Figura 19) (EDWARDS et al., 2009).

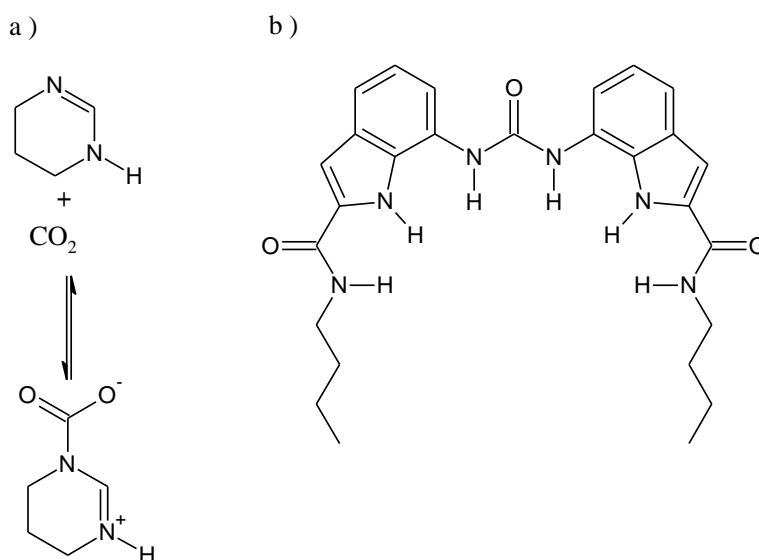
Figura 19 - Complexo formado com a diindolilureia e ânion alquilcarbamato e o éter coroa ligado ao cátion alquilamônio.



Fonte: Adaptado de Edwards et al (2009).

O composto 1,4,5,6-tetraidropirimidina (Figura 20a) também é usado em processos industriais para capturar CO_2 . O produto formado dá origem a complexos mais estáveis com as diindolilureias quando comparados aos ânions alquilcarbamatos, devido à neutralidade desse aduto. Os autores utilizaram a diindolilureia como base para o desenvolvimento de um novo receptor, e novamente demonstraram que o aumento no número de doadores de prótons aumenta a eficiência dos receptores e a estabilidade dos complexos formados (Figura 20b) (EDWARDS et al, 2009).

Figura 20 - a) Formação do aduto de 1,4,5,6-tetraidropirimidina com dióxido de carbono. b) Receptor contendo como unidade básica a diindolilureia.



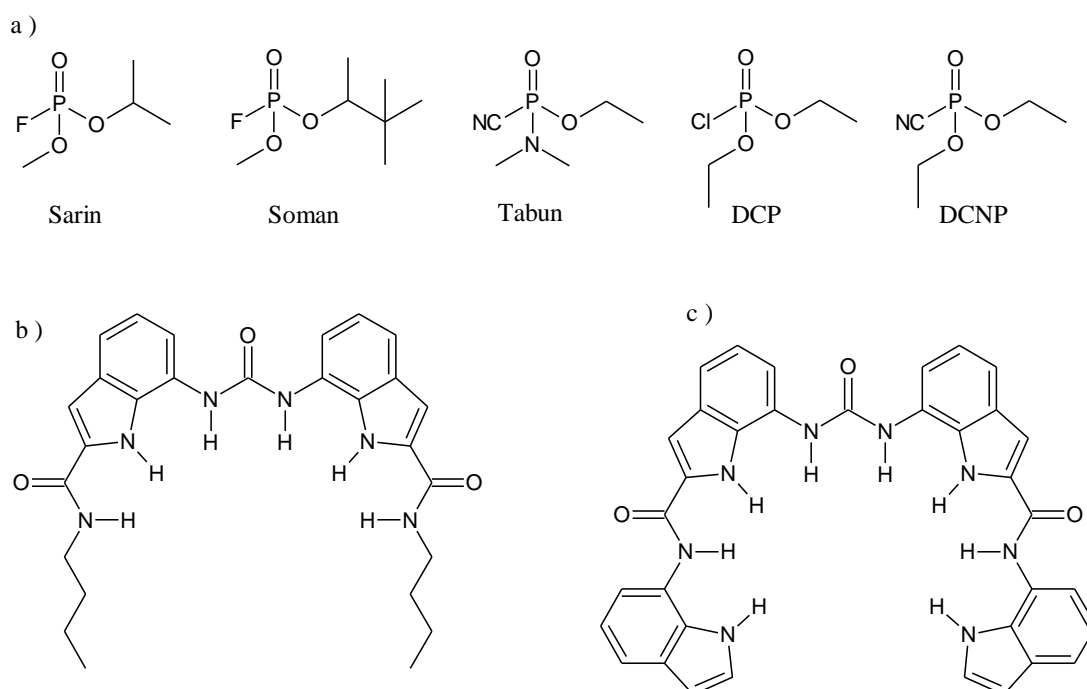
Fonte: Adaptado de Edwards et al (2009).

Barba-Bon et al. (2013) utilizaram diindolilureia e diindoliltiureia como receptores de compostos organofosfatados (substâncias conhecidas como “Nerve Agent”). Trata-se de produtos químicos orgânicos (exemplos, Sarin, Soman e Tabun) que atuam no sistema nervoso causando a inibição da enzima acetilcolinesterase. Devido à toxicidade desses compostos os autores trabalharam com compostos que apresentam reatividade similar, o dietilclorofosfato (DCP) e dietilcianofosfato (DNCP). Esses dois últimos apresentam toxicidade reduzida quando comparados com os correspondentes químicos Sarin, Somam e Tabun (Figura 21a).

A escolha dos receptores é baseada nas suas propriedades de coordenação seletiva com o ânion di-hidrogenofosfato em solventes polares e no estado sólido, através de ligações de hidrogênio intermoleculares. Por meio de titulações de RMN de ^1H observou-se a formação de complexos com os quatro receptores, em decorrência do deslocamento químico para alta

frequência dos prótons correspondentes ao grupo N-H ureia/tiureia e indol. A diindolilureia (Figura 16a) formou complexos mais estáveis do que a diindoliltiureia (Figura 16b). Contudo, os compostos da Figura 21b e 21c, que são diindolilureias modificadas, foram superiores e mostraram poder de carrear mais de um ânion, o que é resultante do aumento de doadores de hidrogênio e da possibilidade de rotação dos grupos indolis presentes nas terminações do receptor 21c (GALE et al., 2010). A formação dos complexos levou à polarização da ligação P=O, a qual, em meio aquoso, sofre hidrólise, liberando HCl e HCN em solução.

Figura 21 - a) Compostos usados como agentes em guerras; b, c,) receptores estudados por Barba-Bon et al.(2013).



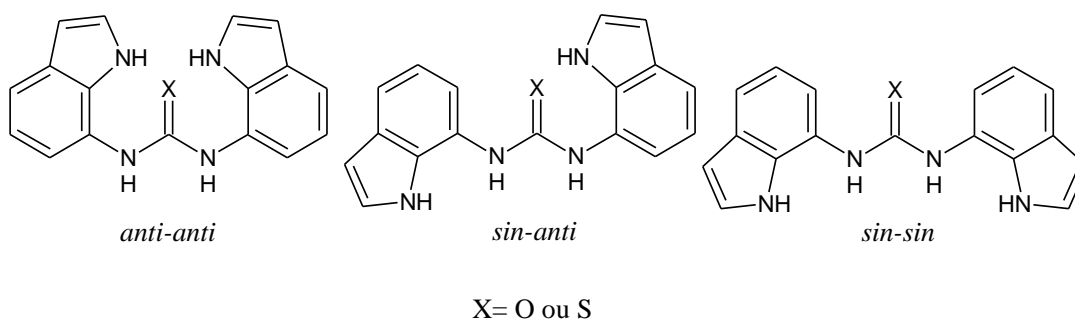
Fonte: Barba-Bon et al.(2013).

As preferências conformacionais de um receptor são diretamente vinculadas à estabilidade dos complexos formados. Já foi observado anteriormente que as diindolilureias e diindoliltiureias adotam a conformação *sin-sin* quando complexadas. Um estudo mais detalhado sobre as suas preferências conformacionais foi realizado por Makuc e colaboradores (2011). Espectroscopia de RMN e cálculos de mecânica quântica mostraram que ambos os receptores apresentam as mesmas tendências conformacionais na presença e ausência de ânions.

Devido à simetria desses compostos, observa-se nos espectros de RMN de ^1H apenas um conjunto de sinais de N-H referentes ao indol, com variação de deslocamento de 10,78 e 11,03 ppm para a diindolilureia e diindoliltiureia, respectivamente. O deslocamento químico

dos hidrogênios referentes às unidades ureia e tiureia são, respectivamente, 8,64 e 9,48 ppm, como já esperado, devido à maior acidez da tiureia. Após a adição dos ânions, mudanças significativas para altas frequências dos hidrogênios dos grupos N-H indóis e da ureia/tiureia confirmam a forte ligação de hidrogênio entre os receptores com os ânions CH_3COO^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$, HCO_3^- e H_2PO_4^- . A forte desblindagem dos prótons N-H da ureia/tiureia e uma moderada desblindagem dos hidrogênios N-H indol mediante a adição dos ânions demonstra que as ligações de hidrogênio da ureia são predominantes (MAKUC et al., 2011). Cálculos teóricos de otimização de geometria demonstram a existência de três conformações principais para a diindoliltiureia (Figura 22). O conformero *anti-anti* é o mais estável na ausência dos ânions em fase gás e no solvente implícito DMSO (Quadro 3), pois este é estabilizado por duas ligações de hidrogênio intramoleculares $\text{NH}_{\text{indol}}\dots\text{O}_{\text{ureia}}$. Com a adição dos ânions, observam-se mudanças nas preferências conformacionais, sendo o confôrmero *sin-sin* o mais estável, formando quatro ligações de hidrogênio intermoleculares.

Figura 22 - Conformações da *N,N'*-diindoliltiureia e *N,N'*-diindolilureia.



Fonte: Adaptado de Makuc et al. (2011).

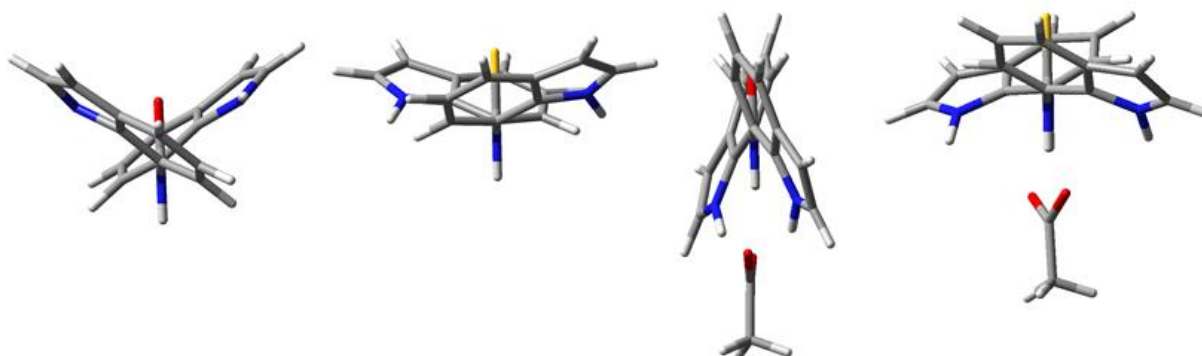
Quadro 3 - Valores de energias relativas em kcal mol⁻¹ obtidos por Macuk et al.(2011) para as conformações da *N,N'*-diindolilureia na ausência e presença dos ânions. As conformações foram otimizadas no nível B3LYP/6-311+G(d,p).

ânion	conformero	Fase gás	DMSO
Sem ânion	<i>anti-anti</i>	0,00	0,00
	<i>sin-anti</i>	5,09	2,74
	<i>sin-sin</i>	11,61	6,60
Cl ⁻	<i>anti-anti</i>	6,50	1,20
	<i>sin-anti</i>	1,84	0,12
	<i>sin-sin</i>	0,00	0,00
ACO ⁻	<i>anti-anti</i>	7,26	3,75
	<i>sin-anti</i>	2,82	1,74
	<i>sin-sin</i>	0,00	0,00
HCO ₃ ⁻	<i>anti-anti</i>	6,21	2,97
	<i>sin-anti</i>	2,02	1,31
	<i>sin-sin</i>	0,00	0,00

Fonte: Adaptado de Makuc et al. (2011).

Pelos resultados de otimização das estruturas, constatou-se que as mesmas não são planares (Figura 23). A diindolilureia apresenta um desvio angular dos anéis indois de 53,9° em relação ao oxigênio da ureia, enquanto essa variação é maior, em torno de 98,9°, para a diindoliltiureia, em razão da repulsão dos anéis indois e o volumoso átomo de enxofre. A adição dos ânions tende a diminuir essa variação. Contudo, os grupos indois continuam opostos em forma de “X” em relação aos átomos centrais (o oxigênio da ureia e enxofre da tiureia).

Figura 23 - Representação das conformações com a variação angular da diindolilureia e diindoliltiureia na ausência e na presença do ânion acetato.



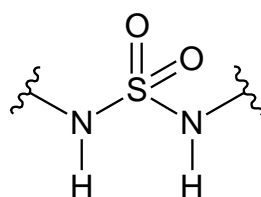
Fonte: Do autor (2018).

2.2.3 Receptores contendo sulfonamidas

As sulfonamidas são uma classe de compostos que se destaca, principalmente, pela aplicação na química medicinal, por apresentar ações antibacterianas, antimicrobianas, antiparasitárias, antitumoral, antiviral, atividades analgésicas e anti-inflamatórias. A sua combinação com grupos indóis é descrita na literatura, sendo que ambos os grupos estão presentes na síntese e desenvolvimento de uma variedade de fármacos (GUZEL et al., 2013; CHEN et al., 2013; KUMAR et al., 2014, LIOU et al., 2007; HANEDA et al., 2002; SAHA et al., 2016; ROY; BISWAS; TALUKDAR, 2017).

No âmbito da química supramolecular o fragmento da sulfamida (Figura 24), é interessante para o *design* de novos receptores, devido à maior acidez de seus hidrogênios (por exemplo, o pKa da metassulfonamida é 17,5, enquanto os correspondentes valores para a metanoamida e ureia são 25,5 e 26,9, em DMSO) e a possibilidade de adição de outros grupos doadores de prótons N-H, como os indóis - uma das propostas do presente trabalho. Contudo, ressalta-se que as características de um receptor vão além da acidez e quantidade de átomos doadores de prótons envolvidos na ligação de hidrogênio. A forma, o tamanho, a possibilidade de formar cavidade interna, as propriedades conformacionais e outras propriedades existentes entre o hóspede e o hospedeiro, tais como interações eletrostáticas, π -stacking, ânion- π , a polaridade do solvente, o tamanho e forma do ânion, dentre outras, devem ser consideradas.

Figura 24 - Fragmento da sulfamida

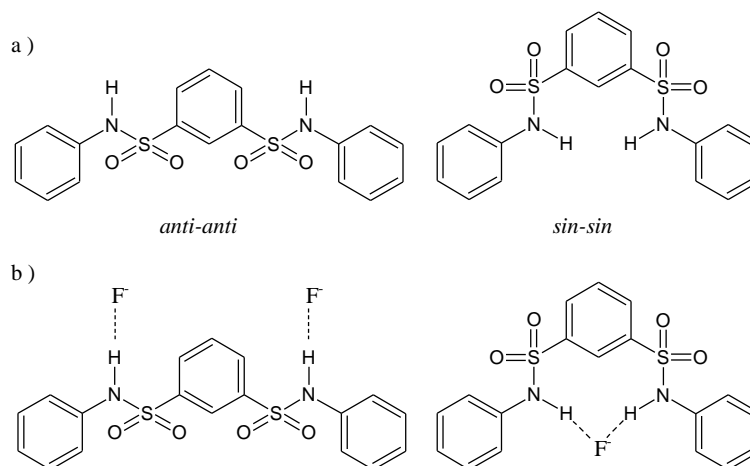


Fonte: Do autor (2018).

A formação de complexos da *N,N'*-difetilbenzeno-1,3-dissulfonamida (Figura 25a) com sais de tetrabutilamônio dos ânions F^- , CH_3COO^- , Cl^- , Br^- e I^- é confirmada pelos espectros de RMN de 1H e RMN de ^{19}F . A conformação adotada pelo receptor livre é a *anti-anti*, porém, a presença dos ânions induz mudanças conformacionais, sendo o confômero *sin-sin* o mais estável. A presença do anel benzênico entre os grupos sulfonamidas permitiu que

esse receptor interagisse de forma eficiente com os ânions mais volumosos cloreto, brometo e iodeto (KAVALLIERATOS; BERTÃO; CRABTREE, 1999).

Figura 25 - a) Conformações da *N,N'*-difenilbenzeno-1,3-dissulfonamida; b) Complexos formados entre a *N,N'*-difenilbenzeno-1,3-dissulfonamida e ânion fluoreto.

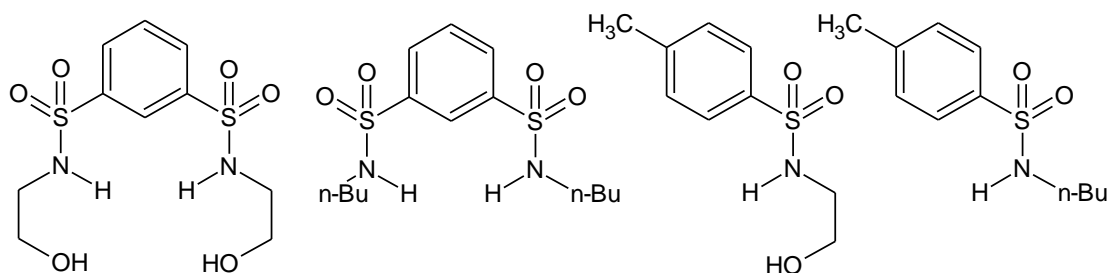


Fonte: Adaptado de Kavallieratos, Bertão e Crabtree (1999).

Com a adição de um segundo equivalente dos ânions mais básicos (F^- e CH_3COO^-), o receptor adota a conformação *anti-anti*, acomodando as duas unidades adicionadas (Figura 25b). Nesse trabalho, fica evidente a influência do ânion e versatilidade do receptor ao se moldar perante os ânions maiores (KAVALLIERATOS; BERTÃO; CRABTREE, 1999).

As propriedades de ligação das dissulfonamidas podem ser melhoradas adicionando outros grupos doadores de prótons, tais como os grupos hidroxila. Dentre os quatro receptores mostrados na Figura 26, o primeiro é o que apresentou a melhor constante de associação com os sais de tetrabutilamônio dos ânions acetato, dihidrogenofosfato, cloreto, brometo e iodeto em acetonitrila- d_3 . Dentre os ânions, o acetato é o que apresenta maior afinidade, o que é explicado pela sua basicidade e estrutura (KONDO; SUZUKI; YANO, 2002).

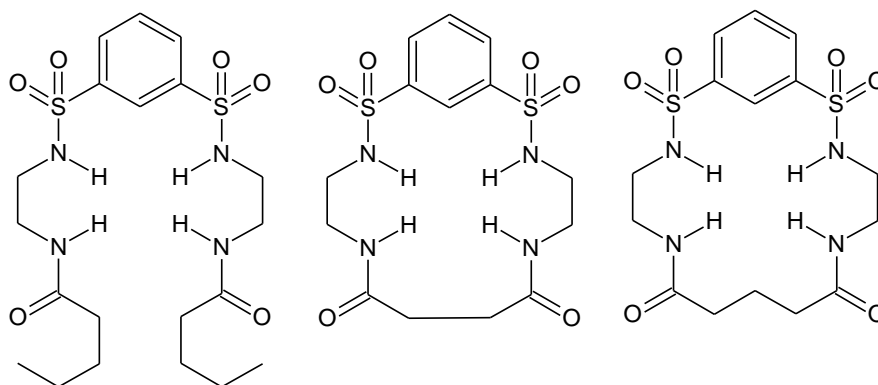
Figura 26 - Receptores de dissulfonamida estudados por Kondo, Suzuki e Yano (2002).



Fonte: Adaptado de Kondo, Suzuki e Yano (2002).

Mammoliti et al. (2009) sintetizaram receptores acíclicos e cíclicos contendo o fragmento benzeno-1,3-dissulfonamida funcionalizada com grupos amídicos (Figura 27), aumentando a capacidade de complexação do receptor.

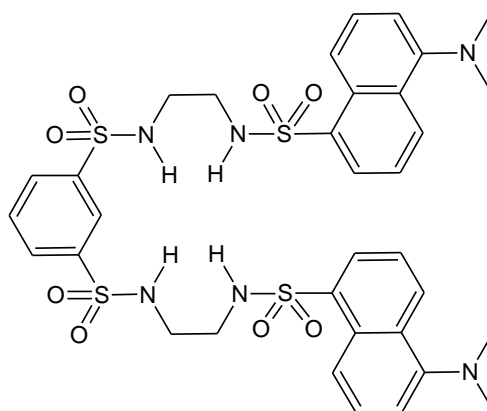
Figura 27 - Receptores estudados por Mammoliti et al. (2009).c) Receptores estudados por Chen e Chen (2004).



Fonte: Adaptado de Mammoliti et al. (2009).

O receptor acíclico mostrou excelente resultado para o CH_3COO^- , chegando a carrear até dois ânions. A ciclização superiu essa estequiometria observada (2:1), porém, aumentou a seletividade ao ânion, devido ao tamanho interno de sua cavidade, sendo desfavorável para os íons brometo e iodeto. A tetrasulfonamida da Figura 28 apresenta características semelhantes às dissulfonamidas relatadas anteriormente, formando complexos estáveis (1:1) com seletividade para o fluoreto em relação a outros haletos.

Figura 28 - Tetrasulfonamida estudada por Chen e Chen (2004).



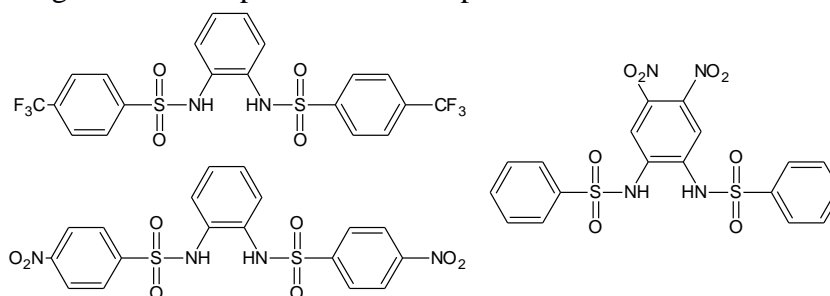
Fonte: Adaptado de Chen; Chen (2004).

A presença de um grupo fluorogênico (grupo dansil) tem conferido a este receptor a possibilidade de identificação visual durante titulações espectroscópicas, consequência da

provável desprotonação do receptor ao se adicionar mais de um equivalente do ânion, fato confirmado pelo desaparecimento dos sinais de N-H do grupo H-N-S=O₂ nos espectros de RMN de ¹H (CHEN; CHEN, 2004).

Alguns autores têm relatado o processo de desprotonação em receptores contendo sulfonamidas (Figura 29) (AMENDOLA et al., 2005; SHANG; LIN; LIN, 2007; AMENDOLA et al; 2011).

Figura 29 - Receptores estudados por Fabrizzi e colaboradores.

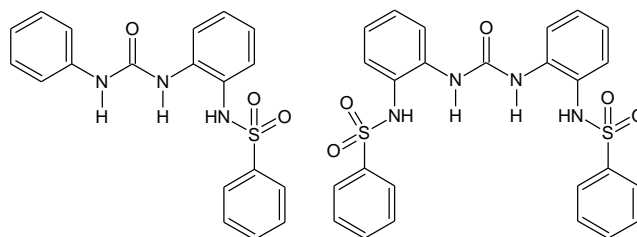


Fonte: Adaptado de Amendola et al. (2005), Amendola et al. (2011).

Na presença de ânions menos básicos (Cl⁻, Br⁻ e I⁻), todos os receptores formam complexos em meios apróticos (acetonitrila e dimetilsulfoxido); a escolha do meio é uma tentativa de evitar a competição do solvente (por exemplo, moléculas de água ou álcoois) com o hidrogênio doador. Nem sempre os receptores formam complexos estáveis com os ânions fluoreto e oxo-ânions. Ao contrário, eles têm a capacidade de desprotonar os receptores mesmo quando estão em iguais quantidades estequiométricas (1:1). Além disso, a presença de grupos retiradores de elétrons nos receptores contribuiu significativamente para aumentar a acidez dos hidrogênios envolvidos diretamente na ligação com o ânion, favorecendo a transferência de prótons (Figura 29) (AMENDOLA et al.; 2005; AMENDOLA et al., 2011).

Diferentemente dos trabalhos citados anteriormente, Caltagirone et al. (2008c) estudando dois receptores contendo fragmentos de sulfonamida e ureia (Figura 30), observaram a desprotonação dos prótons N-H sulfonamida após a adição de um segundo equivalente dos ânions mais básicos (F⁻ e CH₃COO⁻). Além disso, o fragmento de sulfonamida desprotonado foi estabilizado por uma ligação de hidrogênio intramolecular com o N-H adjacente da ureia.

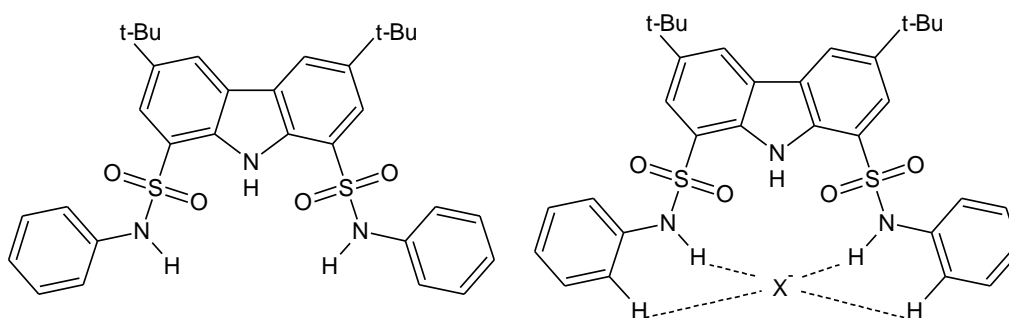
Figura 30 - Receptores estudados por Caltagirone et al. (2008).



Fonte: Caltagirone et al. (2008c).

Estudos de modelagem computacional e titulações por RMN de ^1H em DMSO-d_6 revelaram que sulfonamidas carbazóis (Figura 31) formaram complexos estáveis com o fluoreto e ânions haleto, com seletividade para esses últimos. A desprotonação do receptor na presença de fluoreto ocorreu somente após um grande excesso do ânion (1:10 receptor-ânion). A melhor resposta foi para os ânions menos básicos, pois esses induziram pequenas mudanças nas propriedades conformacionais dos receptores, diferentemente do fluoreto e oxo-ânions (CH_3COO^- e H_2PO_4^-), que induziram a conformações mais complexas, desfavorecendo a estabilidade do receptor. Os resultados cristalográficos e de RMN de ^1H mostraram que os complexos formados pelas sulfonamidas carbazóis e ânions foram estabilizados por duas ligações N-H da sulfonamida e duas interações C-H...X, enquanto o N-H carbazol não participa da ligação (DE ARRIBA et al., 2011).

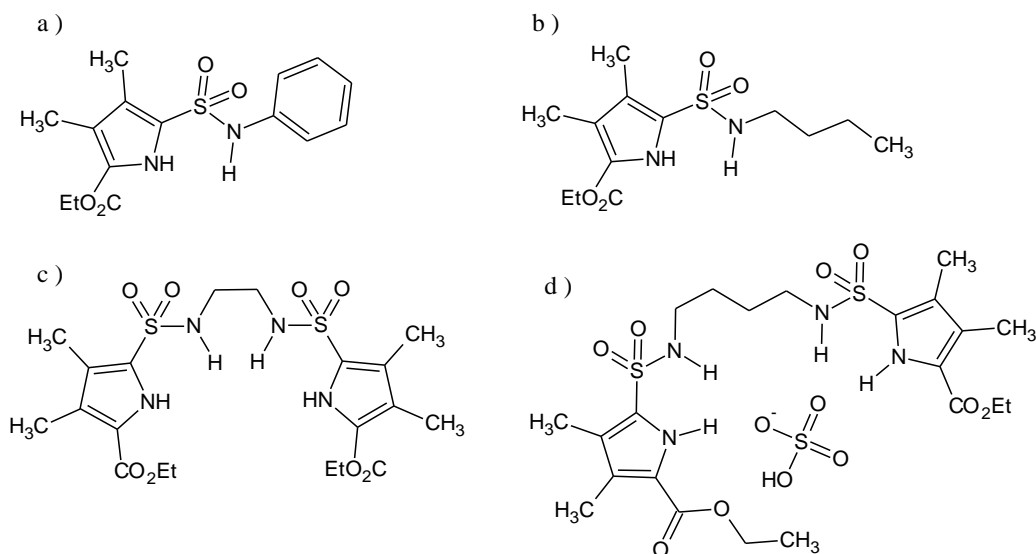
Figura 31 - Representação da sulfonamida carbazol na ausência e presença de ânion.



Fonte: Adaptado de De Arriba et al. (2011).

A presença de grupos pirróis com sulfonamidas em receptores aniônicos também foi descrita na literatura. Estudos teóricos e experimentais foram realizados com receptores contendo grupos pirróis e sulfonamidas interligados diretamente (Figura 32).

Figura 32 - Receptores contendo sulfonamidas ligadas diretamente ao pirrol.

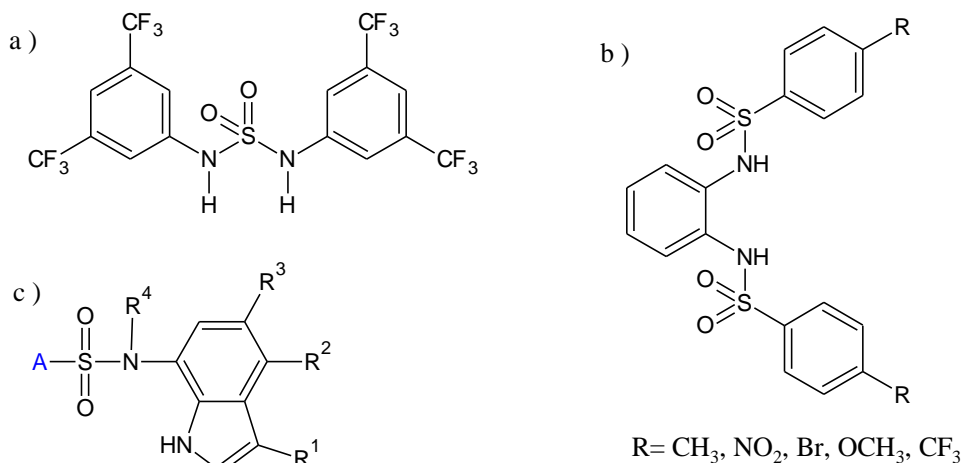


Fonte: Adaptado de Huggins et al. (2009).

A estrutura de cada receptor foi determinada por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . A interação com os ânions Cl^- , Br^- , NO_3^- e HSO_4^- foi acompanhada por RMN de ^1H . O N-H do pirrol apresentou uma variação para alta frequência de 0,5-1,2 ppm após a adição dos ânions, enquanto para a sulfonamida, os valores de deslocamentos químicos ficaram na faixa de 1,5 a 2,3 ppm. Os resultados teóricos mostram uma forte interação entre os fragmentos pirrol e sulfonamida pela proximidade com os grupos N-H. Na presença dos ânions, como era de se esperar, prevalece a conformação *sin-sin*. Porém, cabe destacar que, dentre todos os complexos formados, o mais estável foi com o receptor da Figura 32d e o ânion HSO_4^- , envolvendo um total de cinco ligações de hidrogênio (HUGGINS et al., 2009). As vantagens dos receptores envolvendo fragmentos de pirrol combinados com a sulfonamida é que esses tendem a ser mais eficientes do que quando se tem o pirrol ou a sulfonamida atuando de forma isolada; em conjunto, esses grupos têm mostrado altas sensibilidades para ânions mais básicos e em meios polares. Além disso, espera-se que um receptor contendo unidades de sulfonamida e indol seja tão eficiente quanto com o análogo pirrol (GHULE et al., 2014; HUGGINS et al., 2009).

Observa-se que, até o momento, os receptores apresentados não contêm a estrutura similar ao fragmento de sulfamida apresentado na Figura 24. Porém, não obstante, Cranwell et al. (2013) sintetizaram um composto contendo uma sulfamida substituída por dois anéis aromáticos Figura 33a. Esse novo composto nunca havia sido testado como transportador de ânions.

Figura 33 - a) Receptor sintetizado por Cranwell et al (2013). b) Receptores usados como carreadores de ânions através de membranas lipídicas estudados pelo grupo de pesquisa de Talukdar. c) Fármaco estudado por Haneda et al. (2002).



Fonte: a) Adaptado de Cranwell et al.(2013), b) Adaptado de SAHA al.(2016) e ROY et al.(2017) c) Adaptado de Haneda et al. (2002).

A ideia dos autores é a obtenção de um receptor que seja capaz de atuar como organocatalisador ou que possa carrear ânions através de membranas lipídicas. Estudos de titulação por RMN de ¹H em solução de DMSO - d₆/0.5% água revelaram que, após a adição de acetato, benzoato, e di-hidrogenofosfato (adicionado como sais de tetrabutilamônio) a uma solução contendo o composto da Figura 33a, as ressonâncias de RMN de ¹H correspondentes aos prótons aromáticos mudaram para baixas frequências, enquanto os deslocamentos químicos de N-H aproximaram-se da linha de base, após um deslocamento inicial para alto campo. Isso foi acompanhado por uma mudança na coloração da solução de incolor para rosa. Atribui-se esse comportamento à desprotonação do receptor. As titulações de RMN de ¹H com os ânions cloreto, brometo e iodeto mostraram a formação de complexos estáveis. Esses resultados são promissores, uma vez que a retirada dos grupos CF₃ ou acréscimo de outros grupos doadores de prótons possivelmente evitem a desprotonação desse receptor perante os ânions mais básicos. Além disso, surge a possibilidade de um receptor de estrutura mais simples carrear ânions cloreto através de membranas lipídicas. Recentemente, o grupo de pesquisa de Talukdar tem relatado a síntese de *bis*-sulfonamidas (Figura 33 b) e suas propriedades de carreamento de ânions em meios biológicos. Os compostos estudados têm demonstrado eficiência como receptores para a ligação e transporte de Cl⁻ através de membranas lipídicas. Estudos de ligação indicam uma correlação lógica entre a acidez dos N-Hs das sulfonamidas e a força da ligação. Além disso, a presença do grupo retirador de elétrons CF₃ contribuiu significativamente para aumentar a

lipofilicidade do receptor. Os autores têm aplicado variações de pH na presença de sais de NaF, NaCl, NaBr e NaI, não sendo observadas atividades para ânions em pHs 7,0 ou 8,0. Contudo os autores descobriram que, em pHs mais altos, o receptor encontra-se desprotonado, sendo um bom carreador de cátions, e, em pHs mais baixos, são capazes de carrear ânions (SAHA et al.; 2016; ROY et al., 2017).

Não há na literatura artigos publicados relatando grupos indóis ligados diretamente a sulfonamidas como carreadores de ânions. Porém, há registros de patentes contendo uma série de compostos com o fragmento sulfonamida ligado diretamente a um grupo indol, descritos como uma nova classe de fármacos utilizados no tratamento de câncer Figura 33 c (HANEDA et al., 2002; OWA; OZAWA; SEMBA, 2014). A utilização de compostos *N,N'*-diindolilureias/tiureias e de receptores contendo sulfonamidas e indóis como carreadores de ânions com aplicações nas diferentes áreas da química, motiva o estudo conformacional e das propriedades de ligação com ânions da *N,N'*-diindolilsulfonamida, um composto que ainda não foi explorado na área da química supramolecular.

A principal interação entre receptores e ânions deve-se à existência da ligação de hidrogênio. A espectroscopia de RMN é a técnica experimental mais utilizada para avaliar a formação dos complexos receptor-ânion. Além dos estudos experimentais, propriedades físicas e químicas dessas moléculas podem ser obtidas com auxílio de estudos computacionais. Preferências conformacionais e outros estudos em nível molecular, tais como força, comprimento e energia de ligações, efeitos de solventes, parâmetros termodinâmicos e outros, têm sido realizados utilizando ferramentas teóricas, com o auxílio de análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO) e da Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).

2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica de grande utilidade na identificação química e elucidação estrutural de compostos orgânicos. Em condições adequadas, sob campo magnético, uma amostra é capaz de absorver radiação eletromagnética na região de radiofrequências, de acordo com as suas características estruturais (SILVERSTEIN, 2005). A absorção de energia é relacionada com a natureza magnética dos núcleos atômicos. Semelhante aos elétrons, os núcleos têm a propriedade de *spin I*, ou seja, comportam-se como se estivessem girando em torno do próprio eixo. Estados

de *spin* não apresentam a mesma energia quando um núcleo é submetido a um campo magnético, pois o núcleo é uma partícula carregada e qualquer carga que se desloca gera um campo magnético próprio. Dessa forma, o núcleo tem um momento magnético nuclear (μ) ocasionado por sua carga e *spin*. O número de *spin* I pode ser determinado a partir da massa atômica e do número atômico, conforme demonstrado no QUADRO 4.

Quadro 4 - Determinação do número de *spin* de alguns núcleos através da massa e do número atômico.

I	Massa Atômica	Número Atômico	Exemplo (I)
meio	Ímpar	Ímpar ou Par	^1_1H (1/2), $^{17}_8\text{O}$ (5/2), $^{15}_7\text{N}$ (1/2)
Inteiro	Par	Ímpar	^2_1H (1), $^{14}_7\text{N}$ (1), $^{10}_5\text{B}$ (3)
Zero	Par	Par	$^{12}_6\text{C}$ (0), $^{16}_8\text{O}$ (0), $^{34}_{16}\text{S}$ (0)

Fonte: SILVERSTEIN, 2005

Núcleos com *spin* igual à meio, por exemplo, ^1H , ^{19}F , ^{31}P , ^{13}C , ^{15}N e ^{29}Si , apresentam uma excelente absorção, pois possuem uma distribuição de carga esférica e uniforme. Os núcleos com número de *spin* maior que meio apresentam uma distribuição de carga não esférica, e essa assimetria é descrita por um momento de quadrupolo, causando alargamento do sinal. *Spin* igual à zero indica que o núcleo não gira em torno do seu eixo, ou seja, apresentam todos os *spins* de prótons e nêutrons pareados, sendo assim, não interagem com o campo magnético e, conseqüentemente, não podem ser detectados por RMN. Alguns exemplos incluem os isótopos ^{12}C , ^{16}O e ^{32}S (MACOMBER, 1997; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Dois parâmetros importantes na RMN são o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento (J). Cada núcleo está rodeado por elétrons em movimento constante. A presença de um campo magnético faz com que os elétrons circulem em sentido oposto ao campo blindando parcialmente; assim, o núcleo não estará susceptível ao campo externo integralmente (efeito de blindagem). O valor do deslocamento dependerá da vizinhança química do próton, pois essa é a fonte de variações na blindagem por elétrons, a qual é denominada deslocamento químico (δ) (determinado em comparação com um padrão de referência), expresso em partes por milhão (ppm).

Um padrão de referência deve ser miscível ou solúvel em um elevado número de amostras, originar um único sinal que seja estreito e intenso e afastado da região de

frequências em que normalmente as amostras apresentam picos, e ser quimicamente inerte para não reagir nem se associar com as moléculas da substância em estudo. O tetrametilsilano (TMS), $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, é um padrão primário, e reúne todas essas condições e comumente é usado em RMN de ^1H . Por sua vez, padrões de referência secundários também são largamente utilizados, tais como dimetilsulfóxido (DMSO), tetraidrofurano (THF), triclorofluorometano (CFCl_3), entre outros (SILVERSTEIN, 2005).

Enquanto δ relaciona-se com o ambiente químico de um átomo e é sensível ao meio (por exemplo, solvente), a constante de acoplamento J refere-se à multiplicidade de um sinal e dá ideia da conectividade entre os átomos de uma molécula. Isso acontece porque os elétrons de ligação tendem a alinhar o seu *spin* com o *spin* do núcleo mais próximo. Quando o *spin* do elétron de ligação é afetado, conseqüentemente ele afeta o *spin* do elétron de ligação do átomo mais próximo. A constante de acoplamento depende da distância (escalar e/ou espacial) entre os núcleos que se acoplam e essa informação no acoplamento escalar é transmitida através dos elétrons das ligações. Frequentemente, J varia com a orientação das ligações químicas, e isso, quase sempre, tem origem orbitalar (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ, 2010).

A análise conjunta desses dois parâmetros é uma ferramenta poderosa na química supramolecular nos estudos de complexos envolvendo receptores aniônicos. A interação entre hóspede-hospedeiro é acompanhada pelas mudanças nos valores de deslocamentos químicos dos prótons envolvidos diretamente e indiretamente nas ligações (KADAM et al., 2014). Nos espectros de RMN de ^1H , quando ocorre a formação de complexos, observa-se um deslocamento químico para altas frequências, às vezes acompanhado por uma diminuição na intensidade do sinal e/ou um alargamento (MACKUC et al., 2011).

As vantagens que provavelmente contribuíram para esta ser uma das técnicas mais utilizadas nessa área da química é a observação do comportamento dos vários prótons do receptor. No caso da difenilureia, os prótons amídicos, diretamente ligados aos ânions, serão deslocados para altas frequências, enquanto os prótons aromáticos tendem a se deslocar para baixas frequências. Quando a interação é mais fraca, como nas ligações com o cloreto, há uma pequena variação no deslocamento químico, muitas vezes quase imperceptível, muito diferente do deslocamento com grandes mudanças espectrais, como as que ocorrem envolvendo os oxo-ânions ou fluoreto (BOIOCCHI et al., 2004, KADAM et al., 2014; MARTIN et al., 2017). Nesse último caso, muitos receptores podem passar por um processo de desprotonação, o que, muitas vezes, é indicado no espectro de RMN de ^1H pelo deslocamento do sinal para baixas frequências e, às vezes, pelo desaparecimento do sinal diretamente envolvido na ligação. Contudo, o processo de desprotonação é sempre

acompanhando pelo surgimento de um pico característico em aproximadamente 16,2 ppm, de HX_2^- ($X = \text{ânion}$) (AMENDOLA et al., 2005; AMENDOLA et al., 2011; DE ARRIBA et al., 2011). Nesses casos, especificamente se o ânion for o fluoreto, espectros de RMN de ^{19}F são úteis como sondas espectroscópicas para acompanhar a formação dos complexos através dos deslocamentos químicos e da constante de acoplamento $^1\text{H}J_{\text{F,H}}$ (KAVALHIERATOS, BERTÃO, CRABTREE; 1999; ALKORTA; ELGUERO; DENISOV, 2008).

2.4 Química Computacional - métodos de estrutura eletrônica

Associado aos métodos experimentais, cálculos teóricos têm auxiliado na compreensão da estrutura molecular, nas interações intra e intermoleculares presentes na formação de complexos receptor-ânion (ANDRADE et al., 2017; MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017). Isto só é possível devido ao desenvolvimento científico e tecnológico de computadores com hardwares e softwares modernos permitindo a realização de cálculos teóricos altamente condizentes com resultados experimentais. Os cálculos químicos computacionais permitem esboçar a estrutura de moléculas, otimizar e calcular energias de conformações, calcular frequências vibracionais e simular as interações de hidrogênio como as presentes no âmbito da química supramolecular.

Existe uma variedade de métodos computacionais que visa o estudo de estruturas moleculares, dentre estas aqueles que consideram a estrutura subatômica, denominados métodos quânticos, mais formalmente chamados de métodos de estrutura eletrônica. Esses métodos consistem na resolução da equação de Schrödinger (Quadro 5) e se dividem em três categorias: semi-empíricos, *ab-initio* e híbridos (baseados na Teoria do Funcional de Densidade – DFT) (ALCÁCER, 2007). Não é pretensão aqui descrever matematicamente esses métodos, porém, definições qualitativas serão descritas a seguir.

Quadro 5 - Equação de Schrödinger independente do tempo.

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r})$$

em que \hat{H} representa o operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda, dependente das coordenadas eletrônicas (\mathbf{r}) e nucleares (\mathbf{R}), e (E) representa a energia do sistema. A função de onda Ψ é uma função dos elétrons em relação ao núcleo. Ela descreve o elétron como uma onda, sendo uma descrição probabilística do comportamento do mesmo. Resolver essa equação significa encontrar as funções de onda Ψ que a satisfazem e os seus autovalores (E) de energia (CRAMER, 2002; LEVINE 2001).

Fonte: Alcácer (2007).

Os métodos semi-empíricos contêm em seu formalismo parâmetros experimentais de forma a obter uma melhor representação da equação de Schrödinger. Esses dados são adicionados para corrigir certas informações que são aproximadas ou completamente omitidas o que pode resultar em cálculos imprecisos. Trata-se de um método aplicado a moléculas que possuem elevado número de átomos, pois apresentam maior velocidade em termos de tempo de cálculo, quando comparados com os métodos *ab-initio* (CRAMER, 2002).

Os métodos *ab initio*, que em latim quer dizer “do princípio” utilizam na descrição do sistema atômico somente as leis da mecânica quântica e algumas constantes físicas fundamentais (constante de Planck, massa, carga eletrônica/nuclear e velocidade da luz). Esses métodos baseiam-se, em geral, no conceito de orbitais, de elétrons independentes, que se movem num campo médio. A teoria pressupõe que os elétrons se movem independentemente uns dos outros no campo do(s) núcleo(s), considerado(s) fixo(s) (aproximação de Born-Oppenheimer) e num campo médio, das interações com os outros elétrons. A descrição da estrutura eletrônica é feita em termos de um conjunto de orbitais ocupados e desocupados (orbitais virtuais). As energias dos orbitais são dadas em diagramas de níveis, que podem ser ocupados por um ou dois elétrons, neste caso de spins opostos (ALCÁCER, 2007). Esses métodos são melhores aplicados a sistemas com poucos elétrons, embora sejam mais precisos e não utilizem dados experimentais, quando se trata de sistemas de muitos elétrons a resolução da equação de Schrödinger fica comprometida, dependendo de uma necessidade gigantesca de supercomputadores, com elevadas memórias e tempo.

O método de Hartree Fock (HF) é o exemplo mais clássico *ab initio* (de fato ele é a base para os demais) o qual apresenta um modelo razoável para uma gama de sistemas moleculares. O maior problema é a inexistência da correlação eletrônica, haja em vista que cada elétron é representado por uma função de onda dependente apenas das coordenadas do próprio elétron. Em outras palavras, a probabilidade de encontrar um elétron num dado instante é estabelecida pela sua posição em relação ao núcleo, e não aos outros elétrons, assim, as interações elétron-elétron não são consideradas (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Os métodos baseados na teoria funcional de densidade (DFT) surgem como uma alternativa aos métodos *ab initio* e semi-empíricos, esse traz consigo uma exata abordagem ao problema presente nos métodos de estrutura eletrônica, que é correlação entre elétrons de mesmo spin, a diferença entre a energia cinética exata e a do sistema de elétrons que não interagem (MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017).

A teoria DFT diz que a energia total de um sistema, incluindo todas as interações (troca e correlação), é um funcional único da densidade eletrônica, e o mínimo desse

funcional é a energia do estado fundamental (ALCÁCER, 2007). Esse funcional energia da densidade eletrônica $E_c[\rho(r)]$ pode ser escrito conforme a equação abaixo:

$$E_c[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{en}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + Q[\rho(r)] \quad (1)$$

Onde o primeiro termo $T[\rho(r)]$ é a energia cinética dos elétrons, $V_{en}[\rho(r)]$ é a atração de energia nuclear, ou seja, energia potencial de atração entre os elétrons e os núcleos, $J[\rho(r)]$ trata-se da repulsão eletrostática, elétron-elétron e o último termo $Q[\rho(r)]$ são as interações de energia elétron-elétron não clássicas. O objetivo principal do DFT é desenvolver boas aproximações por meio de funcionais para a determinação do último termo, que podemos chamá-lo de termo de energia de troca e correlação (MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017).

O funcional híbrido ω B97X-D desenvolvido por Chai e Head-Gordon (2008) inclui efeitos de dispersão úteis de serem levados em consideração para sistemas polarizáveis, e apresenta correções para longo alcance, que proporcionam um melhor desempenho do método em relação a interações não Coulômbicas. Esse tipo de funcional é descrito para fornecer melhores resultados para átomos com possibilidade de excitação eletrônica e transferência de carga (CHAI; HEAD-GORDON, 2008; MARDIROSSIAN; HEAD-GORDON, 2017).

Junto ao método de cálculo e do funcional (no presente trabalho usou-se DFT e o funcional ω B97X-D) emprega-se o conjunto de funções de base, desta maneira têm-se a definição do nível de teoria, ou seja, um conjunto de informações para a realização de um cálculo computacional.

É a partir de funções atômicas que são construídos os orbitais moleculares assim a escolha correta de funções de base (termo utilizado para funções atômicas) é essencial para o resultado final, seja em termos de precisão e rapidez. Existem vários conjuntos de funções de base, cada um com uma característica diferente de representar os orbitais, entre estas cita-se as de Pople que são funções tipo Gaussianas (Gaussian-Type Orbitals, GTO) (FORESMAN; FRISCH, 1996).

As funções atômicas do tipo gaussianas podem apresentar várias combinações. Um exemplo é o caso das funções de bases de Pople, 3-21G, 6-31G, 6-31+G, 6-31+G*, 6-311G, 6-311++G**, entre outras. O nível 6-311G, por exemplo, corresponde ao conjunto de funções de base de valência dividida (*split valence basis set*), composta de 6 funções gaussianas primitivas representando os orbitais das camadas internas, 3 funções gaussianas contraídas para o interior do orbital de valência e 1 gaussiana duplicada para o exterior do orbital de

valência. As funções de polarização (d,p), que também podem ser representadas por dois asteriscos (**), indicam que átomos pesados podem expandir seus elétrons para orbitais d , e os hidrogênios para orbitais p . Além disso, as funções de polarização são, geralmente, utilizadas em sistemas em que ocorrem transições eletrônicas, pois descrevem as distorções da nuvem eletrônica em ambiente molecular. Elas são importantes na descrição das ligações químicas e correspondem a funções adicionais com momento angular diferente daquele apresentado pela base original (JESSEN, 2002; FORESMAN; FRISCH, 1996). O símbolo “+” indica função difusa, que descreve as regiões distantes do núcleo, sendo “+” indicativo da adição de uma base difusa em cada átomo pesado. Essas funções também são úteis na descrição de ânions, moléculas com pares isolados de elétrons e estados excitados (FRISCH; POPLÉ; BINKLEY, 1984).

2.4.1 Orbitais naturais de ligação

Os orbitais naturais de ligação, em inglês "Natural Bond Orbital (NBO)", é uma técnica que permite estudar as características de deslocalização eletrônica de átomos ou grupos capazes de doar ou aceitar elétrons. Trata-se de uma ferramenta teórica composta por um conjunto de algoritmos matemáticos que descrevem uma função de onda de N elétrons e/ou densidade eletrônica em termos de orbitais localizados similares aos conceitos de ligação química das estruturas de Lewis, na qual os orbitais ligantes e pares de elétrons isolados são duplamente ocupados (WEINHOLD; LANDIS; GLENDENING, 2016). A teoria de NBO pode ser explicada considerando uma ligação σ localizada entre dois átomos A e B (2) formada diretamente de orbitais híbridos naturais ha , hb (NHOs).

$$\sigma_{AB} = c_A \cdot ha + c_B \cdot hb \quad (2)$$

Os NHOs, por sua vez, são compostos de um conjunto de orbitais atômicos (OAs) da camada de valência efetivos que foram otimizados para uma determinada função de onda. O preenchimento dos NBO σ_{AB} apresenta boa concordância com os conceitos de Lewis, estando bem adaptados para uma descrição dos efeitos de covalência entre as moléculas. A transformação para NBO conduz à formação de orbitais que estão desocupados na estrutura formal de Lewis, os orbitais antiligantes σ^* (3), que podem ser usados para descrever efeitos de não covalência. Esses são originados do mesmo conjunto de orbitais híbridos de valência descrito para funções ligantes (σ_{AB}) (REED; CURTISS; WEINHOLD, 1988).

$$\sigma^*_{AB} = c_A \cdot h_A + c_B \cdot h_B \quad (3)$$

As transferências eletrônicas entre orbitais ocupados, ligantes (σ , π e pares de elétrons livres n), para orbitais desocupados, antiligantes (σ^* e π^*), são avaliadas por NBO de acordo com o caráter aceptor-doador existente entre os orbitais, sendo possível estudar a energia total de um sistema, que pode ser decomposta em interações do tipo Lewis (estérica e eletrostática) e não Lewis (deslocalização eletrônica ou, comumente, hiperconjugação) (GLENDENING; LANDIS; WEINHOLD, 2012).

As vantagens do NBO é a possibilidade de investigar as interações existentes entre os orbitais, por exemplo, ligações de hidrogênio, complexações e estabilização eletrônica. Caso o valor da energia hiperconjugativa seja superior à de Lewis, os efeitos hiperconjugativos contribuirão para a estabilidade de um determinado conformero. No caso de ligações de hidrogênio intermoleculares, como os presentes na formação dos complexos receptores-ânions descritos neste trabalho, o que ocorre é à transferência de elétrons do par isolado dos ânions para o orbital sigma antiligante dos receptores, conforme demonstrado na Figura 2c (tópico 2.1 Química supramolecular e as interações supramoleculares) (WEINHOLD; KLEIN, 2014; WEINHOLD; LANDIS; GLENDENING, 2016). Enfim, cálculos dessa natureza permitem avaliar a existência de interações mais específicas, responsáveis pela preferência conformacional de acordo com critérios que envolvem a geometria e a energia das moléculas em estudo.

2.4.2 Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM)

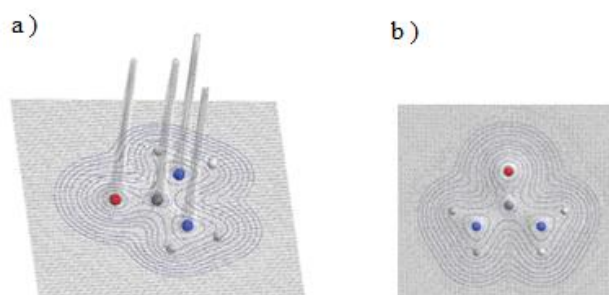
A Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas - QTAIM (do inglês, *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) tem como objetivo estudar a estrutura eletrônica e, principalmente, a ligação química. Trata-se de um modelo quântico eficiente, não apenas na identificação e caracterização das interações intra e/ou intermoleculares, mas também no estudo de como os átomos se comportam quando ocorre a formação das ligações covalentes, insaturadas e de hidrogênio (BADER, 1990; CORTÉS-GUZMÁN; BADER, 2005; OLIVEIRA et al., 2010).

O método desenvolvido por Richard F. W. Bader parte do princípio de que as propriedades observáveis de um sistema químico estão presentes em sua densidade eletrônica (ρ). Como esta é uma grandeza escalar, sua análise se torna complicada num espaço tridimensional. Com isso, utiliza-se o seu vetor gradiente ($\nabla\rho$), que é a primeira derivada da

densidade eletrônica e que possui um valor e uma direção. Essa é a condição básica para se determinar a topologia molecular, que é máxima na posição dos núcleos e diminui à medida que se afasta dessa posição (BADER, 1991; POPELIER, 2000).

Na Figura 34a tem-se a representação da ρ do plano molecular da ureia (observa-se que os átomos de hidrogênio não estão no plano dos demais átomos), na qual os átomos são máximos da função; as superfícies de contorno da Figura 34b (vista do topo) são uma imagem fiel da densidade.

Figura 34 - a) Densidade eletrônica (ρ) da ureia; b) Superfícies de contorno da estrutura molecular da ureia.



Fonte: do autor (2018).

Na análise de QTAIM tem-se que cada átomo é separado de seus vizinhos por uma superfície delimitadora que não é atravessada por nenhum caminho de gradiente. Assim, o fluxo de densidade de carga é nulo em qualquer ponto da superfície, respeitando a condição de equilíbrio do sistema molecular. Conseqüentemente, o produto escalar entre o vetor gradiente e o vetor unitário normal (n) à superfície deverá ser nulo.

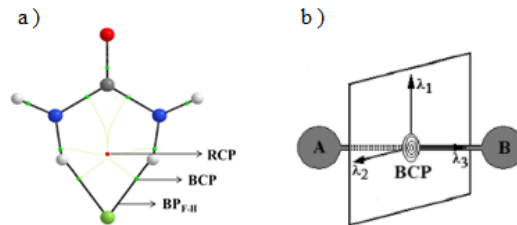
$$\nabla\rho \cdot n = 0 \quad (4)$$

A partir de sucessivos vetores gradientes $\nabla\rho$ é que se obtêm todas as trajetórias ou linhas de contorno da densidade eletrônica; as trajetórias do $\nabla\rho$ são bem definidas por um ponto específico no espaço, denominando de atrator (ou atrator nuclear). Um atrator é o domínio do átomo sob a região molecular correspondente às trajetórias de gradiente que este atrai para si, ou seja, estes são praticamente os núcleos do sistema molecular. Considerando todos os atratores nucleares, o conjunto de trajetórias do vetor gradiente forma uma base atômica (bacia atômica). A construção das bacias atômicas, que definem os átomos na análise de QTAIM, sofre influências do ambiente químico. Com isso, cada átomo será diferente em

ambientes moleculares específicos, fornecendo informações atômicas e químicas (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

A formação da ligação química é obtida por QTAIM à medida que as trajetórias se moldam para descrever o sistema químico; elas não se originam do infinito, mas de pontos entre dois atratores, denominados Pontos Críticos da Ligação (BCP - *Bond Critical Point*), Figura 35a. Quando duas trajetórias de $\nabla\rho$ direcionadas aos núcleos são formadas a partir de um único BCP, têm-se os pontos críticos de anel (RCPs) e os Caminhos de Ligação (Bond Path - BP) (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010; OLIVEIRA, 2016).

Figura 35 - a) Gráfico molecular do complexo ureia-flúor. b) Ilustração do ponto crítico de ligação (BCP) entre dois átomos A e B e a orientação tridimensional (x, y e z) das elipçidades λ_1 , λ_2 e λ_3 .



Fonte: a) do autor (2018) b) Oliveira, Araújo, Ramos, 2010.

Os BCPs são localizados através do Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$, que correspondem à segunda derivada do $\nabla\rho$, conforme a equação a seguir (5):

$$\nabla^2\rho = \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (5)$$

O Laplaciano ($\nabla^2\rho$) tem a propriedade de descrever a concentração de densidade eletrônica em determinada zona de ligação. Por exemplo, se $\nabla^2\rho < 0$, a densidade eletrônica está acumulada nos BCPs das ligações químicas, enquanto que quando $\nabla^2\rho > 0$, os núcleos atômicos suportam toda a concentração da carga. Outra informação importante é a relação entre o laplaciano e a elipçidade (\mathcal{E}), a qual é definida por (6):

$$\mathcal{E} = \lambda_1/\lambda_2 - 1 \quad (6)$$

que é um valor positivo sempre que os autovalores do Laplaciano $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$ e $\lambda_3 > 0$. A \mathcal{E} é usada para descrever o caráter de uma ligação química. Na Figura 35b, é possível observar que λ_1 e λ_2 estão num plano ao eixo internuclear dos átomos A e B, de forma que se $\lambda_1 > \lambda_2$ tem-se uma ligação de caráter π , por existir maior concentração de ρ no sentido de λ_1 . Por

sua vez, se os valores de $\lambda_1 \approx \lambda_2$ têm-se um formato “cilíndrico”, simboliza uma ligação sigma.

Como já mencionado, é possível ter uma descrição teórica da ligação de hidrogênio por meio da QTAIM. Koch e Popelier (1995) inseriram alguns critérios úteis para detecção e caracterização dessas interações usando os parâmetros obtidos por QTAIM.

O primeiro critério é a existência de um ponto crítico de ligação (BCP) entre o átomo de hidrogênio e o átomo acceptor de prótons. Os dois critérios a seguir são em relação ao BCP: a densidade eletrônica no BCP entre o átomo de hidrogênio e o átomo acceptor de prótons tem que estar no intervalo de 0,002-0,035 au e, para o Laplaciano da densidade de elétrons no BCP, o intervalo é de 0,024-0,139 au. O quarto critério se relaciona à interpenetração do átomo de hidrogênio com o átomo acceptor de hidrogênio, considerando uma penetração mútua por estes. Os demais critérios são propriedades correspondentes ao átomo de hidrogênio, como carga atômica $q(H)$, volume atômico $V(H)$, momento de dipolo $M1(H)$ e energia atômica $E(H)$. Se ocorrer a ligação de hidrogênio, deve-se observar uma perda de $q(H)$ e, como consequência a esta perda, um aumento da $E(H)$ e diminuição de $V(H)$ e $M1(H)$.

3 CONCLUSÃO

Uma série de receptores contendo fragmentos de ureia, tiureia, sulfonamidas e indóis tem sido sintetizada e suas propriedades de ligação com vários ânions têm sido estudadas por meio de técnicas experimentais, tais como cristalografia de raio-X, UV-vis, espectrometria de massas, RMN de ^{13}C , RMN de ^{19}F e RMN de ^1H . Sem dúvida, a última técnica (RMN de ^1H) é a mais utilizada, estando presente em quase todos os trabalhos científicos da área, pois esta permite acompanhar o deslocamento químico dos prótons (do receptor) envolvidos na ligação química, antes e após a formação dos complexos (receptor-ânion). Em geral, nesses trabalhos, os complexos formados com estequiometria 1:1 são estáveis. Contudo, perante os ânions mais básicos, tais como fluoreto e oxo-ânions, e dependendo da acidez dos prótons, os receptores são susceptíveis à desprotonação.

Nos trabalhos descritos na literatura é claro e evidente que a prospecção de novos receptores não é trivial, principalmente porque as propriedades conformacionais desses tendem a mudar perante os ânions. Assim, a utilização de cálculos computacionais em conjunto com técnicas experimentais têm contribuído para maior entendimento das mudanças que ocorrem nos receptores, bem como para o acompanhamento da formação dos complexos por meio das ligações de hidrogênio.

REFERENCIAS

- ALBRECHT, M. Supramolecular chemistry-general principles and selected examples from anion recognition and metallosupramolecular chemistry. **Die Naturwissenschaften**, v. 94, n. 12, p. 951-66, 2007.
- ALCÁCER, L. **Introdução à química quântica computacional**. Rio de Janeiro: Copyright, 2007. 324 p.
- ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; DENISOV, G. S. A review with comprehensive data on experimental indirect scalar NMR spin-spin coupling constants across hydrogen bonds. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 599-624, 2008.
- AMENDOLA, V. et al. Anion Receptors Containing-NH Binding Sites: Hydrogen-Bond Formation or Neat Proton Transfer?. **Chemistry-A European Journal**, v. 11, n. 1, p. 120-127, 2005.
- AMENDOLA, V. et al. Urea-, Squaramide-, and Sulfonamide-Based Anion Receptors: A Thermodynamic Study. **Chemistry-A European Journal**, v. 17, n. 21, p. 5972-5981, 2011.
- AMENDOLA, V. et al. What anions do to NH-containing receptors. **Accounts of chemical research**, v. 39, n. 5, p. 343-353, 2006.
- ANDRADE, L. A. F. et al. DFT study on the complexation of anions with 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaazacyclooctodeca-2, 5, 8, 11, 14, 17-hexaene. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 89, n. 3-4, p. 273-280, 2017.
- ARUNAN, E. et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and applied chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637-1641, 2011.
- BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893-928, 1991.
- BADER, R. F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**, Clarendon, Oxford, 1990.
- BARBA-BON, A. et al. Neutral 1,3-Diindolylureas for Nerve Agent Remediation. **Chemistry-A European Journal**, v. 19, n. 5, p. 1586-1590, 2013.
- BATES, G. W. et al. 2, 7-Functionalized indoles as receptors for anions. **The Journal of organic chemistry**, v. 72, n. 23, p. 8921-8927, 2007.
- BATES, G. W.; GALE, P. A.; LIGHT, M. E. Isophthalamides and 2, 6-dicarboxamidopyridines with pendant indole groups: a 'twisted' binding mode for selective fluoride recognition. **Chemical Communications**, n. 21, p. 2121-2123, 2007.
- BEER, P. D. Transition-metal receptor systems for the selective recognition and sensing of anionic guest species. **Accounts of chemical research**, v. 31, n. 2, p. 71-80, 1998.
- BOIOCCHI, M. et al. Anion-Induced Urea Deprotonation. **Chemistry-A European Journal**, v. 11, n. 10, p. 3097-3104, 2005.

BOIOCCHI, M. et al. Nature of urea-fluoride interaction: incipient and definitive proton transfer. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 50, p. 16507-16514, 2004.

BORDWELL, F. G.; ZHANG, X.; CHENG, J. P. Comparisons of the acidities and homolytic bond dissociation energies of the acidic nitrogen-hydrogen and carbon-hydrogen bonds in diphenylmethanes and carbazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 10, p. 3216-3219, 1991.

BOWMAN-JAMES, K. Alfred Werner revisited: the coordination chemistry of anions. **Accounts of chemical research**, v. 38, n. 8, p. 671- 678, 2005.

BREGOVIĆ, V. B.; BASARIĆ, N.; MLINARIĆ-MAJERSKI, K. Anion binding with urea and thiourea derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 295, p. 80-124, 2015.

BUSSCHAERT, N. et al. Applications of supramolecular anion recognition. **Chemical reviews**, v. 115, n. 15, p. 8038-8155, 2015.

CALTAGIRONE, C. et al. 1,3-Diindolylureas and 1,3-Diindolylthioureas: Anion Complexation Studies in Solution and the Solid State. **Chemistry-A European Journal**, v. 14, n. 33, p. 10236-10243, 2008a.

CALTAGIRONE, C. et al. 1,3-Diindolylureas: high affinity dihydrogen phosphate receptors. **Chemical Communications (Cambridge, England)** n. 26, p. 3007-3009, 2008b.

CALTAGIRONE, C. et al. Anion binding vs. sulfonamide deprotonation in functionalised ureas. **Chemical Communications**, n. 1, p. 61-63, 2008c.

CAMETTI, M.; RISSANEN, K. Highlights on contemporary recognition and sensing of fluoride anion in solution and in the solid state. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 5, p. 2016-2038, 2013.

CAMETTI, M.; RISSANEN, K. Recognition and sensing of fluoride anion. **Chemical Communications**, n. 20, p. 2809-2829, 2009.

CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, London, v. 10, p. 6615-6620, Sept. 2008.

CHANG, K. et al. Biindolyl-based molecular clefts that bind anions by hydrogen-bonding interactions. **Tetrahedron letters**, v. 47, n. 36, p. 6385-6388, 2006.

CHANG, K. et al. Oligoindole-based foldamers with a helical conformation induced by chloride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 35, p. 12214-12215, 2005.

CHEN, C.; CHEN, Q. A tetra-sulfonamide derivative bearing two dansyl groups designed as a new fluoride selective fluorescent chemosensor. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 20, p. 3957-3960, 2004.

CHEN, G. et al. Discovery of N-(4'-(indol-2-yl) phenyl) sulfonamides as novel inhibitors of HCV replication. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 13, p. 3942-3946, 2013.

- CHMIELEWSKI, M. J.; CHARON, M.; JURCZAK, J. 1, 8-Diamino-3, 6-dichlorocarbazole: a promising building block for anion receptors. **Organic letters**, v. 6, n. 20, p. 3501-3504, 2004.
- CORTÉS-GUZMÁN, F.; BADER, R.F. W. Complementarity of QTAIM and MO theory in the study of bonding in donor–acceptor complexes. **Coordination chemistry reviews**, v. 249, n. 5, p. 633-662, 2005.
- CRABTREE, R. H et al. A New Intermolecular Interaction: Unconventional Hydrogen Bonds with Element-Hydride Bonds as Proton Acceptor. **American Chemical Society**, v.29, n.7, 348-354, 1996.
- CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 2002.
- CRANWELL, P. B. et al. Anion recognition and transport properties of sulfamide-, phosphoric triamide-and thiophosphoric triamide-based receptors. **Chemical Communications**, v. 49, n. 9, p. 874-876, 2013.
- CURIEL, D.; COWLEY, A.; BEER, P. D. Indolocarbazoles: a new family of anion sensors. **Chemical Communications**, n. 2, p. 236-238, 2005.
- DE ARRIBA, Á. L. Fuentes et al. Sulfonamide carbazole receptors for anion recognition. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 9, n. 24, p. 8321-8327, 2011.
- DYDIO, P.; LICHOSYT, D.; JURCZAK, J. Amide-and urea-functionalized pyrroles and benzopyrroles as synthetic, neutral anion receptors. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2971-2985, 2011.
- EDWARDS, P. R. et al. Carbamate complexation by urea-based receptors: studies in solution and the solid state. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 8, n. 1, p. 100-106, 2010.
- EDWARDS, P. R.; HISCOCK, J. R.; GALE, P. A. Stabilisation of alkyl carbamate anion using neutral hydrogen bond donors. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 34, p. 4922-4924, 2009.
- EVANS, N. H.; BEER, P. D. Advances in Anion Supramolecular Chemistry: From Recognition to Chemical **Applications**. **Angew. Chem. Int**, v.53, p.11716-11754, 2014.
- FORESMAN. J. B.; FRISCH, A. **Exploring chemistry with electronic structure methods**. 2ed. Pittsburgh: Gaussian, 1996.
- FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. **Princípios de Estrutura Eletrônica e Orbitais em Química Orgânica**. 1^a.ed. Lavras: Editora UFLA, 2013. p. 126.
- FRISCH, J. M.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25: supplementary functions for gaussian basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 80, n. 7, p. 3265-3269, Apr. 1984.
- GALE, P. A. Anion receptors based on organic frameworks: recent advances. In: **50 Years of Structure and Bonding—The Anniversary Volume**. Springer, Cham, p. 19-34, 2015.

- GALE, P. A. et al. Acyclic indole and carbazole-based sulfate receptors. **Chemical Science**, v. 1, n. 2, p. 215-220, 2010.
- GALE, P. A. Structural and molecular recognition studies with acyclic anion receptors. **Accounts of chemical research**, v. 39, n. 7, p. 465-75, 2006.
- GALE, P. A.; CALTAGIRONE, C. Fluorescent and colorimetric sensors for anionic species. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 354, p. 2-27, 2018.
- GALE, P. A.; GUNNLAUGSSON, T. Supramolecular chemistry of anionic species themed issue. **Chem Soc Rev**, v. 39, n. 10, p. 3581-4008, 2010.
- GHULE, N. V. Et al. Dipyrrolyl-bis-sulfonamide chromophore based probe for anion recognition. **RSC Advances**, v. 4, n. 52, p. 27112-27115, 2014.
- GLENDENING, E. D.; LANDIS, C. R.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital methods. **Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science**, v. 2, n. 1, p. 1-42, 2012.
- GÓMEZ, D. E. et al. Urea vs. thiourea in anion recognition. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 3, n. 8, p. 1495-1500, 2005.
- GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding?. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2597-2625, 2011.
- GREENSTEIN, P. D.; CASABIANCA, L. B. Interplay between π -stacking and hydrogen bonding in the self-association of different isomers of naphthalenedicarboxylic acid. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 121, n. 19, p. 5086-5093, 2017.
- GÜZEL, Ö. et al. Carbonic anhydrase inhibitors. The β -carbonic anhydrases from the fungal pathogens *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* are strongly inhibited by substituted-phenyl-1H-indole-5-sulfonamides. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 8, p. 2508-2511, 2010.
- HANEDA, T. et al. **Sulfonamide-containing indole compounds**. U.S. Patent n. 6,469,043, 22 out. 2002.
- HAYNES, C. et al. Tunable transmembrane chloride transport by bis-indolylureas. **Chemical Science**, v. 3, n. 5, p. 1436-1444, 2012.
- HUGGINS, M. T. et al. Synthesis and molecular recognition studies of pyrrole sulfonamides. **Chemical Communications**, n. 35, p. 5254-5256, 2009.
- JENNINGS, W. B.; FARRELL, B. M.; MALONE, J. F. Attractive intramolecular edge-to-face aromatic interactions in flexible organic molecules. **Accounts of chemical research**, v. 34, n. 11, p. 885-894, 2001.
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. John Wiley & Sons, New York, 2002.
- KADAM, S. A. et al. NMR Method for Simultaneous Host–Guest Binding Constant Measurement. **The Journal of organic chemistry**, v. 79, n. 6, p. 2501-2513, 2014.

KATO, R. et al. A thiourea-based chromoionophore for selective binding and sensing of acetate. **Tetrahedron letters**, v. 42, n. 30, p. 5053-5056, 2001.

KAVALLIERATOS, K.; BERTAO, C. M.; CRABTREE, R. H. Hydrogen bonding in anion recognition: A family of versatile, nonpreorganized neutral and acyclic receptors. **The Journal of organic chemistry**, v. 64, n. 5, p. 1675-1683, 1999.

KIM, N. et al. Two distinct anion-binding modes and their relative stabilities. **Chemical Communications**, n. 32, p. 3401-3403, 2007.

KONDO, S.; SUZUKI, T.; YANO, Y. Effect of hydroxyl groups in receptors bearing disulfonamide on anion recognition in acetonitrile-d 3. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 39, p. 7059-7061, 2002.

KUMAR, Mahesh et al. 4-(1-Aryl-5-chloro-2-oxo-1, 2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-N-substituted benzene sulfonamides: Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 436-447, 2014.

KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 24, p. 9747-9754, 1995.

KYBA, E. P. et al. Host-guest complexation. 1. Concept and illustration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 8, p. 2564-2571, 1977.

LEE, J.; LEE, M.; JEONG, K. Synthesis and binding properties of anion receptors containing multiple hydrogen bond donors. **Supramolecular Chemistry**, v. 19, n. 4-5, p. 257-263, 2007.

LEHN, JEAN-MARIE. From molecular to supramolecular chemistry: Science, Art and Industry. **Interdisciplinary Science Reviews**, v. 10, n. 1, p. 72-85, 1985a.

LEHN, JEAN-MARIE. Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, and carriers. **Science**, v. 227, n. 4689, p. 849-856, 1985b.

LEHN, JEAN-MARIE. Supramolecular chemistry—scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89-112, 1988.

LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**, Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1991.

LI, AI-FANG et al. Anion complexation and sensing using modified urea and thiourea-based receptors. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 10, p. 3729-3745, 2010.

LIOU, J. et al. A novel oral indoline-sulfonamide agent, N-[1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-2, 3-dihydro-1H-indol-7-yl]-isonicotinamide (J30), exhibits potent activity against human cancer cells in vitro and in vivo through the disruption of microtubule. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 323, n. 1, p. 398-405, 2007.

MACOMBER, R. S. **A complete introduction to modern nmr spectroscopy**. New York: Wiley-Interscience, 1997. 400 p.

MAKUC, D. et al. NMR studies of anion-induced conformational changes in diindolylureas and diindolylthioureas. **Beilstein journal of organic chemistry**, v. 7, p. 1205-14, 2011.

MAMMOLITI, O. et al. Synthesis and anion-binding properties of new disulfonamide-based receptors. **Tetrahedron**, v. 65, n. 11, p. 2184-2195, 2009.

MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 115, n. 19, p. 2315-2372, 2017.

MARTIN, K. et al. Exploring selectivity of 22 acyclic urea-, carbazole- and indolocarbazole-based receptors towards 11 monocarboxylates. **European Journal of Organic Chemistry**, 2017.

NISHIKI, M.; OI, W.; ITO, K. Anion binding properties of indolylmethanes. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 61, n. 1-2, p. 61-69, 2008.

OI, W.; NISHIKI, M.; ITO, K. Triindolylmethane: Selective Receptor for Chloride Anion. **Letters in Organic Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 112-119, 2007.

OLIVEIRA, B. G. A formação de ligações de hidrogênio $\pi \cdots H$, $F \cdots H$ e $C \cdots H$ nos complexos $C_2H_2 \cdots (HF)$, $C_2H_2 \cdots 2(HF)$ e $C_2H_2 \cdots 3(HF)$. **Química Nova**, v. 39, n. 3, p. 320-327, 2016.

OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U. SAPT: hydrogen bond or van der Waals interaction?. **Química Nova**, v. 35, n. 10, p. 2002-2012, 2012.

OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A Topologia Molecular QTAIM e A Descrição Mecânico-Quântica De Ligações de Hidrogênio e Ligações de Di-Hidrogênio. **Quim. Nova**, v. 33, n. 5, p. 1155-1162, 2010.

OWA, T.; OZAWA, Y.; SEMBA, T. Use of sulfonamide-including compounds in combination with angiogenesis inhibitors. U.S. Patent n. 8,772,269, 8 jul. 2014.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

PFEFFER, F. M.; LIM, K. F.; SEDGWICK, K. J. Indole as a scaffold for anion recognition. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 5, n. 11, p. 1795-1799, 2007.

POPELIER, P. L. A. On the full topology of the Laplaciano the electron density. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 197, n. 1, p. 169-189, 2000.

REED, A. E.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 899-926, 1988.

ROY, A.; BISWAS, O.; TALUKDAR, P. Bis (sulfonamide) transmembrane carriers allow pH-gated inversion of ion selectivity. **Chemical Communications**, v. 53, n. 21, p. 3122-3125, 2017.

SAHA, T. et al. Chloride-mediated apoptosis-inducing activity of bis (sulfonamide) anionophores. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 24, p. 7558-7567, 2016.

SHANG, X.; LIN, H.; LIN, H. The synthesis and recognition properties of colorimetric fluoride receptors bearing sulfonamide. **Journal of fluorine chemistry**, v. 128, n. 5, p. 530-534, 2007.

SILVERSTEIN, R. M. **Spectrometric identification of organic compounds**. New York: J. Wiley, 2005. 512p.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7. ed. Rio de Janeiro: LivrosTécnicos e Científicos, 2006. 490 p.

STEED, J. W.; GALE, P. A. **Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials**, v. 8, J. Wiley, 2012. 4014p.

VILAR, R. Anion recognition and templation in coordination chemistry. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2008, n. 3, p. 357-367, 2008.

WEINHOLD, F.; KLEIN, R. A. What is a hydrogen bond? Mutually consistent theoretical and experimental criteria for characterizing H-bonding interactions. **Molecular Physics**, v. 110, n. 9-10, p. 565-579, 2012.

WEINHOLD, F.; KLEIN, R. A. What is a hydrogen bond? Resonance covalency in the supramolecular domain. **Chemistry Education Research and Practice**, v. 15, n. 3, p. 276-285, 2014.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R. **Discovering chemistry with natural bond orbitals**. John Wiley & Sons, 2012.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R.; GLENDENING, E. D. What is NBO analysis and how is it useful?. **International Reviews in Physical Chemistry**, v. 35, n. 3, p. 399-440, 2016.

ZHOU, Y; ZHANG, J. F.; YOON, J. Fluorescence and colorimetric chemosensors for fluoride-ion detection. **Chemical reviews**, v. 114, n. 10, p. 5511-5571, 2014.

SEGUNDA PARTE - ARTIGOS

ARTIGO 1 - Conformational and NMR insights on urea, thiourea and diindolylurea as fluoride carriers.

(artigo publicado no *Journal of Molecular Structure*)

Abstract

Urea and thiourea derivatives are widely known as anion transporters. The pristine urea and thiourea compounds were theoretically and spectroscopically evaluated as fluoride ligands, since transportation of F^- is involved in many biochemical processes and this anion is suitable to be analyzed through NMR. Conformational changes induced by anions can be useful to probe ligand:anion complexation, but urea and thiourea do not undergo conformational isomerization. Thus, diindolylurea (DIU) was computationally investigated to search for its conformational preferences upon complexation with fluoride. Overall, the NMR proton signal for urea and thiourea moved downfield and broadened upon addition of one equivalent of fluoride anion in DMSO solution, indicating complexation. The ^{19}F signal for the thiourea:F mixture also shifted relative to the anion source. However, a $J_{(N)H,F}$ coupling constant was not observed, probably because of entropy and bulk solvation effects. In addition, the conformational preference of DIU changed drastically after simulated complexation with fluoride, in agreement with previous studies with other anions. This confirms the potential of urea derivatives as fluoride carriers.

Keywords: Conformational analysis; Anion transporters; Fluoride; NMR; Theoretical calculations

Introduction

The study of anion receptors have been motivated by their various applications, including molecular recognition, separation, transport in molecular membranes, inclusion complexes and catalysis [1, 2]. The fluoride anion is of particular interest because its applications and toxicity, as well as the necessity to address an essential question related to permeation of F^- across biological membranes [3]. In addition, ^{19}F is magnetically active and thus suitable to be analyzed through NMR spectroscopy. The study of new receptors and chemical sensors for fluoride presenting urea and/or indolyl groups have been carried out [4-6], while intermolecular hydrogen bonding $N-H\cdots F^-$ and other interactions have been found to rule the ligand:fluoride complexation and, consequently, the chemosensing recognition for fluoride anion [7, 8].

Urea and thiourea derivatives are known to bind with anions [9], and even the parent compounds bind to *e.g.* acetate in DMF/DMSO solutions through hydrogen bonding, then affecting the rates of rotation about the C-N bonds [10]. For instance, diindolylurea (DIU) and diindolylthiourea (DIT) have shown to complex strongly with chloride and oxo-anions, and this remarkable affinity becomes them potential anion receptors [11]. Free DIU and DIT have three possible conformations, namely *syn-syn*, *syn-anti* and *anti-anti* relative to the orientation of the C6-C7-N7 α -C7 β fragment (Figure 1), but the last one has been calculated to be exceedingly more stable than the other conformations; this figure changes upon anion complexation, according to NMR chemical shifts and theoretical calculations [11].

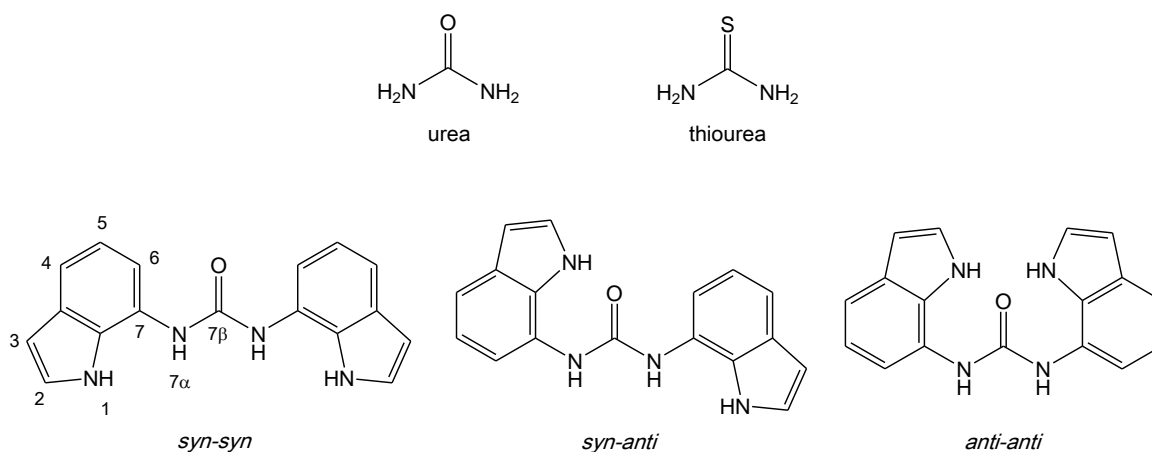


Figure 1. Urea, thiourea and the conformers of diindolylurea (DIU).

In order to better understand the interactions between fluoride and the pristine ligands urea and thiourea, density functional theory (DFT) calculations and NMR spectroscopy were used to probe the affinity of the anion towards proton donors through hydrogen bonding. In addition, since the simple model compounds urea and thiourea do not undergo rotational isomerization, a computational simulation including DIU and fluoride was carried out to check for the effect of fluoride on the conformational isomerism of DIU, as well as to evaluate some NMR parameters as spectroscopic probes of ligand:anion complexation.

Experimental

Urea, thiourea (min. 99% purity) and tetrabutylammonium fluoride hydrate (98% purity) were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. The ^1H and ^{19}F NMR spectra of these compounds, as well as for 1:1 ligand:fluoride mixtures, were acquired on Varian and Bruker spectrometers, operating at 300 MHz for ^1H and 235 MHz for ^{19}F , respectively, at room temperature. Samples were prepared as *ca.* 20 mg mL $^{-1}$ of equimolar amounts of ligand and fluoride in DMSO- d_6 . Low temperature ^1H NMR experiments (500 MHz) were performed at 273, 253 and 233 K for the 1:1 ligand:fluoride mixtures in CD $_3$ OD.

Geometry optimization and frequency calculations to attest the absence of imaginary frequencies were carried out at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level [12, 13], both for the gas phase and implicit DMSO solvent using the polarizable continuum model [14]. For DIU, three orientations relative to the C6-C7-N7 α -C7 β fragment were considered as input geometries, namely *syn-syn*, *syn-anti* and *anti-anti* (Figure 1), and both O=C7 β -N7 α -C7 dihedral angles were rotated *ca.* 10 $^\circ$ clockwise and counter-clockwise for each orientation in order to let the indolyl groups in-plane and out-of-plane relative to the carbonyl moiety, yielding a total of six input geometries. These geometries were used to approximate the fluoride anion for the calculations with the complex. Natural bond orbital (NBO) [15] analysis and NMR (chemical shifts and spin-spin coupling constants) calculations were performed at the same level of theory (the BHandH/EPR-III level [16] was used for H and F in the coupling constant calculations). These calculations were performed using the Gaussian 09W program [17]. QTAIM analysis were carried out over the DFT wavefunctions using the AIMAll program [18].

Results and discussion

Urea and thiourea derivatives can complex to anions through hydrogen bonding and such an approximation was simulated for the pristine ligands (urea and thiourea) and fluoride in the isolated state and implicit DMSO solution, using DFT calculations. The ω B97X-D was used as DFT method due to the inclusion of dispersion effects, which are particularly useful to describe highly delocalized systems, such as in the further studied diindolylurea (DIU). According to calculations, both urea and thiourea distort the geometry by closing the N-C-N and H-N-C angles upon inclusion of fluoride close to the most feasible hydrogen atoms (Figure 2). The NH \cdots F $^-$ attractive interaction owing to hydrogen bonding is confirmed by NBO and QTAIM analyses. While the $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$ interaction either in the gas or in implicit DMSO indicates a strong NH \cdots F $^-$ hydrogen bonding (58 and 71 kcal mol $^{-1}$ for urea and thiourea in gas phase, and 38 and 47 kcal mol $^{-1}$ in implicit DMSO, respectively).

QTAIM analysis confirms this hypothesis (Table 1). The appearance of a bond path between (N)H and F $^-$, in addition to the Laplacian of the electron density, $\nabla^2\rho$ (positive values) and the total electron density at the critical point, H_C (negative values), indicate that the (N)H \cdots F $^-$ hydrogen bond can be considered strong [19]. In addition, the criteria established by Koch and Popelier to characterize hydrogen bonds [20], obtained by integration of the atomic basins on the hydrogen atom which participate of the hydrogen bond, are obeyed. Accordingly, there is a decrease in the electronic charge [$q(\text{H})$] (more positive), atomic first dipole moment [$M_I(\text{H})$] and atomic volume [$V(\text{H})$], as well as a increase in the atomic energy [$E(\text{H})$], in comparison to the hydrogen atom not involved in hydrogen bond (Table 1), confirming the partially covalent character [21] for the ligand:fluoride complexation.

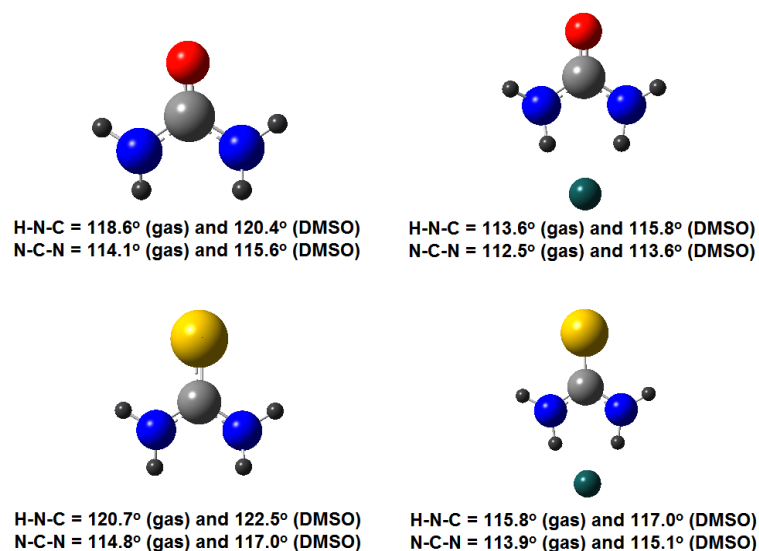
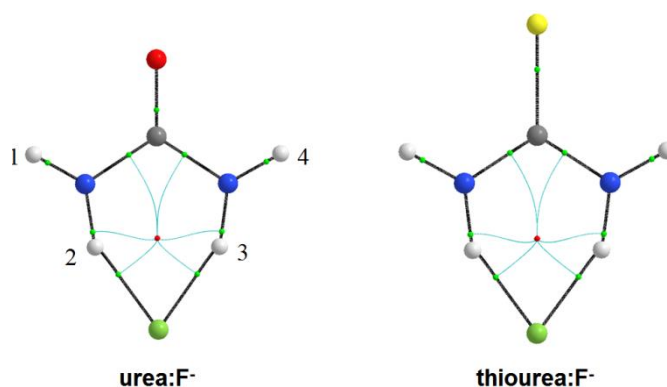


Figure 2. Optimized structures of urea (top) and thiourea (bottom) and the respective complexes with fluoride anion (valence angles given).

Table 1. QTAIM data (in au) for the urea and thiourea complexes with fluoride.



Atom/Bond	ρ	$\nabla^2\rho$	H_C	$q(H)$	$M_I(H)$	$V(H)$	$E(H)$
Urea:F ⁻							
H1 (gas)	—	—	—	0.357	0.189	32.644	-0.4835
H2...F (gas)	0.0441	0.1449	-0.0034	0.513	0.114	16.748	-0.3968
H1 (DMSO)	—	—	—	0.404	0.167	29.663	-0.4613
H2...F (DMSO)	0.0347	0.1232	-0.0005	0.489	0.124	18.394	-0.4140
Thiourea:F ⁻							
H1 (gas)	—	—	—	0.386	0.181	31.245	-0.4705
H2...F (gas)	0.0502	0.1597	-0.0056	0.533	0.108	15.804	-0.3851
H1 (DMSO)	—	—	—	0.425	0.162	28.901	-0.4515
H2...F (DMSO)	0.0383	0.1344	-0.0019	0.507	0.119	17.556	-0.4032

NMR spectroscopy can be useful to explore the complexation between ligand and anion, since the proton chemical shifts of the hydrogen bond donors should be sensitive to the presence of fluoride. In addition, since ^{19}F is suitable for NMR analysis, a through-hydrogen bond $^1J_{\text{F,H(N)}}$ coupling constant can be observed [22]. Indeed, the calculated chemical shift for the hydrogen complexed to fluoride is affected (moved downfield) relative to the free urea and thiourea (Table 2). Because of the seeming lack of intramolecular hydrogen bonding in fluoroalcohols due to conformational entropy and bulk solvation effects [23], the complexation between urea/thiourea and fluoride through hydrogen bonding was checked experimentally. While the proton chemical shift for urea in DMSO shifted *ca.* 0.5 ppm (150 Hz) upon addition of tetrabutylammonium fluoride hydrate - TBAF (1 molar equivalent of fluoride), the proton signal for thiourea:fluoride was very broad and moved downfield by more than 1.5 ppm relative to the free thiourea (Figure 3). This pattern was reproduced in the ^{19}F NMR chemical shifts, *i.e.* the broad ^{19}F signal for thiourea: F^- shifted downfield by 12.6 ppm (2961 Hz) relative to the fluoride source (TBAF) and only 0.6 ppm (141 Hz) for the urea: F^- complex (Figure 3). The absence of H-F coupling constant (even at low temperatures - spectra not shown) for the ligand:anion complex suggests an effect of entropy and solvent on the $\text{NH}\cdots\text{F}^-$ interaction, but the experimental results in general support an interaction between ligand and fluoride (the broad ^1H signal and broad low-intensity ^{19}F peak for the thiourea:fluoride mixture possibly indicate proton abstraction due the higher acidity of the thiourea hydrogens relative to urea).

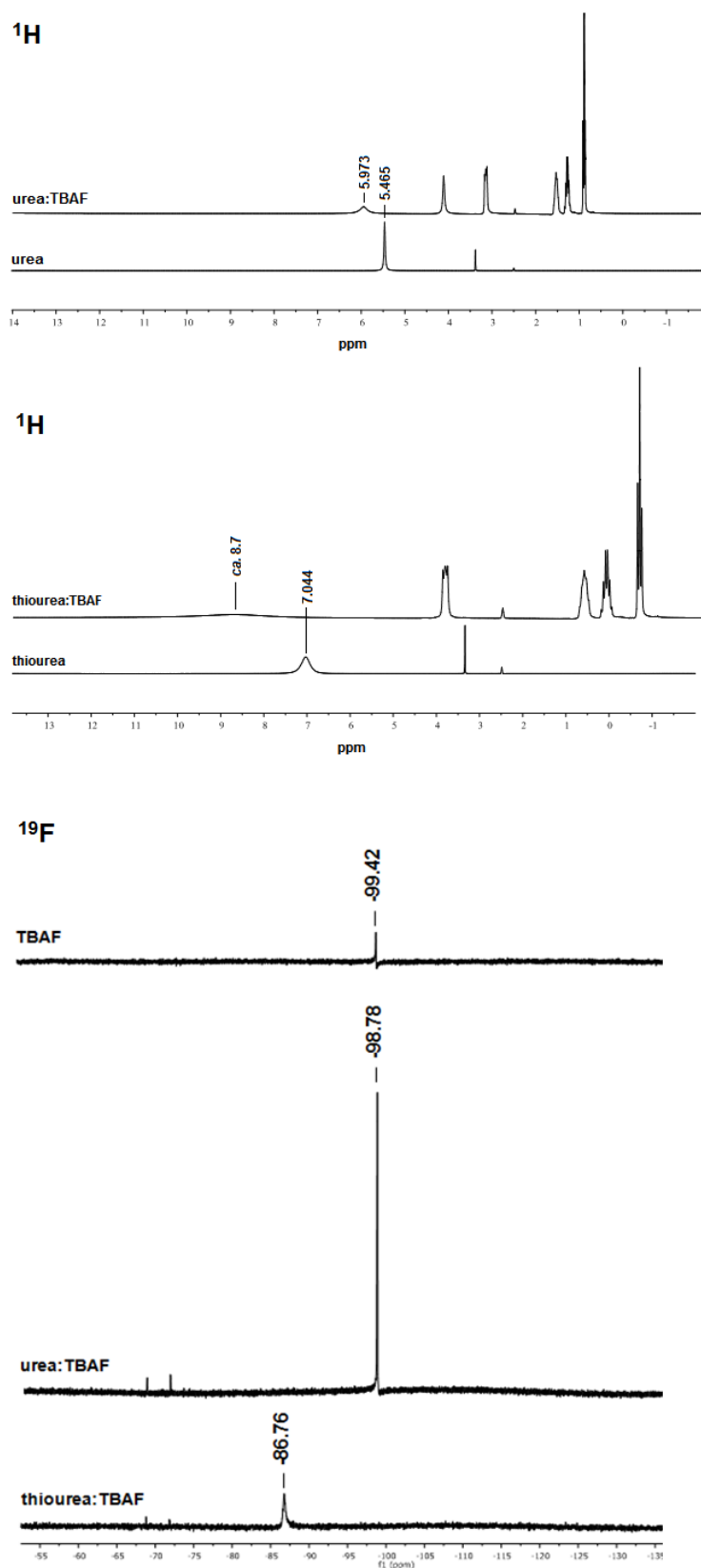


Figure 3. ^1H NMR spectra for urea, thiourea and respective complexes with TBAF and ^{19}F NMR spectra for TBAF (in THF solution) and respective mixtures with urea and thiourea.

Table 2. Calculated ^1H chemical shifts (ppm, relative to TMS) for urea, thiourea and respective complexes with fluoride (the atom numbering is given in Table 1).

Compound	H1	H2	H3	H4
Urea (gas)	3.47	3.48	3.48	3.47
Urea (DMSO)	3.89	4.22	4.22	3.89
Urea:F ⁻ (gas)	2.48	10.89	10.89	2.48
Urea:F ⁻ (DMSO)	3.44	8.89	8.89	3.44
Thiourea (gas)	5.15	4.45	4.45	5.15
Thiourea (DMSO)	5.59	5.35	5.35	5.59
Thiourea:F ⁻ (gas)	4.58	12.35	12.35	4.58
Thiourea:F ⁻ (DMSO)	5.26	10.27	10.56	5.26

Conformational changes in diindolylurea (DIU) induced by anions have proven the ability of anions in organizing molecular systems through hydrogen bond, in addition to give insight on the efficacy and strength of such an interaction. However, urea and thiourea do not undergo rotational isomerization around the N-C bond and, therefore, conformational analysis is not useful to probe the anion effect in these compounds. Thus, DIU was theoretically evaluated with and without the presence of fluoride, either in the gas phase or using an implicit solvent (DMSO) model. As previously mentioned, six input geometries were optimized at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level for the free DIU, but only two conformers in the gas phase and four in implicit DMSO converged to energy minima (Figure 4). Tables 3 and 4 give the relative energies (electronic and free energy Gibbs) and the dihedral angles $\text{C6-C7-N7}\alpha\text{-C7}\beta$ (θ and θ') and $\text{O=C7}\beta\text{-N7}\alpha\text{-C7}$ (ϕ and ϕ'), respectively. Differently from the literature [11], only two *anti-anti* geometries were found for DIU in the gas phase and, despite the presence of *anti-syn-* (*as*) and *syn-syn* (*ss*) conformations in implicit DMSO, an *anti-anti* conformation (*aa*) was calculated to be at least 1 kcal mol^{-1} more stable than *as* and *ss* conformers. This preference is possibly the result of an intramolecular hydrogen bond $\text{C=O}\cdots\text{H-N}$, which is not possible for the *ss* conformer and operates only for one indolyl group in the *as* conformation. This is demonstrated by the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$ interaction obtained from NBO analysis (Table 5), showing the important contribution of $\text{C=O}\cdots\text{H-N}$ hydrogen bond to the stabilization of the *aa* and *a'a'* conformers. The higher stabilization of *aa* relative to the *a'a'* conformation is due probably to steric effects, as revealed by NBO calculations from the analysis of repulsive Lewis-type (including steric effects) and attractive non-Lewis-type (including hyperconjugation) interactions (Table 5). Also according to NBO, the *ss* conformation was found to be greatly favored sterically relative to *aa* and *as*

conformers, but more strongly disfavored by hyperconjugation in comparison to these conformers. It is worth mentioning that the full electronic energy of the system can be decomposed into Lewis-type (E_{Lewis}) and non-Lewis-type ($E_{\text{hyperconjugation}}$) contributions.

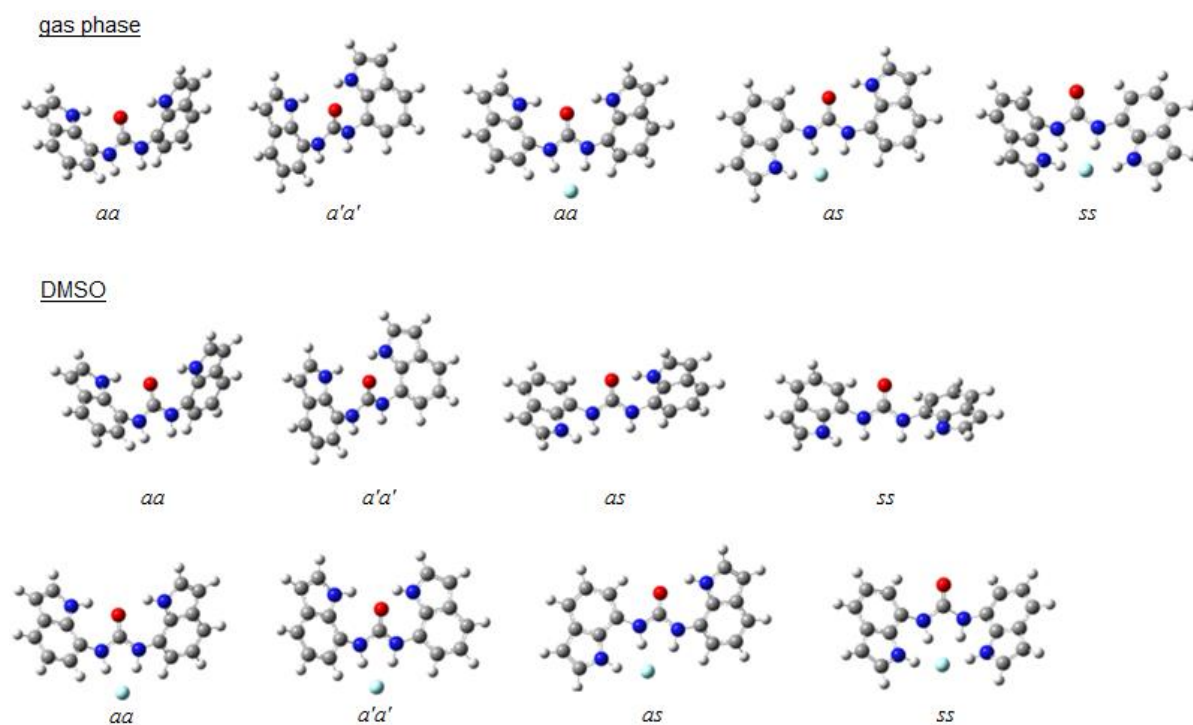


Figure 4. Stable conformers for DIU and DIU:F⁻ (in gas phase and implicit DMSO).

Table 3. Relative energies ($\Delta E/\Delta G$, in kcal mol⁻¹) for the conformers of diindolylurea (DIU) and diindolylurea:fluoride (DIU:F⁻) in the gas phase and implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

Conformer	DIU		DIU:F ⁻	
	gas	DMSO	gas	DMSO
<i>aa</i>	0.0/0.0	0.0/0.0	9.2/7.2	4.1/3.6
<i>a'a'</i>	1.2/0.4	0.3/0.6	–	4.1/3.7
<i>as</i>	–	1.6/0.9	2.9/1.4	1.5/0.5
<i>ss</i>	–	3.7/1.2	0.0/0.0	0.0/0.0

Table 4. Calculated dihedral angles (in degrees) C6-C7-N7 α -C7 β (θ and θ') and O=C7 β -N7 α -C7 (φ and φ') for DIU and DIU:F⁻ in the gas phase/implicit DMSO.

Conformer	θ	φ	θ'	φ'
DIU				
<i>aa</i>	-143.18/-141.38	-8.73/-6.73	-143.18/-141.38	-8.73/-6.74
<i>a'a'</i>	-149.95/-141.07	-13.05/-11.20	144.96/140.99	7.27/6.97
<i>as</i>	-/-142.79	-/-6.65	-/65.09	-/2.25
<i>ss</i>	-/-56.96	-/0.28	-/-56.82	-/0.22
DIU:F ⁻				
<i>aa</i>	-159.64/-148.55	-8.64/-8.51	-159.68/-148.49	-8.67/-8.59
<i>a'a'</i>	-/-148.25	-/-7.41	-/148.07	-/7.52
<i>as</i>	-163.40/-148.81	-8.63/-7.60	-0.08/-12.71	-0.97/4.89
<i>ss</i>	63.28/48.85	-42.75/-13.07	-26.66/-72.39	6.72/35.44

Table 5. Relative hyperconjugative and Lewis-type energies, and summation of interactions responsible for O \cdots HN and F \cdots HN hydrogen bonds (in kcal mol⁻¹). The results were obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the gas phase/implicit DMSO.

Conformer	$\Delta E_{\text{hyperc.}}$	ΔE_{Lewis}	$\sum n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$	$\sum n_{\text{F}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$
DIU				
<i>aa</i>	0.0/855.0	0.0/851.3	13.14/9.7	–
<i>a'a'</i>	8.2/864.4	9.4/861.0	17.2/10.16	–
<i>as</i>	-/859.0	-/856.9	-/5.93	–
<i>ss</i>	-/0.0	-/0.0	–	–
DIU:F ⁻				
<i>aa</i>	0.0/2.3	0.0/2.3	33.61/18.61	96.42/58.08
<i>a'a'</i>	-/0.0	-/0.0	-/17.22	-/59.02
<i>as</i>	10830.0/15657.4	10823.7/15654.8	20.37/7.21	95.05/70.43
<i>ss</i>	10562.6/1067.0	10553.4/1062.9	–	90.94/75.86

Surprisingly, the introduction of a fluoride anion surrounding either the H7 α or the H1 hydrogens of DIU leads to a significant conformational change in the ligand, *i.e.* the *ss* geometry becomes the most stable conformer both in the gas phase (91%) and implicit DMSO solution (70%) (Figure 4 and Table 3). The *ss* conformation of the DIU:F⁻ complex is different from that observed for other anions [11], since it assumed a shell-like geometry (see θ , θ' , φ and φ' angles in Table 4). The preference for the *ss* conformation indicates that not only the hydrogens of the urea moiety bind to fluoride, but the indolyl hydrogens also play an important role for the complexation. This can be confirmed by the NBO results for $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$ interactions (NH \cdots F⁻ hydrogen bonding), whose stabilization energies override those corresponding to the intramolecular hydrogen bonding $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$ (Table 5). Differently from the free ligand, the *ss* conformation of DIU:F⁻ is more stabilized by hyperconjugation than *aa*, despite higher steric effects (Table 5). In addition, the QTAIM supports the appearance of strong hydrogen bonds between (N)H and fluoride (Figure 5 and Table 6), since, according to Koch and Popelier [20], an electronic density (ρ) within 0.002 atomic units (au) and 0.04 au, as well as its Laplacian ($\nabla^2\rho$) within 0.024 au and 0.139 au, characterize bond paths between

H-bound atoms. The other parameters mentioned above were also used to give insight about the bond stability (partially covalent), *i.e.* the H atom involved in the hydrogen bond having a loss of electronic charge [$q(\text{H})$], an increased atomic energy [$E(\text{H})$], a decreased atomic first dipole moment [$MI(\text{H})$] and a decreased atomic volume [$V(\text{H})$] in comparison to that of a H atom not involved in a hydrogen bond.

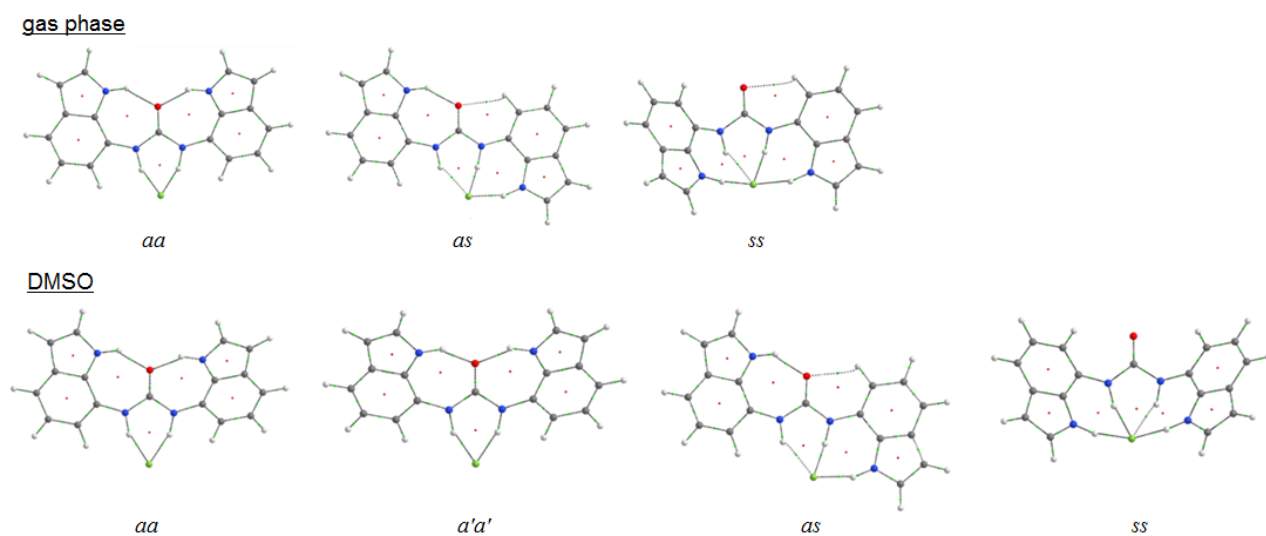


Figure 5. QTAIM molecular plots obtained for DIU:F⁻ complexes in the gas phase and implicit DMSO.

Table 6. QTAIM parameters used to characterize hydrogen bonding in the DIU:F⁻ complex in the gas phase and implicit DMSO. The atom numbering is given in Figure 1.

Conformers	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_I(H)$	$V(H)$	$E(H)$
gas phase							
$aa_{(H7a)}$	–	–	–	0.388	0.170	29.444	-0.4743
$aa_{(H7a...F)}$	0.0615	0.1814	-0.0107	0.539	0.095	13.442	-0.3878
$aa_{(H7a'...F)}$	0.0616	0.1814	-0.0108	0.539	0.095	13.436	-0.3878
$as_{(H7a...F)}$	0.0226	0.0798	-0.0155	0.470	0.132	20.259	-0.4270
$as_{(H7a'...F)}$	0.0706	0.2004	+0.0009	0.536	0.085	11.248	-0.3971
$as_{(H1'...F)}$	0.0405	0.1361	-0.0024	0.530	0.108	15.963	-0.3890
$ss_{(H7a...F)}$	0.0189	0.0653	+0.0008	0.420	0.145	21.395	-0.4614
$ss_{(H7a'...F)}$	0.0047	0.1523	-0.0034	0.493	0.108	13.831	-0.4232
$ss_{(H1'...F)}$	0.0448	0.1522	-0.0035	0.540	0.099	14.609	-0.3843
$ss_{(H1'...F)}$	0.0367	0.1292	-0.0012	0.523	0.109	16.289	-0.3942
DMSO							
$aa_{(H7a)}$	–	–	–	0.423	0.156	27.679	-0.4563
$aa_{(H7a...F)}$	0.0444	0.1506	-0.0032	0.508	0.111	15.880	-0.4075
$aa_{(H7a'...F)}$	0.0444	0.1507	-0.0032	0.508	0.111	15.879	-0.4074
$a'a'_{(H7a...F)}$	0.0449	0.1519	-0.0032	0.508	0.111	15.658	-0.4078
$a'a'_{(H7a'...F)}$	0.0445	0.1509	-0.0034	0.507	0.111	15.737	-0.4080
$as_{(H7a...F)}$	0.0183	0.0642	-0.0081	0.453	0.139	22.200	-0.4366
$as_{(H7a'...F)}$	0.0567	0.1806	+0.0011	0.516	0.097	12.506	-0.4088
$as_{(H1'...F)}$	0.0346	0.1216	-0.0007	0.511	0.115	17.149	-0.4022
$ss_{(H7a...F)}$	0.0380	0.1339	-0.0014	0.478	0.117	15.682	-0.4295
$ss_{(H7a'...F)}$	0.0177	0.0610	+0.0008	0.423	0.146	22.226	-0.4582
$ss_{(H1'...F)}$	0.0354	0.1268	-0.0007	0.514	0.112	16.723	-0.4006
$ss_{(H1'...F)}$	0.0401	0.1404	-0.0019	0.525	0.105	15.541	-0.3938

In order to gain insight about the role of NMR parameters as spectroscopic probes of the complexation between DIU and fluoride, ¹H chemical shifts and ¹*h*J_{F,H(N)} spin-spin coupling constants were calculated in the gas phase and implicit DMSO solution. The chemical shifts for H7α are calculated to be most affected by the presence of fluoride, while significant changes are verified between H1 intramolecularly bonded to oxygen and intermolecularly bonded to fluoride (less shielded) (Table 7). The other aromatic hydrogens have no or little influence of

fluoride, excepting H6, whose proximity to O and F⁻ varies with the C6-C7-N7 α -C7 β torsion and, therefore, its chemical shift can also be used to probe the complexation and conformational preferences of DIU.

Table 7. ¹H chemical shifts (ppm, relative to TMS) for DIU and DIU:F⁻. The hydrogen numbering is given in Figure 1.

Conformers	δ H7 α	δ H7 α'	δ H1	δ H1'	δ H2	δ H2'	δ H3	δ H3'	δ H4	δ H4'	δ H5	δ H5'	δ H6	δ H6'
DIU														
<i>aa (gas)</i>	5.96	5.96	9.73	9.73	7.38	7.38	6.74	6.74	7.81	7.81	7.30	7.30	6.83	6.83
<i>a'a' (gas)</i>	5.83	5.90	10.83	9.87	7.44	7.45	6.73	6.76	7.72	7.77	7.23	7.27	6.69	6.79
<i>aa (DMSO)</i>	6.73	6.73	9.42	9.42	7.61	7.61	6.85	6.85	7.93	7.93	7.48	7.48	7.24	7.24
<i>a'a' (DMSO)</i>	6.67	6.70	9.94	9.59	7.76	7.76	6.89	6.89	7.92	7.92	7.47	7.47	7.24	7.24
<i>as (DMSO)</i>	6.66	6.16	9.48	8.39	7.56	7.66	6.81	6.94	7.87	8.07	7.46	7.52	7.19	7.59
<i>ss (DMSO)</i>	6.09	6.09	8.32	8.32	7.66	7.66	6.91	6.91	7.97	7.97	7.49	7.49	7.59	7.59
DIU:F ⁻														
<i>aa (gas)</i>	15.11	15.11	12.51	12.51	7.13	7.13	6.36	6.36	7.15	7.15	7.05	7.05	7.34	7.34
<i>as (gas)</i>	9.66	15.61	13.11	14.02	7.20	7.19	6.36	6.24	7.14	7.09	7.02	7.01	7.00	8.31
<i>ss (gas)</i>	7.83	12.34	14.79	13.43	7.33	7.22	6.32	6.27	7.30	7.11	7.05	7.03	7.72	8.06
<i>aa (DMSO)</i>	12.44	12.44	10.69	10.69	7.60	7.60	6.78	6.78	7.74	7.74	7.41	7.41	7.17	7.17
<i>a'a' (DMSO)</i>	12.53	12.48	10.64	10.64	7.70	7.70	6.80	6.80	7.72	7.72	7.39	7.39	7.19	7.19
<i>as (DMSO)</i>	8.75	13.78	10.75	12.71	7.69	7.58	6.81	6.69	7.74	7.56	7.41	7.37	7.13	8.36
<i>ss (DMSO)</i>	11.21	7.71	13.01	13.87	7.65	7.68	6.71	6.74	7.65	7.82	7.38	7.42	7.62	7.59

Similarly to that found for the case of urea and thiourea, the calculated ¹ $J_{F,H(N)}$ spin-spin coupling constants for the DIU:fluoride complex are sounding (Table 8). However, this should be checked experimentally, since entropy and bulk solvation effects can also take place and make the ¹ $J_{F,H(N)}$ coupling constant unobservable. There are some instances in the literature where acidic hydrogens are calculated to couple with organic fluorine, but these couplings are experimentally very sensitive to the solvent or even too small to be measured [24,25]. Thus, measurement of NMR properties with DIU:F⁻ is subject of our future tasks.

Table 8. Calculated coupling constants (Hz) for ligand:fluoride complexes in the gas phase/implicit DMSO.

$^1\text{h}J$	urea:F ⁻	thiourea:F ⁻	DIU:F ⁻			
			<i>aa</i>	<i>a'a'</i>	<i>as</i>	<i>ss</i>
$^1\text{h}J_{\text{F,H2}}$	-54.2/-40.9	-64.0/-47.9	–	–	–	–
$^1\text{h}J_{\text{F,H3}}$	-54.4/-40.9	-63.5/-51.5	–	–	–	–
$^1\text{h}J_{\text{F,H7a}}$	–	–	-75.6/-56.6	-/-57.5	-19.1/-13.1	-10.2/-44.7
$^1\text{h}J_{\text{F,H7a}'}$	–	–	-75.58/-56.6	-/-56.9	-84.5/-72.3	-53.8/-9.4
$^1\text{h}J_{\text{F,H1}}$	–	–	-/-	-/-	-/-	-58.6/-42.3
$^1\text{h}J_{\text{F,H1}'}$	–	–	-/-	-/-	-46.7/-38.8	-44.4/-51.4

Conclusion

Fluoride binds to urea and thiourea through hydrogen bond, and H-1 and F-19 chemical shifts are sensitive to this complexation. However, $^1\text{h}J_{\text{F,H(N)}}$ coupling constants were not experimentally observed, even at low temperatures. Similar outcomes were found for diindolylurea, whose conformational changes are strongly induced by fluoride. Thus, both parent compounds (urea and thiourea) and diindolylurea are potential fluoride transporters, with possible applications in membrane permeation.

References

- [1] N.H. Evans, P.D. Beer, Advances in anion supramolecular chemistry: from recognition to chemical applications, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53 (2014) 11716–54.
- [2] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Von Rossom, P.A. Gale, Applications of supramolecular anion recognition, *Chem. Rev.* 115 (2015) 8038-8155.
- [3] S.K. Berezin, Synthetic Anionophores for Basic Anions as “Presumably, OH⁻/Cl⁻ Antiporters”: From the Synthetic Ion Channels to Multi-ion Hopping, Anti-Hofmeister Selectivity, and Strong Positive AMFE, *J. Memb. Biol.* 247 (2014) 651-665.
- [4] R. Pérez-Ruiz, Y. Díaz, B. Goldfuss, D. Hertel, K. Meerholz, A.G. Griesbeck, Fluoride recognition by a chiral urea receptor linked to a phthalimide chromophore., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3499–504.

- [5] X.-M. Liu, Q. Zhao, Y. Li, W.-C. Song, Y.-P. Li, Z. Chang, et al., Two new indole derivatives as anion receptors for detecting fluoride ion, *Chinese Chem. Lett.* 24 (2013) 962–966.
- [6] A. RoyChowdhury, P. Ghosh, S.K. Saha, P. Mitra, P. Banerjee, Exploratory studies towards various anion recognition chemistry by two different sized cleft shaped organic ligands, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 124 (2014) 492–9.
- [7] W. Liu, B. Wang, C. Zhang, X. Yin, J. Zhang, Theoretical study on a chemosensor for fluoride anion-based on a urea derivative, *Int. J. Quantum Chem.* 114 (2014) 138–144.
- [8] G. Yan, G. Wu, W. Qu, B.B. Shi, Q. Lin, H. Yao, Y.M. Zhang, T.B. Wei, A reversible dual-channel chemosensor for fluoride anion, *Supramol. Chem.* 27 (2015) 552-558.
- [9] V.B. Bregovic, N. Basaric, K. Mlinaric-Majerski, Anion binding with urea and thiourea derivatives, *Coord. Chem. Rev.* 295 (2015) 80-124.
- [10] K.A. Haushalter, J. Lau, J.D. Roberts, An NMR investigation of the effect of hydrogen bonding on the rates of rotation about the C-N bonds in urea and thiourea, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 8891-8896.
- [11] D. Makuc, J.R. Hiscock, M.E. Light, P.A. Gale, J. Plavec, NMR studies of anion-induced conformational changes in diindolylureas and diindolylthioureas, *Beilstein J. Org. Chem.* 7 (2011) 1205–14.
- [12] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615–6620.
- [13] K. Raghavachari, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. XX. Basis set for correlated wave-functions. *J. Chem. Phys.* 72(1980) 650–654.
- [14] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999–3093.
- [15] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W.

- Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [16] V. Barone, In *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, D.P. Chong (Ed.), World Scientific Publ. Co., Singapore, 1996.
- [17] F. Weinhold, C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, Wiley, Hoboken, 2012.
- [18] T.A. Keith, AIMAll (Version 13.02.26), TK Gristmill Software, Overland Park, KS, 2013 <<http://aim.tkgristmill.com>>.
- [19] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161.
- [20] U. Koch, P.L.A. Popelier, Characterization of C-O-H hydrogen bonds on the basis of the charge density, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9747-9754.
- [21] J. S. Grabowski, What is covalency of hydrogen bonding? *Chem. Rev.* 111 (2011) 2597-2625.
- [22] I.G. Shenderovich, P.M. Tolstoy, N.S. Golubev, S.N. Smirnov, G.S. Denisov, H.-H. Limbach, Low-temperature NMR studies of the structure and dynamics of a novel series of acid-base complexes of HF with collidine exhibiting scalar couplings across hydrogen bonds, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 11710-11720.
- [23] R.A. Cormanich, R. Rittner, M.P. Freitas, M. Bühl, The seeming lack of CF...HO intramolecular hydrogen bonds in linear aliphatic fluoroalcohols in solution, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (2014) 19212-19217.
- [24] J.M. Silla, C.J. Duarte, R. Rittner, M.P. Freitas, Conformational analysis of 6-fluorosalicic acid, *RSC Adv.* 3 (2013) 25765-25768.
- [25] H. Takemura, R. Ueda, T. Iwanaga, C-F...HO hydrogen bond in 8-fluoro-4-methyl-1-naphthol, *J. Fluor. Chem.* 130 (2009) 684-688.

ARTIGO 2 - ANION EFFECT ON THE CONFORMATIONAL EQUILIBRIUM OF SULFAMIDE AND ITS *N,N'*-DIINDOLYL DERIVATIVE: INSIGHTS ON ANION TRANSPORTATION

(artigo submetido ao *Journal of Physical Organic Chemistry*)

Short title: Conformational changes in sulfamide derivatives induced by anions

Abstract

The relatively high acidity of the sulfamide hydrogens suggests a potential for the development of sulfamide derivatives as novel anion receptors. The interactions of sulfamide with F⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ and H₂PO₄⁻ anions were spectroscopically (¹H and ¹⁹F NMR) and theoretically (DFT) analyzed, and the complexation through hydrogen bonds was confirmed by changes in the NMR signals and theoretical calculations. The replacement of two sulfamide hydrogens with indolyl groups yields the *N,N'*-diindolylsulfamide (**DIS**, *N*-1*H*-indol-4-yl-*N'*-1*H*-indol-7-ylsulfuric diamide), whose bond rotations allow the interaction of four H(N) atoms with anions. The conformational preferences of **DIS** change upon the presence of anions, but they are practically insensitive to the anion type. According to the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM), natural bond orbital (NBO) analysis, and NMR chemical shifts, as well as to a thermodynamic cycle, the complex with fluoride is the most stable, followed by the oxoanion-derived models.

Keywords: *conformation analysis; sulfamide; anion carrier; hydrogen bonding*

Introduction

The development of anion receptors plays an important role in supramolecular chemistry because of its wide range of application in physical, chemical and biological processes.^[1-3]

The complexation of an anion with a receptor occurs by means of intermolecular hydrogen bonding.^[4-6] Host compounds containing N-H groups, such as urea, thiourea, pyrrole and indole derivatives, are often employed as anion carriers, while the combination of these groups has generated more efficient receptors as the number of N-H donors increases.

Some promising examples are diindolylureas (**DIU**) and diindolylthioureas (**DIT**), which have four N-H groups and high affinity to halides and oxoanions.^[6-8] These anions participate in the molecular recognition of **DIU** and **DIT**, inducing the conformational shift in DMSO solution towards a high-energy conformation in an anion-free environment.^[9-11]

Sulfamides are a class of compounds with potential as anion receptors.^[2,5,12] The p*K*_a of methanesulfonamide in DMSO (17.5) is lower than that for acetamide and urea (25.5 and 26.9, respectively);^[13] therefore, the high acidity of the sulfamide hydrogens can improve the ligand-anion interactions.^[1,14,15] Accordingly, replacement of the urea and thiourea units in **DIU** and **DIT**, respectively, with a sulfamide moiety generates a novel receptor, the *N,N'*-diindolylsulfamide (**DIS**, Figure 1), thus favoring the complexation with anions through hydrogen bonds.

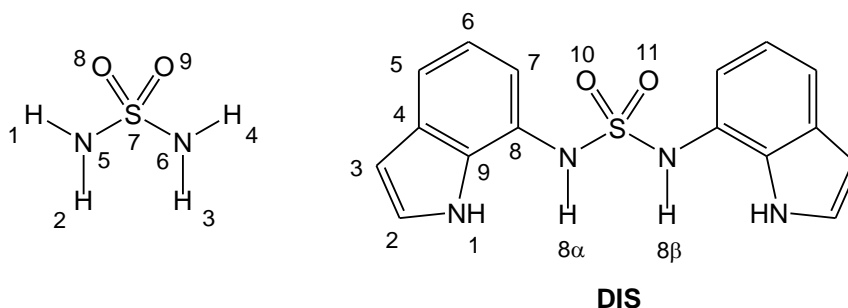


Figure 1. Sulfamide and its *N,N'*-diindolyl derivative (**DIS**).

In order to propose a novel anion receptor, as well as to better understand the mode of interaction between anions and the host molecules, density functional theory (DFT) calculations were used to probe the affinity and conformational preferences of sulfamide and **DIS** in the presence of F⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ and H₂PO₄⁻ anions. In addition, ¹H and ¹⁹F NMR experiments were carried out to evaluate the complexation using chemical shift data.

Results and discussion

Sulfamide undergoes rotation around both S-N bonds, yielding three stable conformations (Table 1). While conformations **1** and **2** are the most stable forms and similarly populated in the gas phase according to ω B97X-D/6-311++g(d,p) calculations, the most polar conformer **3** dominates the equilibrium in implicit DMSO. However, the geometry of the sulfamide and its conformational energies change in the presence of an anion, in order to establish N-H...X⁻ (X⁻ = F⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ and H₂PO₄⁻) hydrogen bonds (Figure 2). Thus, the

anion induced conformational changes in sulfamide, but the **3**-like complex remains the preferred conformation in DMSO (a standart solvent used in similar studies). On the other hand, the different anions affect the conformational energies in a diverse way; fluoride and dihydrogenphosphate behave similarly both in the gas phase and implicit DMSO (**2**-like is preferred in the gas phase, while **3**-like dominates in DMSO), while chloride and acetate stabilize **3**-like in the gas phase, which is also strongly favored by the acetate in DMSO. In a polar solvent, the **3**-like conformer is more favored by oxoanions, but the equilibrium is more competitive (especially with **2**-like) in the presence of halides (**1**-like is also abundant with Cl⁻). Because chloride is not much conformation-selective in DMSO, it follows that hydrogen bond should not be so effective as in the other complexes. This is well represented by the N-H and NH...X⁻ distances of Table 2. Hydrogen bonds are anticipated to elongate the N-H bond, as observed in the comparison between the free sulfamide with the complexes, while the N-H...X⁻ distances are within the minimum values expected for this interaction when considering the sum of the van der Waals radii.^[16]

Table 1. Conformational energies (G_{rel}^0 , in kcal mol⁻¹) for the stable conformers of the anion-free and complexed sulfamide (the Gibbs populations, in %, are between parenthesis), in the gas phase and implicit DMSO obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

Conformer	Gas phase	Implicit DMSO
1	0.1 (45)	0.9 (15)
2	0.0 (54)	0.9 (15)
3	2.2 (1)	0.0 (70)
1-F⁻	2.3 (2)	1.6 (4)
2-F⁻	0.0 (75)	0.3 (36)
3-F⁻	0.7 (23)	0.0 (60)
1-Cl⁻	3.3 (0)	0.3 (25)
2-Cl⁻	0.7 (23)	0.1 (35)
3-Cl⁻	0.0 (77)	0.0 (40)
1-CH₃COO⁻	1.7 (4)	1.9 (3)
2-CH₃COO⁻	0.6 (26)	0.9 (17)
3-CH₃COO⁻	0.0 (70)	0.0 (80)
1-H₂PO₄⁻	2.7 (1)	2.7 (1)
2-H₂PO₄⁻	0.0 (73)	0.5 (30)
3-H₂PO₄⁻	0.6 (26)	0.0 (69)

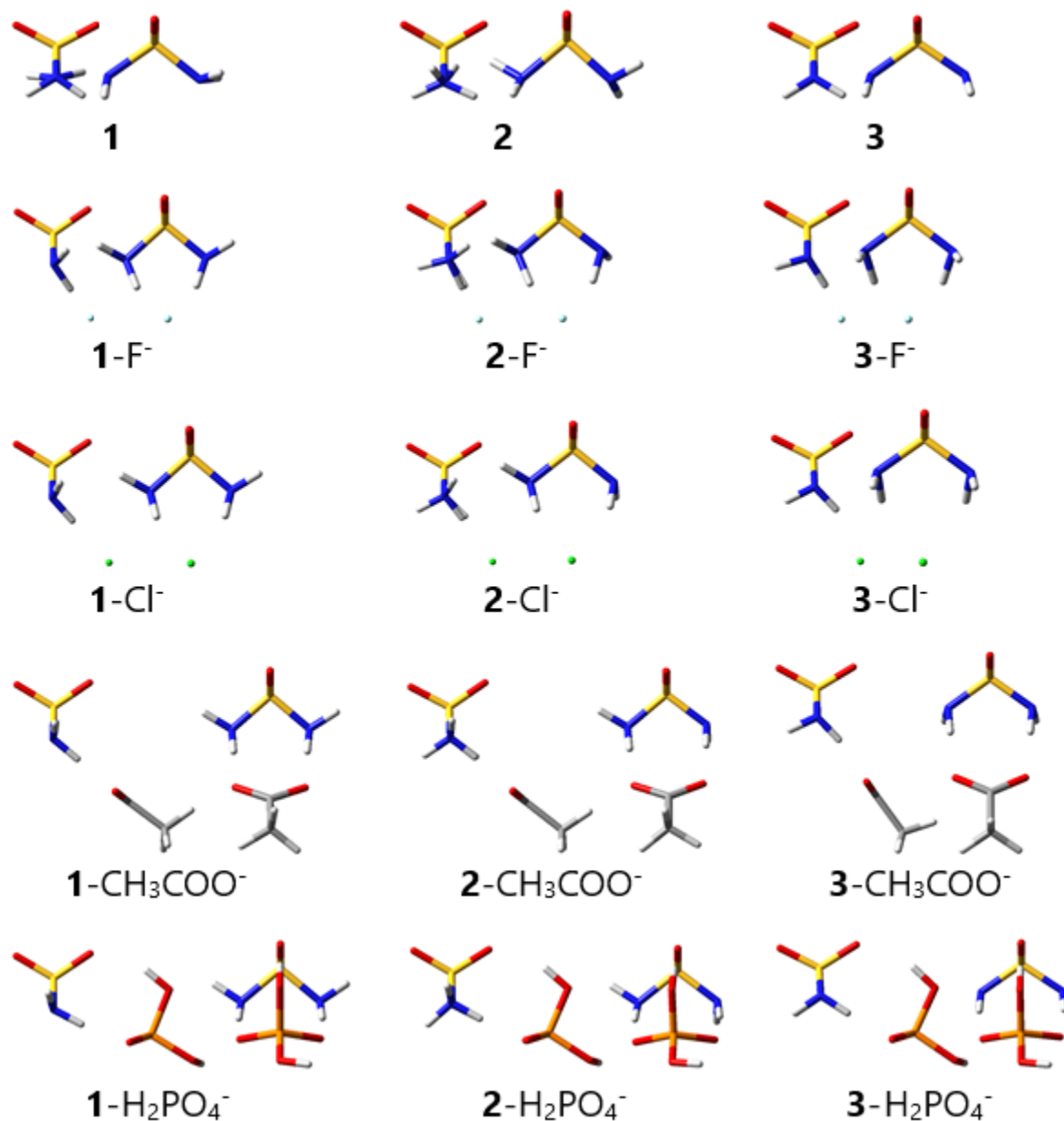


Figure 2. Front and side views for the optimized structures of the conformers **1-3** of sulfamide and its complex with anions. The geometries obtained in implicit DMSO are given in the Supporting Information.

Table 2. N-H bond lengths and NH...X⁻ distances (in Å), for the optimized conformers (gas/DMSO) of sulfamide and its complexes.

Conformer	N ₅ H ₂ ...X ⁻	N ₆ H ₃ ...X ⁻	N ₅ -H ₂	N ₆ -H ₃
1	-/-	-/-	1.012/1.013	1.0126/1.015
2	-/-	-/-	1.013/1.014	1.013/1.014
3	-/-	-/-	1.010/1.014	1.010/1.014
1-F⁻	1.566/1.682	1.564/1.672	1.066/1.046	1.067/1.048
2-F⁻	1.580/1.727	1.582/1.669	1.064/1.042	1.063/1.049
3-F⁻	1.615/1.720	1.617/1.721	1.061/1.044	1.061/1.044
1-Cl⁻	2.199/2.362	2.199/2.345	1.039/1.028	1.039/1.028
2-Cl⁻	2.220/2.413	2.262/2.392	1.038/1.026	1.034/1.026
3-Cl⁻	2.290/2.421	2.290/2.422	1.034/1.025	1.034/1.025
1-CH₃COO⁻	1.718/1.731	1.718/1.732	1.052/1.048	1.052/1.048
2-CH₃COO⁻	1.736/1.761	1.730/1.721	1.048/1.043	1.049/1.048
3-CH₃COO⁻	1.751/1.751	1.753/1.750	1.046/1.044	1.045/1.044
1-H₂PO₄⁻	1.748/1.816	1.739/1.802	1.047/1.038	1.048/1.039
2-H₂PO₄⁻	1.756/1.831	1.727/1.794	1.044/1.036	1.047/1.038
3-H₂PO₄⁻	1.746/1.818	1.733/1.808	1.044/1.036	1.045/1.036

Both Natural Bond Orbital (NBO) analysis and the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) give support to the appearance of strong N-H...X⁻ hydrogen bonds, by showing highly stabilizing $n_X \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ electron delocalizations and a bond path between H(N) and X⁻, respectively (Tables 3 and 4). The QTAIM analysis is also based on the atomic charge (q), dipole moment (M), volume (V), and energy (E) of hydrogen atoms engaged in hydrogen bonds, that are different from those not involved in such interactions.^[17] In addition, Koch and Popelier^[18] established additional parameters based on the electron density (ρ) and its Laplacian at the bond critical point (BCP) to characterize hydrogen bonds. Special emphasis should be given to the charge on the hydrogen engaged in hydrogen bond $q(H)$, which is increasingly more positive as such an interaction strengthens. Table 4 shows that hydrogens interacting with fluoride are more positive and less when bonded to chloride (but still more positive than the hydrogens for the free ligand); $q(H)$ for the oxoanion-based complexes are competitive. Overall, both NBO and QTAIM methods indicate that fluoride forms stronger hydrogen bonds with sulfamide, followed by the oxoanions and then chloride.

Table 3. Electron delocalizations representing hydrogen bonds for the sulfamide complexes, according to NBO analysis (in kcal mol⁻¹, for the gas phase/implicit DMSO).

Conformer	$\sum n_X \rightarrow \sigma^*_{N5H2}$	$\sum n_X \rightarrow \sigma^*_{N6-H3}$
1-F⁻	45.4/27.1	45.7/29.4
2-F⁻	42.9/24.8	42.4/29.2
3-F⁻	37.6/24.6	37.5/24.6
1-Cl⁻	21.3/10.3	21.3/11.1
2-Cl⁻	19.8/8.38	16.3/9.2
3-Cl⁻	14.4/8.22	14.4/8.2
1-CH₃COO⁻	33.5/32.2	33.6/32.1
2-CH₃COO⁻	31.0/28.2	32.0/33.5
3-CH₃COO⁻	29.2/29.7	29.0/29.7
1-H₂PO₄⁻	29.2/22.7	29.9/23.4
2-H₂PO₄⁻	27.9/21.1	31.4/24.5
3-H₂PO₄⁻	29.1/22.3	30.3/22.8

Table 4. QTAIM analysis for the sulfamide-anion complexes. In bold are the reference values for the anion-free sulfamide, which does not experience hydrogen bonding with an anion.

Conformers	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$q(H)$	$M_1(H)$	$V(H)$	$E(H)$
1 (H₂)	–	–	+0.411	+0.164	+29.328	-0.458
1-F ⁻ (H ₂ ...F)	+0.0591	+0.1716	+0.533	+0.096	+14.433	-0.385
1-F ⁻ (H ₃ ...F)	+0.0588	+0.1712	+0.533	+0.096	+14.488	-0.385
2-F ⁻ (H ₂ ...F)	+0.0568	+0.1674	+0.529	+0.098	+14.690	-0.388
2-F ⁻ (H ₃ ...F)	+0.0568	+0.1689	+0.529	+0.098	+14.958	-0.388
3-F ⁻ (H ₂ ... F)	+0.0527	+0.1606	+0.521	+0.103	+15.698	-0.392
3-F ⁻ (H ₃ ... F)	+0.0524	+0.1601	+0.520	+0.103	+15.731	-0.392
1-Cl ⁻ (H ₂ ...Cl)	+0.0264	+0.0655	+0.461	+0.143	+21.448	-0.414
1-Cl ⁻ (H ₃ ...Cl)	+0.0264	+0.0655	+0.461	+0.143	+21.448	-0.414
2-Cl ⁻ (H ₂ ...Cl)	+0.0252	+0.0641	+0.458	+0.145	+21.866	-0.417
2-Cl ⁻ (H ₃ ...Cl)	+0.0233	+0.0623	+0.459	+0.146	+22.595	-0.418
3-Cl ⁻ (H ₂ ... Cl)	+0.0221	+0.0602	+0.452	+0.149	+23.191	-0.422
3-Cl ⁻ (H ₃ ... Cl)	+0.0221	+0.0602	+0.452	+0.149	+23.192	-0.422
1-CH ₃ COO ⁻ (H ₂ ...O ₁₀)	+0.0447	+0.1266	+0.512	+0.107	+15.836	-0.395
1-CH ₃ COO ⁻ (H ₃ ...O ₁₁)	+0.0447	+0.1269	+0.512	+0.106	+15.855	-0.395
2-CH ₃ COO ⁻ (H ₂ ...O ₁₀)	+0.0426	+0.1254	+0.507	+0.109	+16.227	-0.398
2-CH ₃ COO ⁻ (H ₃ ...O ₁₁)	+0.0433	+0.1252	+0.515	+0.107	+16.069	-0.394
3-CH ₃ COO ⁻ (H ₂ ... O ₁₀)	+0.0412	+0.1231	+0.507	+0.110	+16.596	-0.399
3-CH ₃ COO ⁻ (H ₃ ... O ₁₁)	+0.0409	+0.1227	+0.507	+0.110	+16.633	-0.399
1-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₂ ...O ₁₀)	+0.0406	+0.1269	+0.511	+0.107	+16.058	-0.397
1-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₃ ...O ₁₁)	+0.0415	+0.1288	+0.512	+0.106	+15.914	-0.396
2-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₂ ...O ₁₀)	+0.0396	+0.1259	+0.508	+0.109	+16.225	-0.399
2-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₃ ...O ₁₁)	+0.0426	+0.1309	+0.521	+0.104	+15.445	-0.391
3-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₂ ... O ₁₀)	+0.0406	+0.1278	+0.514	+0.107	+15.872	-0.395
3-H ₂ PO ₄ ⁻ (H ₃ ... O ₁₁)	+0.0419	+0.1309	+0.516	+0.106	+15.707	-0.394

The ^1H NMR chemical shifts can give insight on the complexation of anions with sulfamide in DMSO, since a deshielding effect is expected upon the hydrogen bond formation. Table 5 shows the calculated anion effects on the sulfamide hydrogens involved or not in hydrogen bonds. The anion deshielding effect agrees with the NBO and QTAIM results, since fluoride induces an increase in the ^1H chemical shift, while chloride has a weaker effect. Experimentally (Figure 3), a signal broadening rather than changes in the chemical shifts is in qualitative agreement with the NBO and QTAIM calculations, *i.e.* while the H(N) signal at 6.36 ppm for the sulfamide- Cl^- complex practically did not change in comparison to the free sulfamide in DMSO solution, an increasing signal broadening was observed for sulfamide- H_2PO_4^- , sulfamide- AcO^- , and sulfamide- F^- (which in fact disappeared due to a possible H(N) removal by the fluoride). The clear inconsistency between the experimental (Figure 3) and calculated (Table 5) ^1H chemical shifts results from the averaged value observed experimentally (while there are free and bound hydrogens in the optimized structures, thus resulting in different chemical shifts for each hydrogen), specific solvent effects not considered in the implicit solvation model, accuracy of the chemical shift calculation method, etc. Thus, a qualitative rather than a quantitative analysis is more appropriate in this case. Overall, the oxo-anions rather than chloride appear to interact strongly with sulfamide, emphasizing the acetate anion, whose very broad signal indicates some degree of proton dissociation. Such a dissociation is in fact clear for the fluoride-based complex, whose H(N) proton seems to be completely removed, yielding $[\text{HF}_2]^-$, such as for an urea derivative in the presence of an excess of fluoride reported elsewhere.^[19] Such interaction with fluoride can be probed through ^{19}F NMR; the ^{19}F signal for the fluoride source (tetrabutylammonium fluoride hydrate – TBAF) is more shielded (-99.5 ppm, relative to CFCl_3) than the broad signal at *ca.* -91.5 ppm for the complex (Supporting Information), as expected for a free anion in comparison to a fluoride engaged either in a covalent or hydrogen bond.

Table 5. Calculated ^1H NMR chemical shifts for the sulfamide conformers and their respective complexes with anions (in ppm, relative to TMS, for the gas phase/implicit DMSO) obtained at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level.

Conformer	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
1	3.79/4.45	3.71/4.07	3.95/4.04	4.11/4.49
2	3.46/3.97	3.73/4.14	3.73/3.97	3.46/4.14
3	3.75/4.28	3.75/4.28	3.76/4.29	3.75/4.28
1-F⁻	2.00/3.25	12.66/10.19	12.70/10.34	1.99/3.24
2-F⁻	2.36/3.58	12.66/9.76	12.00/10.27	2.50/3.49
3-F⁻	2.30/3.48	11.97/9.81	11.14/9.81	2.30/3.48
1-Cl⁻	2.35/3.75	9.00/6.83	9.00/6.95	2.35/3.75
2-Cl⁻	2.76/4.08	9.05/6.60	8.12/6.73	2.83/3.80
3-Cl⁻	2.59/3.83	8.18/6.65	8.18/6.65	2.59/3.83
1-CH₃COO⁻	2.36/3.47	11.37/10.85	11.37/10.85	2.36/3.49
2-CH₃COO⁻	2.80/3.82	11.07/10.23	11.10/11.13	2.76/3.57
3-CH₃COO⁻	2.64/3.66	10.85/10.56	10.81/10.56	2.58/3.66
1-H₂PO₄⁻	2.67/3.84	10.46/9.20	10.55/9.30	2.63/3.81
2-H₂PO₄⁻	2.99/4.01	10.29/8.96	10.89/9.60	2.79/3.72
3-H₂PO₄⁻	2.69/3.85	10.63/9.26	10.78/9.33	2.65/3.85

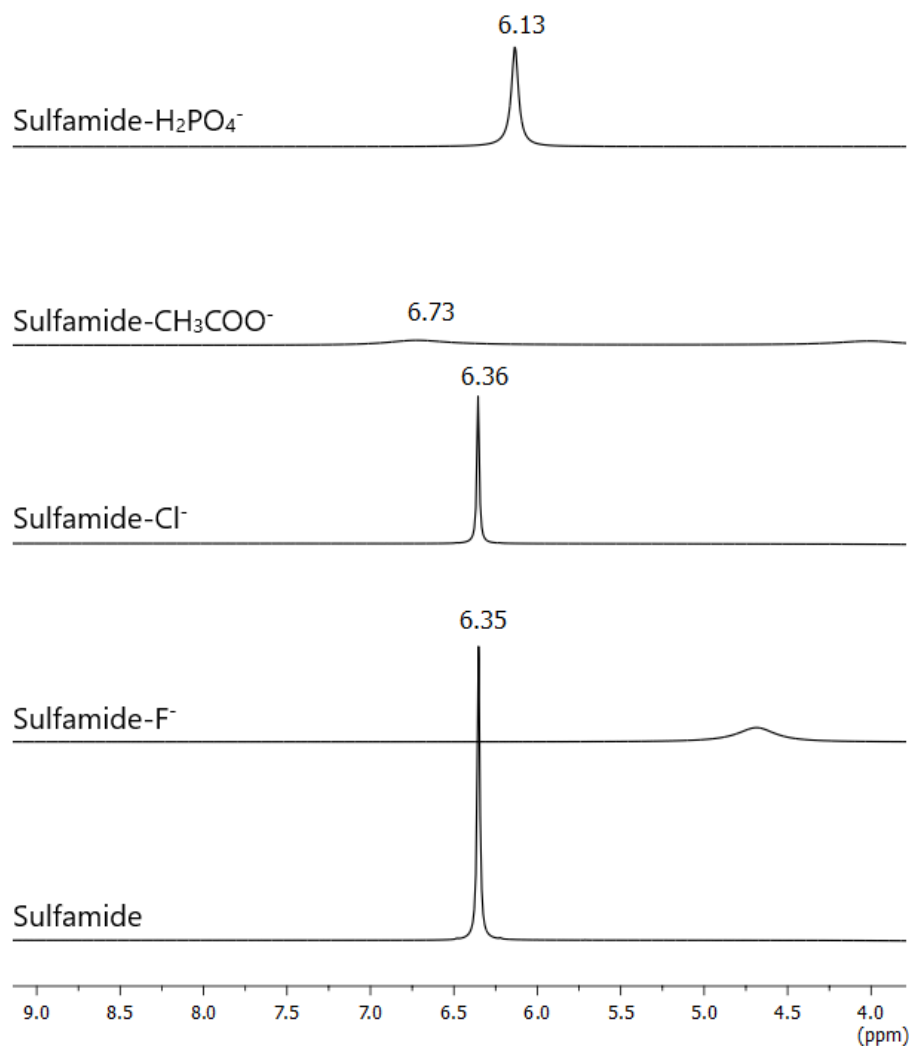
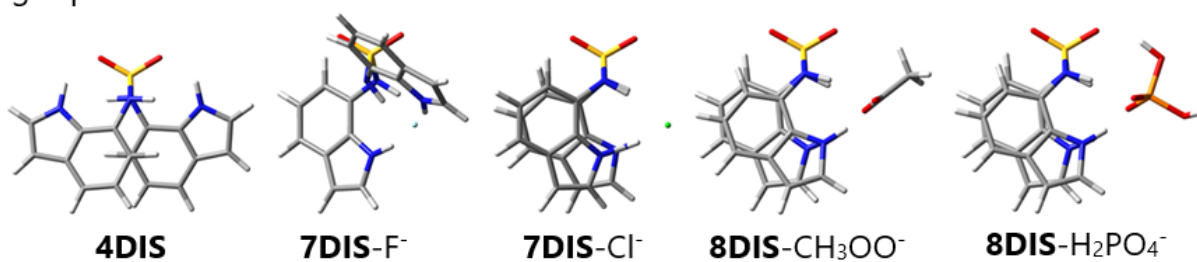


Figure 3. ^1H NMR spectra for sulfamide and its complex with anions, in DMSO solution (at 298 K from 20 mg mL^{-1} solution). The broad signal at *ca.* 4.7 ppm corresponds to hydration of the fluoride source.

Since sulfamide demonstrated to be a promising prototypical anion receptor, its *N,N'*-diindolyl derivative can be further evaluated, as additional proton donors from the indolyl moiety can bind to the anion without dissociation of the proton, in addition to contribution for the solubility in an organic solvent. Thus, the rotatable bonds of **DIS** were computationally screened and the most stable geometries shown in Figure 4 were obtained at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level for the free and complexed compound. Clearly, the anion induces a conformational change in **DIS** as the shell-like structure of the complex maximizes $\text{N-H}\cdots\text{X}^-$ hydrogen bond interactions, either in the gas phase or implicit DMSO; for the anion-free **DIS**, the *N*-indolyl hydrogens approach the sulfonyl oxygens to establish intramolecular hydrogen bonds, at least in the gas phase. Possible anion- π interactions^[20] seem to be absent. It is worth

mentioning that only a single conformer of **DIS** is importantly populated in the complex (two conformers for the **DIS-F⁻** complex), while at least four conformers contribute by a significant amount in the conformational equilibrium of the anion-free **DIS** (Table 6); therefore, the anion is highly conformationally selective.

gas phase



Implicit DMSO

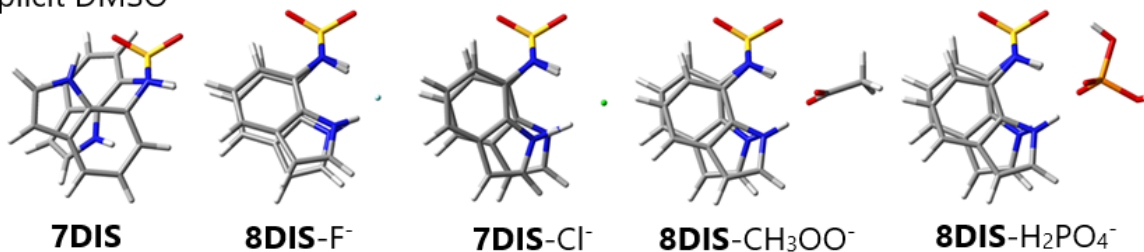


Figure 4. Most stable conformers of anion-free and complexed **DIS**, in the gas phase and implicit DMSO obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level. The complete list of geometry representations is given in the Supporting Information.

Table 6. Conformational energies (G_{rel}^0 , in kcal mol⁻¹) for the stable conformers of the anion-free and complexed **DIS** (the Gibbs populations, in %, are in parenthesis), in the gas phase and implicit DMSO, according to ω B97X-D/6-311++g(d,p) calculations.

Conformer	Gas phase	Implicit DMSO
1	4.3 (0)	4.3 (0)
2	6.8 (0)	4.6 (0)
3	7.8 (0)	-
4	0.0 (40)	0.3 (22)
5	0.1 (34)	0.5 (16)
6	0.6 (15)	0.2 (26)
7	1.4 (4)	0.0 (36)
8	1.0 (7)	4.5 (0)
<hr/>		
1DIS-F⁻	3.5 (0)	2.9 (1)
2DIS-F⁻	7.5 (0)	5.9 (0)
3DIS-F⁻	12.6 (0)	8.7 (0)
4DIS-F⁻	6.8 (0)	4.6 (0)
5DIS-F⁻	4.3 (0)	1.9 (3)
6DIS-F⁻	7.6 (0)	5.2 (0)
7DIS-F⁻	0.0 (58)	0.7 (22)
8DIS-F⁻	0.2 (42)	0.0 (73)
9DIS-F⁻	4.4 (0)	2.8 (1)
10DIS-F⁻	8.1 (0)	2.7 (1)
<hr/>		
1DIS-Cl⁻	5.2 (0)	5.5 (0)
2DIS-Cl⁻	7.6 (0)	-
3DIS-Cl⁻	10.8 (0)	8.0 (0)
4DIS-Cl⁻	12.6 (0)	4.4 (0)
5DIS-Cl⁻	6.3 (0)	1.1 (13)
6DIS-Cl⁻	9.8 (0)	3.5 (0)
7DIS-Cl⁻	0.0 (98)	0.0 (82)
8DIS-Cl⁻	5.3 (0)	1.9 (3)
9DIS-Cl⁻	2.2 (2)	2.2 (0)
10DIS-Cl⁻	4.6 (0)	3.9 (0)
<hr/>		
1DIS-CH₃COO⁻	6.9 (0)	6.9 (0)
2DIS-CH₃COO⁻	9.3 (0)	2.7 (1)
3DIS-CH₃COO⁻	12.8 (0)	10.1 (0)
4DIS-CH₃COO⁻	12.0 (0)	11.1 (0)
5DIS-CH₃COO⁻	7.8 (0)	5.0 (0)
6DIS-CH₃COO⁻	9.7 (0)	6.2 (0)
7DIS-CH₃COO⁻	9.1 (0)	7.0 (0)
8DIS-CH₃COO⁻	0.0 (99)	0.0 (98)
9DIS-CH₃COO⁻	2.6 (1)	3.0 (1)
10DIS-CH₃COO⁻	5.7 (0)	5.3 (0)
<hr/>		
1DIS-H₂PO₄⁻	10.5 (0)	9.1 (0)
2DIS-H₂PO₄⁻	12.1 (0)	10.6 (0)
3DIS-H₂PO₄⁻	18.7 (0)	13.3 (0)
4DIS-H₂PO₄⁻	17.1 (0)	10.8 (0)
5DIS-H₂PO₄⁻	11.7 (0)	7.1 (0)
6DIS-H₂PO₄⁻	11.2 (0)	7.2 (0)
7DIS-H₂PO₄⁻	2.7 (1)	3.8 (0)
8DIS-H₂PO₄⁻	0.0 (99)	0.0 (100)
9DIS-H₂PO₄⁻	7.9 (0)	4.7 (0)
10DIS-H₂PO₄⁻	8.0 (0)	-

The conformational selectivity is supposed to be due to more effective N-H...X⁻ hydrogen bonds. While NBO and QTAIM analyses confirm that intramolecular hydrogen bonds stabilize the main structure of the anion-free **DIS**, the corresponding parameters used to probe the hydrogen bond in the complexes exceed those for the S=O...H-N_{indolyl} interaction. According to the second-order perturbation analysis of donor-acceptor interactions in the NBO's, each intramolecular hydrogen bond $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ in the anion-free **DIS** varied from 1.7 to 8.3 kcal mol⁻¹ for the gas phase (and weaker in implicit DMSO), while individual $n_{\text{X}^-} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ stabilizing energies in the complexes were up to 44.4, 25.2, 32.1 and 29.0 kcal mol⁻¹ for the F⁻, Cl⁻, AcO⁻ and H₂PO₄⁻, respectively (Supporting Information). These findings are in qualitative agreement with the results obtained from QTAIM analysis (Supporting Information), *i.e.* the correlation between $\Sigma n_{\text{X}^-} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ vs. $\Sigma \rho(r)_{\text{N-H}\cdots\text{X}^-}$ yielded an R² of 0.91 for the gas phase and 0.72 for the implicit DMSO. Summarizing, the strongest interaction of fluoride with **DIS** is followed by acetate, dihydrogenphosphate and then chloride, such as experimentally observed for sulfamide, whose ¹H signal was not observed for the ligand in the presence of fluoride (possibly due to dissociation) and it was increasingly broader according to Cl⁻ < H₂PO₄⁻ < AcO⁻ (Figure 3).

Because changes of ¹H NMR chemical shifts upon complexation of urea, thiourea, **DIU** and **DIT** (but not sulfamide) with anions have been observed,^[9,10] NMR chemical shift calculations were performed for the free and complexed **DIS** (Table 7). As expected, the chemical shifts for H₁ and H_{8 α/β} were the most affected by the presence of an anion, with increased values relative to TMS when compared to the anion-free **DIS**, either in the gas phase or implicit DMSO. The effect on the aromatic hydrogens is smaller and difficult to rationalize, since the main conformations of the anion-free and complexed **DIS** are different. Nevertheless, NMR analysis of the N-H protons in **DIS** appears to be a relevant probe of the conformational changes induced by the presence of anions.

Table 7. Calculated ^1H NMR chemical shifts (in ppm, relative to TMS) for the most stable conformers of **DIS** and its anion complexes (given in Figure 4), in gas phase/implicit DMSO.

H	DIS	DIS-F⁻	DIS-Cl⁻	DIS-CH₃COO⁻	DIS-H₂PO₄⁻
H _{8α}	5.6/6.4	8.0/12.3	7.8/7.2	8.4/9.9	9.9/10.1
H _{8β}	5.6/5.5	11.2/6.4	7.9/7.7	9.0/9.1	10.2/10.2
H ₁	9.8/9.1	15.5/12.5	12.5/11.1	14.8/12.9	13.7/12.7
H _{1'}	9.8/5.7	14.1/13.7	12.4/10.9	12.7/12.0	12.1/11.5
H ₂	7.5/7.3	7.3/7.5	7.2/7.6	7.2/7.5	7.1/7.5
H _{2'}	7.5/6.7	7.3/6.9	6.4/6.8	6.3/6.7	6.4/6.7
H ₃	6.8/6.7	6.4/6.4	6.1/6.5	6.1/6.4	6.0/6.4
H _{3'}	6.8/6.4	6.3/6.0	5.6/6.1	5.7/6.0	5.7/6.1
H ₅	7.6/8.2	7.5/7.1	6.6/7.1	6.6/7.0	6.6/7.1
H _{5'}	7.6/7.9	7.3/7.4	7.0/7.4	6.9/7.4	6.9/7.4
H ₆	6.6/7.8	7.1/6.6	6.2/6.6	6.1/6.5	6.1/6.5
H _{6'}	6.6/7.3	7.0/7.2	6.8/7.2	6.8/7.2	6.8/7.2
H ₇	5.3/7.6	7.7/7.3	7.4/7.3	7.2/7.2	7.2/7.2
H _{7'}	5.3/7.5	7.3/7.6	7.5/7.6	7.5/7.5	7.5/7.6

In order to further explore the stability of the formed complexes, the following thermodynamic cycle (Figure 5) was calculated on going from the gas phase to implicit DMSO solution:

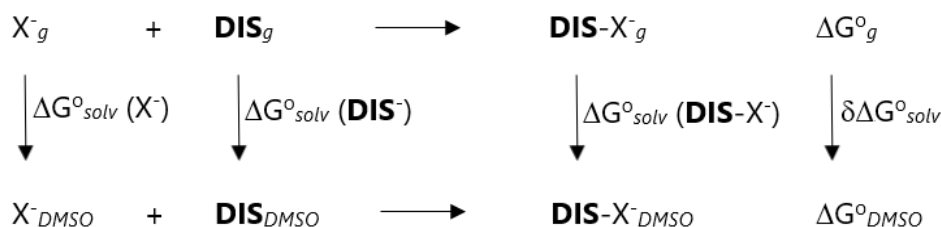


Figure 5. Thermodynamic cycle used to estimate the spontaneity of the **DIS-X⁻** complexation.

Since complexation is a reversible process, it is related to the equilibrium constant K , which depends on the theoretically obtained free energies. According to the data of Table 8, the solvation process for complexation (gas to DMSO) is unfavorable in all cases, because of the positive $\delta \Delta G^\circ_{\text{solv}}$ values, especially for the **DIS-F⁻** complex by 47.6 kcal mol⁻¹. However, ΔG° values give a measure of the complexation spontaneity in both media (gas and DMSO); the process is spontaneous either in the gas phase or DMSO solution, and more favored for the formation of **DIS-F⁻**, which is consistent with its efficient $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ electron delocalization. The hydrogen bond is noteworthy even for the other anions, but the complexation is probably more reversible for the chloride-based complex.

Table 8. Thermodynamic data (kcal mol⁻¹, at 298 K and 1 atm) for the formation of the most stable structures of the **DIS-X⁻** complexes, calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

Complex	ΔG_g°	ΔG_{DMSO}°	$\delta\Delta G_{solv}^\circ$
DIS-F⁻	-62.7	-15.1	47.6
DIS-Cl⁻	-34.5	-2.9	31.6
DIS-CH₃COO⁻	-39.5	-10.5	29.1
DIS-H₂PO₄⁻	-40.1	-12.1	28.0

Methodology

The sulfamide (99% purity) and the tetrabutylammonium salts (F⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻ and H₂PO₄⁻, 98% purity) were commercially available and used without further purification. The NMR spectra were acquired for the free sulfamide and for equimolar mixtures of ligand and anion, from 20 mg mL⁻¹ DMSO-*d*₆ solutions at 298 K. The equipment operated at 300.0 MHz for ¹H and 235.3 MHz for ¹⁹F.

The geometries for sulfamide, **DIS** and the complexes (Supporting Information) were optimized at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level,^[21] which includes some empirical dispersion effects useful for the studied systems, considering the gas phase and implicit DMSO (using the polarizable continuum model, PCM^[22]). Implicit DMSO, not water, was employed in this study because it is used as a standard solvent in similar studies and is not prone to establish specific solute-solvent interactions, such as hydrogen bonding, which is not properly accounted for in implicit solvation calculations. Frequency calculations were also performed to guarantee the absence of imaginary frequencies and to obtain the standard Gibbs free energies (298 K and 1 atm). Natural bond orbital (NBO) analysis^[23] and NMR chemical shift calculations were carried out at the same level of theory, using the Gaussian 09 program.^[24] The corresponding wave functions were used to generate the QTAIM molecular graphs (through the AIMAll program^[25]).

Conclusions

Sulfamide was found to be a framework to bind anions through hydrogen bonding. It was incorporated in a proposed ligand (**DIS**) to maximize these interactions and to allow an improved anion transportation property. Indeed, the complexation was found to be effective, according to Cl⁻ < H₂PO₄⁻ < CH₃COO⁻ < F⁻. This trend agrees with NBO and QTAIM

analyses, as well as with NMR experiments, which can be useful to probe the anion carrier property of sulfamide and **DIS** in DMSO solution.

Acknowledgments

The authors thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, grant numbers: APQ-00383/15 and PPM-00344/17) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, grant number: 2017/02364-0) for the financial support of this research, as well as to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for a studentship (to J.G.P.M.) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the fellowships (to S.A.F. and M.P.F.).

Supporting Information

Molecular geometry representations, NMR spectra, calculated chemical shifts, QTAIM and NBO data.

References

- [1] R. Kakuchi, T. Kodama, R. Shimada, Y. Tago, R. Sakai, T. Satoh, T. Kakuchi, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3892.
- [2] F. Hu, M. Cao, J. Huang, Z. Chen, D. Wu, Z. Xu, S. H. Liu, J. Yin, *Dyes Pigm.* **2015**, *119*, 108.
- [3] L. A. F. Andrade, J. M. Silla, J. G. P. Mendonça, M. P. Freitas, *J. Incl. Phenom. Macrocyc. Chem.* **2017**, *89*, 273.
- [4] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, F. -P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5972.
- [5] P. B. Cranwell, J. R. Hiscock, C. J. E. Haynes, M. E. Light, N. J. Wells, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 874.
- [6] A. L. F. de Arriba, M. G. Turiel, L. Simón, F. Sanz, J. F. Boyero, F. M. Muñiz, J. R. Morán, V. Alcázar, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8321.

- [7] C. Caltagirone, P. A. Gale, J. R. Hiscock, S. J. Brooks, M. B. Hursthouse and M. E. Light, *Chem. Commun.* **2008**, 3007.
- [8] C. Caltagirone, G. W. Bates, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **2008**, 61.
- [9] J. G. P. Mendonça, J. M. Silla, L. A. F. Andrade, S. A. Fernandes, R. A. Cormanich, M. P. Freitas, *J. Mol. Struct.* **2016**, *1114*, 13.
- [10] D. Makuc, J. R. Hiscock, M. E. Light, P. A. Gale, J. Plavec, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1205.
- [11] C. Caltagirone, J. R. Hiscock, M. B. Hursthouse, M. E. Light, P. A. Gale, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10236.
- [12] S. Kondo, T. Suzuki, Y. Yano, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7059.
- [13] D. H. Ripin and D. A. Evans, Evans pKa Table, available at the http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf
- [14] R. Sakai, E. B. Barasa, N. Sakai, S. Sato, T. Satoh, T. Kakuchi, *Macromolecules* **2012**, *45*, 8221.
- [15] A. Roy, O. Biswas, P. Talukdar, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3122.
- [16] B. G. Oliveira, *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1313.
- [17] a) R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford **1994**; b) R. F. W. Bader, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
- [18] U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99*, 9747.
- [19] M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507.
- [20] D. -X. Wang, M. -X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892.
- [21] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372; b) J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615; c) J. M. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.
- [22] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
- [23] a) C. R. Landis, F. Weinhold, in *The Chemical Bond: Fundamental Aspects of Chemical Bonding* (Eds: G. Frenking, S. Shaik), Wiley-VCH, Weinheim **2014**; b) F. Weinhold, C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, Wiley, Hoboken **2012**.
- [24] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro,

M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.

- [25] T. A. Keith, *AIMAll (Version 13.02.26)*, TK Gristmill Software, Overland Park, KS **2013** (aim.tkgristmill.com).

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY INFORMATION (ESI)

Anion effect on the conformational equilibrium of sulfamide and its *N,N'*-diindolyl derivative: Insights on anion transportation

João G. P. Mendonça,^{a,b} Sergio A. Fernandes,^b Rodrigo A. Cormanich,^c Matheus P. Freitas^{*,a}

^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, MG, Brazil. E-mail: matheus@dqi.ufla.br.

^b Department of Chemistry, Federal University of Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brazil.

^c Institute of Chemistry, University of Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil.

Figure S1. ¹H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide in DMSO.

Figure S2. ¹H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium fluoride hydrate in DMSO.

Figure S3. ¹H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium chloride in DMSO.

Figure S4. ¹H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium acetate in DMSO.

Figure S5. ¹H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium dihydrogenphosphate in DMSO.

Figure S6. ¹⁹F NMR spectra for TBAF (in THF solution) and respective mixtures with sulfamide.

Figure S7. Input geometries (before optimization) of **Sulfamide** built by rotating the S-N bonds.

Figure S8. Front and side views for the optimized structures of the conformers **1-3** of sulfamide and its complex with anions in DMSO.

Figure S9. Input geometries (before optimization) of **DIS** built by rotating the S-N and N-C bonds.

Figure S10. Optimized conformers of **DIS** in the gas phase, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S11. Optimized conformers of **DIS** in implicit DMSO, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S12. Optimized conformers of **DIS-F⁻** in the gas phase, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S13. Optimized conformers of **DIS-F⁻** in implicit DMSO, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S14. Optimized conformers of **DIS-Cl⁻** in the gas phase, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S15. Optimized conformers of **DIS-Cl⁻** in implicit DMSO, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S16. Optimized conformers of **DIS-CH₃COO⁻** in the gas phase, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S17. Optimized conformers of **DIS-CH₃COO⁻** in implicit DMSO, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S18. Optimized conformers of **DIS-H₂PO₄⁻** in the gas phase, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S19. Optimized conformers of **DIS-H₂PO₄⁻** in implicit DMSO, obtained at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level.

Figure S20. QTAIM graphs for the anion-free **DIS**, in the gas phase.

Table S1. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS** (gas phase).

Figure S21. QTAIM graphs for the anion-free **DIS**, in implicit DMSO.

Table S2. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS** (implicit DMSO).

Figure S22. QTAIM graphs for **DIS-F⁻**, in the gas phase.

Table S3. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-F⁻** (gas phase).

Figure S23. QTAIM graphs for **DIS-F⁻**, in implicit DMSO.

Table S4. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-F⁻** (implicit DMSO).

Figure S24. QTAIM graphs for **DIS-Cl⁻**, in gas phase.

Table S5. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-Cl⁻** (gas phase).

Figure S25. QTAIM graphs for **DIS-Cl⁻**, in implicit DMSO.

Table S6. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-Cl⁻** (implicit DMSO).

Figure S26. QTAIM graphs for **DIS-CH₃COO⁻**, in the gas phase.

Table S7. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-CH₃COO⁻** (gas phase).

Figure S27. QTAIM graphs for **DIS-CH₃COO⁻**, in implicit DMSO.

Table S8. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-CH₃COO⁻** (implicit DMSO).

Figure S28. QTAIM graphs for **DIS-H₂PO₄⁻**, in the gas phase.

Table S9. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-H₂PO₄⁻** (gas phase).

Figure S29. QTAIM graphs for **DIS-H₂PO₄⁻**, in implicit DMSO.

Table S10. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-H₂PO₄⁻** (implicit DMSO).

Table S11. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Table S12. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-F⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Table S13. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-Cl⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Table S14. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-CH₃COO⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Table S15. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-H₂PO₄⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Table S16. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS**.

Table S17. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-F⁻**.

Table S18. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-Cl⁻**.

Table S19. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-CH₃COO⁻**.

Table S20. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-H₂PO₄⁻**.

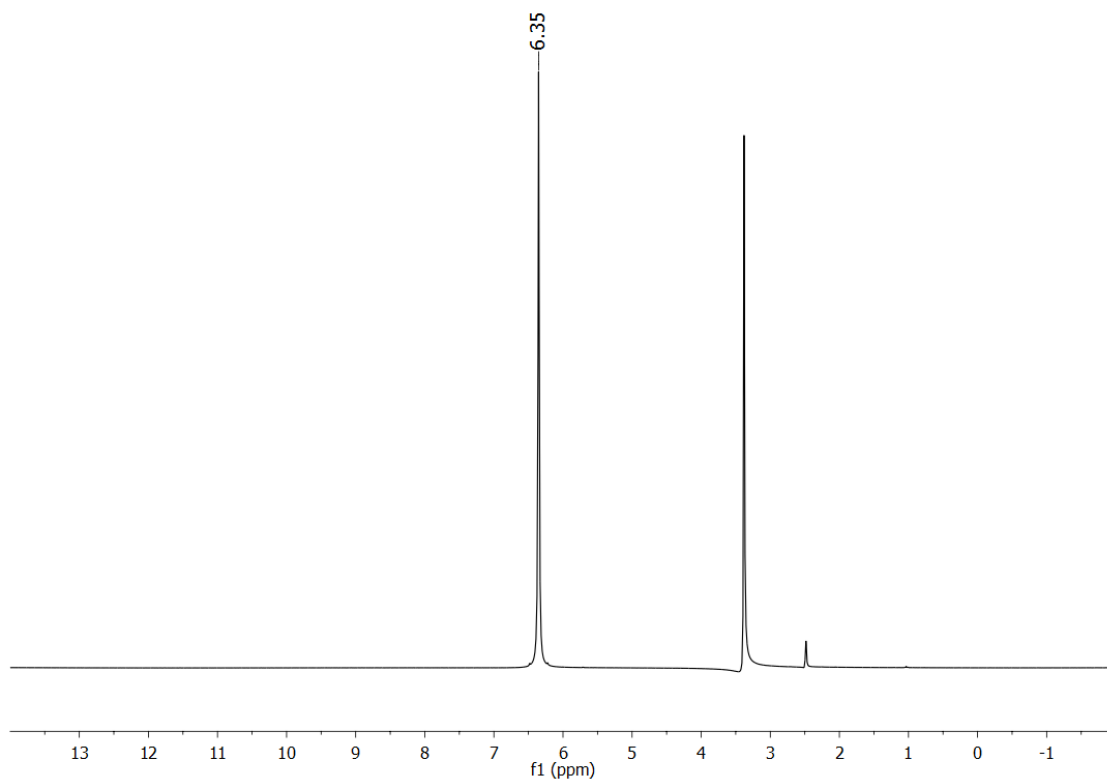


Figure S1. ^1H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide in DMSO.

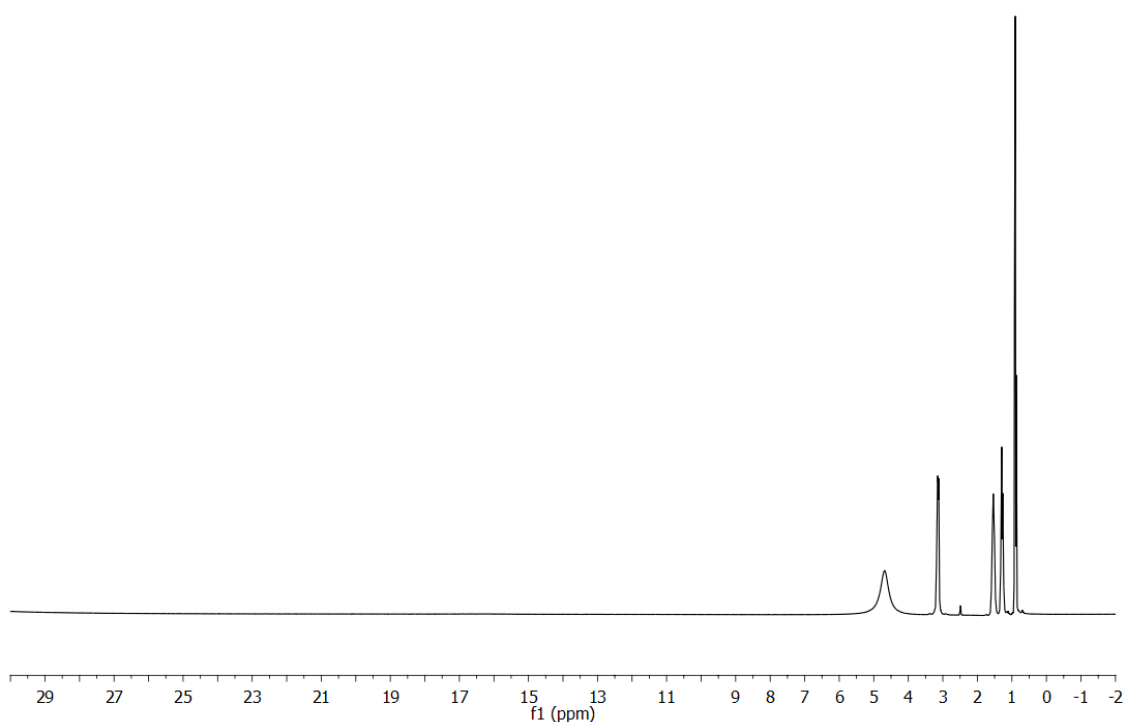


Figure S2. ^1H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium fluoride hydrate in DMSO.

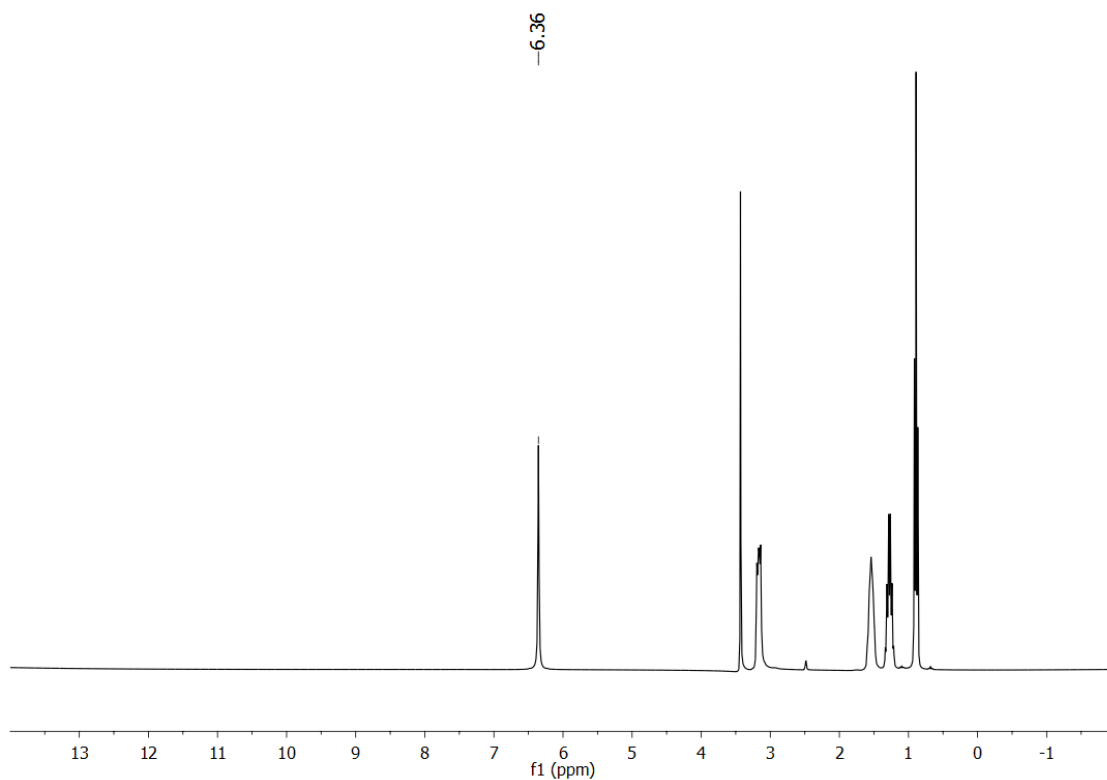


Figure S3. ^1H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium chloride in DMSO.

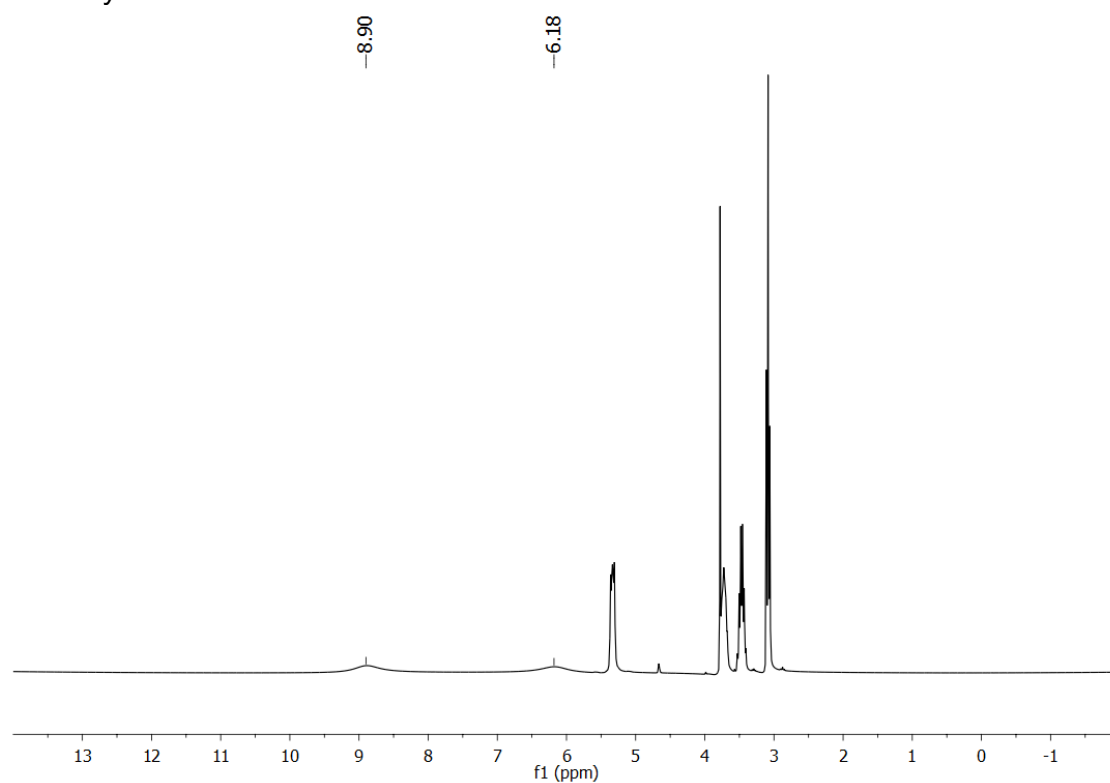


Figure S4. ^1H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium acetate in DMSO.

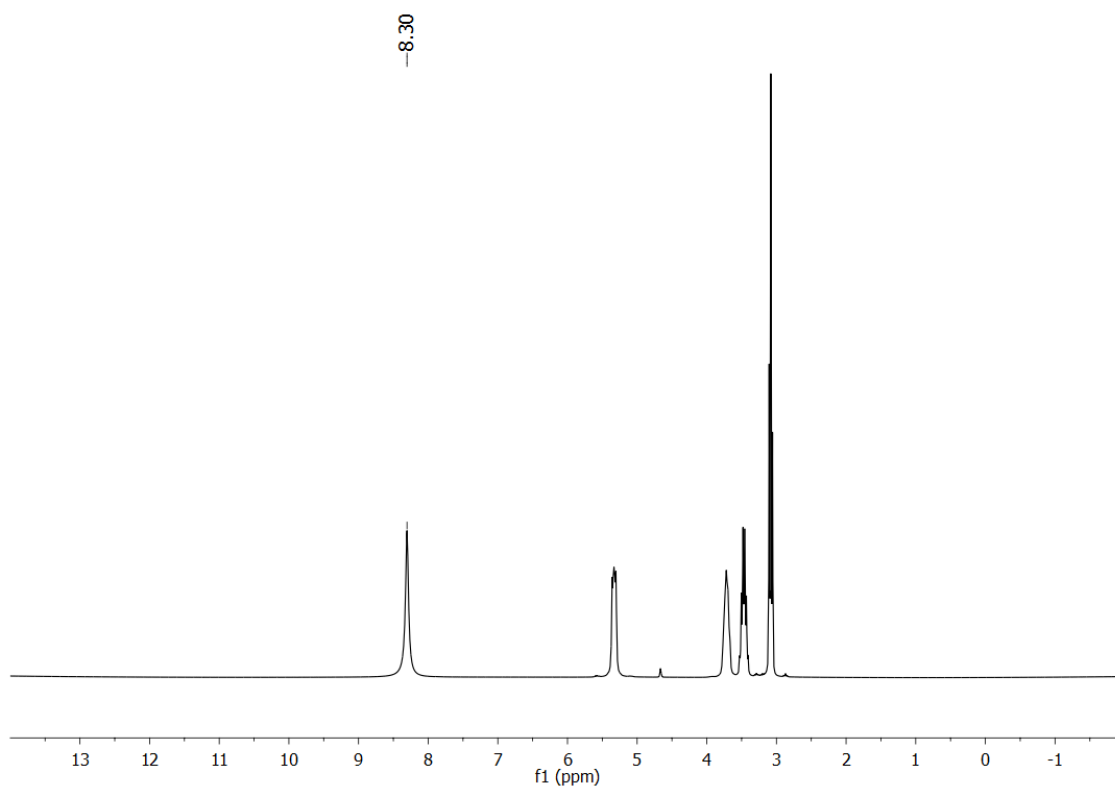


Figure S5. ^1H NMR spectrum (300.0 MHz) for sulfamide and tetrabutylammonium dihydrogenphosphate in DMSO.

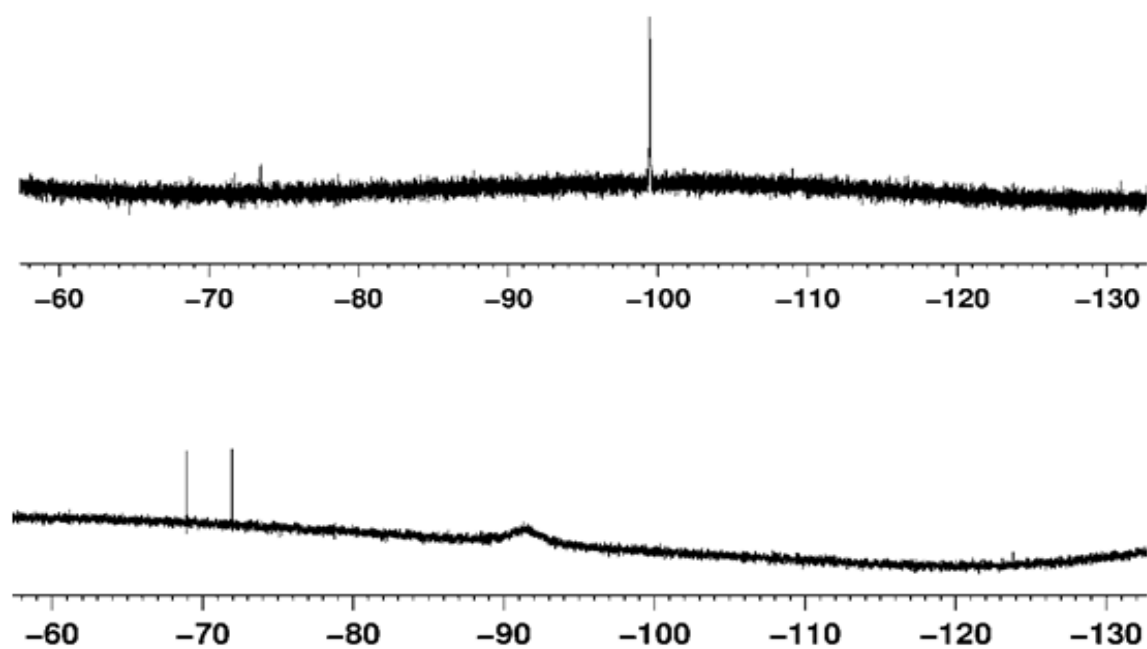


Figure S6. ^{19}F NMR spectra for TBAF (in THF solution) and respective mixtures with sulfamide.

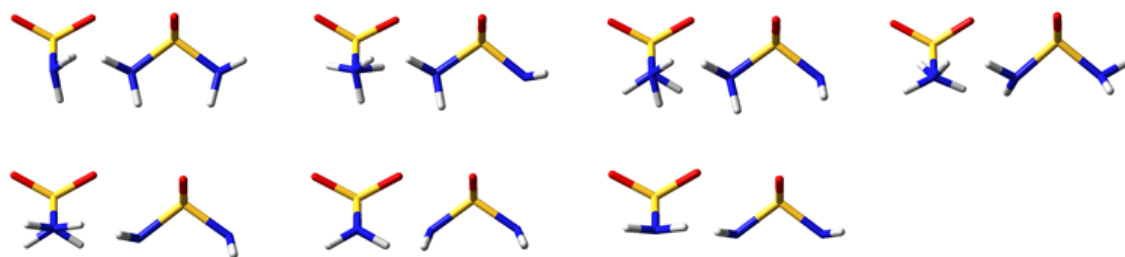


Figure S7. Input geometries (before optimization) of **Sulfamide** built by rotating the S-N bonds.

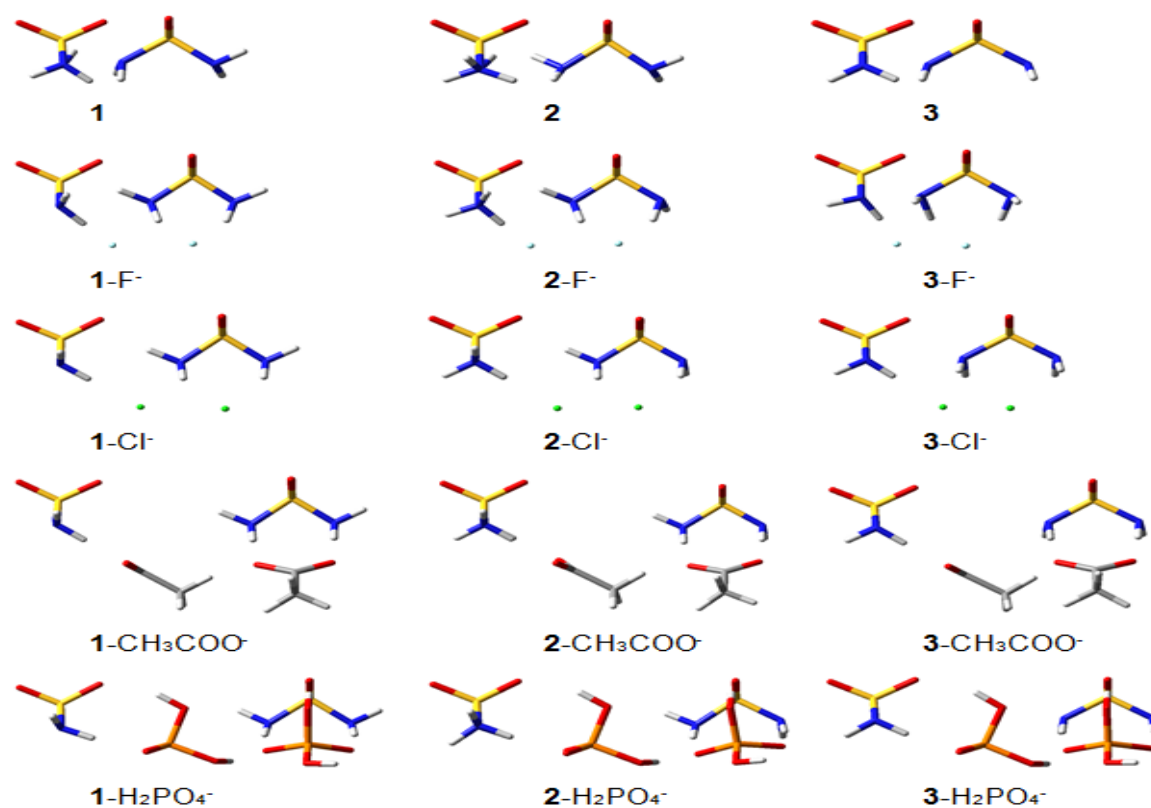


Figure S8. Front and side views for the optimized structures of the conformers **1-3** of sulfamide and its complex with anions in DMSO.

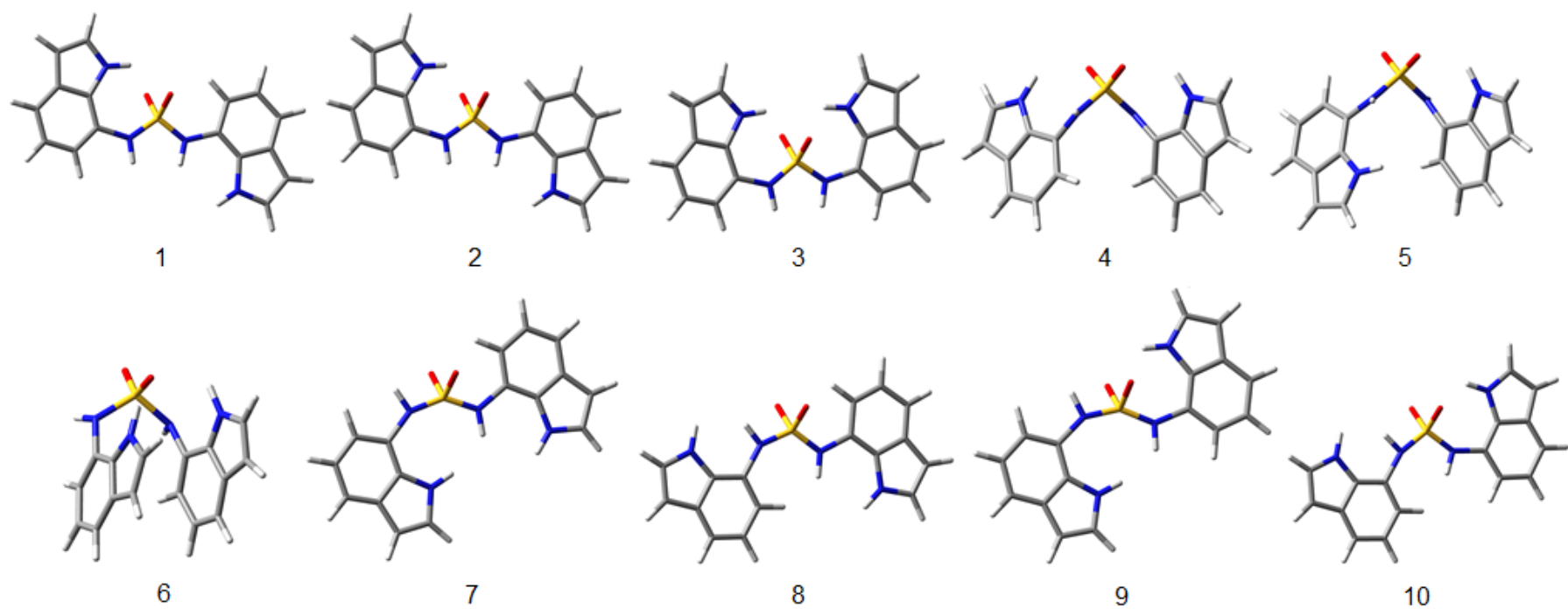


Figure S9. Input geometries (before optimization) of **DIS** built by rotating the S-N and N-C bonds.

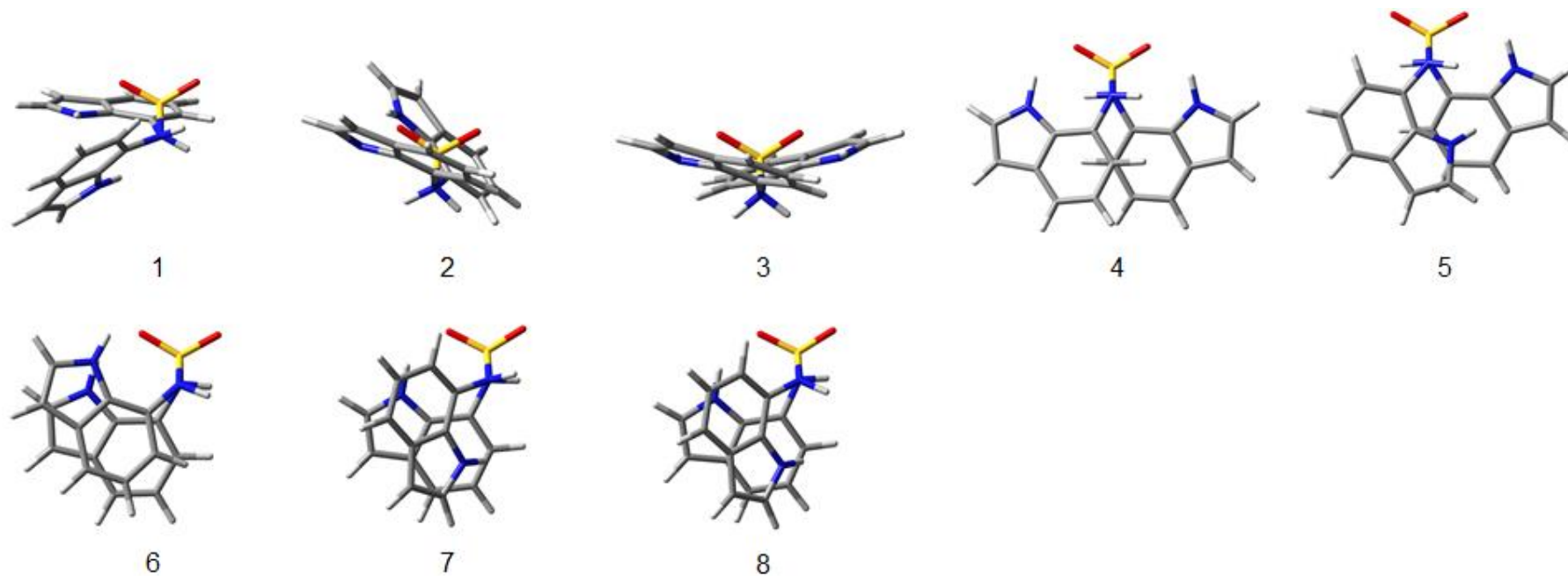


Figure S10. Optimized conformers of **DIS** in the gas phase, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

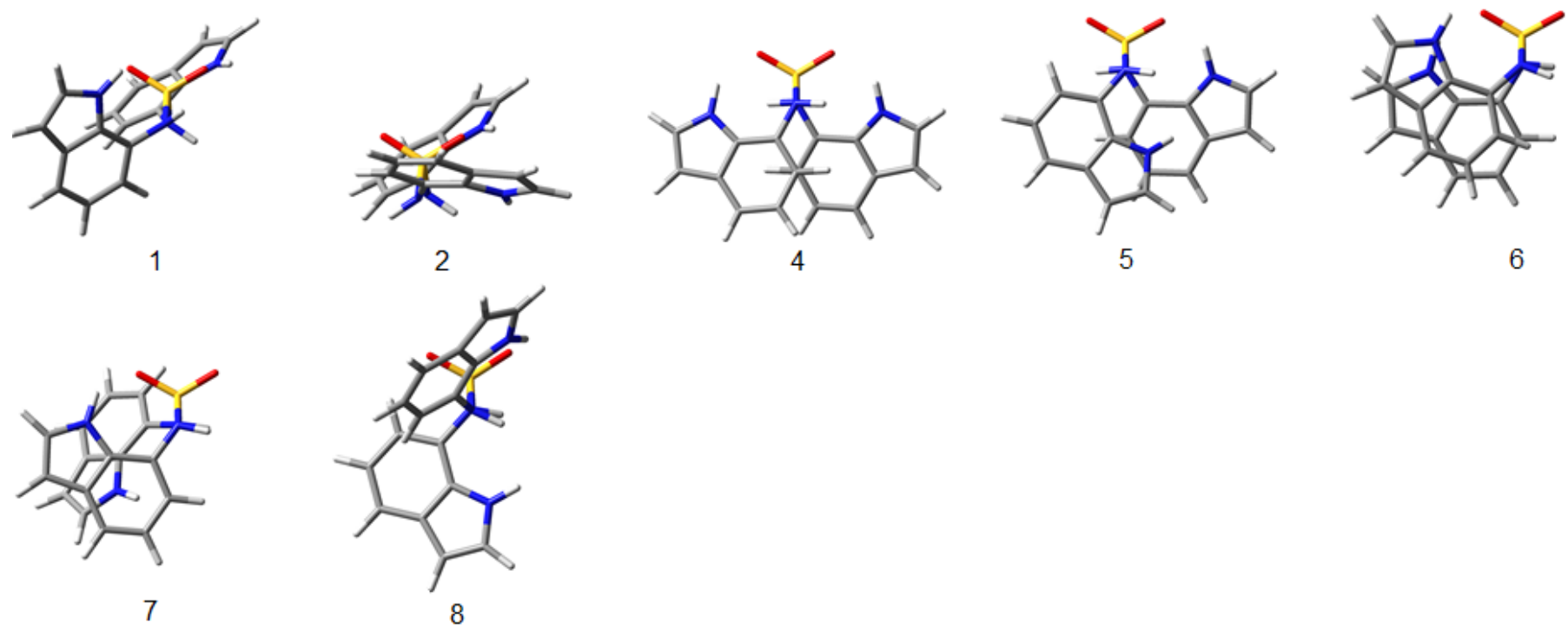


Figure S11. Optimized conformers of **DIS** in implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

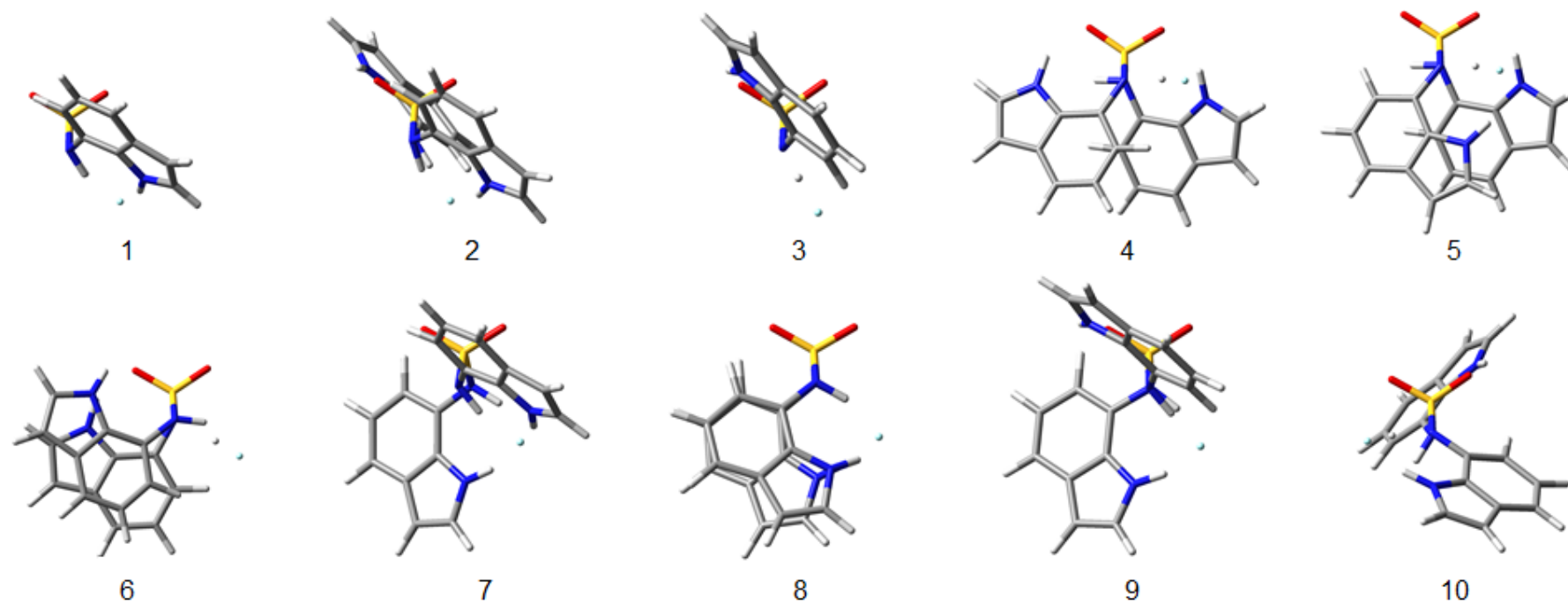


Figure S12. Optimized conformers of **DIS-F⁻** in the gas phase, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

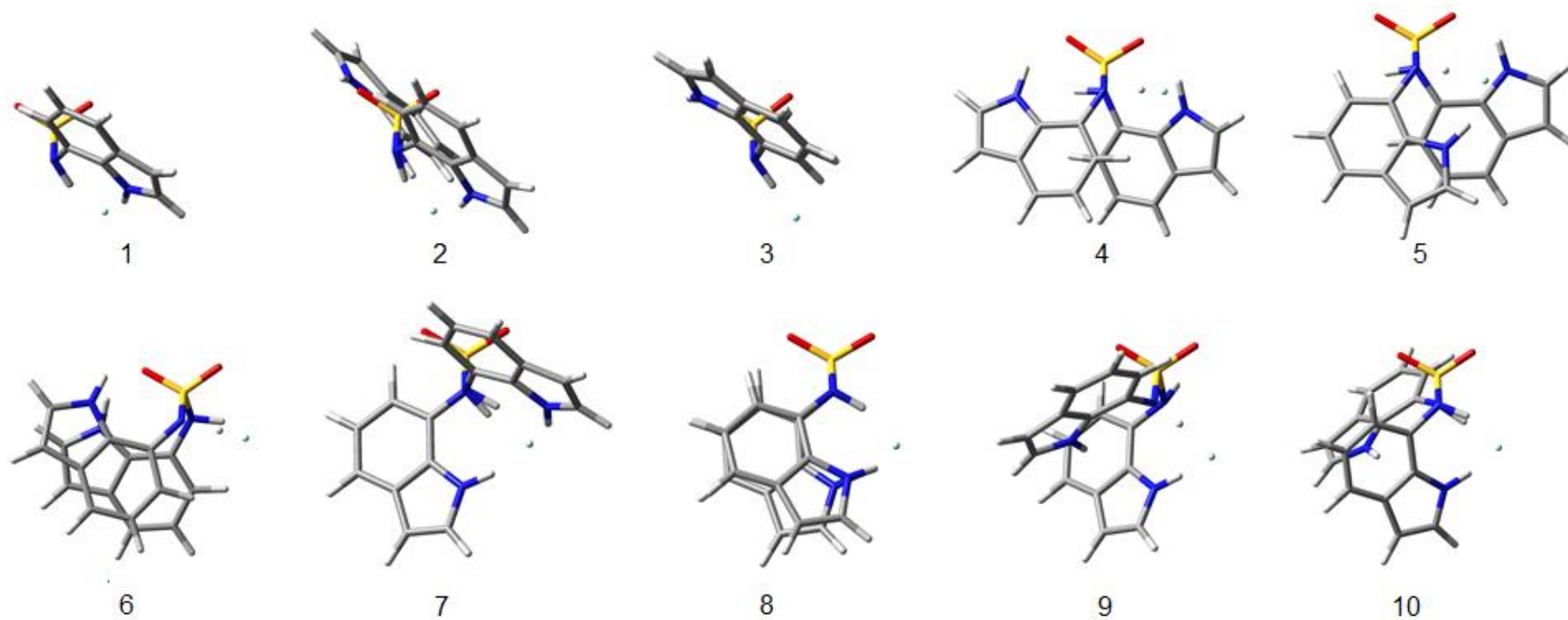


Figure S13. Optimized conformers of **DIS-F⁻** in implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

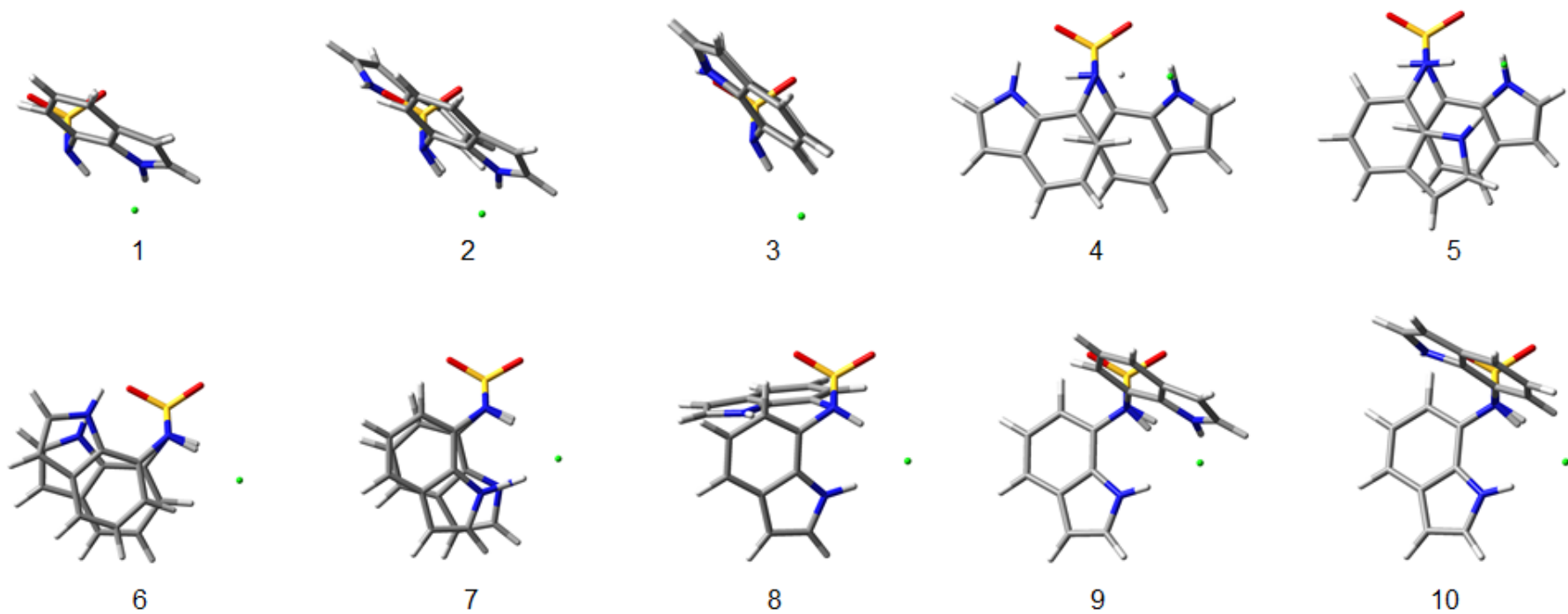


Figure S14. Optimized conformers of **DIS-Cl⁻** in the gas phase, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

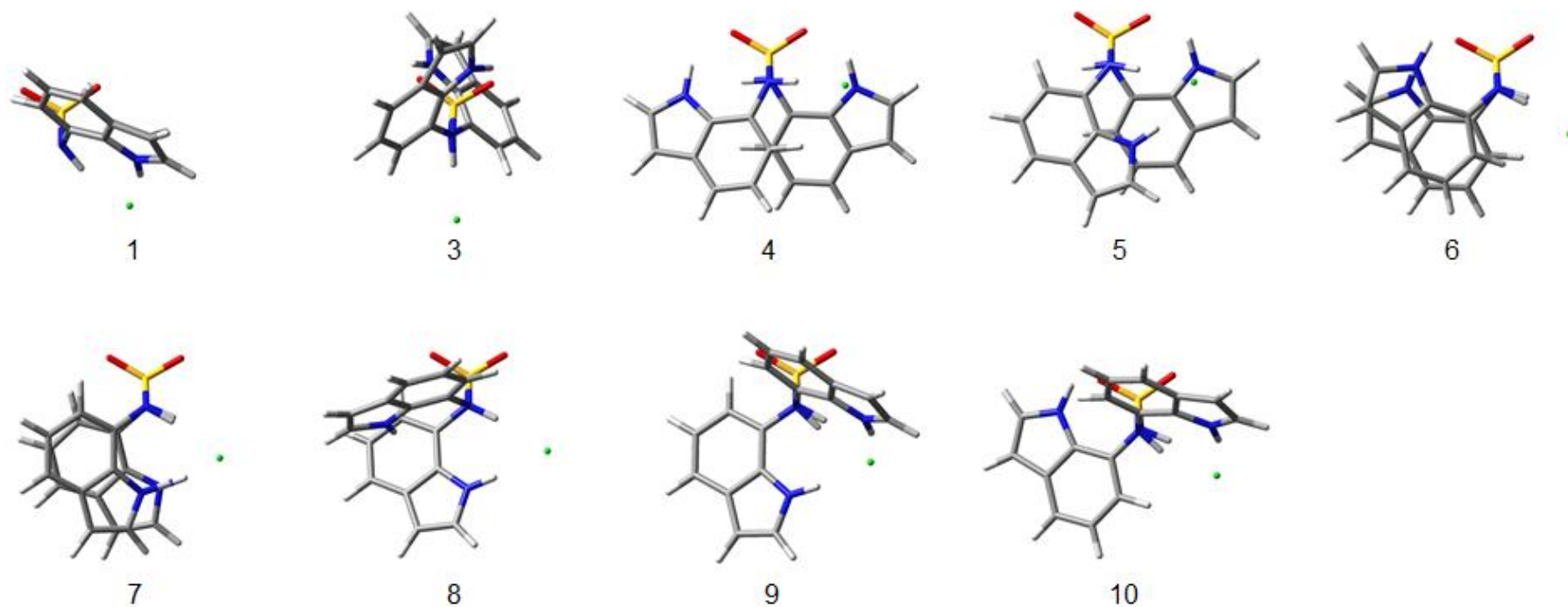


Figure S15. Optimized conformers of **DIS-Cl⁻** in implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

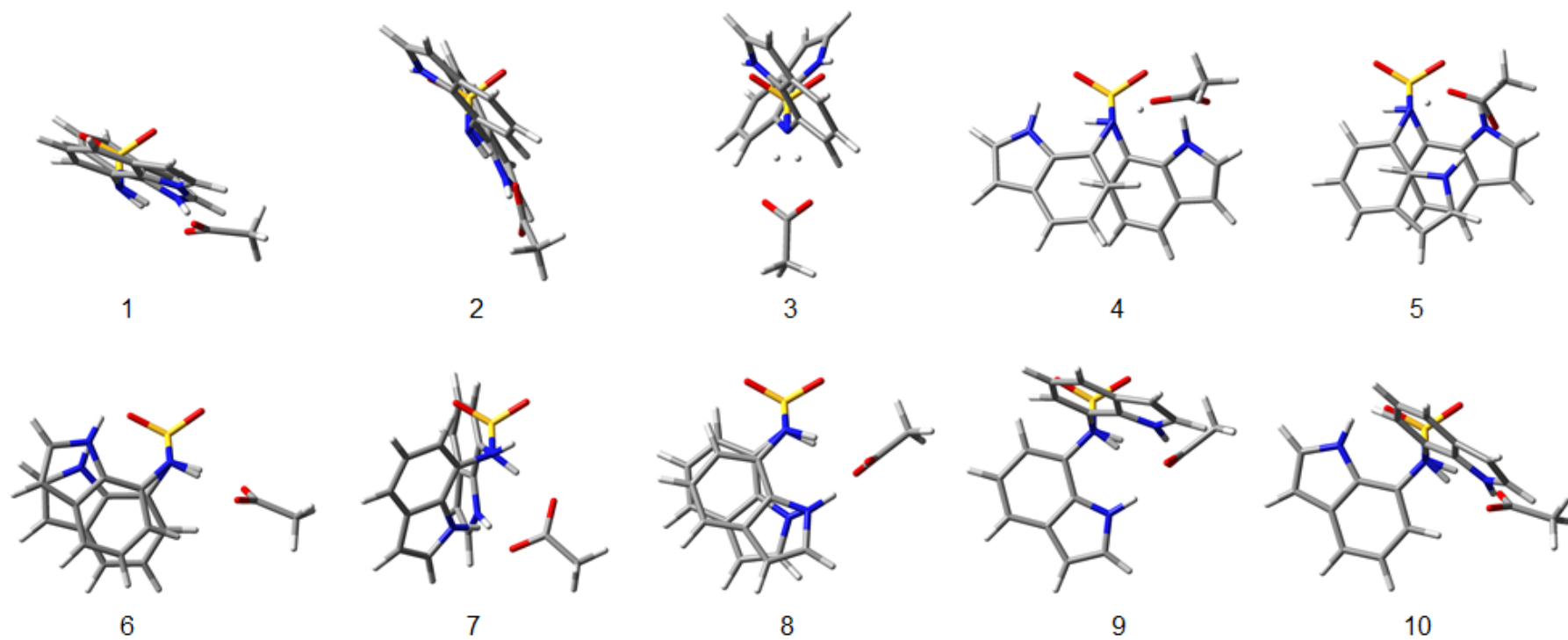


Figure S16. Optimized conformers of **DIS-CH₃COO⁻** in the gas phase, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

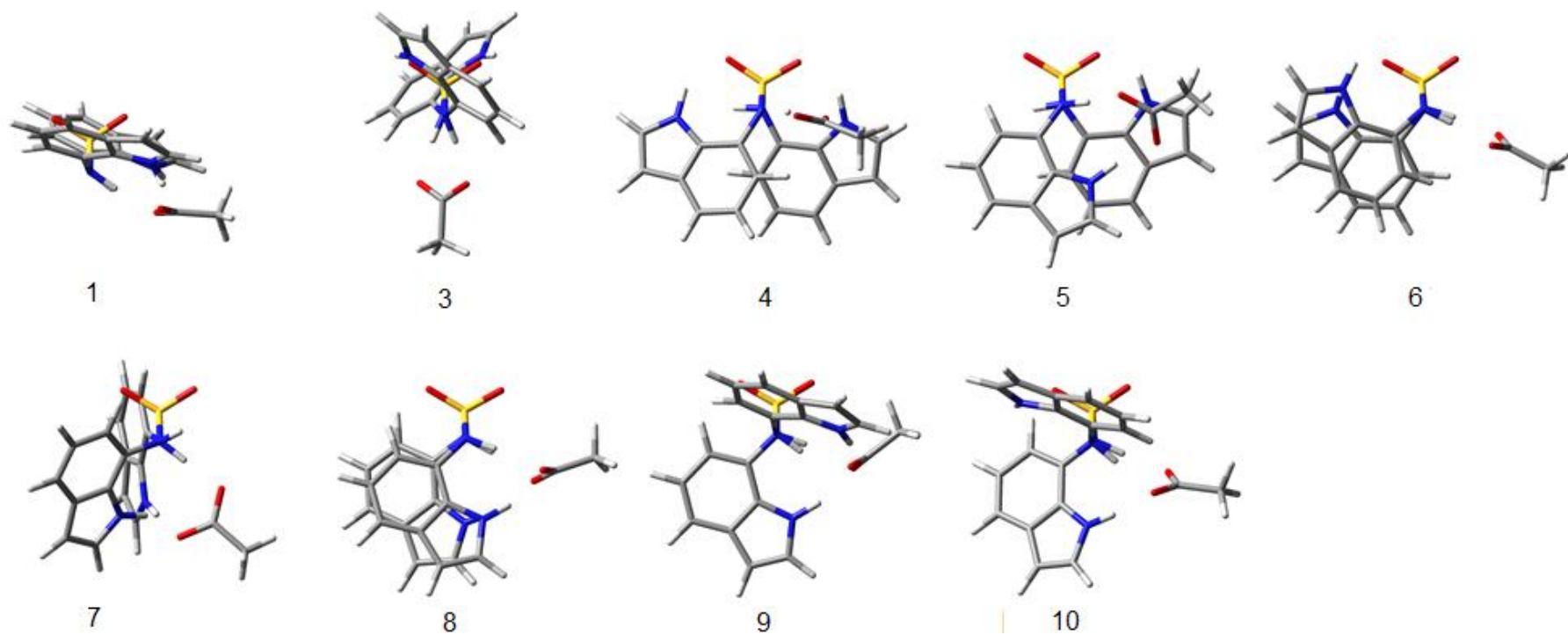


Figure S17. Optimized conformers of **DIS-CH₃COO⁻** in implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

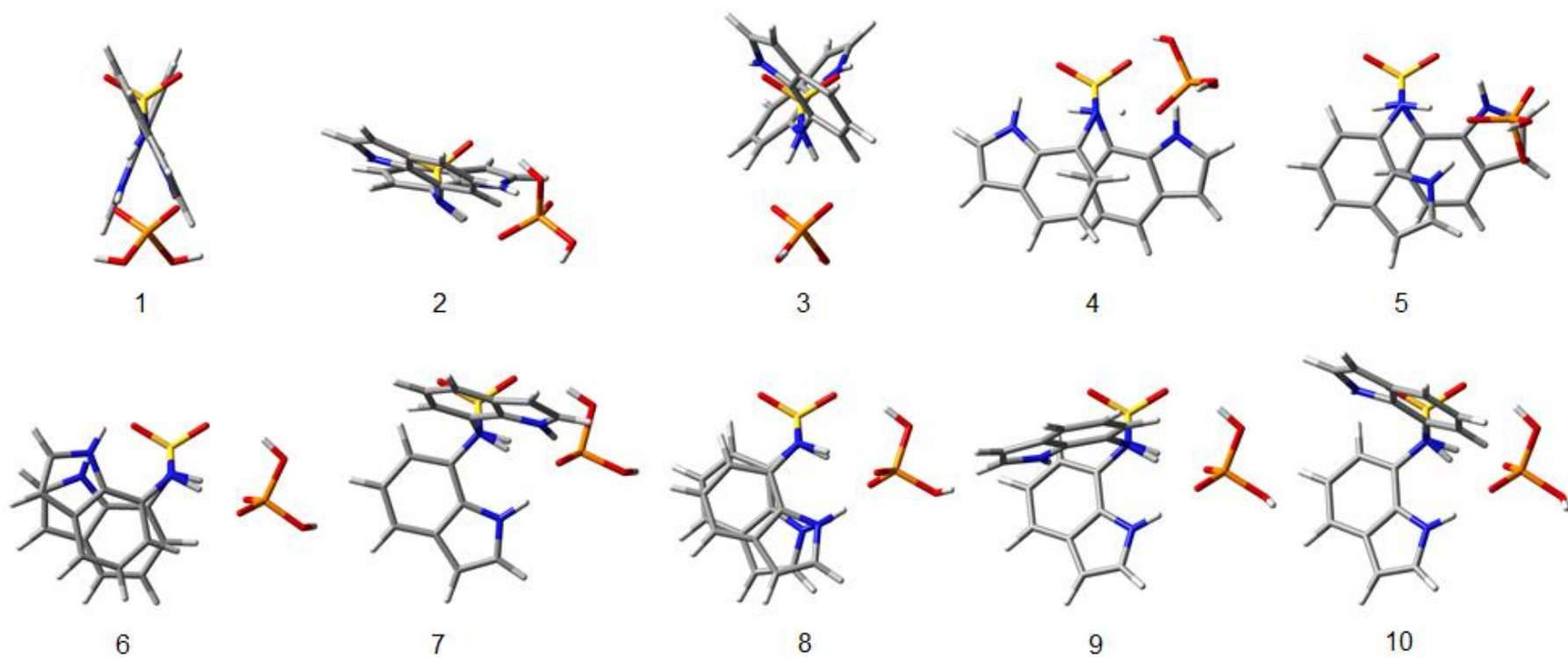


Figure S18. Optimized conformers of **DIS-H₂PO₄⁻** in the gas phase, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

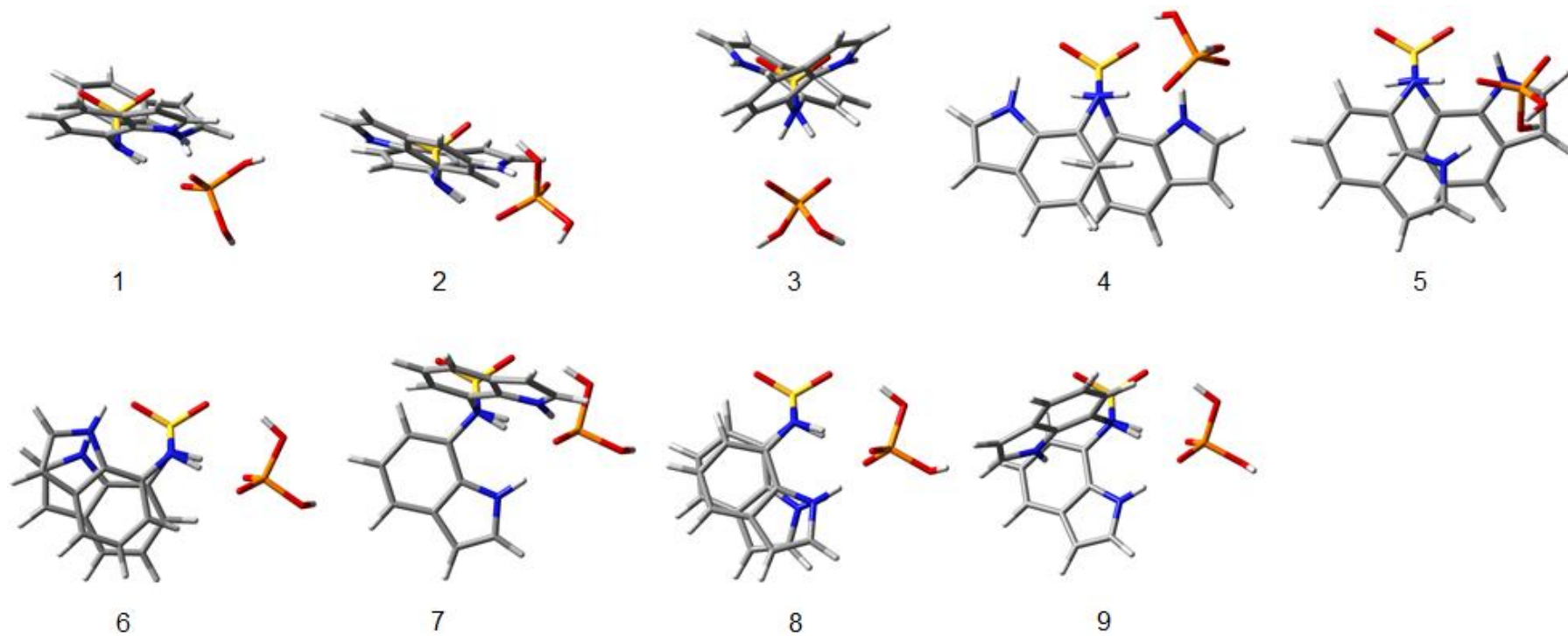


Figure S19. Optimized conformers of **DIS-H₂PO₄⁻** in implicit DMSO, obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

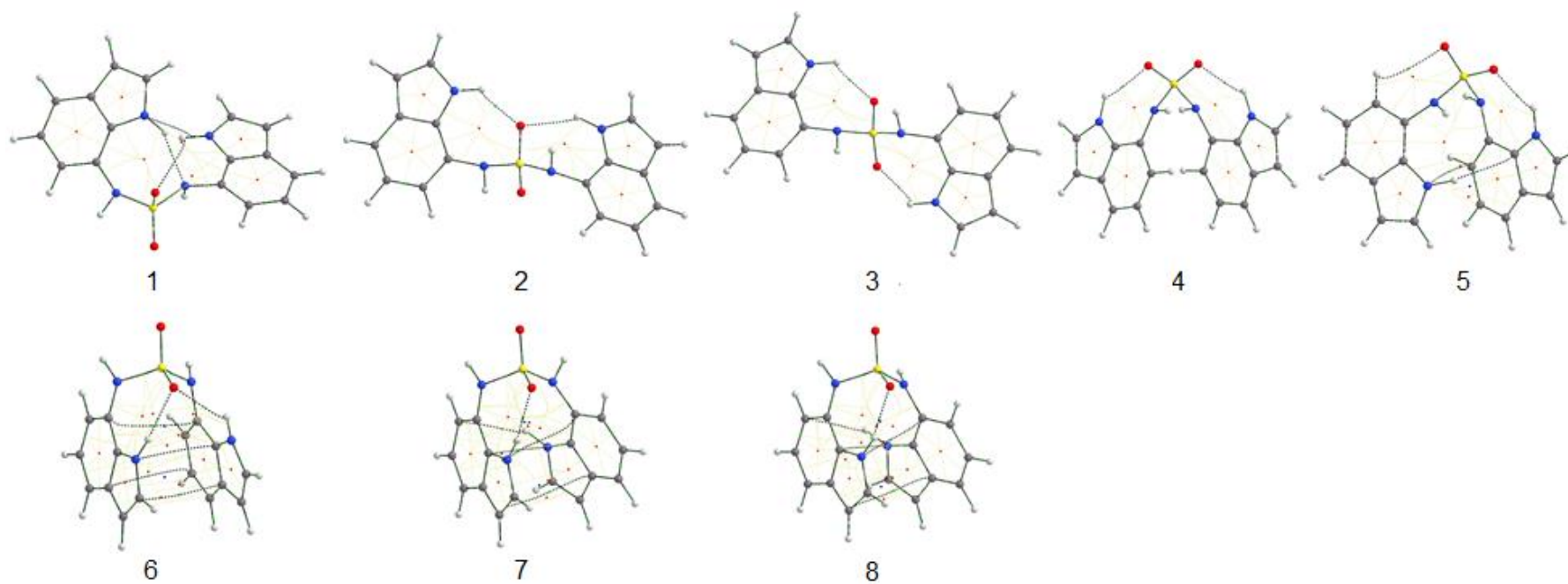


Figure S20. QTAIM graphs for the anion-free **DIS**, in the gas phase.

Table S1. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS** (gas phase).

Conformers (gas phase)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_C	$q(H)$	$M_I(H)$	$V(H)$	$E(H)$
4 DIS(H8a)	–	–	–	+0.426	+0.158	+27.895	-0.453
1 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0144	+0.0549	0.0081	+0.455	+0.143	+23.395	-0.437
2 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0189	+0.0735	0.0023	+0.458	+0.140	+22.618	-0.436
2 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0175	+0.0635	0.0019	+0.461	+0.136	+22.153	-0.433
3 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0187	+0.0732	0.0024	+0.459	+0.140	+22.717	-0.435
3 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0187	+0.0732	0.0024	+0.459	+0.140	+22.708	-0.435
4 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0209	+0.0803	0.0024	+0.470	+0.134	+21.343	-0.430
4 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0209	+0.0804	0.0023	+0.470	+0.134	+21.338	-0.430
5 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0230	+0.0899	0.0025	+0.479	+0.130	+20.603	-0.425
5 (H ₁ ...C ₄)	+0.0080	+0.0237	0.0009	+0.397	+0.265	+27.187	-0.463
5 (H ₇ ...O ₁₁)	+0.0083	+0.0287	0.0009	+0.068	+0.124	+44.147	-0.593
6 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0208	+0.0810	0.0024	+0.466	+0.135	+21.351	-0.433
6 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0187	+0.0733	0.0024	+0.457	+0.142	+23.081	-0.437
7 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0240	+0.0945	0.0026	+0.480	+0.128	+20.131	-0.425
7 (H ₁ ...C ₇)	+0.0094	+0.0280	0.0011	-12.011	+74.738	+262.136	-11.790
8 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0224	+0.0868	0.0024	+0.478	+0.130	+20.459	-0.426
8 (H ₁ ...C ₇)	+0.0102	+0.0299	0.0013	+0.423	+0.161	+25.912	-0.447

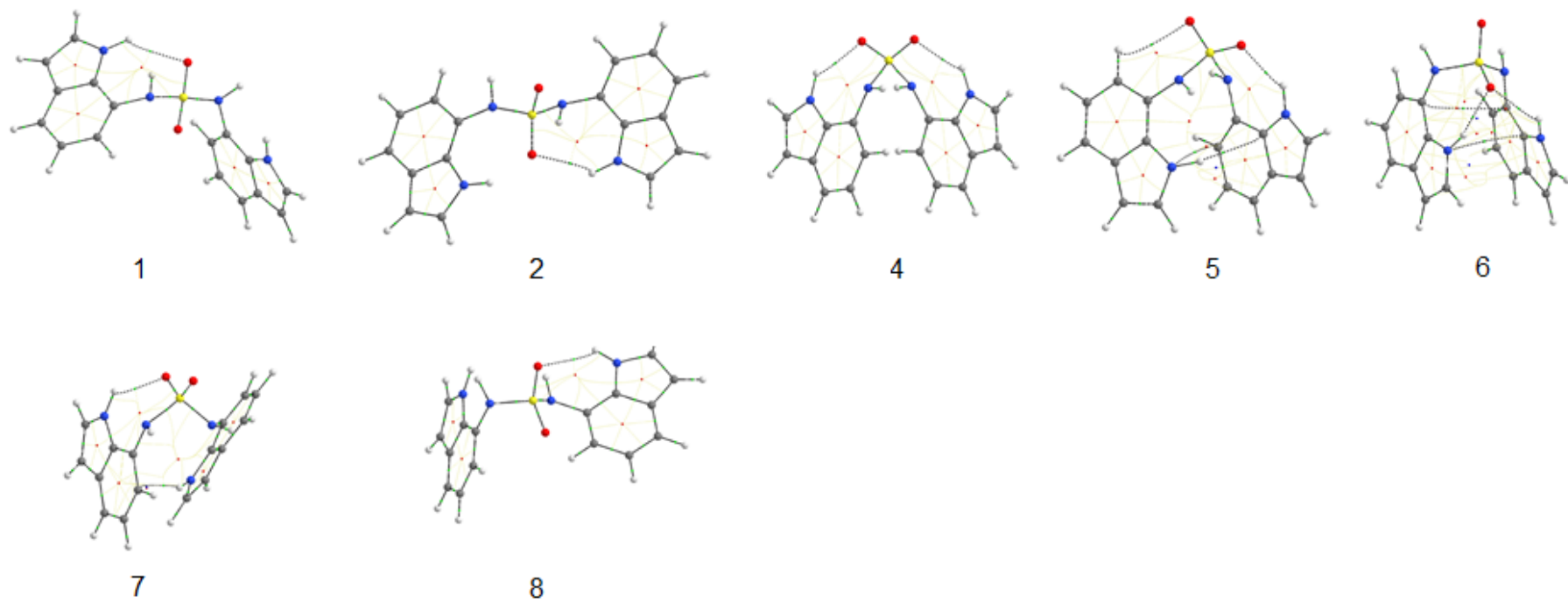


Figure S21. QTAIM graphs for the anion-free **DIS**, in implicit DMSO.

Table S2. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS** (implicit DMSO).

Conformers (DMSO)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_C	$q(H)$	$M_i(H)$	$V(H)$	$E(H)$
7 DIS (H8a)	–	–	–	+0.436	+0.154	+27.174	-0.447
1 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0117	+0.0406	0.0013	+0.462	+0.140	+23.839	-0.432
2 (H ₁ '...O ₁₀)	+0.0134	+0.0475	0.0015	+0.464	+0.138	+23.228	-0.431
4 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0199	+0.0759	0.0023	+0.473	+0.132	+21.270	-0.428
4 (H ₁ '...O ₁₀)	+0.0199	+0.0759	0.0023	+0.473	+0.132	+21.262	-0.428
5 (H ₁ '...O ₁₀)	+0.0206	+0.0794	0.0024	+0.476	+0.132	+21.086	-0.427
5 (H ₁ ...C ₄ ')	+0.0065	+0.0197	0.0008	+0.411	+0.253	+28.114	-0.456
5 (H ₇ ...O ₁₁)	+0.0080	+0.0275	0.0009	+0.063	+0.125	+44.563	-0.595
6 (H ₁ ...O ₁₀)	+0.0221	+0.0877	0.0026	+0.475	+0.131	+20.687	-0.427
6 (H ₁ '...O ₁₀)	+0.0179	+0.0705	0.0023	+0.465	+0.138	+22.863	-0.433
7 (H ₁ ...O ₁₁)	+0.0185	+0.0721	0.0024	+0.473	+0.135	+21.957	-0.428
7 (H ₁ '...C ₇)	+0.0110	+0.0351	0.0017	–	–	–	–
8 (H ₁ '...O ₁₁)	+0.0112	+0.0385	0.0012	+0.460	+0.141	+24.021	-0.433

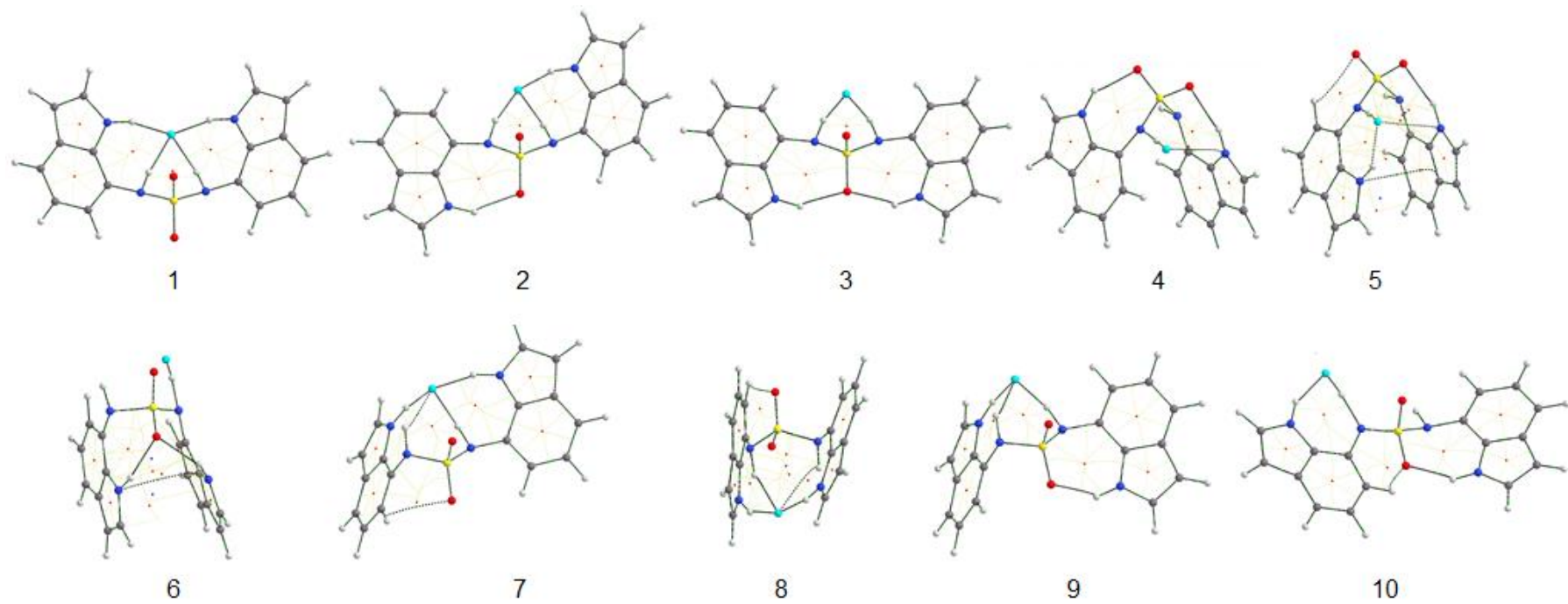


Figure S22. QTAIM graphs for **DIS-F⁻**, in the gas phase.

Table S3. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-F** (gas phase).

Conformers (gas phase)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_I(H)$	$V(H)$	$E(H)$
4 DIS(H8α)	–	–	–	+0.426	+0.158	+27.895	-0.453
1 (H8 α ...F)	+0.0363	+0.1257	-0.0014	+0.476	+0.117	+15.868	-0.430
1 (H8 α' ...F)	+0.0335	+0.1162	-0.0008	+0.470	+0.121	+16.558	-0.433
1 (H1...F)	+0.0416	+0.1463	-0.0023	+0.531	+0.105	+15.462	-0.391
1 (H1'...F)	+0.0423	+0.1485	-0.0025	+0.533	+0.104	+15.310	-0.390
2 (H8 α ...F)	+0.0544	+0.1716	-0.0073	+0.530	+0.097	+13.518	-0.393
2 (H8 α' ...F)	+0.0408	+0.1352	-0.0028	+0.494	+0.114	+15.658	-0.418
2 (H1'...F)	+0.0501	+0.1668	-0.0053	+0.546	+0.0976	+14.385	-0.381
3 (H8 α ...F)	+0.0710	+0.1896	-0.0163	+0.552	+0.083	+12.475	-0.377
3 (H8 α' ...F)	+0.0711	+0.1897	-0.0163	+0.552	+0.083	+12.469	-0.377
4 (H8 α ...F)	+0.2988	-2.0202	-0.5943	+0.704	+0.086	+8.107	-0.282
5 (H8 α ...F)	+0.2580	-1.4916	-0.4719	–	–	–	–
5 (H1...F)	+0.0243	+0.0931	0.0015	+0.485	+0.127	+19.887	-0.420
6 (H8 α' ...F)	+0.2936	-1.9435	-0.577	+0.694	+0.084	+8.886	-0.285
7 (H8 α ...F)	+0.0176	+0.0601	0.0008	+0.451	+0.141	+22.411	-0.438
7 (H8 α' ...F)	+0.0400	+0.1365	-0.0022	+0.485	+0.113	+15.215	-0.424
7 (H1...F)	+0.0542	+0.1810	-0.0066	+0.548	+0.093	+13.690	-0.383
7 (H1'...F)	+0.0425	+0.1508	-0.0024	+0.535	+0.103	+15.264	-0.389
8 (H8 α ...F)	+0.0394	+0.1345	-0.002	+0.498	+0.114	+15.779	-0.413
8 (H8 α' ...F)	+0.0094	+0.0319	0.0008	+0.423	+0.154	+25.889	-0.452
8 (H1...F)	+0.0452	+0.1554	-0.0033	–	–	–	–
8 (H1'...F)	+0.0533	+0.1711	-0.0066	–	–	–	–
9 (H8 α ...F)	+0.0268	+0.0917	0.0002	+0.474	+0.131	+19.911	-0.424
9 (H8 α' ...F)	+0.0546	+0.1711	-0.0073	+0.527	+0.097	+13.645	-0.394
9 (H1...F)	+0.0620	+0.1907	-0.0104	+0.557	+0.089	+13.212	-0.375
10 (H8 α ...F)	+0.2700	-1.6595	-0.5093	+0.692	+0.074	+8.146	-0.286
10 (H1...F)	+0.0293	+0.1127	0.0012	+0.489	+0.122	+18.610	-0.420

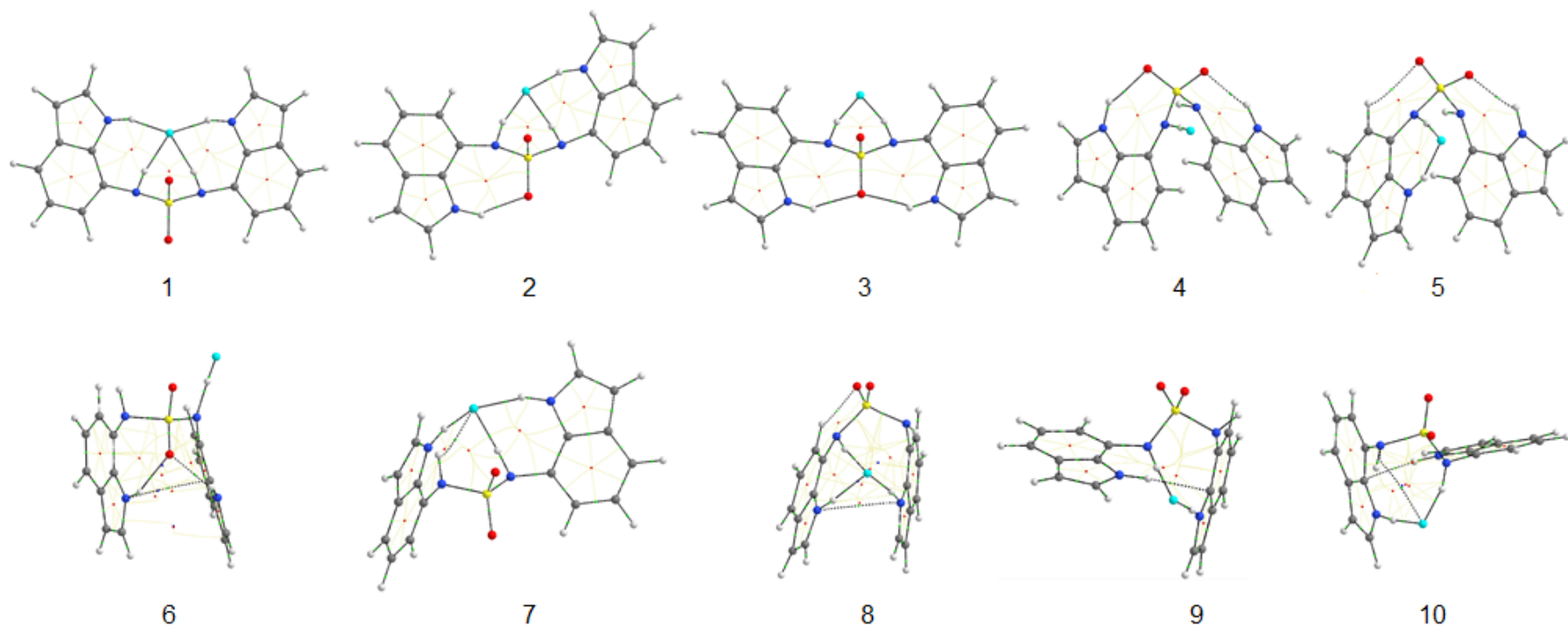


Figure S23. QTAIM graphs for **DIS-F⁻**, in implicit DMSO.

Table S4. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-F⁻** (implicit DMSO).

Conformers (DMSO)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_C	$q(H)$	$M_r(H)$	$V(H)$	$E(H)$
7 DIS (H8a)	–	–	–	+0.436	+0.154	+27.174	-0.447
1 (H8a...F)	+0.0354	+0.1229	-0.0011	+0.476	+0.119	+16.447	-0.428
1 (H8a'...F)	+0.0360	+0.1250	-0.0012	+0.477	+0.118	+16.308	-0.428
1 (H1...F)	+0.0360	+0.1309	-0.0007	+0.516	+0.111	+16.565	-0.401
1 (H1'...F)	+0.0358	+0.1304	-0.0006	+0.516	+0.111	+16.603	-0.401
2 (H8a...F)	+0.0458	+0.1538	-0.0038	+0.512	+0.106	+15.081	-0.404
2 (H8a'...F)	+0.0408	+0.1373	-0.0026	+0.492	+0.113	+15.663	-0.418
2 (H1'...F)	+0.0394	+0.1404	-0.0016	+0.522	+0.109	+16.114	-0.397
3 (H8a...F)	+0.0547	+0.1699	-0.0076	+0.527	+0.099	+13.992	-0.394
3 (H8a'...F)	+0.0544	+0.1693	-0.0075	+0.526	+0.099	+14.024	-0.395
4 (H8a...F)	+0.2645	-1.5705	-0.4913	+0.685	+0.070	+8.049	-0.291
5 (H8a...F)	+0.0643	+0.1827	-0.0125	+0.556	+0.083	+12.144	-0.374
5 (H1...F)	+0.0470	+0.1616	-0.0038	+0.531	+0.105	+15.385	-0.392
6 (H8a'...F)	+0.2576	-1.4731	-0.4694	+0.678	+0.067	+8.329	-0.295
7 (H7a...F)	+0.0127	+0.0431	0.0008	+0.446	+0.145	+24.214	-0.440
7 (H8a'...F)	+0.0430	+0.1455	-0.0030	+0.491	+0.109	+14.502	-0.420
7 (H1...F)	+0.0472	+0.1645	0.0012	+0.532	+0.101	+14.558	-0.393
7 (H1'...F)	+0.0372	+0.1352	-0.001	+0.518	+0.110	+16.430	-0.400
8 (H8a...F)	+0.0471	+0.1558	-0.0044	+0.510	+0.104	+14.240	-0.406
8 (H1...F)	+0.0377	+0.1360	-0.0011	+0.507	+0.115	+16.869	-0.408
8 (H1'...F)	+0.0431	+0.1484	-0.0027	+0.521	+0.105	+14.987	-0.398
9 (H8a'...F)	+0.0673	+0.1931	-0.0136	+0.556	+0.082	+12.470	-0.375
9 (H1...F)	+0.0491	+0.1618	-0.0051	+0.5402	+0.097	+13.925	-0.386
10 (H8a'...F)	+0.0556	+0.1758	-0.0076	+0.540	+0.095	+13.879	-0.385
10 (H1...F)	+0.0551	+0.1766	-0.0073	+0.544	+0.093	+13.553	-0.384

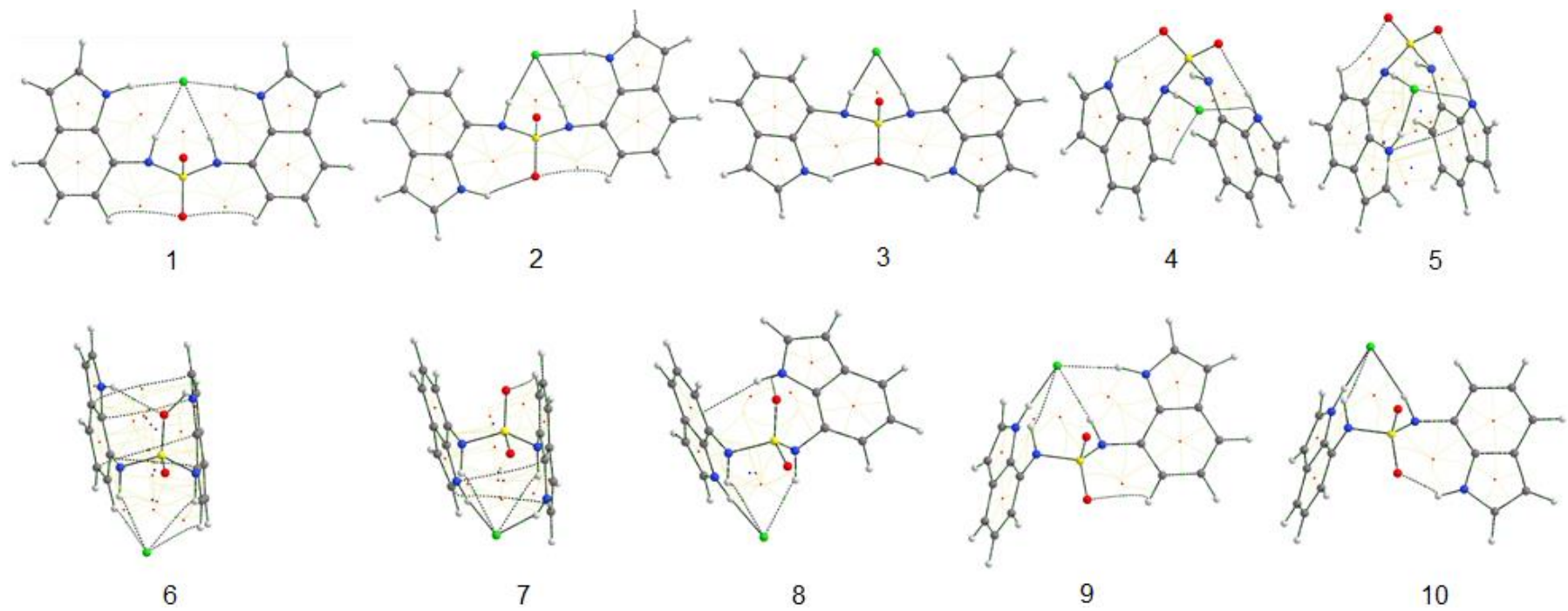


Figure S24. QTAIM graphs for **DIS-Cl⁻**, in gas phase.

Table S5. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-Cl⁻** (gas phase).

Conformers (gas phase)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_r(H)$	$V(H)$	$E(H)$
4 DIS(H8α)	–	–	–	+0.426	+0.158	+27.895	-0.453
1 (H8 α ...Cl)	+0.0212	+0.0588	0.0012	+0.434	+0.147	+20.601	-0.441
1 (H8 α' ...Cl)	+0.0212	+0.0588	0.0012	+0.434	+0.147	+20.594	-0.441
1 (H1...Cl)	+0.0229	+0.0631	0.0009	+0.476	+0.138	+20.988	-0.413
1 (H1'...Cl)	+0.0229	+0.0631	0.0009	+0.476	+0.138	+20.989	-0.413
2 (H8 α ...Cl)	+0.0269	+0.0675	-0.0002	+0.459	+0.139	+19.042	-0.423
2 (H8 α' ...Cl)	+0.0252	+0.0650	0.0002	+0.449	+0.142	+19.435	-0.429
2 (H1'...Cl)	+0.0253	+0.0663	0.0002	+0.483	+0.136	+20.419	-0.408
3 (H8 α ...Cl)	+0.0329	+0.0723	-0.0025	+0.474	+0.133	+17.807	-0.411
3 (H8 α' ...Cl)	+0.0329	+0.0723	-0.0026	+0.474	+0.133	+17.796	-0.411
4 (H8 α ...Cl)	+0.0414	+0.0701	-0.0072	+0.508	+0.119	+15.870	-0.384
5 (H8 α ...Cl)	+0.0292	+0.0674	-0.0013	+0.492	+0.130	+17.550	-0.399
5 (H1...Cl)	+0.0307	+0.0732	-0.0015	+0.492	+0.131	+18.534	-0.401
6 (H8 α ...Cl)	+0.0148	+0.0427	0.0014	+0.449	+0.154	+23.270	-0.431
6 (H8 α' ...Cl)	+0.0247	+0.0638	0.0004	+0.469	+0.142	+20.570	-0.414
7 (H8 α ... Cl)	+0.0134	+0.0395	0.0015	+0.435	+0.155	+23.396	-0.441
7 (H8 α' ...Cl)	+0.0127	+0.0375	0.0015	+0.435	+0.155	+24.471	-0.440
7 (H1... Cl)	+0.0276	+0.0712	-0.0003	+0.469	+0.140	+20.186	-0.416
7 (H1'...Cl)	+0.0279	+0.0702	-0.0006	+0.477	+0.135	+19.0473	-0.412
8 (H8 α ...Cl)	+0.0123	+0.0352	0.0013	+0.437	+0.157	+25.195	-0.437
8 (H8 α' ...Cl)	+0.0223	+0.0624	0.0011	+0.467	+0.145	+22.104	-0.416
8 (H1'...Cl)	+0.0351	+0.0758	-0.0035	+0.496	+0.126	+17.954	-0.398
9 (H8 α ...Cl)	+0.0110	+0.0325	0.0013	+0.437	+0.156	+25.495	-0.439
9 (H8 α' ...Cl)	+0.0218	+0.0596	0.001	+0.433	+0.147	+20.134	-0.441
9 (H1...Cl)	+0.0297	+0.0736	-0.0011	+0.483	+0.131	+19.101	-0.408
9 (H1'...Cl)	+0.0234	+0.0639	0.0008	+0.477	+0.137	+20.767	-0.412
10 (H8 α ...Cl)	+0.4774	+0.1370	0.0653	+0.447	+0.154	+24.320	-0.432
10 (H8 α' ...Cl)	+0.0271	+0.0681	-0.0002	+0.457	+0.140	+19.128	-0.424
10 (H1...Cl)	+0.0325	+0.0752	-0.0023	+0.490	+0.129	+18.587	-0.403

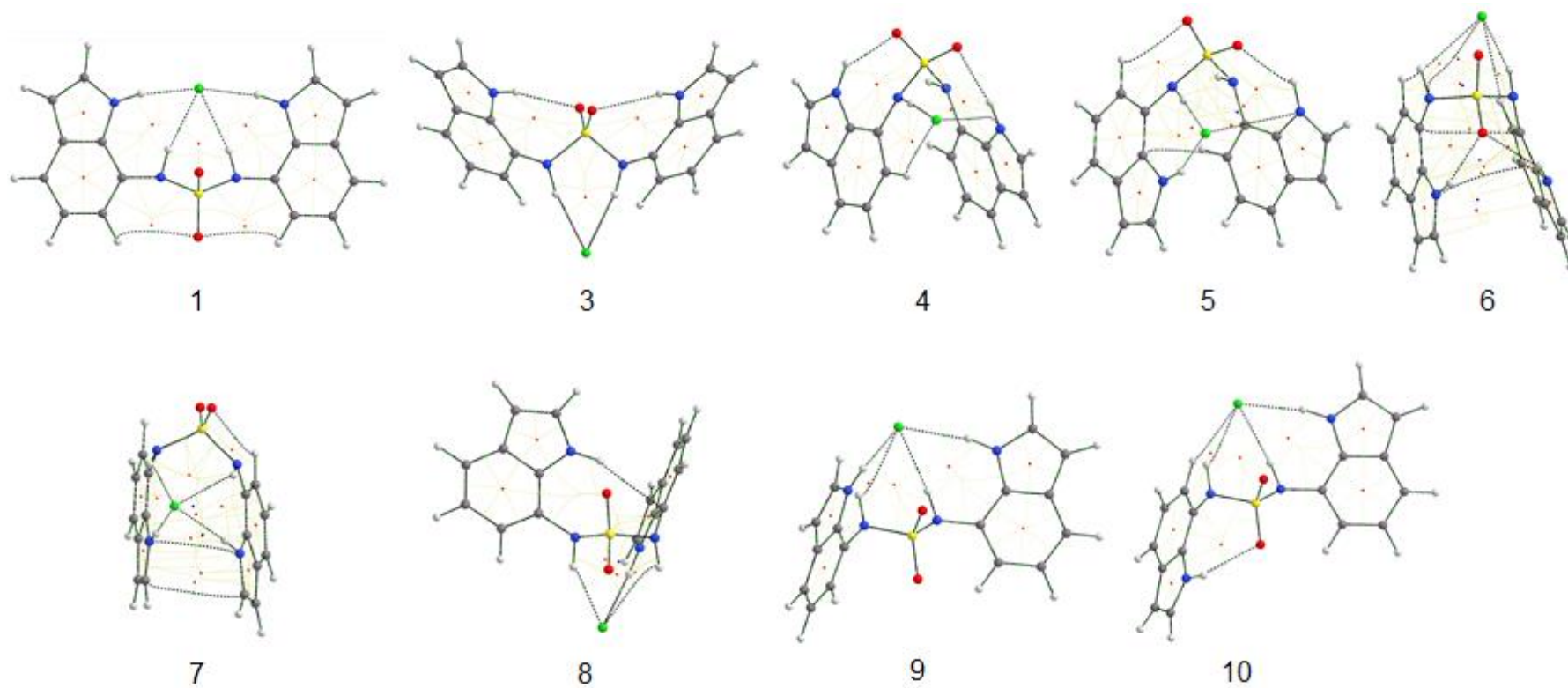


Figure S25. QTAIM graphs for **DIS-Cl⁻**, in implicit DMSO.

Table S6. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-Cl⁻** (implicit DMSO).

Conformers (DMSO)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_r(H)$	$V(H)$	$E(H)$
7 DIS (H8α)	–	–	–	+0.436	+0.154	+27.174	-0.447
1 (H8 α ...Cl)	+0.0198	+0.0568	0.0014	+0.432	+0.148	+21.461	-0.441
1 (H8 α' ...Cl)	+0.0191	+0.0552	0.0015	+0.432	+0.149	+21.705	-0.442
1 (H1...Cl)	+0.0186	+0.0553	0.0016	+0.463	+0.143	+22.401	-0.422
1 (H1'...Cl)	+0.0188	+0.0556	0.0016	+0.464	+0.142	+22.352	-0.422
3 (H8 α ...Cl)	+0.0264	+0.0682	-0.0001	+0.470	+0.137	+19.518	-0.416
3 (H8 α' ...Cl)	+0.0260	+0.0677	0.0001	+0.465	+0.138	+19.430	-0.420
4 (H8 α ...Cl)	+0.0267	+0.0675	-0.0003	+0.483	+0.133	+18.387	-0.407
5 (H8 α ...Cl)	+0.0224	+0.0607	0.0009	+0.469	+0.139	+19.539	-0.417
5 (H1...Cl)	+0.0236	+0.0658	0.0008	+0.469	+0.140	+21.237	-0.418
6 (H1'...Cl)	+0.0239	+0.0639	+0.0006	+0.462	+0.141	+20.117	-0.421
7 (H8 α ...Cl)	+0.0109	+0.0323	0.0013	+0.432	+0.155	+24.287	-0.444
7 (H8 α' ...Cl)	+0.0124	+0.0373	0.0016	+0.435	+0.154	+24.326	-0.440
7 (H1...Cl)	+0.0211	+0.0609	0.0013	+0.457	+0.145	+21.823	-0.426
7 (H1'...Cl)	+0.0218	+0.0616	0.0011	+0.462	+0.140	+20.583	-0.423
8 (H8 α ...Cl)	+0.0195	+0.0575	0.0016	+0.457	+0.147	+22.600	-0.425
8 (H8 α' ...Cl)	+0.0069	+0.0188	0.0007	+0.431	+0.159	+27.373	-0.445
8 (H1'...Cl)	+0.0253	+0.0674	0.0003	+0.474	+0.136	+19.996	-0.415
9 (H8 α ...Cl)	+0.0092	+0.0265	0.0010	+0.440	+0.155	+26.080	-0.440
9 (H8 α' ...Cl)	+0.0201	+0.0574	0.0014	+0.431	+0.148	+20.723	-0.443
9 (H1...Cl)	+0.0234	+0.0651	0.0009	+0.466	+0.138	+20.773	-0.420
9 (H1'...Cl)	+0.0189	+0.0559	0.0016	+0.463	+0.142	+22.337	-0.422
10 (H8 α ...Cl)	+0.0129	+0.0389	0.0015	+0.446	+0.152	+24.256	-0.435
10 (H8 α' ...Cl)	+0.0198	+0.0566	0.0014	+0.437	+0.148	+21.376	-0.438
10 (H1'...Cl)	+0.0201	+0.0580	0.0014	+0.466	+0.142	+21.979	-0.419

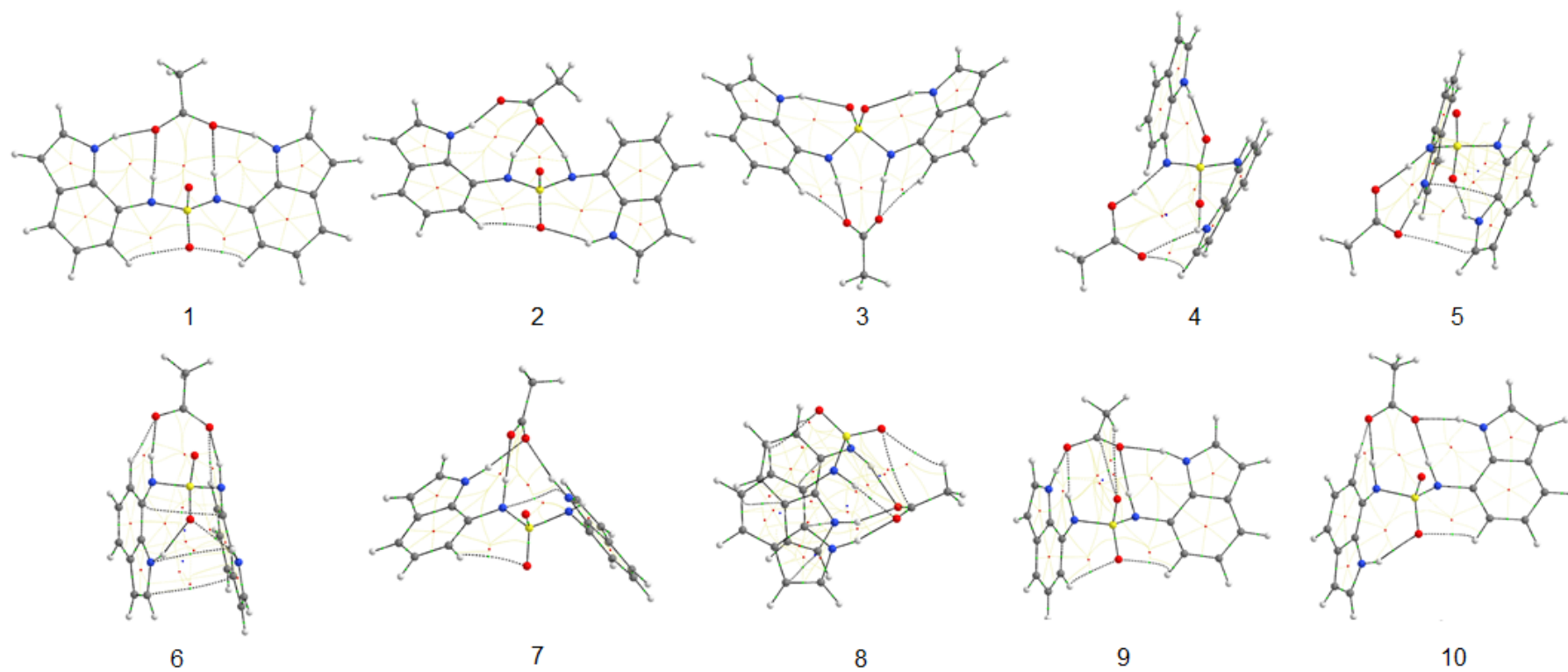


Figure S26. QTAIM graphs for **DIS-CH₃COO⁻**, in the gas phase.

Table S7. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-CH₃COO⁻** (gas phase).

Conformers (gas phase)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_1(H)$	$V(H)$	$E(H)$
4 DIS(H8α)	–	–	–	+0.426	+0.158	+27.895	-0.453
1 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0320	+0.1054	0.0003	+0.478	+0.121	+17.163	-0.422
1 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0352	+0.1110	-0.0005	+0.483	+0.118	+16.522	-0.418
1 (H1...CH ₃ COO)	+0.0392	+0.1409	-0.0006	+0.516	+0.110	+16.190	-0.402
1 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0348	+0.1367	0.0012	+0.513	+0.113	+16.705	-0.404
2 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0393	+0.1423	-0.0008	+0.502	+0.111	+15.360	-0.412
2 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0411	+0.1264	-0.0023	+0.503	+0.115	+15.439	-0.406
2 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0405	+0.1206	-0.0024	+0.520	+0.111	+15.628	-0.393
3 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0563	+0.1367	-0.0103	+0.533	+0.096	+12.954	-0.385
3 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0562	+0.1365	-0.0102	+0.533	+0.096	+12.951	-0.385
4 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.2930	-1.9503	-0.5537	+0.649	+0.094	+10.198	-0.312
4 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0122	+0.0451	0.0016	–	–	–	–
5 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0648	+0.1442	-0.0154	+0.396	+0.170	+29.028	-0.469
5 (H1...CH ₃ COO)	+0.0417	+0.1226	-0.0029	+0.528	+0.107	+14.601	-0.389
6 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0444	+0.1247	-0.0041	+0.517	+0.106	+14.622	-0.395
6 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0449	+0.1320	-0.0041	+0.518	+0.105	+14.774	-0.396
7 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0481	+0.1303	-0.0058	+0.525	+0.102	+14.232	-0.390
7 (H1...CH ₃ COO)	+0.0351	+0.1199	0.0001	+0.516	+0.115	+16.227	-0.398
7 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0387	+0.1220	-0.0015	+0.512	+0.111	+15.664	-0.401
8 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0217	+0.0731	0.0017	+0.462	+0.132	+19.001	-0.431
8 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0262	+0.0941	0.0019	+0.467	+0.127	+18.795	-0.429
8 (H1...CH ₃ COO)	+0.0444	+0.1320	-0.0083	+0.521	+0.107	+15.251	-0.395
8 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0359	+0.1229	-0.0001	+0.514	+0.113	+16.219	-0.400
9 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0247	+0.0851	0.0017	+0.474	+0.127	+18.499	-0.424
9 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0288	+0.0999	0.0012	+0.467	+0.126	+18.288	-0.429
9 (H1...CH ₃ COO)	+0.0399	+0.1226	-0.0020	+0.520	+0.111	+15.863	-0.395
9 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0400	+0.1334	-0.0014	+0.519	+0.110	+16.321	-0.397
10 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0420	+0.1214	-0.0031	+0.516	+0.108	+15.068	-0.396
10 (H8 α' ... CH ₃ COO)	+0.0372	+0.1189	-0.0011	+0.491	+0.115	+15.741	-0.415
10 (H1...CH ₃ COO)	+0.0253	+0.0995	0.0025	+0.480	+0.132	+20.388	-0.424

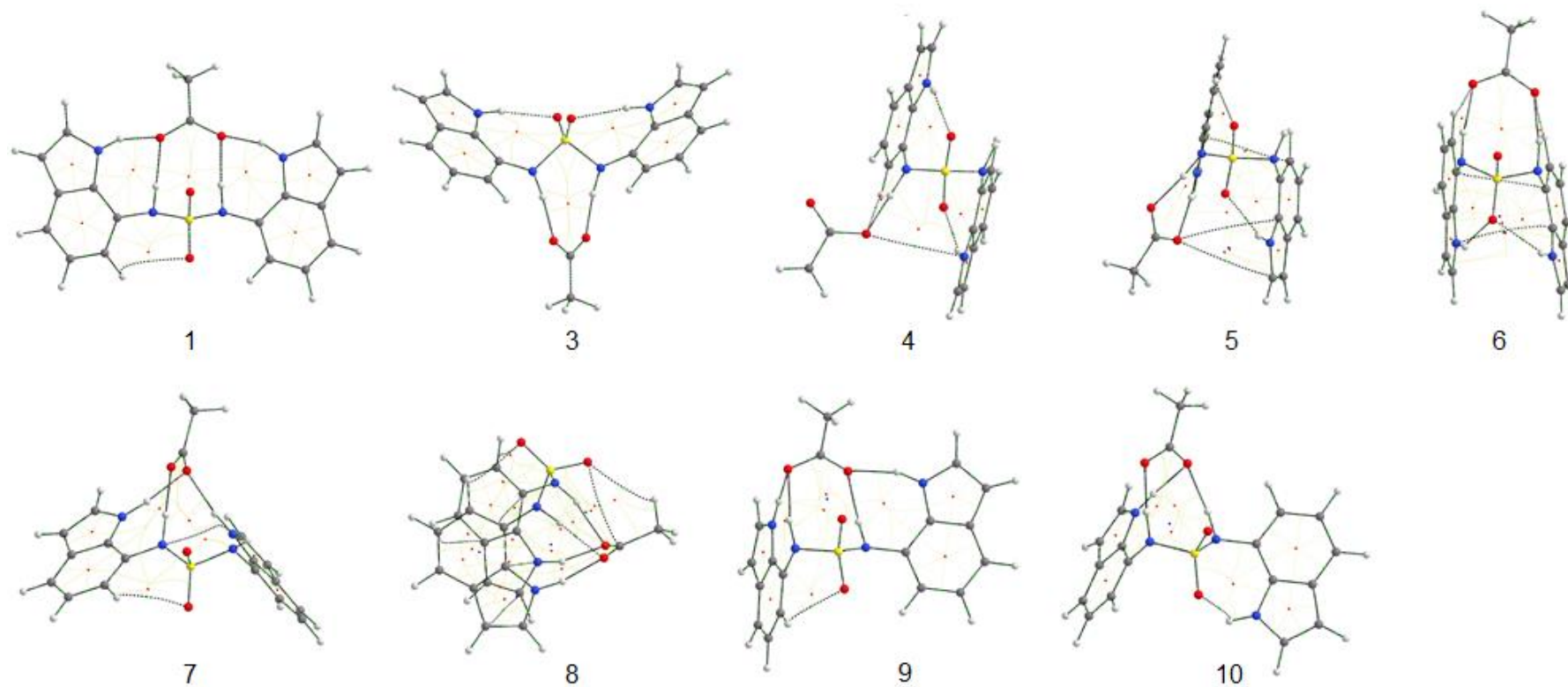


Figure S27. QTAIM graphs for **DIS-CH₃COO⁻**, in implicit DMSO.

Table S8. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-CH₃COO⁻** (implicit DMSO).

Conformers (DMSO)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_1(H)$	$V(H)$	$E(H)$
7 DIS (H8α)	–	–	–	+0.436	+0.154	+27.174	-0.447
1 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0360	+0.1150	-0.0007	+0.483	+0.117	+16.640	-0.418
1 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0382	+0.1177	-0.0015	+0.487	+0.115	+16.207	-0.415
1 (H1...CH ₃ COO)	+0.0350	+0.1270	0.0005	+0.505	+0.116	+17.295	-0.407
1 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0314	+0.1212	0.0018	+0.501	+0.119	+17.804	-0.410
3 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0513	+0.1339	-0.0074	+0.522	+0.101	+13.545	-0.393
3 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0512	+0.1337	-0.0073	+0.522	+0.102	+13.564	-0.392
4 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0633	+0.1422	-0.0145	+0.552	+0.086	+12.396	-0.371
5 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0525	+0.1388	-0.0080	+0.541	+0.097	+13.470	-0.380
5 (H1...CH ₃ COO)	+0.0417	+0.1243	-0.0028	+0.520	+0.110	+15.574	-0.394
6 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0423	+0.1232	0.0032	+0.507	+0.109	+14.897	-0.403
6 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0417	+0.1269	-0.0027	+0.506	+0.109	+15.248	-0.403
7 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0498	+0.1327	-0.0066	+0.521	+0.102	+13.960	-0.393
7 (H1...CH ₃ COO)	+0.0324	+0.1137	0.0008	+0.504	+0.118	+16.562	-0.407
7 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0355	+0.1158	0.0004	+0.504	+0.114	+16.213	-0.406
8 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0298	+0.0976	0.0007	+0.478	+0.122	+16.939	-0.422
8 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0270	+0.0966	0.0017	+0.469	+0.126	+18.425	-0.428
8(H1...CH ₃ COO)	+0.0356	+0.1179	-0.0003	+0.502	+0.116	+16.869	-0.408
8 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0316	+0.1107	0.0010	+0.501	+0.119	+17.276	-0.408
9 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0288	+0.0960	0.0010	+0.482	+0.123	+17.499	-0.419
9 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0324	+0.1097	0.0005	+0.475	+0.122	+17.507	-0.424
9 (H1...CH ₃ COO)	+0.0331	+0.1088	0.0002	+0.501	+0.118	+17.098	-0.408
9 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0348	+0.1222	0.0003	+0.506	+0.116	+17.450	-0.405
10 (H8 α ...CH ₃ COO)	+0.0343	+0.1145	0.0001	+0.480	+0.118	+16.308	-0.421
10 (H8 α' ...CH ₃ COO)	+0.0441	+0.1255	-0.0040	+0.512	+0.107	+15.068	-0.398
10 (H1'...CH ₃ COO)	+0.0354	+0.1144	-0.0004	+0.502	+0.114	+16.148	-0.407

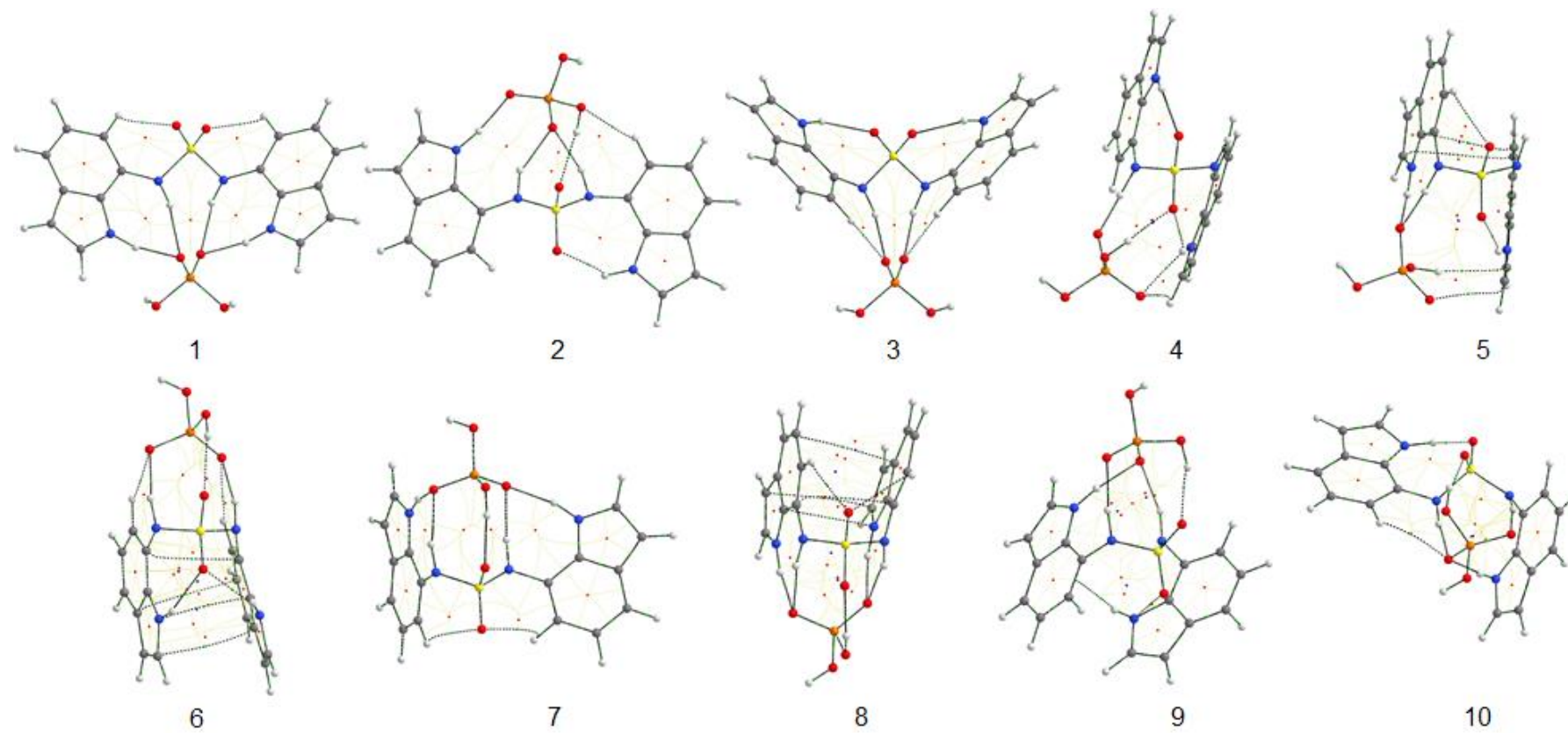


Figure S28. QTAIM graphs for $\text{DIS-H}_2\text{PO}_4^-$, in the gas phase.

Table S9. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS**-H₂PO₄⁻ (gas phase).

Conformers (gas)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H _C	q(H)	M ₁ (H)	V(H)	E(H)
4 DIS(H8α)	–	–	–	+0.426	+0.158	+27.895	-0.453
1 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0285	+0.0996	0.0011	+0.487	+0.123	+17.025	-0.417
1 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0285	+0.0997	0.0011	+0.487	+0.123	+17.031	-0.417
1 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0384	+0.1358	-0.0006	+0.516	+0.109	+16.035	-0.402
1 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0384	+0.1358	-0.0007	+0.516	+0.109	+16.040	-0.402
2 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0381	+0.1281	-0.0010	+0.498	+0.114	+16.068	-0.412
2 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0298	+0.1022	0.0009	+0.483	+0.126	+18.366	-0.418
2 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0443	+0.1412	-0.0034	+0.536	+0.103	+14.819	-0.386
3 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0455	+0.1367	-0.0043	+0.523	+0.103	+13.701	-0.394
3 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0456	+0.1367	-0.0042	+0.523	+0.103	+13.700	-0.394
4 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0700	+0.1585	-0.0182	+0.568	+0.076	+11.341	-0.363
4 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0170	+0.0600	0.0017	–	–	–	–
5 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0450	+0.1459	-0.0038	+0.540	+0.098	+13.475	-0.385
5 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0388	+0.1292	-0.0013	+0.521	+0.110	+15.123	-0.397
6 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0409	+0.1262	-0.0025	+0.516	+0.107	+14.760	-0.398
6 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0445	+0.1376	-0.0037	+0.521	+0.103	+14.552	-0.395
7 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0300	+0.1012	0.0006	+0.490	+0.120	+16.980	-0.414
7 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0283	+0.0971	0.001	+0.473	+0.123	+18.060	-0.425
7 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0393	+0.1328	0.0013	+0.520	+0.109	+15.913	-0.397
7 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0394	+0.1377	-0.0011	+0.524	+0.107	+15.779	-0.396
8 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0270	+0.0904	0.0010	–	–	–	–
8 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0303	+0.1042	0.0008	+0.481	+0.121	+17.393	-0.421
8 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0416	+0.1378	-0.0021	+0.519	+0.108	+15.512	-0.399
8 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0348	+0.1251	0.0003	+0.514	+0.112	+16.446	-0.401
9 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0374	+0.1182	-0.0013	+0.515	+0.109	+15.575	-0.397
9 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0344	+0.1181	0.0000	+0.500	+0.116	+17.197	-0.408
9 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0392	+0.1255	-0.0679	+0.523	+0.107	+14.893	-0.394
10 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0388	+0.1208	-0.0018	+0.521	+0.107	+15.267	-0.393
10 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0371	+0.1214	-0.0009	+0.489	+0.114	+15.212	-0.417
10 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0387	+0.1263	-0.0015	+0.519	+0.108	+15.235	-0.397

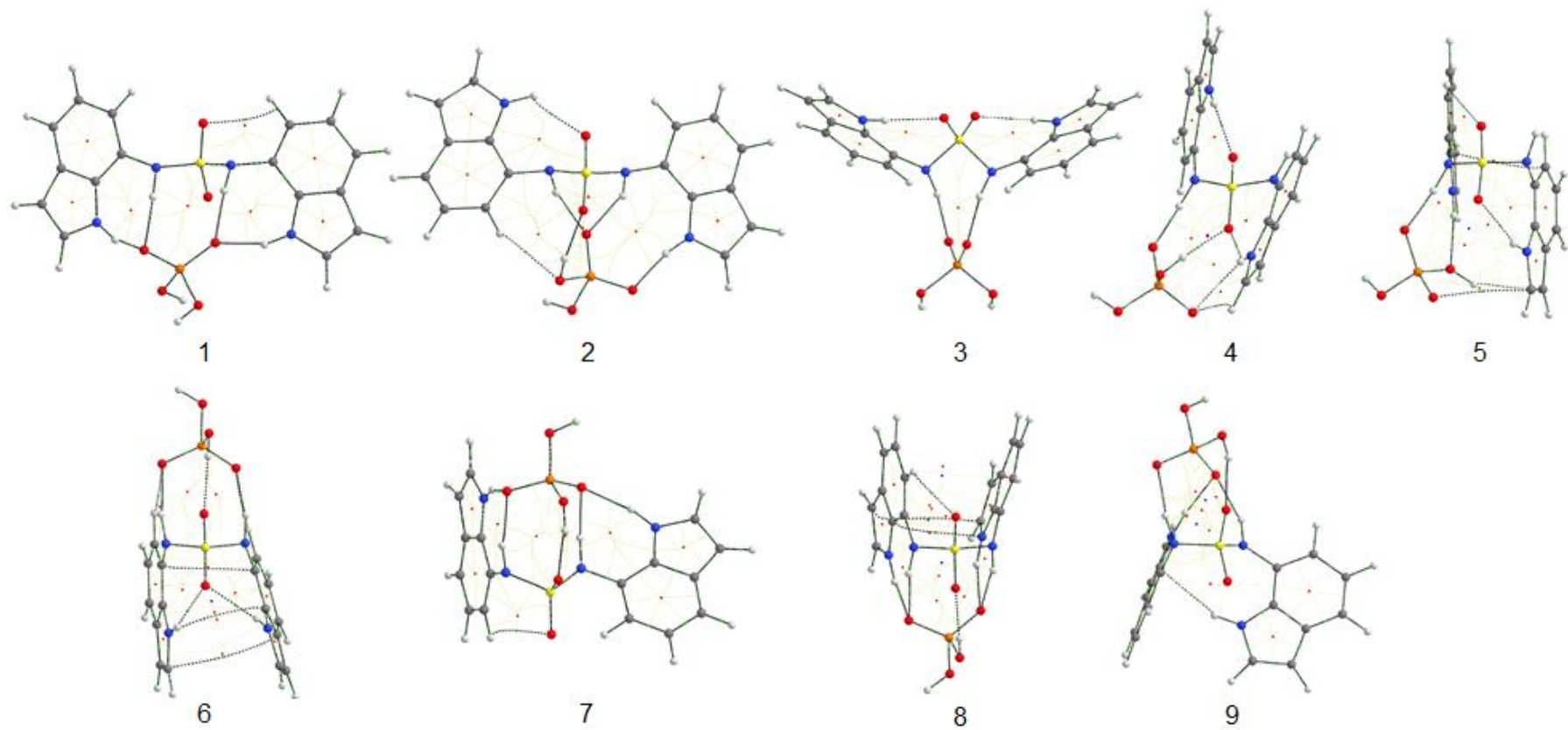


Figure S29. QTAIM graphs for $\text{DIS-H}_2\text{PO}_4^-$, in implicit DMSO.

Table S10. QTAIM parameters (au) used to characterize hydrogen bonds in **DIS-H₂PO₄⁻** (implicit DMSO).

Conformers (DMSO)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	H_c	$q(H)$	$M_1(H)$	$V(H)$	$E(H)$
7 DIS (H8α)	–	–	–	+0.436	+0.154	+27.174	-0.447
1 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0337	+0.1140	0.0000	+0.480	+0.117	+16.482	-0.422
1 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0304	+0.1067	0.0009	+0.476	+0.120	+17.438	-0.424
1 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0303	+0.1201	0.0020	+0.503	+0.117	+17.660	-0.410
1 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0348	+0.1260	0.0004	+0.508	+0.114	+17.019	-0.407
2 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0340	+0.1186	0.0003	+0.488	+0.119	+17.032	-0.418
2 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0280	+0.0974	0.0012	+0.476	+0.128	+18.981	-0.422
2 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0370	+0.1253	-0.0006	+0.514	+0.112	+16.246	-0.399
3 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0396	+0.1275	-0.0018	+0.510	+0.110	+14.911	-0.402
3 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0397	+0.1276	-0.0018	+0.509	+0.110	+14.938	-0.402
4 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0503	+0.1459	-0.0066	+0.542	+0.095	+12.945	-0.382
4 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0118	+0.0398	0.0012	+0.445	+0.195	+25.233	-0.418
5 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0485	+0.1470	-0.0055	+0.541	+0.097	+13.326	-0.384
6 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0364	+0.1187	-0.0008	+0.502	+0.112	+15.464	-0.408
6 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0378	+0.1246	0.0011	+0.503	+0.111	+15.557	-0.407
7 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0291	+0.0989	0.0009	+0.488	+0.120	+17.146	-0.416
7 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0294	+0.1012	0.0009	+0.475	+0.122	+17.902	-0.424
7 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0344	+0.1204	0.0002	+0.506	+0.115	+16.862	-0.406
7 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0344	+0.1236	0.0005	+0.508	+0.114	+16.935	-0.405
8 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0293	+0.0989	0.0008	+0.481	+0.121	+16.886	-0.420
8 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0306	+0.1053	0.0008	+0.480	+0.120	+17.259	-0.421
8 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0355	+0.1245	0.0000	+0.505	+0.114	+16.687	-0.407
8 (H1'...H ₂ PO ₄)	+0.0304	+0.1113	0.0013	+0.500	+0.118	+17.580	-0.409
9 (H8 α ...H ₂ PO ₄)	+0.0335	+0.1099	0.0000	+0.498	+0.115	+16.394	-0.407
9 (H8 α' ...H ₂ PO ₄)	+0.0304	+0.1076	0.0011	+0.492	+0.119	+17.870	-0.413
9 (H1...H ₂ PO ₄)	+0.0344	+0.1167	0.0000	+0.508	+0.113	+15.899	-0.405

Table S11. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Parameter	Conformers of DIS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	445.9 (425.8)	380.8 (358.4)	403.5 (-)	0.0 (0.1)	0.2 (0.0)	10.1 (7.6)	8.4 (0.4)	14.1 (408.1)
ΔE_{Lewis}	460.1 (431.5)	398.5 (364.4)	421.3 (-)	0.5 (1.0)	0.0 (0.0)	9.2 (7.0)	9.0 (1.1)	13.6 (414.0)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha\text{-H}8\alpha$	- (0.77)a	0.59b (0.55)a	0.63b (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (0.52)b	- (-)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha'\text{-H}8\alpha'$	0.94b (-)	- (0.55)b	0.63a (-)	- (-)	- (-)	0.62a (0.65)a	- (-)	0.58a (0.84)a
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N}1\text{-H}1$	- (2.2)b	3.87b (-)	3.94b (-)	5.90b (5.74)b	- (-)	5.91a (6.60)a	8.28a (4.08)b	7.63a (-)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N}1'\text{-H}1'$	1.68b (-)	5.25b (2.91)a	3.94a (-)	5.91a (5.74)a	7.03a (5.45)a	3.10a (2.83)a	- (-)	- (2.16)b
$\Sigma n\text{N}8\alpha' \rightarrow \delta^* \text{N}1\text{-H}1$	7.30 (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\Sigma \pi \text{C}4'\text{-C}9' \rightarrow \delta^* \text{N}1\text{-H}1$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.81 (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\Sigma \pi \text{C}7\text{-C}8 \rightarrow \delta^* \text{N}1'\text{-H}1'$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.96 (1.53)	1.18 (-)

a= O10 b=O11

Table S12. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-F⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Parameter	Conformers of DIS-F ⁻									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	34531.3 (8922.0)	29392.9 (29942.3)	0.0 (0.0)	8136.0 (7885.1)	55418.3 (185.4)	5704.5 (6192.0)	2804.3 (2809.6)	2770.4 (47.6)	139.1 (190.6)	12014.6 (185.5)
ΔE_{Lewis}	34520.9 (8915.7)	29386.8 (29938.9)	0.0 (0.0)	8130.4 (7881.3)	55409.1 (177.2)	5699.5 (6187.9)	2790.2 (2800.3)	2755.0 (35.7)	130.1 (184.4)	12011.2 (178.8)
$\sum nF \rightarrow \delta^* N_{7\alpha} - H_{7\alpha}$	21.7 (20.1)	45.54 (32.37)	60.85 (41.05)	- (-)	- (54.49)	- (-)	3.76 (1.6)	26.1 (31.06)	11.23 (-)	- (0.32)
$\sum nF \rightarrow \delta^* N_{7\alpha'} - H_{7\alpha'}$	18.22 (21.16)	22.61 (25.05)	60.94 (40.78)	- (-)	- (-)	- (-)	22.48 (27.34)	0.96 (0.15)	45.26 (54.75)	- (41.49)
$\sum nF \rightarrow \delta^* N_1 - H_1$	26.9 (20.48)	- (-)	- (-)	- (-)	9.57 (33.52)	- (-)	44.45 (36.05)	28.76 (21.22)	46.37 (38.33)	13.33 (43.4)
$\sum nF \rightarrow \delta^* N_1' - H_1'$	27.02 (10.86)	35.48 (24.8)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	28.85 (14.01)	39.36 (31.6)	- (-)	- (-)
$\sum nO \rightarrow \delta^* N1 - H1$	- (-)	12.14a (5.31)a	11.33b (6.00a)	13.41b (10.14)b	- (-)	11.43a (9.54)a	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sum nO \rightarrow \delta^* N1' - H1'$	- (-)	- (-)	11.34b (6.02)a	11.69a (9.26)a	11.42a (5.27)a	8.98a (5.9)a	- (-)	- (-)	10.04a	15.33a

a= O10 b=O11

Table S13. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-Cl⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Parameter	Conformers of DIS-Cl ⁻									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	6977.9 (7.7)	30377.4 (-)	9.8 (7.9)	50984.2 (19.8)	215.1 (30.6)	0.0 (17.0)	2922.8 (32.0)	5183.4 (52188.1)	2741.2 (16.7)	3512.2 (0.0)
ΔE_{Lewis}	697508.1 (9.3)	3037703.3 (-)	132.7 (13.7)	5098894.3 (19.5)	21107.1 (26.5)	0.0 (15.1)	291299.4 (26.3)	517996.7 (52185.6)	273466.2 (14.9)	350862.1 (0.0)
$\Sigma n\text{Cl} \rightarrow \delta^* \text{N8}\alpha\text{-H8}\alpha$	14.02 (11.99)	24.00 (-)	33.39 (22.54)	- (25.93)	29.93 (18.44)	6.64 (0.36)	5.13 (3.07)	4.53 (12.46)	12.88 (1.86)	6.05 (4.96)
$\Sigma n\text{Cl} \rightarrow \delta^* \text{N8}\alpha'\text{-H8}\alpha'$	14.02 (11.27)	19.30 (-)	33.49 (22.19)	- (-)	- (-)	20.41 (19.97)	5.13 (4.83)	16.39 (1.01)	6.25 (13.2)	24.99 (12.93)
$\Sigma n\text{Cl} \rightarrow \delta^* \text{N1-H1}$	17.96 (12.18)	- (-)	- (-)	- (-)	29.15 (17.66)	- (-)	22.87 (14.12)	36.08 (-)	27.44 (17.88)	30.91 (-)
$\Sigma n\text{Cl} \rightarrow \delta^* \text{N1}'\text{-H1}'$	17.95 (12.57)	21.98 (-)	- (-)	1.11 (-)	0.66 (-)	- (-)	25.22 (16.32)	- (-)	18.11 (12.76)	- (13.79)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N8}\alpha\text{-H8}\alpha$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.61b (-)	- (-)	0.67a (-)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N8}\alpha'\text{-H8}\alpha'$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.57a (0.6)a	- (-)	0.71b (-)	- (-)	0.52a (-)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N1-H1}$	- (-)	10.23a (-)	9.87b (1.72)a	8.88b (6.55)b	- (-)	11.63a (7.1)a	- (-)	- (-)	- (-)	(1.73)a (-)
$\Sigma n\text{O} \rightarrow \delta^* \text{N1}'\text{-H1}'$	- (-)	- (-)	9.87b (3.81)b	6.32a (6.29)a	6.72a (4.67)a	4.01a (3.26)a	- (-)	- (-)	- (-)	8.26a (-)

a= O10 b=O11

Table S14. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-CH₃COO⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Parameter	Conformers of DIS-CH ₃ COO ⁻									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	7870.2 (7970.7)	1288.8 (-)	66125.7 (70985.1)	24682.2 (1693.3)	28637.3 (10931.4)	66167.3 (70913.7)	0.0 (32765.1)	20401.2 (713.2)	7969.2 (0.0)	514.3 (37257.7)
ΔE_{Lewis}	7867.7 (6272.2)	1289.3 (-)	66129.9 (69291.9)	24686.0 (0.0)	28635.2 (9230.6)	66165.5 (69213.1)	0.0 (31066.9)	20388.3 (10340.5)	7961.5 (3213.4)	510.5 (35556.4)
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{CH}_3\text{COO}} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha\text{-H}8\alpha}$	19.91c (24.03)c	24.31c (-)	48.84c (42.8)c	(-) (58.84)d	56.96d (-)	37.57d (33.34)d	- (-)	3.81d (18.01)d	5.27d (17.05)d	31.41c (23.14)d
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{CH}_3\text{COO}} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha'\text{-H}8\alpha'}$	22.14d (26.62)d	6.90c (-)	48.78d (42.81)d	- (-)	- (-)	36.16c (32.62)c	38.98c (40.33)c	13.15c (7.70)c	15.27c (19.63)c	25.59d (32.73)c
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{CH}_3\text{COO}} \rightarrow \delta^* \text{N}1\text{-H}1}$	24.55c (19.46)c	- (-)	- (-)	- (-)	31.96c (-)	- (-)	21.93d (19.75)d	32.10d (8.05)d	26.61d (19.51)d	- (-)
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{CH}_3\text{COO}} \rightarrow \delta^* \text{N}1'\text{-H}1'}$	16.36d (15.96d)	28.59d (-)	- (-)	2.13d (-)	- (-)	- (-)	26.51d (23.50)d	24.76c (17.99)c	27.43c (20.25)c	23.56d (19.80)d
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha\text{-H}8\alpha}$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.51b (0.52)b	0.54a (0.54)a	0.54a (0.63)b
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}8\alpha'\text{-H}8\alpha'}$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (0.52)a	0.58b (0.60)a	0.54b (0.53)b	0.65a (0.63)a	- (0.53)b
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}1\text{-H}1}$	- (-)	10.14b (-)	11.74b (6.08)b	13.95b (7.36)b	- (-)	12.18a (9.42)a	- (-)	- (-)	- (-)	8.38a (3.64)b
$\Sigma n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}1'\text{-H}1'}$	- (-)	- (-)	11.80a (6.12)a	- (7.29)a	7.77a (-)	5.03a (3.13)a	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
a=O10		b=O11				c=O12				d=O13

Table S15. Non-Lewis (hyperconjugation) and Lewis-type (steric and electrostatic) contributions for the full electronic energy of the conformers of **DIS-H₂PO₄⁻**, as well as important electron delocalization interactions obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in kcal mol⁻¹), for the gas phase and implicit DMSO (in parenthesis).

Parameter	Conformers of DIS-H ₂ PO ₄ ⁻									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	4227.3 (4554.9)	4863.2 (4489.1)	0.0 (0.0)	3599.6 (27.9)	200.9 (27864.9)	14.9 (28.4)	4977.8 (40.4)	680.3 (28333.4)	5722.3 (191.3)	3790.4 (-)
ΔE_{Lewis}	4217.8 (4548.4)	4854.2 (4483.2)	0.0 (0.0)	3594.8 (22.4)	189.8 (27854.5)	2.7 (17.5)	4957.9 (26.3)	28353.9 (28314.5)	5708.0 (178.6)	3776.3 (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{H}_2\text{PO}_4} \rightarrow \delta^* \text{N}_{7\alpha} - \text{H}_{7\alpha}}$	16.41d (21.94)d	25.18c (20.12)c	36.75c (29.12)c	69.66c (43.44)c	34.47d (40.02)d	30.93d (26.00)d	18.34c (17.71)c	15.60c (18.06)c	27.32c (22.86)c	28.7d (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{H}_2\text{PO}_4} \rightarrow \delta^* \text{N}_{7\alpha'} - \text{H}_{7\alpha'}}$	16.39c (18.89c)	15.03c (13.31)c	36.81d (29.17)d	- (-)	- (-)	12.84c (27.19)c	16.13d (17.08)d	18.62d (18.61)d	21.08d (16.73)d	26.32c (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{H}_2\text{PO}_4} \rightarrow \delta^* \text{N}_1 - \text{H}_1}$	24.43d (15.3)d	- (-)	- (-)	- (-)	25.30d (0.30)d	- (-)	26.58c (21.33)c	29.04c (22.34)c	28.59d (23.13)d	27.66c (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{H}_2\text{PO}_4} \rightarrow \delta^* \text{N}_{1'} - \text{H}_{1'}}$	24.43c (20.97)c	33.92d (25.75d)	- (-)	4.02d (2.22)d	0.14c (-)	- (-)	13.33d (21.07)d	21.64d (17.69)d	- (-)	- (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}_{7\alpha} - \text{H}_{7\alpha}}$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}_{7\alpha'} - \text{H}_{7\alpha'}}$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.51a (0.53)a	0.65a (0.65)a	- (0.53b)	0.67a (0.66)b	0.64a (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}_1 - \text{H}_1}$	- (-)	7.11b (2.58)b	11.20b (4.99)a	9.77b (6.29)b	- (-)	9.67a (7.2)a	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sum n_{\text{O}_{\text{sulfamida}} \rightarrow \delta^* \text{N}_{1'} - \text{H}_{1'}}$	- (-)	- (-)	11.22a (4.89b)	2.30a (4.17)a	7.3a (6.23)a	4.72a (3.38)a	- (-)	- (-)	- (-)	7.48a (-)

a=O10 b=O11 c=O12 d=O13

Table S16. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS**.

Conformers	δH8α	δH8α'	δH1	δH1'	δH2	δH2'	δH3	δH3'	δH5	δH5'	δH6	δH6'	δH7	δH7'
1 (gas)	5.80	5.82	10.53	8.08	7.26	7.15	6.84	6.70	7.95	7.94	7.43	7.38	7.15	7.24
2 (gas)	5.77	5.62	9.39	9.55	7.48	7.44	6.79	6.82	7.92	8.03	7.34	7.39	7.14	7.55
3 (gas)	5.84	5.84	9.19	9.19	7.45	7.45	6.78	6.78	7.93	7.93	7.36	7.36	7.13	7.13
4 (gas)	5.59	5.59	9.78	9.78	7.48	7.48	6.76	6.76	7.62	7.62	6.61	6.61	5.31	5.31
5 (gas)	5.30	5.90	4.90	10.24	6.53	7.61	6.47	6.86	7.77	7.63	7.42	6.65	7.97	5.68
6 (gas)	6.01	5.78	8.85	9.14	6.49	7.34	6.02	6.49	7.31	7.15	7.09	6.37	6.80	6.13
7 (gas)	5.93	5.16	9.23	6.17	6.45	6.46	5.99	6.24	7.53	7.63	7.32	7.25	6.89	7.69
8 (gas)	6.02	4.96	9.13	5.64	6.43	6.44	5.95	6.27	7.48	7.53	7.27	7.25	6.85	7.74
1 (DMSO)	5.84	5.99	9.17	8.40	7.70	7.65	6.89	6.94	8.09	8.22	7.33	7.65	7.32	8.07
2 (DMSO)	6.12	6.14	8.74	9.31	7.76	7.68	6.92	6.91	8.14	8.19	7.51	7.54	7.61	7.74
4 (DMSO)	6.07	6.07	9.82	9.82	7.74	7.74	6.86	6.86	7.73	7.73	6.69	6.69	5.54	5.54
5 (DMSO)	5.87	6.27	5.71	9.98	6.79	7.82	6.57	6.98	7.96	7.80	7.51	6.66	7.88	5.81
6 (DMSO)	6.56	6.40	9.23	9.38	6.78	7.64	6.19	6.57	7.45	7.32	7.24	6.56	7.16	6.59
7 (DMSO)	6.36	5.54	9.08	5.70	7.27	6.72	6.67	6.40	8.23	7.87	7.78	7.34	7.60	7.53
8 (DMSO)	6.24	5.44	8.39	9.07	7.68	7.68	7.00	6.86	8.20	8.02	7.58	7.19	7.81	6.68

Table S17. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-F⁻**.

Conformers	δH8α	δH8α'	δH1	δH1'	δH2	δH2'	δH3	δH3'	δH5	δH5'	δH6	δH6'	δH7	δH7'
1 (gas)	10.57	10.14	14.05	14.18	7.28	3.29	6.33	6.33	7.37	7.39	7.04	7.04	7.59	7.57
2 (gas)	13.75	11.48	11.09	15.24	7.17	7.32	6.38	6.32	7.31	7.42	7.08	7.02	7.54	7.45
3 (gas)	15.86	15.86	11.07	11.07	7.17	7.17	6.39	6.39	7.30	7.30	7.08	7.08	7.57	7.57
4 (gas)	11.20	5.25	11.40	11.28	7.09	7.42	6.28	6.28	6.87	7.02	6.29	6.26	5.73	5.11
5 (gas)	14.90	5.69	8.90	11.13	6.40	7.40	5.81	6.23	6.92	6.52	6.87	6.00	7.55	5.40
6 (gas)	5.91	12.20	10.20	10.43	6.26	6.99	5.62	6.14	6.86	6.53	6.85	6.20	6.93	6.51
7 (gas)	7.98	11.23	15.53	14.06	7.32	7.29	6.36	6.32	7.46	7.32	7.09	6.96	7.71	7.34
8 (gas)	11.35	6.76	13.74	15.07	7.07	6.45	6.05	5.60	6.64	6.97	6.30	6.78	7.39	7.47
9 (gas)	9.51	13.85	16.60	10.42	7.27	7.02	6.29	6.29	7.47	7.26	7.05	7.06	7.57	7.58
10 (gas)	4.30	10.75	5.91	12.62	6.35	7.24	6.04	6.42	7.43	7.08	7.09	6.67	8.02	6.56
10 (gas)	14.67	5.46	10.98	11.96	7.04	7.29	6.30	6.41	7.00	7.30	7.03	6.97	7.93	6.55
1 (DMSO)	10.39	10.48	13.06	13.06	7.71	7.71	6.78	6.78	7.93	7.93	7.43	7.43	7.63	7.63
2 (DMSO)	12.23	11.29	9.87	13.44	7.68	7.7	6.83	6.78	7.92	7.95	7.44	7.42	7.46	7.6
3 (DMSO)	13.43	13.39	10.08	10.08	7.69	7.69	6.83	6.83	7.89	7.89	7.44	7.44	7.45	7.45
4 (DMSO)	14.25	5.81	10.76	10.64	7.61	7.69	6.69	6.72	7.36	7.47	6.6	6.6	5.71	5.50
5 (DMSO)	14.56	6.43	12.86	9.86	6.92	7.69	6.43	6.76	7.75	7.44	7.42	6.3	7.75	5.37
6 (DMSO)	6.18	15.00	9.99	10.02	6.73	7.51	6.06	6.45	7.26	7.03	7.13	6.51	6.99	6.51
7 (DMSO)	7.29	11.55	14.47	13.06	7.68	7.69	6.79	6.75	8.02	7.81	7.48	7.3	7.71	7.28
8 (DMSO)	12.29	6.41	12.53	13.69	7.47	6.88	6.39	5.99	7.07	7.42	6.62	7.17	7.28	7.59
9 (DMSO)	5.63	14.25	15.03	5.71	7.64	6.69	6.88	6.44	8.28	7.83	7.54	7.31	7.61	7.48
10 (DMSO)	6.63	12.81	15.62	5.56	7.69	6.69	6.91	6.43	8.26	7.81	7.51	7.29	7.67	7.42

Table S18. ¹H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level for the conformers of **DIS-Cl**.

Conformers	δH8α	δH8α'	δH1	δH1'	δH2	δH2'	δH3	δH3'	δH5	δH5'	δH6	δH6'	δH7	δH7'
1 (gas)	9.22	9.22	12.33	12.33	7.34	7.34	6.37	6.37	7.44	7.44	7.09	7.09	7.80	7.80
2 (gas)	10.96	10.17	10.74	12.88	7.19	7.35	6.42	6.36	7.41	7.46	7.14	7.08	8.00	7.76
3 (gas)	12.34	12.34	10.69	10.69	7.19	7.19	6.43	6.43	7.41	7.41	7.16	7.16	8.15	8.15
4 (gas)	14.59	5.09	10.31	10.53	7.13	7.96	6.37	6.28	7.03	7.07	6.35	6.22	7.20	4.90
5 (gas)	11.65	5.43	12.21	10.37	6.61	7.91	5.76	6.15	7.04	6.60	6.83	6.03	7.36	5.32
6 (gas)	9.05	11.53	9.74	9.28	6.27	7.03	5.81	6.15	6.87	6.69	6.93	6.23	8.53	8.50
7 (gas)	7.77	7.91	12.46	12.36	7.18	6.37	6.10	5.63	6.63	6.95	6.23	6.82	7.39	7.52
8 (gas)	9.72	14.87	14.87	5.87	7.29	6.48	6.27	6.01	7.71	7.26	7.23	6.90	7.73	7.17
9 (gas)	9.25	13.58	13.58	12.32	7.37	7.31	6.38	6.31	7.54	7.31	7.13	6.95	7.76	7.46
10 (gas)	10.94	14.24	14.24	9.95	7.35	6.99	6.33	6.29	7.55	7.33	7.11	7.09	7.69	7.93
1 (DMSO)	8.85	8.72	11.2	11.24	7.71	7.71	6.84	6.84	8.02	8.02	7.48	7.48	7.76	7.76
3 (DMSO)	10.53	10.53	8.92	9.26	7.62	7.59	6.86	6.83	8	7.96	7.51	7.49	7.55	7.59
4 (DMSO)	10.79	5.99	9.97	9.96	7.71	7.72	6.85	6.82	7.7	7.69	6.73	6.65	6.5	5.42
5 (DMSO)	9.64	6.31	10.24	9.68	6.97	7.71	6.59	6.84	7.88	7.61	7.49	6.33	7.88	5.18
6 (DMSO)	6.83	10.5	9.39	9.37	6.8	7.57	6.19	6.53	7.44	7.24	7.25	6.53	7.54	7.35
7 (DMSO)	7.20	7.69	11.06	10.91	7.57	6.75	6.49	6.09	7.14	7.40	6.62	7.17	7.33	7.57
8 (DMSO)	8.61	6.88	4.92	12.48	6.83	7.63	6.47	6.83	7.81	8.33	7.3	7.68	7.39	7.82
9 (DMSO)	7.12	8.71	12.01	11.14	7.68	7.68	6.84	6.78	8.08	7.86	7.53	7.29	7.79	7.24
10 (DMSO)	7.96	8.78	9.26	11.45	7.72	7.68	6.9	6.79	8.03	7.92	7.5	7.33	8.44	7.31

Table S19. ^1H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level for the conformers of **DIS-CH₃COO⁻**.

Conformers	$\delta\text{H8}\alpha$	$\delta\text{H8}\alpha'$	δH1	$\delta\text{H1}'$	δH2	$\delta\text{H2}'$	δH3	$\delta\text{H3}'$	δH5	$\delta\text{H5}'$	δH6	$\delta\text{H6}'$	δH7	$\delta\text{H7}'$
1 (gas)	10.85	11.49	13.15	12.57	7.23	7.24	6.37	6.36	7.36	7.39	7.10	7.13	8.17	8.06
2 (gas)	11.32	12.29	10.84	14.46	7.26	7.46	6.46	6.33	7.42	7.24	7.13	7.03	7.64	7.83
3 (gas)	14.98	15.05	10.96	10.97	7.12	7.12	6.38	6.38	7.37	7.37	7.12	7.12	7.88	7.88
4 (gas)	15.69	5.31	11.53	11.38	7.08	7.86	6.24	6.23	6.81	6.96	6.23	6.26	5.38	5.24
5 (gas)	15.63	5.42	13.19	10.40	6.65	7.76	5.74	6.16	7.03	6.59	6.82	6.04	7.32	5.37
6 (gas)	13.69	13.30	9.97	9.64	6.23	7.05	5.75	6.17	6.80	6.66	6.83	6.20	8.12	7.44
7 (gas)	5.26	13.74	13.46	13.60	7.64	7.24	6.29	6.24	7.56	7.17	7.01	6.92	7.26	7.31
8 (gas)	8.45	8.97	14.76	12.70	7.18	6.33	6.08	5.67	6.56	6.92	6.07	6.82	7.21	7.49
9 (gas)	8.99	9.37	14.49	13.88	7.33	7.24	6.38	6.31	7.45	7.33	7.13	6.96	7.98	7.53
10 (gas)	13.03	11.34	10.62	13.29	7.24	7.21	6.45	6.29	7.43	7.23	7.14	6.95	8.28	7.69
1 (DMSO)	11.4	11.9	12.42	11.92	7.67	7.67	6.79	6.79	7.93	7.95	7.45	7.47	7.86	7.83
3 (DMSO)	13.95	14.03	9.9	9.91	7.6	7.6	6.81	6.81	7.93	7.93	7.49	7.49	7.62	7.62
4 (DMSO)	15.61	6.01	10.23	10.23	7.69	7.76	6.81	6.81	7.61	7.64	6.66	3.65	6.08	5.51
5 (DMSO)	13.71	6.31	13.07	9.8	6.98	7.62	6.52	6.79	7.86	7.56	7.46	6.35	7.86	5.23
6 (DMSO)	13.01	12.61	9.84	9.42	6.8	7.55	6.18	6.49	7.29	7.16	7.12	6.53	7.74	7.12
7 (DMSO)	5.86	13.76	12.79	12.96	7.8	7.63	6.71	6.68	7.98	7.64	7.42	7.27	7.52	7.32
8 (DMSO)	9.94	9.14	12.86	11.98	7.52	6.71	6.42	6.05	7.05	7.36	6.53	7.15	7.21	7.51
9 (DMSO)	9.84	9.99	12.92	12.79	7.65	7.67	6.8	6.74	7.93	7.84	7.51	7.3	7.91	7.35
10 (DMSO)	10.31	12.73	8.93	12.97	7.41	7.59	6.69	6.76	7.85	8.05	7.41	7.52	7.49	7.73

Table S20. ^1H NMR chemical shifts (ppm, relative to TMS) calculated at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level for the conformers of **DIS**- H_2PO_4^- .

Conformers	$\delta\text{H8}\alpha$	$\delta\text{H8}\alpha'$	δH1	$\delta\text{H1}'$	δH2	$\delta\text{H2}'$	δH3	$\delta\text{H3}'$	δH5	$\delta\text{H5}'$	δH6	$\delta\text{H6}'$	δH7	$\delta\text{H7}'$
1 (gas)	10.01	10.01	12.88	12.88	7.25	7.25	6.35	6.35	7.24	7.24	7.08	7.08	8.04	8.04
2 (gas)	11.54	10.18	10.16	14.74	7.24	7.51	6.47	6.36	7.50	7.56	7.20	7.07	8.05	7.71
3 (gas)	12.82	12.82	10.81	10.81	7.13	7.13	6.41	6.41	7.42	7.42	7.15	7.15	7.94	7.94
4 (gas)	15.90	5.26	10.45	10.83	7.16	8.71	6.39	6.24	7.03	7.10	6.37	6.09	6.23	4.88
5 (gas)	12.58	5.76	12.03	10.48	6.66	8.18	6.02	6.26	7.41	7.03	7.11	6.05	7.81	4.84
6 (gas)	12.66	13.05	9.47	9.47	6.21	7.03	5.75	6.18	6.85	6.71	6.93	6.27	8.74	7.50
7 (gas)	10.45	9.72	13.67	13.42	7.31	7.27	6.38	6.29	7.45	7.37	7.14	6.97	8.00	7.49
8 (gas)	9.86	10.20	13.66	12.12	7.13	6.35	6.05	5.72	6.56	6.93	6.06	6.83	7.19	7.53
9 (gas)	11.96	10.41	14.15	5.63	7.30	6.50	6.30	6.03	7.78	7.28	7.26	6.90	7.72	7.14
10 (gas)	11.86	11.27	13.91	9.84	7.33	7.01	6.35	6.30	7.62	7.35	7.11	7.09	7.67	7.94
1 (DMSO)	10.6	10.32	11.75	12.59	7.63	7.68	6.77	6.8	7.95	7.95	7.47	7.44	7.72	7.8
2 (DMSO)	10.62	9.73	9.34	13.37	7.7	7.69	6.86	6.81	8	8.03	7.48	7.48	7.9	7.81
3 (DMSO)	11.54	11.54	9.72	9.72	7.63	7.63	6.82	6.82	7.99	7.99	7.5	7.5	7.53	7.53
4 (DMSO)	13.09	6.01	9.91	10.2	7.65	8.28	6.75	6.74	7.53	7.59	6.58	6.66	5.68	5.71
5 (DMSO)	12.54	6.19	9.44	10.1	9.85	7.82	6.51	6.85	7.88	7.65	7.46	6.50	7.83	5.49
6 (DMSO)	11.66	11.77	9.47	9.43	6.82	7.53	6.17	6.49	7.33	7.21	7.17	6.60	8.11	7.18
7 (DMSO)	10.22	9.70	12.78	12.47	7.69	7.59	6.81	6.71	7.94	7.85	7.52	7.30	7.91	7.33
8 (DMSO)	10.11	10.24	12.66	11.52	7.52	6.74	6.41	6.09	7.06	7.38	6.51	7.16	7.21	7.56
9 (DMSO)	10.99	9.51	13.05	4.98	7.66	6.81	6.85	6.47	8.34	7.83	7.64	7.30	7.74	7.43