



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS INÉDITOS DERIVADOS DE
HIDRAZONA**

ISABELLE VASCONCELOS CARLOS DE SOUZA

ORIENTADORA: PROF^a Dr^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PROJETO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTO INÉDITO DERIVADO DE
HIDRAZONA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química do Campus Darcy Ribeiro da Universidade de Brasília como requisito parcial para conclusão do curso de Bacharelado em Química.

ISABELLE VASCONCELOS CARLOS DE SOUZA

ORIENTADORA: PROF^a Dr^a CLAUDIA CRISTINA GATTO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2019

“Embora seja sempre bom acreditar em si mesmo, uma ajudinha dos outros pode ser uma grande benção.” – Avatar, a lenda de Aang.

AGRADECIMENTOS

Uma sessão de agradecimentos de *exatidão e acurácia* conteria uma lista interminável de pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho diretamente, no conhecimento e aplicação das teorias e práticas da ciência, ou indiretamente, no aprendizado diário que é ser um ser humano predominantemente funcional.

Vou me limitar a uma sessão de agradecimentos insatisfatória.

Agradeço à minha família por todo o carinho e cuidado.

À Claudia e Edgardo, por bondade e direcionamento.

À banca, por tempo e atenção.

Aos integrantes do LASIC, por instrução e camaradagem.

Aos amigos, por afeto e esperança no futuro.

Aos gigantes, pelo suporte dos seus ombros.

E a todos aqueles que protegem as pessoas e o planeta.

RESUMO

Este trabalho retrata a síntese e caracterização de uma hidrazona inédita derivada da isoniazida tendo em vista que tanto hidrazonas como bases de Schiff em geral têm atraído interesse de estudo por suas atividades farmacológicas já observadas. Diferentes hidrazonas já apresentaram caráter anticonvulsivo, analgésico, antimicrobiano, antitumoral, antidepressivo, antioxidante e antituberculoso, mas o primeiro passo para a pesquisa farmacológica de tais compostos é sua completa caracterização estrutural. Para isto, a síntese deste composto inédito teve como objetivo a obtenção de um monocristal para elucidação de sua estrutura cristalina e molecular por meio de Difração de Raios X de monocristal, ocasionando na caracterização de seus comprimentos e ângulos de ligação, sua cela unitária e seu arranjo supramolecular. A partir dos dados cristalográficos, também foi possível analisar por meio da Superfície de Hirshfeld todas as suas interações inter e intramoleculares. O perfil vibracional e eletrônico do composto foi determinado por meio de espectroscopia na região do infravermelho e do ultravioleta-visível, respectivamente. E a caracterização estrutural foi complementada com a análise elementar, ponto de fusão e ressonância magnética nuclear de ^1H -hidrogênio e ^{13}C -carbono. Por fim, dados experimentais relativos à geometria, ao perfil vibracional da molécula, e à estrutura foram comparados com cálculos teóricos de energia, espectroscopia do infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H -hidrogênio e ^{13}C -carbono com o objetivo de entender as diferenças do composto no estado sólido, vácuo e solvente de síntese.

Palavras-chave: química de coordenação, química computacional, caracterização.

ABSTRACT

This work presents the synthesis and characterization of a new hydrazone derived from isoniazid, given that both hydrazones, and Schiff bases in general, have attracted enormous interest due to their pharmacological activities already observed. Different hydrazones have already exhibited anticonvulsive, analgesic, antimicrobial, antitumor, antidepressant, antioxidant and antitubercular activities, but the first step in the pharmacological research of such compounds is their complete structural characterization. For this, the synthesis of this new compound aimed at the making of a monocrystal so that its crystalline and molecular structure could be elucidated by means of Single-crystal X-ray Diffraction, and the characterization of its lengths and angles of bonds, its unit cell and supramolecular arrangement could entail. From the crystallographic data, it was also possible to analyze, by the construction of a Hirshfeld Surface, all its inter and intramolecular interactions. The vibrational and electronic profile of the compound was determined by infrared and ultraviolet-visible spectroscopy, respectively. And the structural characterization was complemented with elemental analysis, melting point and nuclear magnetic resonance of 1-hydrogen and 13-carbon. Finally, experimental data concerning the geometry, the vibrational profile of the molecule, and its structure were compared with theoretical calculations of energy, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of 1-hydrogen and 13-carbon in order to understand the differences of the compound in the solid state, vacuum and ethanol, the solvent of the synthesis.

Keywords: coordination chemistry, computational chemistry, characterization.

SUMÁRIO

Resumo.....	5
Abstract.....	6
Lista de Figuras	8
Lista de Tabelas	9
Lista de Siglas e Abreviaturas	10
1. Introdução e Fundamentação Teórica.....	11
2. Objetivos.....	18
3. Materiais e Métodos.....	20
3.1. A síntese	21
3.1.1. Reagentes e Solventes.....	21
3.1.2 O método de síntese.....	21
3.2. A caracterização.....	21
3.2.1 Métodos espectroscópicos.....	21
3.2.2 Métodos Teóricos.....	24
4. Resultados e Discussões.....	25
4.1 Análise estrutural do ligante diacetilresorcinolisonicotinahidrazona (H ₃ darih).....	26
4.2 Superfície de Hirshfeld.....	28
4.3 Análise de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível.....	31
4.4 Análise de Espectroscopia do Vibracional na região do infravermelho.....	32
4.5 Ressonância Magnética Nuclear ¹ H e ¹³ C.....	34
4.6 Faixa de Fusão.....	35
4.7 Análise Elementar.....	35
4.8 Análise Computacional.....	36
4.8.1 Geometrias possíveis e Distribuição de Boltzmann.....	36
4.8.2 Cálculo de Infravermelho Teórico.....	40
4.8.3 Cálculo de RMN ¹ H e ¹³ C Teórico.....	42
5. Conclusão e Perspectivas.....	44
6. Referências.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Estrutura geral de uma base de Schiff.....	13
Figura 1.2. Estrutura da Ancistrocladidina, produto natural com efeitos antimalariais.....	14
Figura 1.3. Estrutura da derivada de isoniazida ativa contra <i>M. tuberculosis</i> H37R.	14
Figura 1.4. Representação da estrutura geral das hidrazonas (grupos R = H, grupos alquilas ou arilas).	15
Figura 1.5. (a) Salicil isonicotinoil hidrazona (SIH); (b) SIH complexado com o um átomo de ferro.....	16
Figura 1.6. Estrutura de derivado de SIH, o (E)-N'-[1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno] isonicotinoilhiazida.....	16
Figura 3.1. Esquema da síntese de obtenção do composto H3darih	21
Figura 4.1. Projeção ORTEP do composto H3darih . Elipsóides térmicas representadas a um nível de probabilidade de 30%.....	26
Figura 4.2. (a) Cella unitária do composto H3darih . (b) Representação do grupo espacial P2 _{1/n} da <i>International Tables for Crystallography</i> . ²²	27
Figura 4.3. Representação do arranjo supramolecular do ligante H3darih . As linhas pontilhadas indicam as ligações de hidrogênio intermoleculares e as interações π - π stacking.....	28
Figura 4.4. Superfície de Hirshfeld do ligante H3darih nas funções d_{norm} e shape index, sendo (a) a imagem frontal e (b) a imagem do verso.....	29
Figura 4.5. Fingerprint plots da superfície de Hirshfeld do ligante H3darih , sendo as contribuições relativas às interações (a) O...H/H...O (b) N...H/H...N (c) C...H/H...C (d) H...H (e) C...C (f) total.....	30
Figura 4.6. Sobreposição dos espectrogramas de UV-VIS do composto H3darih em metanol e DMF.....	31
Figura 4.7. Espectrograma de FT-IR do ligante H3darih	33
Figura 4.8. Espectrograma de RMN ¹ H do H3darih	34
Figura 4.9. Espectrograma de RMN ¹³ C do ligante H3darih	34
Figura 4.10. (a) Otimização 1 da molécula H3darih no vácuo em DFT. (b) Otimização 2 da molécula H3darih no vácuo em DFT. (c) Otimização 1 da molécula H3darih em etanol em DFT. (d) Otimização 2 da molécula H3darih em etanol em DFT.....	37
Figura 4.11. Espectro de IR teórico.....	40
Figura 4.12. Espectrograma de RMN ¹ H do ligante H3darih	42
Figura 4.13 Espectrograma de RMN ¹³ C do ligante H3darih	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Referência de citotoxicidade de Cu, Ni, Zn para um indivíduo de 70kg.....	16
Tabela 3.2.1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto H3darih	27
Tabela 4.1 Comprimentos e ângulos de ligação selecionados do composto H3darih . Os desvios encontram-se entre parênteses.....	27
Tabela 4.2. Contribuições relativas às interações intermoleculares do ligante H3darih	30
Tabela 4.3. Resultados da análise de espectroscopia de absorção no UV-VIS.....	32
Tabela 4.4. Tabela de atribuição de bandas do FT-IR do ligante H3darih	33
Tabela 4.5. Deslocamento químico (δ) de ^1H e ^{13}C	35
Tabela 4.6. Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio esperado e obtido na análise elementar.....	35
Tabela 4.7. Tabela de valores de energia e momento dipolo das diferentes conformações na molécula H3darih calculadas pelo programa Gaussian 03W e valor de energia convertido para KJ.mol^{-1}	35
Tabela 4.8 Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação experimentais e teóricos.....	37
Tabela 4.9. Principais bandas de absorção teóricas do composto H3darih	40
Tabela 4.10. Deslocamento químico teórico e experimental.....	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

H ₃ darih	diacetilresorcinolisonicotinahidrazona
MeOH	Metanol
DMF	N,N-dimetilformamida
CH ₃ CN	Acetonitrila
(DMSO-d ₆)	dimetilsulfóxido deuterado
TMS	tetrametilsilano
γ	Estiramento
δ	dobramento
δ	Deslocamento químico
FT-IR	Infravermelho por transformada de Fourier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

1.INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Introdução e Fundamentação Teórica

A química medicinal é uma área multidisciplinar e colaborativa que abrange diversas áreas, como a química, a biologia, a física, a ciência computacional e a farmácia, e tem como intuito o desenvolvimento de compostos biologicamente ativos que apresentem maior eficácia, menores efeitos adversos e menores danos ecológicos, por meio do estudo não só do metabolismo de seus compostos, mas também da interpretação da sua atividade à nível molecular e da construção de relações de estrutura-atividade (SAR)¹ como as descritas por Crum-Brown e Fraser, em 1865.²

A química bioinorgânica ou bioquímica inorgânica, é uma subseção da química inorgânica e biologia, que estuda o comportamento de íons metálicos em ambientes biológicos. As duas áreas convergem devido a importância crucial de íons metálicos em diversos processos biológicos, como no transporte de oxigênio, na transferência eletrônica, em catálises metabólicas e como cofatores enzimáticos, entre outros. Além disso, os íons metálicos também apresentam diversas funções que vão desde o diagnóstico de doenças, como no uso do gadolínio como agente de contraste em Ressonância Magnética por Imagem, até a terapia como no uso de compostos de lítio para tratamento da depressão ou o composto cis-platina que é utilizado para o tratamento de diversos tipos de câncer.³

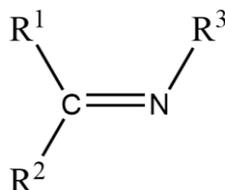
Embora o estudo de metais em meios biológicos seja relativamente recente, iniciada com o desenvolvimento de diversos compostos como o organoarsênico Salvarsan por Ehrlich em 1912, e altamente incentivado com a invenção e popularização do difratômetro de raios X, por Wilhelm Conrad Röntgen em 1894, o uso medicinal de metais ocorre desde a antiguidade.³

Pode-se citar o ouro, que foi amplamente utilizado na Medicina Tradicional Chinesa, para o tratamento de úlceras na pele e varíola.⁴ Já as pílulas mais antigas de que se tem conhecimento, encontradas em um navio naufragado na costa italiana, continham zinco em sua composição como princípio ativo para o tratamento de doenças oculares.⁵

A eficácia destes remédios da antiguidade não é comprovada, contudo, a versatilidade de metais na química medicinal é indubitável. Devido ao seu caráter catiônico, íons metálicos interagem com espécies aniônicas ou negativamente carregadas, como ácidos de Lewis, integrando-se em processos ácido-base. E a variedade de geometrias e conformações possíveis para seus compostos possibilita maior variabilidade estrutural em diversos sistemas, como em estruturas de proteínas. Seus estados redox acessíveis possibilitam facilitadas transferências de elétrons e coordenações com variados tipos de ligantes.

A aceitação de ligantes é um ponto chave. Muitos metalofármacos têm funções biológicas exercidas por um ligante lábil ou pela forma de coordenação aos centros metálicos e que podem apresentar um aumento de sua atividade devido a presença de íons metálicos.⁵ Este é o caso de ligantes do tipo bases de Schiff.

As bases de Schiff são compostos orgânicos caracterizadas pela presença de um grupo imina ou azometina. Em sua estrutura, há a presença de uma cetona ou aldeído em que um átomo de carbono está ligado duplamente à um átomo de nitrogênio, como representado na Figura 1.1.



R^1, R^2 e/ou $R^3 =$ acil/aril

Figura 1.1. Estrutura geral de uma base de Schiff.

Esses compostos estão presentes tanto em produtos naturais como em produtos sintéticos. E o processo de formação de uma base de Schiff segue o princípio de adição de nitrogênio eletrofílico à carbonila, que ocorre em uma reação de condensação de uma amina primária (RNH_2) com uma cetona ou aldeído, em condições específicas.⁶

As bases de Schiff apresentam grande versatilidade, sendo usadas como corantes, intermediários em diversas reações orgânicas, catalisadores, polímeros estabilizantes, entre outros.⁷ Entretanto, seu uso mais promissor é na química medicinal, na qual propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, antitumorais, antiploriferativas, antimalariais, anti-inflamatórias e antipiréticas já foram relatadas.⁷⁻¹⁰ Em todas essas situações o grupo imina provou-se crítico para tais atividades.

Bringmann et al.¹¹ demonstraram que o metabólito secundário de plantas da família *Ancistrocladaceae* e *Dioncophyllaceae*, conhecido como Ancistrocladidina (Figura 1.2), possui uma estrutura imina em seu esqueleto molecular com atividade antimalarial 90 e 10 vezes mais seletiva, respectivamente, em relação ao *P. falciparum* K1 e ao *P. falciparum* 3D7, tipos de uma espécie de plasmódio causador da doença malária em humanos, do que à células musculares (mioblastos) L6 do esqueleto de ratos.¹¹

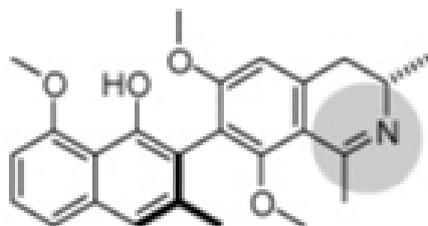


Figura 1.2. Estrutura da Ancistrocladina, produto natural com efeitos antimalaricais.¹¹

No estudo de Hearn e Cynamon¹², uma base de Schiff derivada de isoniazida (Figura 1.3) foi ativa contra *M. tuberculosis* H37R e exibiu MIC de 0,03 mg/L, se mostrando mais ativa do que seu próprio precursor, um fármaco geralmente utilizado no tratamento pediátrico de tuberculose. Além disso, a derivada da isoniazida não se mostrou tóxica contra a célula VERO (células epiteliais do fígado de um macaco saudável). O IC₅₀ foi bastante alto, de 1 mg/mL, demonstrando alta seletividade para células bacterianas e alta segurança terapêutica e efetividade.¹²

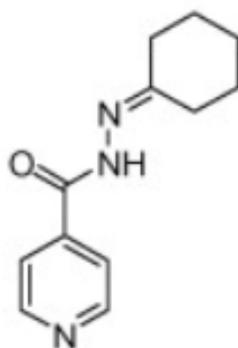


Figura 1.3. Estrutura da derivada de isoniazida ativa contra *M. tuberculosis* H37R.¹²

As hidrazonas derivadas da isoniazida serão o foco para o desenvolvimento dos agentes complexantes deste trabalho. Serão sintetizadas por meio da condensação equimolar de hidrazinas ou hidrazidas com substâncias carboniladas, gerando bases de Schiff caracterizadas pela presença da estrutura $R_1R_2C=N-NH_2$ (Figura 1.4), com a possibilidade da substituição de um dos átomos de hidrogênio por um terceiro radical R_3 .⁶ A substituição dos átomos de hidrogênio e conseqüente impedimento do grupo $-NH_2$ é relatada como fator importante para a diminuição da toxicidade dos compostos e a síntese de hidrazonas substituídas é altamente encorajada.¹³

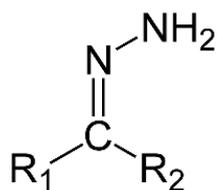


Figura 1.4. Representação da estrutura geral das hidrazonas (grupos R = H, grupos alquilas ou arilas).

Diferentes hidrazonas já demonstraram, entre outros, caráter anticonvulsivo, analgésico, antimicrobial, antitumoral, antidepressivo, antioxidante e antitubercular.¹³⁻¹⁶ Julga-se que suas atividades biológicas são possibilitadas pela sua grande versatilidade estrutural e eletrônica, à partir da mobilidade estereoquímica e de equilíbrios tautoméricos que seus compostos podem apresentar, mas principalmente pela alta capacidade de coordenação com átomos metálicos, em especial metais de transição.

A coordenação com metais de transição é relevante em dois tipos de processos:

- 1) Aplicação de hidrazonas que atuem como agentes quelantes no meio biológico em que serão inseridas.
- 2) Utilização de hidrazonas já complexadas com metais de transição para a atuação do composto de coordenação no meio biológico.

O primeiro processo é visto em trabalhos como os de Macková et al.¹⁷, em que diversos derivados do salicilaldeído isonicotinoil hidrazona (SIH) são sintetizados para avaliar sua atividade como quelante de ferro em relação ao próprio composto de referência SIH, representados abaixo (Figura 1.5). Como quelantes de ferro têm potencial citotóxico para células cancerígenas, no estudo, duas linhagens celulares tumorais humanas, adenocarcinoma de mama (MCF-7) e HL-60, e uma linhagem de células normais de cardiomioblastos embrionários de ratos (H9c2) foram utilizadas para a avaliação citotóxica *in vitro*. Confirmou-se que mais da metade das metil e etil cetonas análogas a SIH apresentaram atividade antitumoral e citotoxicidade inferior às de referências, tendo como foco o composto (E)-N'-[1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno] isonicotinoilhidrazida (Figura 1.6), que demonstrou maior atividade citotóxica em relação às duas linhagens, embora também tenha apresentado atividade contra as células saudáveis.

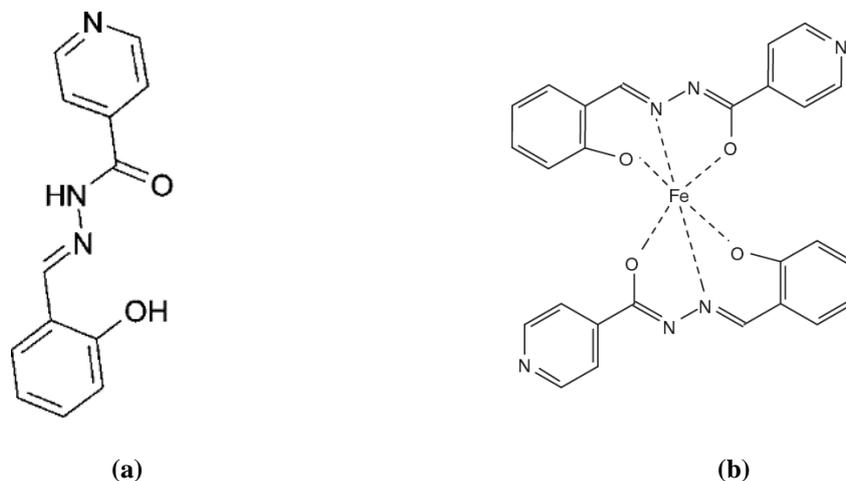


Figura 1.5. (a) Salicil isonicotinoil hidrazona (SIH)¹⁷; (b) SIH complexado com o um átomo de ferro.¹⁷

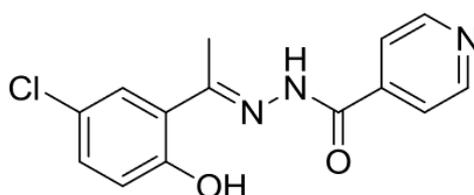


Figura 1.6. Estrutura de derivado de SIH, o (E)-N'-[1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno]isonicotinoilhidrazida.¹⁷

O segundo processo é extremamente útil porque a complexação de bases de Schiff com metais de transição é uma forma comprovada de intensificar atividades biológicas já apresentadas pelo ligante. Entretanto, a síntese deve levar em consideração não somente a natureza citotóxica do metal e do complexo, mas também do próprio agente complexante. Por este motivo, a escolha do metal de transição a ser utilizado na complexação não pode apenas depender da abundância de geometrias possíveis. Usualmente, são metais de transições essenciais ao organismo e que já apresentam atividades biológicas interessantes, além de versatilidade geométrica e de variados estados de transição. O cobre, o níquel e o zinco são elementos que se encaixam neste cenário de baixa toxicidade, como indicado na Tabela 1.1.²

Tabela 1.1. Referência de citotoxicidade de Cu, Ni, Zn para um indivíduo de 70kg.

Elemento	Ingestão diária (mg)	Acumulação (mg)
Cobre	3,2	100
Níquel	0,45	<10
Zinco	12	2300

O zinco, cobre e níquel são elementos do quarto período da tabela periódica. Apesar de possuírem características físico-químicas semelhantes, suas atividades biológicas são distintas.

O zinco tem função estrutural e catalítica em mais de 300 proteínas, estabiliza domínios proteicos conhecidos como “dedos de zinco”, é o único metal presente em todos os 6 tipos de enzimas existentes e também faz parte de diversas proteínas que regulam a transcrição do DNA em RNA, como descrito pelo p-esquisador Aaron Klug.¹⁸ Sua versatilidade de coordenação é atribuída a sua configuração d^{10} , que não apresenta efeito do campo cristalino e, conseqüentemente, a sua coordenação à ligantes é apenas limitada por carga e tamanho dos ligantes. Além disso, ele é um excelente ácido de Lewis, sendo inferior apenas ao Cu(II).

O cobre é um metal com baixa biodisponibilidade até sua versão oxidada tornar-se mais comum com a grande produção de dióxigênio pelas cianobactérias. À partir de então, ele é um elemento importante em enzimas de metabolismos aeróbios, principalmente pelo seu alto potencial redox, que consegue aproveitar todo o potencial redox do oxigênio. O cobre também faz parte de diversas enzimas responsáveis por transferência eletrônica e em alguns organismos invertebrados, participa do transporte de oxigênio. Na teoria de acidez e basicidade de Pearson, o Cu(II) é considerado de fronteira e o Cu(I) é considerado macio. Essa característica dos seus estados de transição possibilita interação com diversos tipos diferentes de ligantes e também o confere maior velocidade de troca de ligantes.¹⁸ Íons e complexos de cobre já comprovadamente tem efeitos danosos à biomoléculas, como DNA e a cromatina, pela fácil formação de espécies reativas de oxigênio. Por este motivo, estes são investigados tanto por suas alterações epigenéticas, como também por seu potencial farmacológico na destruição de biomoléculas indesejadas.¹⁹⁻²⁰

A importância do cobre em organismos aeróbios é paralela à importância do níquel para os anaeróbios. Anteriormente a formação de O_2 , o níquel era e ainda é relevante na formação de CH_4 , CO e H_2 . Já em organismos maiores, apenas a urease possui níquel em sua estrutura. Considerando a sua baixa biodisponibilidade, trabalhos que o níquel poderia naturalmente exercer, como química ácido-base ou função redox, foram exercidas por outros metais, como ferro, zinco, cobre e manganês.¹⁸ Entretanto, esses íons quando complexados com ligantes como bases de Schiff, têm mostrado alta importância na química de coordenação, apresentando complexos com diversas geometrias e funções.²¹

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

Tendo em vista todas as informações anteriormente citadas, quanto a importância biológica de ligantes derivados de hidrazonas, íons metálicos e complexos metálicos, este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC 2) almejou a síntese e análise estrutural teórica e experimental de uma nova hidrazona que possa posteriormente ser complexada com metais de transição, em especial zinco, cobre e níquel, e utilizada em pesquisas biológicas relativas às suas atividades farmacológicas de interesse.

Dessa forma, os objetivos específicos deste trabalho foram:

- I. Sintetizar novos ligantes do tipo hidrazonas;
- II. Observar a reatividade e capacidade quelante dos ligantes sintetizados através de reações de complexação com diferentes íons metálicos;
- III. Elucidar as estruturas cristalinas e moleculares utilizando a técnica de difração de raios X de monocristal dos compostos obtidos;
- IV. Complementar a caracterização estrutural dos produtos obtidos por meio de análise elementar, ponto de fusão e técnicas espectroscópicas;
- V. Fazer cálculos computacionais para comparação dos dados teóricos com os obtidos experimentalmente;
- VI. Analisar as possíveis interações intra e intermoleculares existentes através das superfícies de Hirshfeld das moléculas sintetizadas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. Materiais e Métodos

3.1 A síntese

3.1.1 Reagentes e solventes

Para a síntese do ligante diacetilresorcinolisonicotinahidrazona (**H₃dar_{ih}**) foram utilizados dois compostos: o 4,6 diacetilresorcinol (C₁₀H₁₀O₄) e a isoniazida (C₆H₇N₃O). Já como solventes, para a síntese e a recristalização, foram utilizados etanol (CH₃CH₂OH) e N,N-dimetilformamida ((CH₃)₂NCOH). Nenhum dos reagentes ou solventes demandou qualquer tipo de purificação e foram obtidos comercialmente através da Sigma-Aldrich ou Vetec.

3.1.2 O método de síntese

A síntese do ligante **H₃dar_{ih}** resumiu-se na condensação do 4,6-diacetilresorcinol e da isoniazida, conforme descrito a seguir e representada na Figura 3.1. Em um balão volumétrico, foi dissolvido 1mmol (194,2mg) de 4,6-diacetilresorcinol em 7,5mL de etanol. Posteriormente, foi adicionado 1mmol de isoniazida (137,1mg) também dissolvida em 7,5mL de etanol. A solução formada, de cor amarelada, permaneceu sob refluxo e agitação por 3 horas. Após esse período houve formação de um sólido amorfo de cor amarela que foi filtrado por filtração simples. O precipitado obtido foi recristalizado em 1,5mL de DMF e gerou cristais adequados para a análise de difração de raios X de monocristal.

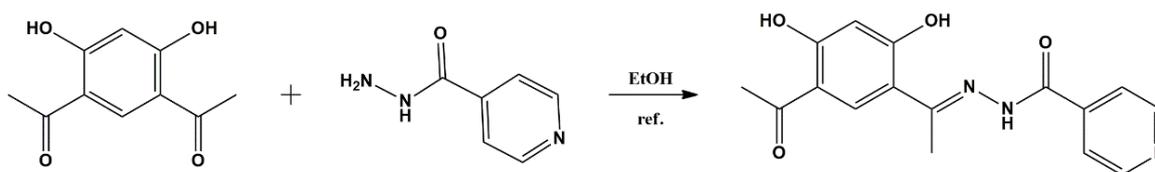


Figura 3.1. Esquema da síntese de obtenção do composto **H₃dar_{ih}**.

3.2. A caracterização

3.2.1. Métodos Espectroscópicos

Tendo em vista a melhor compreensão e elucidação da estrutura do composto **H₃dar_{ih}** obtido com a síntese, diversas análises foram feitas em equipamentos do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

3.2.1.1 Difração de Raios X de monocristal

Para a elucidação da estrutura cristalina e molecular dos compostos, foi feita a análise de difração de raios X de monocristal, método principal para a determinação da angulação e posição dos átomos na molécula e seu empacotamento. O equipamento utilizado foi um

difratômetro SMART APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector Bruker) com monocromador de grafite. Sua fonte de radiação de Mo-K α (0,71073Å) é a aproximadamente 296 K. A solução das estruturas, feitas à partir do arquivo CIF (Crystallographic Information File) no software Olex, por meio do método direto com auxílio do programa de refinamento SHELXS-97.

As informações da coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do composto **H3darih** são apresentadas na Tabela 3.2.1.

Tabela 3.2.1. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto **H3darih**.

Composto	H3darih
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄
Massa molecular (g.mol⁻¹)	313,31
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Parâmetros da cela	
a (Å)	7,480(3)
b (Å)	9,706(3)
c (Å)	20,430(7)
β (°)	92,430(7)
V (Å³)	1481,8(8)
Z	4
Densidade (g.cm⁻³)	1,404
Coefficiente linear de absorção μ (mm⁻¹)	0,103
Região de varredura angular θ (°)	3,99 – 49,974
Índices de varredura h, k, l	-8 \leq h \leq 8 -11 \leq k \leq 11 -24 \leq l \leq 24
Número de reflexões	
Coletadas	31512
Independentes	2614
Completeness (%)	99,9

Método de solução da estrutura	Métodos diretos
Método de refinamento	Full-matrix leastsquares on F ²
Programa de refinamento	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Critério de observação	[I > 2σ(I)]
Número de parâmetros	154
Correção de absorção	Multi-scan T _{mín} = 0,4760 T _{máx} = 0,7452
F(000)	656,0
Goodness-of-fit (F²)	1,013
Índices de discordância finais	R ₁ = 0,0573 wR ₂ = 0,1326
Densidade eletrônica residual (e.Å⁻³)	0,21 (0,20 Å de H6c)

3.2.1.2 Superfície de Hirshfeld

Foram analisadas as interações intra e intermoleculares do retículo cristalino, tendo em vista as distâncias do raio de Van der Waals e suas distâncias relativas a uma superfície teórica gerada pela partição do espaço do cristal em áreas baseadas na sua distribuição eletrônica. Utilizou-se o programa CrystalExplorer à partir do arquivo cristalográfico (CIF) obtido na técnica de difração de raios X de monocristal.

3.2.1.3 Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível

A obtenção dos espectrogramas de absorção molecular na região do ultravioleta-visível foi realizada em um espectrofotômetro Agilent HP 8453, com soluções de 2.10⁻⁵M nos solventes metanol e N,N-dimetilformamida.

3.2.1.4 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A obtenção dos espectrogramas vibracionais na região do infravermelho, com o método de solubilização dos compostos em pastilhas de brometo de potássio (KBr), foi realizado em um espectrofotômetro FT-IR Varian 640, na região de 4000-400 cm⁻¹. As pastilhas foram preparadas na proporção de 1mg de amostra do ligante com 100mg de KBr. Após a obtenção do espectro, este foi corrigido para melhor análise no programa Win-Bomen Easy.

3.2.1.5 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A análise do perfil de absorção da radiação de radiofrequência por um núcleo em um campo magnético forte, que permite a identificação da quantidade e tipos de carbono, no caso do RMN de ^{13}C e hidrogênio. no caso do RMN de ^1H foi feita num espectrômetro Bruker Avance III HD (600MHz para ^1H) e em um espectrofotômetro VARIAN Mercury plus 7,04 T (75,4MHz para o ^{13}C). Para ambas as análises, foi utilizado dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

3.2.1.6 Faixa de Fusão

A determinação da faixa de fusão do composto para garantir sua pureza e melhorar sua caracterização foi feita num aparelho digital MQAPF-302, da Microquímica.

3.2.1.7 Análise Elementar (CHN)

A determinação dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio do ligante foi feita em um equipamento Perkin Elmer Series II 2400 analyzer, utilizando um padrão de acetanilida.

3.2.2. Métodos Teóricos

A caracterização teórica do ligante **H₃dar^{ih}** foi feita à partir de cálculos de energia de geometrias possíveis no vácuo, em solvente etanol, e a geometria no estado sólido contida no arquivo CIF (crystallographic information file) fornecida pelo difratômetro de raio X. Além disso, também foram realizadas atribuição de bandas do espectro vibracional da região do infravermelho à partir do cálculo de IR teórico e cálculo de RMN para a geometria mais provável do ligante no vácuo. Todos estes cálculos foram realizados no software de química computacional Gaussian utilizando o método DFT com diferentes funcionais e conjuntos de bases. Os cálculos de geometrias e de infravermelho foram feitos com o funcional B3LYP, com o conjunto de base 6-31G (d). Enquanto o cálculo de RMN foi feito utilizando também o funcional B3LYP, mas com o conjunto de base 6-311+G(2d,p).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4. Resultados e Discussões

4.1. Análise Estrutural do Ligante diacetilresorcinolisonicotinahidrazona (**H₃darih**)

De acordo com os dados coletados na análise de difração de raios X de monocristal, o ligante **H₃darih** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$ (número 14, da *International Tables for Crystallography*)²². Na Figura 4.1 encontra-se a sua projeção ORTEP com todos os átomos, exceto os hidrogênios, assinalados e numerados.

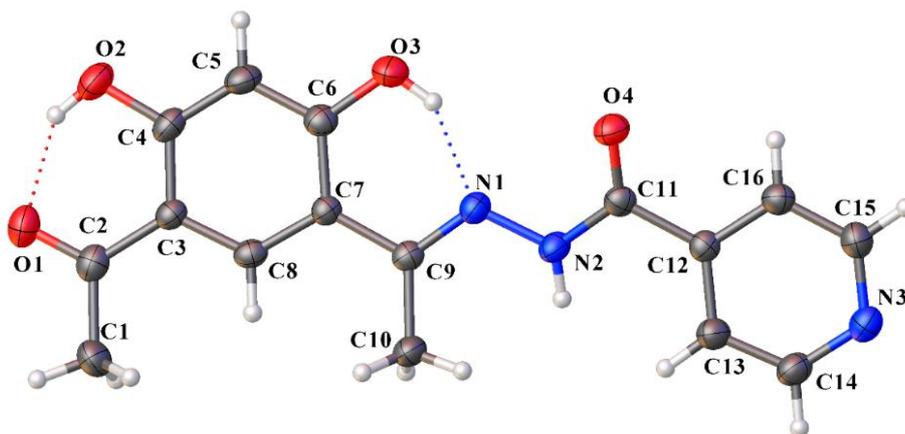


Figura 4.1. Projeção ORTEP do composto **H₃darih**. Elipsóides térmicas representadas a um nível de probabilidade de 30%.

A cela unitária desse composto é constituída por 4 unidades assimétricas ($Z= 4$), apresenta simetria Laue $2/m$ e é centrossimétrico. Sua cela unitária está representada na **Figura 4.2**, ao lado da representação do grupo espacial $P2_1/n$ da *International Tables for Crystallography*, apresentando as operações de simetria existentes. O grupo espacial $P2_1/n$ é composto pelos operadores de simetria centro de inversão, eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo cristalográfico b e perpendicular a um plano de deslizamento diagonal, diferente do grupo espacial padrão $P2_1/c$ que possui os mesmos operadores de simetria, porém o seu plano de deslizamento não é diagonal, mas sim na direção do eixo c .

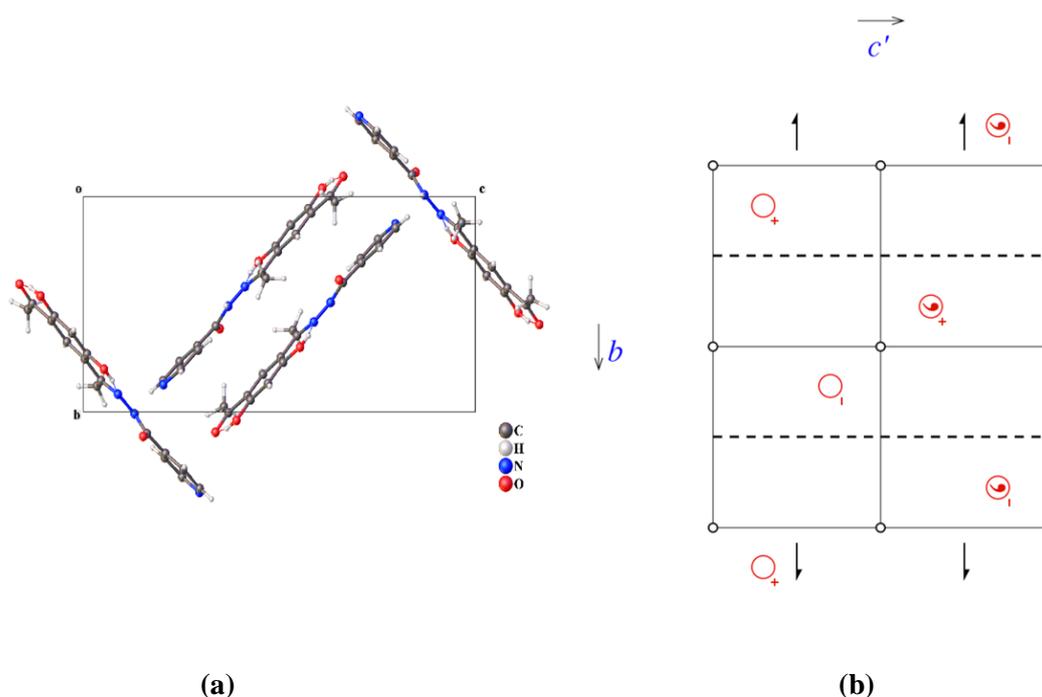


Figura 4.2. (a) Cella unitária do composto **H₃darilh**. (b) Representação do grupo espacial P2₁/n da *International Tables for Crystallography*.²²

Na Tabela 4.1 estão os comprimentos e ângulos de ligação considerados mais relevantes para o composto **H₃darilh**.

Tabela 4.1 Comprimentos e ângulos de ligação selecionados do composto **H₃darilh**. Os desvios encontram-se entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
O1-C2	1,239(4)	C9-N1-N2	118,2(2)
O2-C4	1,351(3)	C11-N1-N2	117,6(3)
C6-O3	1,344(3)	C15-N3-C14	116,8(3)
C9-N1	1,297(4)	O3-C6-C7	121,6(3)
N1-N2	1,388(3)	N2-C11-O4	123,4(3)
C11-O4	1,222(3)	O1-C2-C3	120,6(3)
C11-N2	1,350(4)	O2-C4-C3	121,4(3)

Na estrutura cristalina do ligante **H₃darilh**, existem duas interações intramoleculares de ligação de hidrogênio. Uma é entre a hidroxila e o átomo de oxigênio da carbonila (O2-H2A-O1) com distância de ligação H2A-O1 = 1,83 Å e ângulo da ligação O2-H2A-O1 = 146,9°. A outra interação observada é entre a hidroxila e o átomo de nitrogênio (O3-H3-N1) com distância de ligação H3-N1 = 1,79 Å e ângulo de ligação O3-H3-N1 = 146,6°. Ambas as ligações estão

explicitadas na Figura 4.1 como as linhas pontilhadas, sendo que a cor das linhas indica qual é o átomo receptor de elétrons da ligação de hidrogênio.

Há também uma terceira ligação de hidrogênio na molécula, porém categorizando uma interação intermolecular que ocorre entre os átomos N2-H2-N3¹ (sendo o operador de simetria $1 = 3/2-X, -1/2+Y, 1/2-Z$) e tem como distância de ligação H2-N3¹ = 2,25 Å e ângulo da ligação igual a 129,3°. Esta ligação ocasiona a formação de um arranjo supramolecular do ligante **H₃dar¹h**, como pode ser observado na Figura 4.3. É possível observar ainda a existência de outra interação intermolecular importante, o arranjo π - π stacking entre os anéis aromáticos da estrutura, com distância de ligação de 3,717 Å.

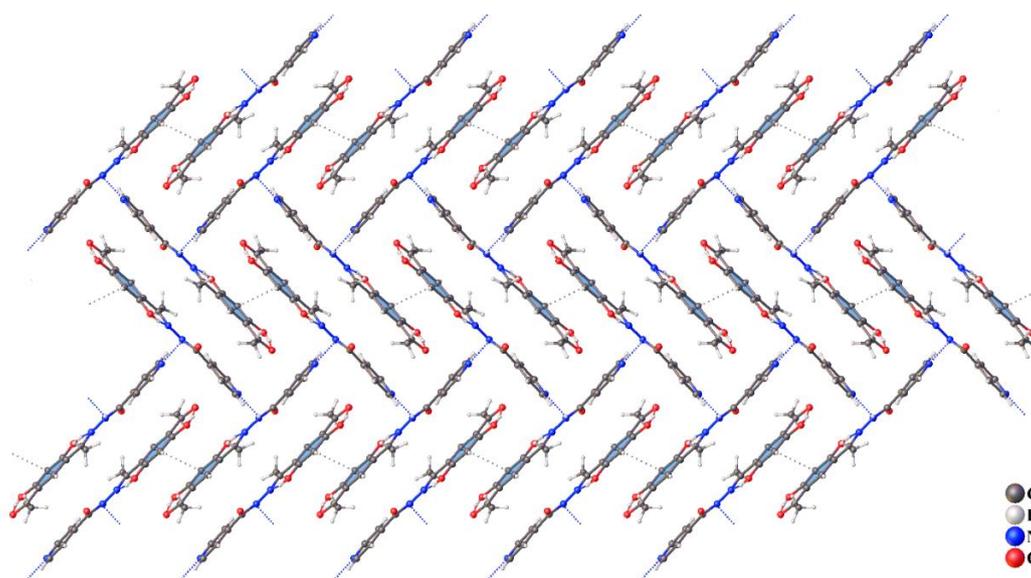


Figura 4.3. Representação do arranjo supramolecular do ligante **H₃dar¹h**. As linhas pontilhadas indicam as ligações de hidrogênio intermoleculares e as interações π - π stacking.

4.2. Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld é uma superfície teórica produzida à partir do arquivo cristalográfico de uma molécula e produzida baseando-se na teoria de partição de cristais moleculares, que estipula uma razão entre a densidade eletrônica de uma molécula e de seu cristal. O estudo de suas propriedades fornece informações valiosas quanto às interações intermoleculares de um cristal.

Uma destas propriedades, o d_{norm} é calculado por meio da expressão:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$$

na qual é feita a normalização dos valores de d_i , a distância de um átomo interno à superfície até ela, e d_e , a distância de um átomo externo à superfície até ela, com o raio de Van der Waals.

A representação visual do d_{norm} indica por meio de cores a distância de contatos entre os átomos da molécula contida dentro da superfície e átomos de outras moléculas vizinhas. Alta proximidade é representada por áreas vermelhas, proximidades médias são áreas brancas e baixa proximidade é indicada por áreas azuis.²³

Outra propriedade importante é o *shape index*, que destaca qualitativamente alterações mesmo que sensíveis na curvatura da superfície ao formar pares com a relação de planaridade-curvatura.

Há também o *fingerprint plot*, uma representação em duas dimensões que funciona como um sumário das interações intermoleculares existentes no retículo cristalino. Cada ponto do gráfico representa um par de d_e e d_i que é colorido baseado no número de contribuições que este par faz à superfície, indo de azul a vermelho, passando pelo verde, à medida que o número de contribuições aumenta. Áreas com nenhuma contribuição não são coloridas. É uma boa ferramenta para entender a contribuição relativa de cada ligação intermolecular.

Abaixo, na Figura 4.5 estão indicadas a visão frontal e do verso do ligante **H3darih**, sua d_{norm} e seu shape index. Os *fingerprint plots* relativos as maiores contribuições estão representados na Figura 4.4 e suas contribuições estão destacadas na Tabela 4.2.

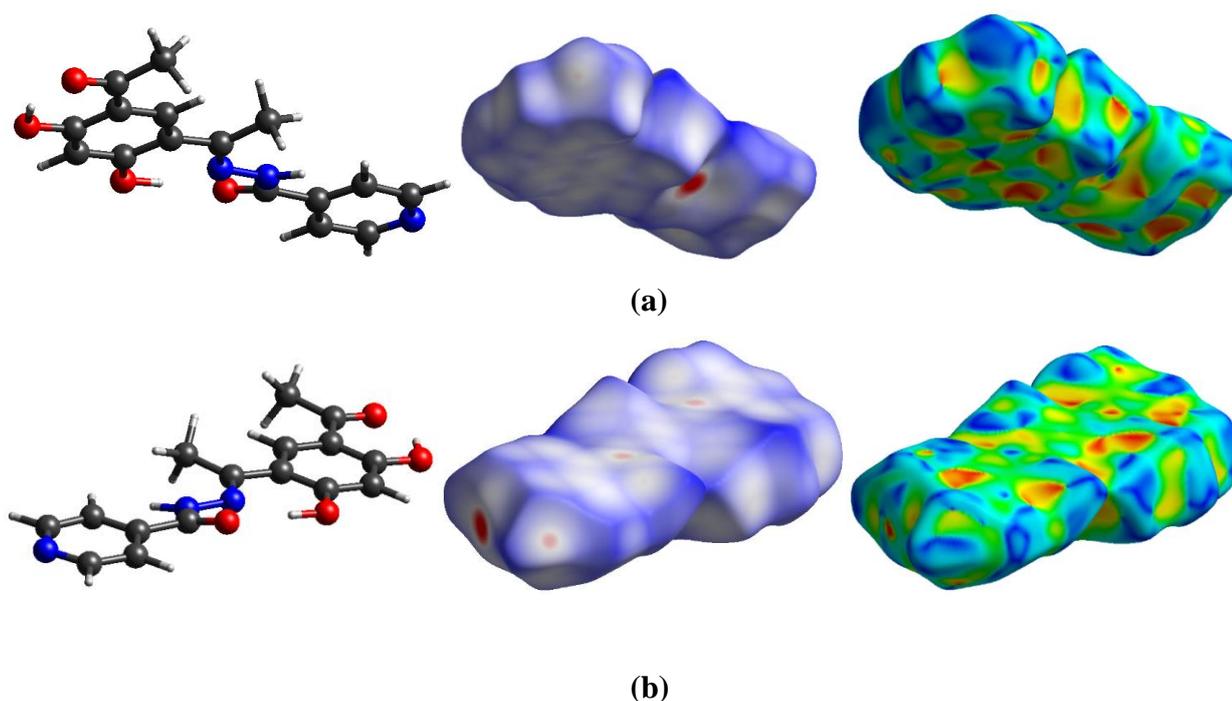


Figura 4.4. Superfície de Hirshfeld do ligante **H3darih** nas funções d_{norm} e shape index, sendo (a) a imagem frontal e (b) a imagem do verso.

Como mencionado na análise estrutural do ligante, o **H₃dar^{ih}** conta com duas regiões de fortes interações intermoleculares: a ligação de hidrogênio entre os átomos N2-H2-N3¹ e a interação π - π stacking entre os anéis homogêneos das moléculas. Estas duas interações podem ser vistas na representação do d_{norm} como as duas áreas vermelhas mais intensas, ou seja, as duas áreas de maior proximidade entre os átomos internos e externos à superfície. Já as regiões em vermelho mais claro representam ligações de hidrogênio menos intensas com os átomos de oxigênio das hidroxilas ou carbonilas.

As áreas de maior planaridade na molécula são relativas aos anéis aromáticos e são elas as mais distinguíveis do shape index, representadas pelos triângulos coloridos da superfície. No shape index frontal, é possível notar dois triângulos que se encontram em um ponto de forma simétrica. Eles representam a interação π - π stacking e a simetria entre os triângulos ocasionada por uma interação o π - π stacking entre dois sistemas aromáticos iguais.

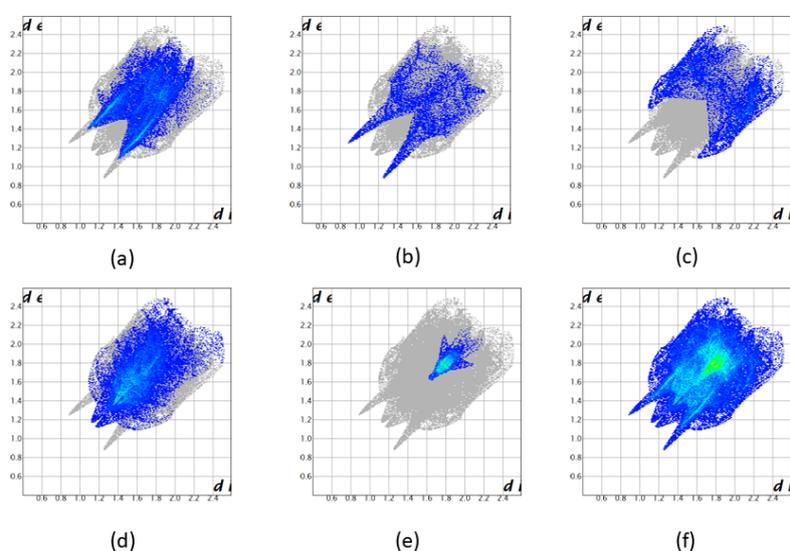


Figura 4.5. Fingerprint plots da superfície de Hirshfeld do ligante **H₃dar^{ih}**, sendo as contribuições relativas às interações (a) O...H/H...O (b) N...H/H...N (c) C...H/H...C (d) H...H (e) C...C (f) total.

Tabela 4.2. Contribuições relativas às interações intermoleculares do ligante **H₃dar^{ih}**.

Interação	Contribuição
O...H/H...O	29,2%
N...H/H...N	9,0%
C...H/H...C	14,6%
H...H	33,4%
C...C	7,6%

As interações C...C, embora tenham a contribuição mais baixa entre as observadas, são as de maior frequência de contribuições de um ponto de vista regional, indicado pela maior quantidade de pontos verdes no seu *fingerprint plot*. Os pontos verdes também estão fortemente presentes no *plot* da interação H...H, porque ambas as interações C...C e H...H estão presentes na forte interação π - π stacking. Outra parte da interação π - π stacking, a interação C...H/H...C não tem uma contribuição tão localizada quanto as outras mencionadas, mas contribui com 14,6% das interações intermoleculares totais do ligante.

As outras contribuições altas são relativas às ligações de hidrogênio esperadas após a visualização do d_{norm} e do shape index.

4.3. Análise de Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível

O espectro de absorção na região do ultravioleta-visível do ligante teve como objetivo observar as transições eletrônicas existentes no composto e estudar o efeito do solvente. Os espectrogramas foram obtidos a partir de soluções do composto de concentração $2 \cdot 10^{-5} \text{M}$ nos solventes metanol (MeOH) e N,N-dimetilformamida (DMF). Estes dois solventes foram escolhidos porque a intenção era a observação da absorção na região do UV-VIS do composto em um solvente prótico e em um solvente aprótico e o MeOH e a DMF foram solventes destas classes que apresentaram melhor solubilidade do composto. A Figura 4.6 apresenta a sobreposição dos espectrogramas obtidos.

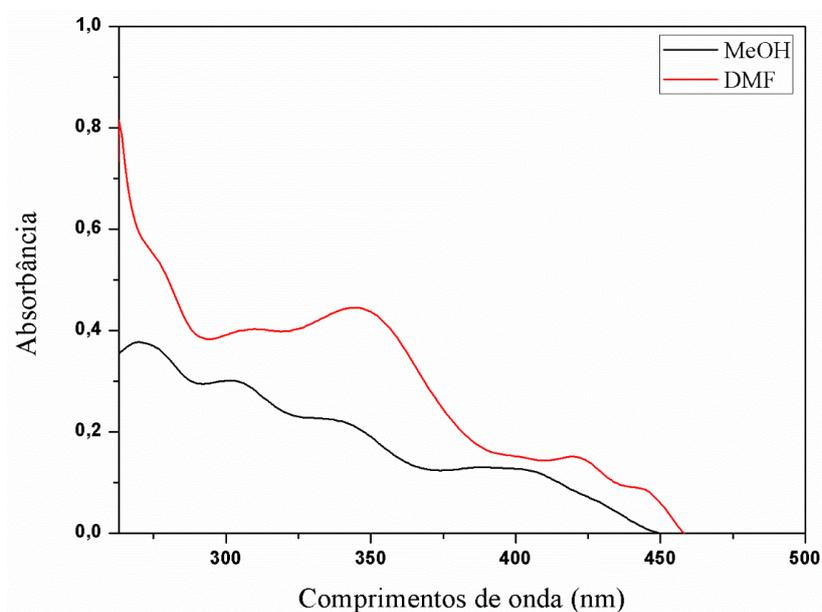


Figura 4.6. Sobreposição dos espectrogramas de UV-VIS do composto **H₃darih** em metanol e DMF.

Transições eletrônicas de grupos funcionais existentes no composto, como a transição $n \rightarrow \sigma^*$ do R-OH e as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ do R_2CO têm valores tabelados²³ de comprimentos de onda correspondentes à 180nm, 180nm e 280nm, respectivamente. Estes valores são bem menores do que os obtidos nos espectrogramas, mas esse efeito pode ser explicado pela alta conjugação da molécula de **H₃dar^{ih}**, que reduz drasticamente a energia absorvida e, por consequência, aumenta os valores de comprimentos de onda observados no UV-VIS.

Observa-se também no espectro a diferença das bandas de absorção com a alteração do solvente, como o aumento das intensidades de absorbância típico do DMF, a maior perda da estrutura fina do metanol e maior deslocamento por polaridade do DMF. Solventes mais polares, como o metanol e o DMF, deslocam os comprimentos de onda das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ para valores maiores e comprimentos de ondas das transições $n \rightarrow \pi^*$ para valores menores. Este efeito é maior com o aumento da polaridade do próprio solvente,²³ e de fato isto é observado com a alteração do metanol para o DMF. Tendo em vista estas observações, encontram-se na Tabela 4.3 os - valores encontrados para as transições eletrônicas observadas na análise de absorção no UV-Vis.

Tabela 4.3. Resultados da análise de espectroscopia de absorção no UV-VIS.

Transições $\pi \rightarrow \pi^*$		Transições $n \rightarrow \pi^*$	
Metanol	DMF	Metanol	DMF
270	280	330	344
302	310	389	420
-	-	-	449

4.4. Análise de Espectroscopia do Vibracional na Região do Infravermelho

A espectroscopia do vibracional na região do infravermelho não apenas possibilita o melhor entendimento da estrutura do composto, como também, a localização de sítios de coordenação quando este composto estiver coordenado a metais de transição. A localização poderá ser feita observando o enfraquecimento ou fortalecimento de bandas de absorção, que consequentemente indicam mudança de caráter de ligações que são típicas de coordenação. Mas neste trabalho, a intenção é apenas a caracterização do ligante,

Na Figura 4.7 está representado o espectrograma do vibracional obtido experimentalmente e na Tabela 4.4 estão listadas as bandas principais que aparecem no espectrograma.

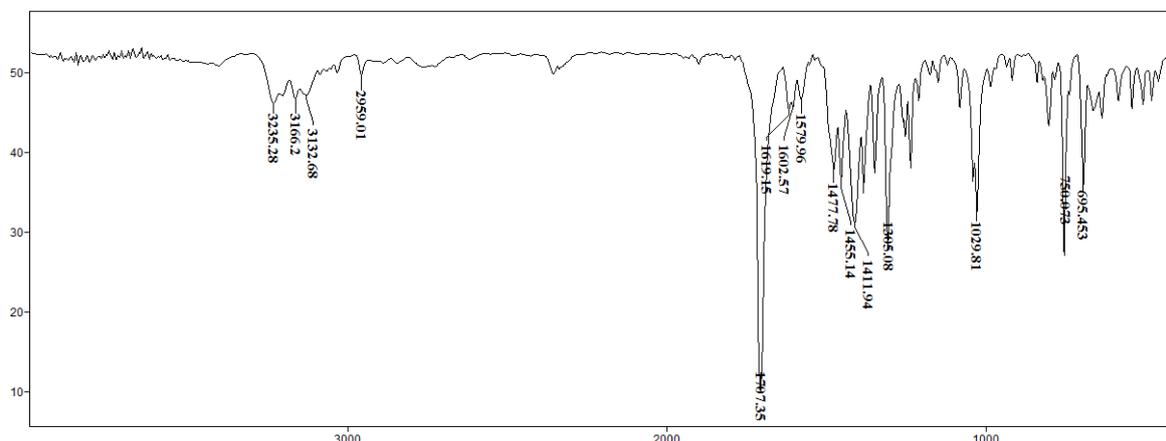


Figura 4.7. Espectrograma de FT-IR do ligante **H3darih**.

Tabela 4.4. Tabela de atribuição de bandas do FT-IR do ligante **H3darih**.

Estiramento ou dobramento	Frequências tabeladas (cm ⁻¹)	Frequências observadas (cm ⁻¹)	Estiramento ou dobramento	Frequências tabeladas (cm ⁻¹)	Frequências observadas (cm ⁻¹)
γ N-H	3500-3100	3235,28	δ N-H	1640-1550	1579,96
γ Caromático -H	3150-3050	3166,20	δ C=C	1600-1475	1477,78
γ O-H	3400-3200	3132,68	δ Csp ³ -H	1450-1375	1455,14
γ Csp ³ -H	3000-2850	2959,01	γ C-N	1350-1000	1411,94
γ C=O	1725-1705	1707,35	γ C-O	1300-1000	1305,08
γ C=N	1690-1640	1619,15	δ Caromático- H	900-690	750,073
γ C=Npyr	1690-1640	1602,57	δ C=Npyr	695	695,453

Destacam-se as bandas em aproximadamente 3235, 1707, 1619 e 1602 cm⁻¹, relativas as bandas de γ N-H, γ C=O, γ C=N e γ C=Npyr, respectivamente. Estas são as regiões de provável coordenação com metais de transição em possíveis futuras complexações e que, por consequência, demonstrariam alterações indicativas de coordenação.

4.5. Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C

A caracterização do ligante **H₃darih** por Ressonância Magnética Nuclear foi realizada com tetrametilsilano (TMS) como referência em ambos os casos de hidrogênio-1 (600 MHz, DMSO-d₆) e carbono-13 (75 MHz, DMSO-d₆). Os espectrogramas obtidos estão representados nas Figuras 4.8 e 4.9.

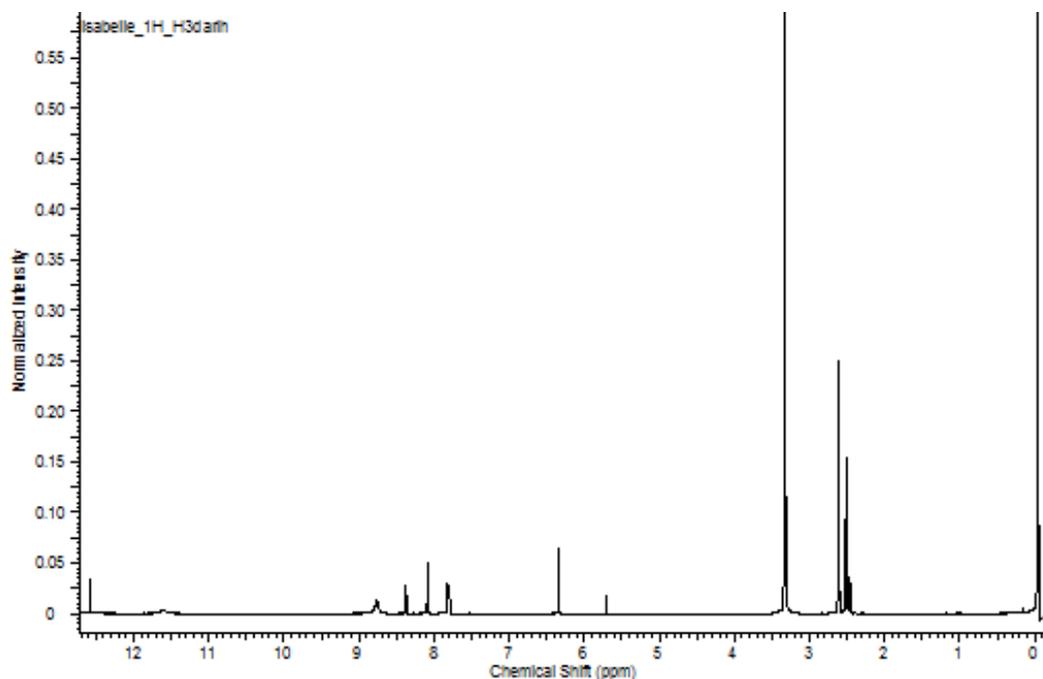


Figura 4.8. Espectrograma de RMN ^1H do **H₃darih**.

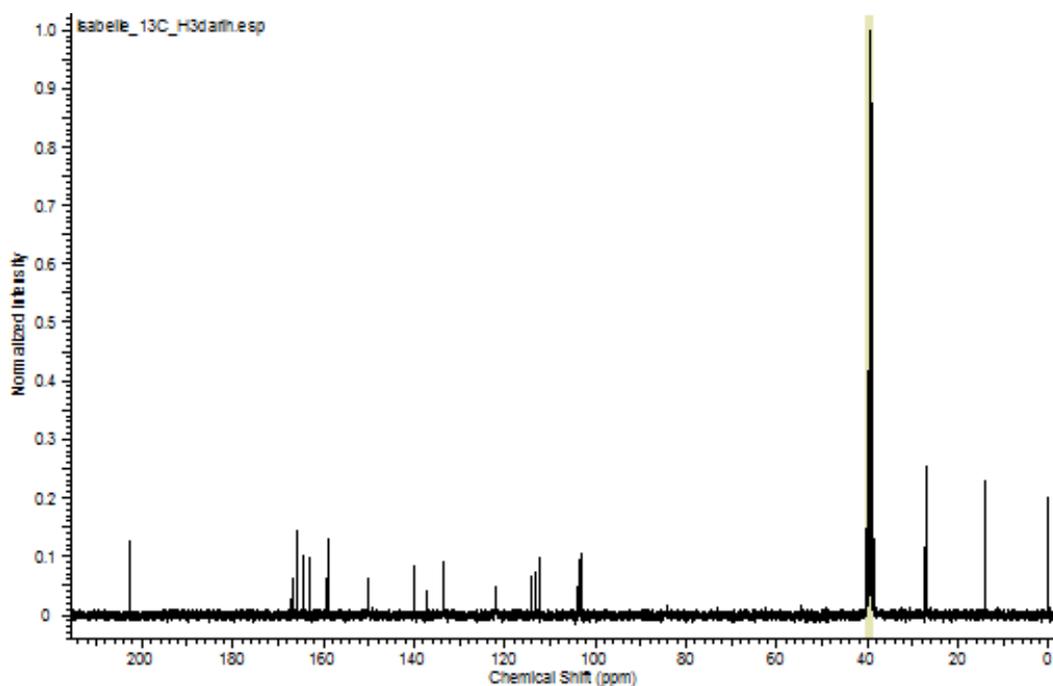


Figura 4.9. Espectrograma de RMN ^{13}C do ligante **H₃darih**.

Os dados obtidos com a análise dos espectrogramas estão dispostos na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Deslocamento químico (δ) de ^1H e ^{13}C .

Átomos de ^1H	δ (ppm)	Átomos de ^{13}C	δ (ppm)	Átomos de ^{13}C	δ (ppm)
1, 2 e 3	2,62	1	27,26	9	168,83
4 e 6	5,70	2	202,71	10	14,16
5	6,35	3	114,8	11	162,87
7	7,8	4	164,31	12	139,34
8, 9 e 10	2,55	5	103,29	13 e 16	121,91
11	8,75	6	165,76	14 e 15	159,00
12 e 14	8,1	7	112,53		
13 e 15	8,3	8	133,63		

Todos os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C puderam ser atribuídos adequadamente aos átomos da estrutura proposta, segundo os deslocamentos tabelados.²³ Logo, há confirmação da existência e posição de todos os átomos de hidrogênio e carbono conforme a estrutura proposta.

4.6. Faixa de Fusão

Durante o procedimento de faixa de fusão obteve-se uma faixa de fusão do composto entre 288,4 e 291,2°C. A faixa é considerada larga para um composto puro, mas é justificada pela determinação de fusão dificultada porque o complexo sublimou antes de fundir. Esse comportamento é incomum, porém já foi visto em outros compostos orgânicos e compostos de coordenação com metais de transição.

4.7. Análise Elementar

A análise elementar teve como propósito indicar o teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes na amostra, como mais uma forma de caracterização. Ela por si só não indica fortemente nada, mas aliada a outras técnicas, auxilia na confirmação da estrutura obtida na síntese. Os dados coletados na análise elementar estão dispostos na Tabela 4.6.

Tabela 4.6. Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio esperado e obtido na análise elementar.

Elemento	C	H	N
Teor Teórico (%)	61,34	4,82	13,41
Teor Experimental (%)	63,28	4,89	13,72

Os valores obtidos na análise elementar são bem condizentes com o esperado para a estrutura proposta. A pequena variação no teor de carbono (de menos do que 2%) não é significativa e ocorreu em todas as análises elementares do lote analisado junto com a do ligante **H₃dar^{ih}**.

4.8. Análise Computacional

A química computacional, ou modelagem molecular, é um ramo da química utilizado amplamente para a caracterização de moléculas, em especial quanto à parâmetros de geometria e análises teóricas de espectroscopia.

Um dos métodos mais difundidos para cálculos de estruturas moleculares é o Teoria do funcional da densidade ou Density Functional Theory (DFT). Ele é um método que utiliza a densidade eletrônica de uma molécula para descrever as interações eletrônicas e determinar o sistema. Por não tentar solucionar a Equação de Schroedinger, o método DFT é de baixa sobrecarga computacional e boa confiabilidade. Por este motivo, apesar de sua menor confiabilidade em relações a métodos de solução direta da Equação de Schroedinger, como o *Ab Initio*, o seu uso é compensado. Além disso, o método é ideal para caracterizações de moléculas grandes, como é o caso do composto foco deste trabalho.

O funcional B3LYP, empregado neste trabalho, é o funcional mais utilizado e publicado atualmente, e tem amplo uso no cálculo de propriedades de moléculas maiores.

A função de base 6-31G é uma função completa, mas com custo computacional moderado e foi aplicada para os cálculos de geometria e de infravermelho. Para o RMN, foi utilizada a função 6-311++G(2d, p), porque apesar de ela ter um custo computacional grande, ela é mais completa e a adição de funções difusas duplas, representadas por (++) é necessária para cálculos do comportamento de elétrons do átomos de hidrogênio, como é o caso do RMN de hidrogênio.

4.8.1. Geometrias possíveis e Distribuição de Boltzmann

Para o cálculo de otimização de geometria, inicialmente foram estabelecidas duas possibilidades de arranjo de ligações, tendo em vista que a alteração de maior efeito na molécula do ligante **H₃dar^{ih}** seria a rotação na ligação entre a carbonila e o nitrogênio, que poderia

acarretar na quebra ou formação de ligações de hidrogênio ou também na repulsão eletrônica de hidrogênios da estrutura.

As estruturas foram desenhadas e então otimizadas no programa Gaussian 03W desde métodos menos refinados até o método DFT (Density Functional Theory) com o funcional B3LYP e o conjunto de base 6-31G (d), levando em consideração as cargas parciais. Foram feitos cálculos dessas geometrias tanto no vácuo como no solvente de reação, o etanol. Essas geometrias possíveis, nos meios diferentes, estão indicadas na Figura 4.10.

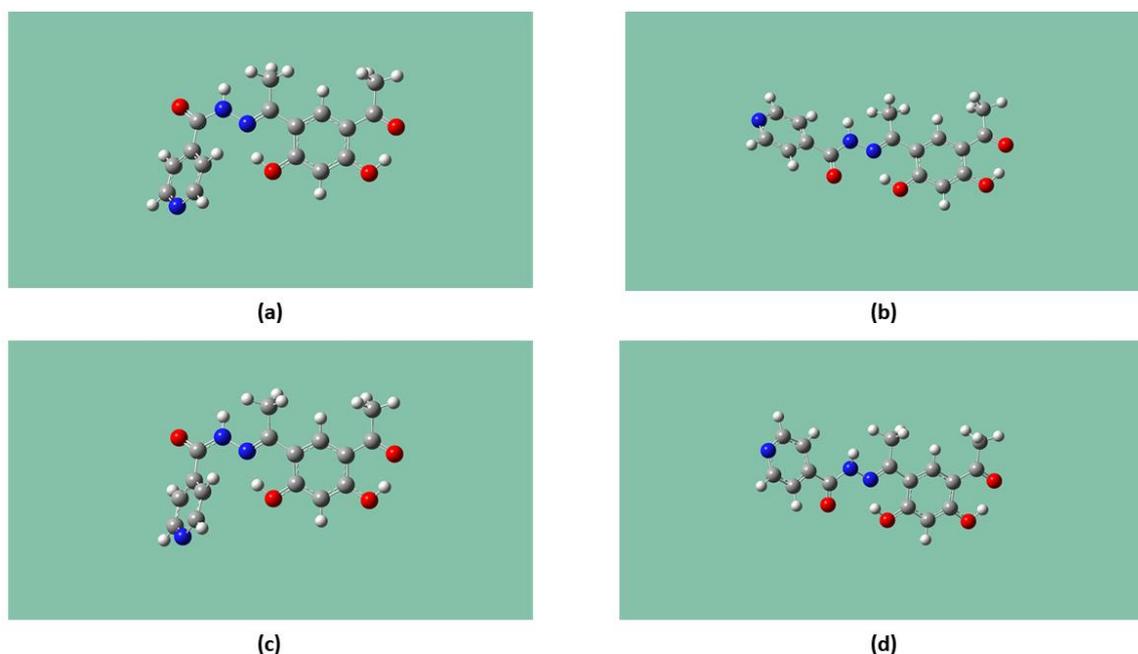


Figura 4.10. (a) Otimização 1 da molécula **H₃darih** no vácuo em DFT. (b) Otimização 2 da molécula **H₃darih** no vácuo em DFT. (c) Otimização 1 da molécula **H₃darih** em etanol em DFT. (d) Otimização 2 da molécula **H₃darih** em etanol em DFT.

Com a otimização, foram obtidos diversos dados, estando em destaque os valores de energia da molécula, em Hartree, e também o momento dipolo, em Debye. Esses valores estão dispostos na Tabela 4.7. Nessa tabela também estão contidos, para comparação, os valores de energia e momento dipolo da molécula no estado sólido obtidos com os mesmos parâmetros à partir de cálculo single-point de energia do arquivo CIF fornecido pela técnica espectroscópica de Difração de Raios X. Também estão descritos os valores de energia em KJ.mol^{-1} calculados com o fator de conversão de Hartree para KJ.mol^{-1} que é igual à 2625,5.

Tabela 4.7. Tabela de valores de energia e momento dipolo das diferentes conformações na molécula **H₃darih** calculadas pelo programa Gaussian 03W, valor de energia convertido para KJ.mol⁻¹, desvio

Conformação	Energia (Hartree)	Energia (KJ.mol ⁻¹)	Momento Dipolo (D)
1 no vácuo	-1083.880929	-2845729.38	5.4632
2 no vácuo	-1083.882222	-2845732.775	7.1416
1 em etanol	-1083.904748	-2845791.916	7.7185
2 em etanol	-1083.906374	-2845796.186	9.8015
Estado sólido	-1083.56061987	-2844888.407	6.7713
Desvio padrão	0.1493830321	392.2057047	1.587428262
Coefficiente de variação	1.3783E-04	1.37829E-04	0.2151214169

O coeficiente de variação, ou desvio padrão relativo, é a razão entre o desvio padrão e a média dos valores e padroniza a dispersão que ocorre dos valores. É um melhor indicativo do desvio dos valores no contexto dos dados. Observa-se a partir dele que as variações dos dados de energia nas diferentes otimizações e meios são muito baixas e indicam uma também baixa dispersão dos dados.

O valor de menor energia encontrado é o da molécula na segunda otimização, que é a de similar à molécula no estado sólido. A comparação visual de ambas as otimizações, no software Gaussian 03W indicou que a molécula no estado sólido é mais planar do que a otimização 2. Embora a planaridade seja mais custosa energeticamente, ela é uma característica interessante em configurações no estado sólido, porque permite um empacotamento espacialmente mais efetivo.

Com os valores tabelados, foram calculadas Distribuições de Boltzmann utilizando valores de energia em J.mol⁻¹ na equação $\frac{n_1}{n_0}(T) = e^{-\frac{(E_1-E_0)}{R.T}}$, sendo $E_1 > E_0$, R a constante dos gases ideais $R = 8,3144598(48)$ e T a temperatura ambiente $T = 298,15$. A distribuição de Boltzmann é uma boa ferramenta para entender a proporção da distribuição das moléculas em cada conformação em uma certa temperatura porque é uma função de distribuição, ou seja, é uma função que indica a probabilidade de existência de um sistema de energia específica em relação a outro sistema de outra energia. Logo,

$$\text{para as moléculas no vácuo, } \frac{n_{OPT1}}{n_{OPT2}}(298,15) = e^{-\frac{(-2845729380 + 2845732775)}{8.314459848 \cdot 298,15}} = 0,254226919 \sim 1/4.$$

$$\text{Já para as moléculas em etanol, } \frac{n_{OPT1}}{n_{OPT2}}(298,15) = e^{-\frac{(-2845791916 + 2845796186)}{8.314459848 \cdot 298,15}} = 0,17861919 \sim 1/5,6.$$

Ou seja, no vácuo, pela distribuição de Boltzmann, as moléculas estariam numa proporção de 4:1 entre a conformação 2 e a conformação 1. Já em etanol, a proporção de moléculas na conformação 2 é ainda maior, sendo 1:5,6. Isto indica que de fato, a conformação 2, na qual a carbonila originária da isoniazida é rotacionada em direção à hidroxila originária do diacetilresorcinol, é probabilisticamente a conformação exorbitantemente mais estável.

Considerando de um ponto de vista de equilíbrio do estado sólido com as moléculas em solução no solvente etanol, durante o processo de cristalização, pode-se inferir que a cristalização na conformação 2 é altamente mais provável na temperatura ambiente porque esta é a conformação altamente mais presente em solução. Além disso, na medida em que as moléculas saem da solução com a cristalização, o equilíbrio entre as conformações seria alterado de modo a repor a perda das moléculas na conformação 2, tornando o processo de cristalização ainda mais favorável. Isto de fato foi comprovado com a técnica de Difractometria de Raios X, que também trabalha por probabilidade de conformação e trouxe como resultado de conformação no estado sólido algo muito semelhante à conformação 2.

Pensando nos procedimentos em bancada, caso o objetivo fosse a obtenção do produto cristalizado na conformação 1, haveria a necessidade de diminuição na temperatura de cristalização para forçar o aumento de moléculas na conformação 1. E caso fosse a intenção de complexação do composto na conformação um com um metal de transição, seria interessante a tentativa de realização da síntese à frio.

Outra informação importante para a bancada que os cálculos teóricos trouxeram é em relação a polaridade da molécula. Em todos os cálculos de otimização de geometria, o momento dipolo calculado é bem alto, indicando uma altíssima polaridade da molécula. Isto já era esperado com a observação da sua estrutura, mas ratifica que a solubilidade do ligante **H3dar** aumenta com o aumento da polaridade do solvente utilizado.

A partir do cálculo de energia do arquivo CIF, também foram calculados valores de distância e ângulos de ligação entre os átomos da estrutura. Estes valores encontram-se na Tabela 4.9, em contraste com os valores obtidos pela técnica de Difração de Raios X.

Tabela 4.8 Valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação experimentais e teóricos.

	Comprimentos de ligação experimentais (Å)	Comprimentos de ligação teóricos (Å)	Ângulos de ligação experimentais (°)	Ângulos de ligação teóricos (°)
O1-C2	1,239(4)	1,24016	C9-N1-N2	118,2(2) 118,22407

O2-C4	1,351(3)	1,35030	C11-N1-N2	117.6(3)	117,59698
C6-O3	1,344(3)	1,34366	C15-N3-C14	116.8(3)	116,76915
C9-N1	1,297(4)	1,29698	O3-C6-C7	121,6(3)	121,60320
N1-N2	1,388(3)	1,38807	N2-C11-O4	123,4(3)	123,38914
C11-O4	1,222(3)	1,22266	O1-C2-C3	120,6(3)	120,56798
C11-N2	1,350(4)	1,34999	O2-C4-C3	121,4(3)	121,37231

A comparação dos valores de distâncias e ângulos de ligação teóricos e experimentais é importante não somente para analisar a eficiência do método, que pela proximidade dos valores foi comprovada, mas também para entender os efeitos de possível compressão que a rede cristalina faz na molécula em relação ao ligante no vácuo. Pela grande proximidade dos valores teóricos obtidos, infere-se que o efeito do retículo é menor do que o imaginado.

4.8.2. Cálculo de Infravermelho Teórico

O cálculo de infravermelho teórico foi realizado com o mesmo método, funcional e conjunto de base do cálculo de otimização de geometria na conformação 2, a de maior proporção calculada pela Distribuição de Boltzmann, no solvente de síntese, etanol. Não foram utilizadas moléculas de solvente no cálculo, porque o modelo utilizado, o IPCM²⁵ gera uma superfície estática de isodensidade de forma que apenas os termos eletrostáticos do solvente, e não os entrópicos, sejam levados em consideração.

O espectro obtido está indicado na Figura 4.11 e os valores das principais bandas de absorção estão listados na Tabela 4.9, em comparação com os valores obtidos experimentalmente pela técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho.

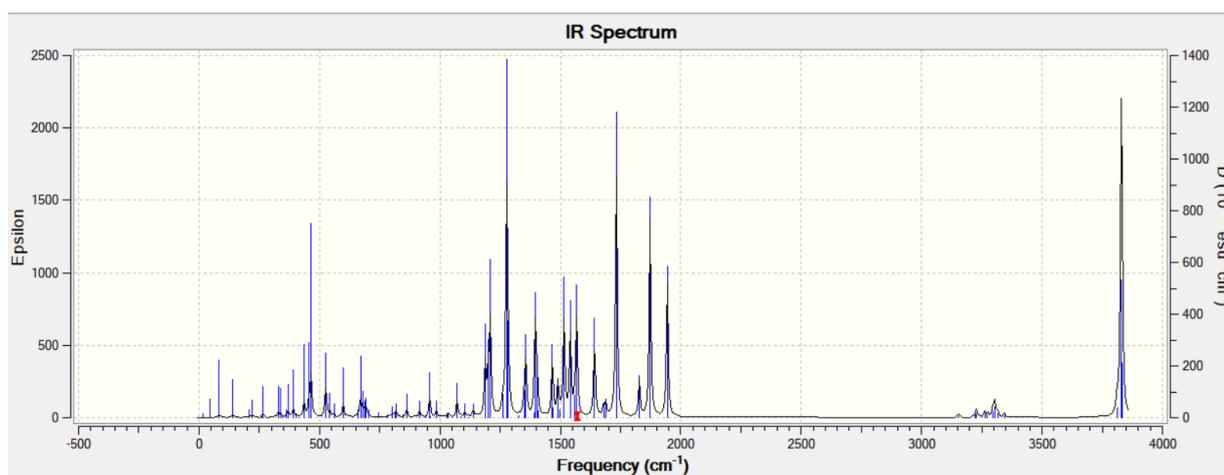


Figura 4.11. Espectro de IR teórico.

Tabela 4.9. Principais bandas de absorção teóricas do composto **H₃darilh**.

Estiramento ou dobramento	Frequências observadas (cm ⁻¹)	Frequências teóricas (cm ⁻¹)	Frequências teóricas ajustadas (cm ⁻¹)	Frequências tabeladas (cm ⁻¹)
γ N-H	3235,28	3811,61	3151,66	3500-3100
γ O-H	3166,20	3829,20	3166,20	3400-3200
γ Caromático-H	3132,68	3351,20 (py) e 3345,33	2770,96 (py) e 3192,46	3150-3050
γ Csp ³ -H	2959,01	3262,35	2697,50	3000-2850
γ C=O	1707,35	1944,23 e 1872,45	1607,60 e 1786,89	1725-1705
γ C=N	1619,15	1828,06	1511,54	1690-1640
γ C=N _{pyr}	1602,57	1678,97	1388,27	1690-1640
δ N-H	1579,96	1567,95	1296,47	1640-1550
δ C=C	1477,78	1466,65	1212,71	1600-1475
γ C-N	1455,14	1200,69	992,80	1450-1375
γ C-O	1411,94	1188,11	982,40	1350-1000

Nota-se uma alteração um significativa entre os valores de frequências teóricas em relação ao obtido experimentalmente. Imagina-se que isto pode ter ocorrido por duas razões: a diferença de absorção do vibracional no vácuo em relação ao retículo cristalino, já que há restrição de movimentação no retículo, e a ocorrência de absorções secundárias e simultâneas por diversas partes da molécula.

Os valores de frequência foram ajustados pelo fator de correção 1,05 – a média das correções para que os valores individuais de frequências teóricas fossem iguais às frequências experimentais. Esta alteração teve como objetivo a correção de superestimação dos valores que possam ter sido causadas pela ausência de forças de compressão do retículo cristalino.

Mesmo com o ajuste, as frequências mais baixas do espectro ainda demonstraram grande diferença em relação ao espectrograma experimental. Entretanto, sabe-se que as regiões próximas de 1000cm⁻¹, as chamadas de *fingerprint*, são as mais difíceis de se caracterizar com métodos teóricos e têm baixa confiabilidade.

4.8.3. Cálculo de RMN ^1H e ^{13}C Teórico

Para o cálculo de RMN também foi utilizado o método DFT e o funcional B3LYP, entretanto, o conjunto de bases empregado foi o 6-311+G(2d,p). Os cálculos foram feitos à partir da molécula otimizada no vácuo, porque embora a técnica experimental seja realizada em DMSO-d₆, no método teórico, a adição de solvente geralmente não afeta os deslocamentos químicos.

Os espectrogramas do RMN ^{13}C e RMN ^1H estão indicados nas Figuras 4.12 e 4.13 e tiveram como referência TMS B3LYP/6-311+G(2d,p) GIAO.²⁵

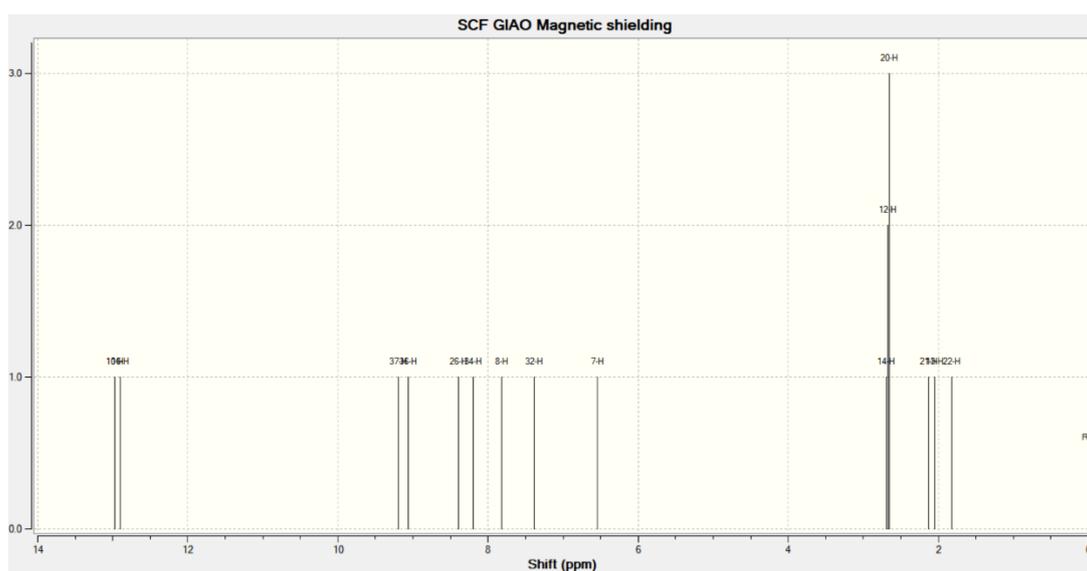


Figura 4.12. Espectrograma de RMN ^1H do ligante H_3darilh .

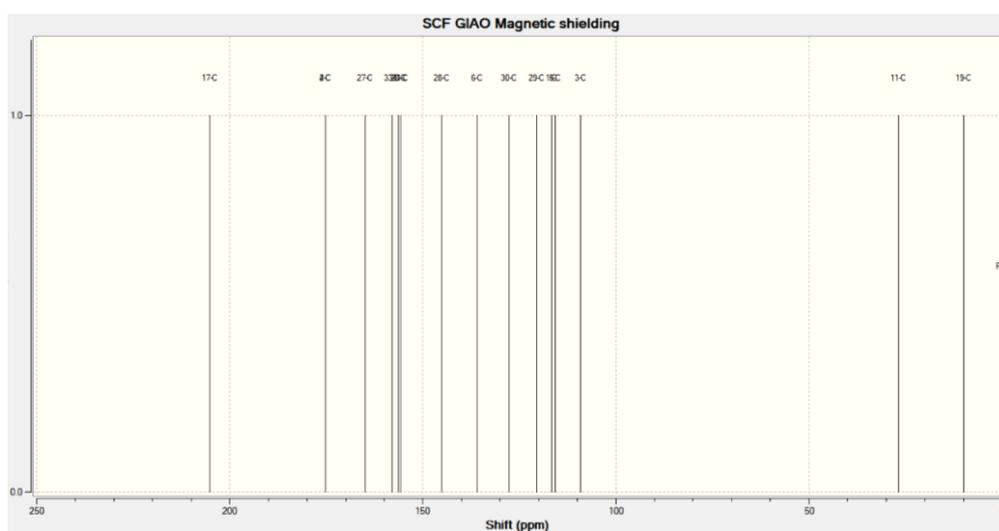


Figura 4.13 Espectrograma de RMN ^{13}C do ligante H_3darilh .

Tabela 4.10. Deslocamento químico teórico e experimental.

Átomos de ^1H	δ experimental (ppm)	δ teórico (ppm)	Átomos de ^{13}C	δ experimental (ppm)	δ teórico (ppm)
1, 2 e 3	2,62	2,6589	1	27,26	26,7532
4 e 6	5,70	12,8946 e 12,9705	2	202,71	205,148
5	6,35	6,5423	3	114,8	116,714
7	7,8	7,8188	4	164,31	157,974
8, 9 e 10	2,55	1,8238 2,0443 2,1244	5	103,29	109,026
11	8,75	9,0579	6	165,76	165,03
12 e 14	8,1	8,1958	7	112,53	115,663
13 e 15	8,3	8,3941	8	133,63	127,73
			9	168,83	175,161
			10	14,16	9,8734
			11	162,87	156,4
			12	139,34	136,011
			13 e 16	121,91	120,438
			14 e 15	159,00	155,806

Os dados teóricos do espectro de RMN são bastante condizentes com os esperados, tendo em comparação os experimentais, excetuando o valor no RMN ^1H relativo às hidroxilas. Hidroxilas de grupos fenólicos tem sinais na faixa 5,0-7,0 ppm e um valor nesta faixa foi atribuído no RMN experimental, entretanto, os valores apropriados no RMN teórico seriam quase em 13 ppm. Imagina-se que este erro pode ser justificado com a labilidade do hidrogênio do grupo.

Outra observação é que o fato de a análise teórica não fornecer multiplicidades também dificulta a atribuição dos sinais.

5. CONCLUSÕES E PRESPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos objetivos propostos neste Trabalho de Conclusão de Curso pode-se concluir que foi sintetizado e elucidado pela técnica de difração de raios X de monocristal um ligante inédito do tipo hidrazona.

O composto **H₃dar^{ih}** pôde ser efetivamente caracterizado pelas diversas técnicas experimentais e teóricas aplicadas.

A difração de raios X de monocristal forneceu informações importantes quanto às suas distâncias e ângulos de ligação e características do seu retículo cristalino. Pôde-se comprovar a existência de interações intermoleculares fortes, sendo uma, ligação de hidrogênio, e outra, π - π stacking.

As interações intermoleculares também foram analisadas através da construção da Superfície de Hirshfeld. Foi possível entender a contribuição quantitativa de cada interação intermolecular existente nos arranjos supramoleculares. Além disso, ela forneceu maior entendimento das relações de planaridade e curvatura da molécula de **H₃dar^{ih}**.

A espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível e no infravermelho indicaram, respectivamente, o perfil de transições eletrônicas e vibracional do pré-ligante, que será utilizado comparativamente com tais perfis de seus futuros complexos com metais de transição.

A Análise Elementar e a Ressonância Magnética Nuclear foram outras ferramentas utilizadas para ratificar a estrutura proposta e elucidada pela técnica de Difração de Raios X de Monocristal.

Os cálculos teóricos possibilitaram a observação do efeito do retículo cristalino em relação ao vácuo e ao solvente de síntese, à partir da comparação de valores teóricos com as análises experimentais.

Os cálculos de energia, embora não sejam muito indicativos de um ponto de vista absoluto, foram importantes para entendimento de estabilidade de diferentes conformações e efeitos da temperatura na distribuição probabilística das conformações no vácuo e no solvente de síntese.

Por todos esses aspectos, ressalta-se que o composto **H₃dar^{ih}** foi suficientemente caracterizado e estudado. Embora não tenha sido obtido até o presente momento um complexo com metais de transição, o novo composto servirá como agente complexante em pesquisas futuras para obtenção de novos compostos de coordenação e para testes biológicos visando possíveis aplicações farmacológicas.

6. REFERÊNCIAS

6. Referências

- [1] Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zite, S.W.; *Foye's Principals of Medicinal Chemistry*. 7 Edição. **2013**.
- [2] Crum-Brown, A; *Trans R Soc Edinb.* 25 (**1865**), 1968.
- [3] Huaizhi, Z.; Yuantao, N.; *Gold Bull* 34 (**2001**), 24.
- [4] Giachi, G.; Pallecchi, P.; Romualdi, A.; Ribechini, E.; Lucejko, J.J.; Colombini, M.P.; Lippi, M.M.; *PNAS*, 4 (**2012**), 1193.
- [5] Toma, H.E. *Química Bioinorgânica e Ambiental*. BLUCHER, **2015**.
- [6] Bruice, P.Y. *Química Orgânica*. PEARSON, **2006**.
- [7] da Silva, C.M.; da Silva, D.L.; Modolo, L.V.; Alves, R.B.; de Resende, M.A.; Martins, C.V.B.; de Fátima, A.; *Journal of Advanced Research*. 2 (**2011**), 1.
- [8] Hisaindee, S.; Al-Kaabi, L.; Ajeb, S.; Torkey, Y.; Iratni, R.; Sakeh, N.; Abu Quamar, S.F.; *J. of Chemistry*, 8 (**2015**), 828.
- [9] Abu-Dief, A.M.; Mohamed, I.M.A.; *Journal of Basic and Applied Sciences*. 4 (**2015**), 119.
- [10] Nair, M. S.; Johnson, D.A.J.; *J. of Saudi Chemical Society*. 20 (**2016**), 591.
- [11] Bringmann, G.; Dreyer, M.; Faber, J.H.; Dalsgaard, P.W.; Staerk, D.; Jaroszewski, J.W.; Ndagalasi, H.; Mbago, F.; Brun, R.; Christensen, SB.; *J. Nat. Prod.* 5 (**2004**), 743.
- [12] Hearn, M.J.; Cynamon, M.H.; *J Antimicrob Chemother*, 2 (**2004**), 185.
- [13] Buu-Hoi P.H., Xuong D., Nam H., Binon F., Royer R.; *J. Chem. Soc.* (**1953**), 1358.
- [14] Rollas, Sevim; Kuçukguzel, S. G.; *Molecules* 12 (**2007**), 1910.
- [15] Congiu, C.; Onnis, V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21 (**2013**), 6592.
- [16] Oliveira, K. N.; Costa, P.; Santin, J. R.; Mazzambani, L.; Bürger, C.; Mora, C.; Nunes, R. J.; Souza, M. M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (**2011**), 4295.
- [17]4 Macková, E.; Hrusková, K.; Bendová, P.; Vávrová, A.; Jansová, H.; Hasková, P.; Kovariková, P.; Vavrová, K.; Simunek, T.; *Chemico-Biological Interactions* 197 (**2012**), 69.
- [18] Crichton, R.R. *Biological inorganic chemistry: an introduction*. ELSEVIER. 2008.
- [19] Linder, M.C.; *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733 (**2012**), 83.
- [20] Govindaraju, M.; Shekar, H.S.; Sateesha, S.B.; Raju, P.V.; Rao, K.R.S.; Rao, K.S.J.; Rajamma, A.J.; *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 3 (**2013**), 354.
- [21] Sathyadevi, P.; Krishnamoorthy, P.; Butorac, R. R.; Cowley, A. H.; Bhuvanesh, N. S. P.; Dharmaraj, N. *Dalton Trans.* 40 (**2011**), 9690.
- [22] Cockcraft, J.K. Clickable Space Group P2₁/c 2018, Acesso em <<http://pd.chem.ucl.ac.uk/pdnn/symm3/sg14a1.htm>>. Acesso em 11 de Junho de 2019.

- [23] McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. *Acta Crystallogr. Sect. B* 2004, B60, 627–668.
- [24] Pavia, D.L. *Introdução à Espectroscopia*. CENGAGE. **2014**.
- [25] J. B. Foresman, J.B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M.J. *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 16098-104.
- [26] London, F.; *J. Phys. Radium*, **8** (1937) 397-409.