



**Maria Rosangela de Vasconcelos Mendes**

**Síntese, caracterização e estudo  
espectroscópico de novo ligante  
derivado do ácido barbitúrico e  
isoniazida e seus compostos de  
coordenação com os íons de metais de  
transição Zn(II) e Cu(II)**

**Dissertação de Mestrado**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey  
Coorientador: Prof. Otávio Versiane Cabral

Rio de Janeiro  
Julho de 2016



## **Maria Rosangela de Vasconcelos Mendes**

### **Síntese, caracterização e estudo espectroscópico de novo ligante derivado do ácido barbitúrico e isoniazida e seus compostos de coordenação com os íons de metais de transição Zn(II) e Cu(II)**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

**Prof. Nicolás Adrián Rey**

Orientador  
Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. Otávio Versiane Cabral**

Coorientador  
IFRJ-RJ

**Prof. Cláudio Alberto Téllez Soto**

UFF

**Prof<sup>a</sup>. Grisset Tomasa Faget Ondar**

IFRJ-RJ

**Prof. Jiang Kai**

Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. Anilton Coelho da Costa Júnior**

IFRJ-RJ

**Prof. Márcio da Silveira Carvalho**

Coordenador Setorial do Centro  
Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 27 de julho de 2016

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

## **Maria Rosangela de Vasconcelos Mendes**

Graduou-se em Química (licenciatura) no ano de 1990 pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e em Farmácia (bacharela) em 2012. Atuou na indústria química e farmacêutica nas áreas de Garantia da Qualidade e como professora de química analítica do IFRJ.

### Ficha Catalográfica

Mendes, Maria Rosangela de Vasconcelos

Síntese, caracterização e estudo espectroscópico de novo ligante derivado do ácido barbitúrico e isoniazida e seus compostos de coordenação com os íons de metais de transição Zn(II) e Cu(II) / Maria Rosangela de Vasconcelos Mendes; orientador: Nicolás Adrián Rey; coorientador: Otávio Versiane Cabral. – 2016.

191 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2016.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Ácido barbitúrico. 3. Isoniazida. 4. Complexos. 5. Síntese. 6. Caracterização. I. Rey, Nicolás Adrián. II. Cabral, Otávio Versiane. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. IV. Título.

CDD: 540

Dedico a Deus acima de tudo,  
meus pais, familiares e amigos.



## Agradecimentos

A toda a minha família, em especial a meus pais Geny e Erasmo, exemplos de vida em mim depositados e a Expedito, companheiro e amigo.

Ao meu orientador e professor Dr. Nicolás Adrián Rey pela sua confiança no meu trabalho, ensinamentos, amizade, paciência. Também agradeço pelas maravilhosas aulas de Química Inorgânica Avançada, quando tive a oportunidade de ser sua aluna.

Ao meu coorientador, professor Dr. Otávio Versiane Cabral, por disponibilizar seu laboratório, pelos conselhos e conhecimentos transmitidos.

À PUC-Rio, pela bolsa de isenção.

A todos os docentes do Departamento de Química da PUC-Rio pela contribuição na minha formação.

Agradeço aos amigos que fiz ao longo do curso, brasileiros, colombianos, cubanos, hondurenhos, italianos, foram muitos, verdadeiros irmãos e em especial a minha querida amiga Joseane Mendes.

Aos funcionários do Departamento de Química da PUC-Rio, Marlene, Carlos, Rodrigo e principalmente à Fátima Almeida, segunda mãe de todos os futuros mestres, pela ajuda durante todo esse tempo.

A toda a equipe do IFRJ, pelas boas conversas e por terem contribuído de alguma forma com o meu trabalho.

A biblioteca da PUC-Rio, pela qualidade e eficiência de seus processos.

E aos mestres da Comissão Examinadora pelas contribuições neste trabalho.

## Resumo

Mendes, Maria Rosangela de Vasconcelos; Rey, Nicolás Adrián. **Síntese, caracterização e estudo espectroscópico de novo ligante derivado do ácido barbitúrico e isoniazida e seus compostos de coordenação com os íons de metais de transição Zn(II) e Cu(II)**. Rio de Janeiro, 2016. 191p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

O presente trabalho trata da síntese, caracterização e estudo espectroscópico de novo ligante derivado da reação do ácido barbitúrico e isoniazida e seus respectivos complexos de zinco e cobre que foram todos igualmente estudados. Foi proposto um roteiro de síntese em meio aquoso utilizando metodologia gráfica para delinear as melhores condições de obtenção dos produtos. Um estudo espectroscópico completo dos reagentes foi realizado para ajudar na caracterização do ligante e dos complexos. A interpretação dos espectros de infravermelho e Raman foi acompanhada com os cálculos mecânico-quânticos utilizando o método DFT/B3LYP e o conjunto de base 3-21G acompanhado com os dados experimentais obtidos pela análise da segunda derivada do espectro. Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier, e Raman tendo como base a estrutura proposta de acordo com os dados de CHN, RMN e absorção atômica, apresentaram uma excelente concordância com os espectros experimentais. A baixa solubilidade do ácido barbitúrico e seus derivados em regiões de pH acima de 5 produz uma mistura de hidroxocomplexos que dificulta o estudo das regiões de baixa energia, onde os modos vibracionais metal-ligante ocorrem. A metodologia gráfica empregada permitiu a obtenção de produtos mais puros e cristalizados possibilitando a correta caracterização espectroscópica de todos os modos vibracionais.

## Palavras chaves

Ácido barbitúrico; isoniazida; complexos; síntese; caracterização.

## Abstract

Mendes, Maria Rosangela de Vasconcelos; Rey, Nicolás Adrián (Advisor). **Synthesis, characterization and spectroscopic study on a new ligand derived from barbituric acid and isoniazid and its coordination compounds with the transition metal ions Zn(II) and Cu(II)**. Rio de Janeiro, 2016. 191p. MSc. Dissertation - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The present study examined the synthesis, characterization, and spectroscopic study of new ligand derived from the reaction of barbituric acid and isoniazid. The ligand was used to synthesize complexes of zinc and copper and these complexes were analyzed. A synthesis plan was proposed in an aqueous medium using a graphical methodology, ensuring the best conditions to obtain the products. A complete spectroscopic study of reagents was implemented to aid in the characterization of both the ligand and the complexes. The interpretation of infrared spectra and Raman was complemented with a quantum-mechanical calculation method using DFT / B3LYP and a 3-21G basis. These calculations were compared with experimental data obtained by analyzing the second derivative of the spectrum. Based on the structure proposed according to the data of CHN, NMR, and the atomic absorption; the infrared spectra with a transformed Fourier and Raman were in line with the experimental spectra. Lastly, these conclusions lead us to better understand the complexities in spectroscopic characterization of compounds derived from barbituric acid and its coordination compounds. The low solubility of barbituric acid and its derivatives in pH regions above 5 creates a mixture of hydroxide complexes which complicate the study of low energy regions, where the metal-ligand vibrational modes occur. The graphical methodology used allowed us to obtain purer crystallized products, enabling the correct spectroscopic characterization of all vibrational modes.

## Keywords

Barbituric acid; isoniazid; complex; synthesis; characterization.

# Sumário

1	Introdução	18
2	Objetivos	20
2.1.	Objetivo geral	20
2.2.	Objetivos específicos	20
3	Embasamento teórico	21
3.1.	Ácido barbitúrico	21
3.1.1.	Estrutura e Nomenclatura	21
3.1.2.	Importância do ácido barbitúrico e seus derivados	23
3.1.3.	Anestésicos derivados do ácido barbitúrico	24
3.1.4.	Farmacocinética dos barbitúricos	28
3.1.5.	Propriedades físico-químicas do ácido barbitúrico	29
3.2.	Isoniazida	33
3.2.1.	Estrutura e Nomenclatura	33
3.2.2.	Importância da isoniazida	34
3.2.3.	Mecanismo de ação da isoniazida e sua toxicidade	36
3.2.4.	Propriedades físico-químicas da isoniazida	38
4	Experimental	43
4.1.	Reagentes	43
4.2.	Equipamentos, computadores e softwares	44
4.3.	Técnicas Analíticas	45
4.3.1.	Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$	45
4.3.2.	Espectroscopia na região do infravermelho – (FT- IR) e Raman	45
4.3.3.	Análise elementar (CHN)	46
4.3.4.	Espectrometria de absorção atômica (AA)	46
4.3.5.	Temperatura de fusão	46
4.3.6.	Cálculo computacional	46
4.4.	Estratégia sintética	48
4.4.1.	Síntese do ligante “L”	49

4.5. Estratégia Sintética dos complexos [Zn(L)] e [Cu(L)]	51
4.5.1. Síntese do complexo com zinco	54
4.5.2. Síntese do complexo com Cobre	55
5 Resultados e discussão	56
5.1. Energia de estabilização das 4 possibilidades propostas para o produto da reação do ácido barbitúrico com a isoniazida	56
5.2. Parâmetros geométricos do possível ligante (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	60
5.3. Termodinâmica dos processos de reação: Valores de Entalpia e Energia de Gibbs	64
5.4. Análise vibracional do ácido barbitúrico	66
5.4.1. Espectro vibracional do ácido barbitúrico	72
5.5. Análise vibracional da isoniazida	74
5.5.1. Espectro vibracional da Isoniazida	80
5.6. Análise vibracional do ligante (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	82
5.6.1. Espectro vibracional do ligante (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	90
5.7. Análise vibracional do complexo [Zn(L)] - (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	92
5.7.1. Otimização dos parâmetros geométricos do complexo [Zn(L)] - (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	92
5.7.2 Atribuição vibracional do complexo [Zn(L)] (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	101
5.7.3. Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (ONL) do complexo [Zn(L)] (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	109
5.8. Análise vibracional do complexo [Cu(L)] - (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	115
5.8.1. Otimização dos parâmetros geométricos do complexo [Cu(L)] - (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	115
5.8.2. Atribuição vibracional do complexo [Cu(L)] - (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	123
5.8.3. Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (ONL) do complexo [Cu(L)] (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	130
6 Análise Elementar	136
7 Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H	138
8 Conclusões	140
9 Referências bibliográficas	144
10 Anexos	154

## Lista de abreviatura

AIDS	= Síndrome da imunodeficiência adquirida
AZT	= Azidotimidina (ou Zidovudina)
BVDU	= (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (ou Brivudine)
DEP	= Distribuição da energia potencial
DNA	= Ácido desoxirribonucleico
GABA	= Ácido gama-aminobutírico
GABA <sub>A</sub>	= Receptor ionotrópico da GABA
HB	= Ácido barbitúrico
INH	= Isoniazida
IUPAC	= União Internacional de Química Pura e Aplicada
NBO	= Orbital de ligação natural
RNA	= Ácido ribonucleico
SNC	= Sistema nervoso central

## Lista de figuras

Figura 1 - Representação das estruturas: Uracil, 5-FU, AZT e BVDU	18
Figura 2 - Estrutura do ácido barbitúrico	21
Figura 3 - Representação da reação de formação do ácido barbitúrico. Adaptado de López-Muñoz <i>et al.</i> , (2005)	23
Figura 4 – Estruturas do Tiopental (a) e do Tioamilal (b)	25
Figura 5 - Representação do neurotransmissor GABA <sub>A</sub> . Adaptado de: Lamke & Williams (2008)	27
Figura 6 - Modelo do complexo macromolecular do receptor de GABA <sub>A</sub> - canal iônico de cloreto. Adaptado de: Katzung <i>et al.</i> , (2014)	28
Figura 7 - Equilíbrio ácido-base do ácido barbitúrico. Adaptado de: Bojarski <i>et al.</i> , (1987)	30
Figura 8 - Representação do 5,5-dissubstituídos barbitúricos	31
Figura 9 - Estrutura da Isoniazida	33
Figura 10 - Representação da reação de formação de isoniazidra. Adaptado de: Vrabetec & Modra, (2013)	33
Figura 11 - Preparação da fenilhidrazina por redução do sal de diazônio. Adaptado de: Organic syntheses, (1922)	34
Figura 12 - Síntese da isoniazida (INH). Adaptado de Vrabetec & Modra, (2013)	34
Figura 13 - Estrutura da nicotinamida	35
Figura 14 - Estrutura da iproniazida	36
Figura 15 - Possíveis mecanismos que fazem da INH um dos fármacos mais importante no tratamento da tuberculose. Adaptado de Bernardes- Génisson <i>et al.</i> , (2013)	37
Figura 16 - Gráfico de especiação do ácido barbitúrico (Log Ca x pH <sub>3</sub> O <sup>+</sup> )	48
Figura 17 - Gráfico de especiação da isoniazida (Log Ca x pH <sub>3</sub> O <sup>+</sup> )	49
Figura 18 - Obtenção dos cristais referente ao ligante “L”	50
Figura 19 - Formação do hidróxido de zinco(II) em solução aquosa	51
Figura 20 - Equilíbrio em meio aquoso – sobreposição dos gráficos (zinco)	52
Figura 21 - Formação do hidróxido de cobre(II) em solução aquosa	53
Figura 22 - Equilíbrio em meio aquoso – sobreposição dos gráficos (cobre)	54
Figura 23 - Ligante (a) complexo com zinco (b) e complexo com cobre (c)	55

Figura 24 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do ligante $C_{16}H_{14}N_8O_3$ (assimétrica): geometria com os átomos representados através de símbolos gerados pelo Gaussian	58
Figura 25 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do ligante $C_{16}H_{14}N_8O_3$ (assimétrica): geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian	59
Figura 26 - Espectro infravermelho experimental do ácido barbitúrico na região espectral compreendida entre 4000 e 400 $cm^{-1}$	67
Figura 27 - Espectro infravermelho experimental do ácido barbitúrico na região espectral compreendida entre 700 e 30 $cm^{-1}$	67
Figura 28 - Espectro Raman experimental do ácido barbitúrico no estado sólido	68
Figura 29 - Espectro infravermelho teórico do ácido barbitúrico	68
Figura 30 - Espectro Raman teórico do ácido barbitúrico	69
Figura 31 - Espectro infravermelho experimental da isoniazida na região espectral compreendida entre 4000 e 400 $cm^{-1}$	74
Figura 32 - Espectro infravermelho experimental da isoniazida na região espectral compreendida entre 700 e 30 $cm^{-1}$	75
Figura 33 - Espectro Raman experimental da isoniazida no estado sólido	75
Figura 34 - Espectro infravermelho teórico da isoniazida no estado sólido	76
Figura 35 - Espectro Raman teórico da isoniazida no estado sólido	76
Figura 36 - Espectro infravermelho experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) na região espectral compreendida entre 4000 e 400 $cm^{-1}$	82
Figura 37 - Espectro infravermelho experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) na região espectral compreendida entre 700 e 30 $cm^{-1}$	82
Figura 38 - Espectro Raman experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) no estado sólido	83
Figura 39 - Espectro infravermelho teórico do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ )	83
Figura 40 - Espectro Raman teórico do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ )	84
Figura 41 - Espectro infravermelho e sua segunda derivada no limite espectral entre 3600 – 3100 $cm^{-1}$	90
Figura 42 - DFT:B3LYP/3-21G - Geometria estrutural do complexo $[Zn(L)]$ : geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian	93
Figura 43 - DFT:B3LYP/3-21G - Geometria estrutural do complexo $[Zn(L)]$ : geometria com os átomos representados através de símbolos	



gerados pelo Gaussian	94
Figura 44 - Gráfico comparativo entre os números de onda calculados pelo procedimento DFT:B3LYP/3-21G e os valores experimentais do complexo [Zn(L)]	102
Figura 45 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 3800 – 2400 $\text{cm}^{-1}$	104
Figura 46 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 1775 – 1525 $\text{cm}^{-1}$	105
Figura 47 - Geometrias distorcidas de alguns modos normais do esqueleto estrutural apresentando os vetores de deslocamento para: (a) 528 $\text{cm}^{-1}$ (IV/Raman); (b) 502 $\text{cm}^{-1}$ (IV/Raman); (c) 366 $\text{cm}^{-1}$ (IV); (d) 292 $\text{cm}^{-1}$ (IV)	108
Figura 48 - Geometrias distorcidas de alguns modos normais de deformação angular do esqueleto estrutural apresentando os vetores de deslocamento para (a) 292 $\text{cm}^{-1}$ (IV) e (b) 196 $\text{cm}^{-1}$ (IV)	109
Figura 49 - Método HF/3-21G - Orbitais moleculares que participam do processo de transferência eletrônica com maior estabilidade no complexo [Zn(L)]	113
Figura 50 - Diagrama de energia para o complexo [Zn(L)] ilustrando os orbitais moleculares HOMO e LUMO determinado pelo método HF/3-21G	114
Figura 51 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO, utilizando o método HF/3-21G. O valor de contorno dos orbitais é de 0,03 a.u.	114
Figura 52 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do complexo [Cu(L)]: geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian	116
Figura 53 – DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do complexo [Cu(L)]: geometria com os átomos representados através de símbolos gerados pelo Gaussian	116
Figura 54 - Gráfico comparativo entre os números de onda calculados pelo procedimento DFT-B3LYP/3-21G e os valores experimentais do complexo [Cu(L)]	123
Figura 55 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 1800 – 1450 $\text{cm}^{-1}$	125
Figura 56 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda 466 $\text{cm}^{-1}$ no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento	128

Figura 57 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda $425\text{ cm}^{-1}$ no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento	129
Figura 58 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda $375\text{ cm}^{-1}$ no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento	129
Figura 59 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda $303\text{ cm}^{-1}$ no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento	129
Figura 60 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda $208\text{ cm}^{-1}$ no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento	130
Figura 61 - Orbitais moleculares doadores e receptores de elétrons alfa mais expressivos na quantidade de energia de estabilização do complexo [Cu(L)]	133
Figura 62 - Diagrama de energia para o complexo [Cu(L)] ilustrado os orbitais moleculares HOMO e LUMO para os elétrons $\alpha$ e $\beta$	134
Figura 63 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO do complexo [Cu(L)], utilizando o método DFT:B3LYP/3-21G. O valor de contorno dos orbitais é de 0,03 u.a.	135
Figura 64 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do Ligante "L" em DMSO- $d^6$	138
Figura 65 - Ligante – simetria $C_1$	141
Figura 66 – Complexo de Zinco – Geometria pseudotetraédrica para o esqueleto $\text{ZnO}_2\text{N}_2$	142
Figura 67 – Complexo de Cobre – Geometria piramidal quadrada para o esqueleto $\text{CuO}_2\text{N}_2$	142

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Drogas derivados do tiopental e do tiamilal em relação ao valor terapêutico	26
Tabela 2 - Valores de Log P e pK <sub>a</sub> para Tiopental e Metohexital	29
Tabela 3 - Constante de acidez de alguns barbituratos	30
Tabela 4 - Propriedades físico-químicas do ácido barbitúrico	
Adaptado de: <a href="http://www.drugbank.ca/">http://www.drugbank.ca/</a>	32
Tabela 5 - Formas de coordenação da INH na formação de um ligante e na coordenação com um íon metálico	40
Tabela 6 - Propriedades físico-químicas da isoniazida	42
Tabela 7 - Reagentes utilizados nos experimentos	43
Tabela 8 - Equipamentos utilizados nos experimentos	44
Tabela 9 - Valores de energia de estabilização	58
Tabela 10 - DFT-B3LYP/3-21G parâmetros geométricos calculados para o ligante C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	60
Tabela 11 - DFT - B3LYP/3 – Valores das cargas de Mulliken referente ao ligante “L” (C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	63
Tabela 12 - Comparação do comprimento das ligações fornecida pela literatura do composto piridina e os valores fornecidos pelo Gaussian para a terceira possibilidade da estrutura do ligante (B3LYP/3-21G)	63
Tabela 13 - Valores de entalpia (H) e da energia livre de Gibbs (G)	64
Tabela 14 - Valores de AH e AG para os três possíveis ligantes	65
Tabela 15 - Análise vibracional completa do ácido barbitúrico (número de ondas em cm <sup>-1</sup> )	69
Tabela 16 - Análise vibracional completa da isoniazida (número de ondas em cm <sup>-1</sup> )	77
Tabela 17 - Análise vibracional completa do ligante (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> ), (número de ondas em cm <sup>-1</sup> )	84
Tabela 18 - Parâmetros geométricos do esqueleto estrutural do complexo [Zn(L)] determinados pelo método DFT:B3LYP/3-21G com simetria C <sub>1</sub>	93
Tabela 19 - Análise vibracional completa do complexo [Zn(L)] (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> ) - (número de ondas em cm <sup>-1</sup> )	94
Tabela 20 - Interações doador-aceptor entre os orbitais do complexo [Zn(L)] e suas energias de estabilização (kcal mol <sup>-1</sup> ), utilizando o método	

HF/3-21-G	111
Tabela 21 - Parâmetros geométricos do esqueleto estrutural do complexo [Cu(L)] determinados pelo método DFT:B3LYP/3-21G com simetria C <sub>1</sub>	117
Tabela 22 - Análise vibracional do complexo [Cu(L)] (L = C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	117
Tabela 23 - Interações doador-aceptor entre os orbitais do complexo [Cu(L)] e suas energias de estabilização (kcal mol <sup>-1</sup> ), utilizando o método B3LYP/6-311G(d,p)	132
Tabela 24 - Dados da análise elementar	136
Tabela 25 - Ponto de Fusão	137
Tabela 26 - Deslocamentos químicos (δ) obtidos através de RMN <sup>1</sup> H do Ligante “L” a temperatura ambiente	138

## Lista de ilustrações

Ilustração 1 - Representação de obtenção do ligante “L”	49
Ilustração 2 - Representação das possíveis reações entre o HB e a INH	57
Ilustração 3 - Equilíbrio tautomérico entre a forma a cetónica e a forma enólica do ligante “L”	139

# 1 Introdução

A química dos compostos de coordenação resulta de grande importância para compreender o papel e o funcionamento dos ligantes nos sistemas biológicos, permitindo o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos potencializados pela presença de metais coordenados em posições específicas (Refat *et al.*, 2008).

Os compostos heterocíclicos com anéis pirimidínicos e seus derivados são substâncias que exibem atividades nos sistemas biológicos e apresentam propriedades terapêuticas importantes. Estes compostos estão presentes no organismo como ácidos nucleicos, vitaminas, coenzimas e antibióticos (Beck & Kottmair, 1976; Masouda *et al.*, 2008; Refat *et al.*, 2008).

Muitas substâncias contendo heterocíclicos são utilizadas no tratamento do câncer, o medicamento 5-fluorouacil (5-FU) é um antimetabólito que age no DNA das células cancerosas e é bastante utilizado em tratamentos dermatológicos (Tsunoda *et al.*, 1994; Pandolfo *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2014).

Antivirais como o AZT e o BVDU apresentam heterocíclicos em suas estruturas e são drogas importantíssimas e fundamentais na composição dos coquetéis utilizados para o controle da AIDS.

A uracila, uma das quatro bases nitrogenadas, presente no RNA, tem em comum com as drogas mencionadas, a presença do anel pirimidínico em suas estruturas. A semelhança entre essas estruturas pode ser observada na representação da Figura 1.

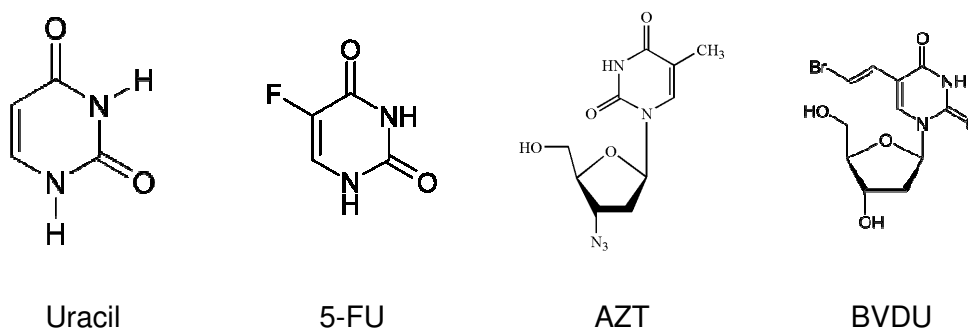


Figura 1 - Representação das estruturas: Uracil, 5-FU, AZT e BVDU

Existem diversas investigações sobre os compostos heterocíclicos que foram, no seu início, catalisadas pelas propriedades observadas em diversos compostos derivados do ácido barbitúrico (2,4,6-1H,3H,5H-pirimidintriona). O ácido barbitúrico descoberto por Adolf Von Baeyer em 1863, não apresenta atividade no sistema nervoso central, contudo, a presença de grupos alquil ou aril na posição do carbono 5, confere ao novo composto uma atividade hipnótica-sedante (Pratt *et al.*, 1936; Ashnagar *et al.*, 2007; Loscher & Rogawski, 2012).

A partir da síntese do primeiro derivado do ácido barbitúrico por Fisher e Mering, verificou-se o valor terapêutico do ácido 5,5-dietil barbitúrico (barbital) comercializado com o nome de Veronal e utilizado como agente hipnótico.

Esta síntese foi seguida por muitas outras, resultando em uma série de medicamentos com ação no sistema nervoso central. As pesquisas indicam que mais de 2500 barbituratos foram sintetizados e aproximadamente 55 novos medicamentos resultaram das sínteses promovidas por substituições no anel pirimidínico do ácido barbitúrico (López-Muñoz *et al.*, 2005; Löscher & Rogawski, 2012).

O grande esforço na procura contínua de novos ligantes que apresentam efeitos colaterais menos agressivos, justifica o interesse dos pesquisadores em resolver o problema destes compostos, a estreita margem de segurança entre a dosagem terapêutica e sua ação tóxica.

Nos últimos anos foram verificados vários complexos com pirimidina que apresentam importantes atividades biológicas, que variam, desde ações contra a malária até propriedades antitumorais, antivirais e antibacterianas, porém a química organometálica destes compostos é pouco explorada por grupos de pesquisas (Masouda *et al.*, 2008; Faidallah & Khan, 2012; Palmucci *et al.*, 2016).

## 2 Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo a síntese de um novo ligante tendo como ponto de partida duas substâncias: ácido barbitúrico (BA) e a isoniazida (INH). Ambas as substâncias de valor inestimável, a INH, pilar fundamental na quimioterapia da tuberculose; BA, embrião dos principais barbituratos, com ampla variedade de atividades biológicas. A partir do novo ligante, dois complexos com metais da primeira série de transição também serão preparados e analisados.

### 2.2. Objetivos específicos

- Síntese e caracterização do novo ligante através da reação entre o ácido barbitúrico e a isoniazida.
- Síntese e caracterização dos complexos de coordenação do novo ligante com os metais da primeira série de transição cobre(Cu) e zinco(Zn).



### 3 Embasamento teórico

#### 3.1.

#### Ácido barbitúrico

##### 3.1.1.

##### Estrutura e Nomenclatura

O ácido barbitúrico (Figura 2) também é conhecido como malonilureia ou hidropirimidina, uma referência à reação de síntese com ureia e ácido malônico. Na nomenclatura IUPAC é reportado como 2,4,6-1H,3H,5H-pirimidintriona, de fórmula molecular igual a  $C_4H_4N_2O_3$  e massa molecular  $128,09 \text{ g mol}^{-1}$ .

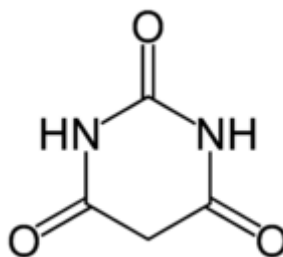


Figura 2 - Estrutura do ácido barbitúrico

Existem diversos trabalhos que tentam explicar o nome peculiar deste composto. Há versões que justificam a escolha deste nome pelo fato da descoberta ter ocorrido no dia de Santa Bárbara enquanto Baeyer realizava um experimento com ácido úrico. A junção dos nomes (Bárbara + ácido úrico), teria resultado em “barbitúrico” e, como se tratava de uma substância ácida, foi batizado como ácido barbitúrico (Kendall, 1946).

Outra versão bastante discutida é a de que o nome foi uma homenagem de Adolf Von Baeyer a uma bela jovem, pela qual ele se encontrava encantado, cujo nome era Bárbara (Kauffman, 1980).

Discussões acaloradas ocorreram entre pesquisadores intrigados com o nome diferente “ácido barbitúrico” que não correlaciona fatos estruturais da molécula em si e, nem possuía significado que pudesse ser relacionado às propriedades esperadas (Carter, 1951).

O grande interesse sobre o ácido barbitúrico produziu uma vasta literatura sobre este composto sendo empregados com frequência, diversos nomes para este ácido:

- 2,4,6(1H,3H,5H)-Pyrimidinetrione;
- 2,4,6-Trioxohexahydropyrimidine;
- 2,4,6-Trihydroxypyrimidine;
- 2,4,6-Trioxypyrimidine;
- 2,4,6-Pyrimidinetriol;
- 2,4,6-Pyrimidinetrione;
- Pyrimidinetriol;
- 2,4,6-Trihydroxy-1,3-diazine;
- N,N'-Malonylurea;
- Malonylurea;
- 6-Hydroxyuracil;
- 6-Hydroxy-Hydrouracil;
- N,N'-(1,3-dioxo-1,3-propanediyl)ureia.

(Adaptado de: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/barbituric\\_acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/barbituric_acid))

### 3.1.2.

#### Importância do ácido barbitúrico e seus derivados

O ácido barbitúrico foi descoberto em dezembro de 1864, pelo químico alemão Adolf Von Baeyer, seguindo um procedimento reacional de condensação envolvendo ureia e o ácido malônico, conforme representado na Figura 3.

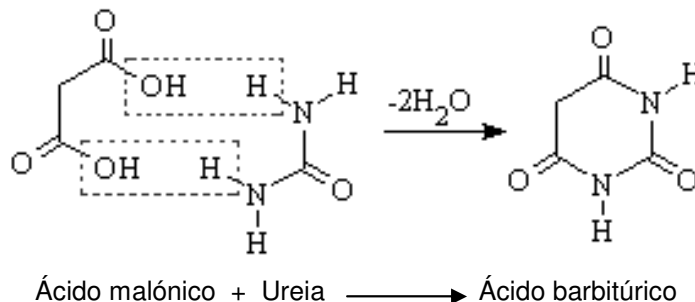


Figura 3 - Representação da reação de formação do ácido barbitúrico. Adaptado de López-Muñoz *et al.*, (2005)

As intensas investigações sobre a história da criação, o nome e as circunstâncias em que rodeavam as pesquisas traduzem a importâncias que os derivados deste composto alcançaram na medicina.

As observações tanto dos efeitos benéficos, como dos problemas das reações colaterais, permitiram que a indústria farmacêutica desvendasse uma série de mecanismos e propriedades químicas de outras substâncias, para que fossem utilizadas no tratamento das mais variadas desordens psiquiátricas envolvendo alterações no sistema nervoso central.

O ácido barbitúrico não possui atividade farmacológica, mas a descoberta que seus derivados apresentam a capacidade de provocar alterações no sistema nervoso central impulsiona os estudos sobre a síntese e as propriedades de seus derivados (Morgan *et al.*, 2002; López-Muñoz *et al.*, 2005; Reddy *et al.*, 2007; Yan *et al.*, 2009; Laxmi *et al.*, 2011; Sweidan *et al.*, 2012). Novos derivados são descobertos sendo empregados como:

- Sedativos;
- Hipnóticos;
- Anticonvulsivos;

- Anestésicos;
- Antiansiolíticos;
- Diversas desordens psiquiátricas como a epilepsia.

De modo geral os compostos derivados do ácido barbitúrico são chamados de “barbitúricos”, uma expressão que ficou muito conhecida para designar drogas sintéticas, contudo, o termo barbitúrico é empregado para designar o grupo de substâncias derivadas do ácido barbitúrico (López-Muñoz *et al.*, 2005).

Muitos destes derivados do ácido barbitúrico produzem efeitos colaterais graves, sendo comercializados como medicamentos controlados devido ao fato que podem causar dependência e levar à morte por overdose decorrente da pequena margem terapêutica desta substância. Como exemplos destes medicamentos, podemos citar:

- Amobarbital (Amital sódico)
- Barbital (Veronal)
- Butobarbital (Butisol)
- Fenobarbital (Gadernal, Luminal)
- Hexobarbital (Evipal)
- Mefobarbital (Mebaral)
- Pentobarbital (Nembutal)
- Secobarbital (Seconal)
- Tiamilal (Surital)
- Tiopental (Delvinal)

(Adaptado de: <http://www2.unifesp.br/dpsicobio/drogas/barbi.htm>)

### 3.1.3.

#### **Anestésicos derivados do ácido barbitúrico**

Os anestésicos representam um capítulo à parte no mundo dos barbitúricos. A história do desenvolvimento da medicina moderna é

acompanhada pela evolução dos anestésicos, desde o extenso uso dos opiáceos naturais passando pelos barbitúricos, até a descoberta do propofol e dos benzodiazepínicos (Lundy, 1936; López-Muñoz *et al.*, 2005).

A anestesia venosa moderna teve seu início com a introdução na prática clínica de um composto chamado tiopental (Figura 4a), descrito em 1934, e bastante utilizado durante a segunda guerra mundial. Foram necessários vários acidentes com efeitos colaterais desagradáveis para que houvesse conhecimento e domínio sobre esta droga que passou a ser utilizada como agente de indução e/ou manutenção associado a outras drogas anestésicas (Pratt *et al.*, 1936; Novak & Kovak, 2010).

Mesmo com o conhecimento de diversos problemas, a falta de outra droga com atividade anestésica, fez com que a utilização do tiopental fosse mantida por quase 20 anos (López-Muñoz *et al.*, 2005).

Em 1952 é descoberto o tiamilal (Figura 4b), um importante anestésico venoso. O estudo das propriedades observadas do tiamilal e a administração conjunta do tiopental direcionaram as pesquisas para a criação de uma série de outras drogas anestésicas importantes (Brunton L. L. *et al.*, 2012).

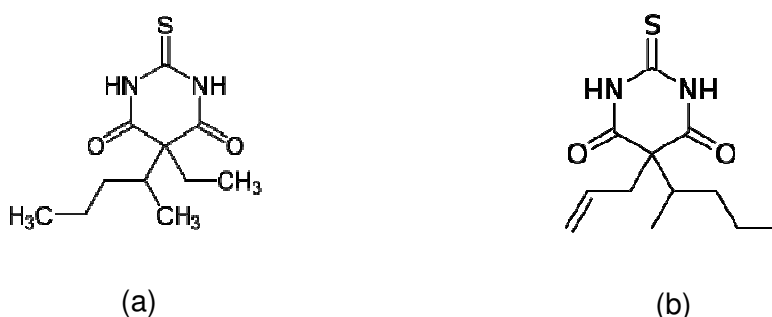


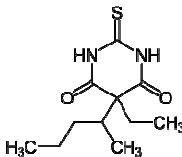
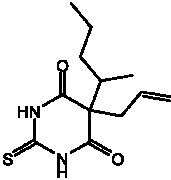
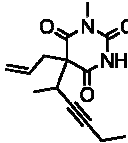
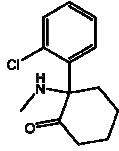
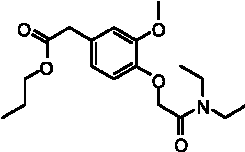
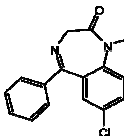
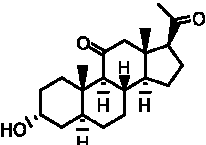
Figura 4 – Estruturas do Tiopental (a) e do Tioamilal (b)

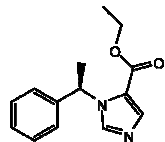
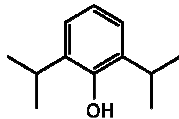
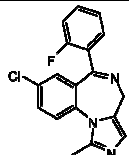
Os aspectos mais sensíveis observados no uso destas drogas como anestésicos venosos estão relacionados à melhoria do despertar do paciente, a recuperação lenta e a depressão cardiorrespiratória (López-Muñoz *et al.*, 2005).

Existia um consenso entre os pesquisadores, que até a descoberta de uma substância “ideal”, o melhor resultado seria obtido com uma combinação de drogas, potencializando as propriedades sedativas e minimizando os efeitos indesejáveis. Neste contexto, surge uma grande variedade de novas

substâncias derivadas do tiopental e do tiamilal. Na Tabela 1 é apresentada a relação de algumas substâncias que marcaram sua existência na história como hipnóticos, sedativos ou antiepiléticos (López-Muñoz *et al.*, 2005).

Tabela 1 - Drogas derivados do tiopental e do tiamilal em relação ao valor terapêutico

Ano	Droga	Propriedades	Estrutura
1934	Tiopental	Hipnótico / anestésico	
1952	Tiamilal	Sedativo/hipnótico anticonvulsivo	
1956	Metohexital (Brivital)	Anestésico	
1962	Cetamina	Sedativo / hipnótico	
1962	Propanidid	Sedativo / hipnótico	
1963	Diazepam	Sedativa / anestésico	
1971	Alfatesin	Anestésico	

1973	Etomidato	Anestésico	
1977	Propofol	Anestésico Ultracurta duração	
1978	Midazolam	Sedativa / anestésico	

Adaptado de: Baum (1987)

A maioria destes anestésicos endovenosos não opiáceos, atuam sobre o principal neurotransmissor do sistema nervoso central, o ácido gama-aminobutírico (GABA), ilustrado na Figura 5.

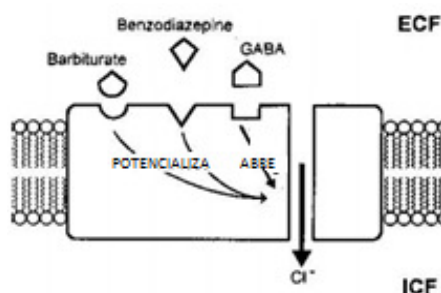


Figura 5 - Representação do neurotransmissor GABA<sub>A</sub>. Adaptado de: Lamke & Williams (2008)

Diversas drogas que possuem atividade sedantes e hipnóticas interagem com diferentes cadeias do complexo receptor GABA<sub>A</sub> que é constituído por cinco subunidades de glicoproteínas (Katzung *et al.*, 2014).

Desde o uso dos primeiros medicamentos anestésicos, as pesquisas têm avançado no entendimento dos detalhes das interações das diversas substâncias em provocar o efeito sedativo.

Diversos estudos mostram como os benzodiazepínicos ligam-se ao seu receptor no complexo GABA<sub>A</sub> aumentando o acoplamento entre o receptor e o canal iônico de cloro (Löscher & Rogawski, 2012).

Por sua parte os compostos barbitúricos e o propofol atuam de maneira semelhante, diminuindo a taxa de dissociação do GABA<sub>A</sub> do seu respectivo

receptor, isto provoca o aumento da duração da abertura GABA<sub>A</sub> ativada do canal iônico de cloro, como se mostra na Figura 6 (Katzung *et al.*, 2014).

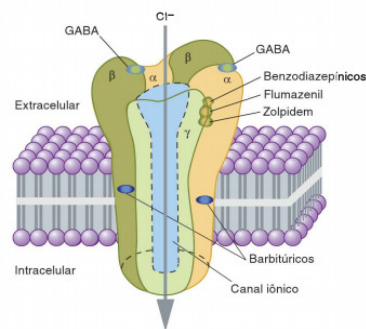


Figura 6 - Modelo do complexo macromolecular do receptor de GABA<sub>A</sub> - canal iônico de cloro. Adaptado de: Katzung *et al.*, (2014)

### 3.1.4.

#### Farmacocinética dos barbitúricos

O estudo da droga no organismo após a sua administração está relacionado intrinsecamente com as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e excreção, o caminho do fármaco pelos diversos sítios orgânicos. Os barbituratos exercem efeitos clínicos semelhantes, porém, as diferenças sutis em seus perfis farmacocinéticos resultam em variações de usos terapêuticos (Lemke & William, 2008).

Ho & Harris, (1981) e Vida, (1977), relatam em seus trabalhos as diferenças sutis entre estruturas e reatividade que fazem desta classe, poderosos agentes hipnóticos, anticonvulsivos, antiepilépticos e anestésicos.

Os barbitúricos são compostos preparados, como sais de sódio solúvel em água ou soro fisiológico.

O tiopental e o metohexital (Brietal) são os barbitúricos mais comumente usados na indução anestesia clínica, devido à alta lipossolubilidade (Log P) e ao valor da constante de dissociação ( $pK_a$ ) ligeiramente alcalino, que aumenta a quantidade da forma protonada em  $pH_3O^+$  fisiológico (Tabela 2). Desta forma, o tempo de equilíbrio entre o cérebro e a concentração plasmática é rápido e seus efeitos manifestados (Golan *et al.*, 2009).



Tabela 2 - Valores de Log P e pK<sub>a</sub> para Tiopental e Metohexital

	Tiopental	Metohexital
Log P	2,9	2.3
pK <sub>a</sub>	7,55	8,73

Adaptado de: <http://www.drugbank.ca/>

A rápida recuperação da consciência após injeção única de tiopental reflete a redistribuição da droga do cérebro para outros tecidos do organismo. Entretanto, a meia-vida sensível ao contexto do tiopental é longa.

Apresenta 83% de ligação proteica, meia-vida de eliminação de 11 horas e, após dose única de 3 a 5 mg/kg, tem duração de ação de 5 a 10 minutos. O tiopental é metabolizado no fígado e seus metabólitos são inativos (Katzung *et al.*, 2014).

São fármacos vasoconstritores cerebrais potentes, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral em função da dose, levando a: sedação leve, alívio da tensão e ansiedade, sono, anestesia, morte. Ainda assim, o tiopental é o agente mais utilizado mundialmente para indução anestésica, principalmente em neuroanestesia (Katzung *et al.*, 2014).

Quanto à neuroproteção, estudos em animais demonstram que os barbitúricos são moderadamente efetivos em lesões cerebrais isquêmicas focais, com pouco efeito nas isquemias globais.

### 3.1.5.

#### Propriedades físico-químicas do ácido barbitúrico

Quando o ácido barbitúrico está em solução aquosa, verifica-se a existência de um equilíbrio entre as formas hidroxiladas com suas bases conjugadas mono e dianiónicas como são ilustrados na Figura 7.

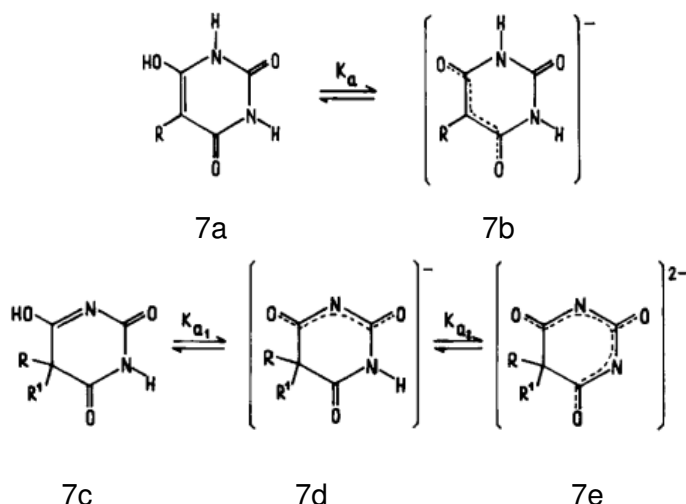


Figura 7 - Equilíbrio ácido-base do ácido barbitúrico. Adaptado de: Bojarski *et al.*, (1987)

Este equilíbrio ácido-base é fortemente dependente da posição e da natureza do substituinte. Na Tabela 3, encontram-se os valores das constantes de acidez de alguns barbituratos (Bojarski *et al.*, 1987, Zuccarello *et al.*, 2003, Chandra *et al.*, 2009).

A constante de dissociação ácida ( $pK_a$ ) do ácido barbitúrico não substituído é de 4,10, um valor relativamente baixo quando comparado com outras formas substituídas como o 5,5-dissubstituídos, cujo  $pK_{a1}$  varia em média de 7,41 e 8,7 (Lemke & Williams, 2008).

Tabela 3 - Constante de acidez de alguns barbituratos

Barbituratos	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$
5-cloro	0,00	-
5-bromo	0,26	-
5-fenil	2,54	-
não substituído	4,10	12,60
1-metil	4,35	12,90
5-etil-5-fenil	7,41	12,14
5,5-dialquil	7,8 – 8,5	12,4 – 12,8
1-metil-5,5-disubstituído	7,9 – 8,8	-
5,5-Alquilenos	8,7 – 8,9	-

Adaptado de: Bojarski *et al.*, (1987)

As formas não substituídas, a 1-substituída, a 1,3-substituída e a 1,5-substituída, são fortemente ácidas, exibindo em alguns casos comportamento de ácidos fortes ( $pK_a = 0$ ).

Este comportamento de ácido forte é observado em relação à completa dissociação do hidrogênio na posição do carbono de número 5 do anel (Figura 8), que ocorre com facilidade. Os sais de ácido barbitúricos se formam facilmente por tratamento com bases fortes (Lemke & Williams, 2008).

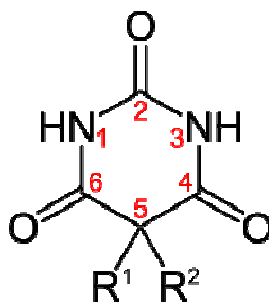


Figura 8 - Representação do 5,5-dissubstituídos barbitúricos

Os sais dos ácidos barbitúricos 5,5-dissubstituídos, os ácidos 5,5-dissubstituídos tiobarbitúricos, e 1,5,5-trissubstituídos ácidos barbitúricos são ácidos fracos, visto que estes compostos estão predominantemente na forma trioxo (Bojarski *et al.*, 1987; Delchev, 2004).

A acidez é afetada de forma sensível pelo efeito de ressonância e também pelos efeitos indutivos dos substituintes, que de acordo com a estrutura, será observado a relevância de um ou outro efeito em maior escala na liberação do próton em solução aquosa (Bojarski *et al.*, 1987).

As espécies 7b e 7d são cerca de  $10^4$  -  $10^8$  vezes menos ácidas que seus ácidos conjugados neutros. Segundo Bojarski *et al.*, (1987) é mais difícil de explicar a influência dos efeitos eletrônicos e dos substituintes na segunda etapa de ionização destas espécies. A força ácida é praticamente independente da longitude da cadeia dos grupos alquila unidos ao átomo de carbono C-5 do anel. Por exemplo, verifica-se um valor de  $\Delta pK_{a1} = 0,07$  para os ácidos 5-etil-5-n-pentil e 5,5-dietil barbitúricos. A introdução de um grupo metil na posição  $\alpha$  na cadeia de um alquilo unido ao carbono C5 do anel, faz com que ocorra um aumento de  $pK_{a1}$  em aproximadamente 0,2 unidades, enquanto a introdução de um grupo metil, nos átomos de carbono ( $\beta$ ) ou ( $\gamma$ ) apenas modifica ligeiramente o valor, isto é, sem efeito significativo (Bojarski *et al.*, 1987).

Por outro lado, tem-se verificado que um aumento da força iônica do solvente provoca uma diminuição do valor de  $pK_{a1}$  e também uma maior solvatação dos barbitúricos 5,5-dissubstituídos (Krahl, 1940). Este efeito possui

uma grande importância no desenvolvimento de novos compostos derivados do ácido barbitúricos, pois, afeta diretamente a variável solubilidade, influenciando a absorção e metabolização dos compostos (Beale & Block, 2011). Na Tabela 4, encontra-se um resumo das propriedades físico-químicas do ácido barbitúrico.

Tabela 4 - Propriedades físico-químicas do ácido barbitúrico

Forma molecular	$C_4H_4N_2O_3$
Massa molar	128,09 g mol <sup>-1</sup>
CAS	67-52-7
Aparência	Cristais brancos
pKa	4,02 (25 °C)
LogP	- 1,5
Ponto de fusão	250 - 252 °C (com decomposição)
Ponto de ebulição	260 °C
Solubilidade em água	11,45 g L <sup>-1</sup> (20 °C)

Adaptado de: <http://www.drugbank.ca/>

## 3.2.

### Isoniazida

#### 3.2.1.

#### Estrutura e Nomenclatura

A isoniazida, como se observa na (Figura 9), é uma pró-fármaco heterocíclico sintética, também conhecida como hidrazina do ácido isonicotínico, ou INH (isonicotinylhydrazide), apresenta forma molecular igual a  $C_6H_7N_3O$  e massa molecular  $137,14 \text{ g mol}^{-1}$ , reportada na IUPAC como piridina-4-carbohidrazina (Isoniazid, 2008).

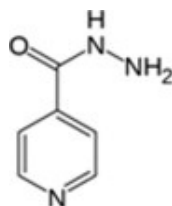


Figura 9 - Estrutura da Isoniazida

Considerado um medicamento de primeira linha, e o fármaco mais ativo no tratamento e prevenção da tuberculose. Os derivados deste heterocíclico exibe uma ampla gama de atividades biológicas (Cardoso *et al.*, 2009; Mitu *et al.*, 2010; Nogueira *et al.*, 2016).

Diversos estudos demonstram que o principal método para sintetizar isoniazida em laboratório é através da reação do éster do ácido isonicotínico e hidrazina (Figura 10), devido à temperatura baixa da reação e a facilidade de purificação (Sharma *et al.*, 2012; Vrabetec & Modra, 2013).

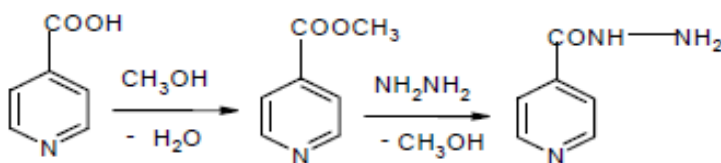


Figura 10 - Representação da reação de formação de isoniazida. Adaptado de: Vrabetec & Modra, (2013)

### 3.2.2.

#### Importância da isoniazida

A isoniazida (INH) têm suas origens nos trabalhos realizados na década de 1870, com a descoberta dos derivados orgânicos da hidrazina, pelo químico alemão, Hermann Fischer (1852–1919).

Considerado pai da química orgânica, Fischer, descobriu acidentalmente a fenilhidrazina em 1874, enquanto trabalhava no laboratório de Adolf von Baeyer em Estrasburgo (Vrabete & Modra, 2013).

A fenilhidrazina foi o primeiro derivado de hidrazina caracterizado e preparado (Figura 11) por redução do correspondente sal de diazônio, utilizando sais de sulfito (Ragnarsson, 2001; Beale & Block, 2011, López-Muñoz, 2009).

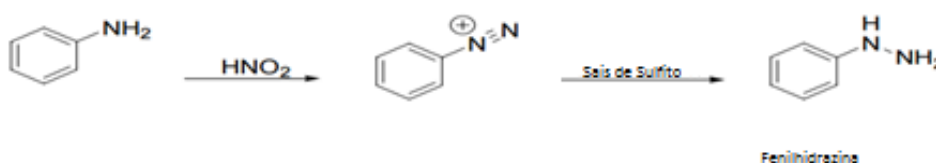


Figura 11 - Preparação da fenilhidrazina por redução do sal de diazônio. Adaptado de: Organic syntheses, (1922)

A partir do acetado de isonicotinato e hidrazina, Hans Meyer e Josef Malley, da Universidade alemã Charles-Ferdinand (Praga), sintetizam em 1912, pela primeira vez, como parte de seu trabalho de tese de doutorado, a hidrazina do ácido isonicotínico (isoniazida), Figura 12.

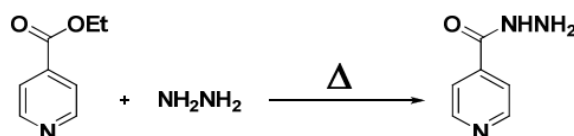


Figura 12 - Síntese da isoniazida (INH). Adaptado de Vrabete & Modra, (2013)

No entanto, só depois de passados 40 anos, na década de 1950, a comunidade científica reconhece a poderosa atividade antitubercular deste derivado de hidrazina, e começa a estudar sua estrutura (Singh & Mitchison, 1954).

Diversos fatores determinam esta descoberta, por um lado, o elevado estoque de hidrazina, que como um bom propelente, na época utilizada como combustível para foguetes V2 pelos alemães, no final da Segunda Guerra Mundial, e a posterior distribuição da mesma, entre as indústrias químicas e farmacêuticas (Schmidt, 1987).

O baixo custo da isoniazida, aliado a este alto estoque, permitiu seu uso como um composto intermediário nas sínteses de tiossemicarbazonas, uma vez que, diversos pesquisadores já haviam demonstrado a eficácia tuberculostática das tiossemicarbazonas (López-Muñoz, 2009).

Esta linha de pesquisa começa a partir do conhecimento dos efeitos tuberculostáticos da nicotinamida (Figura 13), que pertence ao grupo da vitamina B. A ideia era combinar um derivado de piridina aos grupos com tiossemicarbazona (López-Muñoz, 2009).

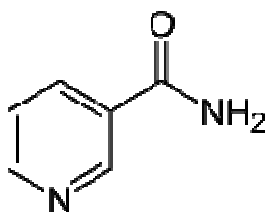


Figura 13 - Estrutura da nicotinamida

Três grupos de pesquisa, envolvendo as indústrias farmacêuticas Roche e Squibb (USA) e Bayer (Alemanha), começam a trabalhar de forma independente, sintetizando vários compostos derivados da hidrazina do ácido isonicotínico e que foram testados em ratinhos previamente infectados com o *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, para grande surpresa, verificou-se, na própria hidrazina do ácido isonicotínico, um ativo mais potente do que os produtos finais das reações (López-Muñoz, 2009).

Os ensaios clínicos foram imediatamente conduzidos em hospitais no estado de Nova York, onde sua eficácia foi demonstrada, ficando conhecida pelo nome de isoniazida (López-Muñoz, 2009).

Em 1952, foram sintetizados diversos derivados da isoniazida, entre eles, 1-isonicotinilo-2-isopropil conhecido como iproniazida (Figura 14). A introdução

do grupo isopropílico ao nitrogênio básico da isoniazida objetivava a concepção de um fármaco mais hidrofóbico, com melhor poder de penetração no organismo das *Mycobacterium tuberculosis*.

A nova substância foi introduzida na prática clínica como um efetivo agente antituberculoso, porém, como efeito, a estimulação no SNC foi observada e a droga foi descartada. Este foi o marco para os primeiros estudos das drogas antidepressivas. (López-Muñoz, 2009; Garg, 2011).

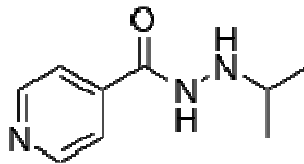


Figura 14 - Estrutura da isoniazida

### 3.2.3.

#### Mecanismo de ação da isoniazida e sua toxicidade

A ação específica inibitória da INH contra a *Mycobacterium tuberculosis* tem levado a numerosos estudos sobre os possíveis mecanismos de ação (Hanson *et al.*, 1981; Vilchère & Jacobs, 2007; Bernardes-Génisson *et al.*, 2013).

O mecanismo farmacológico da INH mais razoavelmente comprovado, traduz-se na inibição da enzima InhA, que é necessária na síntese de ácidos micólicos, longas cadeias de ácido graxo, que fazem parte da constituição da parede celular bacteriana.

Bernardes-Génisson *et al.*, (2013) em seu trabalho, fez uma análise dos diversos mecanismos propostos até então, que justificassem a especificidade e a alta potência da INH contra a *Mycobacterium tuberculosis*, e estabelecem ainda o consenso pautado na inibição da InhA.

Isoniazida, um pró-fármaco (bioprecursor), necessita sofrer ativação metabólica pela KatG, catalase-peroxidase da micobactéria, que permite a formação de um intermediário altamente reativo, formando o aduto INH-NAD que vai exercer um efeito letal ao formar ligações covalentes com proteínas transportadora da micobactéria, bloqueando a síntese do ácido micólico, (Katzung, 2014; Lenke & Williams, 2008), porém, ressalta ainda a complexidade dos possíveis mecanismos versus a simplicidade da INH, evidenciando a



importância do aprofundamento dos estudos nesta área no intuito de obter esclarecimentos das vias de acesso e alvos, que faz com que, após mais de 60 anos do reconhecimento de sua importância, a INH ainda continue a ser o principal fármaco no combate a microbactéria *Mycobacterium tuberculosis*, agente de uma das doenças mais antigas da humanidade, a tuberculose.

Na Figura 15, se observa uma representação dos possíveis mecanismos de ação da molécula INH, sendo ressaltado a via de inibição da InhA.

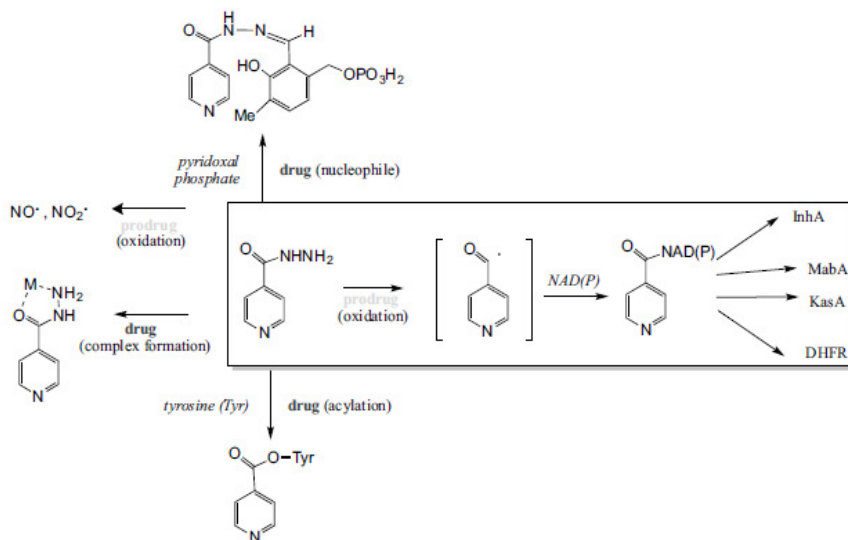


Figura 15 - Possíveis mecanismos que fazem da INH um dos fármacos mais importante no tratamento da tuberculose. Adaptado de Bernardes-Génisson *et al.*, (2013)

A toxicidade relacionada ao uso da INH, pode se manifestar através de duas vias: direta (caracterizada por hipersensibilidade, cujos principais sintomas são manifestações cutâneas variadas, febre, intolerância gastrointestinais, hepatite) ou indireta (neurite periférica por depleção de piridoxina – vitamina B6).

Muitos dos efeitos colaterais induzidos pela INH são considerados idiossincráticos. O efeito colateral da interação com o SN, neurite periférica, se assemelha a condição causada por deficiência de piridoxina (a INH age como antimetabólico da piridoxina), enzima responsável por importantes processos metabólicos das proteínas, porém, essa condição é facilmente revertida com a administração de vitamina B6 concomitante com a INH (Lenke & Willians, 2008).

Uma vez que piridoxina também está presente na síntese do GABA, a sua depleção acarreta à diminuição de GABA, levando a um estado de excitação

generalizada ao nível do SNC o que causa agitações, desorientação e convulsões (Lenke & Willians, 2008; Verma *et al.*, 2013).

O sistema citocromo P450 (via metabóloca predominante para o metabolismo da INH), constitui para a toxicidade de isoniazida ao converte o seu metabólito acetilhidrazina em intermediários tóxicos (hidrazina e ácido isonicotínico) que se ligam aos hepatócitos e induzem necrose (Lenke & Willians, 2008).

Assim mesmo, é fundamental ressaltar a alta eficácia, a fácil administração, a baixa dose (5mg/Kg peso corporal), boa tolerância e baixo custo, que faz da isoniazida (INH) um medicamento de primeira linha no tratamento da tuberculose (Lenke & Willians, 2008).

#### 3.2.4.

#### Propriedades físico-químicas da isoniazida

A isoniazida apresenta boa solubilidade em água, moderadamente solúvel em álcool e praticamente insolúvel em solventes orgânicos. Como propriedades organolépticas, apresenta-se na forma de pó ou cristais brancos, inodoro, e sabor inicialmente adocicado alterando, posteriormente a amargo (Isoniazid, 2008).

Possui uma boa estabilidade a temperatura ambiente, mas é recomendável a estocagem sob-refrigeração, a temperaturas entre 2 °C e 8 °C, em frasco hermeticamente fechado e protegido da luz, pois, apresenta sensibilidade a luz e ao ar (Scior & Garcés-Eisele, 2006). Em solução aquosa, é propensa a hidrólise, mais rápida após o aquecimento em soluções alcalinas do que em meio ácido a frio. A ligação amida é clivada para produzir hidrazina e ácido isonicotínico (Scior & Garcés-Eisele, 2006; Isoniazid, 2008).

A isoniazida é uma substância combustível e incompatível com fortes agentes oxidantes como, por exemplo, hipocloritos, sais férricos, cloral, aldeídos e iodo. Em algumas circunstâncias possui características anfipróticas, podendo reagir como uma base fraca ou um ácido fraco (Scior & Garcés-Eisele, 2006). Pode reagir com açúcares e cetonas, enfatizando as reações de condensação com aldeídos e cetonas para dar origem às iminas, conhecidas como bases de Schiff ou azometinas. De acordo com a definição da IUPAC, as bases de Schiff, são compostos orgânicos, que apresentam pelo menos um grupo ((R<sub>2</sub>C = NR

"(R' ≠ H)) que são formadas a partir da condensação de uma amina primária com um grupo carbonilo. O termo "bases de Schiff" é muitas vezes sinônimo de azometina que se refere especificamente a amida secundário (ou seja, R-CH = NR', onde R' ≠ H).

Neste contexto, é interessante resaltar a importância dos complexos de isoniazida com íons metálicos. Bhatia & Kaushik, 1987, relatam em seus trabalhos o interesse crescente na investigação dos modos de ligações entre o ligante (INH) e o íon metálico, já sabido que, a formação do quelato entre a INH e alguns íons metálicos, potencializava a atividade da droga. Isoniazida pode se coordenar ao íon metálico através do nitrogênio do anel pirimidínico, pode atuar como um ligante bidentado, coordenando através do oxigênio carbonílico e nitrogênio hidrazínico formando quelatos de metal com muitos íons bivalentes (Bhatia & Kaushik, 1987; Kriza *et al.*, 2010, Poggi *et al.*, 2013).

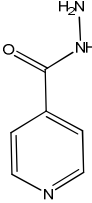
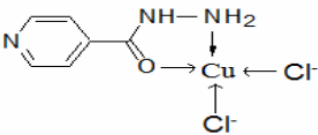
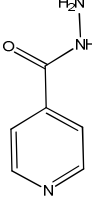
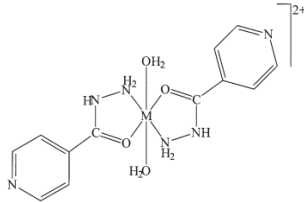
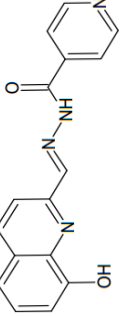
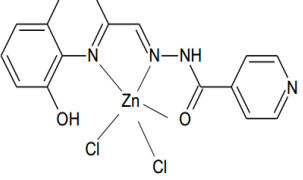
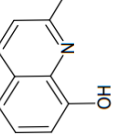
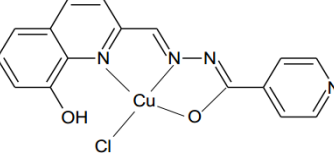
Cabe aqui resaltar um pequeno relato de fatos da história que deram a possibilidade de um vasto estudo sobre o universo das metalo-iminas. As bases de Schiff foram apresentadas primeiramente pelo químico alemão Hugo Schiff (1834-1915), naturalizado italiano. Schiff foi aluno de Wölher. Professor Wölher foi, por sua vez, foi estudante de Berzelius. Wölher foi primeiro químico a sintetizar a ureia, uma molécula orgânica, oriunda de compostos inorgânicos, o começo do fim de uma hipótese vitalista popular, que compostos orgânicos poderiam somente ser obtidos de seres vivos (Qui *et al.*, 2013).

As aplicações de bases de Schiff como ligantes privilegiados nos complexos organometálicos, essências em aplicações terapêuticas e biológicas bem como potenciais candidatos a fármacos, sondas de diagnóstico e ferramentas analíticas tem sido relatados. Elas estão presentes em vários compostos naturais, sintéticos e semi-sintéticos (Da Silva *et al.*, 2011; Judge V. *et al.*, 2012).

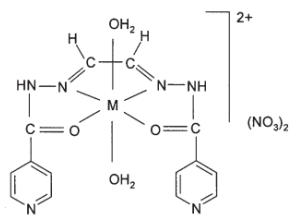
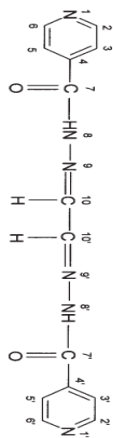
Os dados espectroscópicos mostram que na maioria dos complexos, o íon metálico está em um ambiente octaédrico ou quadrático planar e o ligante, na maior parte, atuando como um ligante bidentado, NO, sendo coordenada através do nitrogênio da azometina e oxigênio do grupo carbonílico (Kriza *et al.*, 2010; Kriza *et al.*, 2009a).

No intuito de corroborar, na Tabela 05, exemplificamos alguns estudos evidenciando a geometria e a forma de coordenação a isoniazida e na Tabela 06 um resumo das propriedades físico-químicas da isoniazida.

Tabela 5 - Formas de coordenação da INH na formação de um ligante e na coordenação com um íon metálico

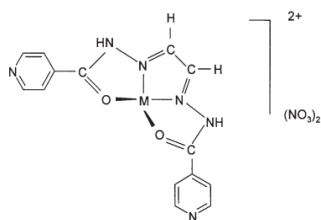
Autor (es)	Ligante	Complexo	Geometria
a)			Quadrática plana
b)			Octaedro
c)			Bipiramidal trigonal
			Quadrático Plano

d)



Octaedro  
e  
Octaedro  
distorcido  
(Cu)

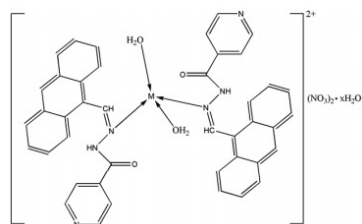
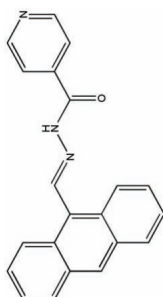
M = Ni(II), Co(II), Cu (II),



Tetrahedro

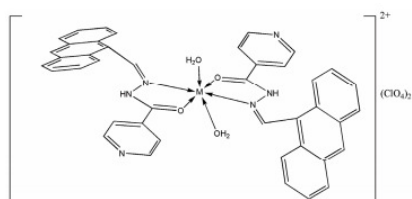
M = Zn(II), Cd(II) e Hg(II)

e)



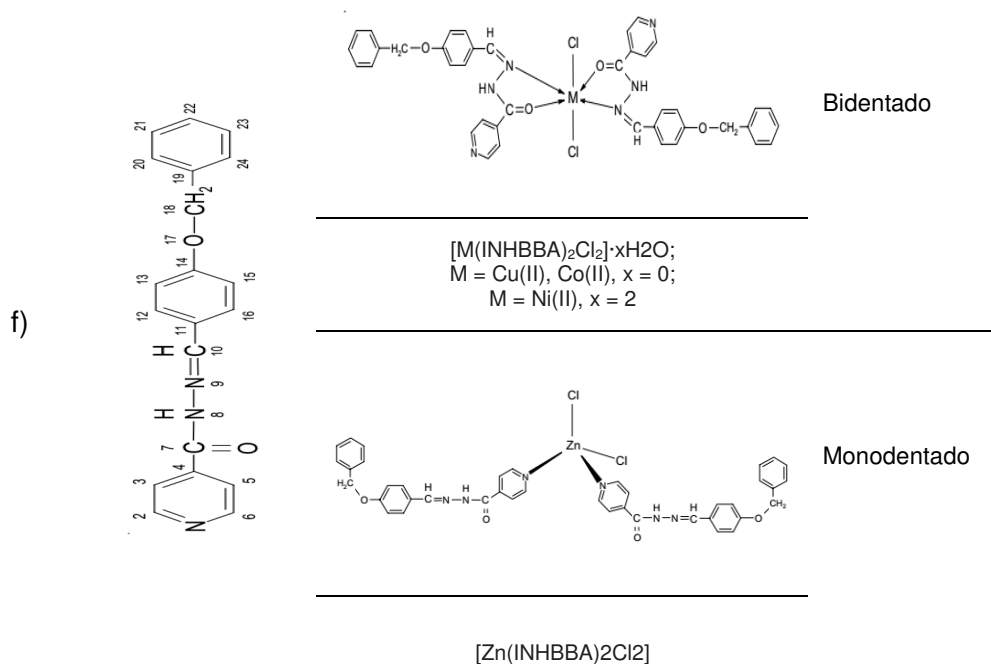
Monodentado

M = Cu(II) x=2, Ni(II) x=4



Bidentado

M=Cu(II), Co(II), Ni(II)



Adaptado de: a) Garg *et al.*, 2011; b) Kriza *et al.*, 2009a; c) Freitas *et al.*, 2013; d) Kriza *et al.*, 2009b; e) Dianu *et al.*, 2010. (f) Mitu *et al.*, 2009.

Tabela 6 - Propriedades físico-químicas da isoniazida

Forma molecular	$C_6H_7N_3O$
Massa molar	$137.139 \text{ g mol}^{-1}$
CAS	54-85-3
Aparência	Cristais ou pó incolor ou branco cristalino
pKa	$pK_1 = 1.75$ ; $pK_2 = 3.57$ ; $pK_3 = 10.75$
LogP	- 0,71
Ponto de fusão	$171,4 \text{ }^\circ\text{C}$ com decomposição
Solubilidade em água	$125 \text{ g L}^{-1}$ ( $20 \text{ }^\circ\text{C}$ )

Fonte: <http://www.drugbank>

## 4 Experimental

### 4.1.

#### Reagentes

Para a realização deste trabalho foram utilizados os reagentes com grau de pureza analítica (P.A.), conforme listados na Tabela 7, sem nenhum tratamento prévio.

Tabela 7 - Reagentes utilizados nos experimentos

Reagente (PA)	Fórmula Molecular	Pureza	Fabricante
Ácido barbitúrico	$C_4H_4N_2O_3$	≥ 99	Merck
Isoniazida	$C_6H_7N_3O$	≥ 99	Fluka
Álcool etílico	$C_2H_6O$	99,5	Vetec
Cloreto de zinco	$ZnCl_2 \cdot 2.5H_2O$	≥ 99	Merck
Cloreto de cobre	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	≥ 99	Merck
Hidróxido de sódio	NaOH	≥ 99,5	Vetec
Cloreto de cálcio anidro	$CaCl_2$	≥ 99	Vetec

## 4.2.

### Equipamentos, computadores e softwares

Os complexos, o ligante, bem como os principais reagentes de partida foram analisados e caracterizados através das seguintes técnicas analíticas: ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio (FT-IR), espectroscopia Raman, análise elementar (CHN) e absorção atômica. Aliados as técnicas analíticas, foram utilizadas as ferramentas computadorizadas: programa HYPERCHEM™, GAUSSIAN03, CHEMCRAFT1.8 e VEDA 4. Outros equipamentos da rotina de um laboratório de analítica foram listados conforme Tabela 08.

Tabela 8 - Equipamentos utilizados nos experimentos

<b>Equipamentos</b>	<b>Modelo</b>	<b>Origem</b>
Estufa	Quimis	IFRJ-RJ
Balança analítica	Mettler A E 200	IFRJ-RJ
Placa de aquecimento/agitação	Corning	IFRJ-RJ
pHmetro	Micronal	IFRJ-RJ
Ponto de fusão GEHAKA	PF1500 FR	IFRJ-RJ



### 4.3.

#### Técnicas Analíticas

##### 4.3.1.

#### Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  do ligante foi obtido mediante espectrômetro Bruker Avance 500 MHz, pelo Laboratório de Central Analítica - Departamento de Química – PUC-Rio. O solvente utilizado foi DMSO.

##### 4.3.2.

#### Espectroscopia na região do infravermelho – (FT- IR) e Raman

As análises foram determinadas em um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100FT – IR, pelo Laboratório de Central Analítica - Departamento de Química – PUC-Rio e Perkin Elmer FT-IR / FIR – IFRJ-RJ. Na região de média ( $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$ ) foi utilizado pastilha de KBr e na região afastado ( $700\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ ) pastilha de polietileno. As análises de Raman foram determinadas em um espectrofotômetro Perkin Elmer Precisely - modelo Raman Station 400, pelo Laboratório de Central Analítica - Departamento de Química – PUC-Rio.

### 4.3.3.

#### **Análise elementar (CHN)**

As determinações de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador Thermo Electron, modelo Flash EA 1112, através do Laboratório de Espectroanalítica e Eletroanalítica Aplicada (LEEA) – Departamento de Química – PUC-Rio.

### 4.3.4.

#### **Espectrometria de absorção atômica (AA)**

As determinações de zinco e cobre presentes nos complexos foram realizadas em espectrômetro de absorção atômica Perkin Elmer, modelo PinAAcle 900T – Laboratório de Instrumental – IFRJ-RJ.

### 4.3.5.

#### **Temperatura de fusão**

A determinação dos pontos de fusão do ligante e dos reagentes de partida (INH e HB) foi realizada através do medidor de ponto de fusão digital GEHAKA PF1500 FARMA no Laboratório de Química Analítica do IFRJ.

### 4.3.6.

#### **Cálculo computacional**

Foram utilizado cálculo de estrutura eletrônico teórico (mecânica molecular e mecânica quântica) para a obtenção de parâmetros estruturais (comprimento de ligação ( $r$ ), ângulos de ligação ( $\theta$ ), ângulos diedros ( $\varphi$ ), deformações angulares fora do plano ( $\delta$ ) e interações de átomos não ligados), com o objetivo

de confirmar os dados experimentais com relação à estrutura do ligante e dos complexos. Cálculos de NBO (orbital natural de ligação), também foram empregados de modo a investigar parâmetros eletrônicos através da análise populacional.

Primeiramente, através do programa HYPERCHEM™ foi realizada a modelagem molecular para obtenção aproximada das estruturas moleculares. Em seguida através do programa GAUSSIAN 03, por DFT (teoria funcional de densidade), foi obtido à estrutura de menor energia para qual deu se prosseguimento ao estudo. Finalizando, o programa VEDA 4 com a inspeção visual através do programa CHEMCRAFT, auxiliou na obtenção das análises vibracionais .

Os estudos foram realizados em uma estação de trabalho com a especificação: Intel® Core™ i5 (1,80 GHz) com 4 GB de memória RAM.

#### 4.4.

#### Estratégia sintética

No processo de obtenção do ligante foi realizada a mistura de 10 mmols de ácido barbitúrico com 10 mmols de isoniazida tendo como elementos norteadores os gráficos  $\log C_a \times \text{pH}$  dos reagentes de partida, ácido barbitúrico e isoniazida.

Observando o gráfico de distribuição ou especiação de espécies do ácido barbitúrico (Figura 16), é possível comprovar a predominância da base conjugada barbiturato ( $B^-$ ) a partir de  $\text{pH}_3\text{O}^+ > 4$ .

A solubilidade da base diminui sensivelmente a partir de um intervalo de  $\text{pH}_3\text{O}^+$  compreendido entre 6,2 e 10. A rápida insolubilização da base conjugada neste intervalo de  $\text{pH}_3\text{O}^+$  impõe condições limitantes para qualquer processo de síntese envolvendo ácido barbitúrico e outras substâncias. Todas as tentativas de submeter a mistura a valores mais elevados de  $\text{pH}_3\text{O}^+$  no início do processo, levaram a rendimentos muito baixos além da obtenção de produtos altamente impurificados, impedindo qualquer processo de recristalização (Charlot, 1975).

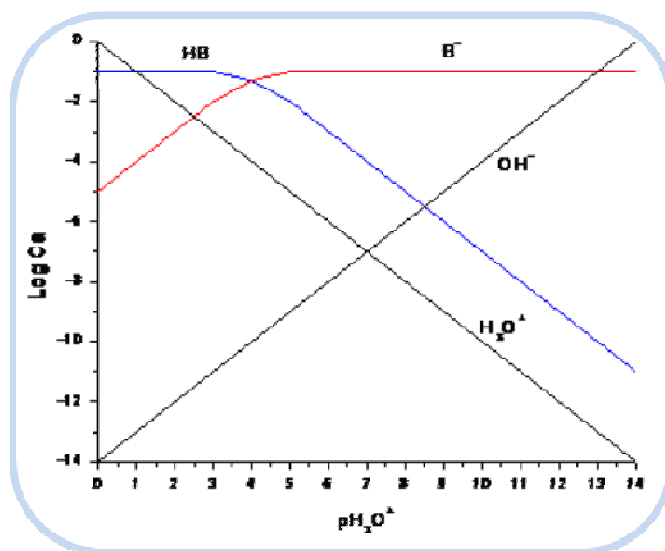


Figura 16 - Gráfico de especiação do ácido barbitúrico ( $\log C_a \times \text{pH}_3\text{O}^+$ )

Como a isoniazida não apresenta problemas de solubilidade na faixa de  $\text{pH}_3\text{O}^+$  ácida, e também na faixa de  $\text{pH}_3\text{O}^+$  básica, foi o ácido barbitúrico quem determinou quais seriam os limites para o trabalho de síntese do ligante proposto. O gráfico de especiação da isoniazida é mostrado na Figura 17.

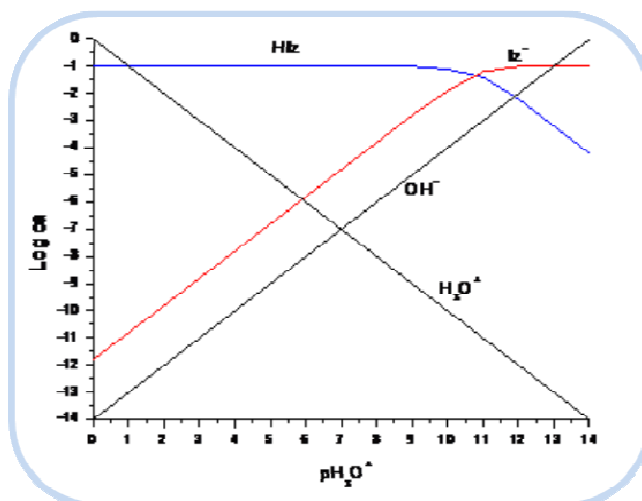


Figura 17 - Gráfico de especiação da isoniazida ( $\text{Log Ca} \times \text{pH}_3\text{O}^+$ )

#### 4.4.1.

#### Síntese do ligante “L”

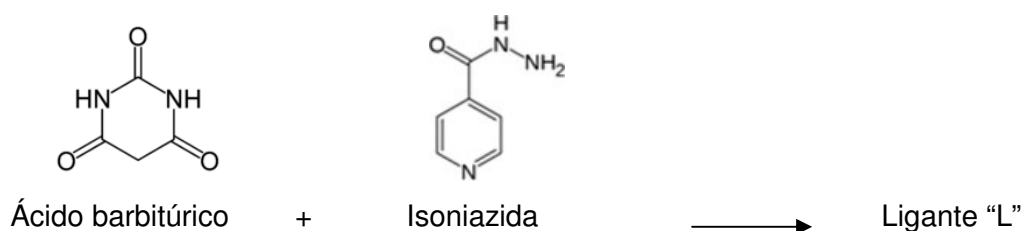


Ilustração 1 - Representação de obtenção do ligante “L”

Para a síntese do ligante (ilustração 1), inicialmente preparou-se uma suspensão contendo 1,2808 g (10 mmol) de ácido barbitúrico em 10 mL de álcool etílico PA. Uma segunda suspensão contendo 1,3714 g (10 mmol) de isoniazida em 10 mL de álcool etílico PA foi preparada da mesma forma, com a simples dissolução das massas correspondentes em álcool etílico absoluto à temperatura ambiente.

As duas suspensões foram misturadas e transferidas para uma cápsula de porcelana e em seguida, levada a aquecido em estufa ventilada por aproximadamente 3 horas à temperatura de 80 °C. Após este período, a amostra foi resfriada e foram adicionados 10 mL de uma solução alcoólica alcalina, preparada pela dissolução de 0,04 g de hidróxido de sódio em 100 mL de álcool a 60% (60 mL de álcool etílico + 40 mL de água).

Após completa homogeneização, observou-se a separação de um sólido de coloração laranja da solução alcoólica levemente amarelada. O sólido obtido foi filtrado e lavado com solução alcoólica a 70%. A solução de lavagem foi descartada e o produto de cor amarelo alaranjado foi aquecido a 50 °C por 4 horas. (Rendimento: 92%)

Após seco, foi estocado em frasco de vidro com tampa de rosca contendo cartucho com agente dessecante. O cartucho dessecante foi previamente preparado com papel de filtro quantitativo e cloreto de cálcio.

Uma pequena quantidade do ligante (0,5 g) foi solubilizada em 70 mL água a aquecida a temperatura de 60 °C durante 2 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e 30 mL de álcool etílico foram adicionadas. Esta mistura foi colocada em um becker de forma alta, coberto com um filme plástico e deixado em repouso por vários dias.

Com este procedimento forma obtidos alguns cristais de cor amarelo/laranja conforme Figura 18.



Figura 18 - Obtenção dos cristais referente ao ligante "L"

#### 4.5.

#### Estratégia Sintética dos complexos [Zn(L)] e [Cu(L)]

As condições experimentais de síntese foram desenvolvidas levando-se em conta os dados físico-químicos que regem o comportamento do ligante e dos metais escolhidos. Foram observadas as mesmas dificuldades de solubilização do ligante obtido na síntese anterior na comparação com o ácido barbitúrico. O ligante sugere a manutenção dos mesmos cuidados adotados anteriormente para evitar as mesmas dificuldades em relação ao rendimento e pureza dos compostos finais, uma vez que os procedimentos de recristalização não tem sido efetivos no processo de purificação.

Por outro lado, verifica-se que a contaminação final do produto pode ser ainda mais ampliada, caso não seja observado às limitações do metal envolvido. Neste caso, é possível aumentar a contaminação do produto final com a contaminação de hidróxido do metal. A formação do hidróxido de zinco é mostrada na Figura 19.

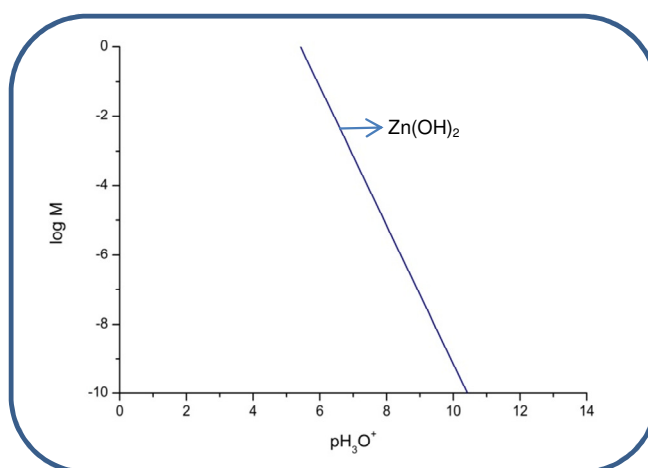


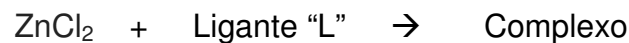
Figura 19 - Formação do hidróxido de zinco(II) em solução aquosa

Pode-se observar a partir da Figura 19, que em soluções aquosas e na ausência do ligante, ocorre a formação de hidróxido de zinco em  $\text{pH}_3\text{O}^+ > 6,0$  para uma concentração analítica de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de Zn(II).

Embora a formação do hidróxido de zinco não ocorra de maneira totalmente linear, já que a partir de  $\text{pH}_3\text{O}^+ > 8$  ocorre a formação do complexo

solúvel de  $[\text{ZnO}_2]^{2-}$ , será considerado uma extrapolação linear para facilitar o trabalho experimental, uma vez que a formação do complexo solúvel causam dificuldades ainda maiores pela redução da concentração de zinco disponível para formação do complexo, alterando a estequiometria proposta inicialmente.

O valor de  $\text{pH}_3\text{O}^+ = 6,0$  foi adotado como condição limite máxima durante a síntese desejada:



O equilíbrio em meio aquoso de formação do complexo como zinco é evidenciado na Figura 20.

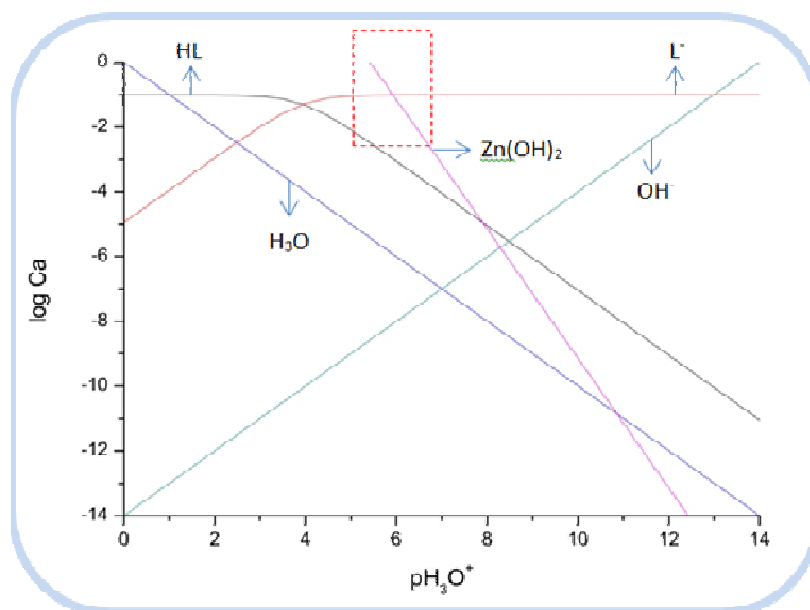


Figura 20 - Equilíbrio em meio aquoso – sobreposição dos gráficos (zinco)

Observando-se os mesmos fundamentos, a análise gráfica da solubilidade do cobre em solução aquosa foi utilizada para encontrar os mesmos limites adotados nas condições de síntese do complexo com o zinco.

A Figura 21 mostra a formação do hidróxido de cobre em solução aquosa.



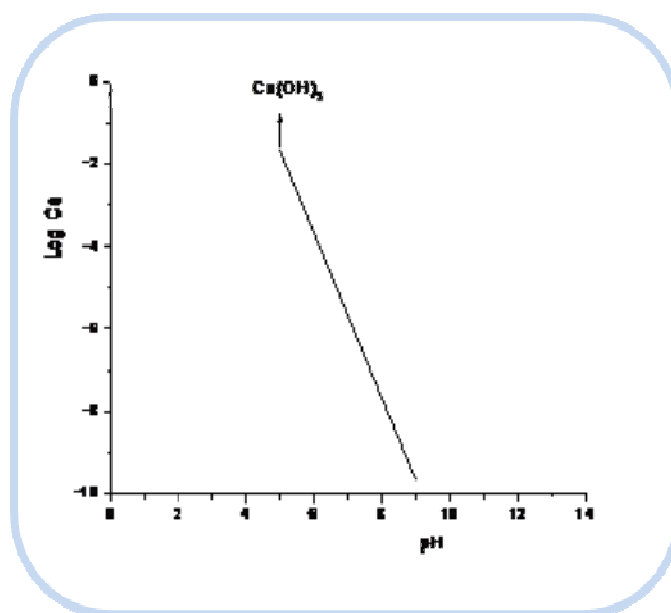


Figura 21 - Formação do hidróxido de cobre(II) em solução aquosa

Neste caso verifica-se um limite um pouco menor em comparação como zinco. Ocorre a formação de hidróxido de cobre a partir de  $\text{pH}_3\text{O}^+ > 5,0$ .

É importante ressaltar que o controle da formação de hidróxidos, contaminando o produto de síntese está diretamente conectado com a análise espectroscópica de IR e Raman que realizará uma minuciosa avaliação dos centros ligação entre os metais e o ligante. De modo geral sabemos que a avaliação destas ligações se dará entre os metais e os sítios de ligação contendo oxigênio e nitrogênio do ligante. A presença de hidróxidos metálicos  $\text{M(OH)}_2$  causará dificuldades na correta caracterização da ligação M-O e M-N do ligante.



O equilíbrio em meio aquoso de formação do complexo como cobre é evidenciado na Figura 22.

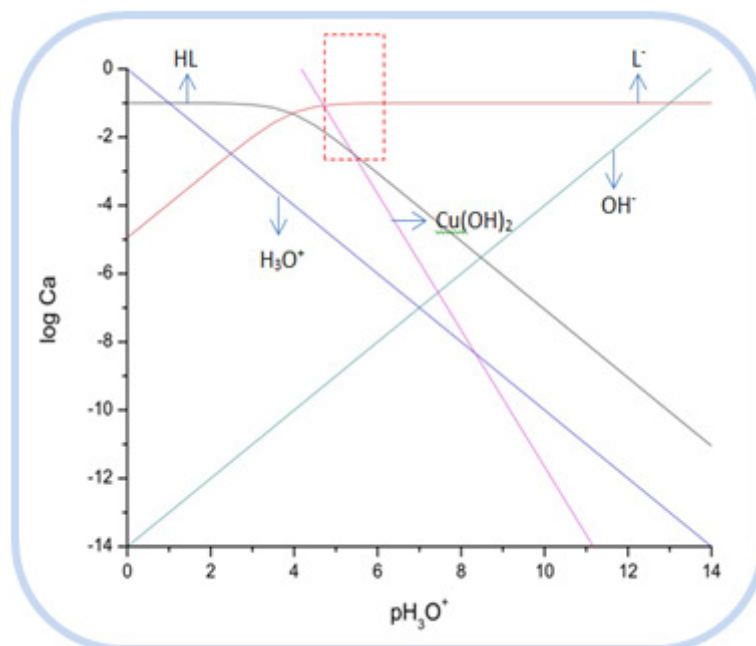


Figura 22 - Equilíbrio em meio aquoso – sobreposição dos gráficos (cobre)

#### 4.5.1.

##### Síntese do complexo com zinco

Para obtenção do complexo de zinco, foram misturados 0,8 g do ligante com 0,27 g de cloreto de zinco em um balão de fundo redondo com 50 mL de solução alcoólica a 60% (60 mL de álcool etílico + 40 mL de água). A mistura foi aquecida até ebulição e mantida sob-refluxo durante 6 horas. Após este período, foi resfriada e adicionados algumas gotas de NaOH 0,001 mol/L com a finalidade de corrigir o pH da mistura para 6,5. A mistura foi colocada novamente sob-refluxo durante mais 2 horas. O volume de solução foi reduzido para aproximadamente 10 mL e em seguida resfriado em um banho de gelo. Após 24 horas o sólido foi filtrado, separado e lavado com água gelada.

O sólido obtido foi seco em estufa à temperatura de 50 °C por 4 horas. O produto foi armazenado em frasco de vidro com tampa. (Rendimento: 80%)

#### 4.5.2.

#### Síntese do complexo com Cobre

Na obtenção do complexo com cobre, foram misturados 0,8 g do ligante com 0,27 g do cloreto de cobre em um balão de fundo redondo com 70 mL de solução alcoólica a 40 % (40 mL de álcool etílico + 60 mL de água). A mistura foi aquecida até ebulição e mantida sob-refluxo durante 5 horas. Após o resfriamento o pH foi corrigido para 5,0 com NaOH 0,001 mol/L. A mistura foi mantida em aquecimento sob-refluxo por mais 2 horas, seguido de resfriamento à temperatura ambiente e colocada em geladeira (temperatura aproximada de 5 °C por 24 horas). Um sólido fino foi obtido, filtrado e lavado com água gelada. O produto foi seco em estufa à 50 °C por 4 horas. O sólido foi armazenado em frasco de vidro com tampa. (Rendimento: 89%)

Antes da realização das análises de caracterização, os complexos foram colocados em estufa durante 2 horas a uma temperatura em torno de 50 °C.

Na Figura 23, ressaltamos o aspecto do ligante (23a), do complexo com zinco (23b) e do complexo com cobre (23c).



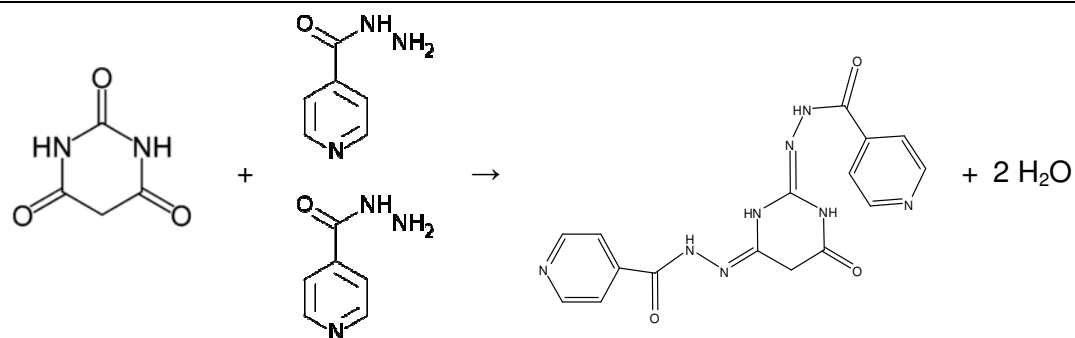
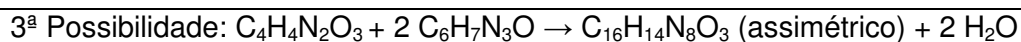
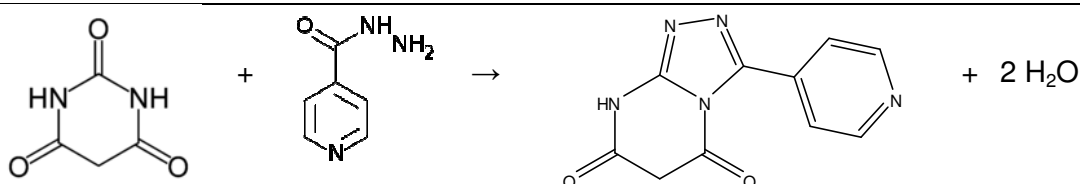
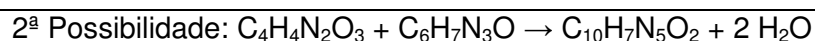
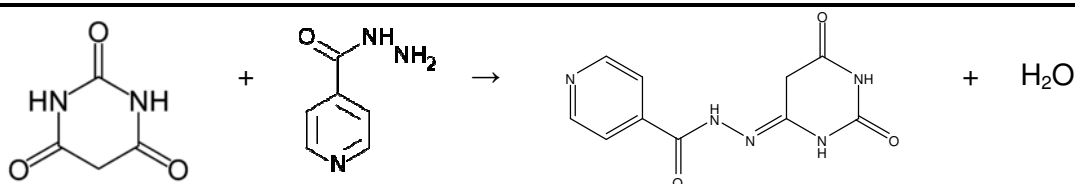
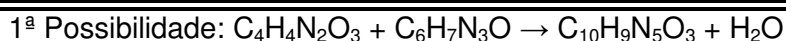
Figura 23 - Ligante (a) complexo com zinco (b) e complexo com cobre (c)

## 5 Resultados e discussão

### 5.1.

#### Energia de estabilização das 4 possibilidades propostas para o produto da reação do ácido barbitúrico com a isoniazida

Na formação dos ligantes são considerados como reagentes iniciais o ácido barbitúrico de fórmula  $C_4H_4N_2O_3$ , e a isoniazida de fórmula  $C_6H_7N_3O$ , e como produtos finais, os possíveis compostos  $C_{10}H_9N_5O_3$ ,  $C_{10}H_7N_5O_2$  e  $C_{16}H_{14}N_8O_3$  (assimétrico e simétrico), de acordo com a ilustração 2:



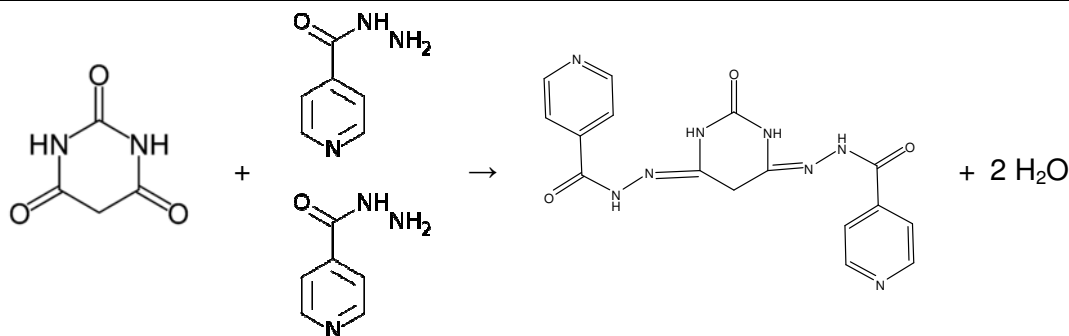
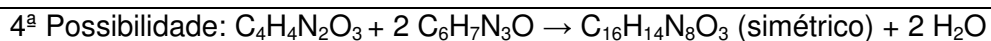


Ilustração 2 - Representação das possíveis reações entre o HB e a INH

---

As perguntas que naturalmente surgem são:

- Qual desses produtos de reação é o mais estável?
- Qual é a estrutura espacial desse produto?
- Qual deve ser o seu aspecto?

Para obtermos a resposta, foram simuladas as quatro estruturas prováveis e em seguida foram otimizadas suas energias finais de estabilização.

O procedimento utilizado para tal fim foi o método mecânico quântico B3LYP (Becke, 3-parâmetros, Lee-) o que consiste em uma classe de aproximação da energia de correlação de troca (Exchange-correlation energy) na teoria do funcional de densidade (functional density theory), abreviado com DFT. Os cálculos foram realizados por meio do programa computacional Gaussian (Gaussian, 2003), em um Intel® Core™ i5 (1,80 GHz) com 4 GB de memória RAM.

Como resultados desses cálculos, obtivemos os seguintes valores (Tabela 9) de energia em unidades Hartree (H) ou unidade atômica (u.a.):

Tabela 9 - Valores de energia de estabilização

Possibilidades	Produto	Energia de estabilização (a.u.)
(1)	$C_{10}H_9N_5O_3$	-881,0344334
(2)	$C_{10}H_7N_5O_2$	-804,988361
(3)	$C_{16}H_{14}N_8O_3$ Assimétrico	-1274,6891659
(4)	$C_{16}H_{14}N_8O_3$ Simétrico	-1274,69445751

De posse desses resultados verifica-se que a terceira e quarta possibilidades,  $C_{16}H_{14}N_8O_3$ , são os produtos mais estáveis na síntese do novo ligante. Comparativamente, são 393,7 u.a. mais estável que o produto da primeira possibilidade e, 469,7 u.a. mais estável que o produto da segunda possibilidade.

A segunda pergunta está relacionada à geometria do produto mais estável. A consolidação das demais análises (CHN, RMN  $^1H$ ) e o cálculo obtido pelo Gaussian indicaram para a geometria do produto  $C_{16}H_{14}N_8O_3$  (assimétrica), conforme reportada nas Figuras 24 e 25.

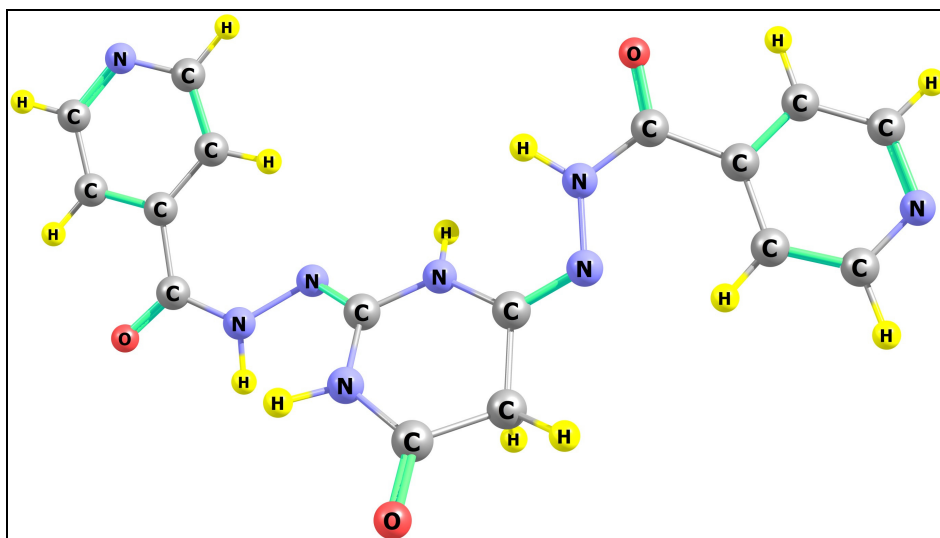


Figura 24 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do ligante  $C_{16}H_{14}N_8O_3$  (assimétrica): geometria com os átomos representados através de símbolos gerados pelo Gaussian

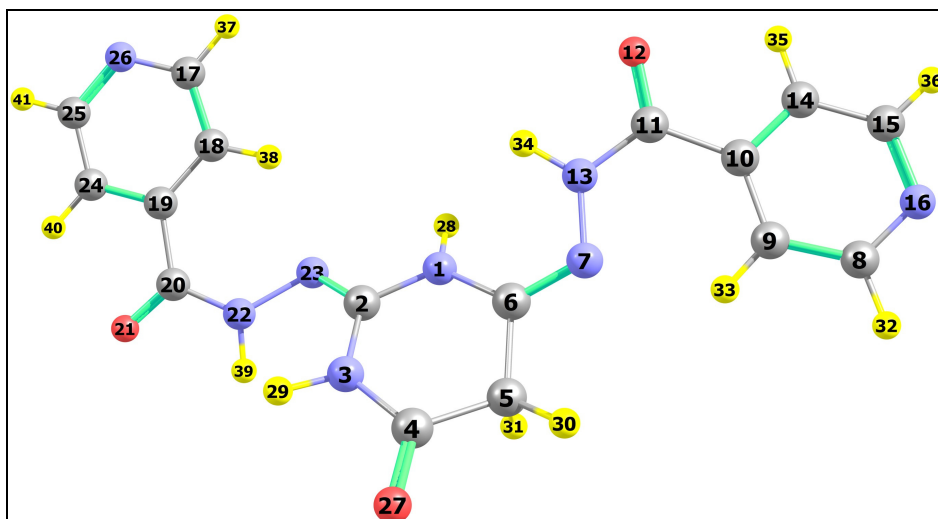


Figura 25 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do ligante C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (assimétrica): geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian

## 5.2.

**Parâmetros geométricos do possível ligante (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)**

Os parâmetros geométricos do ligante são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - DFT-B3LYP/3-21G parâmetros geométricos calculados para o ligante C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

<b>Átomos envolvidos</b>	<b>Distância interatômica (Å)</b>	<b>Átomos envolvidos</b>	<b>Ângulos de ligação (°)</b>
N(1)-C(2)	1,388	C(2)-N(1)-C(6)	123,38
N(1)-C(6)	1,394	C(2)-N(1)-H(28)	115,79
N(1)-H(28)	1,018	N(1)-C(2)-N(3)	116,17
C(2)-N(3)	1,389	N(1)-C(2)-N(23)	118,01
C(2)-N(23)	1,298	C(6)-N(1)-H(28)	120,20
N(3)-C(4)	1,400	N(6)-C(1)-C(28)	115,27
N(3)-H(29)	1,020	N(1)-C(6)-N(7)	125,04
C(4)-C(5)	1,526	N(3)-C(2)-N(23)	125,80
C(4)-O(27)	1,227	C(2)-N(3)-C(4)	126,18
C(5)-C(6)	1,506	C(2)-N(3)-H(30)	116,30
C(5)-H(30)	1,088	C(2)-N(23)-N(22)	113,38
C(5)-H(31)	1,101	C(4)-N(3)-H(29)	117,09
C(6)-N(7)	1,292	N(3)-C(4)-C(5)	113,18
N(7)-N(13)	1,419	N(3)-C(4)-O(27)	121,93
C(8)-C(9)	1,396	C(5)-C(4)-O(27)	124,84
C(8)-N(16)	1,349	C(4)-C(5)-C(6)	112,41
C(8)-H(32)	1,084	C(4)-C(5)-H(30)	108,85
C(9)-C(10)	1,400	C(4)-C(5)-H(31)	107,38
C(9)-H(33)	1,077	C(6)-C(5)-H(30)	110,09
C(10)-C(11)	1,498	C(6)-C(5)-H(31)	109,07
C(10)-C(14)	1,403	C(5)-C(6)-N(7)	119,64
C(11)-O(12)	1,244	H(30)-C(5)-H(31)	108,95
C(11)-N(13)	1,388	C(6)-N(7)-N(13)	115,74



N(13)-H(34)	1,024	N(7)-N(13)-C(11)	125,67
C(14)-C(15)	1,389	N(7)-N(13)-H(34)	118,68
C(14)-H(35)	1,081	C(9)-C(8)-N(16)	123,83
C(15)-N(16)	1,353	C(9)-C(8)-H(32)	119,78
C(15)-H(36)	1,084	C(8)-C(9)-C(10)	118,51
C(17)-C(18)	1,396	C(8)-C(9)-H(33)	121,11
C(17)-N(26)	1,349	N(16)-C(8)-H(32)	116,39
C(17)-H(37)	1,085	C(8)-N(16)-C(15)	117,12
C(18)-C(19)	1,399	C(10)-C(9)-H(33)	120,37
C(18)-H(38)	1,077	C(9)-C(10)-C(11)	127,56
C(19)-C(20)	1,498	C(9)-C(10)-C(14)	118,08
C(19)-C(24)	1,402	C(11)-C(10)-C(14)	114,36
C(20)-O(21)	1,244	C(10)-C(11)-O(12)	121,18
C(20)-N(22)	1,388	C(10)-C(11)-N(13)	121,50
N(22)-N(23)	1,438	C(10)-C(14)-C(15)	119,38
N(22)-H(39)	1,024	C(10)-C(14)-H(35)	118,71
C(24)-C(25)	1,389	O(12)-C(11)-N(13)	117,29
C(24)-H(40)	1,081	C(11)-N(13)-H(34)	112,91
C(25)-N(26)	1,353	C(15)-C(14)-C(35)	121,90
C(25)-H(41)	1,084	C(14)-C(15)-N(16)	123,08
		C(14)-C(15)-H(36)	120,40
		N(16)-C(15)-H(36)	116,52
		C(18)-C(17)-N(26)	123,77
		C(18)-C(17)-H(37)	119,85
		C(17)-C(18)-C(19)	118,57
		C(17)-C(18)-H(38)	121,08
		N(26)-C(17)-H(37)	116,39
		C(17)-N(26)-C(25)	117,14
		C(19)-C(18)-H(38)	120,33
		C(18)-C(19)-C(20)	127,44

	C(18)-C(19)-C(24)	118,06
	C(20)-C(19)-C(24)	114,50
	C(19)-C(20)-O(21)	121,12
	C(19)-C(20)-N(22)	121,33
	C(19)-C(24)-C(25)	119,37
	C(19)-C(24)-H(40)	118,69
	O(21)-C(20)-N(22)	117,50
	C(20)-N(22)-N(23)	125,21
	C(20)-N(22)-H(39)	112,39
	N(23)-N(22)-H(39)	116,88
	C(25)-C(24)-H(40)	121,94
	C(24)-C(25)-N(26)	123,08
	C(24)-C(25)-H(41)	120,41
	N(26)-C(25)-H(41)	116,51

Obs: Valores das distâncias C-H e N-H foram omitidos da tabela.

Com relação aos parâmetros geométricos obtidos, os valores das ligações C=O, de 1,227 Å, 1,244 Å, 1,244 Å, estão próximos do informado por Brockway & Pauling (1933), como valores de C=O  $1,20 \pm 0,02$  Å.

Podemos verificar pelos resultados obtidos que as ligações C=C nos anéis encontram-se deslocalizadas, pois apresentam valores inferiores aos valores típicos de ligações duplas C=C e superiores aos valores típicos de uma ligação tripla C $\equiv$ C. Fox *et al.*, 1995, relata em seus trabalhos, para a dupla ligação C=C entre híbridos sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>, a distância igual a 1,47 Å. O valor médio entre as ligações C=C, obtidos pelo cálculo B3LYP para o ligante C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> é de 1,397 Å, indicando que a densidade eletrônica em torno da ligação C=C neste ligante é maior que a de uma ligação C=C de compostos vinílicos, devido ao efeito dos átomos de nitrogênio que tem uma maior eletronegativa que o carbono.

Devemos considerar também que estes átomos de nitrogênio fazem parte dos anéis piridínicos da estrutura do ligante, o que os caracterizam como base de Lewis, invocando as cargas de Mulliken (Huzinaga *et al.*, 1990; Housecroft & Sharpe, 2013) os seguintes átomos de C e de N (Tabela 11):

Tabela 11 - DFT - B3LYP/3 – Valores das cargas de Mulliken referente ao ligante “L” ( $C_{16}H_{14}N_8O_3$ )

Átomo	Cargas de Mulliken (u.a)
C(10)	- 0,055
C(09)	- 0,026
C(14)	+ 0,019
C(08)	+ 0,282
C(15)	+ 0,280
C(20)	+ 0,705
N(16)	- 0,519
N(22)	- 0,277
N(26)	- 0,519
C(19)	- 0,519
C(24)	+ 0,018
C(18)	- 0,034
C(25)	+ 0,281
C(17)	+ 0,283

Observamos que os carbonos apresentam cargas parciais positivas consideráveis (C08, C15 e C20), e também cargas parciais pequenas positivas e negativas (C10 e C24). No entanto, os átomos de nitrogênio dos anéis piridínicos apresentam consideráveis cargas parciais negativas (N16, N22 e N26).

A estrutura do ligante possui dois anéis pirimidínicos substituídos. Estabelecendo-se uma comparação entre os comprimentos de ligação do composto piridina, reportados na literatura (Almenningen *et al.*, 1955; Schomaker & Pauling, 1939), e os dados gerados pelo programa Gaussian referente a terceira possibilidade analisada, podemos observar (Tabela 12), que há uma boa concordância entre os cálculos teóricos e os valores experimentais para ligação de compostos análogos.

Tabela 12 - Comparação do comprimento das ligações fornecida pela literatura do composto piridina e os valores fornecidos pelo Gaussian para a terceira possibilidade da estrutura do ligante (B3LYP/3-21G)

Ligação anel pirimidínico	Piridina – Valores da literatura	Ligante (3) – Valores obtidos pelo cálculo do Gaussian
N-C (deslocalizada)	1,355Å	1,353Å
C=C	1,378Å	1,396Å
C-C (deslocalizada)	1,397Å	1,399Å

## 5.3.

### Termodinâmica dos processos de reação: Valores de Entalpia e Energia de Gibbs

Os valores da entalpia e da energia livre de Gibbs são determinados através das equações 1 e 2:

$$\text{Equação 1: } \Sigma(H_{\text{produtos}} - H_{\text{reagentes}})$$

$$\text{Equação 2: } \Sigma(G_{\text{produtos}} - G_{\text{reagentes}})$$

Para determinar os valores de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  utilizamos o método de cálculo B3LYP com base 3-21G. Os valores de H e G são apresentados na Tabela 13 para as três possibilidades de reação propostas:

Tabela 13 - Valores de entalpia (H) e da energia livre de Gibbs (G)

Composto	H (Hartree)	G (Hartree)
1ª possibilidade	-880,818791	-880,878121
2ª possibilidade	-804,802712	-804,856058
3ª possibilidade	-1274,358043	-1274,438487
4ª possibilidade	-1274,36336	-1274,444803
BA	-487,247651	-487,28932
INH	-469,53501	-469,578978
Água	-880,818791	-880,878121

De posse dos valores lançados na tabela acima os valores de  $\Delta H$  e  $\Delta G$  foram obtidos (Tabela 14):

Tabela 14 - Valores de AH e AG para os três possíveis ligantes

Possibilidade	$\Delta H$ (Hartree)	$\Delta G$ (Hartree)
(1)	+ 0,013424	+ 0,017551
(2)	+ 0,079057	+ 0,066988
(3)	+ 0,058736	+ 0,063537
(4)	+ 0,053419	+ 0,057221

Dos resultados obtidos inferimos que:

- Os quatro processos apresentam valores de entalpia positivos, indicando que essas reações são endotérmicas;
- Os quatro processos apresentam valores de  $\Delta G$  positivos, indicando reações não espontâneas a 25 °C;
- Os valores de  $\Delta G$  observados concordam com o trabalho experimental de síntese onde os reagentes de partida são submetidos ao aquecimento em temperatura mínima de 80 °C.

## 5.4.

### Análise vibracional do ácido barbitúrico

Sebastian *et al.*, 2010, fizeram um extensivo estudo sobre o espectro vibracional e os estudos teóricos do ácido barbitúrico. Os autores registraram os espectros vibracionais do ácido barbitúrico nos espectrofotômetros:

- Infravermelho: Perkin Elmer FT-IR spectrophotometer;
- Raman: Bruker RFS100/SFT.

Os cálculos dos espectros vibracionais foram realizados utilizando o programa Gaussian 03 utilizando os procedimentos HF e B3LYP com conjunto de bases 6-31G. É fundamental ressaltar há concordância entre os valores experimentais e calculados no desenvolvimento deste estudo.

Oliveira *et al.*, 1991 estudaram o espectro Raman com transformada de Fourier e o efeito SERS (efeito Raman intensificado por superfícies), do ácido barbitúrico e o do seu ânion. Os autores, nesse trabalho, afirmam que o espectro Raman do ácido barbitúrico não pode ser obtido devido a uma forte emissão de fluorescência.

No atual trabalho utilizamos o ácido barbitúrico comercial (Merck) sem purificação previa para o registro dos espectros infravermelho com transformada de Fourier e Raman. Para a obtenção do espectro infravermelho utilizamos o espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100 FT – IR e Perkin Elmer FT-IR / FIR, para o espectro Raman o espectrofotômetro Perkin Elmer Precisely Raman Station 400.

No atual estudo, as Figuras 26 a 30 ilustram os espectros (experimental e teórico) para o ácido barbitúrico.

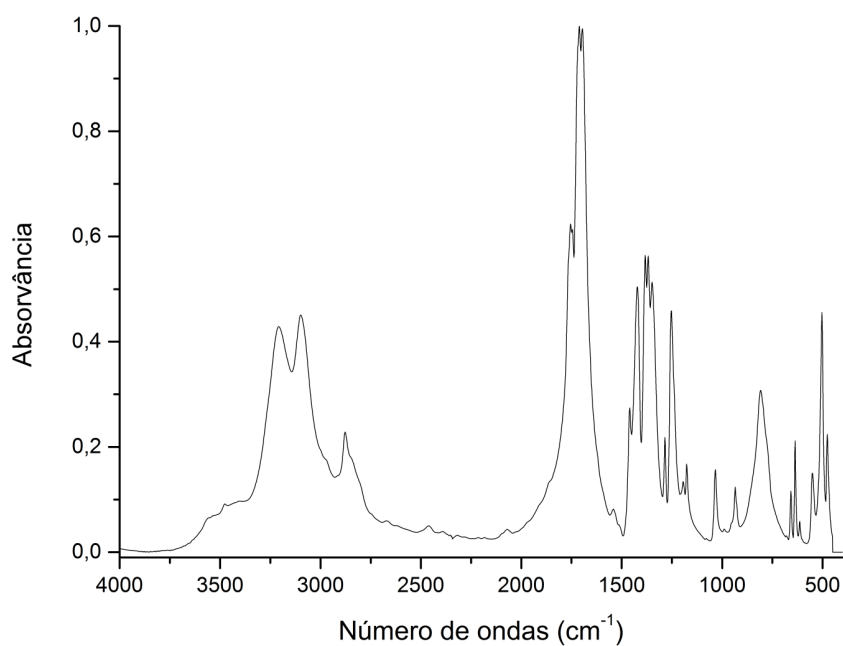


Figura 26 - Espectro infravermelho experimental do ácido barbitúrico na região espectral compreendida entre 4000 e 400 cm<sup>-1</sup>

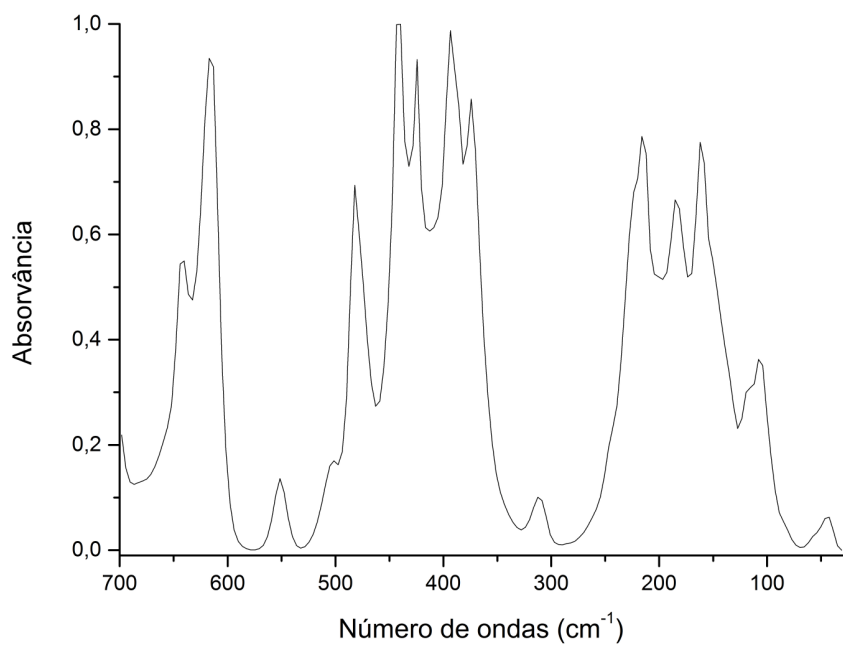


Figura 27 - Espectro infravermelho experimental do ácido barbitúrico na região espectral compreendida entre 700 e 30 cm<sup>-1</sup>

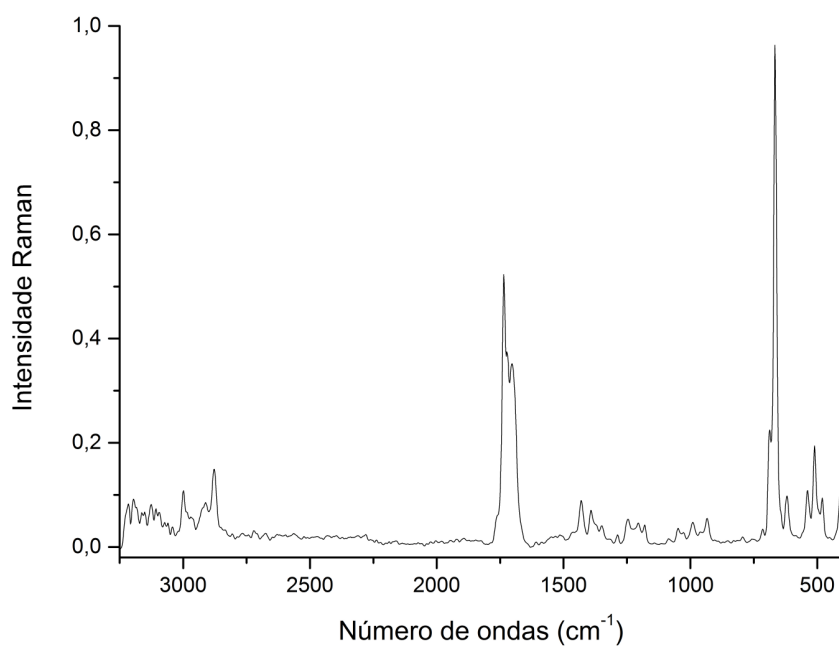


Figura 28 - Espectro Raman experimental do ácido barbitúrico no estado sólido

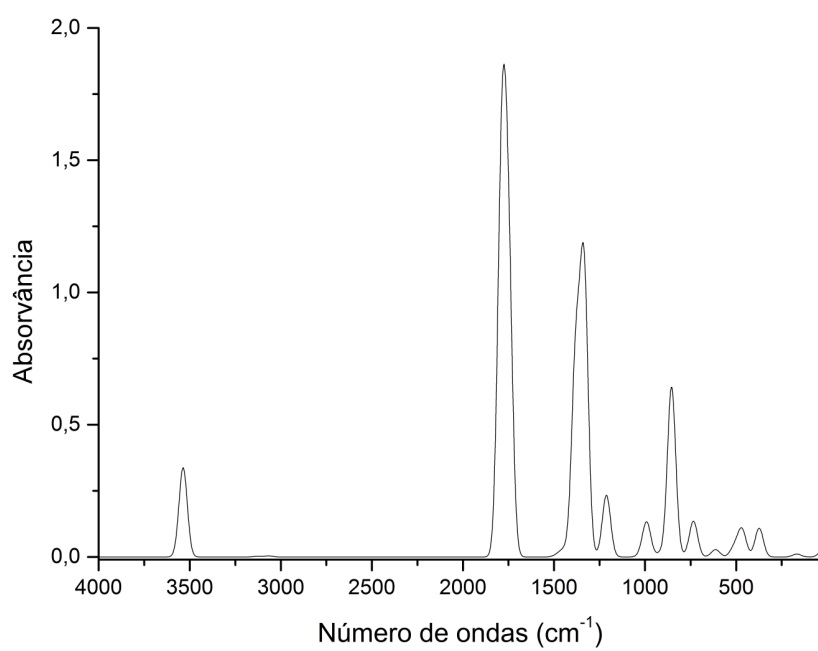


Figura 29 - Espectro infravermelho teórico do ácido barbitúrico



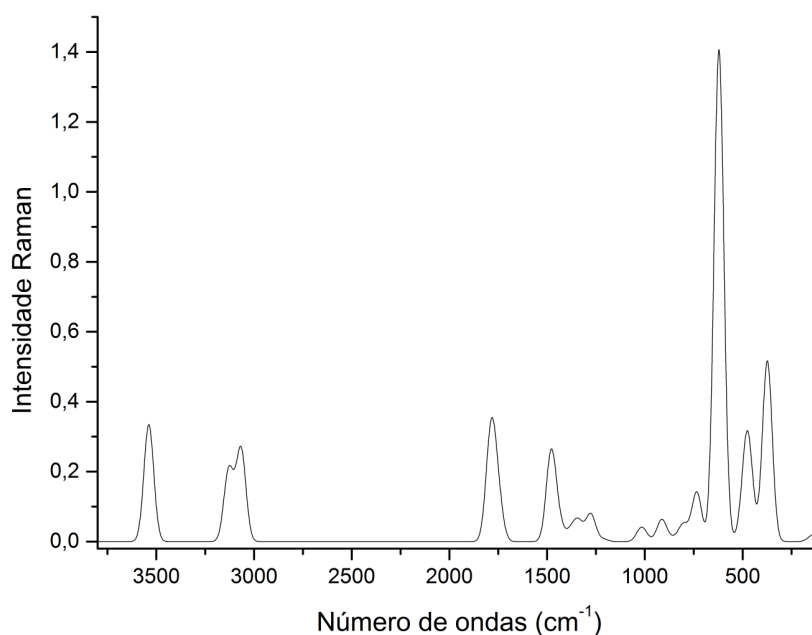


Figura 30 - Espectro Raman teórico do ácido barbitúrico

Na Tabela 15, são apresentados os resultados teóricos (corrigidos) e experimentais para o ácido barbitúrico pelo procedimento B3LYP/3-21G. Os números de onda foram escalados pelo fator de escala 0,9852 (Tantirungrotechai *et al*, 2006).

Tabela 15 - Análise vibracional completa do ácido barbitúrico (número de ondas em  $\text{cm}^{-1}$ )

DFT:B3LYP/ 3-21G calc.	Valores corrigidos	FT-IR exp	Raman	2d. (IV/Raman)	Atribuição Aproximada
3539	3487		3225		$\nu(\text{NH})$ 100%
3536	3484	3215	3215		$\nu(\text{NH})$ 50% + $\nu(\text{NH})$   50%
3130	3084	3094	3094		$\nu(\text{CH})$ 94%
3067	3022	3001	3020		$\nu(\text{CH})$ 94%
1791	1764	1754	1763		$\nu(\text{OC})$ 72%
1777	1751	1744	1735	1735	$\nu(\text{OC})$ 78%
1749	1723	1704	1721	1721	$\nu(\text{OC})$ 39% + $\nu(\text{OC})$   39%
1480	1458	1459	1465	1465	$\delta(\text{HCH})$ 92%
1444	1423	1422	1431	1430	$\nu(\text{OC})$   19%   + $\delta(\text{HNC})$ 31% + $\delta(\text{HNC})$   31%

1440	1419	1417	1418	1413	$\delta(\text{HNC})$ 41% + $\delta(\text{HNC})$   41%
1381	1361	1366	1372	1369	$v(\text{NC})$ 29% + $v(\text{NC})$   18%   + $\delta(\text{OCN})$ 11%
1343	1323	1338	1347	1347	$\tau(\text{HCCN})$   32%   + $\tau(\text{HCNC})$   51%
1335	1315	1283	1316	1320	$v(\text{NC})$ 44%
1277	1258		1241	1242	$\delta(\text{HCH})$ 56% + $\tau(\text{HCCN})$   10%   + $\tau(\text{HCCN})$   26%
1212	1194	1175	1178	1177	$v(\text{NC})$ 32% + $v(\text{NC})$   27%   + $v(\text{NC})$ 13% + $v(\text{CC})$   17%
1018	1003	1034	1027	1025	$v(\text{NC})$ 22% + $v(\text{NC})$ 25%
991	976	978	988	986	$\delta(\text{HCH})$ 18% + $\tau(\text{NCNC})$ 11% + $\tau(\text{CCNC})$   15%   + $\rho(\text{OCNC})$ 19% + $\rho(\text{OCNC})$   19%
918	904	934		930	$\delta(\text{HNC})$ 12% + $\delta(\text{CCN})$ 33% + $\delta(\text{CNC})$   13%   + $\delta(\text{NCN})$ 24%
911	898				$\delta(\text{HNC})$ 44% + $\delta(\text{CCN})$   12%   + $\delta(\text{CNC})$   10%
854	841	838			$\tau(\text{HNCN})$ 16% + $\tau(\text{HNCN})$   16%   + $\tau(\text{NCNC})$   11%   + $\rho(\text{ONNC})$ 46%
803	791	805	792	792	$\tau(\text{HNCN})$ 39% + $\tau(\text{HNCN})$ 39%
735	724		714	714	$\tau(\text{HNCN})$ 23% + $\tau(\text{HNCN})$   23%   + $\rho(\text{ONNC})$   38%
622	613	636		650	$\rho(\text{OCNC})$   18%   + $\rho(\text{OCNC})$   19%

622	613	613	617		$v(\text{NC})$ 12% $+ v(\text{NC})$ 10% $+ v(\text{NC})$ 10%
608	599				$\delta(\text{OCN})$ 24% $+ \delta(\text{OCN})$ 25% $+ \delta(\text{OCN})$   25%
513	505	500	507	502	$\tau(\text{HCCN})$   17%   $+ \tau(\text{NCNC})$ 10% $+ \rho(\text{OCNC})$ 16% $+ \rho(\text{OCNC})$   16%
481	474	475	476	470	$v(\text{NC})$ 13% $+ v(\text{NC})$   13%   $+ \delta(\text{CNC})$   20%   $+ \delta(\text{CNC})$ 18%
466	459				$\delta(\text{CCN})$   17%   $+ \delta(\text{NCN})$ 33%
374	368				$\delta(\text{OCN})$ 43% + $\delta(\text{OCN})$   11%   + $\delta(\text{OCN})$ 11% $+ \delta(\text{CNC})$   13%
374	368				$\delta(\text{OCN})$ 29% $+ \delta(\text{OCN})$ 29% $+ \delta(\text{CNC})$   12%   $+ \delta(\text{CNC})$   11%
168	166				$\tau(\text{CNCN})$ 46% $+ \tau(\text{CCNC})$ 17% $+ \rho(\text{ONNC})$   14%
138	136				$\tau(\text{CNCN})$   34%   $+ \tau(\text{NCNC})$   42%
24	24				$\tau(\text{HCCN})$   20%   $+ \tau(\text{CCNC})$   44%

### 5.4.1.

#### Espectro vibracional do ácido barbitúrico

O ácido barbitúrico tem  $3n-6 = 33$  modos normais. Dentro da estrutura do ácido barbitúrico definimos treze coordenadas internas de estiramentos, dois C-C ligando carbonos do tipo  $sp^2$  e  $sp^3$ , quatro ligações C-N entre átomos híbridos  $sp^2$ , três coordenadas internas para as três carbonilas, duas coordenadas internas para a descrição das vibrações de estiramento N-H, e duas coordenadas para a descrição dos modos de estiramento C-H. Se definem também 21 coordenadas internas de variações angulares dentro da estrutura, incluindo as coordenadas redundantes, as quais são quatro variações angulares no plano estrutural, e três coordenadas de torção definidas no anel hexagonal. Três coordenadas de torção completam o quadro para definir o espectro vibracional.

##### Estiramentos N-H

Definem-se dois modos vibracionais de estiramentos N-H, e estes se encontram na região elevada do espectro (Paiva *et al.*, 2016):  $\nu_s(\text{NH})$  em  $3225 \text{ cm}^{-1}$  (Raman), e o modo assimétrico  $\nu_{as}(\text{NH})$  em  $3215 \text{ cm}^{-1}$  (IV e Raman).

##### Estiramentos C=O

As vibrações da carbonila são consideradas fundamentais e estão bem descritas na literatura (Silvertein *et al.*, 2005; Paiva *et al.*, 2016; Vollhardt & Schore, 2013). No ácido barbitúrico esses modos normais apresentam forte intensidade no infravermelho e se localizam nos números de onda 1754, 1744, e em  $1704 \text{ cm}^{-1}$ . No espectro Raman os estiramentos simétricos C=O se encontram em 1763, 1735 e em  $1721 \text{ cm}^{-1}$  que são as correlativas com as bandas encontradas no infravermelho em um intervalo de confiança de  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

##### Estiramentos C-H do grupo $\text{CH}_2$

Estes modos normais são simples de serem caracterizados. Duas ligações C-H significam 2 modos normais C-H, um simétrico e outro antissimétrico. Esses modos normais se encontram em  $3094$  e  $3001 \text{ cm}^{-1}$  no espectro infravermelho e em  $3094$  e  $3020 \text{ cm}^{-1}$  no espectro Raman. Esses valores são um tanto elevado

para a faixa espectral dos grupos CH<sub>2</sub>. No ciclohexano as bandas CH<sub>2</sub> se encontram em torno de 3000 cm<sup>-1</sup> (Sverdlov, *et al.*, 1974).

### **Variações angulares**

Na estrutura do ácido barbitúrico temos 4 coordenadas internas  $\delta(\text{HNC})$ , duas delas redundantes. Encontramos, então, dois modos normais que podem ser atribuídos a essas coordenadas: 1422 e 1417 cm<sup>-1</sup> no infravermelho e as correlativas no espectro Raman em 1431 e 1418 cm<sup>-1</sup>. O espectro calculado atribui esses modos em 1423 e 1419 cm<sup>-1</sup>.

### **Torções**

No anel hexagonal plano do ácido barbitúrico são definidos 6 eixos de torção, há portanto seis coordenadas internas de torção sendo 3 delas redundantes. A primeira torção é encontrada 1338 cm<sup>-1</sup>, no infravermelho com sua correspondente no Raman em 1347 cm<sup>-1</sup>. Este modo torcional está constituído pelo acoplamento de duas coordenadas internas de torção, e em termos da distribuição de energia potencial (DEP), elas contribuem com:  $\tau(\text{HCCN})$  | 32% | +  $\tau(\text{HCNC})$  | 51%|. O segundo modo torcional é encontrado em 838 cm<sup>-1</sup> no infravermelho e o modo vibracional se compõe de três coordenadas internas e se atribui como:  $\tau(\text{HNCN})$  16% +  $\tau(\text{HNCN})$  | 16% | +  $\tau(\text{NCNC})$  | 11% | +  $\rho(\text{ONNC})$  46%. O terceiro modo torcional se encontra em 805 cm<sup>-1</sup> no infravermelho e em 792 cm<sup>-1</sup> no Raman e se atribui como:  $\tau(\text{HNCN})$  39% +  $\tau(\text{HNCN})$  39%. Participação das coordenadas internas de torção também distribuídas em outros modos normais. A atribuição vibracional aproximada completa do ácido barbitúrico teve como base o procedimento de cálculo DFT:B3LYP/3-21G e a análise se encontra na Tabela 15.

## 5.5.

### Análise vibracional da isoniazida

Um estudo anterior sobre a estrutura no espectro eletrônico e propriedades vibracionais da isoniazida e seus derivados foram realizados por Pandey *et al*, 2014. Foi realizada também uma completa atribuição para o espectro do infravermelho com transformada de Fourier. Neste estudo utilizou o procedimento B3LYP tendo como conjunto de bases LANL2DZ e 6-311G (d, p).

Outro trabalho sobre o espectro infravermelho e Raman com transformada de Fourier foi realizado por Gunasekaran *et al*, 2009., oferecendo a distribuição vibracional completa com distribuição de energia potencial; no entanto, chama a atenção na atribuição a participação de uma coordenada interna em cada modo normal, sendo que em muitas vibrações existem acoplamento entre coordenadas internas para se descrever o modo normal. As Figuras 31 a 35 ilustram os espectros (experimental e teórico) para a isoniazida.

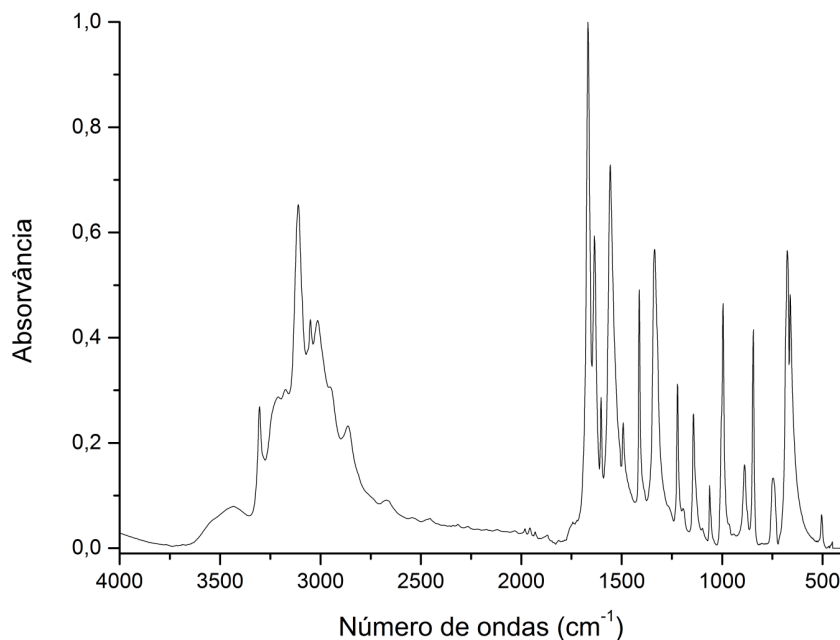


Figura 31 - Espectro infravermelho experimental da isoniazida na região espectral compreendida entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$

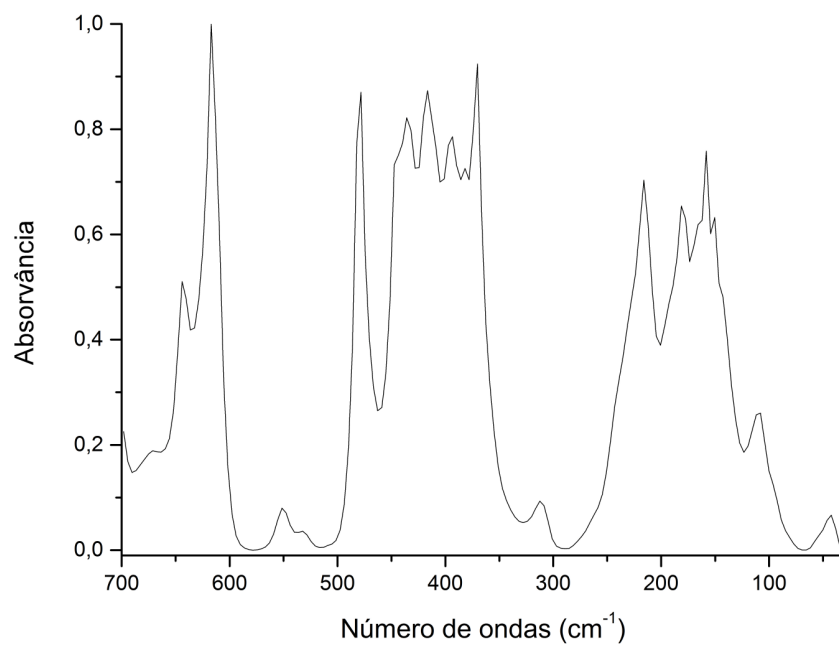


Figura 32 - Espectro infravermelho experimental da isoniazida na região espectral compreendida entre 700 e 30 cm<sup>-1</sup>

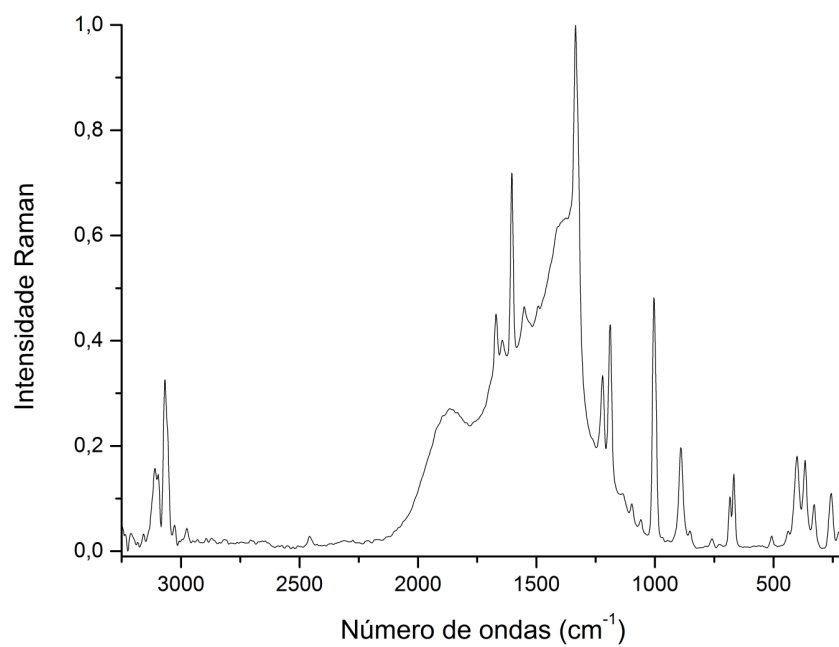


Figura 33 - Espectro Raman experimental da isoniazida no estado sólido

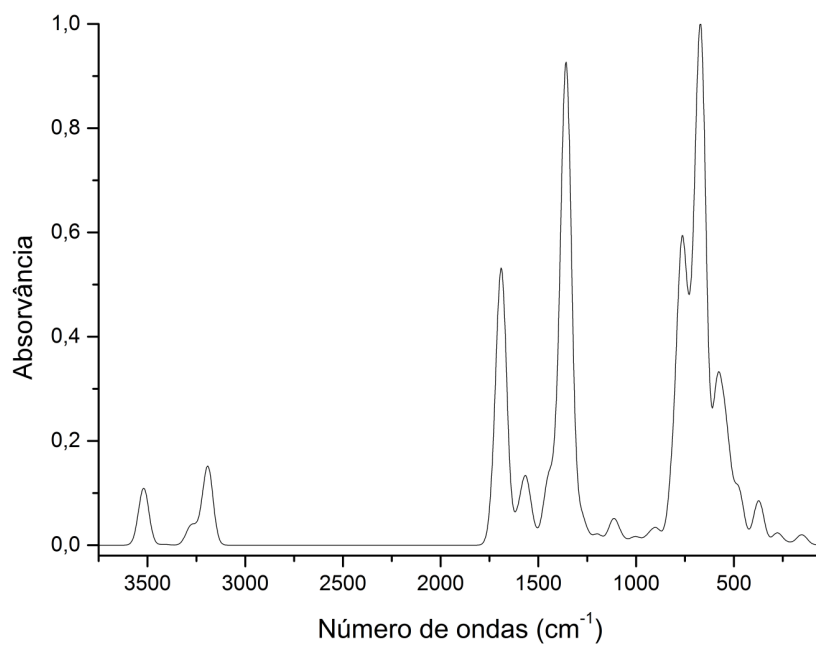


Figura 34 - Espectro infravermelho teórico da isoniazida no estado sólido

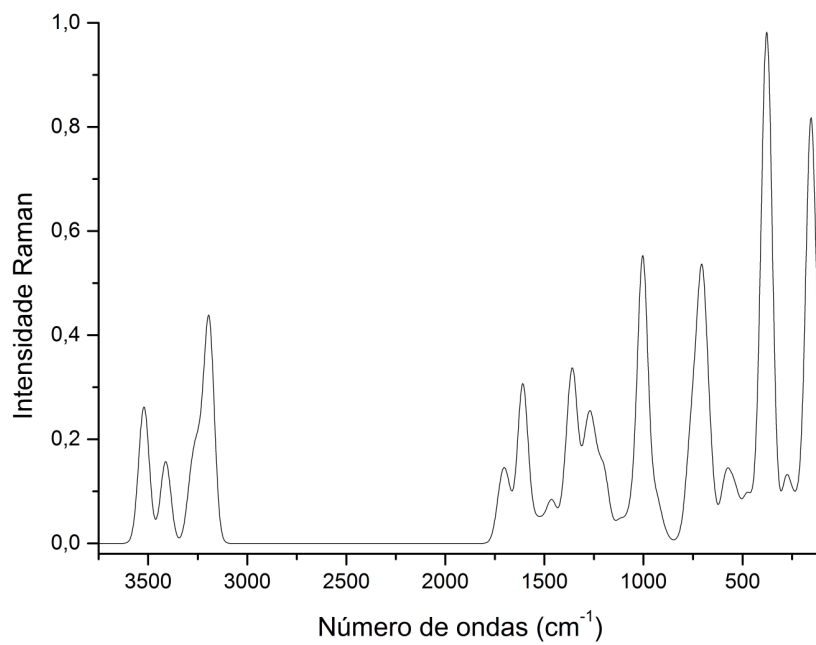


Figura 35 - Espectro Raman teórico da isoniazida no estado sólido



Na Tabela 16, são apresentados os resultados teóricos (corrigidos) e experimentais para isoniazida pelo procedimento B3LYP/3-21G. Os números de onda foram escalados pelo fator de escala 0,9852 (Tantirungrotechai *et al*, 2006).

Tabela 16 - Análise vibracional completa da isoniazida (número de ondas em  $\text{cm}^{-1}$ )

<b>DFT:B3 LYP/3- 21G calc.</b>	<b>Valores corrigidos</b>	<b>FT-IR Exp</b>	<b>Raman Exp</b>	<b>2d. (IV/Raman)</b>	<b>Atribuição aproximada</b>
3533	3481				v(NH)   46   + v(NH) 54%
3518	3466				v(NH) 99%
3412	3362	3303	3300		v(NH) 53% + v(NH) 46%
3281	3232				v(CH) 98%
3247	3199	3050	3065		v(CH) 97%
3198	3151	2970	2980		v(CH) 88%
3188	3141	2863			v(CH) 90%
1718	1693				$\delta$ (HNN) 79%
1687	1662	1667	1669		v(OC) 70%
1610	1586	1602	1602		v(CC) 33% + v(CC)   12%   + $\delta$ (HCC)   10%
1565	1542	1556	1551		v(NC)   21%   + v(CC) 30%
1522	1499	1492	1495		$\delta$ (HCN) 33% + $\delta$ (HCN) 23% + $\delta$ (HCC) 11%
1468	1446	1472			v(OC) 14% + $\delta$ (HNN) 80%
1446	1425	1412	1410		v(CC)   10%   + v(CC) 10% + $\delta$ (HCN)   23%   + $\delta$ (HCN) 35%
1389	1368				$\delta$ (HCN)   15%   + $\delta$ (HCC)   19%   + $\delta$ (HCC) 21%
1355	1335	1334	1331		v(NC) 44% + v(CC)   15%

1289	1270			$\delta(\text{HNN})$ 85%
1263	1244	1221	1219	$v(\text{CC})$ 10% $+ v(\text{NC})$   10%   $+ \delta(\text{HCN})$   16%   $+ \delta(\text{HCN})$   17%   $+ \delta(\text{HCC})$ 15% $+ \delta(\text{HCC})$ 13%
1240	1222	1200	1187	$v(\text{CC})$   22%   $+ v(\text{NC})$   12%   $+ v(\text{CC})$   18%   $+ v(\text{CC})$ 13% $+ v(\text{NC})$ 25%
1198	1180	1142	1131	$v(\text{CC})$   10%   $+ v(\text{NN})$ 33%
1130	1113			$v(\text{CC})$ 28%
1117	1100			$v(\text{CC})$   10%   $+ v(\text{NC})$   11%   $+ \delta(\text{CCC})$   11%   $+ \delta(\text{HCC})$   16%   $+ \delta(\text{CCN})$ 19%
1103	1087			$\delta(\text{HCC})$   17%   $+ \delta(\text{CCN})$ 12% $+ \delta(\text{CCN})$ 18%
1066	1050	1061	1057	$\tau(\text{HCNC})$   37%   $+ \tau(\text{HCCN})$ 36% $+ \tau(\text{CCNC})$ 14%
1042	1027	1020	1002	$\tau(\text{HCNC})$   54%   $+ \tau(\text{HCCN})$ 27%
1003	988			$v(\text{NC})$ 22% $+ v(\text{NC})$ 31% $+ \delta(\text{CCN})$ 10% $+ \delta(\text{CNC})$   12%
937	923	924		$\tau(\text{HCNC})$ 33% $+ \tau(\text{HCCN})$ 34% $+ \tau(\text{HCCN})$ 20%
895	882	888	887	$\tau(\text{HCNC})$   22%   $+ \tau(\text{HCCN})$   21%   $+ \rho(\text{ONCC})$   24%   $+ \rho(\text{CCCC})$   17%

810	798	845	849	$\tau(\text{HCCN})$ 15% + $\tau(\text{HCCN})$   18%   + $\tau(\text{CCNC})$   13%   + $\tau(\text{CCCN})$   24%   + $\tau(\text{CNCC})$ 10% + $\rho(\text{ONCC})$ 16%
765	754			$\tau(\text{HNCC})$ 21% + $\tau(\text{CCCN})$ 19% + $\rho(\text{ONCC})$ 23%
754	743	745	750	$v(\text{CC})$ 17% + $\delta(\text{CNC})$ 36%
709	699			$\delta(\text{CCC})$   16%   + $\delta(\text{CCN})$   22%   + $\delta(\text{CCN})$ 35%
704	694	674	682	$\tau(\text{HNCC})$ 52% + $\tau(\text{CCCN})$   10%
667	657	660	666	$\delta(\text{OCN})$ 16% + $\tau(\text{HNCC})$ 28% + $\tau(\text{HNCC})$   11%
585	576			$\delta(\text{NCC})$ 30% + $\delta(\text{NNC})$   18%
539	531	504	504	$v(\text{NN})$ 20% + $\delta(\text{OCN})$ 27% + $\tau(\text{HNCC})$   17%
475	468			$\tau(\text{CNCC})$ 24% + $\rho(\text{ONCC})$ 10% + $\rho(\text{CCCC})$   17%
409	403			$\tau(\text{HCCN})$ 11% + $\tau(\text{CCNC})$   33%   + $\tau(\text{CNCC})$   17%
393	387			$v(\text{CC})$ 37% + $\delta(\text{CCC})$ 15% + $\delta(\text{OCN})$   15%
371	366			$\tau(\text{HNCC})$   19%   + $\tau(\text{HNCC})$   41%

278	274	$\delta(\text{NCC})$ 11% + $\delta(\text{CCC})$   18%   + $\delta(\text{NNC})$ 39%
223	220	$\delta(\text{NCC})$ 29% + $\delta(\text{CCC})$ 44%
159	157	$\tau(\text{CCCN})$   16%   + $\tau(\text{NNCC})$ 12% + $\rho(\text{CCCC})$   29%
143	141	$\tau(\text{NCCC})$ 12% + $\tau(\text{NNCC})$   49%   + $\rho(\text{CCCC})$   15%
24	24	$\tau(\text{NCCC})$ 65% + $\tau(\text{NNCC})$ 15%

### 5.5.1.

#### **Espectro vibracional da Isoniazida**

A molécula de isoniazida  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$  é uma estrutura com 17 átomos, logo apresenta  $3n-6 = 45$  modos normais. Para a interpretação do espectro vibracional, foram definidas 17 coordenadas internas de estiramento, 25 coordenadas internas de variação angular e 9 coordenadas internas de torção. Esse conjunto de coordenadas internas foi utilizado para determinar o espectro vibracional calculado incluindo coordenadas internas redundantes.

#### **Estiramentos N-H**

O único estiramento N-H se encontra em  $3303 \text{ cm}^{-1}$  no espectro IV e  $3330^{-1}$  no espectro Raman.

#### **Estiramento C=O**

O único modo de estiramento da carbonila se encontra em  $1667 \text{ cm}^{-1}$  (IV) e  $1669 \text{ cm}^{-1}$  (Raman).

#### **Estiramento C-H**

Quatro coordenadas internas  $\nu(\text{CH})$  descrevem os modos vibracionais de estiramento CH os quais são dois modos simétricos e dois antissimétricos

localizados em 3050, 2970 e 2863  $\text{cm}^{-1}$  no espectro IV e 3065 e 2980  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman.

### **Estiramentos C=C e C=N no anel**

Há um deslocamento de elétrons dentro do anel devido à ressonância, a banda no infravermelho encontrada 1412  $\text{cm}^{-1}$  se atribui ao modo de estiramento antissimétrico C=C. Em 1602  $\text{cm}^{-1}$  (IV) e 1602  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) encontramos outro modo de estiramento antissimétrico C=C. Em 1556  $\text{cm}^{-1}$  (IV) e 1551  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) encontramos o modo de estiramento C=N antissimétrico.

## 5.6.

### Análise vibracional do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ )

Os espectros no infravermelho e Raman registrados para o ligante ( $L=C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) estão apresentados conforme as Figuras de 36 a 40.

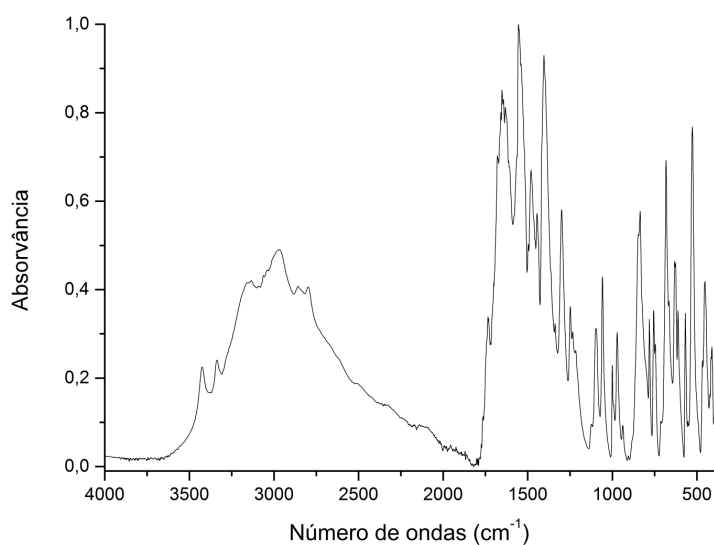


Figura 36 - Espectro infravermelho experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) na região espectral compreendida entre 4000 e 400  $cm^{-1}$

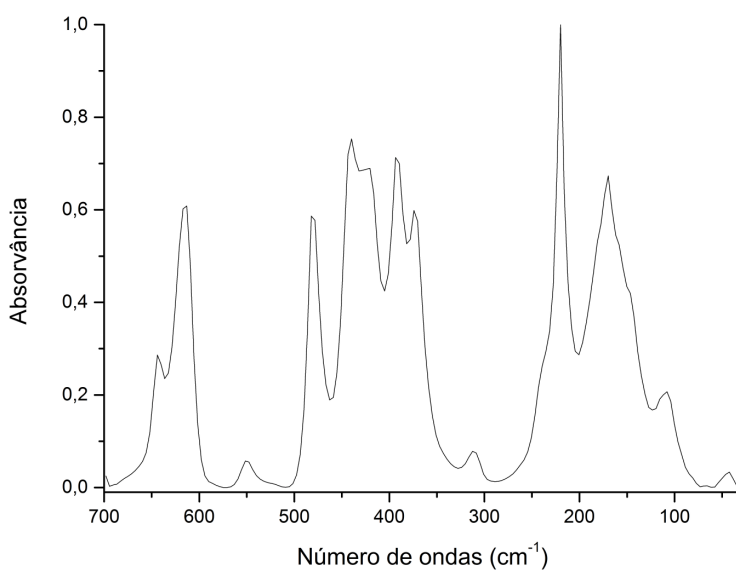


Figura 37 - Espectro infravermelho experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) na região espectral compreendida entre 700 e 30  $cm^{-1}$

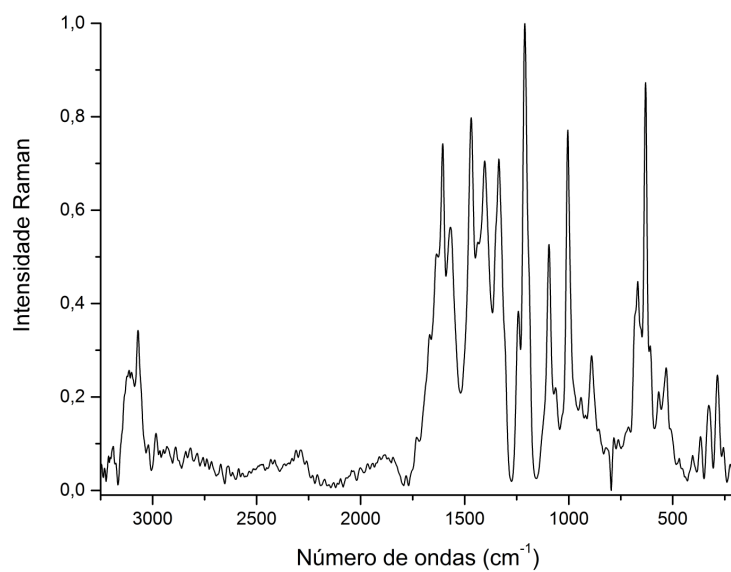


Figura 38 - Espectro Raman experimental do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) no estado sólido

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1321697/CA

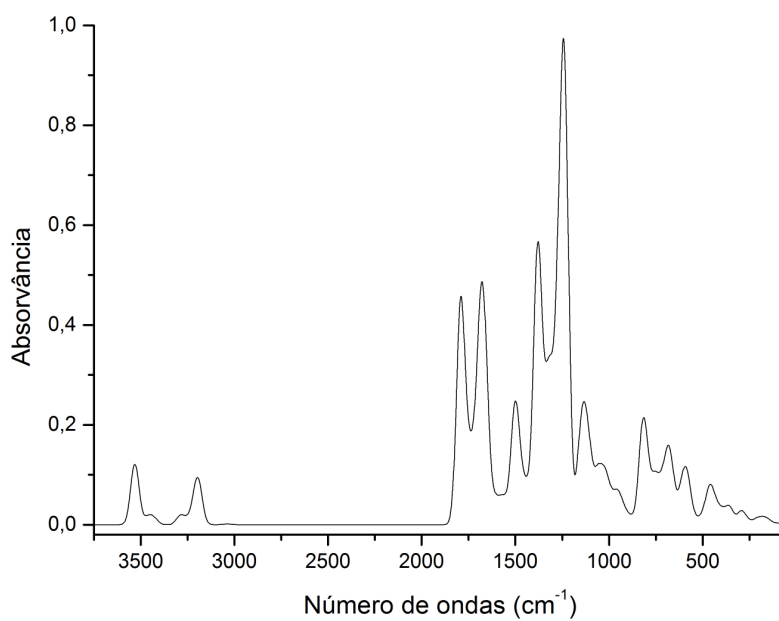


Figura 39 - Espectro infravermelho teórico do ligante ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ )

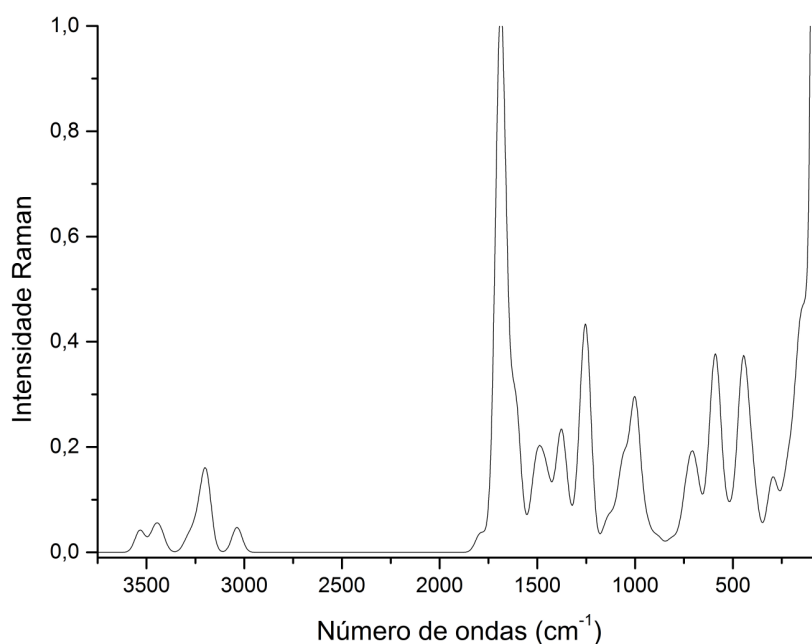


Figura 40 - Espectro Raman teórico do ligante (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Na Tabela 17 são apresentados os resultados teóricos (corrigidos) e experimentais para o ligante L (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), pelo procedimento B3LYP/3-21G. Os números de onda foram escalados pelo fator de escala 0,9852 (Tantirungrotechai *et al*, 2006).

Tabela 17 - Análise vibracional completa do ligante (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), (número de ondas em cm<sup>-1</sup>)

DFT:B3LYP/ 3-21G calc.	Valores corrigidos	FT-IR Exp	Raman Exp (intensidade)	2d. (IV/Raman)	Atribuição aproximada
3522	3470	3426			v(NH) 100%
3505	3453	3337			v(NH) 100%
3427	3376			3282	v(NH) 99%
3424	3373			3194	v(NH) 99%
3287	3238	3168		3164	v(CH) 99%
3284	3235	3134	3136 (0,16)	3134	v(CH) 99%
3248	3200		3124 (0,20)	3111	v(CH) 97%
3248	3200		3113 (0,21)	3102	v(CH) 97%
3198	3151		3102 (0,21)	3093	v(CH) 100%
3198	3151		3093 (0,19)		v(CH) 100%



3189	3142			3071	v(CH) 85% + v(CH)   14%
3188	3141	3064	3071 (0,28)	3065	v(CH) 87% + v(CH)   12%
3187	3140	2964			v(CH) 97%
3038	2993		2931 (0,07)	2932	v(CH) 97%
1781	1755	1731	1731 (0,09)	1734	v(OC) 80%
1695	1670	1680			v(OC) 58%
1691	1666	1664	1670 (0,27)	1671	v(OC) 69%
1678	1653	1632	1637	1640	v(OC)   12%   + v(NC)   18%   + v(NC) 22% + δ(HNC) 14%
1666	1641	1607	1606	1606	v(NC) 70%
1610	1586		1569	1563	v(CC) 25%
1610	1586				v(CC) 25%
1563	1540	1553			v(CC)   30%   + v(NC) 22% + δ(CCC) 13%
1562	1539	1522		1523	v(CC)   32%   + v(NC) 23% + δ(CCC) 10%
1520	1498	1496	1501 (0,24)	1505	δ(HCN) 57% + δ(HCC) 11%
1520	1498	1480			δ(HCN) 58% + δ(HCC) 11%
1501	1479	1464	1468 (0,67)	1469	δ(HCH) 88%
1468	1446	1456			v(OC) 12% + δ(HNN) 60%
1461	1439	1445	1437 (0,44)	1437	v(OC) 10% + δ(HNN) 49%
1447	1426				δ(HCN) 31% + δ(HCN)   22%
1447	1426				v(CC)   10%   + v(CC) 10% + δ(HCN) 31% + δ(HCN)   22%
1437	1416	1415		1424	δ(HNC) 36% + δ(HNC)   31%

1431	1410	1404	1404 (0,44)	1404	v(NC) 18% + v(NC)   11%   + $\delta$ (HNC)   18%   $\delta$ (HNN)   17%
1422	1401	1397			v(NC) 19% + $\delta$ (HNC)   40%
1391	1370	1389		1387	$\delta$ (HCC) 43% + $\delta$ (HCN)   10%   + $\delta$ (HCN) 14%
1389	1368	1376		1372	$\delta$ (HCC) 50% + $\delta$ (HCN)   10%   + $\delta$ (HCN) 13%
1379	1359	1363	1351 (0,47)	1353	v(NC) 25% + v(NC)   10%   + v(CC) 11%
1345	1325	1338	1336 (0,60)	1336	v(NC) 40% + v(CC)   20%
1337	1317		1327 (0,50)	1323	$\delta$ (HCC)   10%   + $\tau$ (HCCN) 30% + $\tau$ (HCCN)   35%
1305	1286	1300	1309 (0,26)	1306	v(NC)   34%   + v(CC) 21%
1279	1260				v(NC)   12%   + $\delta$ (HCC) 32% + $\tau$ (HCCN)   23%
1260	1241	1248	1243 (0,32)		$\delta$ (HCN)   22%   + $\delta$ (HCC) 11%
1258	1239	1234			$\delta$ (HCN) 22% + $\delta$ (HCC)   11%
1239	1221				v(CC)   20%   + v(CC) 15% + v(CC)   16%   +v(NC)   13%   +v(NC) 25%
1238	1220	1215	1212 (0,84)		v(CC)   19%   + v(CC) 15% + v(CC)   16%   +v(NC)   12%   +v(NC) 26%
1219	1201	1205	1194 (0,43)		v(NC) 31% + $\delta$ (HCC) 16% + $\tau$ (HCCN)   10%
1162	1145				v(CC) 17% +v(NC)   12%   + $\delta$ (CCC) 16% + $\delta$ (CNC) 14%

1157	1140	1123	1125 (0,11)	1121	v(CC) 18% + v(NC)   13%   + $\delta$ (CCC) 14% + $\delta$ (CNC) 13%
1119	1102				v(CC)   14%   + v(CC) 12% + $\delta$ (HCC)   30%
1117	1100				v(CC)   13%   + v(CC) 12% + $\delta$ (HCC)   32%
1113	1097				$\delta$ (CCN) 29% + $\delta$ (HCC) 12% + $\delta$ (HCC)   11%   + $\delta$ (NCC) 17% + $\delta$ (CNC)   11%
1112	1096	1096	1095 (0,44)	1096	$\delta$ (CCN) 28% + $\delta$ (HCC) 13% + $\delta$ (CCN) 18% + $\delta$ (CNC)   12%
1072	1056			1074	v(NN) 30%
1071	1055	1059	1063 (0,18)	1062	$\tau$ (HCCC) 26% + $\tau$ (HCCN) 27% + $\tau$ (HCNC)   19%   + $\tau$ (CCNC) 11%
1069	1053				$\tau$ (HCCN)   33%   + $\tau$ (HCNC) 30% + $\tau$ (CCNC)   13%
1066	1050				$\tau$ (HCCC) 27% + $\tau$ (HCNC) 25% + $\tau$ (HCCN)   12%   + $\tau$ (HCNC) 16%
1060	1044				$\tau$ (HCCC) 38% + $\tau$ (HCNC) 33% + $\tau$ (CCCN) 15%
1056	1040		1032 (0,13)	1034	v(NN) 43%
1024	1009	1001			v(NC) 35%
1001	986	992		990	v(NC) 39%
1000	985				v(NC) 38%
987		972	977 (0,19)	970	$\delta$ (CCN) 10% + $\delta$ (HCC)   13%   + $\tau$ (HCCN)   12%   + $\rho$ (OCNC)   10%   + $\rho$ (GNNC)   11%
	972				
947	933			959	$\tau$ (HCCC)   23%   + $\tau$ (HCNC) 48% + $\tau$ (HCCN) 25%
945	931	938	941 (0,16)	941	$\tau$ (HCCC)   24%   + $\tau$ (HCNC) 47% + $\tau$ (HCCN) 26%
940	926		920 (0,13)	919	v(NC) 20% + v(CC) 35%

911	898	906		904	$\delta(\text{NCN})$ 15% + $\rho(\text{CNCC})$   10%
909	896		890 (0,24)	891	$\tau(\text{HCCC})$ 10% + $\tau(\text{HCNC})$   15%   + $\tau(\text{HCNC})$ 13% + $\rho(\text{ONCC})$   15%
906	893	883	877 (0,16)	873	$\tau(\text{HCCC})$   16%   + $\tau(\text{HCNC})$ 20% + $\tau(\text{HCNC})$   14%   + $\rho(\text{ONCC})$ 16%
836	824	862	854 (0,10)	854	$\tau(\text{HNCCN})$ 41% + $\tau(\text{HNCCN})$ 11% + $\rho(\text{NNCC})$ 15%
819	807	848	841 (0,08)	840	$\tau(\text{HCCN})$   17%   + $\tau(\text{CCNC})$ 11% + $\tau(\text{NCCC})$ 30% + $\rho(\text{ONCC})$   18%
814	802				$\tau(\text{HCCN})$ 22% + $\tau(\text{CCNC})$   10%   + $\tau(\text{CCCN})$   17%   + $\rho(\text{ONCC})$ 20% + $\rho(\text{CCCC})$   15%
800	788	781	784 (0,09)	786	$v(\text{CC})$ 10% + $\delta(\text{CNC})$ 18% + $\tau(\text{HNCC})$   11%
771	760	756	762 (0,09)	762	$v(\text{CC})$ 12% + $\delta(\text{CNC})$ 23% + $\tau(\text{HNCCN})$   15%
760	749				$\tau(\text{NCCC})$   12%   + $\rho(\text{ONCC})$   14%
755	744	746			$\tau(\text{CCCN})$ 15% + $\rho(\text{ONCC})$ 16%
737	726			730	-
731	720	714	713 (0,11)	714	$\delta(\text{CNC})$   11%   + $\tau(\text{HNCCN})$ 18%
709	699				$\delta(\text{CCN})$   16%   + $\delta(\text{CCN})$   12%   + $\delta(\text{NCC})$ 23% + $\delta(\text{CCN})$   13%
708	698		682 (0,31)	685	$\delta(\text{CCN})$   26%   + $\delta(\text{NCC})$ 13% + $\delta(\text{CCN})$ 21%
687	677	673			$\tau(\text{HNCCN})$   10%   + $\tau(\text{HNCC})$ 21% + $\rho(\text{NNCC})$   11%
678	668	665	668 (0,38)	668	$\delta(\text{NCN})$ 13%
664	654		653 (0,29)	653	$\delta(\text{OCN})$ 19%

622	613	632	631 (0,73)	631	$\tau(\text{HNNC})$   10%   + $\rho(\text{OCNC})$ 21%
615	606	612	608 (0,25)	606	$\delta(\text{OCN})$ 16% + $\delta(\text{OCN})$   12%
593	584			586	$\tau(\text{NNCN})$ 15% + $\rho(\text{CNNC})$ 10%
577	568	568	568 (0,17)	567	$\tau(\text{HN CN})$ 18% + $\rho(\text{OCNC})$   17%
567	559	554			$\tau(\text{HN CN})$   17%   + $\tau(\text{HN NC})$   11%   + $\tau(\text{NNCN})$ 15%
553	545		531 (0,22)	543	$\delta(\text{HCC})$ 18% + $\tau(\text{HN NC})$   14%
530	522	527	509 (0,10)	530	$\delta(\text{OCN})$ 18%
493	486	503	497 (0,07)	509	$\delta(\text{CCN})$   10%
473	466	467	469 (0,05)	468	$\delta(\text{CNC})$ 24%
463	456	454	453 (0,03)	451	$\tau(\text{HN NC})$ 10% + $\tau(\text{CCNC})$   14%   + $\tau(\text{CNCC})$ 28%
451	444				$\tau(\text{HN NC})$   16%   + $\tau(\text{CCNC})$   21%   + $\tau(\text{CCCC})$   11%
412	406	411			$v(\text{CC})$ 21% + $\delta(\text{OCN})$   10%   + $\delta(\text{CCC})$ 10%
410	404		404 (0,06)	404	$\tau(\text{CCNC})$   28%   + $\tau(\text{CNCC})$   20%
408	402				$v(\text{CC})$ 14% + $\tau(\text{CCNC})$ 28%
407	401			391	$v(\text{CC})$   15%   + $v(\text{CC})$   10%   + $\tau(\text{CCNC})$   10%
375	369		366 (0,09)	367	$\delta(\text{OCN})$ 20%
337	332	324	327 (0,15)	331	$\delta(\text{OCN})$   13%
317	312			320	$\tau(\text{HCNN})$ 32% + $\tau(\text{NNCN})$   14%
305	300		286 (0,20)	286	$\tau(\text{NCNN})$ 15% + $\tau(\text{NNCN})$ 12%
242	238	263	256 (0,07)	255	$\delta(\text{CCC})$ 35% + $\delta(\text{NNC})$ 11%
236	233				$\delta(\text{CCC})$ 54%
216	213			211	$\delta(\text{NCC})$   18%   + $\delta(\text{CCC})$ 19% + $\tau(\text{CN CN})$ 12%

### 5.6.1.

#### Espectro vibracional do ligante (L = $C_{16}H_{14}N_8O_3$ )

##### Estiramento N-H

Pode-se encontrar na estrutura do ligante, quatro ligações (N-H), logo podemos associar quatro modos normais correspondentes ao movimento vibracional dessas ligações. O primeiro deles pode ser identificado no espectro infravermelho em  $3426\text{ cm}^{-1}$  e se caracteriza como um modo 100% puro. Em  $3337\text{ cm}^{-1}$  no espectro infravermelho encontra-se outro modo NH também 100% puro. Os outros dois modos de estiramento NH foram localizados por meio da aplicação da segunda derivada do espectro infravermelho e estas bandas são encontradas em  $3282$  e  $3194\text{ cm}^{-1}$ , na Figura 41 são apresentados esses espectros (IV e 2ª. derivada).

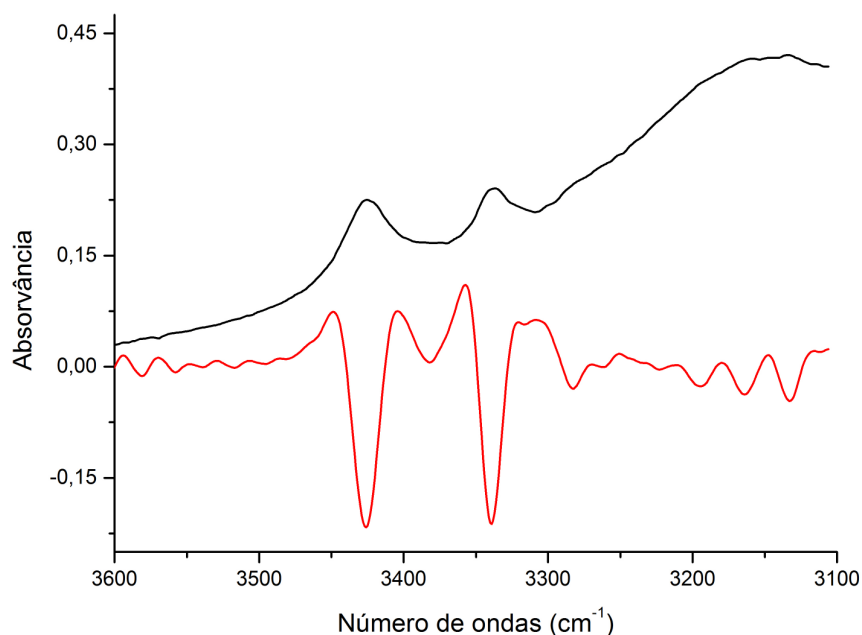


Figura 41 - Espectro infravermelho e sua segunda derivada no limite espectral entre  $3600 - 3100\text{ cm}^{-1}$

### **Estiramento C-H dos anéis aromáticos**

Pode-se identificar na estrutura do ligante a presença de oito modos normais relativos ao estiramento CH dos anéis aromáticos. Estes são encontrados na faixa espectral que vai de 3168 a 3065  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Estiramento C-H do $\text{CH}_2$**

A estrutura do ligante apresenta apenas um grupo  $\text{CH}_2$ . E os modos normais associados ao estiramento CH desse grupo se encontra em: 2964  $\text{cm}^{-1}$  (IV) e em 2931  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) ambos com 97% de pureza.

### **Estiramento C=O**

Os estiramentos C=O são considerados como modos característicos, e no ligante estudado estes se localizam nos seguintes números de onda: 1731  $\text{cm}^{-1}$  (IV/Raman) com 80% de pureza; 1680  $\text{cm}^{-1}$  (IV) com 58% de pureza; 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) e 1664  $\text{cm}^{-1}$  (IV) com 69% de pureza; em 1632  $\text{cm}^{-1}$  (IV) e 1637  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) esta coordenada interna encontra-se acoplada ao estiramento C=N e a variação angular HCN.

### **Estiramento C=C e C=N**

As bandas 1632, 1607, 1553 e 1522  $\text{cm}^{-1}$  observadas no infravermelho são atribuídos aos seguintes modos normais, respectivamente:  $\nu(\text{OC})$  |23%| +  $\nu(\text{NC})$  |18%| +  $\nu(\text{NC})$  22% +  $\delta$  (HNC) 14%;  $\nu(\text{NC})$  70%;  $\nu(\text{CC})$  |30%| +  $\nu(\text{NC})$  22% +  $\delta(\text{CCC})$  13%;  $\nu(\text{CC})$  |32%| +  $\nu(\text{NC})$  23% +  $\delta(\text{CCC})$  10%.

### **Outros modos normais: ligações simples C-C, C-N, variações angulares e torções**

As descrições desses modos normais são encontrados na Tabela 17, onde são indicados a distribuição da energia potencial para a caracterização das coordenadas internas que são majoritárias na definição dos movimentos vibracionais.

## 5.7.

### Análise vibracional do complexo [Zn(L)] - (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Baseado no procedimento mecânico quântico DFT:B3LYP/3-21G foram realizadas as atribuições teóricas das bandas dos espectros Raman e infravermelho com transformada de Fourier do complexo [Zn(L)]. A segunda derivada do espectro e a análise de deconvolução de bandas (ADB) completaram a atribuição experimental dos  $3n-6=114$  modos normais referentes a este complexo. A análise de orbitais naturais de ligação (NBO, abreviação usual em idioma inglês) foi realizada usando o método DFT:B3LYP/3-21G.

#### 5.7.1.

#### Otimização dos parâmetros geométricos do complexo [Zn(L)] - (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

A otimização *ab initio* (do latim “do início”) dos parâmetros geométricos e a análise estrutural do complexo [Zn(L)] foram realizadas utilizando o método B3LYP descrito pela teoria do funcional de densidade, similares aos empregados por outros estudos reportados na literatura (Téllez Soto, C. A. *et al.*, 2013; Ramos, J. M. *et al.*, 2007; Téllez Soto, C. A. *et al.*, 2007; Ramos, J. M. *et al.*, 2006; Versiane, O. *et al.*, 2006).

Os valores B3LYP teóricos para as distâncias das ligações Zn-N(13), Zn-N(23), Zn-O(12), Zn-O(22), foram de 2,01Å, 1,96Å, 1,94Å e 1,98Å, respectivamente. Os ângulos de ligação O(12)-Zn-O(22), O(12)-Zn-N(13) e N(13)-Zn-N(23) foram de 122,84°, 67,75° e 109,53°, respectivamente, apresentando uma estrutura pseudotetraédrica para o esqueleto ZnO<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (Tabela 18). As Figuras 42 e 43 representam a estrutura completa do complexo [Zn(L)].



Tabela 18 - Parâmetros geométricos do esqueleto estrutural do complexo [Zn(L)] determinados pelo método DFT:B3LYP/3-21G com simetria  $C_1$

Átomos i, j	Distância interatômica (Å)	Átomos i, j, k	Ângulos de ligação (°)
O(12)-Zn(28)	1,94	O(12)-Zn(28)-O(22)	122,84
O(22)-Zn(28)	1,98	N(13)-Zn(28)-N(23)	109,53
N(13)-Zn(28)	2,01	O(12)-Zn(28)-N(13)	67,75
N(23)-Zn(28)	1,96	O(22)-Zn(28)-N(23)	67,63
		O(12)-Zn(28)-N(23)	140,28
		O(22)-Zn(28)-N(13)	167,23

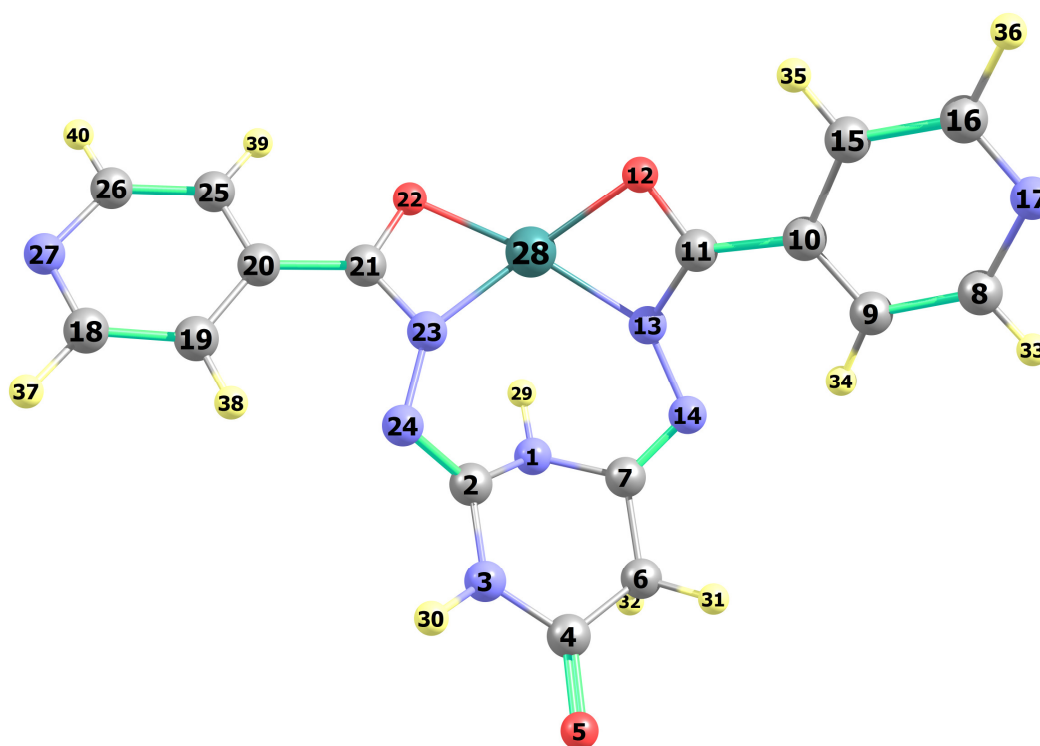


Figura 42 - DFT:B3LYP/3-21G - Geometria estrutural do complexo [Zn(L)]: geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian

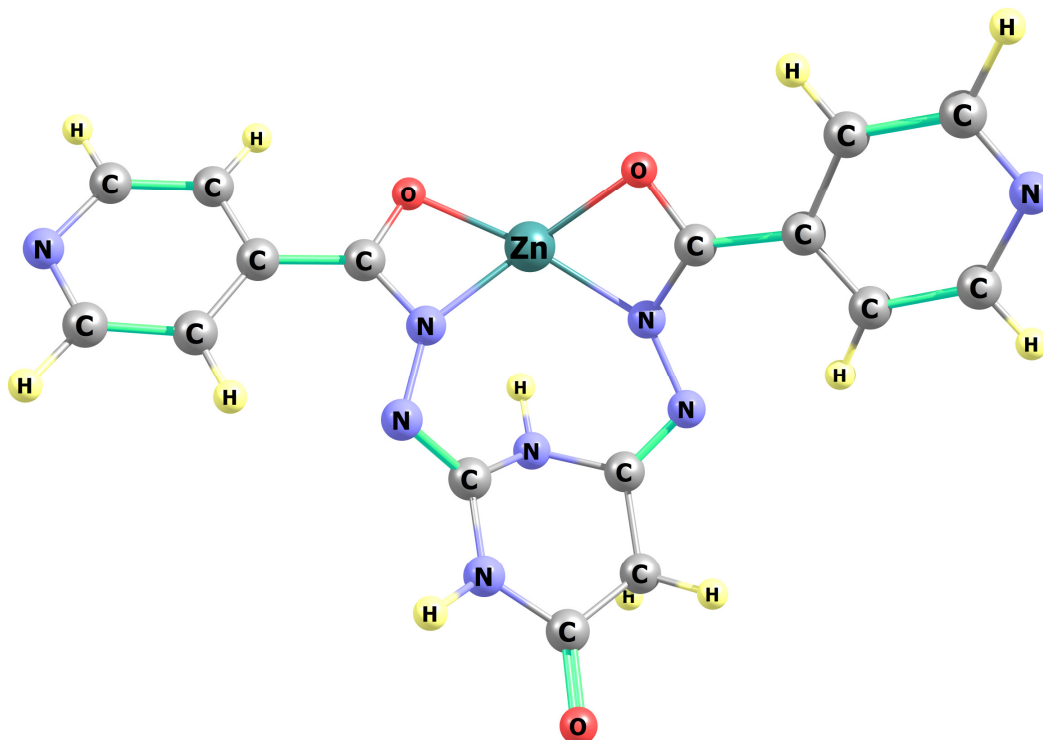


Figura 43 - DFT:B3LYP/3-21G - Geometria estrutural do complexo  $[Zn(L)]$ : geometria com os átomos representados através de símbolos gerados pelo Gaussian

Na Tabela 19, são apresentados os resultados teóricos (corrigidos) e experimentais para o complexo  $[Zn(L)]$  ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ), pelo procedimento B3LYP/3-21G. Os números de onda foram escalados pelo fator de escala 0,9704 (Tantirungrotechai *et al*, 2006).

Tabela 19 - Análise vibracional completa do complexo  $[Zn(L)]$  ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ) - (número de ondas em  $cm^{-1}$ )

DFT:B3LYP /3-21G calc.	Valores corrigidos	FT-IR Exp	Raman Exp	2d. (IV/Raman)	Atribuição aproximada
3584	3478	3426		3431	$\nu(NH)$ 100%
3533	3428	3282		3286	$\nu(NH)$ 100%
3274	3177				$\nu(CH)$ 98%
3256	3160	3164		3163	$\nu(CH)$ 98%
3254	3158				$\nu(CH)$ 96%
3253	3157			3132	$\nu(CH)$ 96%

3200	3105			3105	v(CH) 98%
3199	3104				v(CH) 97%
3194	3099				v(CH) 67% + v(CH)  32%
3193	3098				v(CH) 68% + v(CH)  30%
3163	3069	3066		3066	v(CH) 94%
3063	2972	2974		2966	v(CH) 94%
1763	1711	1729	1716	1708/1713	v(OC) 82%
1659	1610	1611	1622	1606/1606	v(NC) 33% + v(NC)  14%  + $\delta$ (HNC) 23%
1644	1595	1607	1606	1592/1587	v(NC) 36% + v(NC) 27% + $\delta$ (HNC) 10%
1616	1568	1562	1566	1564/1568	v(CC) 27% + v(CC)  10%  + $\delta$ (HCC) 15% + $\delta$ (HCC)  10%
1613	1565	1556		1557/1552	v(CC) 29% +v(CC)  12%  + $\delta$ (HCC)  21%
1569	1523	1537	1526	1528/1525	v(CC)  28%  + v(NC) 17% + $\delta$ (CCC) 14%
1567	1521	1505	1515	1515/1506	v(CC)  29%  + v(NC) 19% + $\delta$ (CCN) 10% + $\delta$ (CCC) 10%
1539	1493	1501	1497	1502/1493	v(NC)  33%  + v(CC) 14% + $\delta$ (HCN)  11%
1525	1480			1479/1474	$\delta$ (HCN) 51%

1512	1467	1471	1473	1469	v(NC)  21%  + $\delta$ (HCN) 40% + $\delta$ (HCC) 10%
1493	1449		1457	1449/1445	$\delta$ (HCH) 86%
1482	1438	1435	1443	1440	v(NC)  51%  + v(CC) 13%
1452	1409	1415	1418	1408/1400	$\delta$ (HCN)  12%  + $\delta$ (HCN) 11%
1451	1408	1404		1408	$\delta$ (HCN)  13%  + $\delta$ (HCN) 12%
1444	1401	1395	1398	1393/1386	$\delta$ (HNC) 49%
1417	1375		1375	1371/1375	v(NC) 25% + v(NC)  21%
1410	1368			1362/1362	v(OC)  11%
1408	1366		1363		$\delta$ (HNC) 11%
1395	1354	1339	1348	1350/1348	v(NC) 24% + $\delta$ (HNC) 15% + $\delta$ (HNC)  22%
1369	1328	1326	1333	1327/1333	v(OC) 25% + $\delta$ (HCC)  10%
1358	1318	1305	1302	1305/1302	v(OC) 24%
1335	1295		1286	1285	$\tau$ (HCCN)  26%  + $\tau$ (HCCN) 38%
1288	1250	1248	1249	1249/1251	+ v(NC) 26% + v(CC)  11%  + $\delta$ (HCC)  12%
1261	1224	1234		1234/1238	v(NC) 10% + $\delta$ (HCC) 24%  + $\delta$ (HCN) 27%
1260	1223	1218		1219	$\delta$ (HCN) 26% + $\delta$ (HCC)  13%
1256	1219	1211	1213	1210/1213	$\delta$ (HCC) 38% + $\tau$ (HCCN) 32%
1235	1198		1193	1192/1188	v(CC) 17% + v(CC)  34%  + v(NC) 24%

1235	1198			1192	v(CC) 19% + v(CC)  32%  + v(NC) 26%
1208	1172	1173	1174	1175/1174	v(NC) 28% + v(CC) 10%
1188	1153		1154	1156/1157	v(OC) 17% + $\delta$ (CCC)  12%
1179	1144	1121		1142/1135	
1120	1087	1095	1123	1090/1090	v(CC)  13%  + $\delta$ (HCC) 23% + $\delta$ (CCN) 16%
1119	1086	1085	1089		v(CC) 15% + $\delta$ (HCC) 20% + $\delta$ (NCC)  13%
1112	1079	1070	1078	1074	$\delta$ (CCN)  32%  + $\delta$ (HCC) 22% + $\delta$ (NCC)  10%
1109	1076	1066		1066/1069	$\delta$ (CCN)  24%  + $\delta$ (HCC) 28%
1084	1052		1055	1042/1055	$\tau$ (HCCC)  52%  + $\tau$ (HCNC)  20%  + $\tau$ (CCCN)  14%
1081	1049		1043	1043	$\tau$ (HCCN) 42% + $\tau$ (HCNC)  26%  + $\tau$ (NCCC)  15%
1064	1033			1037	$\tau$ (HCCN)  36%  + $\tau$ (HCNC) 39% + $\tau$ (CCNC)  15%
1064	1033				$\tau$ (HCCN)  35%  + $\tau$ (HCNC) 41% + $\tau$ (CCNC)  14%
1051	1020	1022	1023	1022/1020	v(NN) 32% + $\delta$ (OCC) 12%
1033	1002	1000	1001	1000/1001	$\delta$ (NCC) 27% + $\delta$ (OCC) 11%
1027	997	988	987	987/986	v(NC) 36%
998	968			974	v(NC) 55% + $\delta$ (CCN) 11%

996	967		961	960	$\nu(\text{NC})$ 49%
993	964				$\delta(\text{CCN})$ 10% + $\delta(\text{HCC})$  15%
961	933	939	937	938/937	$\nu(\text{CC})$ 19% + $\rho(\text{CNNC})$ 10%
952	924		920	922	$\tau(\text{HCCC})$  29%  + $\tau(\text{HCNC})$ 48% + $\tau(\text{HCCN})$ 20%
949	921	898	907	907	$\tau(\text{HCCN})$ 50% + $\tau(\text{HCNC})$ 46%
907	880	882	887	881/887	$\tau(\text{HCNC})$ 17% + $\tau(\text{HCCN})$  11%  + $\tau(\text{HCNC})$  24%  + $\rho(\text{NZnCC})$  11%
904	877	861	871	863/872	$\tau(\text{HCCC})$  12%  + $\tau(\text{HCNC})$ 20% + $\tau(\text{HCCN})$  13%  + $\tau(\text{HCNC})$  26%  + $\rho(\text{CCCC})$  10%
869	843	849	850	850/850	$\delta(\text{NCN})$ 21% + $\rho(\text{CNNC})$  17%
837	812	831	813	832/831	$\delta(\text{CNC})$ 15%
816	792	804	808	804/810	$\delta(\text{CNC})$ 16%
807	783	781	781	781/781	$\tau(\text{HCCN})$ 12% + $\tau(\text{HCCN})$  16%  + $\tau(\text{CCNC})$ 15% + $\tau(\text{NCCC})$ 29% + $\tau(\text{CNCC})$  12%
806	782				$\tau(\text{HCCN})$  20%  + $\tau(\text{CCNC})$ 15% + $\tau(\text{CCNC})$ 29% + $\rho(\text{CCCC})$ 14%
778	755	759	757	759/758	$\tau(\text{HNCC})$ 24% + $\rho(\text{CNNC})$ 16%
754	732	749	731	745/734	$\tau(\text{HNCN})$ 34%
736	714	728	714	727/716	$\tau(\text{CCNC})$ 10% + $\tau(\text{NCCC})$ 13% + $\rho(\text{OZnCC})$ 15% + $\rho(\text{NZnCC})$  24%

724	703	712	706	712/710	$\tau(\text{HN CN})$  17%
720	699	690		688	$\tau(\text{CCCN})$ 11% + $\tau(\text{CCCN})$  13%  + $\tau(\text{CCCN})$  17%  + $\rho(\text{OZnCC})$  18%
709	688		688	690/681	$\delta(\text{CCN})$  10%  + $\delta(\text{NCC})$ 14% + $\delta(\text{CNC})$ 10% + $\delta(\text{OCC})$ 16%
707	686		676		$\delta(\text{CCN})$  23%  + $\delta(\text{CCN})$ 35% + $\delta(\text{CCC})$  10%
706	685				$\delta(\text{NCC})$ 15%
699	678	675	665	672/664	$\delta(\text{NCN})$  13%  + $\delta(\text{CNC})$ 10% + $\tau(\text{HNCC})$  11%
676	656	648		651/656	$v(\text{NN})$ 11% + $\delta(\text{NCC})$ 10%
642	623	624	632	625/632	$\rho(\text{NNNC})$ 15%
618	600	600	607	598/607	$\delta(\text{NCN})$ 14%
603	585		587	583/590	$\tau(\text{HN CN})$ 10% + $\tau(\text{NCNC})$ 16%
594	576	570	575	569/577	$\delta(\text{NCC})$  11%  + $\delta(\text{OCC})$ 16%
558	541	549	550	552/547	$\tau(\text{HN CN})$  12%  + $\tau(\text{HCCN})$ 13% + $\rho(\text{OCNC})$ 32%
541	525	528	528	531/528	$v(\text{ZnO})$ 30% + $\delta(\text{OCC})$  16%
512	497	502	494	509/500	$v(\text{ZnO})$  17%  + $\delta(\text{OCC})$ 20%
495	480	488	478	483	$\delta(\text{OCN})$ 21% + $\rho(\text{CN NC})$  12%
488	474	474		474	$\tau(\text{CCNC})$ 13% + $\tau(\text{CNCC})$  29%
481	467	469	467	468	$\tau(\text{CCNC})$  17%  + $\tau(\text{CNCC})$  11%  + $\rho(\text{CCCC})$  19%
470	456	460	456	451	$\delta(\text{CNC})$ 26%

439	426	427	446	441	$\delta(\text{CNN})$ 14% + $\tau(\text{CNNZn})$ 10%
408	396	419	422	424	$\tau(\text{CCNC})$ 25% + $\tau(\text{CCNC})$ 31% + $\tau(\text{CCCN})$  14%
407	395	407	403	403	$\tau(\text{CCNC})$ 28% + $\tau(\text{NCCC})$  15%  + $\tau(\text{CNCC})$ 20%
386	375	366		363	$\delta(\text{CCC})$  11%  + $\delta(\text{COZn})$  12%  + $\tau(\text{CNNZn})$ 10%
365	354				—
357	346			343	$\tau(\text{NCNN})$  10%
299	290	292		290	$v(\text{CC})$ 11% + $v(\text{ZnO})$  14%  + $v(\text{ZnO})$ 20%
296	287				$\delta(\text{CCC})$  12%
263	255	258		263	—
241	234	235		239	$\delta(\text{CCC})$ 17% + $\delta(\text{CCC})$ 14%
229	222	220		219	$\delta(\text{CCC})$  12%
219	213				$\rho(\text{OZnCC})$ 17%
211	205	196		197	$\tau(\text{CCCC})$  12%  + $\rho(\text{OZnCC})$ 15%
188	182	182		185	$v(\text{ZnO})$ 33%
167	162	166		166	$\tau(\text{CN CN})$ 13% + $\tau(\text{CCZnO})$ 11%
162	157				$\tau(\text{NCNC})$ 10%
145	141	147		147	$\delta(\text{NOZn})$ 10% + $\tau(\text{NCNC})$ 12% + $\tau(\text{CN CN})$ 10%
126	122	131		132	$\delta(\text{COZn})$ 16%
106	103	104		105	$\tau(\text{CNNZn})$ 10% + $\tau(\text{CCCC})$ 18%
101	98				$\tau(\text{ZnOCC})$ 18% + $\rho(\text{OZnOC})$  14%  + $\rho(\text{CCCC})$  13%
83	81	85		85	$\tau(\text{CN CN})$  12%  + $\tau(\text{ZnOCC})$  10%
68	66	65		66	$\delta(\text{ZnOC})$ 15% + $\tau(\text{ZnOCC})$  12%
51	49				$\tau(\text{CCOZn})$ 27% + $\tau(\text{ZnOCC})$ 28%
44	43	42		42	$\tau(\text{CCCZn})$ 30% + $\rho(\text{NZnCN})$ 15%



31	30	$\tau(\text{CCCC})$ 10% + $\tau(\text{CCOZn})$  19%  + $\tau(\text{COZnO})$ 18% + $\tau(\text{OZnOC})$ 12%
13	13	$\delta(\text{ZnOC})$ 10% + $\delta(\text{OZnO})$ 57%

### 5.7.2

#### Atribuição vibracional do complexo [Zn(L)] (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Para o complexo [Zn(L)] as atribuições vibracionais se realizaram com a assistência da teoria do funcional da densidade (DFT) pelo método B3LYP com conjunto de base 3-21G (Tantirungrotechai, et al., 2006). Para a discussão das atribuições vibracionais os valores calculados pelo procedimento teórico foram corrigidos pelo fator 0,9704 para termos uma base de comparação com os valores experimentais, que são valores do espectro anarmônico do complexo em estudo, ao invés dos valores do espectro harmônico obtido por cálculo. A comparação gráfica direta entre os números de onda calculados e os valores experimentais do complexo [Zn(L)] deu uma linha reta com coeficiente de correlação R<sup>2</sup> igual a 0,99996 e desvio padrão (SD) de 5,589 (Figura 44). A representação gráfica apresenta uma excelente concordância na região espectral entre 1800 – 30 cm<sup>-1</sup>. Houve uma maior dispersão na região espectral entre 2850 ate 3600 cm<sup>-1</sup>.

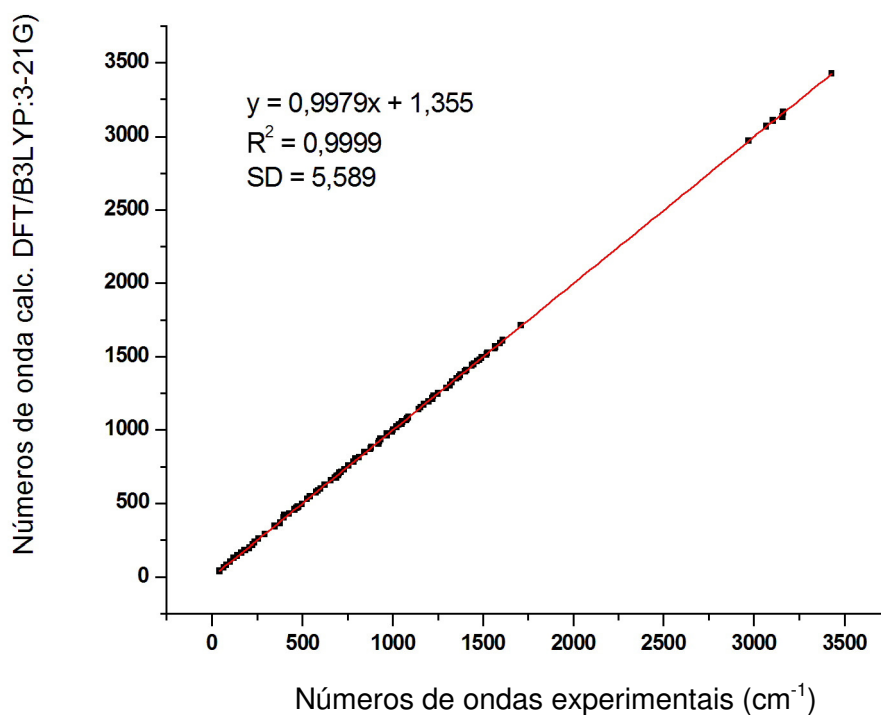


Figura 44 - Gráfico comparativo entre os números de onda calculados pelo procedimento DFT:B3LYP/3-21G e os valores experimentais do complexo [Zn(L)]

A atribuição vibracional dos diferentes modos normais se realizou tomando em conta a Distribuição da Energia Potencial (DEP) (em inglês PED), processada através do programa VEDA 4 (Jamróz M. H., 2013). Como é de praxe, os modos normais se caracterizam pelas coordenadas internas que o compõem, e elas se distribuem de acordo à participação que têm na construção do modo, assim a DEP vem dada em percentagem indicando as coordenadas internas participantes quando há mais de uma, ou de uma coordenada interna específica se o modo é 100% puro. Não há acoplamento entre modos normais, o acoplamento em um modo normal é constituído pelas diferentes coordenadas internas que participam no movimento vibracional específico de acordo à energia de vibração.

## Atribuição vibracional para os espectros no infravermelho e Raman do complexo [Zn(L)]

Focando nos aspectos mais relevantes da atribuição vibracional deste complexo, foi considerando a participação das coordenadas internas de estiramento N-H, C-H, C=O, C=N, C=C, C-N, C-C e C-O, e as participações das diferentes variações angulares da estrutura geométrica do complexo em estudo. Na região de baixa energia (região espectral entre 600 – 100  $\text{cm}^{-1}$ ) foram ressaltados os modos normais relacionados com o metal e o ligante. As vibrações de torção serão discutidas de acordo com as coordenadas de torção presentes na estrutura do complexo. Os espectros de infravermelho e Raman referente ao complexo se encontram na seção “Anexos”, nas páginas de 154 a 171.

### Estiramentos N-H

Os modos de estiramento N-H, descritos como  $\nu(\text{NH})$  são considerados como característicos. No complexo [Zn(L)] encontramos duas coordenadas desse tipo no ligante isoniazida. As bandas pertencentes a esses modos normais foram atribuídos aos números de onda 3426  $\text{cm}^{-1}$  obtido pela auto deconvolução de Fourier (Fourier self-deconvolution), e aos 3282  $\text{cm}^{-1}$ , ambos no espectro infravermelho (Kauppinen *et al.*, 1981). O espectro da segunda derivada apresenta uma dessas bandas aos 3431  $\text{cm}^{-1}$ .

### Estiramentos C-H

Pode-se identificar na estrutura geométrica do complexo [Zn(L)], dez coordenadas de estiramento  $\nu(\text{CH})$ , sendo que um par delas corresponde ao grupo  $\text{CH}_2$  encontrado na estrutura referente ao ácido barbitúrico. As restantes se situam nos anéis piridínicos oriundos da estrutura da isoniazida. A atribuição dos modos de estiramentos C-H se realizou mediante a distribuição da energia potencial (DEP), a qual indica que os modos normais encontrados em 3164, 3163, 3132 e 3105  $\text{cm}^{-1}$  podem ser considerados como modos sem acoplamento de coordenadas internas, i.e., como modos 100% puros. Os números de onda

experimentais foram obtidos principalmente pelo espectro da segunda derivada e pela auto-transformada de Fourier (Kauppinen *et al.*, 1981). O espectro obtido por essa técnica é ilustrado na Figura 45.

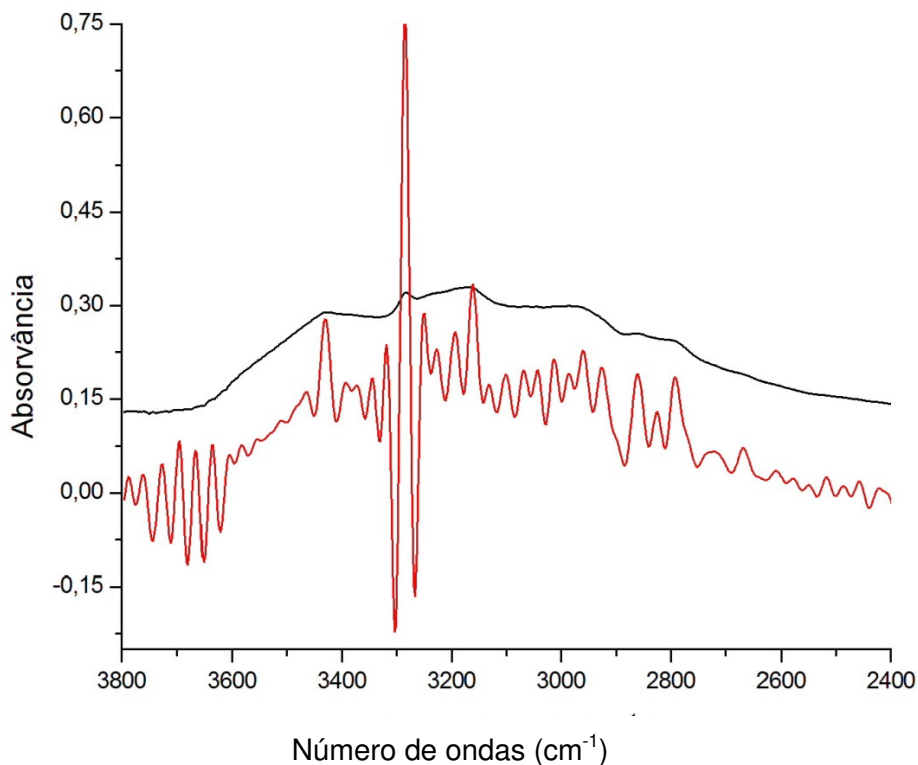


Figura 45 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 3800 – 2400  $\text{cm}^{-1}$

### Estiramento C=O

O modo vibracional de estiramento C=O, representado pela coordenada interna  $\nu(\text{C}=\text{O})$  se localizou no espectros infravermelho e Raman aos 1716  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro da auto deconvolução de Fourier que apresentamos na Figura 46, confirma essa atribuição.

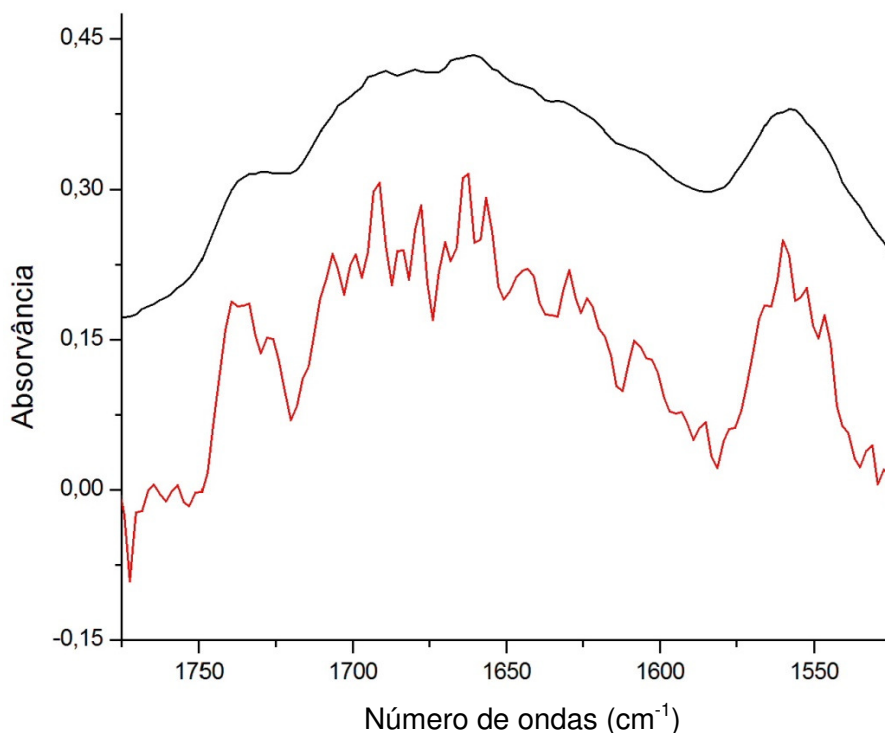


Figura 46 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 1775 – 1525  $\text{cm}^{-1}$

### Estiramentos C=N e C=C

Pode-se verificar uma natural e considerável mistura de coordenadas internas na descrição dos modos normais que contém as coordenadas internas de estiramento C=N e C=C, adicionadas a elas as coordenadas internas de variações angulares HNC e HCC. Tal mistura faz sentido físico devido à continuidade estrutural das diferentes ligações químicas. Os modos dos estiramentos C=N e C=C se encontram na faixa espectral entre 1611 até 1435  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas encontradas em 1611  $\text{cm}^{-1}$  (IV) 1622  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) se atribuem à mistura  $\nu(\text{NC})$  33% +  $\nu(\text{NC})$  |14%| +  $\delta(\text{HNC})$  23%, onde em % está indicada a distribuição de energia potencial (DEP). Os modos normais encontrados em 1606  $\text{cm}^{-1}$  em ambos os espectros têm uma contribuição da coordenada interna  $\nu(\text{C=N})$  de 63%. Este modo normal apresenta um acoplamento em 10% da coordenada interna  $\delta(\text{HCN})$ . As bandas encontradas em 1562  $\text{cm}^{-1}$  no infravermelho e 1566  $\text{cm}^{-1}$  no espectro Raman são atribuídos ao modo normal:

$\nu(\text{C}=\text{C})$  37%, em módulo, mais  $\delta(\text{HCC})$  com 25% de participação. A banda  $1556\text{ cm}^{-1}$  (IV) se atribui ao modo  $\nu(\text{CC})$  29% +  $\nu(\text{CC})$  |12%| +  $\delta(\text{HCC})$  |21%|. A banda encontrada em  $1537\text{ cm}^{-1}$  (IV) e  $1526\text{ cm}^{-1}$  (Raman) é atribuída ao modo normal acoplado:  $\nu(\text{C}=\text{C})$  |28%| +  $\nu(\text{N}=\text{C})$  17% +  $\delta(\text{CCC})$  14%. Outra mistura das coordenadas internas  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{N}=\text{C})$ ,  $\delta(\text{CCN})$  e  $\delta(\text{CCC})$  se encontram em média ambos os espectros em  $1510\text{ cm}^{-1}$  e se atribui como:  $\nu(\text{CC})$  |29%|+  $\nu(\text{NC})$  19% +  $\delta(\text{CCN})$  10% +  $\delta(\text{CCC})$  10%. Outras atribuições para esses modos se encontram na tabela 19.

### **Variações angulares CCH e HCN**

As variações angulares CCH dos anéis do ácido barbitúrico e as coordenadas HCN do anel da isoniazida se encontram na faixa espectral  $1470$  até  $1320\text{ cm}^{-1}$ . Assim, em  $1472\text{ cm}^{-1}$  (em ambos os espectros) encontramos o modo normal com 40% de participação da coordenada interna  $\delta(\text{HCN})$ . A banda  $1416\text{ cm}^{-1}$  (valor médio, considerando a dispersão) tem uma contribuição de 23% para a coordenada interna  $\delta(\text{HCN})$ , e o modo normal encontrado em  $1404\text{ cm}^{-1}$  (IV) tem uma contribuição de 25% para a mesma coordenada. É necessário aclarar que nestes modos normais, participam no momento vibracional, outras coordenadas internas com contribuições em porcentagem menores que 10%, por tal motivo se excluem da representação.

### **Vibrações de estiramento C-C e C-N**

Estes modos normais se encontram entre  $1193$  até  $1085\text{ cm}^{-1}$ , sendo que a  $987\text{ cm}^{-1}$  (em ambos os espectros) o modo normal é composto pela coordenada interna de estiramento  $\nu(\text{C-N})$  com 36% de participação; e aos  $961\text{ cm}^{-1}$  (Raman) há a participação de 49% de  $\nu(\text{C-N})$ . Outras descrições dos modos normais na faixa espectral mencionada são apresentadas na Tabela 19.

### **Vibrações de torção**

Na estrutura geométrica do complexo  $[\text{Zn}(\text{L})]$  definimos 37 coordenadas de torção. Essas coordenadas internas são descritas na sequência de quatro átomos ligados, onde a ligação entre o segundo e o terceiro átomo define o eixo de torção. Essas coordenadas são definidas a seguir: HNCC, HNCN, 6 HCCN,

HCCC, 3 HCNC, NCNC, CNNZn, CCCC, 3CCNC, CCCZn, NCCC, CNCC, CCCN, NCNN, 2 CNCN, CCZnC, CZnCC, ZnCCC, OCNC, 2 OZnCC, NNNC, CNNC, NZnCN, 2 NZnCC e CCCC. Estes modos normais se encontram na faixa espectral de 1060 até 30  $\text{cm}^{-1}$  e a descrição desses modos são apresentados na Tabela 19, indicando a porcentagem de participação de cada coordenada interna presente no valor de modo normal.

### **Vibrações metal-ligante**

O objetivo de atribuir as vibrações normais correspondentes ao esqueleto estrutural na região de baixa energia é elucidar qual é a distorção de um comprimento de ligação em particular, ou qual ângulo entre um par de ligações tem maior participação na descrição do modo. Tendo presente que na maioria dos casos as vibrações metal-ligante se apresentam como modos acoplados e por este motivo não são de fácil identificação. Utilizaremos nesta análise a distribuição de energia potencial através do programa VEDA 4 (Jamróz M. H., 2013), e a inspeção visual através do programa CHEMCRAFT (Chemcraft, 2016) para caracterizarmos melhor a composição do modo. Na estrutura do complexo, o esqueleto estrutural que rodeio o átomo de zinco é composto por dois átomos de oxigênio e dois átomos de nitrogênio em posição *cis*, respectivamente. Dentro desse esqueleto de cinco átomos se definem três coordenadas internas de variação angular coplanares, duas de variação angular linear e quatro coordenadas internas de estiramento, o que induzem a caracterização da participação principal dessas coordenadas em nove modos normais.

A presença das coordenadas internas de estiramento  $\nu(\text{ZnN})$  e  $\nu(\text{ZnO})$  foram encontradas aos números de onda 528  $\text{cm}^{-1}$ , 502  $\text{cm}^{-1}$ , 366  $\text{cm}^{-1}$  e 292  $\text{cm}^{-1}$  atribuídos na Figura 47.

(a) 528 cm <sup>-1</sup> (IV/Raman)	(b) 502 cm <sup>-1</sup> (IV/Raman)
v(ZnO) 30% + δ(OCC)  16%	v(ZnO)  17%  + δ(OCC) 20%
(c) 366 cm <sup>-1</sup> (IV)	(d) 292 cm <sup>-1</sup> (IV)
v(ZnN) + δ(CCC)  11%  + δ(COZn)  12%  + τ(GNNZn) 10%	v(ZnN) + v(CC) 11% + v(ZnO)  14%  + v(ZnO) 20%

Figura 47 - Geometrias distorcidas de alguns modos normais do esqueleto estrutural apresentando os vetores de deslocamento para: (a) 528 cm<sup>-1</sup> (IV/Raman); (b) 502 cm<sup>-1</sup> (IV/Raman); (c) 366 cm<sup>-1</sup> (IV); (d) 292 cm<sup>-1</sup> (IV)

Os modos normais das variações angulares do esqueleto estrutural do complexo [Zn(L)] não estão descritos no programa VEDA 4 (Jamróz M. H., 2013), que fornece a distribuição da energia potencial, porém alguns deles podem ser definidos aproximadamente como: 292 cm<sup>-1</sup> (IV) e 196 cm<sup>-1</sup> (IV) descritos na Figura 48.

Os restos dos modos normais onde as variações angulares têm contribuição são descritos na Tabela 19.



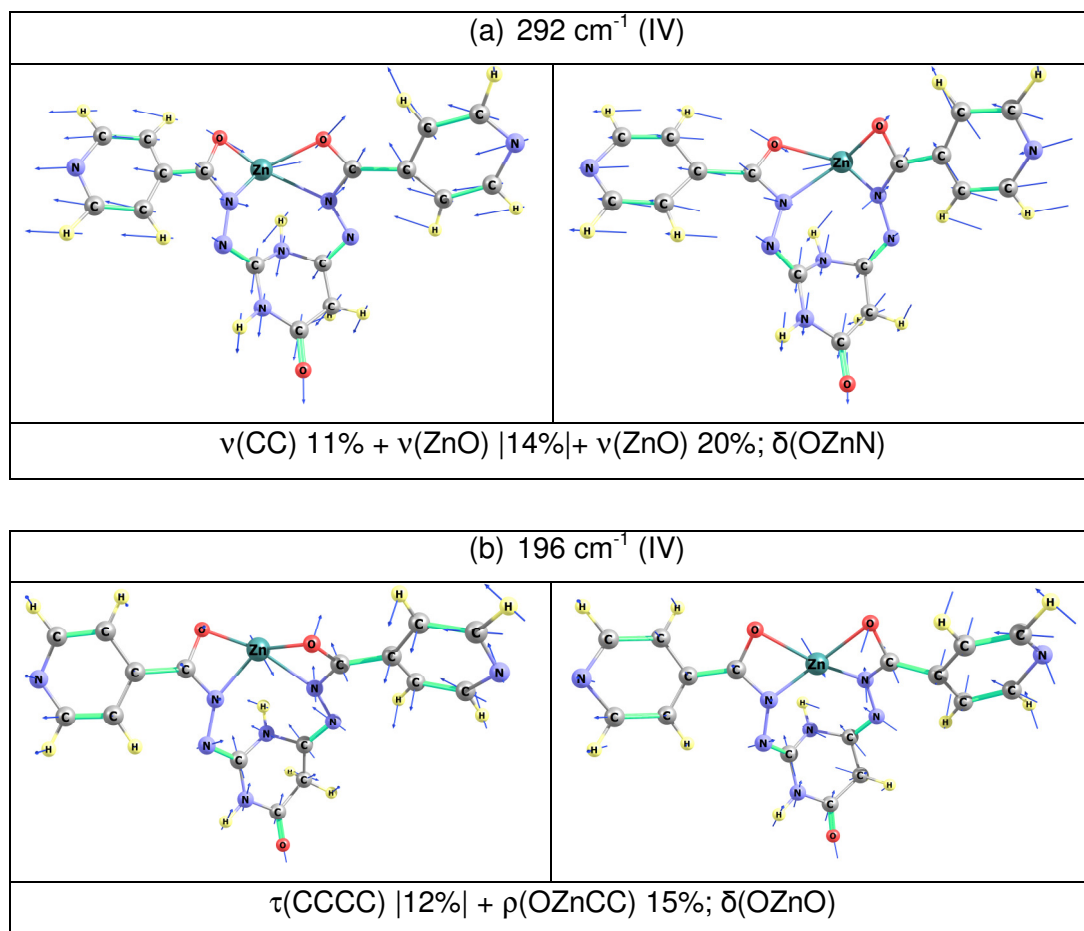


Figura 48 - Geometrias distorcidas de alguns modos normais de deformação angular do esqueleto estrutural apresentando os vetores de deslocamento para (a) 292  $\text{cm}^{-1}$  (IV) e (b) 196  $\text{cm}^{-1}$  (IV)

### 5.7.3.

#### Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (ONL) do complexo $[\text{Zn}(\text{L})]$ ( $\text{L} = \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_3$ )

A determinação das funções de onda para as ligações Zn-O e Zn-N, no complexo de zinco, foi realizada no nível HF/3-21G após a verificação que o estudo através do procedimento mecânico quântico DFT:B3LYP/3-21G não posicionava corretamente os orbitais com nível de energia próximo de zero

(Reed & Weinhold, 1983; Reed et al., 1985). O estudo referente ao método B3LYP se encontram na seção “Anexos”, nas páginas de 172 a 173.

Através do procedimento Hartree-Fox, os coeficientes dos orbitais desses átomos, a ocupação eletrônica sobre os átomos para as ligações Zn(28)-O(12) e Zn(28)-N(23) são descritas através das seguintes funções de onda:

#### **Ligação Zn-O:**

$\sigma_{\text{OZn}} = 0,9622(\text{sp}^{3,15})_{\text{O}} + 0,2723(\text{sp}^{2,40}\text{d}^{0,03})_{\text{Zn}}$ , com ocupação de 1,951 elétrons.

A ocupação eletrônica total é de 1,951 elétrons e caracteriza uma ligação simples. Os coeficientes de polarização médios foram: 92,59% para o átomo de oxigênio, e de 7,14% para o átomo de zinco. Os valores indicam uma forte polarização em direção ao átomo de oxigênio.

#### **Ligação Zn-N:**

$\sigma_{\text{NZn}} = 0,9634(\text{sp}^{1,93})_{\text{N}} + 0,2679(\text{sp}^{2,62}\text{d}^{0,04})_{\text{Zn}}$ , com ocupação de 1,936 elétrons.

A ocupação eletrônica total é de 1,936 elétrons e caracteriza uma ligação simples. Os coeficientes de polarização médios foram: 92,82% para o átomo de nitrogênio, e de 7,18% para o átomo de zinco. Os valores indicam uma forte polarização sobre o átomo de nitrogênio.

Outras ligações químicas de interesse no complexo [Zn(L)] se dão na seção “Anexos”, nas páginas de 174 a 183.

#### **Interações entre ONLs Doadores-Aceptores: Análise da matriz Fock com base no ONL pela Teoria de Perturbação de Segunda Ordem para o complexo [Zn(L)]**

A ligação completa simples, dupla ou tripla, e o par solitário de elétrons nos orbitais podem agir como uma densidade eletrônica doadora. Por outro lado, uma ligação vazia ou cheia, num orbital anti-ligante pode atuar como um receptor de densidade eletrônica. A força e fraqueza dessas interações são descritas na Tabela 20. São listados os orbitais doadores e aceptores de

densidade eletrônica. As interações mais significativas com energias superiores a 10 kcal mol<sup>-1</sup> foram consideradas as mais significativas.

Tabela 20 - Interações doador-aceptor entre os orbitais do complexo [Zn(L)] e suas energias de estabilização (kcal mol<sup>-1</sup>), utilizando o método HF/3-21-G

<b>Orbital doador</b>	<b>Descrição</b>	<b>Orbital acceptor</b>	<b>Descrição</b>	<b>Energia de estabilização (kcal mol<sup>-1</sup>)</b>
263	BD*(2) C8-N17	266	BD*(2) C9-C10	586,16
281	BD*(2) C18-N27	284	BD*(2) C19-C20	528,31
284	BD*(2) C19-C20	293	BD*(2) C25-C26	407,22
266	BD*(2) C9-C10	275	BD*(2) C15-C16	365,65
281	BD*(2) C18-N27	293	BD*(2) C25-C26	200,24
263	BD*(2) C8-N17	275	BD*(2) C15-C16	198,32
95	LP(3) O12	272	BD*(2) C11-N13	127,01
101	LP(3) O22	290	BD*(2) C21-N23	119,45
290	BD*(2) C21-N23	284	BD*(2) C19-C20	106,02
272	BD*(2) C11-N13	266	BD*(2) C9-C10	99,08
90	LP (1) N3	254	BD*(2) C4-O5	71,25
102	LP (1) N23	110	LP*(6) Zn28	68,75
90	LP (1) N3	250	BD*(2) C2-N24	64,60
94	LP(2) O12	110	LP*(6) Zn28	56,73
96	LP (1) N13	110	LP*(6) Zn28	56,18
100	LP (2) O22	110	LP*(6) Zn28	53,99
100	LP (2) O22	111	LP*(7) Zn28	50,04
40	BD(2) C19-C20	281	BD*(2) C18-N27	46,51
22	BD (2) C9-C10	263	BD*(2) C8-N17	45,83
37	BD (2) C18-N27	293	BD*(2) C25-C26	44,31
19	BD (2) C8-N17	275	BD*(2) C15-C16	43,92
89	LP (1) N1	250	BD*(2) C2-N24	43,11
31	BD (2) C15-C16	263	BD*(2) C8-C17	43,03
49	BD (2) C25-C26	284	BD*(2) C19-C20	42,87
49	BD (2) C25-C26	281	BD*(2) C18-N27	42,51
31	BD (2) C15-C16	266	BD*(2) C9-C10	42,42
96	LP (1) N13	111	LP*(7) Zn28	39,26
92	LP (2) O5	251	BD*(1) N3-C4	39,12

40	BD (2) C19-C20	290	BD*(2) C21-N23	38,34
22	BD (2) C9-C10	272	BD*(2) C11-N13	38,33
22	BD (2) C9-C10	275	BD*(2) C15-C16	38,26
40	BD (2) C19-C20	293	BD*(2) C25-C26	38,02
19	BD (2) C8-N17	266	BD*(2) C9-C10	37,97
37	BD (2) C18-N27	284	BD*(2) C19-C20	37,21
102	LP (1) N23	112	LP*(8) Zn28	36,69
94	LP (2) O12	112	LP*(8) Zn28	34,47
110	LP*(6) Zn28	226	RY*(5) Zn28	30,77
110	LP*(6) Zn28	112	LP*(8) Zn28	30,74
89	LP (1) N1	260	BD*(2) C7-N14	27,76
94	LP (2) O12	111	LP*(7) Zn28	27,06
92	LP (2) O5	255	BD*(1) C4-C6	26,75
91	LP (1) O5	126	RY*(1) C4	25,01
290	BD*(2) C21-N23	250	BD*(2) C2-N24	24,81
110	LP*(6) Zn28	224	RY*(3) Zn28	24,24
110	LP*(6) Zn28	229	RY*(8) Zn28	22,54
110	LP*(6) Zn28	225	RY*(4) Zn28	20,16
96	LP (1) N13	112	LP*(8) Zn28	18,90
97	LP (1) N14	246	BD*(1) N1-C7	15,23
102	LP (1) N23	111	LP*(7) Zn28	14,55
103	LP (1) N24	245	BD*(1) N1-C2	14,26
110	LP*(6) Zn28	247	BD*(1) N1-H29	13,07
99	LP (1) O22	111	LP*(7) Zn 28	11,88
100	LP (2) O22	286	BD*(1) C20-C21	11,82
250	BD*(2) C2-N24	260	BD*(2) C7-N14	11,48
94	LP (2) O12	268	BD*(1) C10-C11	11,44
102	LP (1) N23	286	BD*(1) C20-C21	11,05
272	BD*(2) C11-N13	260	BD*(2) C7-N14	10,56
102	LP (1) N23	113	LP*(9) Zn 28	10,37
96	LP (1) N13	268	BD*(1) C10-C11	10,33
57	CR (1) O5	126	RY*(1) C4	10,12

LP= par solitário, BD= orbital ligante entre dois centros, RY\*= refere a um centro Rydberg. As legendas com asterisco correspondem aos orbitais naturais antiligantes.

Os orbitais moleculares participantes da transferência de carga mais estáveis se encontram representados na Figura 49. Os processos de transferência eletrônica mais estáveis deram-se entre os orbitais LUMO + 3  $\rightarrow$  LUMO + 7, e entre LUMO + 3  $\rightarrow$  LUMO + 8.

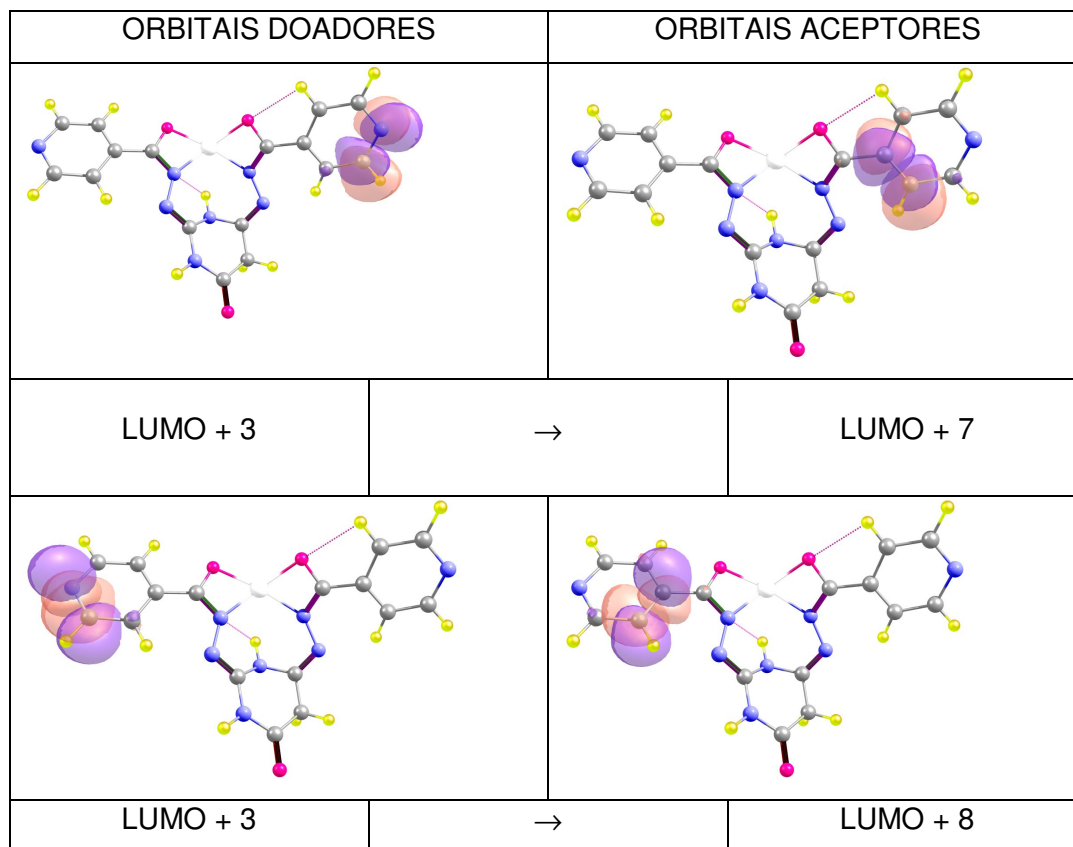


Figura 49 - Método HF/3-21G - Orbitais moleculares que participam do processo de transferência eletrônica com maior estabilidade no complexo [ZnL]

### ORBITAIS HOMO - LUMO: Espaçamento de energia (energy gap)

Os orbitais HOMO se definem como os últimos orbitais preenchidos com um par de elétrons; caso haja dois elétrons diferenciados  $\alpha$  e  $\beta$ , teremos orbitais HOMO ( $\alpha$ ) e HOMO ( $\beta$ ), analogamente, os orbitais LUMO são os primeiros orbitais desocupados, havendo dois elétrons diferenciados, teremos LUMO ( $\alpha$ ) e LUMO ( $\beta$ ). A Figura 50 ilustra o diagrama de energia dos orbitais moleculares para o complexo de zinco.

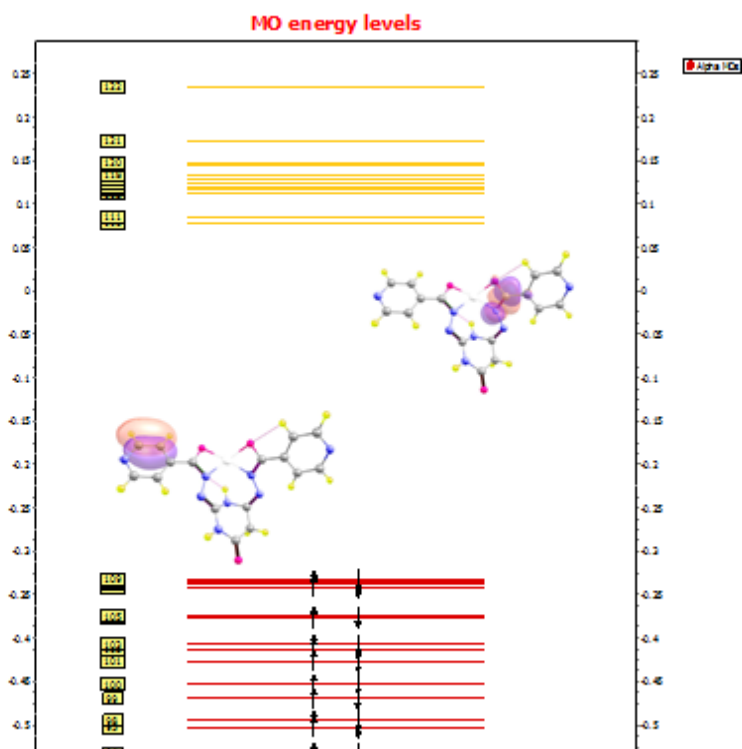


Figura 50 - Diagrama de energia para o complexo  $[Zn(L)]$  ilustrando os orbitais moleculares HOMO e LUMO determinado pelo método HF/3-21G

A diferença de energia HOMO – LUMO é igual a : 0,41116 a. u., ou igual a 11,1882 e.v. Os orbitais HOMO e LUMO do complexo de zinco são representados na Figura 51.

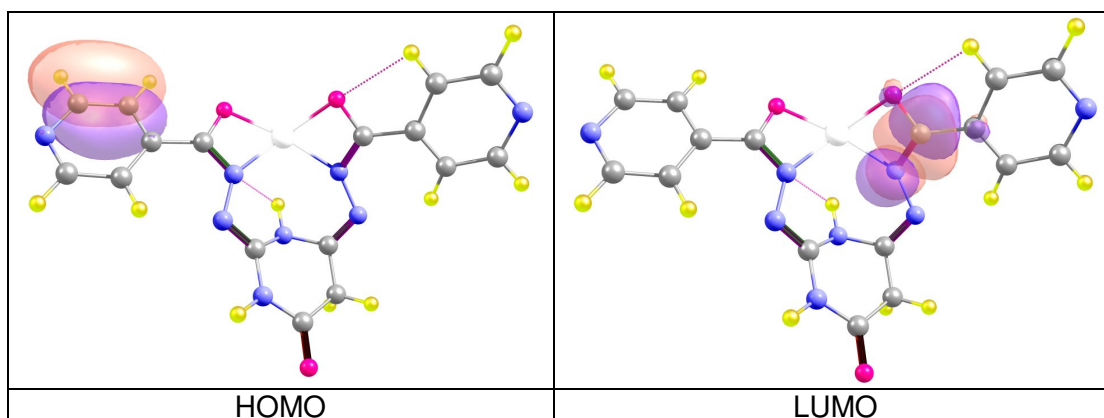


Figura 51 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO, utilizando o método HF/3-21G. O valor de contorno dos orbitais é de 0,03 a.u.

## 5.8.

### **Análise vibracional do complexo [Cu(L)] - (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)**

Baseado no procedimento mecânico quântico DFT:B3LYP/3-21G foram realizadas as atribuições teóricas das bandas dos espectros Raman e infravermelho do complexo [Cu(L)]. Os cálculos e interpretação dos espectros foram realizados utilizando o método DFT/B3LYP. A segunda derivada dos espectros e a análise de desconvolução de bandas (ADB) completaram a atribuição experimental dos  $3n-6=114$  modos normais. Para uma melhor atribuição dos modos normais metal-ligante, na região de baixa energia do espectro, foi feito um estudo com o aplicativo VEDA 4 (Jamróz M. H., 2013). A análise de orbitais naturais de ligação também foi realizada usando o método DFT/B3LYP, com os mesmo conjuntos de bases.

#### **5.8.1.**

#### **Otimização dos parâmetros geométricos do complexo [Cu(L)] - (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)**

Os cálculos de otimização do complexo [Cu(L)], representa a primeira etapa do estudo teórico e foram realizados com o método DFT/B3LYP com a base 3-321G no programa Gaussian 09. A otimização das geometrias conduziu a uma simetria C<sub>1</sub> (-4,63 kcal mol<sup>-1</sup>). Os valores B3LYP teóricos para as distâncias das ligações Cu-O e Cu-N foram de 1,95Å e 1,93Å, respectivamente. Os ângulos de ligação O-Cu-O, O-Cu-N e N-Cu-N foram de 104,92°, 68,63° e 109,13°, respectivamente, Tabela 21, apresentando uma estrutura piramidal quadrada para o esqueleto CuO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. As Figuras 52 e 53 representam a estrutura completa do complexo [Cu(L)].

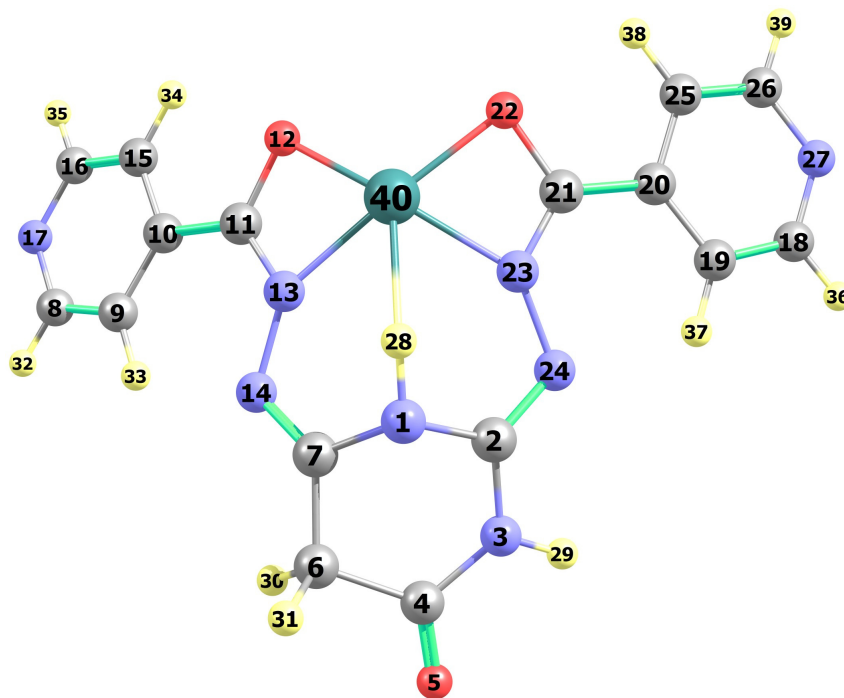


Figura 52 - DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do complexo [Cu(L)]: geometria com os átomos representados através de números gerados pelo Gaussian

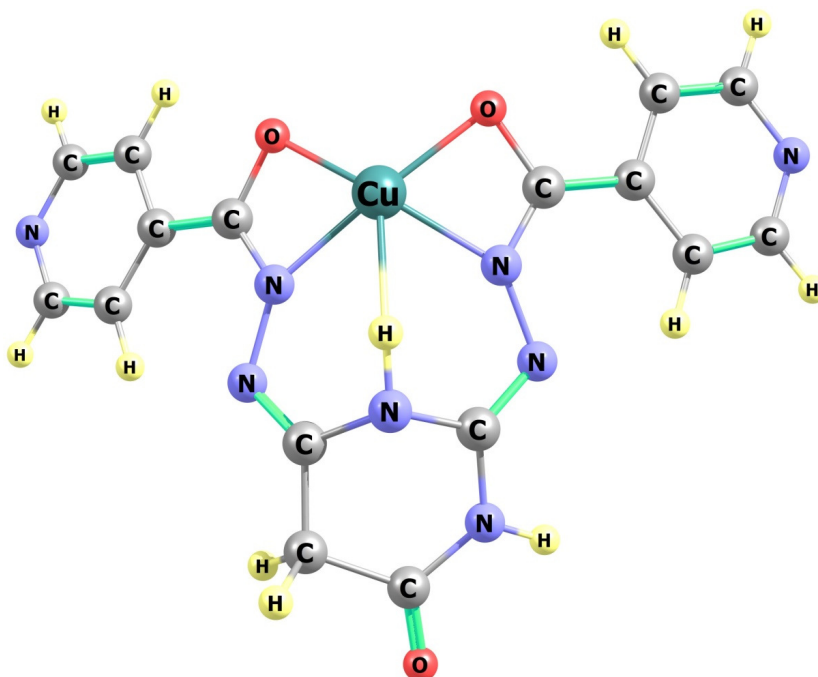


Figura 53 – DFT:B3LYP/3-21G Geometria estrutural do complexo [Cu(L)]: geometria com os átomos representados através de símbolos gerados pelo Gaussian

Os espectros de infravermelho e Raman referente ao complexo de cobre se encontram na seção “Anexos”, nas páginas de 154 a 171.



Tabela 21 - Parâmetros geométricos do esqueleto estrutural do complexo [Cu(L)] determinados pelo método DFT:B3LYP/3-21G com simetria  $C_1$

Átomos i, j	Distância interatômica (Å)	Átomos i, j, k	Ângulos de ligação (°)
O(12)-Cu(40)	1,94	O(12)-Cu(40)-O(22)	104,92
O(22)-Cu(40)	1,94	N(13)-Cu(40)-N(23)	109,13
N(13)-Cu(40)	1,93	O(12)-Cu(40)-N(13)	68,49
N(23)-Cu(40)	1,94	O(22)-Cu(40)-N(23)	68,77
		O(12)-Cu(40)-N(23)	154,75
		O(22)-Cu(40)-N(13)	160,96

Na Tabela 22, são apresentados os resultados teóricos (corrigidos) e experimentais para o complexo [Cu(L)] ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ), pelo procedimento B3LYP/3-21G. Os números de onda foram escalados pelo fator de escala 0,9704 (Tantirungrotechai *et al*, 2006).

Tabela 22 - Análise vibracional do complexo [Cu(L)] ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ )

DFT:B3LY P/3-21G calc.	Valores corrigidos	FT-IR Exp	Rama n Exp	2d. (IV/Raman)	Atribuição aproximada
3549	3444	3569		3569	v(NH) 100%
3535	3430	3430			v(NH) 100%
3274	3177	3300		3303	v(CH) 98%
3271	3174	3193		3204	v(CH) 98%
3254	3158				v(CH) 97%
3253	3157				v(CH) 97%
3201	3106	3113			v(CH)97%
3199	3104			3106	v(CH) 97%
3194	3099				v(CH) 71% + v(HCC)   28%
3193	3098			3068	v(CH) 73% + v(HCC)   26%
3158	3065	2964			v(CH) 94%

3066	2975	2918			v(CH) 94%
1764	1712	1719	1694	1693	v(OC) 82%
1670	1621	1619	1613	1611	v(NC)   11%   + v(NC) 32% + $\delta$ (HNC)   23%
1651	1602				v(NC) 68%
1617	1569		1576	1597	v(CC) 28% + v(CC)   11%   + $\delta$ (HCC) 14% + $\delta$ (HCC)   10%
1615	1567	1559	1543	1549	v(CC) 29% + v(CC)   12%   + $\delta$ (HCC)   22%
1568	1522	1535	1523	1521	v(CC)   21%   + v(NC) 13% + $\delta$ (CCC) 11%
1566	1520		1515		v(CC) 24% + v(NC)   14%
1545	1499		1506		v(NC)   45%   + v(CC) 13%
1532	1487			1496	v(NC) 21% + v(CC)   12%   + $\delta$ (HCN) 33%
1514	1469	1467	1469	1466	v(NC)   17%   + $\delta$ (HCC) 10% + $\delta$ (HCN) 43%
1505	1460		1463		v(NC) 31% + $\delta$ (HCN)   24%
1492	1448			1436	$\delta$ (HCH) 86%
1465	1422		1419	1419	v(NC)   10%   + $\delta$ (HNC) 49% + $\tau$ (HNCC)   13%
1451	1408				$\delta$ (HCN) 12% + $\delta$ (HCN)   12%
1449	1406	1396	1396	1391	$\delta$ (HCN)   32%   + $\delta$ (HCN) 22%
1421	1379		1383		v(NC)   23%   + $\delta$ (HNC) 35%
1413	1371				v(OC) 14% + $\delta$ (HCN)   11%
1410	1368				v(NC) 10%

1402	1361	1349	1346		$\delta(\text{HNC})$ 11%
1371	1330		1335		$v(\text{OC})$ 24% + $\delta(\text{HCC})$   12%
1359	1319		1325	1331	$v(\text{OC})$ 24%
1336	1296	1297	1284	1278	$\tau(\text{HCCN})$   25%   + $\tau(\text{HCCN})$ 37%
1278	1240		1247	1246	$v(\text{NC})$ 22% + $\delta(\text{HCC})$   19%
1261	1224	1237	1236	1233	—
1260	1223				—
1256	1219	1212	1213	1213	$\delta(\text{HCC})$ 32% + $\tau(\text{HCCN})$ 31%
1235	1198	1189			$v(\text{CC})$ 10% + $v(\text{CC})$   21%   + $v(\text{NC})$ 27%
1235	1198		1187	1186	$v(\text{CC})$ 11% + $v(\text{CC})$   12%   + $v(\text{NC})$   11%   + $v(\text{NC})$ 16%
1214	1178				$v(\text{NC})$ 19%
1197	1162		1166	1162	$v(\text{OC})$ 11%
1184	1149	1144			$v(\text{NC})$   18%
1118	1085	1091	1091	1088	$v(\text{CC})$   14%   + $\delta(\text{HCC})$ 24% + $\delta(\text{CCN})$ 16%
1117	1084		1081		$v(\text{CC})$ 17% + $\delta(\text{HCC})$ 22% + $\delta(\text{NCC})$   14%
1112	1079				$\delta(\text{HCC})$   22%   + $\delta(\text{CCN})$ 29%
1111	1078				$\delta(\text{CCN})$   26%   + $\delta(\text{HCC})$ 25%
1086	1054	1063	1067	1067	$\tau(\text{HCCN})$ 47% + $\tau(\text{HCNC})$   26%   + $\tau(\text{NCCC})$   16%
1082	1050		1052	1050	$\tau(\text{HCCC})$ 50% + $\tau(\text{HCNC})$ 20% + $\tau(\text{CCCN})$ 15%
1067	1035		1043		$v(\text{NN})$ 20% + $\delta(\text{NCCu})$   11%
1066	1034				$\tau(\text{HCCN})$ 24% + $\tau(\text{HCNC})$   25%   + $\tau(\text{CCNC})$ 10%

1064	1033				$\tau(\text{HCCN}) \mid 35\% \mid$ $\tau(\text{HCNC}) 41\%$ $+ \tau(\text{CCNC}) \mid 13\% \mid$
1057	1026	1026	1022	1025	$\delta(\text{NCCu}) \mid 19\% \mid$ $+ \delta(\text{CNN}) 10\%$
1022	992	995	1001		$v(\text{NC}) 40\%$ $+ \tau(\text{HNCC}) 10\%$
997	967	971	967		$v(\text{NC}) 44\%$
997	967				$v(\text{NC}) 44\%$
991	962		955	951	$v(\text{NC}) \mid 13\% \mid$ $+ \delta(\text{CCN}) 11\%$ $+ \delta(\text{HCC}) \mid 14\% \mid$
963	934	938	945		$v(\text{CC}) 20\%$ $+ \rho(\text{CNNC}) 10\%$
952	924		929	929	$\tau(\text{HCCN}) 25\%$ $+ \tau(\text{HCCN}) 24\%$ $+ \tau(\text{HCNC}) 31\%$ $+ \tau(\text{HCNC}) 18\%$
950	922		909	911	$\tau(\text{HCCC}) \mid 28\% \mid$ $+ \tau(\text{HCCN}) 20\%$ $+ \tau(\text{HCNC}) 48\%$
910	883	887	889	901	$\tau(\text{HCCN}) 12\%$ $+ \tau(\text{HCNC}) \mid 19\% \mid$ $+ \tau(\text{HCNC}) 28\%$
906	879		876	867	$\tau(\text{HCCC}) 11\% + \tau(\text{HCCN})$ $10\% +$ $\tau(\text{HCNC}) \mid 21\% \mid +$ $\tau(\text{HCNC}) 24\% + \rho(\text{CCCC})$ $10\%$
875	849	844	846	847	$\delta(\text{NCN}) 20\%$ $+ \rho(\text{CNNC}) \mid 15\% \mid$
850	825	822	829	816	$\delta(\text{CNC}) 11\%$
826	802		799	794	$\delta(\text{CNC}) 15\%$
810	786				$\tau(\text{HCCN}) 12\%$ $+ \tau(\text{HCCN}) \mid 19\% \mid$ $+ \tau(\text{CCNC}) 16\%$ $+ \tau(\text{NCCC}) 30\%$ $+ \tau(\text{CNCC}) \mid 13\% \mid$
808	784	780	788	778	$\tau(\text{HCCN}) 22\%$ $+ \tau(\text{CCNC}) \mid 14\% \mid$ $+ \tau(\text{CCCN}) \mid 27\% \mid$ $+ \rho(\text{CCCC}) \mid 14\% \mid$

792	769	757			$\tau(\text{HNCC})$ 27% + $\rho(\text{CNNC})$   10%
750	728		739	739	$\tau(\text{HNCN})$ 19%
733	711	710	721	720	$\tau(\text{CCNC})$   12%   $\tau(\text{NCCC})$   13%   $\rho(\text{OCuOC})$   14%
725	704				$\tau(\text{HNCN})$ 22%
723	702				$\tau(\text{CCNC})$ 11% + $\tau(\text{CCNC})$   12%   + $\tau(\text{CCCN})$   17%   + $\rho(\text{NCuOC})$ 13%
707	686	683	681	681/681	$\delta(\text{CCC})$   18%   + $\delta(\text{CCN})$   21%   + $\delta(\text{NCC})$ 31%
707	686				$\delta(\text{CCN})$   22%   + $\delta(\text{CCN})$ 33%
701	680				$\delta(\text{CNC})$ 10% + $\rho(\text{NNNC})$ 11%
701	680				$\delta(\text{CNC})$   14%   + $\delta(\text{OCC})$   13%
676	656	663	664	664	—
644	625	625	628	628	$\nu(\text{NN})$ 11% + $\rho(\text{NNNC})$ 18%
616	598				$\delta(\text{NCC})$ 13%
611	593		586	584	$\tau(\text{NCNN})$   10%   + $\rho(\text{NNNC})$   12%
589	572	563	575	569	$\tau(\text{HNCN})$   13%
553	537	551	557	551/560	$\tau(\text{HNCN})$   14%   + $\tau(\text{HCCN})$ 12% + $\rho(\text{OCNC})$ 32%
534	518	528	517	519	$\nu(\text{CuO})$   17%   + $\delta(\text{OCC})$   10%   + $\delta(\text{OCC})$ 18%
526	510				$\nu(\text{CuO})$   16%   + $\delta(\text{OCC})$ 18%
496	481	479	490	482/489	$\delta(\text{OCN})$ 17%
484	470				$\tau(\text{CCNC})$ 12% + $\tau(\text{CNCC})$   26%
480	466	443		446/429	$\nu(\text{CuO})$ + $\nu(\text{CuN})$ + $\delta(\text{CNC})$ 16%
476	462		436		$\tau(\text{CCNC})$ 14% + $\rho(\text{CCCC})$ 14%
438	425	414	423	414/416	$\tau(\text{NCNN})$   10%

408	396			$\tau(\text{CCNC})$ 58% + $\tau(\text{CCCN})$   15%
408	396			$\tau(\text{HCCN})$   10%   + $\tau(\text{CCNC})$ 29% + $\tau(\text{NCCC})$   15%   + $\tau(\text{CNCC})$ 21%
386	375	376	371	$\delta(\text{OCN})$ 13%
369	358			$\tau(\text{CNNCu})$ 15% + $\tau(\text{OCuOC})$   14%   + $\rho(\text{NCuON})$   11%
353	343		341	$\tau(\text{CNNCu})$ 27% + $\rho(\text{NCuON})$   14%
312	303	312	313	$\nu(\text{CC})$ 11% + $\nu(\text{CC})$   13%   + $\nu(\text{CuO})$   15%   + $\nu(\text{CuO})$ 18%
294	285		288	$\delta(\text{COCu})$   10%   + $\delta(\text{CNN})$ 10%
253	246	234	242	$\rho(\text{OCuOC})$ 17% + $\rho(\text{OCuOC})$   12%
245	238			$\delta(\text{CCC})$ 15% + $\delta(\text{CCC})$ 11%
242	235			$\tau(\text{CNCN})$ 15%
217	211			$\delta(\text{CCC})$   13%   + $\delta(\text{CCC})$ 19%
214	208	216	213	$\nu(\text{CuO})$ 10% + $\nu(\text{CuO})$ 11%
201	195		197	—
197	191	178	179	$\tau(\text{CCCC})$ 24%
175	170	162	161	$\tau(\text{CNCN})$ 39%
155	150	146	143	$\tau(\text{NCNN})$ 13% + $\rho(\text{OCuOC})$   10%   + $\rho(\text{NCuON})$   21%
137	133	135	134	$\delta(\text{CCuC})$ 21% + $\tau(\text{CCCC})$ 20% + $\rho(\text{CCCC})$   13%
115	112	110	111	$\delta(\text{NCC})$ 10% + $\tau(\text{COCuO})$   10%   + $\rho(\text{NCuOC})$ 11%
96	93	96	93	$\tau(\text{CNCN})$   17%
77	75		79	$\delta(\text{CuCC})$ 20% + $\tau(\text{COCuO})$ 10% + $\rho(\text{NCuOC})$   12%
65	63			$\delta(\text{COCu})$ 13% + $\tau(\text{CuOCC})$ 22%
54	52		54	$\tau(\text{CCCCu})$ 47%
46	45		42	$\tau(\text{CCCCu})$   17%   + $\tau(\text{CuOCC})$ 39%

33	32	$\tau(\text{COCuO})$ 10% + $\tau(\text{OCuOC})$ 18%
23	22	$\delta(\text{CuCC})$ 21% + $\delta(\text{OCuO})$ 49%

### 5.8.2.

#### Atribuição vibracional do complexo [Cu(L)] - (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

A execução das atribuições vibracionais para o complexo [Cu(L)] foram realizadas seguindo os mesmos passos utilizados para o complexo de zinco. A comparação gráfica direta entre os números de onda calculados e os valores experimentais do complexo [Cu(L)] deu uma linha reta com coeficiente de correlação  $R^2$  igual a 0,9992 e desvio padrão (SD) de 2,782. A representação gráfica (Figura 54) apresenta uma excelente concordância na região espectral entre 1800 – 30 cm<sup>-1</sup>. Houve uma maior dispersão na região espectral dos estiramentos CH.

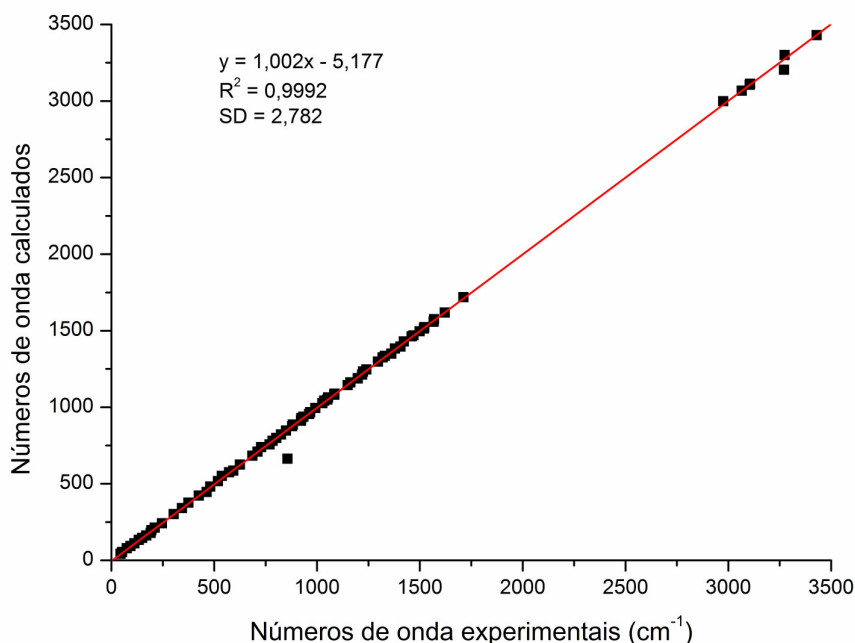


Figura 54 - Gráfico comparativo entre os números de onda calculados pelo procedimento DFT-B3LYP/3-21G e os valores experimentais do complexo [Cu(L)]

## **Atribuição vibracional para os espectros no infravermelho e Raman do complexo [Cu(L)]**

Analogamente ao tratamento realizado no estudo do complexo de zinco se analisou as atribuições vibracionais do complexo [Cu(L)], considerando a participação das coordenadas internas de estiramento N-H, C-H, C=O, C=N, C=C, C-N, C-C e C-O, e as participações das diferentes variações angulares da estrutura geométrica do complexo em estudo. Na região de baixa energia, compreendida entre  $600 - 100 \text{ cm}^{-1}$  se analisaram os modos normais relacionados com o metal e o ligante (Nakamoto, 1070). As vibrações de torção foram avaliadas de acordo com as coordenadas de torção presentes na estrutura do complexo.

### **Estiramentos N-H**

Os modos normais de estiramento N-H são considerados como modos característicos; neste caso trata-se de atribuir os grupos amino dissustituídos. O cálculo indica que as bandas desses grupos se encontram em regiões espectrais de elevadas energias. Neste caso específico, atribuímos as bandas do espectro infravermelho encontradas em  $3569 \text{ cm}^{-1}$  e  $3430 \text{ cm}^{-1}$  aos modos  $\nu(\text{NH})$  puros, com 100% de participação da coordenada interna de estiramento NH. No espectro Raman encontramos uma banda coincidente com a banda do infravermelho em  $3569 \text{ cm}^{-1}$ .

### **Estiramentos C-H dos anéis aromáticos**

Os oito modos normais correspondentes aos estiramentos CH dos anéis aromáticos são determinados neste trabalho como modos vibracionais puros, com distribuição de energia potencial de 97% para todos eles. As bandas experimentais encontradas no infravermelho se localizam em:  $3300$ ,  $3193$  e  $3113 \text{ cm}^{-1}$ . No espectro Raman essas bandas são encontradas em:  $3303$ ,  $3204$ ,  $3106$  e  $3068 \text{ cm}^{-1}$ . Logo, foram encontrados sete dos oito modos normais previstos.



### Estiramentos CH<sub>2</sub>

Estes modos normais são encontrados em 2964 e 2918 cm<sup>-1</sup> no infravermelho.

### Estiramento C=O

O modo vibracional de estiramento C=O, representado pela coordenada interna  $\nu(\text{C=O})$  foi identificado no espectro da segunda derivada do infravermelho aos 1719 cm<sup>-1</sup>, de acordo com o cálculo este modo normal se localiza acima dos modos de estiramento C=N e C=C. O espectro da segunda derivada na região espectral entre 1800 e 1450 cm<sup>-1</sup> é apresentado na Figura 55.

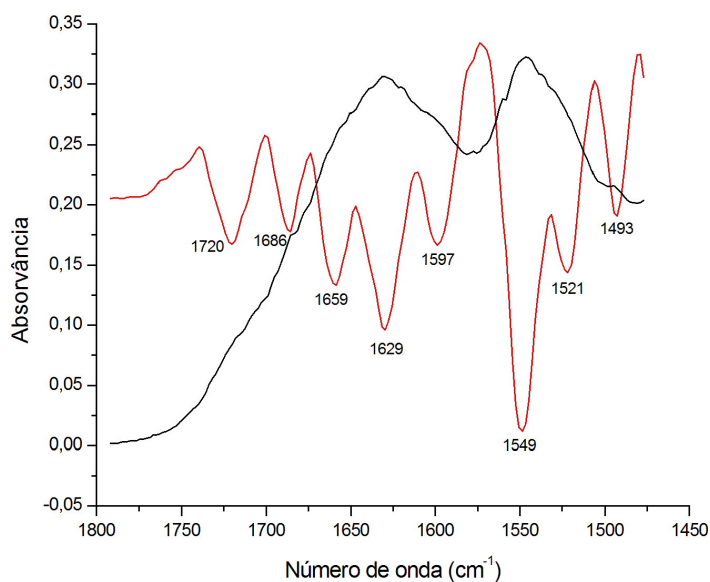


Figura 55 - Espectro infravermelho e espectro da auto-transformada de Fourier nos limite espectral entre 1800 – 1450 cm<sup>-1</sup>

### Estiramentos C=N e C=C

Tal como no caso do complexo com zinco, encontramos também aqui uma natural e considerável mistura de coordenadas internas na descrição dos modos normais que contém as coordenadas internas de estiramento C=N e C=C, adicionadas a elas as coordenadas internas de variações angulares HNC e HCC. Os modos dos estimentos C=N e C=C se encontram na faixa espectral

entre 1630 até 1450  $\text{cm}^{-1}$ . A banda 1611  $\text{cm}^{-1}$  encontrada no espectro da segunda derivada no infravermelho pode ser atribuída ao modo de estiramento C=N com 43% de participação dessa coordenada interna (em módulo), acoplado com a coordenada interna de variação angular HNC com 23% de participação. A banda encontrada em 1597  $\text{cm}^{-1}$  no espectro da segunda derivada do infravermelho é atribuída como:  $\nu(\text{CC})$  28% +  $\nu(\text{CC})$  | 11% | +  $\delta(\text{HCC})$  14% +  $\delta(\text{HCC})$  | 10% |, onde a coordenada interna de estiramento C=C contribui com 39% da PED (distribuição de energia potencial), incluindo o módulo de 11% mais a participação de 24% da coordenada interna de variação angular HCC. Outro modo normal que se atribui ao estiramento C=C foi encontrado em 1559  $\text{cm}^{-1}$  (IV), 1543  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) e 1549  $\text{cm}^{-1}$  (segunda derivada do infravermelho) sendo mais bem descrito como:  $\nu(\text{CC})$  29% +  $\nu(\text{CC})$  | 12% | +  $\delta(\text{HCC})$  | 11% | +  $\delta(\text{HCC})$  | 11% |. Quatro acoplamentos das coordenadas internas de estiramento C=C e C=N são identificados nos modos vibracionais encontrados em: 1535  $\text{cm}^{-1}$  (IV), 1523  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) e 1521  $\text{cm}^{-1}$  (segunda derivada do IV); 1515  $\text{cm}^{-1}$  (Raman); 1506  $\text{cm}^{-1}$  (Raman); e 1496  $\text{cm}^{-1}$  (segunda derivada do infravermelho). Estes acoplamentos são descritos como:  $\nu(\text{CC})$  | 21% | +  $\nu(\text{NC})$  13% +  $\delta(\text{CCC})$  11%;  $\nu(\text{CC})$  24% +  $\nu(\text{NC})$  | 14% |;  $\nu(\text{NC})$  | 45% | +  $\nu(\text{CC})$  13%;  $\nu(\text{NC})$  21% +  $\nu(\text{CC})$  | 12% | +  $\delta(\text{HCN})$  33%, respectivamente. Outras contribuições expressivas das coordenadas internas C=C e C=N são encontradas na Tabela 22.

### Variações angulares CCH e HCN

As variações angulares CCH dos anéis do ácido barbitúrico e as coordenadas HCN do anel da isoniazida se encontram na faixa espectral 1490 até 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Assim, em 1496  $\text{cm}^{-1}$  (segunda derivada do IV) encontramos o modo normal com 33% de participação da coordenada interna  $\delta(\text{HCN})$ . As bandas encontradas em 1467  $\text{cm}^{-1}$  (IV), 1469  $\text{cm}^{-1}$  (Raman) e 1416  $\text{cm}^{-1}$  (segunda derivada IV) são atribuídas ao modo acoplado com as coordenadas internas  $\delta(\text{HCC})$  10% +  $\delta(\text{HCN})$  43%. A banda Raman encontrada em 1463  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao modo normal com participação de 24% das coordenadas internas  $\delta(\text{HCN})$ . A banda encontrada em 1436  $\text{cm}^{-1}$  na segunda derivada do espectro infravermelho se atribui a variação angular  $\delta(\text{HCH})$  do grupo  $\text{CH}_2$  pertencente à estrutura do ácido barbitúrico com 86% de participação dessa coordenada interna. No espectro Raman e no espectro da segunda derivada do

IV encontramos uma banda coincidente em  $1419\text{ cm}^{-1}$  e atribui-se ao modo normal com 49% de participação da coordenada interna  $\delta(\text{HNC})$ . Com 44% de participação das coordenadas internas  $\delta(\text{HCN})$  tem-se o modo normal localizado em  $1396\text{ cm}^{-1}$  (IV, Raman) e  $1391\text{ cm}^{-1}$  (segunda derivada IV). A banda encontrada em  $1383\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao modo normal com 35% de participação da coordenada interna  $\delta(\text{HNC})$ .

### **Vibrações de estiramento C-C e C-N**

Estes modos normais se encontram aproximadamente entre  $1200$  e  $1140\text{ cm}^{-1}$ . A banda aos  $1189\text{ cm}^{-1}$  (IV) se atribui ao modo normal com 31% de participação da coordenada interna  $\nu(\text{CC})$  e com 27% da coordenada interna  $\nu(\text{NC})$ . O modo normal localizado em  $1247\text{ cm}^{-1}$  (Raman e 2ad.IV) se descreve como acoplamento entre as coordenadas  $\nu(\text{NC})$  22% +  $\delta(\text{HCC})$ 19%. Em  $1187\text{ cm}^{-1}$  (Raman/2ad.IV) encontramos o modo normal acoplado entre as coordenadas internas  $\nu(\text{CC})$  33% +  $\nu(\text{NC})$  27%. Em  $1144\text{ cm}^{-1}$  (IV), o modo normal possui contribuição de 18% das coordenadas internas de estiramento N–C. Outras descrições dos modos normais na faixa espectral mencionada são apresentadas na Tabela 22.

### **Vibrações de torção**

Na estrutura geométrica do complexo  $[\text{Cu}(\text{L})]$  definimos 32 coordenadas de torção, que compõem a estrutura geral do complexo. Essas coordenadas internas são descritas na sequencia de quatro átomos ligados, onde a ligação entre o segundo e o terceiro átomo define o eixo de torção. Essas coordenadas são definidas a seguir: HNCC, HNCN, 6 HCCN, HCCC, 3 HCNC, NCNC, CNNCu, CCCC, 3CCNC, CCCCu, NCCC, CNCC, CCCN, NCNN, 2 CNCN, CCCuC, CCuCC, CuCCC, OCNC, 2 OCuCC, NNNC, CNNC, NCuCN, 2 NCuCC e CCCC. Estes modos normais se encontram na faixa espectral de  $1336$  até  $33\text{ cm}^{-1}$  e a descrição desses modos são apresentados na Tabela 22, indicando a porcentagem de participação de cada coordenada interna presente no valor de modo normal.

## Vibrações metal-ligante

As bandas encontradas em,  $443\text{ cm}^{-1}$  (IV) e a correspondente  $429\text{ cm}^{-1}$  (2ad.Raman),  $414\text{ cm}^{-1}$  (IV) e a correspondente em  $423\text{ cm}^{-1}$  (Raman) podem ser atribuídas aos modos acoplados:  $\nu(\text{CuO})_{\text{simétrica}} + \nu(\text{CuN})_{\text{simétrica}} + \text{torção do anel ácido barbitúrico}$ . Estes modos são apresentados nas Figuras 56 e 57, nos seus pontos de máxima e mínima amplitude com o intuito de visualizarmos o modo de estiramento simétrico Cu-O e Cu-N.

Encontramos no espectro infravermelho em  $376\text{ cm}^{-1}$  um modo normal que pode ser atribuído como:  $\nu(\text{CuO})_{\text{assimétrica}} + \nu(\text{CuN})_{\text{assimétrica}} + \text{torção do anel do ácido barbitúrico} + \textit{rocking C=O}$ , ilustrado na Figura 58.

Em  $312\text{ cm}^{-1}$  (IV) encontramos um modo normal que pode ser descrito como:  $\nu(\text{CuO})_{\text{assimétrica}} + \nu(\text{CuN})_{\text{assimétrica}} + \delta(\text{OCN}) + \delta(\text{OCuN})$ , ilustrado na Figura 59.

Para fecharmos esta discussão que compreende as coordenadas internas de estiramento CuO e CuN, o modo normal encontrado em  $213\text{ cm}^{-1}$  (2ad.IV) é atribuído como:  $\nu(\text{CuO})_{\text{assimétrica}} + \nu(\text{CuN})_{\text{assimétrica}} + \text{torção do anel ácido barbitúrico}$ , ilustrado na Figura 60. Outros modos normais são apresentados na Tabela 22 de acordo com a distribuição da energia potencial fornecida pelo programa VEDA 4 (Jamróz M. H., 2013).

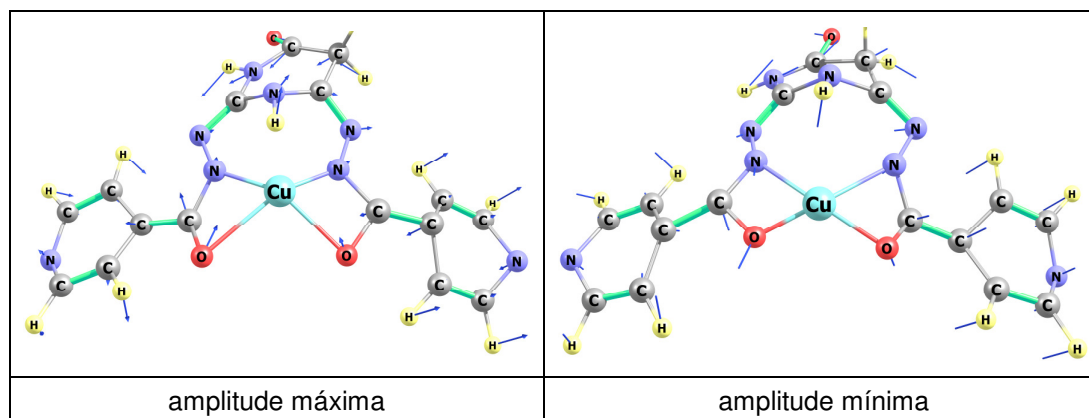


Figura 56 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda  $466\text{ cm}^{-1}$  no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento

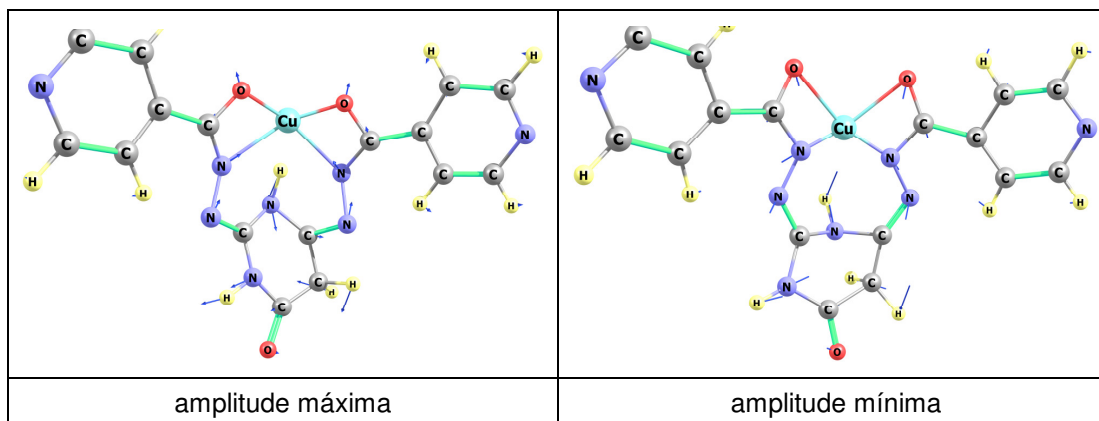


Figura 57 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda  $425\text{ cm}^{-1}$  no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento

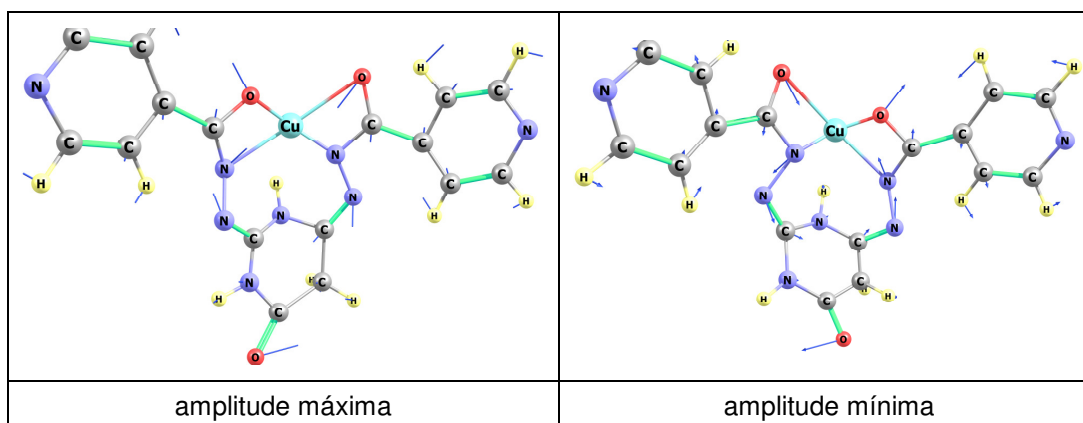


Figura 58 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda  $375\text{ cm}^{-1}$  no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento

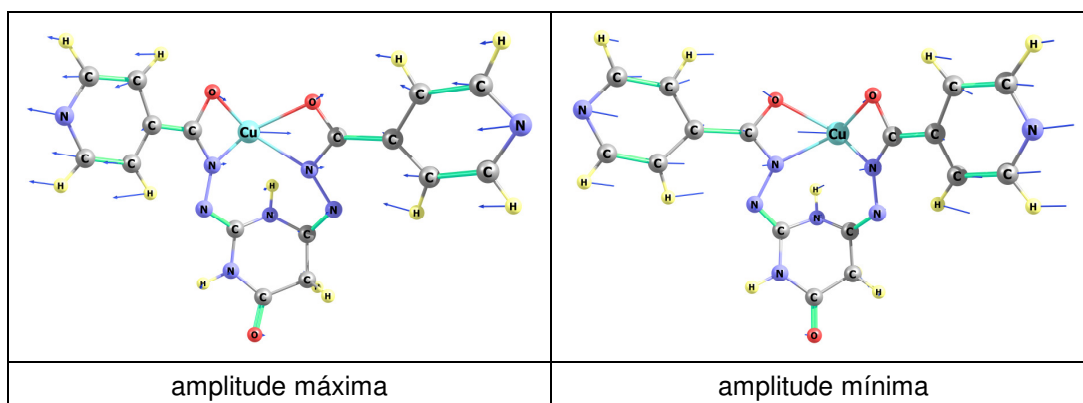


Figura 59 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda  $303\text{ cm}^{-1}$  no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento

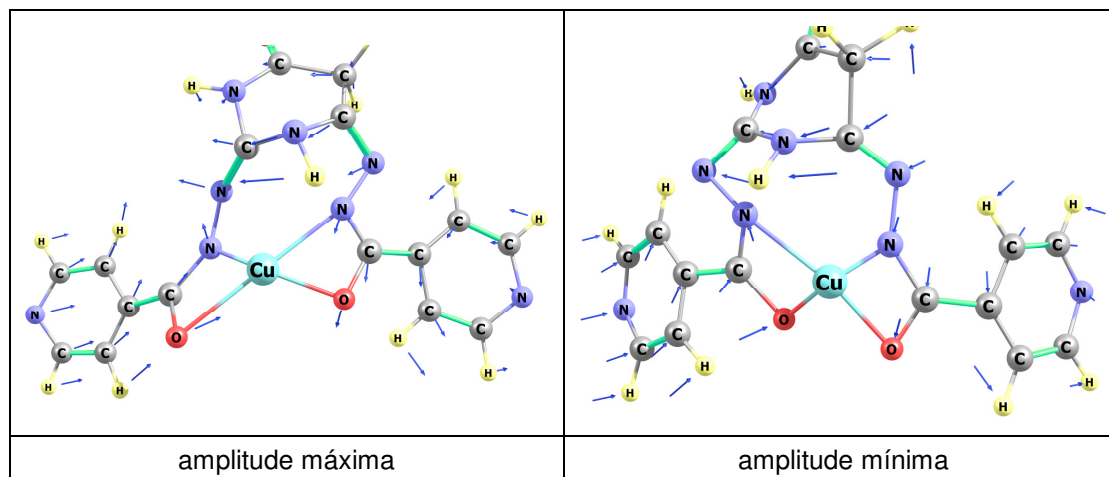


Figura 60 - Geometria distorcida do modo normal atribuído ao número de onda  $208\text{ cm}^{-1}$  no cálculo teórico (valor corrigido), apresentando os vetores de deslocamento

### 5.8.3.

#### Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (ONL) do complexo $[\text{Cu}(\text{L})]$ ( $\text{L} = \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_3$ )

A análise dos orbitais naturais de ligação (ONL) se realizou no nível B3LYP/3-21G mantendo a coesão com o cálculo do espectro vibracional, racionalizando os fatores que contribuem à energia total da conformação da molécula complexa (Reed & Weinhold, 1983; Reed *et al.*, 1985). É fundamental resaltar aqui, quais são as ligações químicas colocadas em evidência pelo procedimento de cálculo, apresentando-as em forma de funções de onda, destacando as hibridações dos átomos participantes da ligação, os coeficientes dos orbitais atômicos, e a ocupância eletrônica sobre os átomos (Foster & Weinhold, 1980). Assim, as ligações Cu(40)-O(22), Cu(40)-O(12), Cu(40)-N(13) e Cu(40)-N(23) se descrevem para os elétrons alfa ( $\alpha$ ) e para os elétrons beta ( $\beta$ ) através das seguintes funções de onda:

## Ligação Cu-N:

$\sigma_{\text{NCu}} = 0,9567(\text{sp}^{1,75})_{\text{N}} + 0,2909(\text{sp}^{1,73}\text{d}^{0,08})_{\text{Cu}}$ , com ocupância de 0,964 elétrons alfa.

$\sigma_{\text{NCu}} = 0,9309(\text{sp}^{1,93})_{\text{N}} + 0,3654(\text{sp}^{2,20}\text{d}^{1,148})_{\text{Cu}}$ , com ocupância de 0,966 elétrons beta

A ocupância eletrônica total é de 1,93 elétrons o que caracteriza uma ligação simples. Os coeficientes de polarização médios foram: 89,10% para o átomo de Nitrogênio, e de 10,91% para o átomo de cobre. Os valores indicam uma forte polarização voltada para o átomo de nitrogênio.

## Ligação Cu-O:

$\sigma_{\text{OCu}} = 0,9601(\text{sp}^{4,35})_{\text{O}} + 0,2795(\text{sp}^{1,65}\text{d}^{0,05})_{\text{Cu}}$ , com ocupância de 0,963 elétrons alfa

$\sigma_{\text{OCu}} = 0,9623(\text{sp}^{1,81})_{\text{O}} + 0,2719(\text{sp}^{5,03}\text{d}^{0,13})_{\text{Cu}}$ , com ocupância de 0,954 elétrons beta

A ocupância eletrônica total é de 1,92 elétrons caracterizando uma ligação simples. Os coeficientes de polarização médios foram: 92,32% para o átomo de oxigênio, e de 7,60% para o átomo de cobre. Os valores indicam uma forte polarização sobre o átomo de oxigênio. Outras ligações químicas de interesse pertencentes ao complexo de cobre se encontram na seção “Anexos”, nas páginas de 184 a 191.

### Interações entre ONLs Doadores-Aceptores: Análise da matriz Fock com base no ONL pela Teoria de Perturbação de Segunda Ordem para o complexo [Cu(L)] (L = C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

A força e fraqueza das interações dos orbitais doadores e aceptores do complexo de [Cu(L)] são apresentadas na Tabela 23, onde apresentamos as interações mais significativas com energias em kcal mol<sup>-1</sup>, considerando valores superiores a 10 kcal mol<sup>-1</sup>. As interações mais representativas no cálculo NBO/B3LYP foram entre os orbitais: BD\*(2) C16-N17 → BD\*(2) C10-C15 e BD\*(2) C26-N(27) → BD\*(2) C20-C25; com energia de estabilização respectivamente igual a : 100,57 e 95,74 kcal mol<sup>-1</sup>, ilustrados na Figura 61.

Tabela 23 - Interações doador-aceptor entre os orbitais do complexo [Cu(L)] e suas energias de estabilização (kcal mol<sup>-1</sup>), utilizando o método B3LYP/6-311G(d,p)

Orbital	Descrição	Orbital	Descrição	Energia de estabilização (kcal mol <sup>-1</sup> )
277:L+5	BD*(2) C16-N17	269:L+7	BD*(2) C10-C15	100,57
295:L+6	BD*(2) C26-N(27)	287: L+8	BD*(2) C20-C25	95,74
295	BD*(2) C26-N(27)	280	BD*(2) C18-C19	61,54
277	BD*(2) C16-N17	262	BD(2) C(8)-C(9)	60,74
102	LP(1) N23	110	LP* Cu40	26,95
90	LP (1) N3	254	BD*(2) C4 - O5	26,40
90	LP (1) N3	290	BD*(2) C2-N24	25,33
100	LP(2) O22		LP* Cu40	23,27
290	BD*(2) C21-N23	287	BD*(2) C20-C25	22,90
94	LP(2) O12	110	LP* Cu40	22,57
272	BD*(2) C11-N13	269	BD*(2) C10-C15	22,02
290	BD*(2) C21-N23	250	BD*(2) C2-N24	21,96
25	D(2) C10-C15	272	BD*(2) C11-N13	16,78
43	BD(2) C20-C25	290	BD*(2) C21-N23	16,31
92	LP(2) O5	251	BD*(1) N3-C4	15,35
89	LP (1) N1	250	BD*(2) C2-N24	14,87
102	LP(1) N23	112	LP*(8) Cu40	12,89
43	BD(2) C20-C25	295	BD*(2) C26-N27	12,33
94	LP(2) O12	112	LP*(8) Cu40	12,29
25	BD(2) C10-C25	277	BD*(2) C16-N17	12,20
100	LP(2) O22	111	LP*(7) Cu40	12,01
51	BD(2) C26-N 27	280	BD*(2) C18 - C19	11,64
33	BD(2) C16-N17	262	BD*(2) C8 - C9	11,56
100	LP(2) O22	112	LP*(8) Cu40	11,48
	LP(2) O5	255	BD*(1) C4 - C 6	11,06
94	LP(2) O12	111	LP*(7) Cu 40	10,70
102	LP (1) N23	111	LP*(7) Cu 40	10,26
36	BD (2) C18 - C19	287	BD*(2) C20 - C25	10,22
18	BD ( 2) C8 - C9	269	BD*(2) C10 - C15	10,18
110	LP*(6) Cu 40	237	RY*(4) Cu 40	10,00

LP= par solitário, BD= orbital ligante entre dois centros, RY\*= refere a um centro Rydberg. As legendas com asterisco correspondem aos orbitais naturais antiligantes.



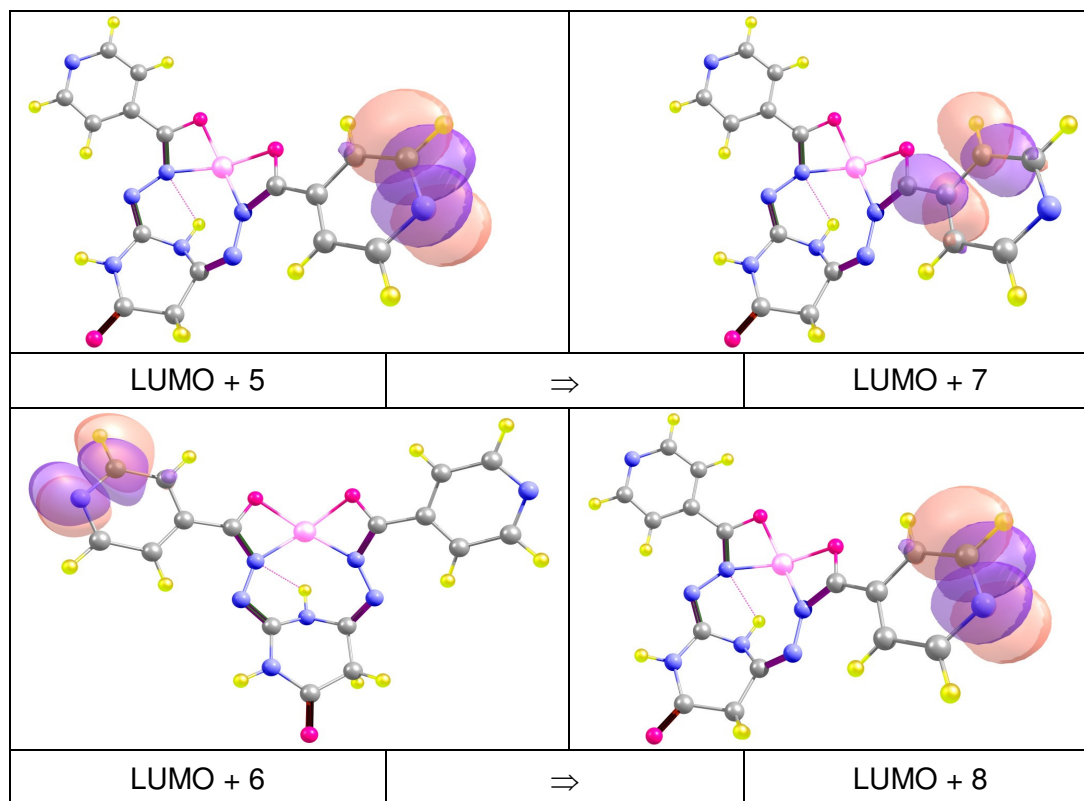


Figura 61 - Orbitais moleculares doadores e receptores de elétrons alfa mais expressivos na quantidade de energia de estabilização do complexo [Cu(L)]

### ORBITAIS HOMO - LUMO: Espaçamento de energia (energy gap)

Os orbitais HOMO se definem como os últimos orbitais preenchidos, caso haja dois elétrons diferenciados, temos assim HOMO( $\alpha$ ) e HOMO( $\beta$ ), analogamente, os orbitais LUMO são os primeiros orbitais desocupados caso haja dois elétrons diferenciados, temos assim LUMO( $\alpha$ ) e LUMO( $\beta$ ). A diferença de energia entre os orbitais HOMO( $\alpha$ ) e LUMO( $\alpha$ ) é de -0,1994 a. u. ou de -5,4263 e.v., e para os elétrons beta, a diferença de energia entre os orbitais HOMO( $\beta$ ) e LUMO( $\beta$ ) é de 0,1575 a.u., ou de 4.285 e.v.

A Figura 62 ilustra o diagrama de energia dos orbitais moleculares para o complexo [Cu(L)] e a Figura 63 representa os orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

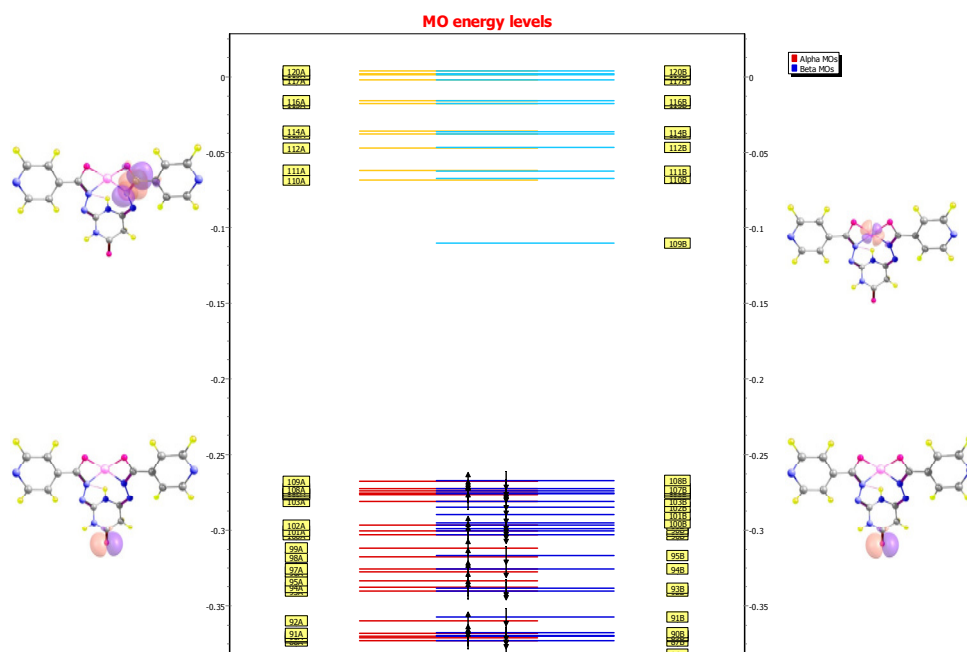


Figura 62 - Diagrama de energia para o complexo [Cu(L)] ilustrado os orbitais moleculares HOMO e LUMO para os elétrons  $\alpha$  e  $\beta$

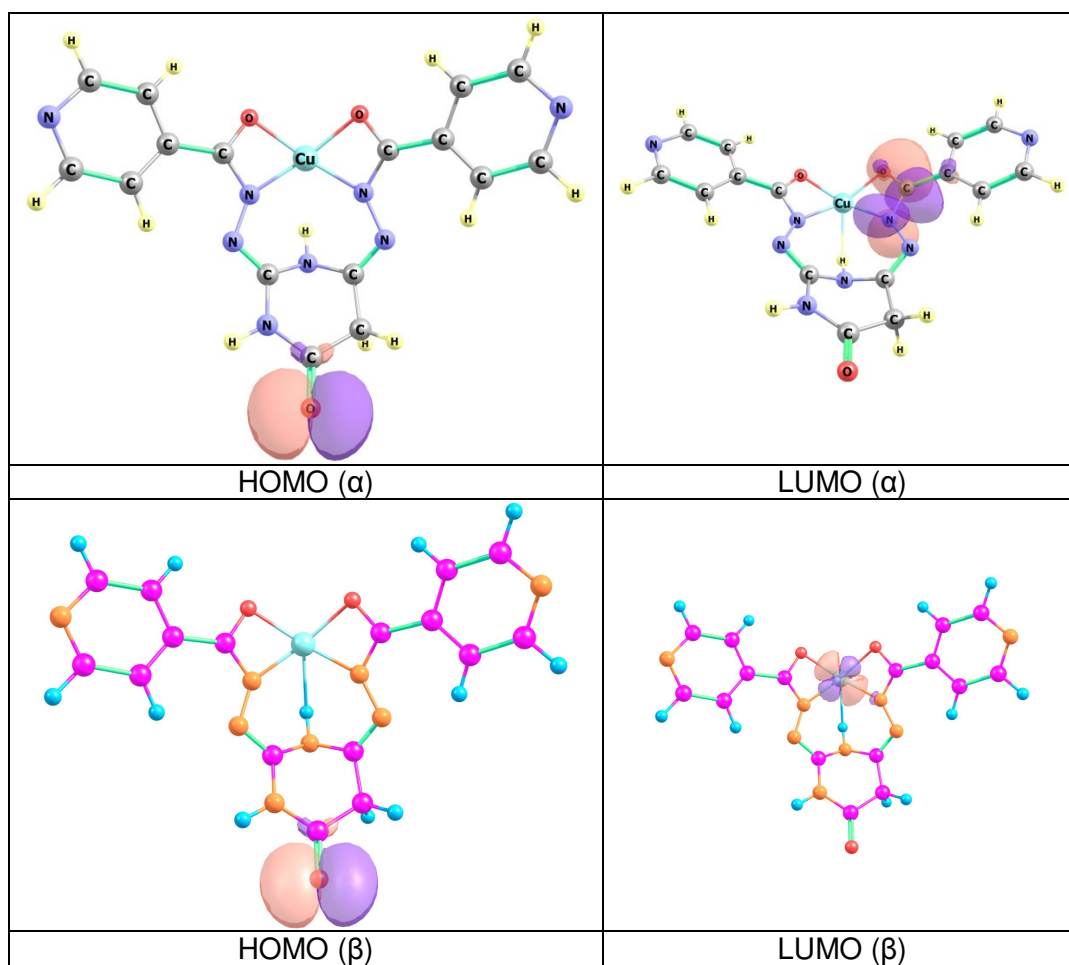


Figura 63 - Representação dos orbitais HOMO e LUMO do complexo  $[Cu(L)]$ , utilizando o método DFT:B3LYP/3-21G. O valor de contorno dos orbitais é de 0,03 u.a.

## 6 Análise Elementar

As determinações de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) referente aos reagentes de partida (HB e INH), bem como do ligante e dos complexos, foram realizadas com o objetivo de avaliar se os mesmos apresentam a composição e a pureza em conformidade com os valores teóricos. Os resultados estão apresentados na Tabela 24, onde também são evidenciados os resultados da determinação de Zinco(II) e Cobre(II) para os respectivos complexos.

Tabela 24 - Dados da análise elementar

		% N	% C	% H	% Zn	% Cu
HB	Teórico	21,87	37,51	3,15	-	-
	Experimental	22,11	37,69	3,15	-	-
	% Erro	1,1	0,5	0	-	-
INH	Teórico	30,64	52,50	5,14	-	-
	Experimental	31,04	52,56	5,12	-	-
	% Erro	1,3	0,1	0,3	-	-
Ligante L · 2 H <sub>2</sub> O 1ª Possibilidade	Teórico	24,73	42,40	4,63	-	-
	Experimental	27,27	46,12	4,31	-	-
	% Erro	10,3	8,8	6,9	-	-
Ligante L · 2 H <sub>2</sub> O 2ª Possibilidade	Teórico	26,41	45,28	4,18	-	-
	Experimental	27,27	46,12	4,31	-	-
	% Erro	3,3	1,9	3,1	-	-
Ligante L · 2 H <sub>2</sub> O 3ª Possibilidade	Teórico	27,80	47,76	4,50	-	-
	Experimental	27,27	46,12	4,31	-	-
	% Erro	1,9	3,4	4,2	-	-
[Zn(L)] · 4 H <sub>2</sub> O	Teórico	22,33	38,30	4,04	13,03	-
	Experimental	22,36	38,91	4,11	13,41	-
	% Erro	0,13	1,6	2,2	2,9	-
[Cu(L)] · 4 H <sub>2</sub> O	Teórico	22,41	38,44	4,03	-	12,71
	Experimental	19,19	37,80	4,00	-	12,60
	% Erro	14,4	1,7	0,7	-	0,9

Na tabela 25 estão registrados os valores encontrados para a determinação da temperatura de fusão dos reagentes de partida (INH e HB) e do ligante.

Tabela 25 - Ponto de Fusão

	HB	INH	Ligante (L)
PF ( °C )	170,5	252,6	226 (com decomposição)

Pode-se observar uma concordância relativa entre os resultados. Os desvios encontrados estão dentro de uma margem aceitável por ser tratar de um produto de síntese. É preciso realizar outros estudos para verificar a estabilidade química e a capacidade do produto em absorver água.

É importante salientar as diferenças entre os valores de ponto de fusão dos reagentes de partida e do produto de síntese. A isoniazida (INH) apresenta ponto de fusão entre 251 °C e 253 °C, enquanto o ácido barbitúrico (HB) apresenta ponto de fusão entre 169 °C e 172 °C. Intervalos encontrados para produtos com diferentes graus de pureza e hidratação. Conseqüentemente espera-se que produtos de síntese envolvendo o ácido barbitúrico (HB) e a isoniazida (INH) possam apresentar ponto de fusão com valores intermediários aos reagentes de partida ou superiores a temperatura do ponto de fusão do de maior valor, muitas vezes explicado pelo aumento da massa molecular do produto final.

O valor encontrado de 226 °C para o ligante encontra-se em uma faixa de temperatura intermediária (HB – PF = 170,5 °C < Ligante – PF = 226 °C < INH – PF = 252,6 °C).

## 7 Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$

A avaliação qualitativa fundamentada no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , obtida para a análise do ligante “L” ( $\text{L} = \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_3$ ), levou a interpretação conforme identificados na Figura 64 e correlacionados na Tabela 26.

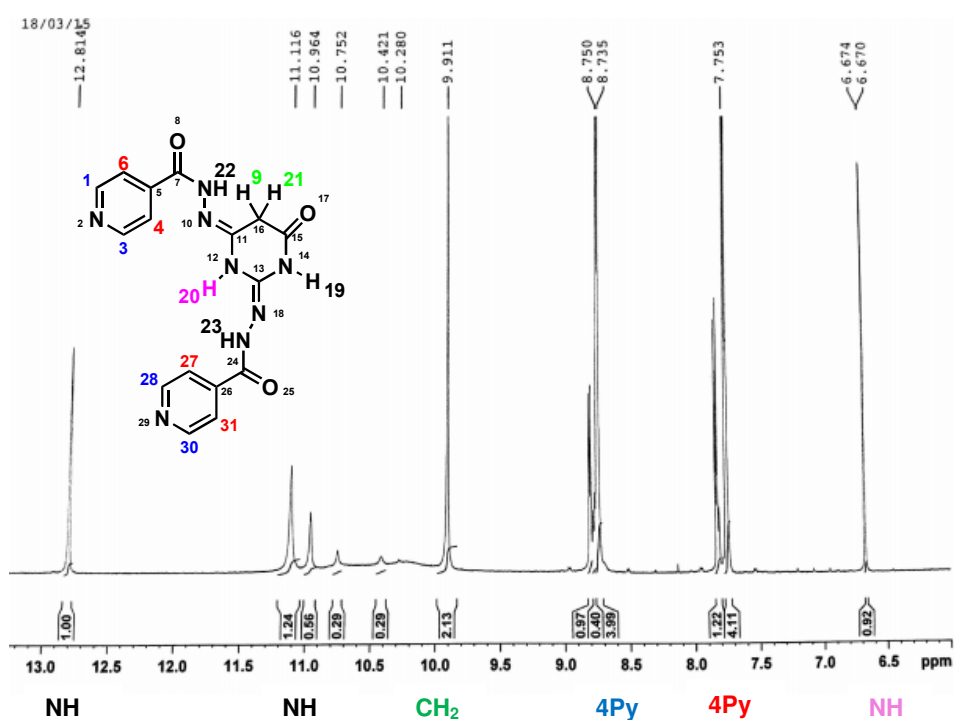


Figura 64 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Ligante “L” em  $\text{DMSO-d}_6$

Tabela 26 - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) obtidos através de RMN  $^1\text{H}$  do Ligante “L” a temperatura ambiente

Núcleos	Deslocamento $\delta$ (ppm)
H (4, 6, 27 e 31)	7,75 (d,4H)
H (1, 3, 28 e 30)	8,74 (d, 4H)
H (9 e 21)	9,91 (s, 2H)
H (20)	6,67 (s,NH)
H (22)	11,11 (s, NH)
H (23)	12,81 (s, NH)

Dos 14 núcleos de hidrogênios presentes no ligante “L” ( $L = C_{16}H_{14}N_8O_3$ ), foram considerados identificáveis 13 sinais.

Kakkar & Katoch (1998), em seus estudos justificam a menor sensibilidade da técnica na detecção deste último hidrogênio pertencente a ligação N-H, através da capacidade dos grupos oxo e amino das pirimidinas exibirem tautomerismo cetoenol e amino-iminas. De acordo com a ilustração 3, podemos observar a formação de tautomero estável através da migração de um único próton da ligação (N-H) do anel do ácido barbitúrico.

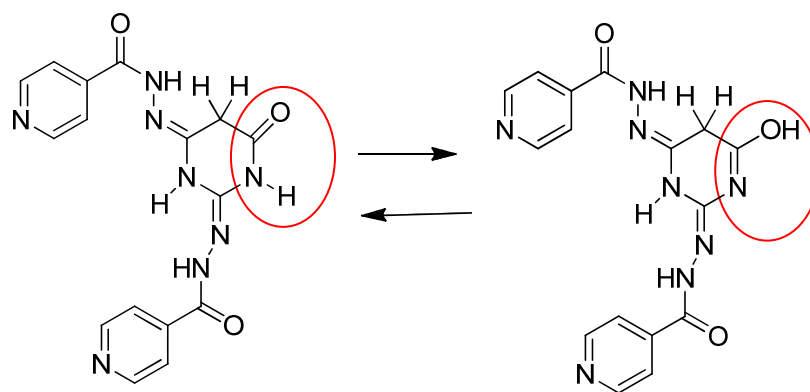


Ilustração 3 - Equilíbrio tautomérico entre a forma a cetónica e a forma enólica do ligante “L”

O sinal referente ao hidrogênio responsável pela formação da estrutura enólica seria pouco provável de ser detectado devido à menor sensibilidade da técnica para esses núcleos. Este núcleo encontrasse mais “blindado” devido a presença de oxigênio; isto é; sobre ação da alta densidade eletrônica nas proximidades, suprimindo o sinal nuclear.

## 8 Conclusões

Neste trabalho foram realizadas as sínteses do ligante obtido pela reação da isoniazida com o ácido barbitúrico e dos complexos deste ligante com os íons metálicos zinco(II) e cobre(II). Essas sínteses foram realizadas utilizando a metodologia gráfica que possibilita um rigoroso controle das condições de trabalho através da visualização de zonas estratégicas que ajudam a evitar os problemas experimentais, tais como produto com baixo rendimento, destruição do ligante, contaminação com hidróxido etc.

Foram estudadas três hipóteses, foram calculadas as energias de cada uma das estruturas de cada uma dessas hipóteses e comprovou-se que a terceira hipótese, a mais complexa, formada pelo agrupamento de duas moléculas de ácido barbitúrico e uma molécula de isoniazida é a estrutura mais estável, como uma quantidade surpreendente maior de quilocalorias. A análise de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  permitiu estabelecer o esqueleto da molécula e sua organização estrutural em relação as moléculas de partida; reação de uma molécula de ácido barbitúrico com duas moléculas de isoniazida.

Em seguida, foram realizados os cálculos teóricos de mecânica quântica utilizando a base B3LYP/3-21G dos espectros infravermelho e Raman para essa estrutura para compará-los com os resultados experimentais. Verificou-se que houve uma boa concordância entre os números de onda teóricos e experimentais, comprovando que esta estrutura está correta.

Após a definição da estrutura do ligante, procedeu-se a síntese dos complexos com os íons metálicos na proporção um para um. Em seguida, fez-se a análise vibracional desses compostos por infravermelho, Raman e cálculos teóricos para verificar se as estruturas propostas estavam corretas. Na formação desses complexos se apontou que tanto o zinco quanto o cobre se coordenaram com dois oxigênios e dois nitrogênios da estrutura do ligante formando uma pirâmide distorcida. De posse dos espectros Raman, infravermelho médio e afastados desses complexos e dos cálculos para as suas estruturas, comprovou-se que, através dos gráficos números de onda calculados vs. números de onda experimentais, as hipóteses estruturais para os complexos também estavam corretas.



Foi realizada uma atribuição vibracional completa de todos esses produtos, utilizando programas que fornecem a distribuição de energia potencial para saber como as coordenadas internas participam nos modos normais vibracionais.

Finalmente, foram estudadas as propriedades de ligação destes complexos, para isto foi realizada a análise dos orbitais naturais de ligação (NBO). Para cada complexo, foram determinados o GAP de energia entre os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e, através da matriz de Fox, quais eram as transições eletrônicas mais estáveis, verificando que algumas são de 500 kcal de estabilidade. Determinou-se quais são as funções de onda para as ligações metal-ligante tanto para o complexo de cobre quanto para o complexo de zinco, estas estão descritas na análise de NBO, e verificou-se que todas elas são ligações simples.

As geometrias dos compostos estudados levaram as seguintes estruturas que são representadas nas Figuras 65 a 67:

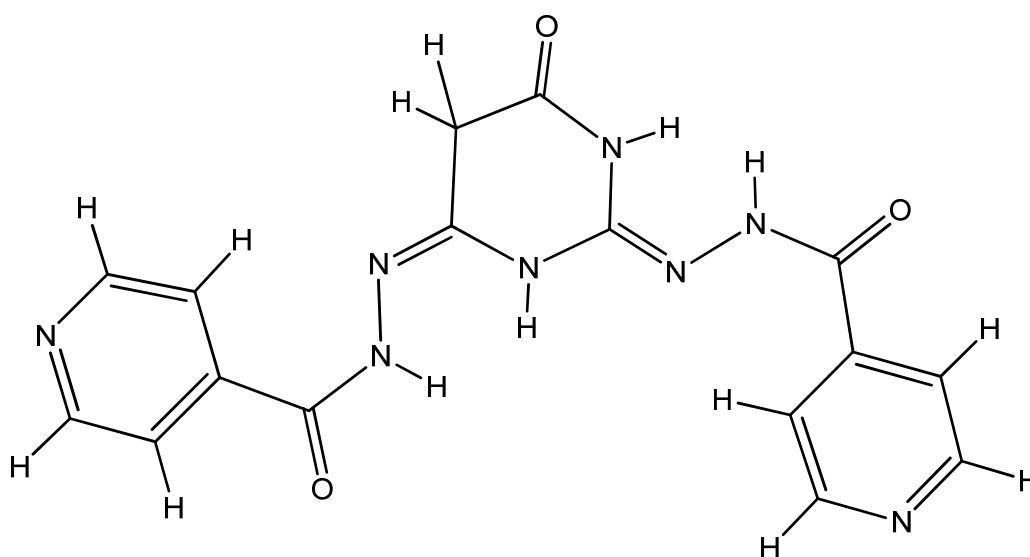


Figura 65 - Ligante – simetria  $C_1$

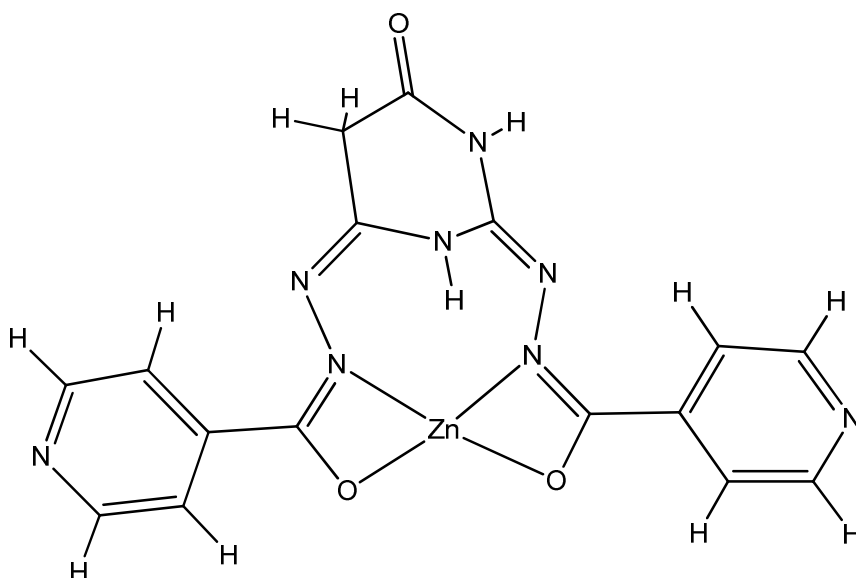


Figura 66 – Complexo de Zinco – Geometria pseudotetraédrica para o esqueleto  $ZnO_2N_2$

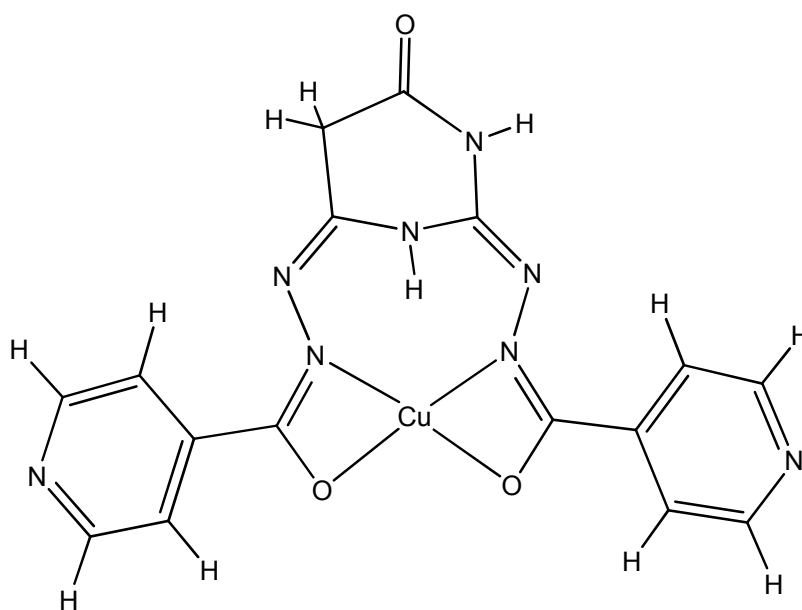


Figura 67 – Complexo de Cobre – Geometria piramidal quadrada para o esqueleto  $CuO_2N_2$

Complexos com base tetraédrica para compostos de coordenação com zinco são encontrados em diversas literaturas consultadas. No caso da geometria para o complexo do cobre a geometria pirâmide quadrada é pouco usual.

Apesar de seu impressionante recorde em química medicinal, a aplicação do ácido barbitúrico (HB), bem como a isoniazida (INH) em compostos de coordenação é relativamente recente. Apenas o HB contém cinco (três com oxigênio e dois com nitrogênio) possíveis sítios de ligações (doador-receptor) com metais e aliado a INH, tornam-se ligantes versáteis polifuncionais. Estudos deverão ser realizados para melhorar o processo de purificação com o objetivo de realizar ensaios de toxicidade e possível atividade farmacológica. Em dúvida, a última página destas substâncias na história ainda não foram escritas.

## 9 Referências bibliográficas

ALMENNINGEN, A.; BASTIANSEN, O.; HANSEN, L. Electron diffraction studies on the molecular structures of pyridine and furan. **Acta Chemica Scandinavica**. v. 9, n. 8, p. 1306-1310, 1955.

ASHNAGAR, A.; NASERI, N. G.; SHEERI, B. Novel synthesis of barbiturates. **Chinese Journal of Chemistry**. v. 25, p. 382-384, 2007.

BAUM, S. J. **Introduction to Organic and Biological Chemistry**. 4. Ed. Macmillan Pub Co. p. 576, 1987.

BEALE, J. M.; BLOCK, J. H. **Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry**. 12. Ed. L. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011. p. 452-455.

BECK, W.; KOTTMAYER, N. Neue Übergangsmetallkomplexe mit Nuclein-Basen und Nucleosiden. **Chemische Berichte**. v. 109, n. 3, p. 970-993, 1976.

BERNARDES-GÉNISSON, V.; DERAËVE, C.; CHOLLET, A.; BERNADOU, J.; PRATVIET, G. Isoniazid: An update on the multiple mechanisms for a singular action. **Current Medicinal Chemistry**. v. 20, n. 35, p. 4370-4385, 2013.

BHATIA, S.; KAUSHIK, N. K. Thermal studies on organomercury (II) complexes of isoniazid. **Thermochimica Acta**. v. 116, p. 357-362, 1987.

BOJARSKI, J. T.; MOKROSZ, H. J.; BARTÓN, H. J.; PALUCHOWSKA, M. H. Recent progress in barbituric acid chemistry. **Advances in Heterocyclic Chemistry**. v. 38, p. 229-297, 1987.

BROCKWAY, L. O.; PAULING, L.; The electron-diffraction investigation of the structure of molecules of methyl azide and carbon suboxide. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 19, p. 860-867, 1933.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. AMHM Editora Ltda, p. 527-581, 2012.

CARDOSO, S. H.; ASSIS, J. V.; ALMEIDA, M. V.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, F. R. C.; SOUZA, M. V. N. Synthesis and antitubercular activity of isoniazid condensed with carbohydrate derivatives. **Química Nova**. v. 32, n. 6, p. 1557-1560, 2009.

CHANDRA, S.; SALEEM, H.; SUNDARAGANESAN, N. SEBASTIAN, S. Experimental and theoretical vibrational spectroscopic and HOMO, LUMO studies of 1,3-dimethylbarbituric acid. **Indian Journal of Chemical**. v. 48A, p. 1219-1227, 2009.

CARTER, M.K. The history of barbituric acid. **Journal of Chemical Education**. v. 28, n. 10, p. 524, 1951. DOI: 10.1021/ed028p524.

CHARLOT, G. **Química analítica general: soluciones acuosas y no acuosas**. 2 ed., Toray-masson S.A., Barcelona, 1975.

CHEMCRAFT: Graphical program for working with quantum chemistry computations, v.1.8, 2016. Disponível em: <http://www.chemcraftprog.com>

DA SILVA, C. M.; DA SILVA, D.; MOLODO, L. V.; ALVES, R. B.; RESENDE, M. A.; MARTINS, C.V. B.; FÁTIMA, A. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**. v. 2, p. 1-8, 2011.

DELICHEV, V. B. DFT *Ab initio* study of the keto-enol tautomerism of barbituric acid. **Journal of Structural Chemistry**. v. 45, n. 4, p. 570-578, 2004.

DIANU, M. L.; KRIZA, A.; STANICA, N.; MUSUC, A. M. Transition metal M(II) complexes with isonicotinic acid 2-(9-anthrylmethylene)-hydrazide. **Journal of Serbian Chemical Society**. v. 75, n. 11, p. 1515-1531, 2010.

FAIDALLAH, H. M.; KHAN, K. A. Synthesis and biological evaluation of new barbituric and thiobarbituric acid fluoro analogs of benzenesulfonamides as antidiabetic and antibacterial agents. **Journal of Fluorine Chemistry**. v. 142, p. 96-104, 2012.

FOSTER, J. P.; WEINHOLD, F. Natural hybrid orbitals. **Journal American Chemical Society**. v. 102, n. 24, p. 7211-7218, 1980.

FOX, M. A.; WHITESELL, J. K. Organische Chemie. Grundlagen, mechanismen, bioorganische, anwendungen. Springer. **Oxford University Press**. ISBN: 978-3-86025-249-9. 1995.

FREITAS, L. V.; SILVA, C. C. P.; ELLENA, J.; COSTA, L. A. S.; REY, N. A. Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde

isonicotinoyl hydrazone – A potential metal-protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer's disease. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 116, p. 41-48, 2013.

GARG, A.; SAMOTA, S.; SINGH, M.; PANDEY, R. Polarographic study of Cu(II)-isoniazid complexa at D.M.E. **International Journal of ChemTech research**. v. 3. n. 1, p. 70-74, 2011.

GAUSSIAN 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W.; **Princípios de Farmacologia** – A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2.ed. Guanabara Koogan S.A, 2009.

GUNASEKARAN, S.; SAILATHA, E.; SESHADRI, S.; KUMARESAN, S. FTIR, FT Raman spectra and molecular structural confirmation of isoniazid. **Indian Journal of Chem Pure & Applied Physics**. v. 47, p. 12-18, 2009.

HANSON, J. C. Structure of a copper-isoniazid complex. **Journal of medicinal chemistry**. v. 24, n. 11, p. 1369-1371, 1981.

HO, I. K.; HARRIS, R. A. Mechanism of action of barbiturates. **Annual Reviews Pharmacology**. v. 21, p. 83-111, 1981.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Química Inorgânica** Vol. I. 4ed. Grupo Editorial Nacional. 2013.

HUZINAGA, S.; SAKAI, Y.; MIYOSHI, E.; NARITA, S. Extended Mulliken electron population analysis. **J. Chem. Phys.** v. 93, n. 5, p. 3319-3325, 1990.

HYPERCHEM<sup>(TM)</sup> Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.

ISONIAZID. **Tuberculosis**. v. 88, n. 2, p. 112-116, 2008.

JAMRÓZ, M. H. Vibrational energy distribution analysis (VEDA): Scopes and limitations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and biomolecular Spectroscopy**. V. 114, p. 220-230, 2013.

JUDGE, V.; NARASIMHAN, B.; AHUJA, M. Isoniazid: the magic molecule. **Medicinal Chemistry research**. v. 21. p. 3940-3957, 2012.

KAKKAR, R.; KATOCH, V. A semiempirical MO study of tautomerism and the electronic structure of barbituric acid. **Proc. Indian Acad. Sci.** v. 110, n. 6, p. 535-543, 1998.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica & clínica**. 12.ed. AMGH Editora Ltda. 2014.

KAUFFMAN, G. B. Story behind the story. **Journal of Chemical Education**. v. 57, n. 3, p. 222, 1980. DOI: 10.1021/ed057p222

KAUPPINEN, J. K.; MOFFATT, D.J.; MANTSCH, H. H.; CAMERON, D. G. Fourier self-deconvolution: A method for resolving intrinsically overlapped bands. **Applied Spectroscopy**. v. 35, n. 3, p. 271-276, 1981.

KENDALL, J.; Barbituric Acid. **Journal of Chemical Education**. v. 23, n. 1, p. 2, 1946.

KRAHL, M. E.; The effect of variation in ionic strength and temperature on the apparent dissociation constants of thirty substituted barbituric acids. **Chemical Physics Letters**. v. 44, n. 4 p. 449-463, 1940.

KRIZA, A.; ABABEI, L.; STANICA, N; RAU, I.; Complex combinations of some transitional metals with the isonicotinic acid hydrazide. **Revista Chimie**. v. 60, n. 8, p. 774-777, 2009a.

KRIZA, A.; DIANU, M. L.; STANICA, N; DRAGHICI, C.; POPOIU, M. Synthesis and characterization of some transition metals complexes with glyoxal bis-isonicotinoyl hydrazone. **Revista Chimie**. v. 60, n. 6, p. 555-560, 2009b.

KRIZA, A.; ABABEI, L. V.; STANICA, N.; RAU, I.; ROGOZEA, E. A. Spectral and thermal studies about the complexes of some divalent transitional metals with isonicotinic acid hydrazide. **Revista Chimie**. v. 61, n. 1, p. 21-26, 2010a.

KRIZA, A.; ABABEI, L. V.; CIOATERA, N.; RAU, I.; STANICA, N. Synthesis and structural studies of complexes of Cu, Co, Ni, and Zn with isonicotinic acid hydrazide and isonicotinic acid (1-naphthylmethylene) hydrazide. **Journal of the Serbian Chemical Society**. v. 75, n. 2, p. 229-242, 2010b.

LAXMI, S.; REDDY, Y. T.; KUARM, B. S.; REDDY, P. N.; CROOKS, P. A.; RAJITHA, B. Synthesis and evaluation of chromenyl barbiturates and thiobarbiturates as potential antitubercular agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 21, p. 4329-4331, 2011.

LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. 5ed. Blucher. 2015.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's principles of medicinal chemistry** 6.ed. L. Williams & Wilkins, p. 514-517, 2008.

LÓPEZ-MUNÓZ, F.; UCHA-UDADE, R.; ALAMO, C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 1, n. 4, p. 329-343, 2005.

LÓPEZ-MUNÓZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: The history of the Discovery of antidepressants from 1950s until today. **Current Pharmaceutical design**. v. 15, n. 14, p. 1563 - 1586, 2009.

LÖSCHER, W.; ROGAWSSKI, M. A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. **Epilepsia**. v. 53, n. 8, p. 12-25, 2012.

LUNDY, J. S. Intravenous anesthesia. **American Journal of surgery**. v. 34, n. 3, p. 550-570, 1936.

MASOUDA, M. S.; AMIRA, M. F.; RAMADANA, A. M.; EL-ASHRY, G. M. Synthesis and characterization of some pyrimidine, purine, amino acid and mixed ligand complexes. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 69, p. 230-238, 2008.

MITU, L.; FAROOK, N. A. M.; IQBAL, S. A.; RAMAN, N.; IMRAN, M.; SHARMA, S. K. Template synthesis, characterization and biological activity of Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) Complexes with isonicotinoylhydrazone-2-aldehyde-fluorene ligand. **E-Journal of Chemistry**. v. 7, n. 1, p. 227-233, 2010.

MORGAN, L. R.; JURSIĆ, B. S.; HOOPER, C. L.; NEUMANN, D. M.; THANGARAJA, K.; LEBLANCA, B. Anticancer activity for 4,40-



dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 12, p. 3407-3411, 2002.

NAKAMOTO, K. **Infrared spectra of inorganic and coordination compounds**. John Wiley & Sons, 1970.

NAKAMOTO, K.; McCARTHY, P. J. **Spectroscopy and structure of metal chelate compounds**. John Wiley & Sons, INC, 1968.

NOGUEIRA, V. S.; FREITAS, M. C. R.; CRUZ, W. S.; RIBEIRO, T. S.; RESENDE, J. A. L. C.; REY, N. A. Structural and spectroscopic investigation on a new potentially bioactive di-hydrazone containing thiophene heterocyclic rings. **Journal of Molecular Structure**. v. 1106, p. 121-129, 2016.

NOVAK, I.; KOVAK, B. Electronic structure and biological activity: Barbiturates vs. Thiobarbiturates. **Chemical Physics Letters**. v. 493, p. 242-244, 2010.

OLIVEIRA, L. F. C.; SANTOS, P. S.; RUBIM, J. C. Fourier transform and surface-enhanced Raman spectra of barbituric acid and its anion. **Journal of Raman Spectroscopy**. v. 22, p. 485-488, 1991.

PAIVA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J.R. **Introdução a espectroscopia**. 5.ed. Cengage Learning. 2016.

PALMUCCI, J.; MAHMUDOV, K. T.; GUEDES DA SILVA, M. F. C.; MARCHETTI, F.; PETTINARI, D.; VITALI, L. A.; QUASSINTI, L.; BRAMUCCI, M. LUPIDI, G.; POMBEIRO, A. J. L. DNA and BSA binding, anticancer and antimicrobial properties of Co(II), Co(II/II), Cu(II) and Ag(I) complexes of arylhydrazones of barbituric acid. **Royal Society of Chemistry**. v. 6, p. 4237-4249, 2016. Dói: 10.1039/c5ra20157h.

PANDEY, A. K.; BAJPAI, A.; BABOO, V.; DWIVEDI, A. Structural, electronic, and vibrational properties of isoniazid and its derivative N-cyclopentylidenepyridine-4-carbohydrazide: A quantum chemical study. **Journal of Theoretical Chemistry**. v. 2014, p. 01-15, 2009.

PANDOLFO, M.; ARAÚJO, R. A.; NASCIMENTO, L.; GOULART, L. R. Farmacogenoma do fluorouracil. Análise de polimorfismo no gene da diidropiridina desidrogenase. **Infarma**. v. 17, n. 3/4, p. 62-64, 2005.

PHENYLHYDRAZINE. **Organic Syntheses**. v. 2, p. 71, 1922.

POGGI, M.; BARROSO, R.; COSTA-FILHO, A. J.; BARROS, H. B.; PAVAN, F.; LEITE, C. Q.; GAMBINO, D.; TORRE, M. H. New isoniazida complexes, promising agents against *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal Mex. Chem. Soc.** v. 57, n. 3, p. 198-204, 2013.

PRATT, T. W.; TATUM, A. L.; HATHAWAY H. R.; WATERS, R. M. Sodium ethyl (1-methyl butyl) thiobarbiturate – preliminar experimental and clinical study. **American Journal of Surgery.** v. 31, n. 3, p. 464-466, 1936.

QIN, W.; LONG, S.; PANUNZIO, M.; BIONDI, S. Schiff bases: A short on na evergreen chemistry tool. **Molecules.** v. 18, p. 12265-12289, 2013.

RAGNARSSON, U. Synthetic methodology for alkyl substited hydrazines. **The Royal Society of chemistry.** v. 30, p. 205-213, 2001.

RAMOS, J. M.; VIANA, R. M.; TÉLLEZ S, C. A.; PEREIRA, W. C.; IZOLANI, A. O.; DA SILVA, M. I. P. Infrared spectrum, DFT: pBP86/DN and NCA vibrational calculations of 2-methylthiosemicarbazide copper (II) nitrate [Cu(2MeTSC02(NO3)2)]. **Spectrochimica Acta Part A.** v. 65, p. 433-438, 2006.

RAMOS, J. M.; VERSIANE, O.; FELCMAN, J.; TÉLLEZ S, C. A. FT-IR vibrational spectrum and DFT:B3LYP/6-311G structure and vibrational analysis of bis-serinenickel (II) complex: [Ni(Ser)<sub>2</sub>]. **Spectrochimica Acta Part A.** v. 67, p. 1046-1054, 2007.

REDDY, C. S.; NAGARAJ, A.; JALAPATHI, P. A new and eficiente method for the synthesis of 5-arylmethylene-pyrimidine-2,4,6-trione under solvente and catalyst free conditions. **Indian Journal of Chemistry.** v. 46B, p. 660-663, 2007.

REED, A. E.; WEINSTOCK F. Natural Bond orbital analysis of nearHartree-Fock water dimer. **The Journal of Chemical Physics.** v. 78, part II, n. 6, p. 4066-4073, 1983.

REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics.** v. 83, p. 735-746, 1985.

REFAT, M. S.; EL-KORASHY, S. A.; AHMED, A. S. A conveniente method for the preparation of barbituric and thiobarbituric acid transition metal complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.** n. 71, p. 1084-1094, 2008.

ROLLAS, S., GÜNİZ KÜÇÜKGÜZEL, S. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. **Molecules.** v. 12, p. 1910-1939, 2007.

SCHMIDT, E. W. One hundred years of hydrazine chemistry. In: **Third Conference on Environmental Chemistry of Hydrazine Fuels, Proceedings ESL-TR-87-74; p. 4-16 (publ. Jan 1988); AD-A197632; N90-11157; <http://handle.dtic.mil/100.2/ADA197632>** Disponível em: <  
<https://www.researchgate.net/publication/232709239> One hundred years of hydrazine chemistry> Acesso em: 01 nov. 2015.

SCHOMAKER, V.; PAULING, L. The electron diffraction investigation of the structure of benzene, pyridine, pyrazine, butadiene-1,3, cyclopentadiene, furan, pyrrole, and thiophene. **Journal of the American Chemical Society**. v. 61, n. 686, p. 1769-1780, 1939.

SCIOR, T.; GARCÉS\_EISELE, S. J. Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides and hydrazones: A critical Review. **Current Medicinal Chemistry**. v. 13, n. 18, p. 2205-2219, 2006.

SEBASTIAN, S.; VARGHESE, H. T.; MARY, Y. S.; PANICKER, C. Y. Vibrational spectroscopic and theoretical study of barbituric acid. **Oriental Journal of Chemistry**. v. 26, n. 3, p. 1139-1142, 2010.

SHARMA, N. N.; SHARMA, M.; BHALLA, T. C. Nocardia globerula NHB-2 nitrilase catalysed biotransformation of 4-cyanopyridine to isonicitinic acid. **ABM Express**. v. 2, n. 25, p. 1-7, 2012 .

SHRIVER D. F.; ATKINS, P. W. Química Inorgânica. 4ª Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Spectrometric identification of organic compounds. 7 ed. John Wiley & sons. 2005.

SINGH, B.; MITCHISON, D. A. Bactericidal activity of streptomycin and isoniazid against tubercle bacilli. **British Medical Journal**. v. 16, p. 130-132, 1954.

SVERDLOV, L. M.; KRAINOV, E. P.; KOVNER, M. A. **Vibrational Spectra of polyatomic molecules**. John Wiley & Sons. 1974

SWEIDAN, K.; ALDAMEN, M. A.; MAICHLE-MÖBMER, C.; MUBARAK, M.S. Synthesis, Crystal Structure and Thermodynamic Calculations of 1,3-Diethyl-5-(diethylaminium)methylene-2-thiobarbituric Acid Adduct. **J Chem Crystallogr**. v. 42, p. 427-431, 2012.

TANTIRUNGROTECHAI, Y.; PHANASANT, K.; RODDECHA, S.; SURAWATANAWONG, P.; SUTTHIKHUM, V.; LIMTRAKUL, J. Scaling factors for vibrational frequencies and zero-point vibrational energies of some recently

developed Exchange-correlation functionals. **Journal of Molecular Structure**. v. 760, p. 189-192, 2006.

TÉLLEZ SOTO, C. A.; RAMOS, J. M.; RIANELLI, R. S.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F. Vibrational normal modes of diazo-dimedone: A comparative study by Fourier infrared/Raman spectroscopies and conformational analysis by MM/QM. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 67, p. 1080-1087, 2007.

TÉLLEZ SOTO, C. A.; RAMOS, J. M.; COSTA JUNIOR, A. C.; VIEIRA, L. S.; RANGEL, J. L.; RANIERO, L.; FÁVERO, P. P.; LEMMA, T.; ONDAR, G. F.; VERSIANE, O.; MARTIN, A. A. Surface enhancement Raman scattering of tautomeric thiobarbituric acid. Natural Bond orbitals and B3LYP/6-311+G (d,p) assignments of the Fourier infrared and Fourier Raman spectra. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 114, p. 475-485, 2013.

TSUNODA A.; SHIBUSAWA M.; TSUNODA Y.; YASUDA N.; NAKAO K.; KUSANO M. **A model for sensitivity determination of anticancer agents against chemically-induced colon cancer in rats**. **Anticancer Research**. n. 14, p. 2637-2642, 1994.

**VEDA 4**, program, Vibrational Energy Distribution Analysis, Jamróz, M. H. Warsaw. 2004-2010.

VERMA, R.; KUMAR, L.; KURBA, V. B. Isoniazid – A Wonder drug in tuberculosis management. **Advances in Life Science and its Applications**. v. 1, n. 4, p. 98-103, 2013.

VERSIANE, O.; RODRIGUES, B. L.; RAMOS, J. M.; TÉLLEZ, C. A.; FELCMAN, J. Synthesis, molecular structure and vibrational spectra of a dimeric complex formed by cobalt and glycine. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 65, p. 1112-1119, 2006.

VIDA, J. A.; A series of monographs - Anticonvulsants. **Medicinal chemistry**. v. 15, p. 152-169, 1977.

VILCHÈZE, C.; JACOBS, W. R. Jr. The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics. **Annual Review of Microbiology**. v. 61, p. 35-50, 2007.

VOLLHARDT, P.; SCHORE, N. **Química Organica – Estrutura e Função**. Bookman, 2013.

VRABETE, S. S.; MODRA, D. Main methods of synthesizing isoniazid in laboratory. **Annals of West University of Timisoara**. v. 22, n. 2, p. 77-84, 2013.

WANG W. -B.; YANG, Y.; ZHAO, Y. -P.; ZHANG, T. -P.; LIAO, Q.; SHU, H. Recent studies of 5-fluorouracil resistance in pancreatic cancer. **World Journal of Gastroenterology**. v. 20, n. 42, p. 15682-15690, 2014. Disponível em: <http://ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC4229533/?tool=pmcentrez> Acesso em: 10 maio 2016.

YAN, Q.; CAO, R.; YI, W.; CHEN, Z.; WEN, H.; MA, L.; SONG, H. Inhibitory effects of 5-benzylidene barbiturate derivatives on mushroom tyrosinase and their antibacterial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 44, p. 4235-4243. 2009.

ZUCCARELLO, f.; BUEMI, G.; GANDOLFO, C.; CONTINO, A. Barbituric and thiobarbituric acids: a conformational and spectroscopic study. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 59, p. 139-151, 2003.

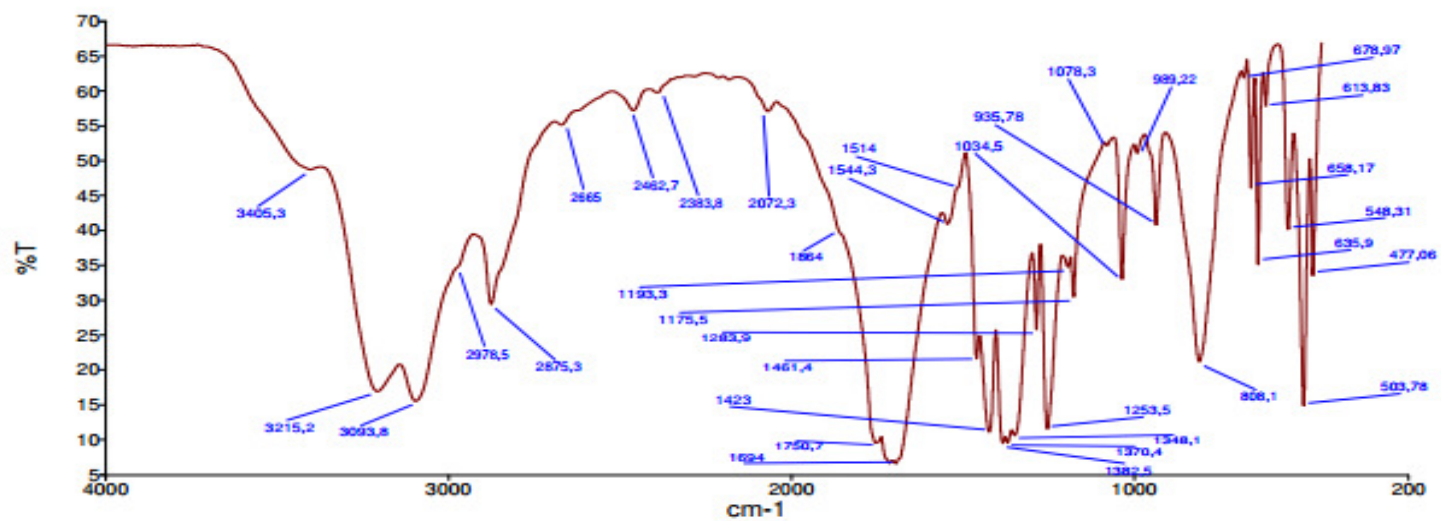


Figura A1 - Espectro vibracional médio do ácido barbitúrico (pastilha de KBr)

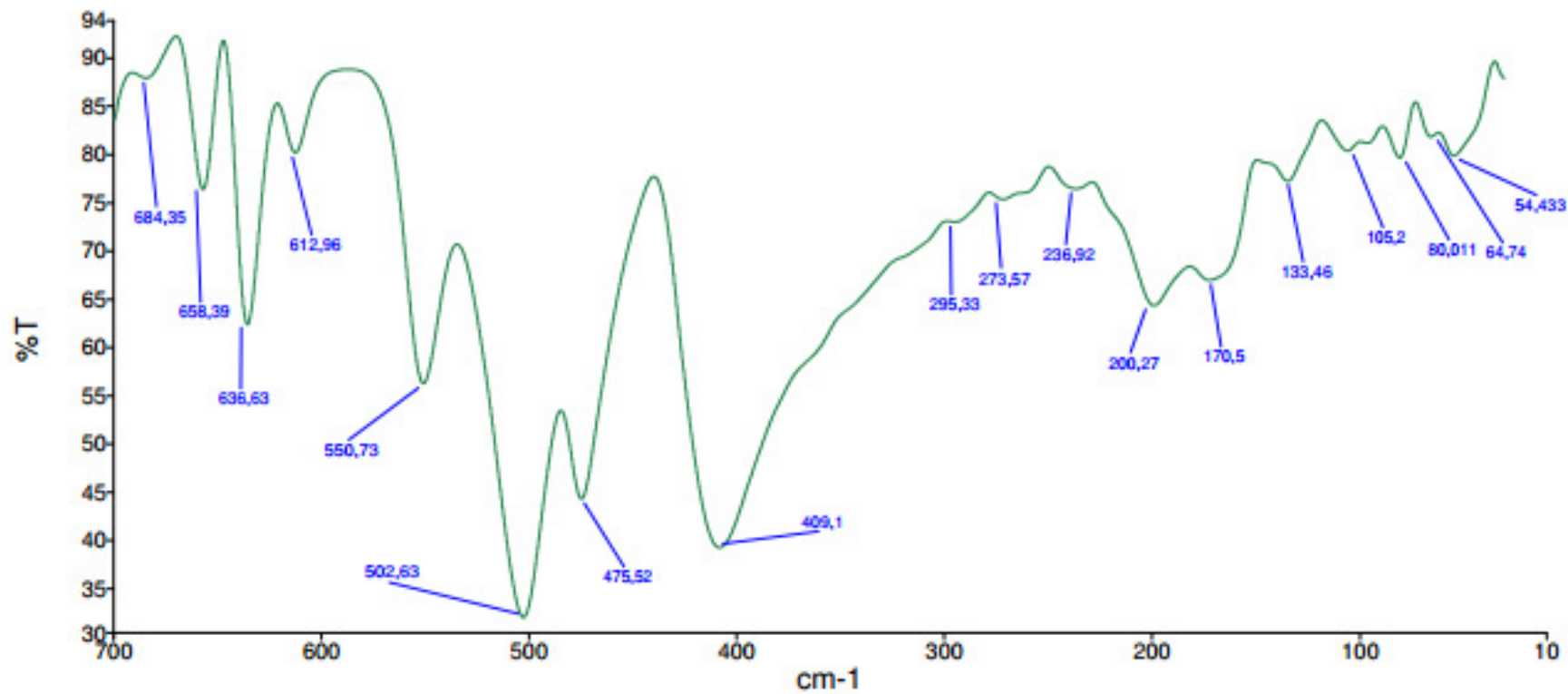


Figura A2 - Espectro vibracional afastado do ácido barbitúrico (pastilha de polietileno)

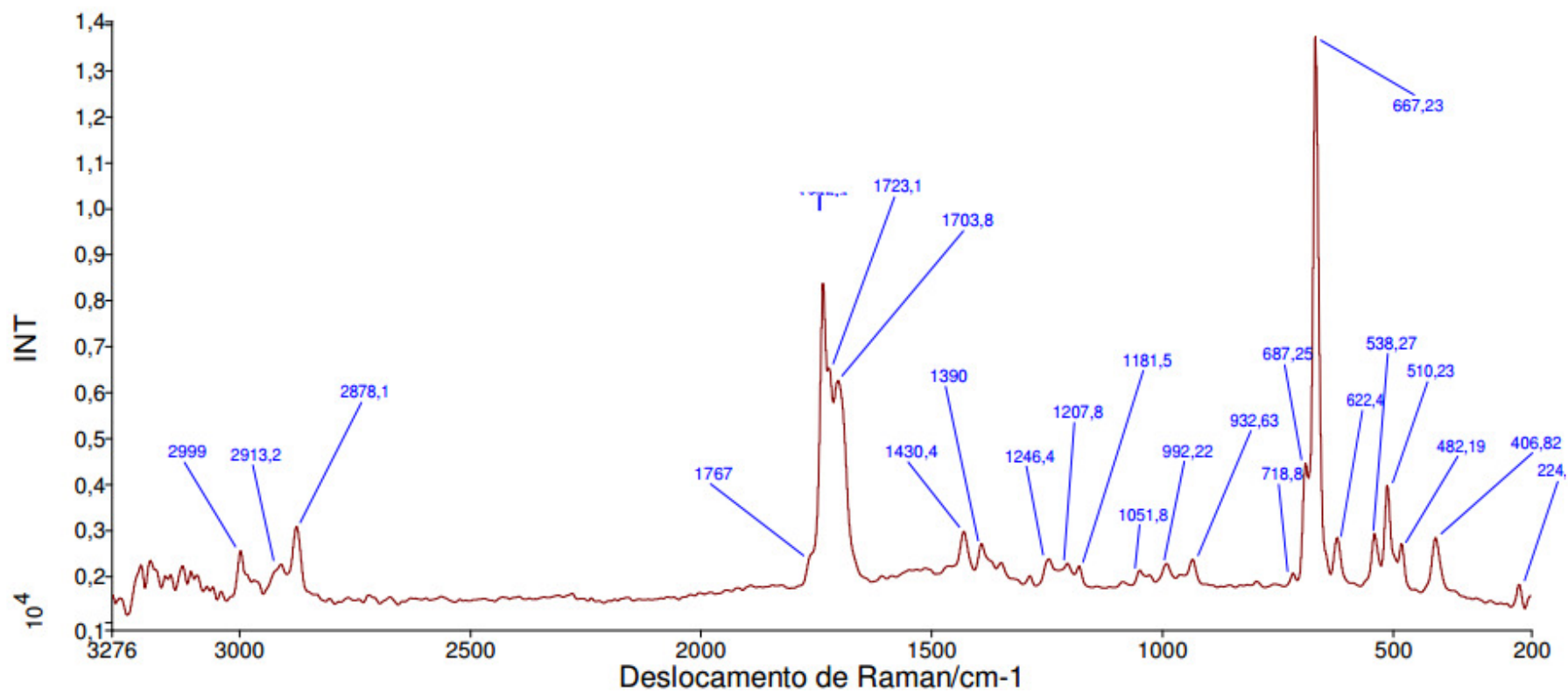


Figura A3 - Espectro Raman do ácido barbitúrico



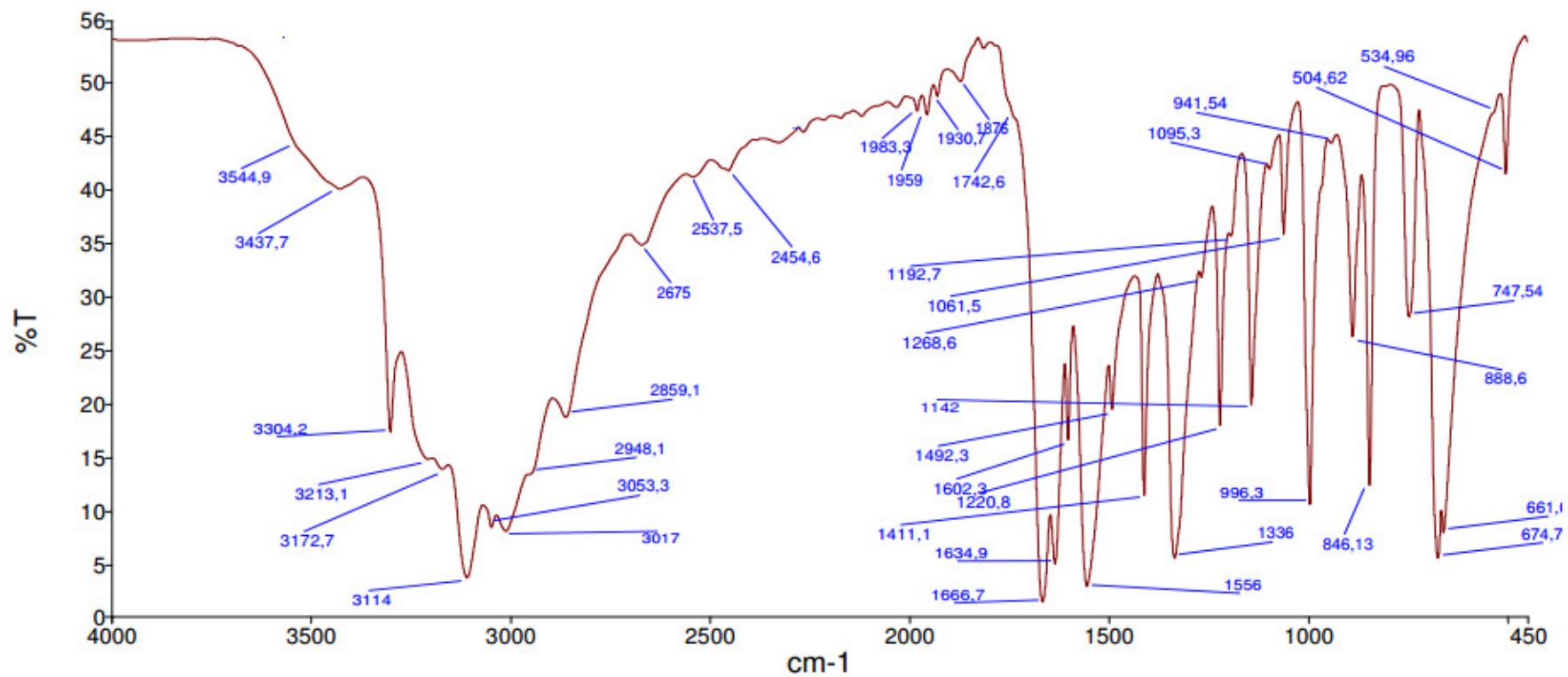


Figura A4 - Espectro vibracional médio da isoniazida (pastilha de KBr)

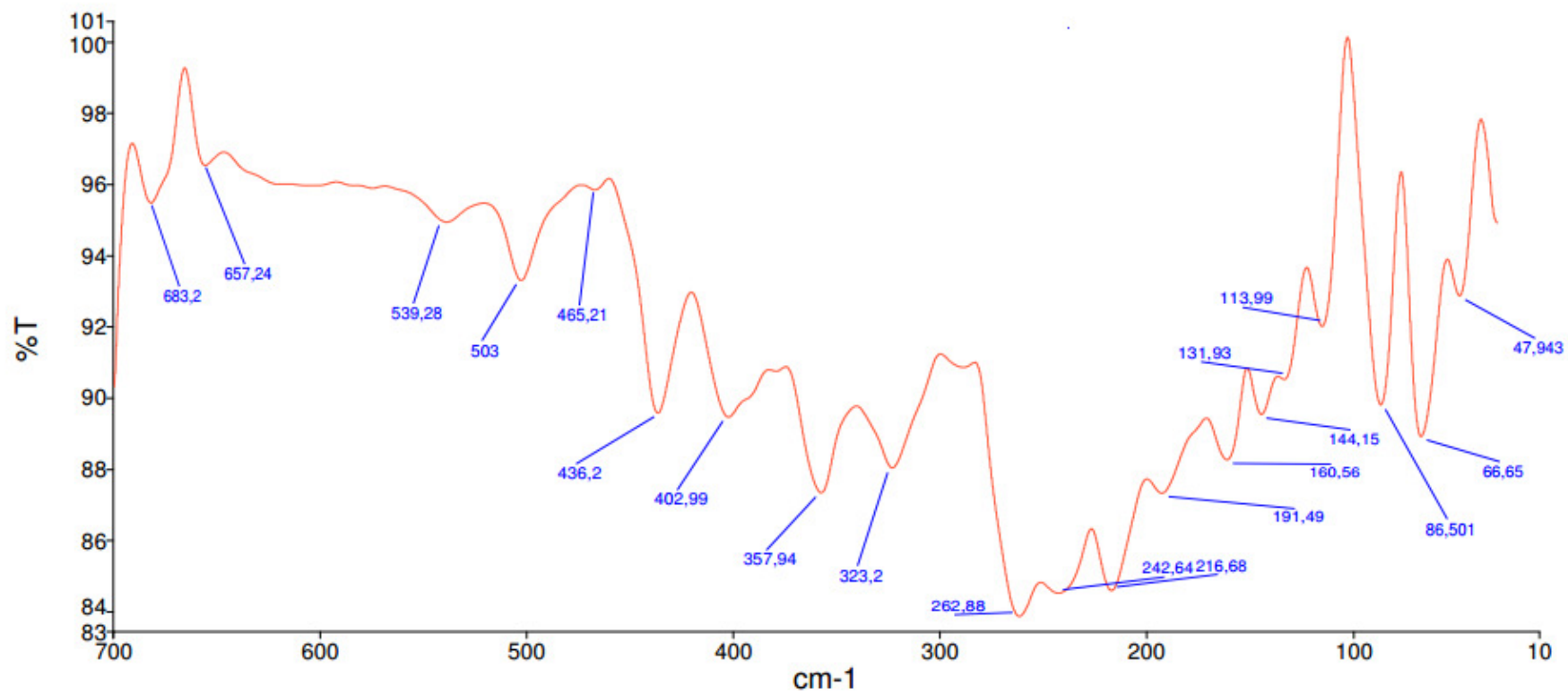


Figura A5 - Espectro vibracional afastado da isoniazida (pastilha de polietileno)

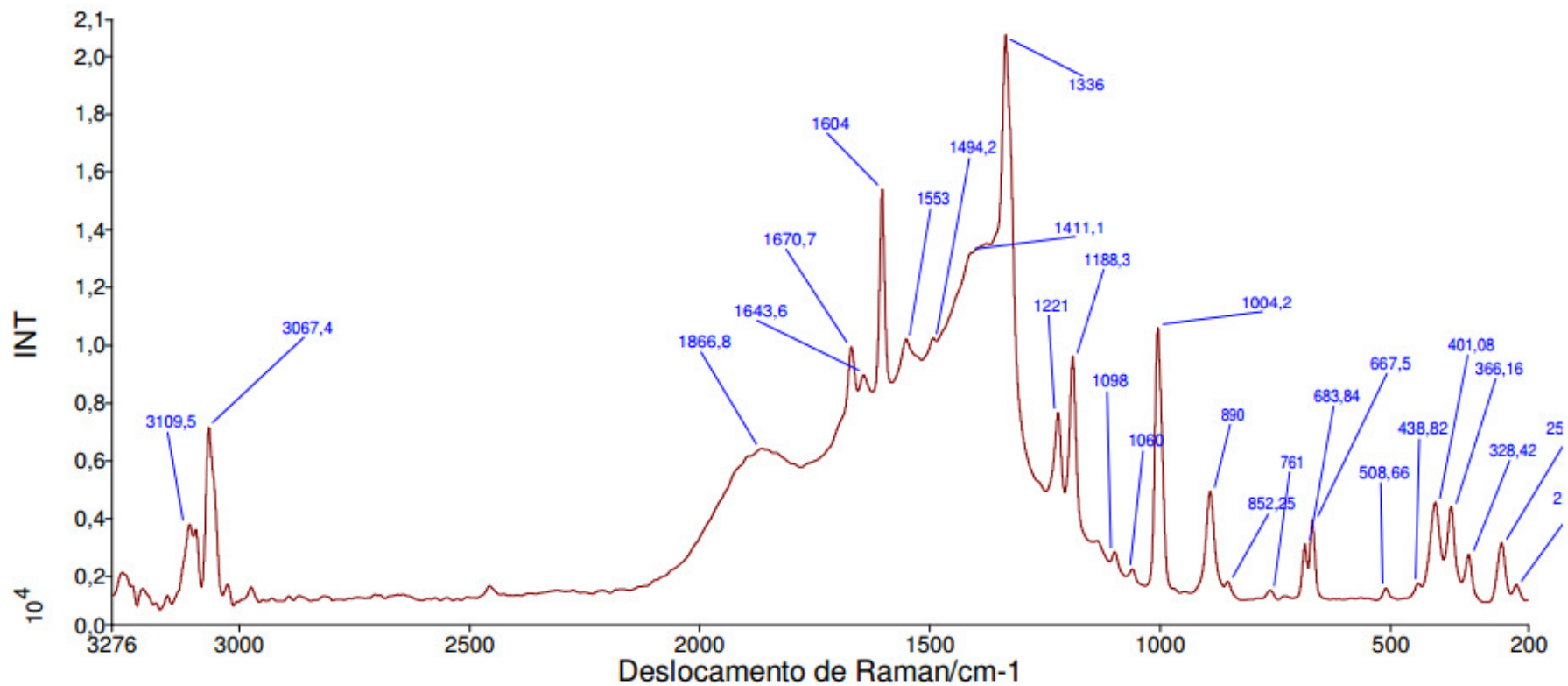


Figura A6 - Espectro Raman da isoniazida

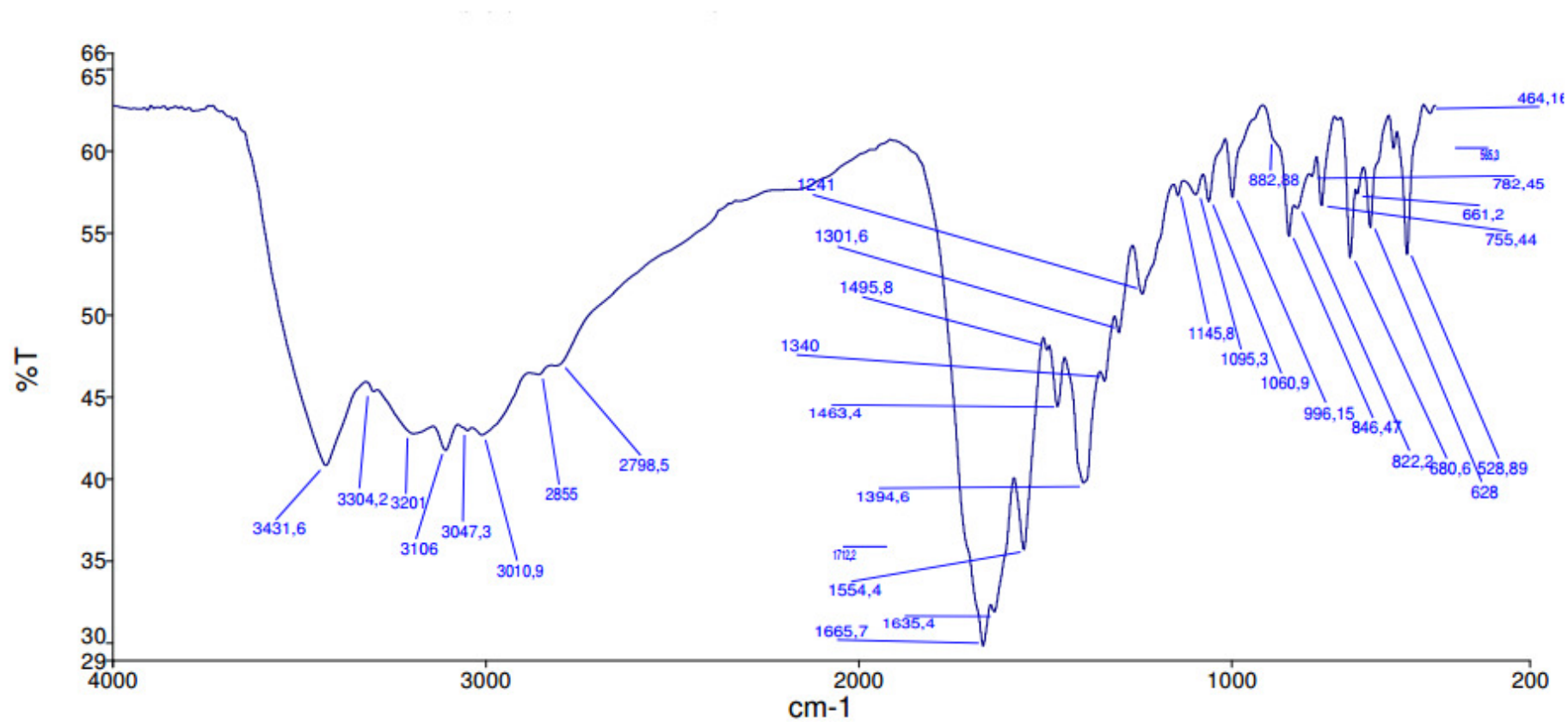


Figura A7 - Espectro vibracional médio do ligante "L" (pastilha de KBr)

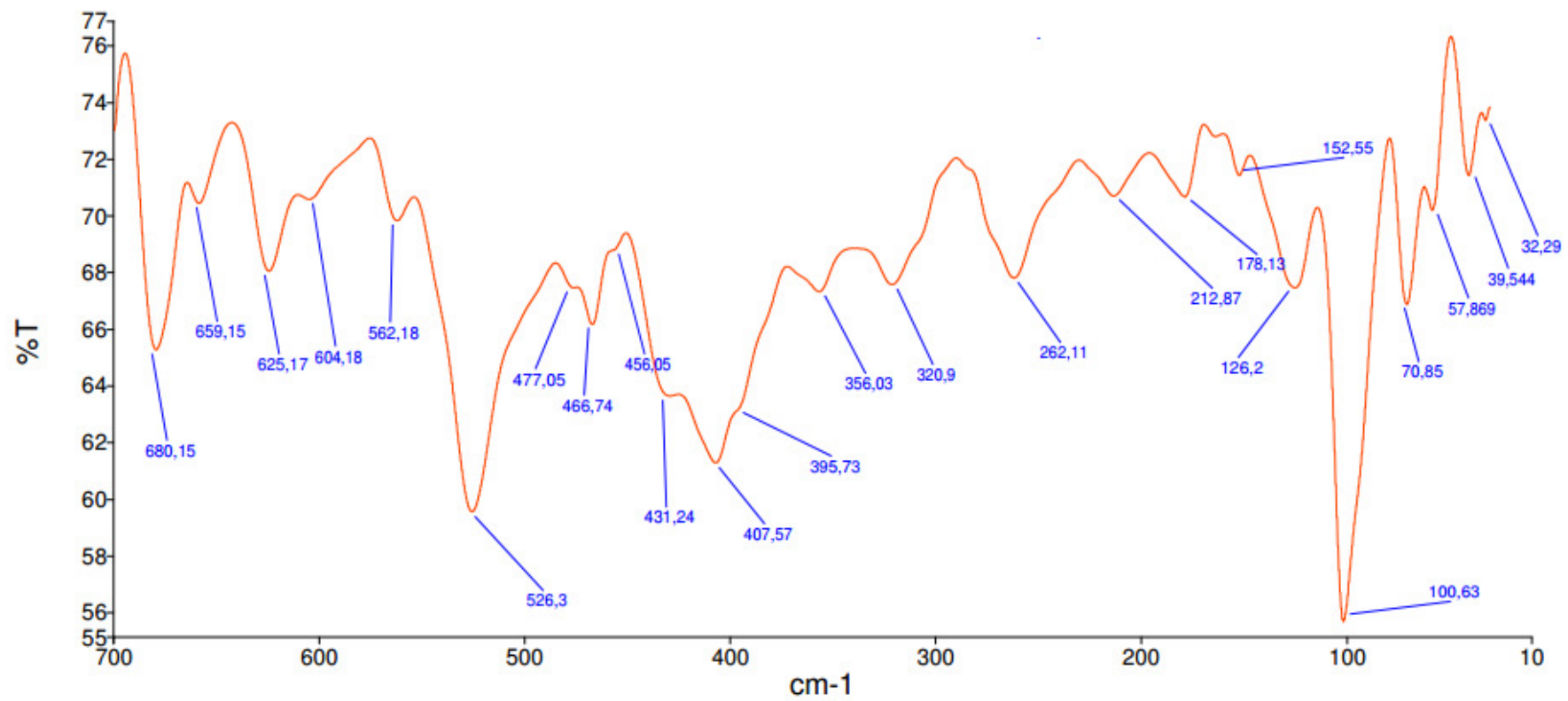


Figura A8 - Espectro vibracional afastado do ligante "L" (pastilha de polietileno)

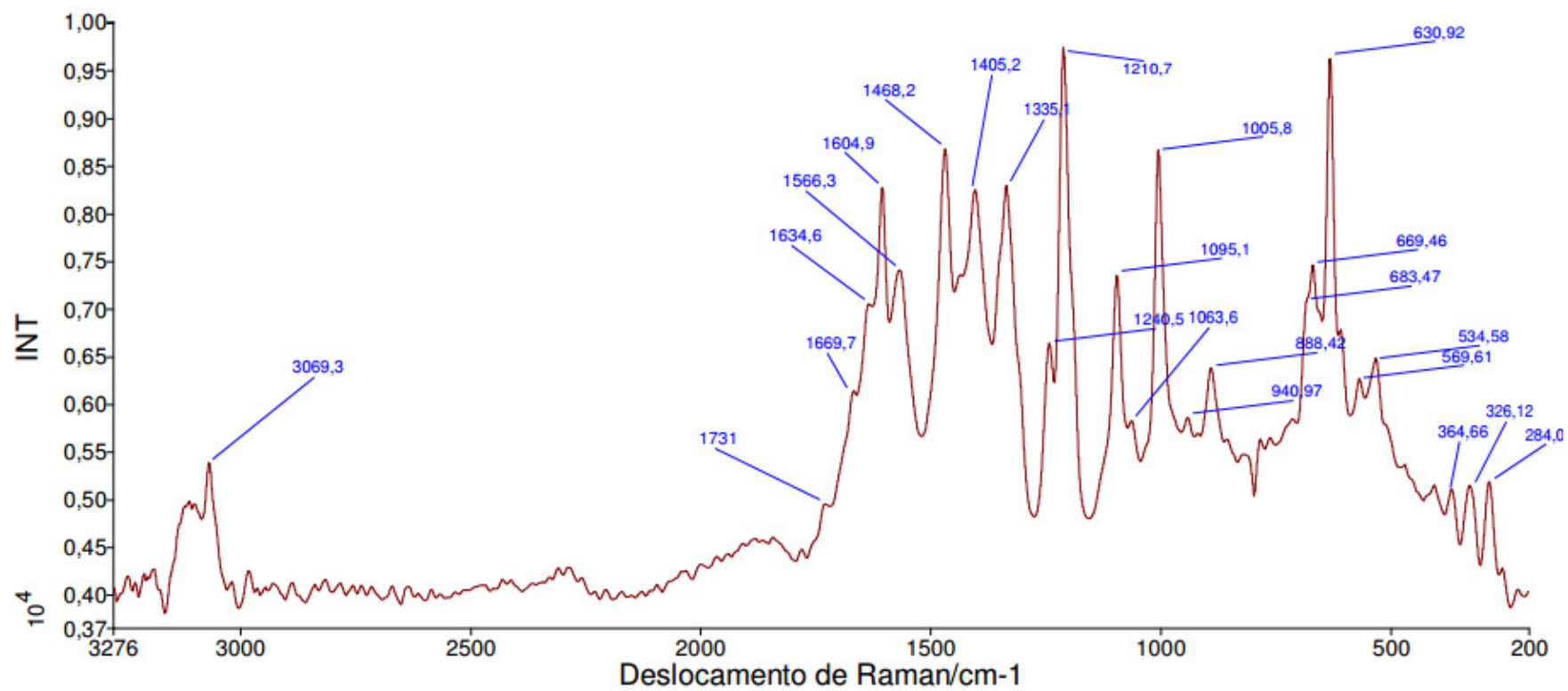


Figura A9 - Espectro Raman ligante "L"

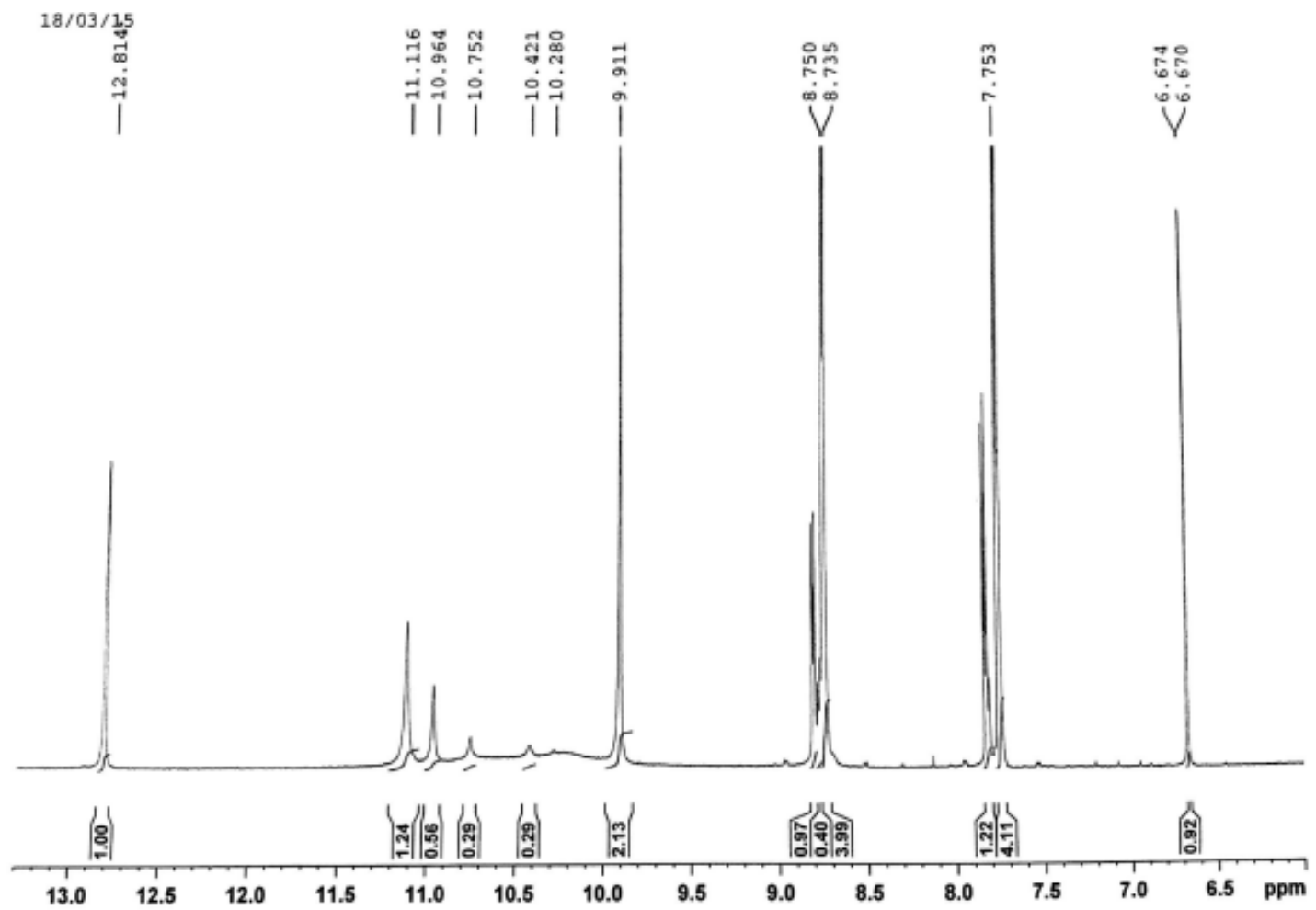


Figura A10 - Espectro RMN <sup>1</sup>H do ligante "L"

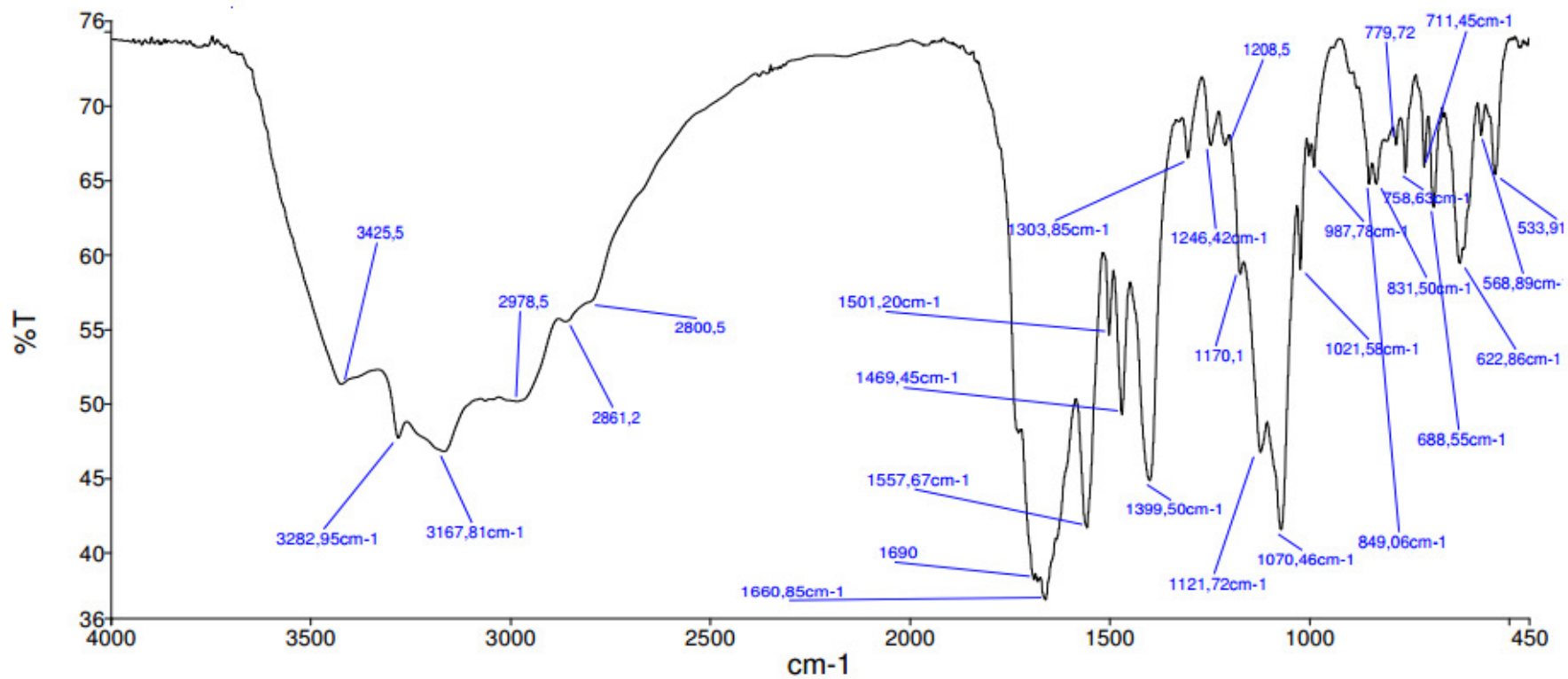


Figura A11 - Espectro vibracional médio do complexo [Zn(L)] - (pastilha de KBr)



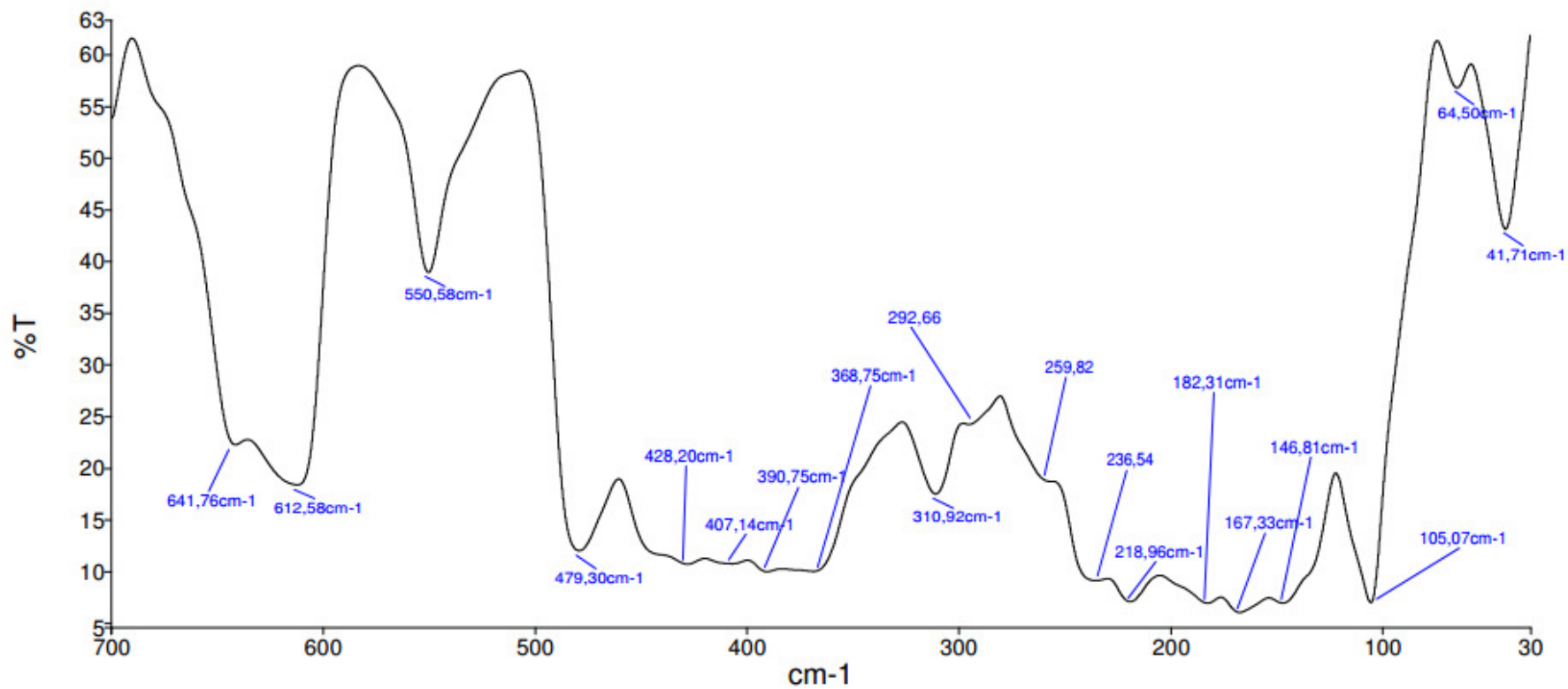


Figura A12 - Espectro vibracional afastado do complexo [Zn(L)] - (pastilha de polietileno)

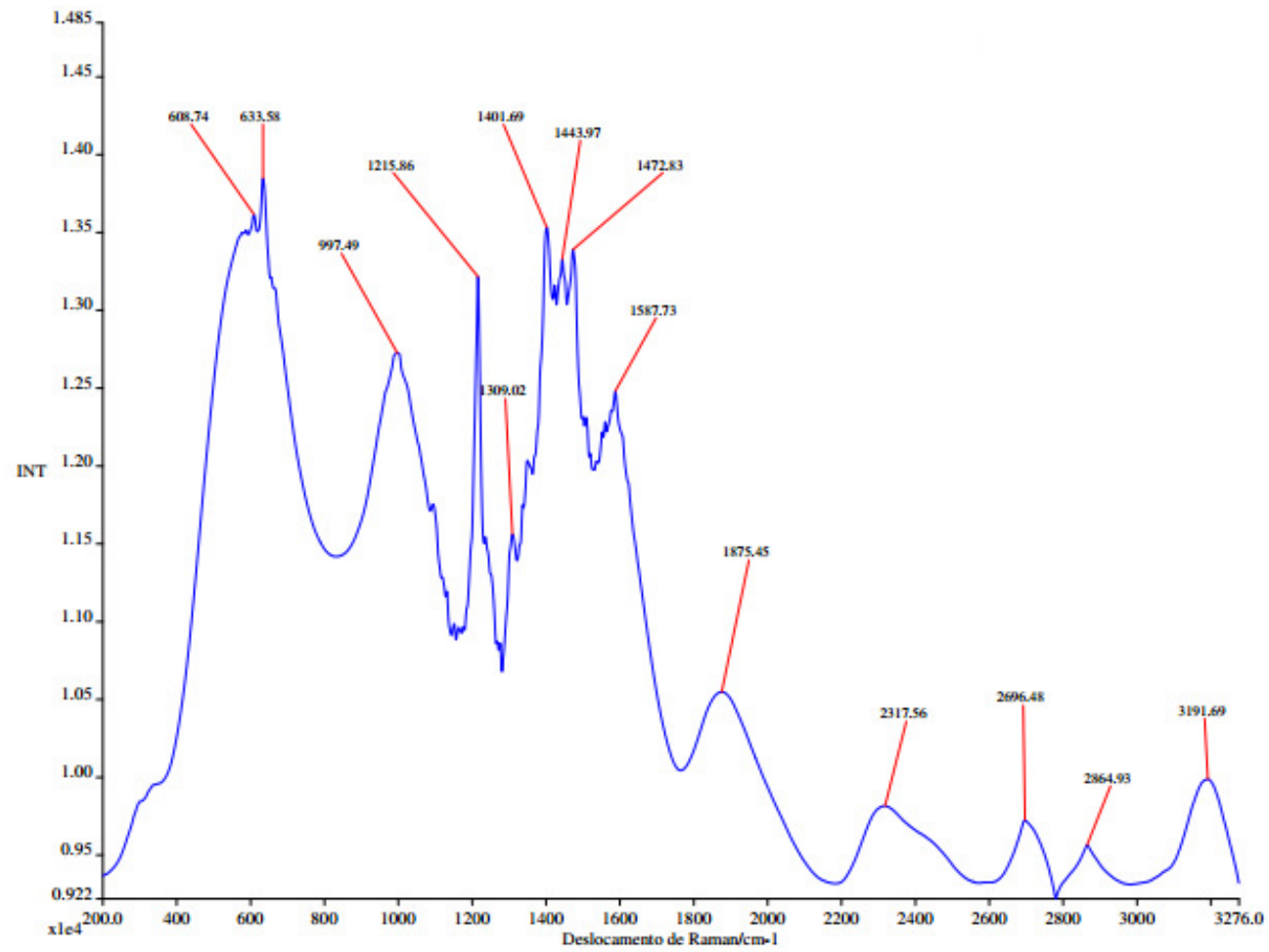


Figura A13 - Espectro Raman do complexo [Zn(L)] - Laboratório PUC

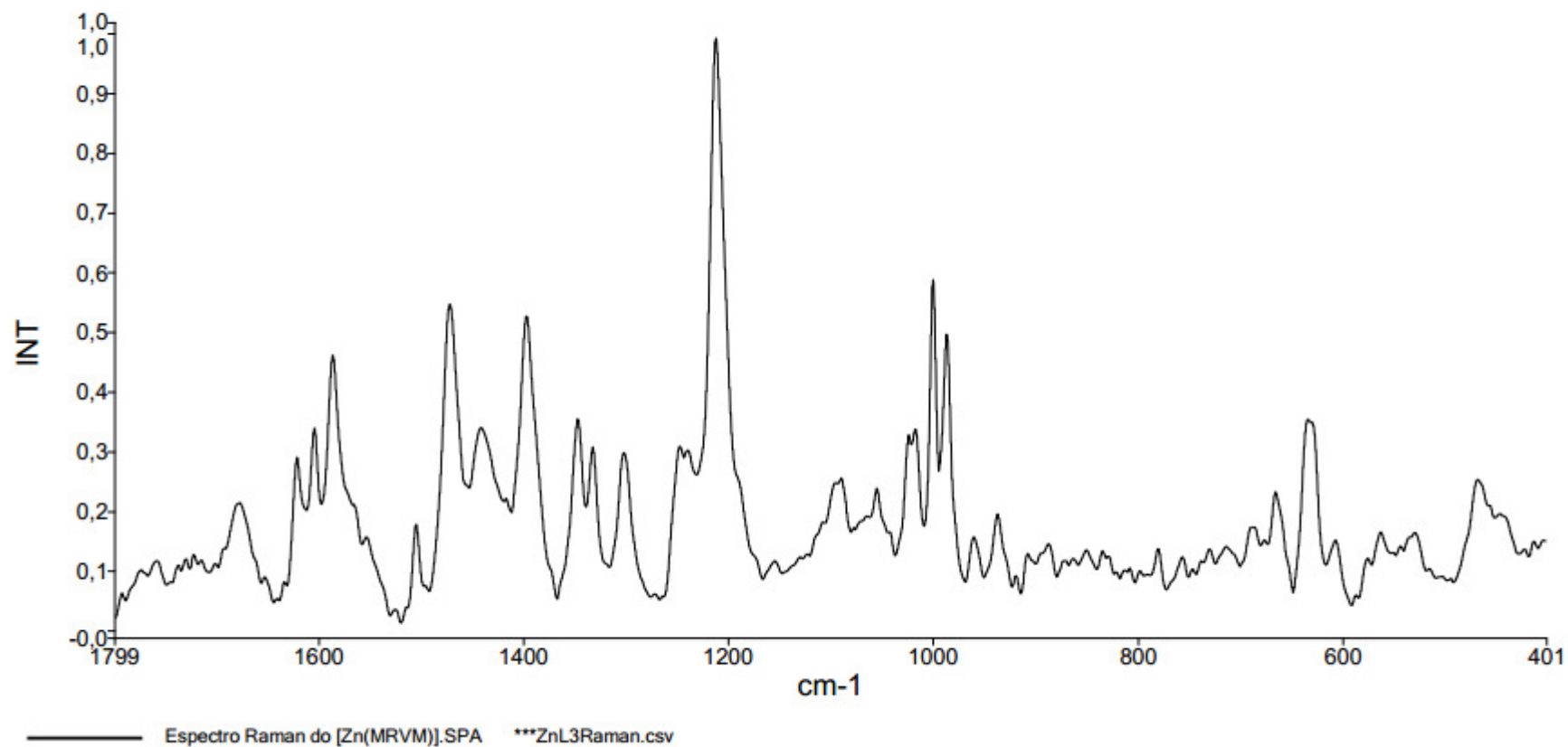


Figura A14 - Espectro Raman do complexo [Zn(L)] – Laboratório SP

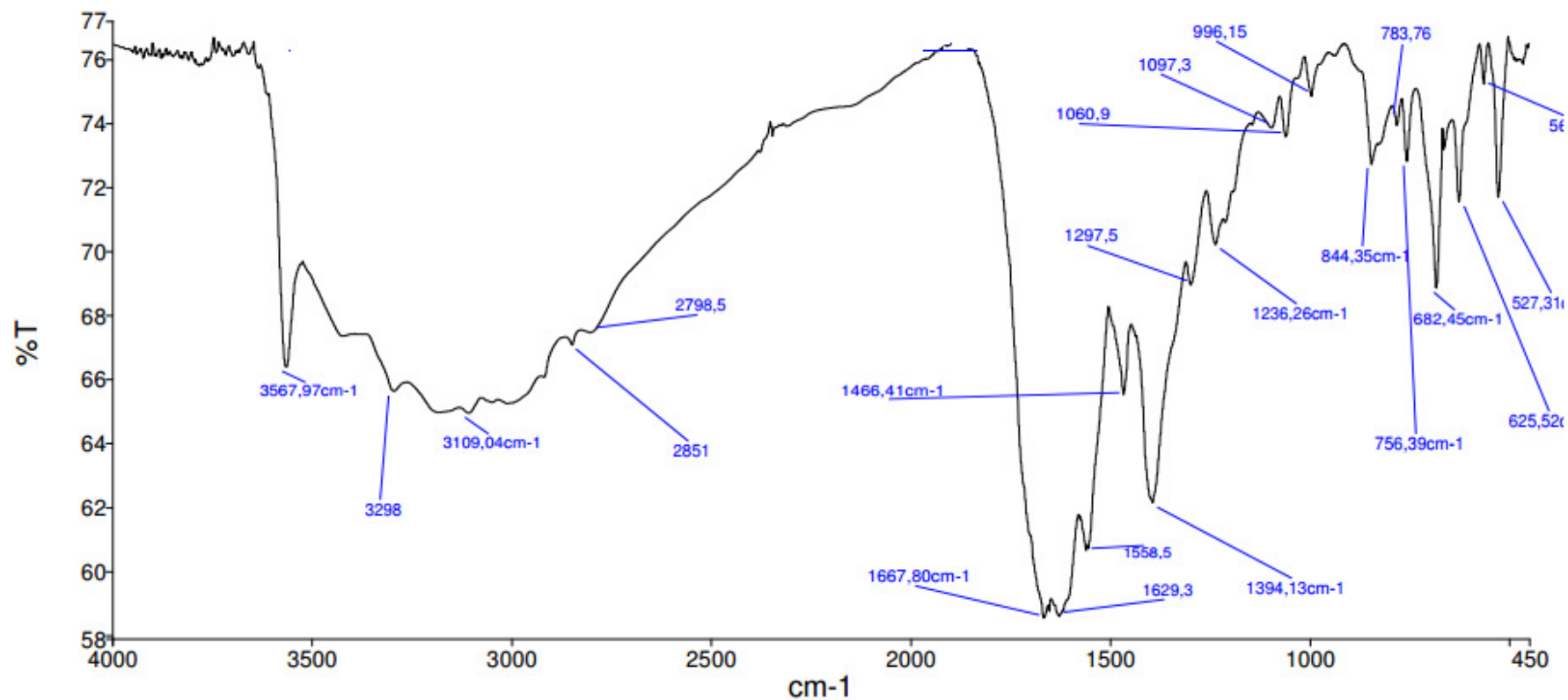


Figura A15 - Espectro vibracional médio do complexo [Cu(L)] - (pastilha de KBr)

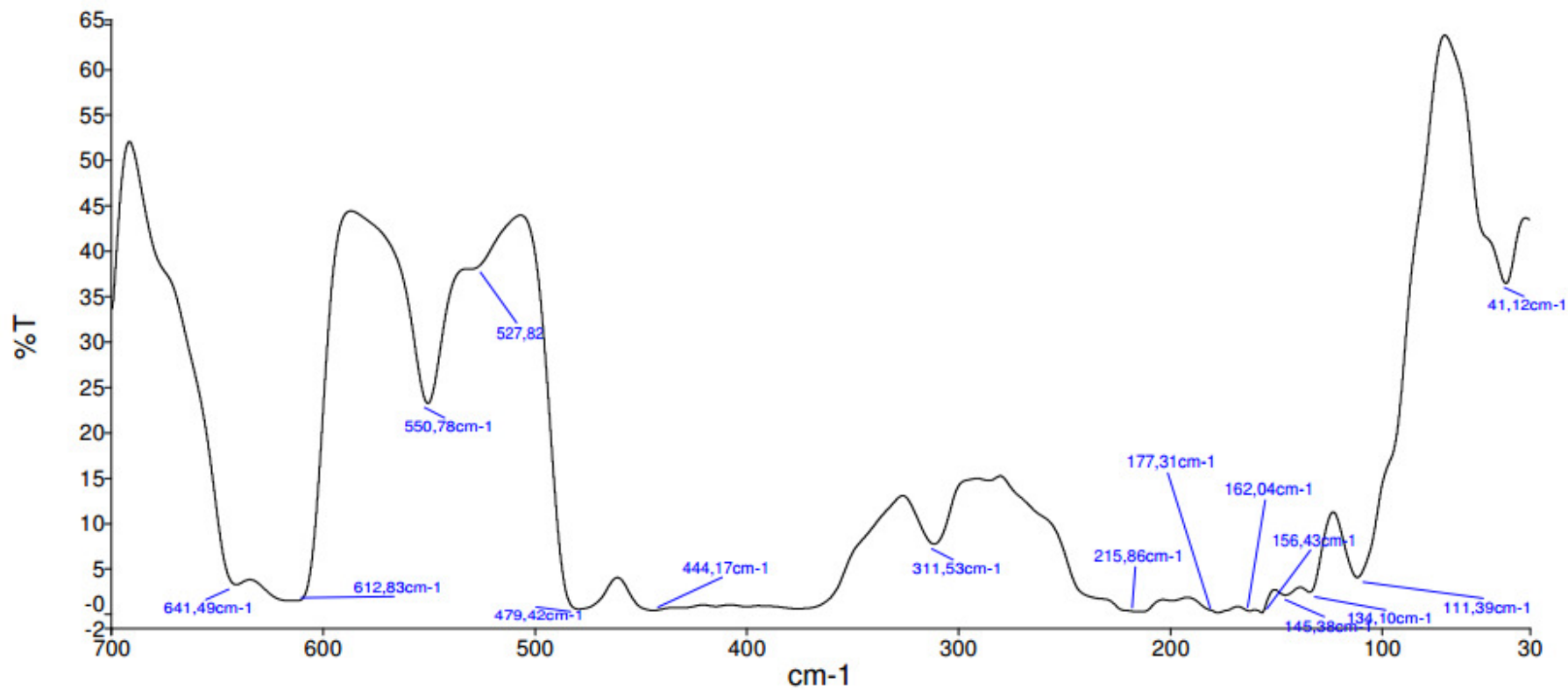


Figura A16 - Espectro vibracional afastado do complexo [Cu(L)] - (pastilha de polietileno)

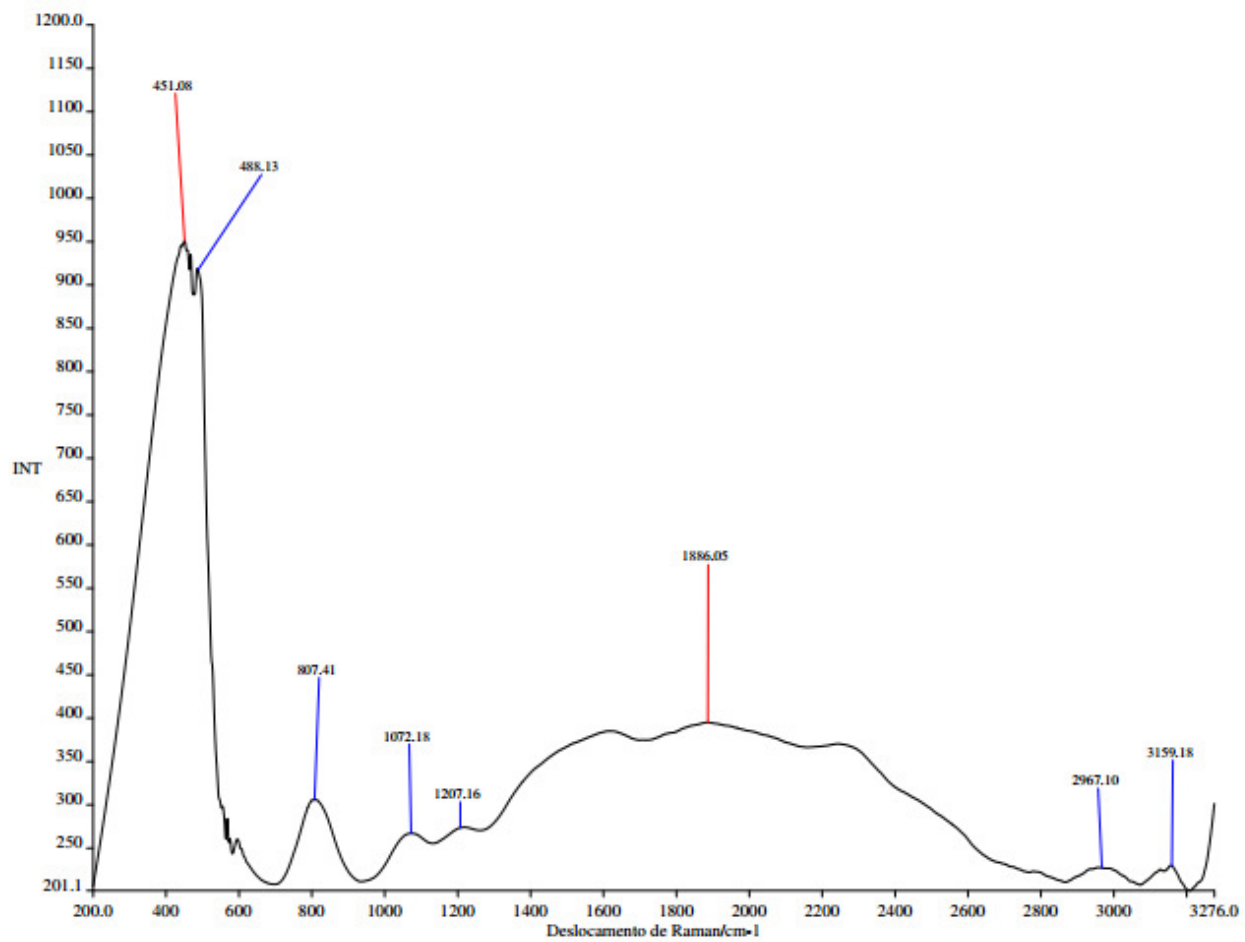


Figura A17 - Espectro Raman do complexo [Cu(L)] – Laboratório PUC

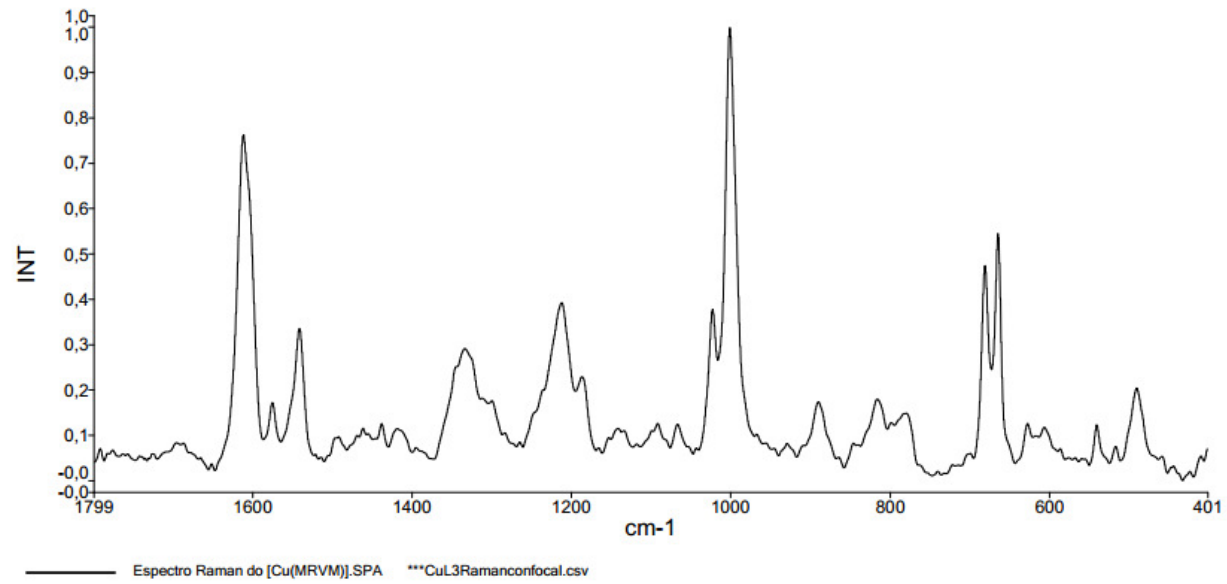


Figura A18 - Espectro Raman do complexo [Cu(L)] – Laboratório

## Resultados condensados dos cálculos teóricos com o programa Gaussian

Tabela A1 – Interações doador-aceptor entre os orbitais do complexo [Zn(L)] e suas energias de estabilização (Kcal.mol<sup>-1</sup>) utilizando o método DFT:B3LYP/3-21G

Orbital doador	Descrição	Orbital acceptor	Descrição	Energia de estabilização (Kcal.mol <sup>-1</sup> )
263	BD*(2)C8-N17	266	BD*(2)C9-C10	183,39
281	BD*(2)C18-N27	284	BD*(2)C19-C20	179,11
263	BD*(2)C8-N17	275	BD*(2)C15-C16	117,23
281	BD*(2)C18-N27	293	BD(2)C25-C26	116,00
95	LP(3)O12	272	BD*(2)C11-N13	88,94
101	LP(3)O22	290	BD*(2)C21-N23	85,69
94	LP(2)O12	110	LP*(6)Zn 28	51,88
290	BD*(2)C21-N23	284	BD*(2)C19-C20	51,75
90	LP(1)N3	250	BD*(2)C2-N 24	50,99
90	LP(1)N3	254	BD*(2)C4 - O5	53,63
100	LP(2)O22	110	LP*(6)Zn28	50,16
96	LP(1)N13	110	LP*(6)Zn28	49,78
272	BD*(2)C11 - N13	266	BD*(2) C9 - C10	48,56
100	LP(2)O22	111	LP*(7)Zn28	42,37
96	LP(1)N13	111	LP*(7)Zn28	41,24
102	LP (1) N 23	112	LP*(8)Zn 28	38,20
94	LP(2)O12	112	LP*(8)Zn28	37,48
290	BD*(2) C21 - N23	250	BD*(2)C2 - N24	34,76
89	LP(1)N1	250	BD*(2) C 2 - N24	32,85
92	LP(2)O5	251	BD*(1)N3 - C4	30,73
40	BD ( 2) C19 - C20	290	BD*(2)C21-N23	28,67
22	BD(2)C9 - C10	272	BD*(2)C11-N13	28,47
40	BD(2)C19 - C20	281	BD*(2) C18 - N27	24,50
22	BD(2)C9 - C10	263	BD*(2) C8 - N17	24,23
89	LP (1) N1	260	BD*(2) C7 - N14	23,03
37	BD(2) C18 - N27	293	BD*(2) C25 - C26	22,91
19	BD ( 2)C 8 - N17	275	BD*( 2) C 15 - C 16	22,80



92	LP ( 2)O5	255	BD*(1) C 4 - C 6	22,06
49	BD ( 2) C25-C26	284	BD*( 2) C19 - C 20	20,32
31	BD ( 2) C15 -C16	266	BD*( 2) C 9 - C10	19,95
91	BD*( 2) C 9-C10	126	RY*( 1)C 4	19,93
31	BD ( 2)C15 - C16	263	BD*(2) C 8-N17	19,23
22	BD ( 2)C9 - C10	275	BD*(2) C 15-C16	19,20
49	BD ( 2)C25 - C26	281	BD *(2)C18 - N27	19,10
40	BD ( 2) C19 - C 20	293	BD*(2) C25 - C26	19,03
10	LP*(6)Zn28	226	RY*( 5)Zn 28	17,78
19	BD (2) C8 - N17	266	BD*( 2) C 9 - C10	17,26
37	BD (2) C18 - N27	284	BD*( 2) C19 - C20	16,97
99	LP(1)O22	111	LP*(7)Zn 28	16,60
272	BD*(2)C11 - N13	260	BD*( 2) C7 - N 14	15,57
93	LP (1)O12	112	LP*(8)Zn 28	14,34
110	LP*(6)Zn28	229	RY*( 8)Zn28	14,01
112	LP*(8)Zn28	247	BD*(1) N1 - H29	11,76
97	LP (1) N14	246	BD*(1) N1 - C7	11,55
110	LP* 6)Zn28	247	BD*(1) N1 - H29	10,55
102	LP (1) N23	113	LP*(9)Zn 28	10,51

Tabela A2 - Ligações químicas descritas nas análises de orbitais naturais de ligação (ONL) para o complexo [Zn(L)] com o método DFT:B3LYP/3-21G

(Occupancy)	Bond orbital/	Coefficients/	Hybrids
-----			
1. (1.97972)	BD ( 1) N 1 - C 2	( 61.55%) 0.7845* N 1 s( 30.50%)p 2.28( 69.50%) ( 38.45%) 0.6201* C 2 s( 31.54%)p 2.17( 68.46%)	
2. (1.98167)	BD ( 1) N 1 - C 7	( 62.35%) 0.7896* N 1 s( 31.26%)p 2.20( 68.74%) ( 37.65%) 0.6136* C 7 s( 27.91%)p 2.58( 72.09%)	
3. (1.97113)	BD ( 1) N 1 - H 29	( 72.19%) 0.8496* N 1 s( 29.07%)p 2.44( 70.93%) ( 27.81%) 0.5274* H 29 s(100.00%)	
4. (1.98553)	BD ( 1) C 2 - N 3	( 37.85%) 0.6152* C 2 s( 31.34%)p 2.19( 68.66%) ( 62.15%) 0.7884* N 3 s( 36.19%)p 1.76( 63.81%)	
5. (1.99091)	BD ( 1) C 2 - N 24	( 40.89%) 0.6395* C 2 s( 36.62%)p 1.73( 63.38%) ( 59.11%) 0.7688* N 24 s( 39.20%)p 1.55( 60.80%)	
6. (1.94494)	BD ( 2) C 2 - N 24	( 39.42%) 0.6278* C 2 s( 0.41%)p99.99( 99.59%) ( 60.58%) 0.7784* N 24 s( 0.21%)p99.99( 99.79%)	
7. (1.98881)	BD ( 1) N 3 - C 4	( 64.16%) 0.8010* N 3 s( 36.03%)p 1.78( 63.97%) ( 35.84%) 0.5987* C 4 s( 30.04%)p 2.33( 69.96%)	
8. (1.98238)	BD ( 1) N 3 - H 30	( 72.87%) 0.8536* N 3 s( 27.65%)p 2.62( 72.35%) ( 27.13%) 0.5209* H 30 s(100.00%)	
9. (1.99629)	BD ( 1) C 4 - O 5	( 34.64%) 0.5886* C 4 s( 32.48%)p 2.08( 67.52%) ( 65.36%) 0.8084* O 5 s( 39.43%)p 1.54( 60.57%)	
10. (1.99029)	BD ( 2) C 4 - O 5	( 35.30%) 0.5942* C 4 s( 0.01%)p99.99( 99.99%) ( 64.70%) 0.8044* O 5 s( 0.02%)p99.99( 99.98%)	
11. (1.97391)	BD ( 1) C 4 - C 6	( 48.38%) 0.6956* C 4 s( 37.10%)p 1.70( 62.90%)	

- ( 51.62%) 0.7185\* C 6 s( 23.74%)p 3.21( 76.26%)
12. (1.97650) BD ( 1) C 6 - C 7  
 ( 50.14%) 0.7081\* C 6 s( 26.77%)p 2.74( 73.23%)  
 ( 49.86%) 0.7061\* C 7 s( 37.23%)p 1.69( 62.77%)
13. (1.97219) BD ( 1) C 6 - H 31  
 ( 64.70%) 0.8044\* C 6 s( 25.54%)p 2.92( 74.46%)  
 ( 35.30%) 0.5942\* H 31 s(100.00%)
14. (1.95348) BD ( 1) C 6 - H 32  
 ( 64.52%) 0.8032\* C 6 s( 23.95%)p 3.18( 76.05%)  
 ( 35.48%) 0.5957\* H 32 s(100.00%)
15. (1.99177) BD ( 1) C 7 - N 14  
 ( 40.21%) 0.6341\* C 7 s( 34.62%)p 1.89( 65.38%)  
 ( 59.79%) 0.7732\* N 14 s( 42.52%)p 1.35( 57.48%)
16. (1.95811) BD ( 2) C 7 - N 14  
 ( 43.11%) 0.6566\* C 7 s( 0.02%)p99.99( 99.98%)  
 ( 56.89%) 0.7543\* N 14 s( 0.12%)p99.99( 99.88%)
17. (1.98511) BD ( 1) C 8 - C 9  
 ( 48.89%) 0.6992\* C 8 s( 38.24%)p 1.62( 61.76%)  
 ( 51.11%) 0.7149\* C 9 s( 34.60%)p 1.89( 65.40%)
18. (1.98916) BD ( 1) C 8 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 8 s( 29.09%)p 2.44( 70.91%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.32%)p 1.83( 64.68%)
19. (1.68486) BD ( 2) C 8 - N 17  
 ( 45.85%) 0.6771\* C 8 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.15%) 0.7359\* N 17 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
20. (1.98557) BD ( 1) C 8 - H 33  
 ( 62.15%) 0.7884\* C 8 s( 32.63%)p 2.06( 67.37%)  
 ( 37.85%) 0.6152\* H 33 s(100.00%)
21. (1.97339) BD ( 1) C 9 - C 10  
 ( 48.05%) 0.6932\* C 9 s( 32.98%)p 2.03( 67.02%)  
 ( 51.95%) 0.7208\* C 10 s( 35.28%)p 1.83( 64.72%)
22. (1.61828) BD ( 2) C 9 - C 10  
 ( 46.89%) 0.6848\* C 9 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 53.11%) 0.7287\* C 10 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
23. (1.97944) BD ( 1) C 9 - H 34  
 ( 64.24%) 0.8015\* C 9 s( 32.44%)p 2.08( 67.56%)

- ( 35.76%) 0.5980\* H 34 s(100.00%)
24. (1.97533) BD ( 1) C 10 - C 11  
 ( 50.81%) 0.7128\* C 10 s( 31.02%)p 2.22( 68.98%)  
 ( 49.19%) 0.7013\* C 11 s( 40.59%)p 1.46( 59.41%)
25. (1.97285) BD ( 1) C 10 - C 15  
 ( 51.85%) 0.7201\* C 10 s( 33.69%)p 1.97( 66.31%)  
 ( 48.15%) 0.6939\* C 15 s( 33.26%)p 2.01( 66.74%)
26. (1.98871) BD ( 1) C 11 - O 12  
 ( 34.77%) 0.5897\* C 11 s( 26.98%)p 2.71( 73.02%)  
 ( 65.23%) 0.8076\* O 12 s( 31.42%)p 2.18( 68.58%)
27. (1.99196) BD ( 1) C 11 - N 13  
 ( 38.77%) 0.6227\* C 11 s( 31.90%)p 2.14( 68.10%)  
 ( 61.23%) 0.7825\* N 13 s( 39.31%)p 1.54( 60.69%)
28. (1.91157) BD ( 2) C 11 - N 13  
 ( 28.46%) 0.5335\* C 11 s( 0.49%)p99.99( 99.51%)  
 ( 71.54%) 0.8458\* N 13 s( 0.13%)p99.99( 99.87%)
29. (1.97115) BD ( 1) N 13 - N 14  
 ( 52.23%) 0.7227\* N 13 s( 21.33%)p 3.69( 78.67%)  
 ( 47.77%) 0.6911\* N 14 s( 17.89%)p 4.59( 82.11%)
30. (1.98587) BD ( 1) C 15 - C 16  
 ( 51.14%) 0.7152\* C 15 s( 34.88%)p 1.87( 65.12%)  
 ( 48.86%) 0.6990\* C 16 s( 38.23%)p 1.62( 61.77%)
31. (1.63321) BD ( 2) C 15 - C 16  
 ( 49.48%) 0.7034\* C 15 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 50.52%) 0.7108\* C 16 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
32. (1.98048) BD ( 1) C 15 - H 35  
 ( 63.80%) 0.7988\* C 15 s( 31.87%)p 2.14( 68.13%)  
 ( 36.20%) 0.6016\* H 35 s(100.00%)
33. (1.98883) BD ( 1) C 16 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 16 s( 28.99%)p 2.45( 71.01%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.19%)p 1.84( 64.81%)
34. (1.98572) BD ( 1) C 16 - H 36  
 ( 62.22%) 0.7888\* C 16 s( 32.74%)p 2.05( 67.26%)  
 ( 37.78%) 0.6146\* H 36 s(100.00%)
35. (1.98518) BD ( 1) C 18 - C 19  
 ( 48.88%) 0.6991\* C 18 s( 38.23%)p 1.62( 61.77%)

- ( 51.12%) 0.7150\* C 19 s( 34.62%)p 1.89( 65.38%)
36. (1.98911) BD ( 1) C 18 - N 27  
 ( 40.10%) 0.6332\* C 18 s( 29.11%)p 2.44( 70.89%)  
 ( 59.90%) 0.7740\* N 27 s( 35.33%)p 1.83( 64.67
37. (1.68707) BD ( 2) C 18 - N 27  
 ( 45.70%) 0.6760\* C 18 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.30%) 0.7369\* N 27 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
38. (1.98566) BD ( 1) C 18 - H 37  
 ( 62.13%) 0.7882\* C 18 s( 32.63%)p 2.07( 67.37%)  
 ( 37.87%) 0.6154\* H 37 s(100.00%)
39. (1.97284) BD ( 1) C 19 - C 20  
 ( 48.10%) 0.6935\* C 19 s( 32.99%)p 2.03( 67.01%)  
 ( 51.90%) 0.7204\* C 20 s( 35.00%)p 1.86( 65.00%)
40. (1.61943) BD ( 2) C 19 - C 20  
 ( 47.26%) 0.6875\* C 19 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 52.74%) 0.7262\* C 20 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
41. (1.97921) BD ( 1) C 19 - H 38  
 ( 64.15%) 0.8009\* C 19 s( 32.40%)p 2.09( 67.60%)  
 ( 35.85%) 0.5988\* H 38 s(100.00%)
42. (1.97471) BD ( 1) C 20 - C 21  
 ( 50.92%) 0.7136\* C 20 s( 31.12%)p 2.21( 68.88%)  
 ( 49.08%) 0.7006\* C 21 s( 40.56%)p 1.47( 59.44%)
43. (1.97297) BD ( 1) C 20 - C 25  
 ( 51.85%) 0.7201\* C 20 s( 33.87%)p 1.95( 66.13%)  
 ( 48.15%) 0.6939\* C 25 s( 33.28%)p 2.00( 66.72%)
44. (1.98699) BD ( 1) C 21 - O 22  
 ( 35.15%) 0.5929\* C 21 s( 27.13%)p 2.69( 72.87%)  
 ( 64.85%) 0.8053\* O 22 s( 30.28%)p 2.30( 69.72%)
45. (1.99194) BD ( 1) C 21 - N 23  
 ( 38.46%) 0.6202\* C 21 s( 32.27%)p 2.10( 67.73%)  
 ( 61.54%) 0.7844\* N 23 s( 41.54%)p 1.41( 58.46%)
46. (1.92288) BD ( 2) C 21 - N 23  
 ( 29.14%) 0.5398\* C 21 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 70.86%) 0.8418\* N 23 s( 0.07%)p99.99( 99.93%)
47. (1.97052) BD ( 1) N 23 - N 24  
 ( 52.95%) 0.7276\* N 23 s( 22.96%)p 3.35( 77.04%)

- ( 47.05%) 0.6860\* N 24 s( 18.33%)p 4.46( 81.67%)
48. (1.98593) BD ( 1) C 25 - C 26
- ( 51.14%) 0.7151\* C 25 s( 34.85%)p 1.87( 65.15%)
- ( 48.86%) 0.6990\* C 26 s( 38.25%)p 1.61( 61.75%)
49. (1.63581) BD ( 2) C 25 - C 26
- ( 49.62%) 0.7044\* C 25 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
- ( 50.38%) 0.7098\* C 26 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
50. (1.98059) BD ( 1) C 25 - H 39
- ( 63.74%) 0.7984\* C 25 s( 31.88%)p 2.14( 68.12%)
- ( 36.26%) 0.6022\* H 39 s(100.00%)
51. (1.98880) BD ( 1) C 26 - N 27
- ( 40.10%) 0.6333\* C 26 s( 29.00%)p 2.45( 71.00%)
- ( 59.90%) 0.7739\* N 27 s( 35.18%)p 1.84( 64.82%)
52. (1.98579) BD ( 1) C 26 - H 40
- ( 62.20%) 0.7887\* C 26 s( 32.72%)p 2.06( 67.28%)
- ( 37.80%) 0.6148\* H 40 s(100.00%)

Tabela A3 - Ligações químicas descritas nas análises de orbitais naturais de ligação (ONL) para o complexo [Zn(L)] com o método HF/3-21G

(Occupancy)	Bond orbital/	Coefficients/	Hybrids
1. (1.98304)	BD ( 1) N 1 - C 2	( 62.14%) 0.7883* N 1 s( 30.70%)p 2.26( 69.30%) ( 37.86%) 0.6153* C 2 s( 31.32%)p 2.19( 68.68%)	
2. (1.98427)	BD ( 1) N 1 - C 7	( 62.91%) 0.7932* N 1 s( 31.57%)p 2.17( 68.43%) ( 37.09%) 0.6090* C 7 s( 27.92%)p 2.58( 72.08%)	
3. (1.97551)	BD ( 1) N 1 - H 29	( 72.99%) 0.8544* N 1 s( 29.21%)p 2.42( 70.79%) ( 27.01%) 0.5197* H 29 s(100.00%)	
4. (1.98669)	BD ( 1) C 2 - N 3	( 37.22%) 0.6101* C 2 s( 31.17%)p 2.21( 68.83%) ( 62.78%) 0.7924* N 3 s( 36.08%)p 1.77( 63.92%)	
5. (1.99179)	BD ( 1) C 2 - N 24	( 40.73%) 0.6382* C 2 s( 36.79%)p 1.72( 63.21%) ( 59.27%) 0.7698* N 24 s( 39.94%)p 1.50( 60.06%)	
6. (1.96702)	BD ( 2) C 2 - N 24	( 35.40%) 0.5950* C 2 s( 0.61%)p99.99( 99.39%) ( 64.60%) 0.8038* N 24 s( 0.37%)p99.99( 99.63%)	
7. (1.98990)	BD ( 1) N 3 - C 4	( 64.96%) 0.8060* N 3 s( 35.87%)p 1.79( 64.13%) ( 35.04%) 0.5919* C 4 s( 29.84%)p 2.35( 70.16%)	
8. (1.98372)	BD ( 1) N 3 - H 30	( 73.79%) 0.8590* N 3 s( 27.95%)p 2.58( 72.05%) ( 26.21%) 0.5119* H 30 s(100.00%)	
9. (1.99710)	BD ( 1) C 4 - O 5	( 34.42%) 0.5867* C 4 s( 32.96%)p 2.03( 67.04%) ( 65.58%) 0.8098* O 5 s( 40.81%)p 1.45( 59.19%)	
10. (1.99373)	BD ( 2) C 4 - O 5	( 31.43%) 0.5606* C 4 s( 0.00%)p 1.00(100.00%) ( 68.57%) 0.8281* O 5 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)	
11. (1.97963)	BD ( 1) C 4 - C 6		

- ( 48.48%) 0.6963\* C 4 s( 36.84%)p 1.71( 63.16%)  
 ( 51.52%) 0.7177\* C 6 s( 23.60%)p 3.24( 76.40%)
12. (1.97995) BD ( 1) C 6 - C 7  
 ( 49.92%) 0.7065\* C 6 s( 26.54%)p 2.77( 73.46%)  
 ( 50.08%) 0.7077\* C 7 s( 37.03%)p 1.70( 62.97%)
13. (1.97674) BD ( 1) C 6 - H 31  
 ( 64.89%) 0.8055\* C 6 s( 25.65%)p 2.90( 74.35%)  
 ( 35.11%) 0.5925\* H 31 s(100.00%)
14. (1.96261) BD ( 1) C 6 - H 32  
 ( 64.79%) 0.8049\* C 6 s( 24.21%)p 3.13( 75.79%)  
 ( 35.21%) 0.5934\* H 32 s(100.00%)
15. (1.99277) BD ( 1) C 7 - N 14  
 ( 39.98%) 0.6323\* C 7 s( 34.83%)p 1.87( 65.17%)  
 ( 60.02%) 0.7747\* N 14 s( 43.82%)p 1.28( 56.18%)
16. (1.97109) BD ( 2) C 7 - N 14  
 ( 41.85%) 0.6469\* C 7 s( 0.02%)p99.99( 99.98%)  
 ( 58.15%) 0.7625\* N 14 s( 0.01%)p99.99( 99.99%)
17. (1.98514) BD ( 1) C 8 - C 9  
 ( 48.81%) 0.6986\* C 8 s( 38.12%)p 1.62( 61.88%)  
 ( 51.19%) 0.7155\* C 9 s( 34.63%)p 1.89( 65.37%)
18. (1.98967) BD ( 1) C 8 - N 17  
 ( 39.61%) 0.6294\* C 8 s( 29.08%)p 2.44( 70.92%)  
 ( 60.39%) 0.7771\* N 17 s( 36.26%)p 1.76( 63.74%)
19. (1.68242) BD ( 2) C 8 - N 17  
 ( 46.35%) 0.6808\* C 8 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 53.65%) 0.7324\* N 17 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
20. (1.98695) BD ( 1) C 8 - H 33  
 ( 62.21%) 0.7887\* C 8 s( 32.77%)p 2.05( 67.23%)  
 ( 37.79%) 0.6148\* H 33 s(100.00%)
21. (1.97394) BD ( 1) C 9 - C 10  
 ( 47.92%) 0.6923\* C 9 s( 32.85%)p 2.04( 67.15%)  
 ( 52.08%) 0.7216\* C 10 s( 35.31%)p 1.83( 64.69%)
22. (1.63899) BD ( 2) C 9 - C 10  
 ( 45.65%) 0.6757\* C 9 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.35%) 0.7372\* C 10 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
23. (1.98078) BD ( 1) C 9 - H 34



- ( 64.59%) 0.8037\* C 9 s( 32.55%)p 2.07( 67.45%)  
 ( 35.41%) 0.5951\* H 34 s(100.00%)
24. (1.97665) BD ( 1) C 10 - C 11  
 ( 51.01%) 0.7142\* C 10 s( 30.84%)p 2.24( 69.16%)  
 ( 48.99%) 0.6999\* C 11 s( 40.07%)p 1.50( 59.93%)
25. (1.97382) BD ( 1) C 10 - C 15  
 ( 52.00%) 0.7211\* C 10 s( 33.85%)p 1.95( 66.15%)  
 ( 48.00%) 0.6928\* C 15 s( 33.12%)p 2.02( 66.88%)
26. (1.99049) BD ( 1) C 11 - O 12  
 ( 35.00%) 0.5916\* C 11 s( 27.45%)p 2.64( 72.55%)  
 ( 65.00%) 0.8062\* O 12 s( 32.44%)p 2.08( 67.56%)
27. (1.99203) BD ( 1) C 11 - N 13  
 ( 38.36%) 0.6193\* C 11 s( 31.82%)p 2.14( 68.18%)  
 ( 61.64%) 0.7851\* N 13 s( 40.14%)p 1.49( 59.86%)
28. (1.93850) BD ( 2) C 11 - N 13  
 ( 22.44%) 0.4738\* C 11 s( 0.62%)p99.99( 99.38%)  
 ( 77.56%) 0.8807\* N 13 s( 0.12%)p99.99( 99.88%)
29. (1.97830) BD ( 1) N 13 - N 14  
 ( 51.71%) 0.7191\* N 13 s( 22.62%)p 3.42( 77.38%)  
 ( 48.29%) 0.6949\* N 14 s( 19.39%)p 4.16( 80.61%)
30. (1.98576) BD ( 1) C 15 - C 16  
 ( 51.20%) 0.7155\* C 15 s( 34.86%)p 1.87( 65.14%)  
 ( 48.80%) 0.6986\* C 16 s( 38.13%)p 1.62( 61.87%)
31. (1.62421) BD ( 2) C 15 - C 16  
 ( 49.12%) 0.7009\* C 15 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 50.88%) 0.7133\* C 16 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
32. (1.98154) BD ( 1) C 15 - H 35  
 ( 64.21%) 0.8013\* C 15 s( 32.05%)p 2.12( 67.95%)  
 ( 35.79%) 0.5983\* H 35 s(100.00%)
33. (1.98945) BD ( 1) C 16 - N 17  
 ( 39.59%) 0.6292\* C 16 s( 28.96%)p 2.45( 71.04%)  
 ( 60.41%) 0.7772\* N 17 s( 36.16%)p 1.77( 63.84%)
34. (1.98703) BD ( 1) C 16 - H 36  
 ( 62.29%) 0.7893\* C 16 s( 32.89%)p 2.04( 67.11%)  
 ( 37.71%) 0.6140\* H 36 s(100.00%)
35. (1.98525) BD ( 1) C 18 - C 19

- ( 48.81%) 0.6987\* C 18 s( 38.12%)p 1.62( 61.88%)  
 ( 51.19%) 0.7155\* C 19 s( 34.61%)p 1.89( 65.39%)
36. (1.98966) BD ( 1) C 18 - N 27  
 ( 39.61%) 0.6294\* C 18 s( 29.09%)p 2.44( 70.91%)  
 ( 60.39%) 0.7771\* N 27 s( 36.29%)p 1.76( 63.71%)
37. (1.68468) BD ( 2) C 18 - N 27  
 ( 46.12%) 0.6791\* C 18 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 53.88%) 0.7340\* N 27 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
38. (1.98703) BD ( 1) C 18 - H 37  
 ( 62.18%) 0.7885\* C 18 s( 32.76%)p 2.05( 67.24%)  
 ( 37.82%) 0.6150\* H 37 s(100.00%)
39. (1.97353) BD ( 1) C 19 - C 20  
 ( 47.97%) 0.6926\* C 19 s( 32.86%)p 2.04( 67.14%)  
 ( 52.03%) 0.7213\* C 20 s( 35.03%)p 1.85( 64.97%)
40. (1.63853) BD ( 2) C 19 - C 20  
 ( 46.06%) 0.6787\* C 19 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 53.94%) 0.7344\* C 20 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
41. (1.98064) BD ( 1) C 19 - H 38  
 ( 64.59%) 0.8037\* C 19 s( 32.55%)p 2.07( 67.45%)  
 ( 35.41%) 0.5951\* H 38 s(100.00%)
42. (1.97621) BD ( 1) C 20 - C 21  
 ( 51.14%) 0.7151\* C 20 s( 30.97%)p 2.23( 69.03%)  
 ( 48.86%) 0.6990\* C 21 s( 40.01%)p 1.50( 59.99%)
43. (1.97384) BD ( 1) C 20 - C 25  
 ( 51.98%) 0.7210\* C 20 s( 33.99%)p 1.94( 66.01%)  
 ( 48.02%) 0.6930\* C 25 s( 33.16%)p 2.02( 66.84%)
44. (1.98941) BD ( 1) C 21 - O 22  
 ( 35.43%) 0.5952\* C 21 s( 27.58%)p 2.63( 72.42%)  
 ( 64.57%) 0.8036\* O 22 s( 31.33%)p 2.19( 68.67%)
45. (1.99261) BD ( 1) C 21 - N 23  
 ( 38.19%) 0.6180\* C 21 s( 32.35%)p 2.09( 67.65%)  
 ( 61.81%) 0.7862\* N 23 s( 41.89%)p 1.39( 58.11%)
46. (1.94665) BD ( 2) C 21 - N 23  
 ( 23.58%) 0.4856\* C 21 s( 0.01%)p 1.00( 99.99%)  
 ( 76.42%) 0.8742\* N 23 s( 0.15%)p99.99( 99.85%)
47. (1.97640) BD ( 1) N 23 - N 24  
 ( 52.92%) 0.7274\* N 23 s( 24.19%)p 3.13( 75.81%)

- ( 47.08%) 0.6862\* N 24 s( 19.55%)p 4.12( 80.45%)
48. (1.98579) BD ( 1) C 25 - C 26
- ( 51.19%) 0.7155\* C 25 s( 34.83%)p 1.87( 65.17%)
- ( 48.81%) 0.6987\* C 26 s( 38.15%)p 1.62( 61.85%)
49. (1.62734) BD ( 2) C 25 - C 26
- ( 49.35%) 0.7025\* C 25 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
- ( 50.65%) 0.7117\* C 26 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
50. (1.98166) BD ( 1) C 25 - H 39
- ( 64.11%) 0.8007\* C 25 s( 32.04%)p 2.12( 67.96%)
- ( 35.89%) 0.5991\* H 39 s(100.00%)
51. (1.98943) BD ( 1) C 26 - N 27
- ( 39.60%) 0.6293\* C 26 s( 28.97%)p 2.45( 71.03%)
- ( 60.40%) 0.7772\* N 27 s( 36.15%)p 1.77( 63.85%)
52. (1.98710) BD ( 1) C 26 - H 40
- ( 62.25%) 0.7890\* C 26 s( 32.85%)p 2.04( 67.15%)
- ( 37.75%) 0.6144\* H 40 s(100.00%)

Tabela A3 - Ligações químicas descritas nas análises de orbitais naturais de ligação (ONL) para o complexo [Cu(L)] com o método DFT:B3LYP/3-21G

1. (0.98912) BD ( 1) N 1 - C 2  
 ( 61.29%) 0.7829\* N 1 s( 29.56%)p 2.38( 70.44%)  
 ( 38.71%) 0.6222\* C 2 s( 31.66%)p 2.16( 68.34%)
2. (0.98976) BD ( 1) N 1 - C 7  
 ( 62.14%) 0.7883\* N 1 s( 30.18%)p 2.31( 69.82%)  
 ( 37.86%) 0.6153\* C 7 s( 27.83%)p 2.59( 72.17%)
3. (0.98507) BD ( 1) N 1 - H 28  
 ( 71.95%) 0.8482\* N 1 s( 28.99%)p 2.45( 71.01%)  
 ( 28.05%) 0.5296\* H 28 s(100.00%)
4. (0.99269) BD ( 1) C 2 - N 3  
 ( 37.89%) 0.6155\* C 2 s( 31.39%)p 2.19( 68.61%)  
 ( 62.11%) 0.7881\* N 3 s( 36.05%)p 1.77( 63.95%)
5. (0.99567) BD ( 1) C 2 - N 24  
 ( 40.60%) 0.6372\* C 2 s( 36.83%)p 1.72( 63.17%)  
 ( 59.40%) 0.7707\* N 24 s( 40.70%)p 1.46( 59.30%)
6. (0.97094) BD ( 2) C 2 - N 24  
 ( 39.92%) 0.6318\* C 2 s( 0.03%)p99.99( 99.97%)  
 ( 60.08%) 0.7751\* N 24 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
7. (0.99422) BD ( 1) N 3 - C 4  
 ( 64.14%) 0.8009\* N 3 s( 35.97%)p 1.78( 64.03%)  
 ( 35.86%) 0.5988\* C 4 s( 30.08%)p 2.32( 69.92%)
8. (0.99111) BD ( 1) N 3 - H 29  
 ( 72.83%) 0.8534\* N 3 s( 27.79%)p 2.60( 72.21%)  
 ( 27.17%) 0.5213\* H 29 s(100.00%)
9. (0.99817) BD ( 1) C 4 - O 5  
 ( 34.64%) 0.5885\* C 4 s( 32.41%)p 2.09( 67.59%)  
 ( 65.36%) 0.8085\* O 5 s( 39.33%)p 1.54( 60.67%)
10. (0.99526) BD ( 2) C 4 - O 5  
 ( 35.25%) 0.5937\* C 4 s( 0.10%)p99.99( 99.90%)  
 ( 64.75%) 0.8047\* O 5 s( 0.13%)p99.99( 99.87%)
11. (0.98709) BD ( 1) C 4 - C 6  
 ( 48.33%) 0.6952\* C 4 s( 37.04%)p 1.70( 62.96%)  
 ( 51.67%) 0.7188\* C 6 s( 23.76%)p 3.21( 76.24%)
12. (0.98881) BD ( 1) C 6 - C 7  
 ( 50.10%) 0.7078\* C 6 s( 26.84%)p 2.73( 73.16%)  
 ( 49.90%) 0.7064\* C 7 s( 37.49%)p 1.67( 62.51%)

13. (0.98558) BD ( 1) C 6 - H 30  
 ( 64.67%) 0.8042\* C 6 s( 25.44%)p 2.93( 74.56%)  
 ( 35.33%) 0.5944\* H 30 s(100.00%)
14. (0.97672) BD ( 1) C 6 - H 31  
 ( 64.60%) 0.8037\* C 6 s( 23.96%)p 3.17( 76.04%)  
 ( 35.40%) 0.5950\* H 31 s(100.00%)
15. (0.99617) BD ( 1) C 7 - N 14  
 ( 39.88%) 0.6315\* C 7 s( 34.36%)p 1.91( 65.64%)  
 ( 60.12%) 0.7754\* N 14 s( 42.80%)p 1.34( 57.20%)
16. (0.97615) BD ( 2) C 7 - N 14  
 ( 43.13%) 0.6567\* C 7 s( 0.11%)p99.99( 99.89%)  
 ( 56.87%) 0.7541\* N 14 s( 0.01%)p99.99( 99.99%)
17. (0.99259) BD ( 1) C 8 - C 9  
 ( 48.89%) 0.6992\* C 8 s( 38.22%)p 1.62( 61.78%)  
 ( 51.11%) 0.7149\* C 9 s( 34.60%)p 1.89( 65.40%)
18. (0.81397) BD ( 2) C 8 - C 9  
 ( 50.61%) 0.7114\* C 8 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 49.39%) 0.7028\* C 9 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
19. (0.99459) BD ( 1) C 8 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 8 s( 29.10%)p 2.44( 70.90%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.34%)p 1.83( 64.66%)
20. (0.99279) BD ( 1) C 8 - H 32  
 ( 62.16%) 0.7884\* C 8 s( 32.64%)p 2.06( 67.36%)  
 ( 37.84%) 0.6152\* H 32 s(100.00%)
21. (0.98666) BD ( 1) C 9 - C 10  
 ( 48.05%) 0.6932\* C 9 s( 32.96%)p 2.03( 67.04%)  
 ( 51.95%) 0.7208\* C 10 s( 35.27%)p 1.84( 64.73%)
22. (0.98978) BD ( 1) C 9 - H 33  
 ( 64.23%) 0.8014\* C 9 s( 32.45%)p 2.08( 67.55%)  
 ( 35.77%) 0.5981\* H 33 s(100.00%)
23. (0.98812) BD ( 1) C 10 - C 11  
 ( 50.83%) 0.7130\* C 10 s( 31.11%)p 2.21( 68.89%)  
 ( 49.17%) 0.7012\* C 11 s( 40.73%)p 1.45( 59.27%)
24. (0.98638) BD ( 1) C 10 - C 15  
 ( 51.86%) 0.7202\* C 10 s( 33.61%)p 1.97( 66.39%)  
 ( 48.14%) 0.6938\* C 15 s( 33.24%)p 2.01( 66.76%)
25. (0.80625) BD ( 2) C 10 - C 15  
 ( 53.18%) 0.7293\* C 10 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 46.82%) 0.6842\* C 15 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
26. (0.99447) BD ( 1) C 11 - O 12  
 ( 34.93%) 0.5910\* C 11 s( 27.04%)p 2.70( 72.96%)

- ( 65.07%) 0.8067\* O 12 s( 31.33%)p 2.19( 68.67%)  
 27. (0.99532) BD ( 1) C 11 - N 13  
 ( 38.45%) 0.6201\* C 11 s( 32.04%)p 2.12( 67.96%)  
 ( 61.55%) 0.7845\* N 13 s( 40.56%)p 1.47( 59.44%)  
 28. (0.95031) BD ( 2) C 11 - N 13  
 ( 27.35%) 0.5230\* C 11 s( 0.13%)p99.99( 99.87%)  
 ( 72.65%) 0.8523\* N 13 s( 0.07%)p99.99( 99.93%)
29. (0.98766) BD ( 1) N 13 - N 14  
 ( 52.20%) 0.7225\* N 13 s( 22.62%)p 3.42( 77.38%)  
 ( 47.80%) 0.6914\* N 14 s( 19.00%)p 4.26( 81.00%)  
 30. (0.99298) BD ( 1) C 15 - C 16  
 ( 51.14%) 0.7151\* C 15 s( 34.88%)p 1.87( 65.12%)  
 ( 48.86%) 0.6990\* C 16 s( 38.23%)p 1.62( 61.77%)
31. (0.99024) BD ( 1) C 15 - H 34  
 ( 63.85%) 0.7991\* C 15 s( 31.90%)p 2.14( 68.10%)  
 ( 36.15%) 0.6012\* H 34 s(100.00%)  
 32. (0.99441) BD ( 1) C 16 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 16 s( 28.97%)p 2.45( 71.03%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.17%)p 1.84( 64.83%)
33. (0.83943) BD ( 2) C 16 - N 17  
 ( 45.83%) 0.6770\* C 16 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.17%) 0.7360\* N 17 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 34. (0.99287) BD ( 1) C 16 - H 35  
 ( 62.24%) 0.7889\* C 16 s( 32.76%)p 2.05( 67.24%)  
 ( 37.76%) 0.6145\* H 35 s(100.00%)
35. (0.99261) BD ( 1) C 18 - C 19  
 ( 48.89%) 0.6992\* C 18 s( 38.25%)p 1.61( 61.75%)  
 ( 51.11%) 0.7149\* C 19 s( 34.63%)p 1.89( 65.37%)  
 36. (0.81544) BD ( 2) C 18 - C 19  
 ( 50.50%) 0.7106\* C 18 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 49.50%) 0.7035\* C 19 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 37. (0.99457) BD ( 1) C 18 - N 27  
 ( 40.11%) 0.6333\* C 18 s( 29.11%)p 2.43( 70.89%)  
 ( 59.89%) 0.7739\* N 27 s( 35.33%)p 1.83( 64.67%)
38. (0.99281) BD ( 1) C 18 - H 36  
 ( 62.11%) 0.7881\* C 18 s( 32.60%)p 2.07( 67.40%)  
 ( 37.89%) 0.6156\* H 36 s(100.00%)  
 39. (0.98653) BD ( 1) C 19 - C 20  
 ( 48.08%) 0.6934\* C 19 s( 33.00%)p 2.03( 67.00%)  
 ( 51.92%) 0.7205\* C 20 s( 35.14%)p 1.85( 64.86%)
40. (0.98980) BD ( 1) C 19 - H 37

- ( 64.10%) 0.8006\* C 19 s( 32.39%)p 2.09( 67.61%)  
 ( 35.90%) 0.5991\* H 37 s(100.00%)
41. (0.98789) BD ( 1) C 20 - C 21  
 ( 50.89%) 0.7134\* C 20 s( 31.21%)p 2.20( 68.79%)  
 ( 49.11%) 0.7008\* C 21 s( 40.85%)p 1.45( 59.15%)
42. (0.98633) BD ( 1) C 20 - C 25  
 ( 51.86%) 0.7201\* C 20 s( 33.64%)p 1.97( 66.36%)  
 ( 48.14%) 0.6938\* C 25 s( 33.25%)p 2.01( 66.75%)
43. (0.80593) BD ( 2) C 20 - C 25  
 ( 52.96%) 0.7277\* C 20 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 47.04%) 0.6859\* C 25 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
44. (0.99407) BD ( 1) C 21 - O 22  
 ( 35.08%) 0.5923\* C 21 s( 26.96%)p 2.71( 73.04%)  
 ( 64.92%) 0.8057\* O 22 s( 30.64%)p 2.26( 69.36%)
45. (0.99513) BD ( 1) C 21 - N 23  
 ( 38.26%) 0.6185\* C 21 s( 31.90%)p 2.14( 68.10%)  
 ( 61.74%) 0.7858\* N 23 s( 41.31%)p 1.42( 58.69%)
46. (0.95654) BD ( 2) C 21 - N 23  
 ( 28.36%) 0.5325\* C 21 s( 0.26%)p99.99( 99.74%)  
 ( 71.64%) 0.8464\* N 23 s( 0.12%)p99.99( 99.88%)
47. (0.98627) BD ( 1) N 23 - N 24  
 ( 52.24%) 0.7228\* N 23 s( 22.54%)p 3.44( 77.46%)  
 ( 47.76%) 0.6911\* N 24 s( 19.49%)p 4.13( 80.51%)
48. (0.99299) BD ( 1) C 25 - C 26  
 ( 51.13%) 0.7150\* C 25 s( 34.87%)p 1.87( 65.13%)  
 ( 48.87%) 0.6991\* C 26 s( 38.26%)p 1.61( 61.74%)
49. (0.99025) BD ( 1) C 25 - H 38  
 ( 63.82%) 0.7989\* C 25 s( 31.90%)p 2.14( 68.10%)  
 ( 36.18%) 0.6015\* H 38 s(100.00%)
50. (0.99440) BD ( 1) C 26 - N 27  
 ( 40.10%) 0.6332\* C 26 s( 28.98%)p 2.45( 71.02%)  
 ( 59.90%) 0.7740\* N 27 s( 35.17%)p 1.84( 64.83%)
51. (0.84016) BD ( 2) C 26 - N 27  
 ( 45.74%) 0.6763\* C 26 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.26%) 0.7366\* N 27 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
52. (0.99288) BD ( 1) C 26 - H 39  
 ( 62.21%) 0.7887\* C 26 s( 32.73%)p 2.06( 67.27%)  
 ( 37.79%) 0.6147\* H 39 s(100.00%)

## Elétrons beta:

1. (0.98907) BD ( 1) N 1 - C 2  
 ( 61.25%) 0.7826\* N 1 s( 29.50%)p 2.39( 70.50%)  
 ( 38.75%) 0.6225\* C 2 s( 31.69%)p 2.16( 68.31%)
2. (0.98976) BD ( 1) N 1 - C 7  
 ( 62.09%) 0.7880\* N 1 s( 30.19%)p 2.31( 69.81%)  
 ( 37.91%) 0.6157\* C 7 s( 27.86%)p 2.59( 72.14%)
3. (0.98519) BD ( 1) N 1 - H 28  
 ( 72.01%) 0.8486\* N 1 s( 29.06%)p 2.44( 70.94%)  
 ( 27.99%) 0.5290\* H 28 s(100.00%)
4. (0.99262) BD ( 1) C 2 - N 3  
 ( 37.90%) 0.6156\* C 2 s( 31.35%)p 2.19( 68.65%)  
 ( 62.10%) 0.7880\* N 3 s( 36.04%)p 1.77( 63.96%)
5. (0.99563) BD ( 1) C 2 - N 24  
 ( 40.67%) 0.6377\* C 2 s( 36.85%)p 1.71( 63.15%)  
 ( 59.33%) 0.7703\* N 24 s( 40.63%)p 1.46( 59.37%)
6. (0.97042) BD ( 2) C 2 - N 24  
 ( 39.89%) 0.6316\* C 2 s( 0.03%)p99.99( 99.97%)  
 ( 60.11%) 0.7753\* N 24 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
7. (0.99413) BD ( 1) N 3 - C 4  
 ( 64.14%) 0.8009\* N 3 s( 35.99%)p 1.78( 64.01%)  
 ( 35.86%) 0.5988\* C 4 s( 30.09%)p 2.32( 69.91%)
8. (0.99108) BD ( 1) N 3 - H 29  
 ( 72.82%) 0.8534\* N 3 s( 27.78%)p 2.60( 72.22%)  
 ( 27.18%) 0.5213\* H 29 s(100.00%)
9. (0.99817) BD ( 1) C 4 - O 5  
 ( 34.64%) 0.5886\* C 4 s( 32.43%)p 2.08( 67.57%)  
 ( 65.36%) 0.8085\* O 5 s( 39.35%)p 1.54( 60.65%)
10. (0.99522) BD ( 2) C 4 - O 5  
 ( 35.27%) 0.5939\* C 4 s( 0.09%)p99.99( 99.91%)  
 ( 64.73%) 0.8045\* O 5 s( 0.12%)p99.99( 99.88%)
11. (0.98692) BD ( 1) C 4 - C 6  
 ( 48.32%) 0.6951\* C 4 s( 37.03%)p 1.70( 62.97%)  
 ( 51.68%) 0.7189\* C 6 s( 23.78%)p 3.20( 76.22%)
12. (0.98864) BD ( 1) C 6 - C 7  
 ( 50.07%) 0.7076\* C 6 s( 26.82%)p 2.73( 73.18%)  
 ( 49.93%) 0.7066\* C 7 s( 37.44%)p 1.67( 62.56%)
13. (0.98559) BD ( 1) C 6 - H 30  
 ( 64.66%) 0.8041\* C 6 s( 25.44%)p 2.93( 74.56%)  
 ( 35.34%) 0.5945\* H 30 s(100.00%)
14. (0.97677) BD ( 1) C 6 - H 31  
 ( 64.59%) 0.8037\* C 6 s( 23.95%)p 3.17( 76.05%)  
 ( 35.41%) 0.5951\* H 31 s(100.00%)



15. (0.99616) BD ( 1) C 7 - N 14  
 ( 39.95%) 0.6320\* C 7 s( 34.39%)p 1.91( 65.61%)  
 ( 60.05%) 0.7749\* N 14 s( 42.81%)p 1.34( 57.19%)
16. (0.97587) BD ( 2) C 7 - N 14  
 ( 43.38%) 0.6586\* C 7 s( 0.11%)p99.99( 99.89%)  
 ( 56.62%) 0.7525\* N 14 s( 0.01%)p 1.00( 99.99%)
17. (0.99258) BD ( 1) C 8 - C 9  
 ( 48.88%) 0.6992\* C 8 s( 38.22%)p 1.62( 61.78%)  
 ( 51.12%) 0.7150\* C 9 s( 34.61%)p 1.89( 65.39%)
18. (0.81430) BD ( 2) C 8 - C 9  
 ( 50.51%) 0.7107\* C 8 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 49.49%) 0.7035\* C 9 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
19. (0.99458) BD ( 1) C 8 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 8 s( 29.10%)p 2.44( 70.90%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.33%)p 1.83( 64.67%)
20. (0.99277) BD ( 1) C 8 - H 32  
 ( 62.16%) 0.7884\* C 8 s( 32.64%)p 2.06( 67.36%)  
 ( 37.84%) 0.6152\* H 32 s(100.00%)
21. (0.98658) BD ( 1) C 9 - C 10  
 ( 48.03%) 0.6930\* C 9 s( 32.96%)p 2.03( 67.04%)  
 ( 51.97%) 0.7209\* C 10 s( 35.28%)p 1.83( 64.72%)
22. (0.98979) BD ( 1) C 9 - H 33  
 ( 64.22%) 0.8014\* C 9 s( 32.45%)p 2.08( 67.55%)  
 ( 35.78%) 0.5981\* H 33 s(100.00%)
23. (0.98806) BD ( 1) C 10 - C 11  
 ( 50.85%) 0.7131\* C 10 s( 31.11%)p 2.21( 68.89%)  
 ( 49.15%) 0.7011\* C 11 s( 40.93%)p 1.44( 59.07%)
24. (0.98626) BD ( 1) C 10 - C 15  
 ( 51.88%) 0.7203\* C 10 s( 33.60%)p 1.98( 66.40%)  
 ( 48.12%) 0.6937\* C 15 s( 33.21%)p 2.01( 66.79%)
25. (0.80635) BD ( 2) C 10 - C 15  
 ( 53.06%) 0.7284\* C 10 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 46.94%) 0.6851\* C 15 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
26. (0.99428) BD ( 1) C 11 - O 12  
 ( 35.03%) 0.5918\* C 11 s( 26.98%)p 2.71( 73.02%)  
 ( 64.97%) 0.8060\* O 12 s( 31.87%)p 2.14( 68.13%)
27. (0.99519) BD ( 1) C 11 - N 13  
 ( 38.49%) 0.6204\* C 11 s( 31.92%)p 2.13( 68.08%)  
 ( 61.51%) 0.7843\* N 13 s( 41.43%)p 1.41( 58.57%)
28. (0.94821) BD ( 2) C 11 - N 13  
 ( 27.88%) 0.5280\* C 11 s( 0.12%)p99.99( 99.88%)

- ( 72.12%) 0.8492\* N 13 s( 0.18%)p99.99( 99.82%)  
 29. (0.98289) BD ( 1) N 13 - N 14  
 ( 53.02%) 0.7282\* N 13 s( 23.56%)p 3.24( 76.44%)  
 ( 46.98%) 0.6854\* N 14 s( 18.03%)p 4.55( 81.97%)
30. (0.99294) BD ( 1) C 15 - C 16  
 ( 51.15%) 0.7152\* C 15 s( 34.91%)p 1.86( 65.09%)  
 ( 48.85%) 0.6989\* C 16 s( 38.22%)p 1.62( 61.78%)
31. (0.99017) BD ( 1) C 15 - H 34  
 ( 63.83%) 0.7990\* C 15 s( 31.89%)p 2.14( 68.11%)  
 ( 36.17%) 0.6014\* H 34 s(100.00%)
32. (0.99441) BD ( 1) C 16 - N 17  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 16 s( 28.97%)p 2.45( 71.03%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 17 s( 35.17%)p 1.84( 64.83%)
33. (0.83968) BD ( 2) C 16 - N 17  
 ( 45.73%) 0.6763\* C 16 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.27%) 0.7367\* N 17 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
34. (0.99285) BD ( 1) C 16 - H 35  
 ( 62.24%) 0.7889\* C 16 s( 32.77%)p 2.05( 67.23%)  
 ( 37.76%) 0.6145\* H 35 s(100.00%)
35. (0.99260) BD ( 1) C 18 - C 19  
 ( 48.88%) 0.6992\* C 18 s( 38.25%)p 1.61( 61.75%)  
 0.0002 0.6184 0.0065 -0.7162 -0.0139  
 0.1400 0.0316 -0.2894 -0.0010  
 ( 51.12%) 0.7150\* C 19 s( 34.63%)p 1.89( 65.37%)  
 0.0000 0.5884 0.0080 0.7349 0.0209  
 -0.1641 0.0308 0.2917 0.0141
36. (0.81585) BD ( 2) C 18 - C 19  
 ( 50.38%) 0.7098\* C 18 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 49.62%) 0.7044\* C 19 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
37. (0.99456) BD ( 1) C 18 - N 27  
 ( 40.10%) 0.6333\* C 18 s( 29.11%)p 2.44( 70.89%)  
 ( 59.90%) 0.7739\* N 27 s( 35.32%)p 1.83( 64.68%)
38. (0.99280) BD ( 1) C 18 - H 36  
 ( 62.11%) 0.7881\* C 18 s( 32.60%)p 2.07( 67.40%)  
 ( 37.89%) 0.6156\* H 36 s(100.00%)
39. (0.98646) BD ( 1) C 19 - C 20  
 ( 48.07%) 0.6933\* C 19 s( 33.00%)p 2.03( 67.00%)  
 ( 51.93%) 0.7207\* C 20 s( 35.15%)p 1.84( 64.85%)
40. (0.98981) BD ( 1) C 19 - H 37  
 ( 64.10%) 0.8006\* C 19 s( 32.39%)p 2.09( 67.61%)  
 ( 35.90%) 0.5992\* H 37 s(100.00%)
41. (0.98778) BD ( 1) C 20 - C 21  
 ( 50.91%) 0.7135\* C 20 s( 31.21%)p 2.20( 68.79%)

- ( 49.09%) 0.7007\* C 21 s( 41.06%)p 1.44( 58.94%)
42. (0.98622) BD ( 1) C 20 - C 25  
 ( 51.87%) 0.7202\* C 20 s( 33.63%)p 1.97( 66.37%)  
 ( 48.13%) 0.6937\* C 25 s( 33.22%)p 2.01( 66.78%)
43. (0.80606) BD ( 2) C 20 - C 25  
 ( 52.81%) 0.7267\* C 20 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 47.19%) 0.6870\* C 25 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
44. (0.99386) BD ( 1) C 21 - O 22  
 ( 35.21%) 0.5934\* C 21 s( 26.89%)p 2.72( 73.11%)  
 ( 64.79%) 0.8049\* O 22 s( 31.21%)p 2.20( 68.79%)
45. (0.99500) BD ( 1) C 21 - N 23  
 ( 38.30%) 0.6189\* C 21 s( 31.79%)p 2.15( 68.21%)  
 ( 61.70%) 0.7855\* N 23 s( 41.90%)p 1.39( 58.10%)
46. (0.95175) BD ( 2) C 21 - N 23  
 ( 28.98%) 0.5384\* C 21 s( 0.23%)p99.99( 99.77%)  
 ( 71.02%) 0.8427\* N 23 s( 0.53%)p99.99( 99.47%)
47. (0.98103) BD ( 1) N 23 - N 24  
 ( 53.03%) 0.7282\* N 23 s( 23.31%)p 3.29( 76.69%)  
 ( 46.97%) 0.6854\* N 24 s( 18.48%)p 4.41( 81.52%)
48. (0.99295) BD ( 1) C 25 - C 26  
 ( 51.14%) 0.7151\* C 25 s( 34.91%)p 1.86( 65.09%)  
 ( 48.86%) 0.6990\* C 26 s( 38.25%)p 1.61( 61.75%)
49. (0.99018) BD ( 1) C 25 - H 38  
 ( 63.80%) 0.7988\* C 25 s( 31.89%)p 2.14( 68.11%)  
 ( 36.20%) 0.6016\* H 38 s(100.00%)
50. (0.99440) BD ( 1) C 26 - N 27  
 ( 40.09%) 0.6332\* C 26 s( 28.99%)p 2.45( 71.01%)  
 ( 59.91%) 0.7740\* N 27 s( 35.16%)p 1.84( 64.84%)
51. (0.84047) BD ( 2) C 26 - N 27  
 ( 45.62%) 0.6754\* C 26 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)  
 ( 54.38%) 0.7374\* N 27 s( 0.00%)p 1.00(100.00%)
52. (0.99287) BD ( 1) C 26 - H 39  
 ( 62.21%) 0.7887\* C 26 s( 32.73%)p 2.06( 67.27%)  
 ( 37.79%) 0.6148\* H 39 s(100.00%)