

Estudo Teórico e Vibracional dos Ligandos Isopropilamina e Pirazole

Sara Margarida Miguel Padrão

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em
Química, ramo de Química Avançada**

Orientador: Luís Alberto Batista de Carvalho

Julho de 2010

Universidade de Coimbra

À minha Mãe
Ao meu Irmão

Parábola

No silêncio do parque abandonado

O repuxo prossegue a sua luta;

É um desejar alado

A sair duma gruta.

Ergue-se a pino ao céu como uma lança;

Ergue-se a pino, e sobe na ilusão;

Até que a flor do ímpeto se cansa

E cai morta no chão.

Mas a raiz do Sonho não desiste;

Subir, subir ao céu, alto e fechado!

E o repuxo persiste

Na solidão do parque abandonado.

Miguel Torga
[Diário II, 1943]

Índice/Table of Contents

Índice/Table of contents	vii
Abreviações/Abbreviations.....	ix
Resumo	xiii
Abstract	xv
Agradecimentos/Acknowledgments	xvii
Capítulo 1 / Chapter 1: Introdução	1
Introdução.....	1
Cálculos de Mecânica Quântica	8
Espectroscopia Vibracional	12
Espectroscopia de Infravermelho	17
Espectroscopia de Raman	18
Transformadas de Fourier.....	21
Referências	23
Capítulo 2 / Chapter 2: Ligandos	27
2.1 Introdução.....	27
2.2. Experimental	29
2.2.1. Reagentes	29
2.2.2. Espectroscopia Vibracional	29
2.2.3. Cálculos.....	30
2.3. Resultados.....	34
2.3.1 Isopropilamina	34
2.3.1.1. Análise Conformacional	34
2.3.1.2. Análise Estrutural.....	47
2.3.1.3. Análise Vibracional	52
2.3.1.4. Conclusão	71
2.3.2. Pirazole	72
2.3.2.1. Análise Energética e Estrutural	72
2.3.2.2. Cargas Atômicas e Interações de Estabilização	85
2.3.2.3. Análise Vibracional	90
2.3.2.4. Conclusão.....	94
2.4. Referências	95
Capítulo 3 / Chapter 3: Conclusões /Conclusions.....	101

Abreviações/Abbreviations

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i> (Erro de Sobreposição de Bases de Funções)
CCD	<i>Charge Coupled Device</i> (Dispositivo de Carga Acoplada)
cDDP	Cisplatina; <i>cis</i> -Diaminodichloroplatina (II)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria dos Funcionais de Densidade)
ECP	<i>Effective Core Potential</i> (Teoria dos Potenciais Efectivos do Cerne)
FT	<i>Fourier Transform</i> (Transformadas de Fourier)
GB	<i>Gas-phase Basicity</i> (Basicidade)
HF	Hartree-Fock
IC ₅₀	<i>Inhibitory Concentration</i> (Concentração de Inibição da Viabilidade Celular a 50%)
iPram	Isopropilamina; 2-Aminopropano
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> (Coordenadas Intrínsecas da Reacção)
IV	Infravermelho
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i> (Combinações Lineares de Orbitais Atómicas)

Lp	<i>Lone Pair</i> (Par de Electrões Livre)
MW	<i>Microwave</i> (Micro-ondas)
NAO	<i>Natural Atomic Order</i> (Ordem Atómica Natural)
NBO	<i>Natural Bond Order</i> (Ordem de Ligação Natural)
ND	<i>Neutron Diffraction</i> (Difracção de Neutrões)
OM	Orbitais Moleculares
PA	<i>Proton Affinity</i> (Afinidade Protónica)
PCM	<i>Polarized Continuum Model</i> (Modelo de Polarização Contínua)
pKa	Constante de Acidez
Py	Pirazole
SAR	<i>Structure-Activity Relationship</i> (Relações Estrutura-Actividade)
SCF	Self-Consistent Field (Campo Autocoerente)
SCRf	Self-Consistent Reaction Field (Campo de Reacção Autocoerente)
tDDP	Transplatina; <i>trans</i> -Diaminodicloroplatina (II)
UAHF	<i>United Atom Topological Model</i> (Modelo Topológico de Unidade Atómica)

UV

Ultravioleta

zpve

Zero-Point Vibrational Energy

(Energia Vibracional do Ponto-Zero)

Resumo

Sendo o cancro uma das principais causas de morte em todo o mundo, torna-se urgente efectuar uma procura exaustiva de agentes anticancerígenos que permitam combater este mal. Neste sentido, têm-se desenvolvido trabalhos que permitem estabelecer relações estrutura - actividade que determinam as propriedades anticancerígenas de complexos de metais de transição, tais como a platina.

Neste trabalho é apresentada uma análise estrutural de dois ligandos, isopropilamina e pirazole, que têm sido utilizados para substituir os ligandos amínicos da cisplatina, conduzindo a resultados promissores em diversas linhas celulares de cancro. Esta análise efectuou-se recorrendo complementarmente à espectroscopia vibracional (Raman e infravermelho) e a cálculos de mecânica quântica, e permitiu não só caracterizar as moléculas em estudo, bem como validar o nível de teoria utilizado (mPW1PW/6-31G*) no estudo de sistemas orgânicos.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se extrapolar este conhecimento para interacções formadas em sistemas maiores, nomeadamente em complexos platinados de isopropilamina e pirazole.

Abstract

Being cancer one of the main causes of death in the whole world, it is of utmost importance to perform an exhaustive search of anti-cancer agents who allow to fight this disease. Thus, works have been developed in order to allow structure-activity relationships (SAR's) underlying the anticancer activity of platinum complexes with amines.

In this work a structural analysis of isopropilamine and pirazol is presented, two ligands that are being considered for replacing one or both amine ligands in cisplatin and show very promising anticancer activity against different cancer cell lines. This structural analysis was carried out by vibrational spectroscopy (Raman and infrared) coupled to quantum mechanics calculations, and not only allowed to characterize molecules in study, but also the validation of the efficacy of this theoretical approach used (mPW1PW/6-31G*) while studying organic molecules.

Data from this study have shown that, this knowledge can be applied for interactions formed in bigger systems, namely in platinum complexes of isopropilamine and pirazol.

Agradecimentos/Acknowledgments

Ao Doutor Luís Alberto Batista de Carvalho, pelos seus ensinamentos e orientação deste trabalho.

À Ana Margarida Amado, pelo seu apoio e amizade. E porque sem a sua preciosa ajuda este trabalho não seria possível.

Ao grupo da Unidade de Química-Física Molecular da Universidade de Coimbra, em particular ao Doutor António Amorim da Costa, por ter sido tão bem recebida.

Ao Laboratório CICECO do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, o facto de me ter disponibilizado os espectrómetros de FT-Raman e FTIR. Agradeço em especial à Celeste Azevedo e à Ana Margarida Amado pelo registo dos espectros.

À Sónia Martins Fiuza, por ter estado sempre presente e porque a sua amizade é extremamente valiosa.

À Nini e à Isabel, pela vossa amizade, disponibilidade e apoio.

Aos meus pais e irmão, por me apoiarem em todos os momentos da minha vida.

Capítulo 1 / Chapter 1

Introdução / Introduction

1.1. Introdução

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Ocorre devido a alterações nos genes responsáveis pelo crescimento e reparação celular. Estas mutações no ADN (ácido desoxirribonucleico) são provocadas pela acção de carcinogénios, tais como radiações UV, químicos e vírus. As principais formas de tratamento do cancro são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

A quimioterapia serve-se do uso de produtos químicos (fármacos antineoplásicos) para tratamento do tumor. Uma vez administrado, o fármaco circula ao longo da corrente sanguínea, permitindo tratar não só tumores localizados bem como sistémicos (não localizados). Embora todos os fármacos anticancerígenos possuam capacidade para matar células cancerosas, as suas formas de actuação são distintas, podendo reagir quimicamente com moléculas alvo, interferindo com o processo de replicação do ADN, ou inibir processos químicos essenciais à sobrevivência da célula.

A cisplatina (*cis*-diaminodichloroplatina (II), cDDP; Figura 1.1) foi quimicamente descrita em 1845, por Michel Peyrone,¹ embora as suas propriedades antitumorais só tenham sido descobertas em 1965, por Rosenberg. Desde 1978 que a cDDP tem sido aplicada com sucesso em

quimioterapia, estando a sua actividade anticancerígena relacionada com as interacções que estabelece com o ADN. O seu isómero *trans* (transplatina, tDDP; Figura 1.1) apesar de também formar aductos com o ADN, não é efectivo como agente quimioterapêutico.² A razão desta inactividade encontra-se ainda por explicar completamente.

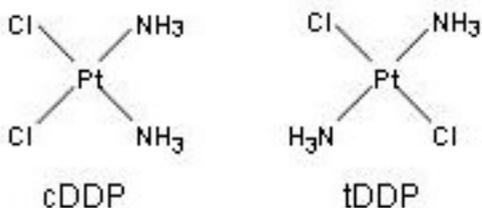


Figura 1.1 – Formas isoméricas do complexo Diaminodicloroplatina (II).

A administração da cDDP é feita por via intravenosa, sob a forma de solução aquosa salina estéril. Devido à elevada concentração de ião cloreto no plasma ($\approx 100\text{mM}$), a substituição dos ligandos cloro por moléculas de água é inibida. Contudo, a cDDP é muito vulnerável ao ataque de proteínas existentes no plasma, sendo que 65–98% da cDDP aí presente se encontra associada a proteínas,^{3,4} o que diminui a sua disponibilidade celular. Quando a cDDP entra nas células tumorais, onde a concentração de iões cloreto é muito inferior à do plasma ($\approx 2-30\text{mM}$), sofre hidrólise, gerando espécies aqua com carga positiva (forma activa) capazes de interagir com os nucleófilos celulares. A Figura 1.2 esquematiza o processo de entrada da cDDP na célula e os seus alvos.

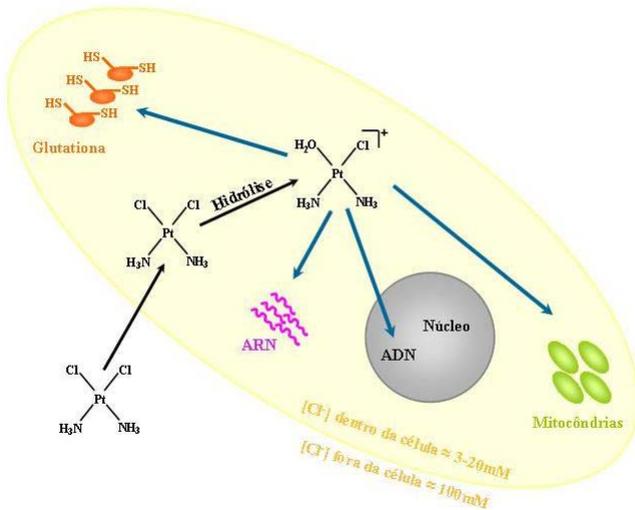


Figura 1.2 – Processo de entrada da cDDP na célula e os seus alvos. (Adaptado de 5)

A acção da cDDP como anticancerígeno parece depender da sua ligação ao ADN, preferencialmente através de ligações covalentes ao átomo de azoto N_7 dos resíduos da guanina, Figura 1.3. Verificou-se que a cDDP forma aductos bifuncionais, envolvendo dois locais na mesma cadeia de ADN (48-60% ligações guanina-guanina; 23-28% ligações guanina-adenina). Esta ligação resulta numa distorção significativa das cadeias, o que interfere com o processo de transcrição do ADN e, conseqüentemente, com a replicação celular. Mecanismos de regulação detectam os danos provocados no ADN e activam um sistema de respostas o que, eventualmente, induz a morte celular (apoptose).

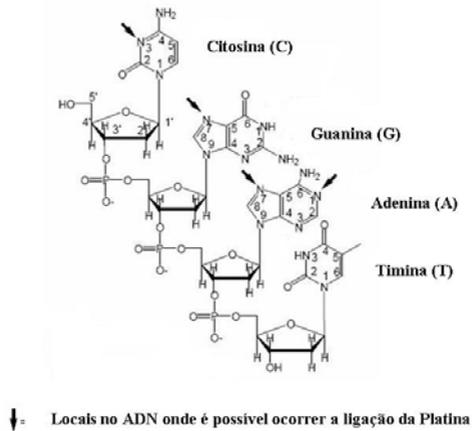


Figura 1.3 – Locais na cadeia de ADN onde é possível ocorrer a ligação da Platina.

Associado ao tratamento com a cDDP está um conjunto alargado de efeitos secundários,⁶ que podem incluir: náuseas, vômitos, toxicidade nos rins e sistema nervoso, entre outros. Adicionalmente, a eficácia do tratamento com cDDP é limitada pela resistência tumoral, sendo que alguns tumores são intrinsecamente resistentes enquanto outros adquirem resistência após um período de exposição à droga. Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a resistência tumoral à ação da cDDP: uns propõem que ocorre um aumento da capacidade de reparação e/ou da tolerância das células às alterações provocadas pela cDDP na cadeia de ADN;⁷⁻⁹ outros sugerem que após tratamento com cDDP ocorre um aumento dos níveis de tióis intracelulares, que ao se coordenarem com a

cDDP, provocam a sua desactivação e/ou diminuem o nível de acumulação da droga na célula.⁷⁻⁹

Devido às limitações inerentes ao uso da cDDP no tratamento de neoplasias, tem-se efectuado nos últimos anos um esforço intenso no sentido de desenvolver análogos estruturais da cDDP que satisfaçam, pelo menos, um dos seguintes requisitos: redução dos efeitos secundários, possibilidade de administração oral, e actividade anticancerígena mais alargada, nomeadamente contra tumores que tenham mostrado, anteriormente, resistência à cDDP. Diversos estudos ¹⁰⁻¹² propõem que, o *design* e desenvolvimento de compostos de platina com actividade anticancerígena devem obedecer a determinados critérios, entre os quais:

o complexo deve apresentar dois centros mono-funcionais, de modo a possibilitar a formação de aductos bifuncionais com o ADN (complexos com apenas um centro mono-funcional têm-se mostrado inactivos);

os grupos de saída (preferencialmente cloro) devem ser moderadamente fáceis de remover, sendo que este factor afecta a sua actividade e a sua toxicidade;

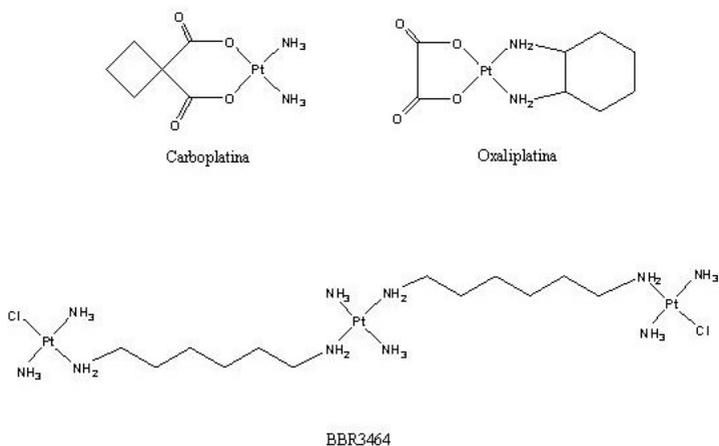


Figura 1.4 – Estruturas de alguns complexos de platina de 2^a (carboplatina e oxaliplatina) e 3^a (BBR3464) gerações.

os ligandos amina devem conter no mínimo uma ligação N-H, de modo a possibilitar o estabelecimento de ligações de hidrogénio com o ADN, que aumentam a estabilidade dos aductos formados.

Tendo em linha estes requisitos, milhares de compostos têm sido testados e o seu potencial anticancerígeno avaliado. Infelizmente, muito poucos têm fornecido resultados promissores. De referir, os mononucleares carboplatina e oxaliplatina (2^a geração) e BBR3464 (3^a geração),¹³⁻¹⁵ apresentados na Figura 1.4.

Recentemente, complexos de platina contendo ligandos de isopropilamina e pirazole (Figura 1.5) têm apresentado resultados promissores *in vitro*.¹⁶⁻²⁸ Curioso é o facto de a configuração *trans* destes compostos se mostrar mais activa que a forma *cis*, o que viola o dogma antigo da necessidade da

configuração *cis* em torno do centro de platina para os complexos apresentarem actividade anticancerígena.

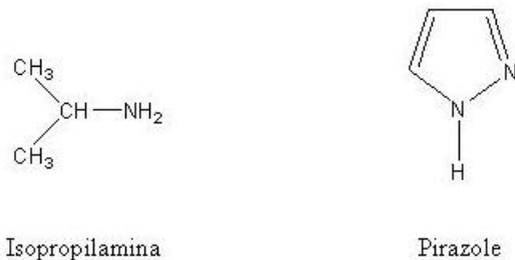


Figura 1.5 – Estruturas dos ligandos Isopropilamina e Pirazole.

Nos últimos anos, a Unidade de I&D Química-Física Molecular da Universidade de Coimbra (QFM-UC) tem desenvolvido trabalho no sentido de determinar as relações estrutura-actividade que determinam a actividade anticancerígena de complexos de platina e paládio.²⁹⁻³² Do ponto de vista da análise estrutural, o trabalho tem sido desenvolvido usando a espectroscopia vibracional acoplada a cálculos *ab initio* de Orbitais Moleculares. Neste trabalho, pretende-se estudar por essa via os complexos de platina análogos da cDDP, em que os grupos NH₃ são substituídos por isopropilamina e/ou pirazole.

1.2. Os Cálculos de Mecânica Quântica

A química computacional é um ramo da química teórica que tem como principal objectivo criar aproximações matemáticas eficientes e programas computacionais capazes de calcular propriedades moleculares, o mais rigorosamente possível.

Os métodos de cálculo existentes podem dividir-se em três categorias principais:

Ab initio – derivam directamente dos princípios teóricos da mecânica quântica, sem inclusão de quaisquer dados experimentais; utilizam somente algumas constantes físicas tais como a constante de Planck, a velocidade da luz, a massa e carga dos electrões e do núcleo;

Semi-empíricos – utilizam alguns valores experimentais e são parametrizados de forma a obter a melhor concordância entre os resultados calculados e os dados experimentais;

Mecânica molecular – são totalmente empíricos, recorrem às equações da mecânica clássica e envolvem a parametrização de um campo de forças de modo a reproduzir valores experimentais conhecidos e, desse modo, validarem as previsões efectuadas para o mesmo tipo de observáveis em sistemas semelhantes.

Os programas utilizados em química quântica assentam na resolução da equação de valores próprios de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano, E é a energia total do sistema, Ψ é a função de onda que contém toda a informação do sistema.³³ Para uma molécula com n electrões e N núcleos, o operador Hamiltoniano pode ser escrito, em unidades atómicas, da seguinte forma

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{j>i=1}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{B>A=1}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2)$$

onde os índices i e j se referem aos electrões e os índices A e B aos núcleos, Z é a carga nuclear e r a distância. Cada termo da expressão (2) representa uma contribuição para a energia total da molécula. O primeiro termo corresponde à energia cinética dos electrões; o segundo, à energia de atracção electrão-núcleo; o terceiro, à energia de repulsão electrão-electrão; e o último, corresponde à repulsão mútua dos núcleos.

À excepção de sistemas electrónicos muito simples, não existe solução analítica para a equação de Schrödinger, devido à presença de operadores de repulsão interelectrónica que impossibilitam a sua decomposição em equações monoelectrónicas. Daí que, para sistemas polielectrónicos, seja necessário recorrer a aproximações.

A aproximação mais simples é o modelo de Hartree-Fock (HF), ao qual se aplica o método de resolução iterativo do campo autocoerente (SCF, de *Self-consistent field*), que constitui a base dos métodos *ab initio*. Este modelo permite o estudo das moléculas dentro da aproximação das Orbitais Moleculares (OM). De acordo com esta, a função de onda total de um sistema é descrita por um conjunto de funções matemáticas que representam as orbitais moleculares. Estas, são obtidas através de

combinações lineares de funções matemáticas que representam as diferentes orbitais atómicas (LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*). Apesar de o método de HF ser uma boa aproximação, é necessário ter em conta as suas limitações. Uma delas reside no facto de não incluir os efeitos de correlação electrónica; ou seja, não são consideradas as posições dos electrões em cada instante. Estes manifestam-se em diversas propriedades atómicas, como a polarizabilidade do sistema, que aumenta à medida que aumenta o número de electrões, e o volume ocupado pelos mesmos no átomo.³⁴

Uma alternativa ao método HF é a Teoria dos Funcionais de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*), constituindo, actualmente, uma das aproximações mais amplamente utilizadas em cálculos de química quântica. Com base nesta teoria, a energia de um sistema poliatómico pode ser calculada directamente a partir de funcionais de densidade, isto é, de funções da densidade electrónica, ρ , ela própria uma função, e não necessariamente a partir das funções de onda. Os actuais métodos DFT consideram a partição da energia electrónica total $E(\rho)$ em diferentes funcionais parcela:

$$E(\rho) = E_{KE}(\rho) + E_C(\rho) + E_H(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (3)$$

sendo $E_{KE}(\rho)$ a funcional que representa a energia cinética do sistema hipotético sem interacção electrónica, $E_C(\rho)$ representa a energia potencial da interacção electrão-núcleo, $E_H(\rho)$ a energia potencial da repulsão electrão-electrão, e $E_{XC}(\rho)$ a funcional que dá conta da energia de troca e correlação.

Em oposição ao método de HF, a grande vantagem da DFT é o facto de incluir efeitos de correlação electrónica, bem como apresentar uma melhor relação entre o custo computacional e o rigor dos resultados.

Com vista à obtenção de um cálculo fiável e à determinação rigorosa das propriedades do sistema em estudo, é necessário efectuar uma escolha adequada do conjunto de funções de base que melhor o descreva, tendo em conta os recursos computacionais disponíveis. Uma função de base é uma combinação de funções matemáticas que permitem representar o mais exactamente possível as orbitais atómicas. Pode também ser interpretada como uma série de restrições, para cada electrão, a uma dada região do espaço. Para uma representação correcta das orbitais moleculares deveríamos usar um número de funções infinito. No entanto, um tal conjunto é computacionalmente inviável e utiliza sempre um erro associado ao facto desse conjunto ser incompleto.

Para que as orbitais variem não só no tamanho da orbital de valência mas também na forma, de modo a terem em conta efeitos de polarização electrónica, neste trabalho foi utilizada uma função de base polarizada 6-31G*, que se caracteriza pelo uso de seis gaussianas contraídas para representar as orbitais internas e quatro gaussianas, distribuídas por dois subconjuntos, um deles com três funções e o outro com uma, para representar cada orbital da camada de valência. O asterisco representa a inclusão de funções de polarização do tipo-d por cada átomo pesado na molécula.

O número de funções de base e DFT disponíveis actualmente é muito vasto. Contudo, uma boa descrição de um sistema depende da conjugação adequada das funções e do DFT, que por sua vez depende das capacidades computacionais disponíveis.

1.3. Espectroscopia vibracional

A espectroscopia molecular baseia-se na interacção da radiação electromagnética com a matéria, constituindo um meio poderoso de informação estrutural e análise quantitativa.³⁵ Esta radiação é composta por um feixe de partículas de energia designadas fotões, cujo movimento é descrito por equações da mecânica ondulatória. Cada estado da matéria está quantizado e portanto, a absorção ou emissão da radiação ocorre apenas para determinados valores de energia que são característicos das moléculas. A energia da radiação electromagnética transportada por um fóton é calculada através da equação fundamental

$$E = h\nu = h\frac{c}{\lambda} \quad (4)$$

onde h é a constante de Planck (6.626×10^{-34} J.s⁻¹), ν é a frequência da radiação, c é a velocidade da luz no vácuo (2.99×10^8 m.s⁻¹) e λ é o comprimento de onda da radiação.

Os níveis de energia de uma molécula podem ser considerados como soma das contribuições das diferentes energias vibracional, electrónica e rotacional.

Quando a radiação incide sobre uma amostra, ocorre uma transferência de energia, resultante da interacção entre ambas, podendo observar-se transições vibracionais (na região do infravermelho), rotacionais (na região do infravermelho longínquo e das microondas), electrónicas (na região visível e ultravioleta), e associadas ao spin (na região das radiofrequências). Consoante a natureza das transições existem diversos tipos de espectroscopia. Neste trabalho, trataremos apenas da espectroscopia vibracional que ocorre na região do infravermelho.

Uma molécula com N núcleos possui $3N$ coordenadas internas que descrevem os movimentos de cada átomo. Em três desses movimentos os átomos não se movem uns em relação aos outros, eles movimentam-se todos na mesma direcção, provocando a translação do centro de massa da molécula. Outros três movimentos correspondem à rotação da molécula em torno de cada um dos eixos. Os graus de liberdade restantes correspondem às vibrações moleculares: $3N-6$ em moléculas não lineares; $3N-5$ em moléculas lineares (porque neste caso só existem duas rotações distintas).

Os diferentes níveis de energia vibracional de uma molécula são caracterizados pela direcção, amplitude e frequência dos movimentos dos átomos. Quando estes se movem em fase e conservam em repouso o seu centro de massa diz-se que os seus movimentos de vibração são independentes e designam-se por modos normais de vibração. Estes modos podem ser de alongação, quando se dão na direcção da ligação química, de deformação quando ocorrem perpendicularmente à direcção da ligação, ou de torção quando correspondem a variações de ângulos diedros, Figura 1.6.

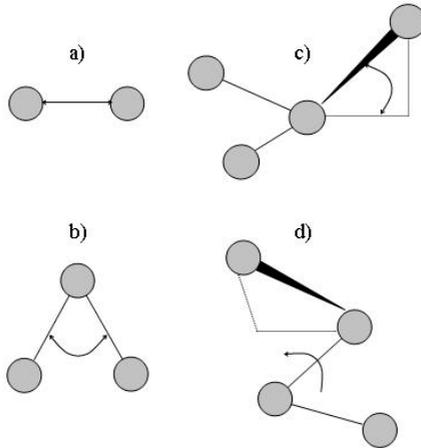


Figura 1.6 – Coordenadas internas de vibração de uma molécula: a) alongação; b) deformação angular; c) movimento para fora do plano; d) torção.

Considerando a ligação química entre os átomos A e B como um oscilador harmónico clássico (mola perfeitamente elástica), a frequência de vibração é dada por

$$\nu = \left(\frac{1}{2\pi} \right) \sqrt{\frac{K}{\mu}} \quad (5)$$

onde μ é a massa reduzida do oscilador AB, igual a $m_A m_B / (m_A + m_B)$, e K é a constante de força que depende da natureza da ligação.

Se for tida em conta a natureza quântica dum oscilador deste tipo, a energia dos diferentes níveis vibracionais é dada por

$$E_V = h\nu \left(V + \frac{1}{2} \right) \quad (6)$$

onde V é o número quântico vibracional ($V = 0, 1, 2, 3, \dots$).

É possível demonstrar que as transições permitidas para o oscilador harmónico correspondem a $\Delta V = \pm 1$. Então, a transição fundamental, $V = 0 \rightarrow V = 1$, envolve uma diferença de energia igual a $h\nu$. Assim, no caso do oscilador harmónico, a frequência de transição quântica fundamental é igual à frequência obtida através do modelo mecânico-clássico.

No entanto, o modelo do oscilador harmónico fornece-nos uma visão simplista, sendo incapaz de prever a dissociação da molécula, como se verifica por comparação com um oscilador real, Figura 1.7.

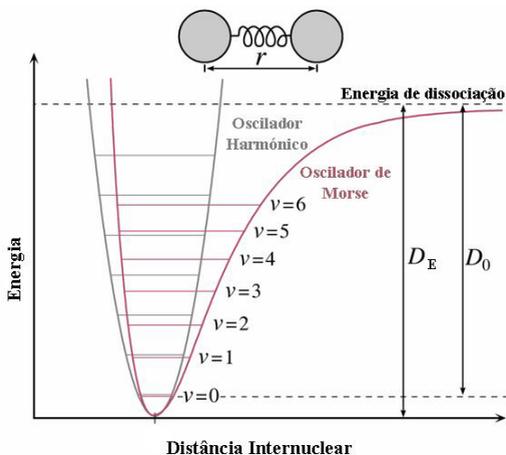


Figura 1.7 – Curvas de energia potencial do oscilador harmónico e do oscilador de Morse (onde v é o número quântico vibracional, r é a distância internuclear, D_E é a energia de dissociação do oscilador, D_0 é a energia de dissociação contada a partir do nível $v=0$).

O oscilador de Morse cuja função de energia potencial é

$$V(r) = D_E [1 - \exp(-a\Delta r)] \quad (7)$$

onde D_E é a energia de dissociação, Δr é a variação da distância internuclear e a é uma constante, constitui uma boa aproximação do oscilador real. A energia dos níveis vibracionais de um oscilador de Morse é dada por

$$E_V = h\nu\left(V + \frac{1}{2}\right) - h\nu\chi\left(V + \frac{1}{2}\right)^2 \quad (8)$$

onde χ é a constante de anarmonicidade. A regra de selecção para um oscilador deste tipo é $\Delta V = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$. A partir desta expressão é possível determinar as frequências da transição fundamental ($\Delta V = \pm 1$) e dos vários sobretons ($\Delta V = \pm 2, \pm 3$).

Quando se aumenta o número quântico vibracional, a energia dos níveis vibracionais de um oscilador real tende para a energia de dissociação do oscilador (D_E). Esta convergência permite determinar a energia de dissociação uma vez que, no limite de dissociação, a diferença de energia entre dois níveis vibracionais consecutivos anula-se. Assim,

$$D_E = E_{V_D} = \frac{h\nu(1 - \chi^2)}{4\chi} \approx \frac{h\nu}{4\chi} \quad (9)$$

onde V_D é o número quântico vibracional de dissociação. Notemos ainda que

$$D_E = D_0 + \textit{energia do ponto zero} \quad (10)$$

onde D_0 é a energia de dissociação contada a partir do nível $V = 0$ e a *energia do ponto-zero* é a energia deste nível vibracional.

A frequência de um oscilador é afectada por diferentes factores. A constante de força, k , mede a resistência à alteração vibracional e está associada às características da ligação (oscilador). A massa reduzida, μ , não afecta a distribuição electrónica na molécula nem as constantes de força dos osciladores, contudo é afectada por substituições isotópicas.

O modelo do oscilador é igualmente aplicável a moléculas poliatômicas, pois as vibrações destas moléculas podem ser separadas em modos normais de vibração e cada um deles pode ser estudado independentemente.

Em moléculas poliatômicas, as vibrações correspondem a: (i) movimentos vibracionais característicos de um grupo de átomos e que pouco variam de molécula para molécula; (ii) movimentos vibracionais da molécula como um todo. Assim, o espectro vibracional pode ser dividido em duas regiões distintas: uma de baixas frequências, que envolve vibrações do esqueleto da molécula, e outra de frequências mais altas, útil para identificar grupos de átomos.

A espectroscopia vibracional constitui um poderoso método de análise, obtendo-se informação valiosa acerca da estrutura das moléculas.

1.3.1. Espectroscopia de Infravermelho

Em espectroscopia de infravermelho faz-se incidir sobre um sistema molecular uma radiação de número de onda 10^2 a 10^4 cm^{-1} , ocorrendo absorção de energia a determinadas frequências desta radiação pelos modos de vibração da molécula.

Através da análise de um espectro de infravermelho é possível retirar informação acerca da flexibilidade da molécula e do tipo de ligações presentes na mesma. Enquanto a frequência de absorção depende da frequência vibracional da molécula, a intensidade da absorção depende da forma como a energia do fóton é transferida para a molécula e isto é função da variação do momento dipolar que ocorre devido à vibração da molécula.

No caso de um dipolo simples, a grandeza que o caracteriza é o seu momento dipolar, que se define como a magnitude de cada carga no dipolo multiplicada pela distância entre as cargas:

$$\vec{p} = |q|\vec{d} \quad (11)$$

Uma vibração molecular deve provocar variação do momento dipolar eléctrico na molécula, sendo esta a regra de selecção para que ocorra absorção de radiação infravermelha. Se uma molécula tiver um centro de simetria, as vibrações durante as quais essa simetria é mantida, são inactivas em infravermelho.

1.3.2. Espectroscopia de Raman

Ao contrário da espectroscopia de infravermelho, que se relaciona com a absorção de radiação infravermelha, a espectroscopia de Raman depende da radiação difundida.

A difusão pode ser interpretada como o processo em que um fóton incidente provoca a transição da molécula a um nível energético (vibracional ou rotacional) superior não permitido (nível energético virtual), o qual abandona rapidamente para passar a um dos níveis de energia permitidos emitindo um fóton. A frequência associada ao fóton emitido depende do “salto” energético realizado pela molécula. A análise da frequência da radiação difundida permite distinguir uma componente mais intensa de frequência ν_0 igual à do fóton incidente – *difusão de Rayleigh* – e componentes de frequência maior ou menor que a da radiação incidente ($\nu_0 \pm \nu_i$) – *difusão de Raman*. A região de frequência inferior à incidente ($\nu_0 - \nu_i$) é

designada por região de *Stokes*, e a região de frequência superior à incidente ($\nu_0 + \nu_i$) é designada por região de *anti-Stokes*, Figura 1.8.

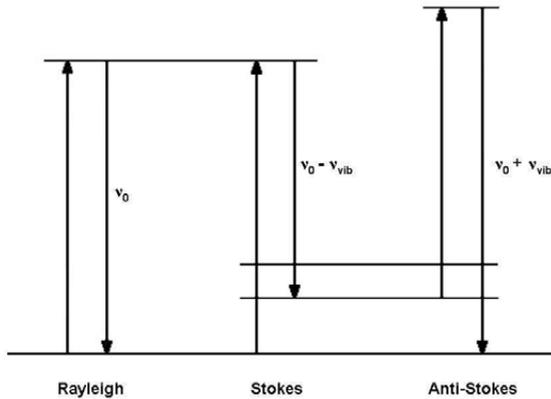


Figura 1.8 – Diagrama energético onde se representam as transições entre os estados energéticos para diferentes interacções luz-matéria.

Os espectros de Raman nas regiões de *Stokes* e *anti-Stokes* são idênticos, no sentido em que são simétricos em termos de posição de bandas relativamente à banda de *Rayleigh*. De facto, diferem apenas na intensidade das bandas (que é directamente proporcional à população do estado a partir do qual ocorre a transição para o nível energético virtual).

Assim, a intensidade das bandas de *anti-Stokes* é fraca (notavelmente inferior à da região de *Stokes*), pois, à temperatura ambiente, a maior parte das moléculas está no estado vibracional de menor energia, e portanto, a probabilidade de ocorrerem transferências de energia que dêem lugar à dispersão Raman de *Stokes* é muito maior. Esta diferença de intensidade entre as bandas de *Stokes* e de *anti-Stokes* faz com que habitualmente se trabalhe apenas na região de *Stokes*.

Como a difusão de Raman é um processo intrinsecamente fraco, é necessário o uso de fontes de radiação monocromáticas e de grande intensidade (radiação laser). Por outro lado, para que ocorra difusão de Raman é necessário que o campo eléctrico da radiação incidente induza uma alteração na polarizabilidade da molécula, ou seja, que a nuvem electrónica da molécula seja distorcida sob o efeito da radiação de excitação.

Em espectroscopia de Raman podemos ter problemas de fluorescência, sobretudo quando a substância absorve consideravelmente no comprimento de onda da radiação de excitação. Daí a importância de uma escolha cuidadosa da frequência de excitação para que ocorra apenas alteração do estado vibracional da molécula.

A fluorescência apresentada por algumas amostras, geralmente devido à presença de impurezas, no Raman convencional pode ser fortemente reduzida se se recorrer a uma excitação com um laser no infravermelho próximo e a um interferómetro com transformadas de Fourier.

Embora ambas as técnicas, infravermelho e Raman, estejam relacionadas com a vibração das moléculas, regem-se por processos físicos diferentes, o que as torna técnicas complementares. Podem ser aplicadas em amostras sólidas, líquidas e gasosas ou em solução aquosa no caso da espectroscopia de Raman; ao contrário do que acontece no infravermelho, a presença de água praticamente não interfere no espectro de Raman dispersivo, sendo uma vantagem preciosa no estudo de sistemas bioquímicos/ biológicos.

Há que destacar ainda que ambas as técnicas gozam uma vasta utilização em diversas áreas de investigação (medicina, indústria, ciência forense, arte,

...), pois baseiam-se nas vibrações moleculares e estas têm lugar em qualquer sistema.

1.3.3. Transformadas de Fourier

A característica essencial da técnica de transformadas de Fourier (FT, do inglês *Fourier Transform*) é o facto de se detectarem todos os comprimentos de onda ao mesmo tempo. Isto proporciona uma melhoria na resolução, no tempo de aquisição do espectro e na razão sinal/ruído em relação às técnicas convencionais. O uso da técnica permite ainda a redução ou eliminação da fluorescência, alta resolução, detecção a baixas frequências.

Os componentes principais de um sistema FT são: a fonte de iluminação da amostra, um desdobrador de feixe, o interferómetro e um sistema de detecção constituído por um detector, um amplificador e um dispositivo de saída, Figura 1.9.

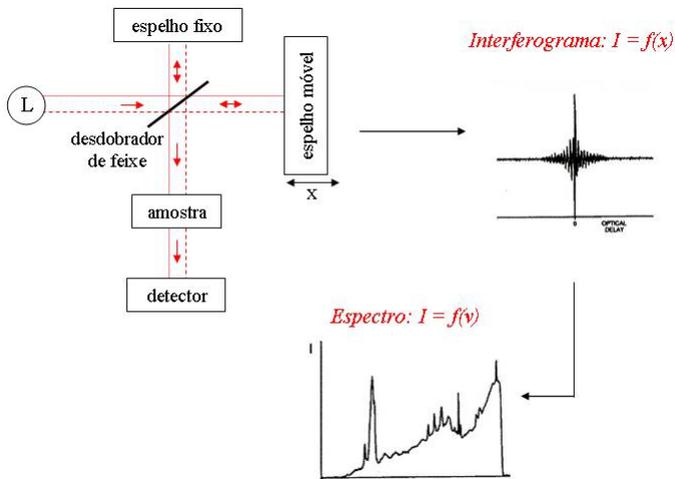


Figura 1.9 – Esquema de um espectrómetro interferométrico e seu funcionamento.

A base de qualquer espectrómetro FT é o interferómetro de Michelson que permite um varrimento contínuo de toda a radiação emitida pela fonte, e modifica a intensidade das frequências individuais da radiação antes de chegar ao detector. O resultado de um varrimento do interferómetro tem o nome de interferograma, que consiste num gráfico que traduz a relação entre a intensidade da luz e o deslocamento do espelho móvel e é uma soma de todos os comprimentos de onda emitidos/absorvidos pela amostra. O interferograma não pode ser interpretado na sua forma original, mas, através de uma transformação matemática – a transformação de Fourier – é convertido num espectro com a aparência usual, intensidade em função da frequência.

1.4. Referências:

- (1) Trzaska, S. *Chemical and Engineering News* **2005**, *83*, 3.
- (2) Rosenberg, B.; Camp, L. V.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J. *The Journal of Biological Chemistry* **1967**, *25*, 1347-1352.
- (3) Ivanov, A. I.; Christodoulou, J.; Parkinson, J. A.; Barnham, K. J.; Tucker, A.; Woodrow, J.; Sadler, P. J. *The Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 14721-14730.
- (4) DeConti, R. C.; Toftness, B. R.; Lange, R. C.; Creasey, W. A. *Cancer Research* **1973**, *33*, 1310-1315.
- (5) Bertino, J. R. *Encyclopedia of Cancer*; Ed. Academic Press: San Diego, CA, 1997.
- (6) Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2451-2466.
- (7) Chu, G. *The Journal of Biological Chemistry* **1994**, *269*, 787-790.
- (8) Kartalou, M.; Essigmann, J. M. *Mutation Research* **2001**, *478*, 23-43.
- (9) Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2467-2498.
- (10) Hambley, T. W. *Coordination Chemistry Reviews* **1997**, *166*, 181-223.
- (11) Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorganic Chemistry* **1973**, *2*, 187-210.
- (12) Wheate, N. J.; Collins, J. G. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 267-279.
- (13) Farrell, N. P.; Almeida, S. G. d.; Skov, K. A. *Journal of American Chemical Society* **1988**, *110*, 5018-5019.
- (14) Jodrell, D. I.; Evans, T. R. J.; Steward, W.; Cameron, D.; Prendiville, J.; Aschele, C.; Noberasco, C.; Lind, M.; Carmichael, J.; Dobbs,

N.; Camboni, G.; gatti, B.; Braud, F. D. *European Journal of Cancer* **2004**, *40*, 1872-1877.

(15) Roberts, J. D.; Peroutka, J.; Beggiolin, G.; Manzotti, C.; Piazzoni, L.; Farrel, N. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1999**, *77*, 47-50.

(16) Kelland, L. R.; Barnard, C. F. J.; Evans, I. G.; Murrer, B. A.; Theobald, B. R. C.; Wyer, S. B.; Goddard, P. M.; Jones, M.; Valenti, M.; Bryant, A.; Rogers, P. M.; Harrap, K. R. *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, *38*, 3016-3024.

(17) Montero, E. I.; Díaz, S.; González-Vadillo, A. M.; Pérez, J. M.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 4264-4268.

(18) Pantoja, E.; Álvarez-Valdés, A.; Pérez, J. M.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *Inorganica Chimica Acta* **2002**, *339*, 525-531.

(19) Zutphen, S. v.; Pantoja, E.; Soriano, R.; Soro, C.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Dulk, H. d.; Brouwer, J.; Reedijk, J. *Dalton Transactions* **2006**, 1020-1023.

(20) Pantoja, E.; Gallipoli, A.; Zutphen, S. v.; Komeda, S.; Reddy, D.; Jaganyi, D.; Lutz, M.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100*, 1955-1964.

(21) Pantoja, E.; Gallipoli, A.; Zutphen, S. v.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, *359*, 4335-4342.

(22) Quiroga, A. G.; Cubo, L.; Blas, E. d.; Aller, P.; Navarro-Ranninger, C. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2007**, *101*, 104-110.

(23) Macazaga, M. J.; Rodríguez, J.; Quiroga, A. G.; Peregina, S.; Carnero, A.; Navarro-Ranninger, C.; Medina, R. M. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, *2008*, 4762-4769.

- (24) Cubo, L.; Quiroga, A. G.; Zhang, J.; Thomas, D. S.; Carnero, A.; Navarro-Ranninger, C.; Berners-Price, S. J. *Dalton Transactions* **2009**, 3457-3466.
- (25) Budzisz, E.; Miernicka, M.; Lorenz, I.-P.; Mayer, P.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Polyhedron* **2009**, *28*, 637-645.
- (26) Ramos-Lima, F. J.; Vrána, O.; Quiroga, A. G.; Navarro-Ranninger, C.; Halámiková, A.; Rybníková, H.; Hejmalová, L.; Brabec, V. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 2460-2651.
- (27) Hall, M. D.; Hambley, T. W. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *232*, 49-67.
- (28) Sakai, K.; Tomita, Y.; Ue, T.; Goshima, K.; Ohminato, M.; Tsubomura, T.; Matsumoto, K.; Ohmura, K.; Kawakami, K. *Inorganica Chimica Acta* **2000**, *297*, 64-71.
- (29) Amado, A. M.; Fiuza, S. M.; Marques, M. P. M.; Carvalho, L. A. E. B. d. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *127*, 185104-185110.
- (30) Fiuza, S. M.; Amado, A. M.; Carvalho, L. A. E. B. d.; P.J. Oliveira, V. A. S.; Marques, M. P. M. *Letters in Drug Design & Discovery* **2006**, *3*, 149-151.
- (31) Fiuza, S. M.; Amado, A. M.; Marques, M. P. M.; Carvalho, L. A. E. B. d. *Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 3253-3259.
- (32) Soares, A. S.; Fiuza, S. M.; Goncalves, M. J.; Carvalho, L. A. E. B. d.; Marques, M. P. M.; Urbano, A. M. *Letters in Drug Design & Discovery* **2007**, *4*, 460-463.
- (33) Teixeira-Dias, J. J. C. *Química Quântica: Fundamentos e Métodos*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1982.
- (34) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry - Theory and Models*; Wiley, 2001.

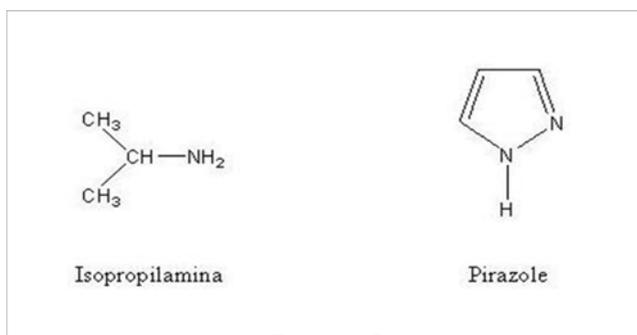
(35) Teixeira-Dias, J. J. C. *Espectroscopia Molecular: Fundamentos, Métodos e Aplicações*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1986.

Capítulo2/Chapter 2

Ligandos

2.1. Introdução

Nos últimos anos tem surgido um interesse crescente em estabelecer relações entre a estrutura química e a actividade (SAR, do inglês *Structure-activity Relationship*) responsáveis pelas propriedades anticancerígenas de complexos de platina (II) e paládio (II) com aminas. Têm sido testados diferentes tipos de ligandos (incluindo aminas lineares e cíclicas e mono- e poliaminas) para substituir um ou ambos os ligandos amínicos da cisplatina. Neste trabalho, foram utilizados os ligandos isopropilamina (2-aminopropano, iPram) e pirazole (Py) (Esquema I).



Esquema I

Os complexos platinados de isopropilamina e pirazole apresentam uma actividade anticancerígena promissora em diferentes linhas celulares de

cancro,¹⁻⁷ constituindo, portanto, um dos elementos do estudo de relação estrutura-actividade que se pretende efectuar.

A caracterização estrutural dos ligandos é uma etapa com particular importância na análise estrutural de potenciais compostos anticancerígenos de platina, pois permite seleccionar os ligandos orgânicos mais relevantes, tendo em conta as suas propriedades e preferências conformacionais. Esta etapa é efectuada recorrendo complementarmente à espectroscopia vibracional óptica (infravermelho e Raman) e a cálculos *ab initio* de OM. A combinação destas duas técnicas provou ser um método eficaz para obter informações relativas às características estruturais de drogas, nomeadamente na caracterização das formas polimórficas e pseudo-polimórficas,⁸⁻¹⁰ das interacções intra- e intermoleculares,¹¹⁻¹⁶ do equilíbrio conformacional¹⁷⁻²⁷ e na atribuição do espectro vibracional.²⁸⁻³⁰

Os cálculos *ab initio* foram realizados ao nível de teoria mPW1PW/6-31G*, para o qual foi encontrada uma boa relação entre o desempenho e o custo computacional no estudo da cDDP.³⁰ No entanto, a eficácia deste nível de teoria no estudo de sistemas orgânicos ainda não foi validada. Assim, e uma vez que a iPrAm é uma amina linear largamente estudada para as mais diversas propriedades moleculares, tanto experimental como teoricamente a diferentes níveis de teoria,³¹⁻⁵⁵ constitui um bom modelo para validar este nível de teoria em particular (mPW1PW/6-31G*). Esta validação é feita na base de comparações entre resultados teóricos e experimentais obtidos para os parâmetros estruturais e frequências vibracionais da iPrAm, nas fases gasosa e condensada.⁶³

Uma vez validado o nível de teoria, é possível efectuar uma revisão completa das atribuições vibracionais descritas na literatura.

O pirazole é uma molécula heterocíclica de cinco membros que possui dois átomos de azoto (pertencendo, pois, à família dos diazóis). O pirazole e, em particular, alguns dos seus derivados possuem uma actividade biológica significativa – anti-inflamatória, antipirética, analgésica e antidepressiva – representando, deste modo, uma classe de moléculas importante em investigação nas áreas de química orgânica e inorgânica. Portanto, não é de surpreender o crescente interesse, aos níveis experimental e teórico, que tem sido dedicado ao pirazole. Assim, a validação do nível teórico foi alargada ao estudo de aminas cíclicas, tomando o pirazole como modelo.

2.2. Experimental

2.2.1. Reagentes

A isopropilamina (99,5+%) e o pirazole (98%) foram adquiridos à Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal) e usados sem qualquer purificação.

2.2.2. Espectroscopia Vibracional

Os espectros de Raman foram registados à temperatura ambiente, num espectrómetro Jobin-Yvon T64000, com monocromador triplo (distância focal 0,640 m, abertura $f/7,5$), equipado com redes de difracção holográfica de 1800 estrias. mm^{-1} e configurado no modo substractivo, com uma abertura de fenda de entrada de 200 μm . O sistema de detecção utilizado foi um CCD (do inglês, *Charge Coupled Device*) de 1024×256 pixels (1"), refrigerado por azoto líquido. A radiação de excitação utilizada foi a linha de 514,5 nm de um laser de ião árgon (Coherent, modelo Innova 300-05), fornecendo

uma potência de 90-100 mW na posição da amostra. As amostras em solução foram seladas em tubos capilares de vidro Kimax com diâmetro interno de 0,8 mm. Cada espectro apresentado é uma média de 4 ciclos de 2 scans registados com um tempo de integração até um máximo de 60 segundos, dependendo da concentração da amostra.

Os espectros de FT-Raman das amostras sólidas foram registados à temperatura ambiente, num espectrómetro Bruker RFS-100, utilizando um detector InGaAs. A radiação de excitação utilizada foi a linha de 1064 nm de um laser díodo de Nd:YAG, de marca Coherent, modelo Compass 1064/500N. Cada espectro apresentado é uma média de duas medidas de 100 scans cada, com uma resolução de 2 cm⁻¹.

Foram registados espectros por absorção no infravermelho, num espectrómetro FTIR Mattson, modelo 7000, utilizando uma fonte do tipo global, um detector DTGS e células de brometo de potássio. Cada espectro obtido é uma média de 60 scans, com uma resolução de 2 cm⁻¹, após apodização triangular.

2.2.3. Cálculos

Os cálculos de orbitais moleculares foram efectuados utilizando o programa GAUSSIAN 03W (G03W).⁵⁶ Todas as geometrias foram totalmente optimizadas sem qualquer restrição de simetria usando quatro protocolos teóricos distintos: HF, B3LYP, mPW1PW (mPW1PW*) e MP2, acoplados à base de funções de duplo zeta na valência 6-31G*. Adicionalmente, foi avaliado o efeito provocado por um aumento na base de funções (6-31G* → 6-311G**) apenas nos resultados mPW1PW (mPW1PW**).

Para cada geometria otimizada foram efectuados cálculos de frequências vibracionais, de modo a confirmar tratar-se de um mínimo real na superfície de energia potencial de cada um dos ligandos.

No sentido de comparar o espectro vibracional calculado (utilizando o protocolo SCRF para a iPram) com os espectros obtidos experimentalmente, os números de onda foram previamente escalados. Para os cálculos com a base de funções mais pequena (6-31G*), foram utilizados dois factores de escala distintos, sendo um deles para números de onda superiores a 500 cm⁻¹ (HF: 0,8953; B3LYP: 0,9613; mPW1PW*: 0,9499; MP2: 0,9441) e o outro para números de onda abaixo dos 500 cm⁻¹ (HF: 0,9062; B3LYP: 1,0007; mPW1PW: 0,9828; MP2: 1,0139), tal como foi proposto por Merrick *et al.*⁵⁷ No que respeita aos cálculos mPW1PW**, e uma vez que este nível teórico não foi considerado no trabalho de Merrick *et al.*,⁵⁷ utilizou-se apenas um factor de escala (0,9568), proposto por Irikura *et al.*⁵⁸

Na molécula de iPram, devido à rotação interna livre em torno da ligação C–N e à simetria do esqueleto de carbono, são possíveis três conformações em torno desta ligação: uma com o par de electrões livres do átomo de azoto *trans* em relação à ligação C–H (denominada *forma-t*) e duas conformações equivalentes onde o par de electrões livres do átomo de azoto está em posição *trans* relativamente a uma das duas ligações C–C equivalentes e, por consequência *gauche* (60°) ou *gauche'* (-60°) em relação à ligação C–H. Estas duas últimas conformações, por serem perfeitamente equivalentes foram denominadas de *forma-g*. Como os grupos CH₃ terminais podem rodar livremente (conduzindo a duas configurações possíveis – uma com a ligação C–H *trans* (180°) em relação à ligação C–C e outra com a ligação C–H *cis* (0°) em relação à ligação C–C, foram inicialmente testadas

oito geometrias não equivalentes. A totalidade dos cálculos conduziu a duas conformações diferentes – *forma-t* e *forma-g* (forma degenerada). As outras geometrias convergiram para uma destas duas formas ou, em alguns casos, correspondiam a um ponto sela, caracterizado por uma única frequência vibracional negativa, na superfície de energia potencial da iPram. A Figura 2.1 apresenta as duas conformações da iPram com a numeração dos átomos, que será usada ao longo do texto, tabelas e figuras.

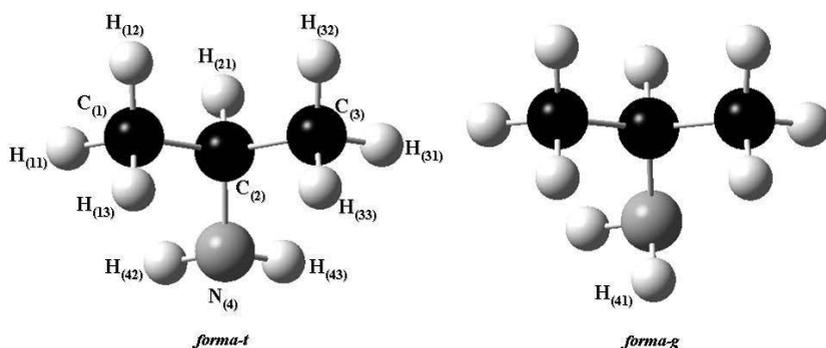


Figura 2.1 – Conformações *trans* e *gauche* da iPram, e respectiva numeração dos átomos.

A população relativa de ambos os conformémeros da iPram foi calculada através da equação de distribuição de Boltzmann

$$P_i = \frac{S_i \exp\left(\frac{\Delta E_i}{RT}\right)}{\sum_i S_i \exp\left(\frac{\Delta E_i}{RT}\right)} \times 100(\%) \quad (1),$$

onde P_i representa a população do conformero i , S_i representa o factor de degenerescência (1 e 2 para as *formas-t* e *-g*, respectivamente), ΔE_i é o valor da energia relativa do conformero i , R e T representam, respectivamente, a constante dos gases ideais e a temperatura absoluta.

A molécula de iPrAm apresenta dois tipos de torção distintos – a rotação do grupo amino em torno da ligação $C_{(2)}-N_{(4)}$ e duas rotações equivalentes do grupo metilo em torno das ligações $C_{(2)}-C_{(1)}$ e $C_{(2)}-C_{(3)}$. No sentido de determinar a barreira energética associada a estas rotações internas, em ambos os conformeros, foram realizados cálculos de *scan* para as rotações em torno das ligações $C_{(2)}-N_{(4)}$ e $C_{(2)}-C_{(1)}$, utilizando a opção *opt=ModRedundant* do G03W.⁵⁶ No caso da *forma-t*, foram determinadas duas barreiras de rotação, uma delas para o grupo amina ($\Delta E_{\text{rot}}(\text{NH}_2)$) e outra para o grupo metil ($\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$). No caso da *forma-g*, devido à não equivalência dos dois grupos CH_3 resultantes da orientação do $\text{Lp}(\text{N})$, foram calculadas três barreiras de rotação, uma para $\Delta E_{\text{rot}}(\text{NH}_2)$ e duas $\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$. Em todos os casos, as opções de *scan* adoptadas foram um número total de 18 passos com incremento de 10° , partindo dos 0° para os ângulos torcionais $\text{Lp}N_{(4)}-C_{(2)}H_{(21)}$, $H_{(11)}C_{(1)}-C_{(2)}H_{(21)}$, e $H_{(31)}C_{(3)}-C_{(2)}H_{(21)}$. Realizaram-se análises NBO (do inglês, *Natural Bond Order*),^{59,60} como implemento do G03W,⁶¹ para todas as geometrias optimizadas, para uma compreensão mais aprofundada das estruturas electrónicas. As cargas naturais e os índices de ligação de Wiberg, baseados na função de base de ordem atómica natural (NAO, do inglês *Natural Atomic Order*), foram usados na determinação da natureza das ligações de hidrogénio estabelecidas nos sistemas estudados.

Com vista ao estudo da fase condensada da iPrAm, realizaram-se cálculos de campo de reacção autocoerente (SCRF, do inglês *Self-consistent Reaction Field*)

considerando a constante dielétrica a 25°C da iPrAm em estado puro $\epsilon = 5,5$).⁶² Foi utilizada a aproximação do modelo de polarização contínua (PCM, do inglês *Polarized Continuum Model*) do G03W,⁵⁶ com a opção do modelo topológico da unidade atômica (UAHF, do inglês *United Atom Topological Model*) para os raios atômicos. Foram ainda avaliados os efeitos, na estabilidade relativa de cada confórmero, de se considerar ou não as contribuições não electrostáticas na energia.

2.3. Resultados

2.3.1. Isopropilamina

2.3.1.1. Análise Conformacional

A isopropilamina já foi amplamente estudada para as mais diversas propriedades, experimental e teoricamente a diferentes níveis de teoria. Um dos assuntos frequentemente estudados, embora conduza a resultados controversos, é a estabilidade relativa das duas conformações possíveis. A Tabela 2.1 apresenta sumariamente os resultados relativos à iPrAm que constam na literatura desde 1970. Todos os métodos, excepto dois, prevêem uma diferença mínima de energia entre os dois confórmeros (< 1 kJ.mol⁻¹). As únicas excepções ocorrem para cálculos de mecânica molecular (MM), usando o campo de forças PF1, e *ab initio*, usando a base de funções 4-31G, que prevêem diferenças de energia significativamente maiores (1,3 e 2,8 kJ.mol⁻¹, respectivamente).^{32,44} Por outro lado, a maioria dos métodos sugere a *forma-t* como a conformação mais estável para a iPrAm, as únicas excepções são os resultados de MM e os *ab initio* 3-21G(N*) obtidos por Batista de Carvalho *et al.*³², e os resultados vibracionais de Durig *et al.*³⁵.

Tabela 2.1: Estabilidades relativas (ΔE_{T-G}) e barreiras rotacionais (ΔE_{rot}), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, encontradas na literatura para a iPram.

Autor	ΔE_{T-G}	$\Delta E_{rot} (\text{NH}_2)$			$\Delta E_{rot} (\text{CH}_3)$	Método
		$g \rightarrow g$	$g \rightarrow t$	$t \rightarrow g$		
Krueger <i>et al.</i> (1970) [15]	-0,50					IV (solução de CCl_4)
Scott (1971) [16]			8,8		18,4/11,3 ^a	Espectro vibracional
Lathan <i>et al.</i> (1973) [17]	-2,80					HF/4-31G
Durig <i>et al.</i> (1979) [19]	≈ 2	≈ 10	≈ 13	≈ 15	17,7 ^b	Espectro vibracional
	< 0					IV - médio (gás)
Hamada <i>et al.</i> (1988) [22]	-0,69					HF/4-31G(N*)
	1,30					MM (PF1)
Batista de Carvalho <i>et al.</i> (1990) [23]	0,15	13,3	12,5	12,3	16,2/16,1 ^c	HF/3-21G(N*)
Zeroka <i>et al.</i> (1999) [25]	-0,07 - -2,37	9,1- 12,5	9,2- 11,1	11,1- 11,8		MP2 com diferentes bases de funções

^a para os dois grupos CH_3 na *forma-g*.

^b *forma-t*.

^c *forma-g*/*forma-t*.

Na Tabela 2.2, apresentam-se as energias relativas dos dois confórmeros da iPram nas fases gasosa e condensada, nos cinco níveis teóricos considerados. As diferenças de energia entre os confórmeros (ΔE) foram determinadas com e sem correcção da energia vibracional do ponto-zero (zpve) e, nos cálculos SCRF, considerando ou não os efeitos dos termos não electrostáticos (E_{np}) na componente electrostática (E_p). A partir dos

valores de ΔE calculados, foram determinadas as ~~populações~~ ^{populações} relativas previstas para cada conformero, utilizando a equação da distribuição de Boltzmann, tendo em conta a degenerescência da *forma-g*.

Tabela 2.2: Estabilidades relativas (ΔE_{T-G}), populações relativas dos conforméromes e barreiras rotacionais (ΔE_{rot}), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, calculadas para a iPrAm nas fases gasosa e condensada, usando os diferentes níveis teóricos considerados.

Correcção (a)	Termos energéticos (b)	mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**	
		gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.
ΔE_{T-G}											
sem	E_p	-0,1	0,6	-1,2	-0,6	0,1	0,7	0,8	-0,1	-0,2	0,4
zpve	E_{np}	—	0,2	—	-0,9	—	0,3	—	-1,7	—	0
com	E_p	0	0,7	-0,9	-0,4	0,2	0,8	0,9	-0,2	-0,2	0,5
zpve	E_{np}	—	0,3	—	-0,7	—	0,4	—	-1,7	—	0,1
<i>População (%) (c)</i>											
sem	E_p	65,8	72,2	55,4	61,5	67,5	72,5	73,7	65,5	64,4	70
zpve	E_{np}	—	68,7	—	57,9	—	69,3	—	50	—	66,7
com	E_p	66,5	73,3	58,1	63,4	68,4	73,7	74,4	65,2	64,9	70,6
zpve	E_{np}	—	69,8	—	59,8	—	70,6	—	49,7	—	67,3
$\Delta E_{rot} (NH_2)$											
	g→g	10,7	11	11,7	12,1	10,6	10,9	12,4	12,6	10,5	10,9
	g→t	11,4	12,1	10,9	11,8	11,4	11,9	12,2	12,9	10,5	11
	t→g	11,5	11,5	12,3	12,3	11,3	11,2	12,9	12,7	10,7	10,6
$\Delta E_{rot} (CH_3)$											
	forma-g (d)	15,6	15,7	16,8	16,8	15,4	15,4	18	18	15,1	15,2
		14,3	14,4	16	16	14	14	16,2	16,3	14,3	14,3
	forma-t	14,7	14,7	16,2	16,3	14,3	14,4	16,5	16,5	14,4	14,4

(a) sem zpve e com zpve representam o valor da energia sem e com correcção do ponto-zero, respectivamente; (b) E_p e E_{np} representam, respectivamente, a correcção electrostática à energia e considerando ambos os termos electrostático e não electrostático; (c) população de Boltzmann do conforméromes *gauche* a 298,15 K; (d) a primeira linha refere-se à rotação do grupo $C_{(1)}H_3$.

Adicionalmente, foi também avaliado o efeito da correcção térmica na energia. Os resultados obtidos (não apresentados aqui) mostram que esta correcção apenas conduzia a ligeiras variações na magnitude de ΔE (sempre inferiores a $0,01 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), sem alterar as evidências da estabilidade relativa dos confórmeros. Uma conclusão semelhante foi obtida para o efeito do escalamento de z_{pve} de acordo com Merrick *et al.*⁵⁷ (resultados não apresentados).

Considerando a molécula isolada na fase gasosa, os resultados que têm como base a DFT prevêem uma energia semelhante para ambos os confórmeros ($\Delta E \leq 0,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Esta diferença de energia é ligeiramente superior na metodologia MP2. A maior diferença verifica-se, contudo, nos cálculos HF/6-31G* que prevêem a *forma-t* como a mais estável cerca de $1,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. A correcção do efeito do z_{pve} provoca uma diminuição da diferença de energia para valores inferiores a $1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

A inclusão do efeito da constante dieléctrica da iPrAm (cálculos SCRF) conduz a resultados claramente dependentes da metodologia utilizada. Com o formalismo DFT, o aumento da constante dieléctrica do meio (de 0 para 5,5) conduz a um aumento da estabilidade da *forma-g* relativamente à *forma-t*, enquanto que nos cálculos HF e MP2 se observa, de um modo geral, o efeito oposto.

Uma distinção semelhante entre metodologias é observada para o efeito da inclusão dos termos não electrostáticos na energia. Nos cálculos DFT, a inclusão destes termos conduz a uma diminuição da diferença de energia entre confórmeros, e, por oposição, nos cálculos HF e MP2 observa-se o efeito contrário.

De qualquer forma, com base na magnitude das diferenças de energia entre os dois conformémeros, não é razoável seleccionar uma das conformações como sendo a mais estável.

A barreira de energia associada à rotação ΔE_{rot} , do grupo amina na iPrAm tem sido tema de diversos estudos, teóricos e experimentais (Tabela 2.1). No que respeita ao grupo metil, apenas os estudos de Batista de Carvalho *et al.*³², de Scott⁴⁹ e de Durig *et al.*³⁵ prevêem a barreira de energia associada ao movimento torcional deste grupo, estando estes trabalhos, no entanto, incompletos. Os resultados de Scott⁴⁹ e de Durig *et al.*³⁵ apenas apresentam os valores de $\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$ para um dos conformémeros da iPrAm. Por outro lado, os resultados de Batista de Carvalho *et al.*³² não têm em consideração a não equivalência dos dois grupos metil na *forma-g* e calculam apenas um $\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$ para este conformémero da iPrAm.

A Tabela 2.2 apresenta ainda os valores associados à rotação dos grupos moleculares NH_2 e CH_3 , nas fases gasosa e condensada da iPrAm.

Os presentes cálculos, à semelhança do descrito na literatura, prevêem uma barreira de rotação significativamente superior para o grupo metil relativamente à do grupo amina, independentemente do nível teórico ou estado físico considerado. Por outro lado, para a *forma-g* o valor de $\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$ do grupo CH_3 *trans* relativamente ao $\text{Lp}(\text{N})$ ($\text{C}_{(1)}\text{H}_3$) é superior ao valor associado à rotação do outro grupo CH_3 ($\text{C}_{(3)}\text{H}_3$). Contudo, esta diferença é consideravelmente inferior à determinada por Scott. No caso da *forma-t*, todos os cálculos prevêem um valor de $\Delta E_{\text{rot}}(\text{CH}_3)$ semelhante ao associado ao grupo $\text{C}_{(3)}\text{H}_3$ (sendo apenas umas décimas de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ superior).

Quando se considera a rotação do grupo amina verifica-se que as $\Delta E_{\text{rot}}(\text{NH}_2)$ são muito semelhantes para os três conformémeros. Em ambos os

estados físicos (fases gasosa e condensada), os valores superiores foram determinados ao nível de teoria MP2/6-31G* e são muito próximos dos apresentados por Zeroka *et al.*,⁴⁰ utilizando uma base de funções computacionalmente mais dispendiosa ($g \rightarrow g$: 12,4 kJ.mol⁻¹; $g \rightarrow t$: 11,0 kJ.mol⁻¹; $t \rightarrow g$: 11,6 kJ.mol⁻¹).

No sentido de compreender os factores que determinam as preferências conformacionais da iPrAm, realizaram-se cálculos NBO para as geometrias optimizadas. Foram analisadas duas propriedades obtidas através dos cálculos NBO: (i) índices de ligação de Wiberg e (ii) energética das interacções entre orbitais preenchidas (doadoras) do tipo Lewis e orbitais não preenchidas (aceitadoras) do tipo não-Lewis. Enquanto a primeira propriedade nos dá indicações sobre a força das interacções entre dois átomos (atractiva ou repulsiva), a segunda avalia a importância da energética das interacções entre dois tipos de orbitais na estabilidade molecular, através da teoria da perturbação de segunda ordem (energias de estabilização de 2^a ordem).

A Tabela 2.3 apresenta os valores de índices de ligação de Wiberg e de energias de estabilização de 2^a ordem previstas para ambos os confórmeros da iPrAm (a linha superior é referente à *forma-g*), obtidos pelos diferentes níveis teóricos considerados.

Tabela 2.3: Resultados NBO (energias de estabilização de segunda ordem, em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, e índices de ligação de Wiberg) obtidos aos diferentes níveis de teoria para os dois conformeros da iPram nas fases gasosa e condensada (a linha superior refere-se à *forma- β*). A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

<i>Interação</i> ^a	mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**	
	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.
Índices de ligação de Wiberg										
$\text{N}^{(4)}\text{-C}^{(2)}$	1,002	1,000	0,992	0,991	1,000	0,999	0,900	0,988	0,997	0,996
	0,995	0,994	0,986	0,985	0,994	0,993	0,984	0,983	0,992	0,991
$\text{N}^{(4)}\text{-C}^{(1)}$	0,031	0,030	0,025	0,025	0,031	0,030	0,024	0,023	0,032	0,032
	0,015	0,014	0,012	0,012	0,014	0,014	0,012	0,012	0,015	0,015
$\text{N}^{(4)}\text{-C}^{(3)}$	0,014	0,014	0,012	0,012	0,013	0,013	0,012	0,012	0,016	0,015
	0,015	0,014	0,012	0,012	0,014	0,014	0,012	0,012	0,015	0,015
$\text{N}^{(4)}\text{-H}^{(41)}$	0,842	0,832	0,851	0,842	0,848	0,839	0,851	0,841	0,870	0,860
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$\text{N}^{(4)}\text{-H}^{(42)}$	0,842	0,833	0,850	0,841	0,848	0,838	0,850	0,839	0,868	0,859
	0,842	0,832	0,850	0,841	0,848	0,838	0,850	0,839	0,869	0,859
$\text{N}^{(4)}\text{-H}^{(43)}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,842	0,832	0,850	0,841	0,848	0,838	0,850	0,839	0,869	0,859
$\text{N}^{(4)} \cdots \text{H}^{(21)}$	0,007	0,006	0,005	0,005	0,007	0,006	0,005	0,005	0,008	0,008
	0,029	0,028	0,023	0,023	0,029	0,028	0,023	0,022	0,030	0,029
$\text{N}^{(4)} \cdots \text{H}^{(12)}$	0,016	0,016	0,011	0,011	0,016	0,016	0,011	0,011	0,016	0,016
	0,011	0,011	0,008	0,008	0,011	0,011	0,009	0,009	0,011	0,011
$\text{N}^{(4)} \cdots \text{H}^{(22)}$	0,010	0,010	0,008	0,008	0,010	0,010	0,012	0,009	0,010	0,010
	0,011	0,011	0,008	0,008	0,011	0,011	0,009	0,009	0,011	0,011

Energias de estabilização de 2^a ordem ^b

Lp(N ⁽⁺⁾) → σ* _{C(2)} H ₍₂₁₎	4,8	4,4	5,9	5,8	4,5	4,4	4,6	5,5	8,0	7,9
	34,3	32,4	45,3	44,5	31,7	31,2	43,8	43,0	35,2	34,6
Lp(N ⁽⁺⁾) → σ * _{C(2)} C ₍₁₎	35,4	34,2	45,6	45,4	32,9	32,9	42,2	42,0	35,3	35,3
	4,0	3,8	5,3	5,3	3,6	3,6	4,7	4,7	3,0	3,0
Lp(N ⁽⁺⁾) → σ * _{C(2)} C ₍₃₎	3,4	3,2	5,4	5,3	3,0	2,9	4,3	4,2	3,3	3,2
	4,0	3,8	5,3	5,3	3,6	3,6	4,7	4,7	3,0	3,0
Lp(N ⁽⁺⁾) → σ * _{C(1)} H ₍₂₃₎	3,8	3,8	4,6	4,5	3,6	3,6	4,4	4,2	3,6	3,6
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(a) Lp e σ * representam, respectivamente, o par de electrões e a orbital sigma antiligante.

(b) São apresentadas apenas a interacções superiores a 2,1 kJ.mol⁻¹.

A análise dos índices de Wiberg associada à distância das interações que envolvem o átomo de hidrogénio sugere uma clara distinção entre conforméros. Em ambos os estados físicos considerados (fases gasosa e condensada), o índice de Wiberg para a interação $N_{(4)} \cdots H_{(21)}$ no conforméro *trans* apresenta, de longe, o maior valor. É, no entanto, pouco significativo para o conforméro *gauche*. Neste conforméro, por outro lado, o índice de Wiberg relativo à interação $N_{(4)} \cdots H_{(12)}$ é o que possui valor superior, embora a sua magnitude seja significativamente inferior à associada à interação $N_{(4)} \cdots H_{(21)}$ na *forma-t*.

Estas variações estão de acordo com as variações previstas para as cargas atómicas (Tabela 2.4). Começando pela análise da carga do átomo de azoto, torna-se evidente que é relativamente semelhante em ambos os conforméros, embora significativamente menos negativa quando comparada com o NH_3 , sugerindo uma perda de densidade electrónica. Por outro lado, as cargas positivas dos átomos de carbono ligados a átomos de hidrogénio são de valor significativamente inferior ao determinado para o CH_4 ao mesmo nível de teoria. Assim, parece razoável assumir que estes átomos são os principais alvos da deslocalização de densidade electrónica do $N_{(4)}$. No caso do conforméro *trans*, a maior variação de carga é observada no átomo $H_{(21)}$, estando de acordo com o índice de Wiberg associado à interação $N_{(4)} \cdots H_{(21)}$ neste conforméro.

Tabela 2.4: Valores das cargas atômicas NBO (e^-)^a calculadas aos diferentes níveis teóricos para os dois conformêros da iPram (a linha superior é referente à *forma-g*) nas fases gasosa e condensada. A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

Átomo	mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**	
	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.
C(1)	-0,720	-0,723	-0,651	-0,654	-0,694	-0,696	-0,654	-0,657	-0,603	-0,607
	-0,709	-0,712	-0,640	-0,643	-0,682	-0,685	-0,643	-0,646	-0,591	-0,595
C(2)	-0,075	-0,077	-0,021	-0,022	-0,061	-0,063	-0,025	-0,026	0,005	0,002
	-0,069	-0,072	-0,016	-0,017	-0,055	-0,057	-0,020	-0,021	0,007	0,005
C(3)	-0,709	-0,712	-0,640	-0,643	-0,683	-0,686	-0,643	-0,646	-0,592	-0,596
	-0,709	-0,712	-0,640	-0,643	-0,682	-0,685	-0,643	-0,646	-0,591	-0,595
N(4)	-0,904	-0,932	-0,914	-0,941	-0,893	-0,920	-0,916	-0,946	-0,841	-0,869
	-0,911	-0,937	-0,920	-0,946	-0,899	-0,926	-0,923	-0,951	-0,848	-0,875
H(11)	+0,234	+0,237	+0,211	+0,214	+0,225	+0,228	+0,212	+0,215	+0,193	0,196
	+0,233	+0,238	+0,210	+0,213	+0,224	+0,227	+0,211	+0,214	+0,193	+0,196
H(12)	+0,239	+0,240	+0,215	+0,215	+0,230	+0,230	+0,218	+0,218	+0,198	0,199
	+0,239	+0,237	+0,214	+0,216	+0,230	+0,231	+0,215	+0,217	+0,198	+0,200
H(13)	+0,229	+0,231	+0,206	+0,208	+0,220	+0,222	+0,207	+0,209	+0,189	0,190
	-0,243	+0,240	+0,221	+0,216	+0,234	+0,229	+0,222	+0,217	+0,201	+0,197
H(21)	+0,240	+0,246	+0,213	+0,218	+0,230	+0,236	+0,215	+0,220	+0,181	0,187
	+0,212	+0,221	+0,186	+0,195	+0,202	+0,211	+0,188	+0,198	+0,157	+0,166
H(31)	+0,252	+0,246	+0,229	+0,222	+0,242	+0,237	+0,231	+0,225	+0,209	0,204
	+0,233	+0,237	+0,210	+0,213	+0,224	+0,227	+0,211	+0,214	+0,193	+0,196
H(32)	+0,239	+0,241	+0,213	+0,215	+0,230	+0,232	+0,215	+0,217	+0,198	0,200
	+0,240	+0,240	+0,214	+0,216	+0,230	+0,231	+0,215	+0,217	+0,198	+0,200

Pela análise das energias de estabilização de 2ª ordem, encontram-se mais evidências da ocorrência de uma deslocalização electrónica. Tal como era esperado, a principal interacção de estabilização inter-orbital envolve o par de electrões livres do átomo de azoto ($Lp(N)$) como orbital doadora. Observa-se, no entanto, uma clara distinção entre os dois conforméromos no que respeita à orbital aceitadora, uma vez que, em ambos os casos, corresponde à orbital com orientação *trans* relativamente ao $Lp(N)$. No caso da *forma-t*, a principal estabilização é conseguida através da interacção entre o par de electrões livres do átomo de azoto e a orbital sigma anti-ligante da ligação $C_{(2)}-H_{(21)}$ ($Lp(N_{(4)}) \rightarrow \sigma^* C_{(2)}H_{(21)}$), estando de acordo com o modelo proposto por diferentes autores para explicar a estabilidade da *forma-t*. Relativamente à *forma-g*, a interacção de estabilização mais importante ocorre entre $Lp(N_{(4)})$ e a orbital sigma anti-ligante da ligação $C_{(2)} - C_{(1)}$ ($Lp(N_{(4)}) \rightarrow \sigma^* C_{(2)}C_{(1)}$). A possibilidade de ocorrência desta interacção de estabilização foi previamente sugerida por Batista de Carvalho *et al.*³² para explicar a estabilidade da *forma-g*.

Os resultados apresentados mostram que, do ponto de vista energético, há uma boa concordância entre os resultados obtidos com mPW1PW/6-31G* e os obtidos por outros níveis teóricos frequentemente utilizados no estudo de sistemas orgânicos, nomeadamente B3LYP/6-31G* e MP2/6-31G*. É interessante notar que, os resultados obtidos com o protocolo mPW1PW são menos dependentes da base de funções (6-31G* ou 6-311G**) do que os resultados obtidos ao nível MP2, computacionalmente mais dispendioso, sendo particularmente evidente na diferença de energia entre conforméromos (ΔE_{T-G}). Os resultados MP2/6-31G* prevêem uma maior estabilidade do

confórmero *gauche* (cerca de 1 kJ.mol⁻¹), enquanto que, os resultados de Zeroka *et al.* ao nível MP2/6-311G** prevêm a ordem de estabilidade inversa, sendo o confórmero *trans* mais estável cerca de 0,5 kJ.mol⁻¹.

Por outro lado, a ΔE_{T-G} calculada com o formalismo mPW1PW acoplado a qualquer uma das duas bases de funções é bastante semelhante (Tabela 2.1). O grau distinto de dependência da base de funções já tinha sido observado num estudo semelhante realizado para a cDDP.³⁰

De qualquer modo, não é possível definir um confórmero da iPrAm como sendo o mais estável, sem suscitar qualquer dúvida. E isto é válido para todos os níveis teóricos considerados e em ambos os estados físicos simulados.

2.3.1.2. Análise Estrutural

A Tabela 2.5 contém os valores de alguns parâmetros estruturais calculados com os diferentes níveis teóricos considerados neste trabalho. Para facilitar comparações, foram incluídos nesta tabela os valores experimentais obtidos por difracção de electrões em fase gasosa (GED).³⁹ As últimas linhas da tabela contêm os desvios padrão (r.m.s., do inglês, *root mean square*) relativos aos valores GED, determinados para os dois confórmeros da iPrAm, e o tempo computacional (cpu) necessário para realizar um cálculo de frequências (com a determinação da intensidade de Raman) a cada nível teórico considerado.

Tabela 2.5: Seleção de parâmetros estruturais da iPr₃am, nas fases gasosa e condensada, calculados aos diferentes níveis teóricos considerados (a linha superior é referente à *forma-g*). Foram incluídos os valores experimentais presentes na literatura [24]. A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

Parâmetros estruturais	mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**	
	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.	gás	condens.
<i>Comprimentos de ligação / pm</i>										
C₍₂₎-C₍₁₎	153,1	153,0	153,2	153,8	153,8	153,8	152,9	152,9	152,9	152,9
	152,3	152,4	152,6	153,1	153,1	153,1	152,2	152,2	152,2	152,2
C₍₂₎-C₍₃₎	152,4	152,4	152,6	153,1	153,1	153,1	152,3	152,3	152,2	152,9
	152,3	152,4	152,6	153,1	153,1	153,1	152,2	152,2	152,2	152,2
C₍₂₎-N₍₄₎	146,3	146,6	145,9	147,2	147,2	147,6	147,0	147,2	146,2	146,5
	146,3	146,6	145,9	147,2	147,2	147,5	146,9	147,1	146,3	146,5
C₍₁₎-H₍₁₁₎	110,7	109,6	108,7	109,7	109,7	109,7	109,5	109,5	109,3	109,4
	109,6	109,6	108,7	108,9	108,9	109,8	109,5	109,6	109,4	109,4
C₍₁₎-H₍₁₂₎	110,6	109,6	108,6	108,7	109,7	109,8	109,5	109,6	109,4	109,4
	109,4	109,5	108,6	108,6	109,6	109,6	109,4	109,4	109,2	109,3
C₍₁₎-H₍₁₃₎	110,6	109,7	108,8	108,8	109,8	109,9	109,6	109,6	109,5	109,5
	109,4	109,5	108,5	108,6	109,6	109,7	109,3	109,4	109,3	109,4
C₍₃₎-H₍₃₁₎	109,6	109,4	108,4	108,5	109,4	109,5	109,2	109,3	109,1	109,2
	109,6	109,6	108,7	108,7	109,8	109,8	109,5	109,6	109,4	109,4
C₍₃₎-H₍₃₂₎	109,6	109,4	108,6	108,6	109,6	109,6	109,4	109,4	109,2	109,3
	109,4	109,5	108,6	108,6	109,6	109,6	109,4	109,4	109,2	109,3
C₍₃₎-H₍₃₃₎	109,7	109,7	108,8	108,8	109,9	109,9	109,6	109,7	109,5	109,6
	109,4	109,5	108,5	108,6	109,6	109,7	109,3	109,4	109,2	109,4

$C_{(2)}-H_{(2)}$	109,8	110,0	108,6	108,8	109,9	110,1	109,7	110,0	109,6	109,9	111,1
	110,6	110,6	109,3	109,4	110,7	110,8	110,4	110,6	110,4	110,5	
$N_{(4)}-H_{(4)}$	101,7	102,0	100,4	100,7	102,2	102,5	102,2	102,5	101,5	101,9	
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
$N_{(4)}-H_{(4)}$	101,8	102,2	100,2	100,6	102,0	102,4	102,0	102,4	101,4	101,8	103,1
	101,6	102,0	100,2	100,6	102,0	102,3	102,0	102,4	101,4	101,8	
$N_{(4)}-H_{(4)}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	101,6	102,0	100,2	100,6	102,0	102,3	102,0	102,4	101,4	101,8	
<i>Ângulos de ligação / graus</i>											
$C_{(0)}-C_{(2)}-N_{(4)}$	114,1	113,8	113,8	113,5	114,1	113,8	113,9	113,6	114,0	113,7	
	108,7	108,9	108,9	109,0	108,7	108,9	108,4	108,6	108,7	108,9	108,9
$C_{(3)}-C_{(2)}-N_{(4)}$	108,7	108,9	108,8	109,0	108,7	108,9	108,4	108,6	108,7	108,9	
	108,7	108,9	108,9	109,0	108,7	108,9	108,4	108,6	108,7	108,9	
$C_{(0)}-C_{(2)}-C_{(3)}$	111,4	111,2	111,5	111,3	111,5	111,4	111,4	111,2	111,5	111,3	114,4
	111,3	111,3	111,4	111,4	111,5	111,5	111,4	111,3	111,4	111,4	
$C_{(2)}-C_{(0)}-H_{(1)}$	111,1	111,0	111,0	110,9	111,0	110,9	110,9	110,8	111,0	110,9	
	111,2	111,1	111,1	111,0	111,1	111,1	111,0	111,0	111,1	111,0	
$C_{(2)}-C_{(0)}-H_{(1)}$	111,8	111,7	111,5	111,4	111,7	111,6	111,6	111,5	111,8	111,7	
	111,0	111,0	111,0	111,0	111,0	110,9	110,9	110,9	111,1	111,1	
$C_{(2)}-C_{(0)}-H_{(1)}$	110,6	110,5	110,8	110,7	110,6	110,6	110,1	110,0	110,5	110,4	111,1
	111,0	110,2	110,3	110,4	110,2	110,4	109,6	109,7	110,0	110,1	
$C_{(2)}-C_{(3)}-H_{(3)}$	110,4	110,6	110,4	110,6	110,4	110,7	110,2	110,4	110,3	110,5	
	111,2	111,1	111,1	111,0	111,1	111,1	111,0	111,0	111,1	111,0	

C₍₂₎-C₍₃₎-H₍₃₂₎	111,3	111,2	111,2	111,1	111,2	111,1	111,2	111,1	111,4	111,3
	111,0	111,0	111,0	111,0	110,9	110,9	110,9	110,9	111,1	111,1
	110,6	110,6	110,7	110,7	110,6	110,6	110,2	110,1	110,5	110,4
	110,0	110,2	110,3	110,4	110,2	110,4	109,6	109,7	110,0	110,1
N₍₄₎-C₍₂₎-H₍₂₎	106,2	106,4	106,3	106,5	106,1	106,3	106,2	106,4	106,3	106,5
	112,5	112,2	111,8	111,5	112,4	112,1	112,5	112,2	112,3	112,0
C₍₂₎-N₍₄₎-H₍₄₎	109,0	108,5	110,4	109,8	109,0	108,5	108,5	108,1	109,3	108,9
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C₍₂₎-N₍₄₎-H₍₄₂₎	109,6	109,0	110,7	110,0	109,5	108,9	109,4	108,7	110,0	109,4
	109,7	109,0	110,7	110,0	109,6	108,9	109,4	108,8	110,0	109,4
C₍₂₎-N₍₄₎-H₍₄₃₎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	109,7	109,0	110,7	110,0	109,6	108,9	109,4	108,8	110,0	109,4
H-N-H	106,0	105,1	106,7	106,1	105,6	104,9	105,7	105,0	106,1	105,5
	106,1	105,3	106,8	106,0	105,9	105,2	105,9	105,2	106,4	105,7
	1,1	—	1,2	—	1,1	—	1,1	—	1,2	—
r.m.s.^(a)	0,9	—	1,0	—	0,9	—	1,0	—	0,9	—
cpu^(b)	15:32	20:20	00:33	03:22	15:55	20:35	22:12	34:19:00	39:52:00	43:10:00

(a) desvios padrão (r.m.s.) relativos aos valores experimentais obtidos por difracção de electrões na fase gasosa (GED).

(b) tempo computacional (cpu), em minutos: necessário para a realização de um cálculo de frequências vibracionais (com a determinação de intensidade de Raman) para a *forma-t*.

Comparando os valores de r.m.s. determinados, podem-se enumerar quatro conclusões importantes. Primeira, e mais relevante, os cálculos DFT permitem obter maior concordância entre resultados teóricos e experimentais, do que os protocolos HF ou MP2 (computacionalmente mais robusto). Segunda, consegue-se uma melhor correspondência entre valores teóricos e experimentais relativos à *forma-t*, sendo particularmente evidente nos protocolos DFT (B3LYP ou mPW1PW). Terceira, o r.m.s. obtido para o nível mPW1PW/6-31G* é da mesma magnitude do obtido para o nível B3LYP/6-31G*. E, finalmente, o custo computacional, medido com base no cpu, num cálculo mPW1PW/6-31G* é apenas superior ao requerido para o nível de teoria HF/6-31G*. Relativamente ao cálculo B3LYP/6-31G*, o cpu requerido é ligeiramente inferior.

Neste momento, é pertinente avaliar a capacidade dos diferentes níveis teóricos na previsão de cada parâmetro estrutural da iPrAm na fase gasosa. Começando pela análise dos comprimentos da ligação, é interessante verificar que a generalidade dos desvios obtidos para o nível mPW1PW/6-31G* são da mesma magnitude dos obtidos com os formalismos B3LYP e MP2.

A todos os níveis teóricos e para ambos os conformémeros da iPrAm, os maiores desvios observam-se para as distâncias N-H, que são significativamente subestimadas. No caso da *forma-g*, o comprimento da ligação C₍₂₎-H₍₂₁₎ é também consideravelmente subestimado.

No que respeita a ângulos de ligação, verifica-se que, tal como para os comprimentos de ligação, os desvios mais significativos são observados na *forma-g*. Os casos mais evidentes são os ângulos C₍₁₎-C₍₂₎-N₍₄₎ e N₍₄₎-C₍₂₎-H₍₂₎. De facto, em todos os níveis testados, estes dois parâmetros estruturais são consideravelmente sobre e subestimados, respectivamente, no conformémero

gauche. Contrariamente, na *forma-t*, estes ângulos de ligação, bem como os restantes, são bem reproduzidos.

Finalmente, a simulação da fase condensada *via* aumento da constante dieléctrica do meio, não prevê variações significativas na generalidade dos parâmetros estruturais. As únicas excepções são os ângulos H-N-H e C₍₂₎-N₍₄₎-H que aumentam e diminuem, respectivamente, relativamente à fase gasosa.

De um modo geral, os resultados aqui apresentados mostram claramente que os cálculos a um nível de teoria mPW1PW/6-31G* são ferramentas poderosas na previsão dos parâmetros estruturais da iPrAm. Pela análise da Tabela 2.5 verifica-se que a exactidão deste nível de teoria, medida com base no r.m.s., é do mesmo nível da obtida com o funcional B3LYP e ligeiramente superior à obtida com o protocolo computacionalmente mais dispendioso MP2. O aumento da base de funções com o formalismo mPW1PW claramente piora a reprodução dos resultados experimentais. Adicionalmente, o nível de teoria mPW1PW/6-31G* possui outra vantagem relativamente aos níveis B3LYP/6-31G* e MP2/6-31G*, particularmente importante para este trabalho, a redução do tempo computacional requerido.

2.3.1.3. Análise Vibracional

Para finalizar a avaliação da eficiência do nível de teoria mPW1PW/6-31G*, é necessário verificar a sua aplicabilidade na previsão dos espectros vibracionais de sistemas moleculares. Assim, nesta secção, os diferentes níveis teóricos são avaliados na sua capacidade de reproduzir o espectro

vibracional da iPrAm na fase líquida, através da simulação da fase condensada e cálculo de frequências com o protocolo SCRF. Esta aproximação tem, no entanto, algumas limitações, nomeadamente o facto de não ter em conta os efeitos das interações intermoleculares, tais como as pontes de hidrogénio N-H...N.

A Figura 2.2 apresenta os espectros (a) FTIR e (b) Raman, registados à temperatura ambiente, da iPrAm na fase líquida, nas regiões espectrais 100 – 1800 cm^{-1} e 2600 – 3600 cm^{-1} . Para além de alguns desvios nos valores das frequências, apenas uma banda observada num trabalho anterior a 796 cm^{-1} [35] não foi detectada nos presentes espectros.

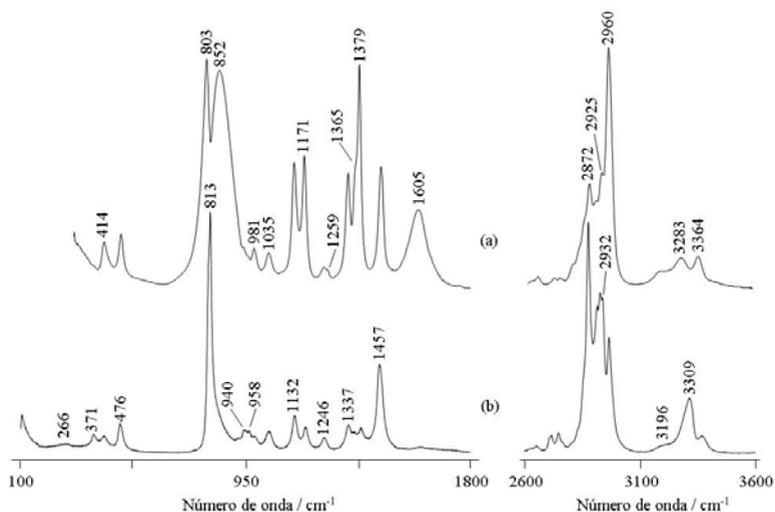


Figura 2.2 – Espectros parciais (a) FTIR e (b) Raman, registados à temperatura ambiente, nas regiões espectrais 100 – 1800 cm^{-1} e 2600 – 3600 cm^{-1} , obtidos para a iPrAm na fase condensada.

No sentido de comparar a eficácia dos diferentes níveis de teoria foi calculado, para cada um deles, o r.m.s. total calculado através da equação

$$r.m.s. = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta_i}{n}$$

onde n representa o número de frequências calculadas atribuídas, e Δ_i o desvio de cada número de onda calculado (; após escalamento) relativamente ao valor experimental (ν_i) correspondente, dado por

$$\Delta_i = \frac{\sqrt{(\nu_i - \omega_i)^2}}{\nu_i}$$

A Tabela 2.6 apresenta uma comparação entre os números de onda escalados, previstos para os dois conformeros da iPram, a cada nível teórico considerado. A tabela inclui as atribuições correspondentes, obtidas com base nos deslocamentos atômicos visualizados através do software de modelação molecular GaussView.³⁵ Como se pode verificar, a ordem relativa dos modos de vibração prevista é a mesma nas cinco aproximações teóricas consideradas.

Tabela 2.6. Comparação entre as frequências vibracionais da iPrAm (para ambos os conformeros na fase condensada) calculadas aos diferentes níveis teóricos considerados. Os valores correspondentes dos desvios padrão (r.m.s.)^a encontram-se na última linha da tabela.

mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**		Atribuição ^b
forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	
3353	3342	3347	3339	3335	3324	3321	3314	3374	3365	ν_{as} NH ₂
3272	3260	3276	3267	3259	3246	3233	3223	3303	3291	ν_s NH ₂
2995	3001	2926	2929	2995	3001	3015	3020	2990	2997	ν_{as} CH ₃
2991	2980	2920	2912	2991	2980	3012	2999	2985	2976	ν_{as} CH ₃
2981	2977	2912	2908	2980	2976	3001	2998	2977	2974	ν_{as} CH ₃
2979	2970	2909	2902	2978	2969	2999	2993	2976	2966	ν_{as} CH ₃
2910	2907	2860	2856	2919	2917	2919	2917	2907	2904	ν_s CH ₃
2906	2896	2854	2848	2915	2906	2916	2908	2903	2894	ν_s CH ₃
2791	2869	2778	2840	2791	2873	2813	2884	2787	2859	ν C ₍₂₎ -H
1602	1598	1628	1620	1611	1607	1602	1596	1572	1569	δ NH ₂
1458	1454	1475	1473	1473	1469	1478	1475	1437	1433	δ_{as} CH ₃
1444	1449	1464	1467	1459	1463	1465	1469	1422	1427	δ_{as} CH ₃
1439	1437	1460	1458	1454	1453	1460	1460	1419	1416	δ_{as} CH ₃
1436	1434	1456	1454	1453	1450	1459	1456	1416	1412	δ_{as} CH ₃
1369	1370	1404	1404	1382	1382	1387	1387	1355	1354	δ_s CH ₃

1367	1356	1401	1391	1377	1369	1385	1374	1346	1338	δ_s CH ₃
1335	1308	1364	1337	1352	1321	1355	1328	1319	1297	β C ₍₂₎ -H
1323	1342	1356	1372	1334	1356	1341	1357	1311	1327	γ C ₍₂₎ -H
1220	1228	1230	1244	1229	1235	1226	1242	1212	1220	τ NH ₂
1161	1155	1173	1165	1166	1155	1178	1169	1153	1148	ρ CH ₃
1123	1011	1142	1013	1126	1013	1134	1021	1114	1116	ρ CH ₃
1006	1124	1005	1132	1005	1128	1021	1143	1003	1006	ν_{as} C ₍₂₎ -C
969	940	965	948	969	939	983	954	961	938	ν C ₍₂₎ -N
926	921	931	920	931	923	940	938	921	912	ρ CH ₃
892	887	906	900	903	897	904	901	888	883	ρ CH ₃
861	893	883	909	864	900	881	912	842	873	ρ NH ₂
797	790	783	778	790	782	802	797	796	790	ν_s C ₍₂₎ -C
467	457	461	444	476	464	493	484	452	442	γ C ₍₂₎ -NH ₂
398	406	391	400	404	411	423	430	387	393	β C ₍₂₎ -NH ₂
356	357	354	357	362	364	383	386	344	346	δ CCC
300	279	290	270	303	281	312	296	279	260	τ NH ₂
267	265	262	262	270	266	290	292	255	255	τ CH ₃
222	231	217	225	225	234	238	251	214	224	τ CH ₃
1,5	1,7	2,1	2,2	1,5	1,6	1,9	2,0	2,2	2,8	

^a desvio padrão (r.m.s.), em porcentagem.

^b ν = elongação, δ = deformação, ρ = oscilação do binário, ω = oscilação transversal, ω = oscilação longitudinal, β = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano e τ = torção.

De um modo geral, o aumento da base de funções (6-31G* \rightarrow 6-311G**) com o formalismo mPW1PW conduz a uma previsão de números de onda com valores ligeiramente mais baixos. As únicas exceções são os números de onda correspondentes aos modos de elongação do NH₂, que são consideravelmente superiores. Por outro lado, é interessante verificar que a totalidade dos níveis teóricos conduz a valores mais baixos dos números de onda relativos aos modos de elongação do NH₂ para o conformero *trans* relativamente ao conformero *gauche*.

No entanto, a observação mais relevante para o objectivo deste trabalho é o facto de, para ambos os conformeros da iPrAm, o desvio total obtido com o nível de teoria mPW1PW/6-31G* confirmar a sua aplicabilidade ao estudo deste tipo de sistemas.

De facto, o valor geral do r.m.s. é da mesma magnitude do obtido com a aproximação mais comumente usada B3LYP/6-31G* e, curiosamente, é significativamente mais baixo do que o obtido com o formalismo MP2. O aumento de base (mPW1PW* \rightarrow mPW1PW**) piora claramente a correspondência entre resultados teóricos e experimentais. Este facto é provavelmente indicativo de um esquema de escalamento de números de onda inadequado, uma vez que para os resultados mPW1PW** foi usado um único factor de escala para todos os valores de frequências calculados.

Uma vez estabelecida a aproximação mPW1PW/6-31G* como sendo adequada para reproduzir o espectro vibracional, efectuou-se a revisão completa das atribuições descritas na literatura para a iPrAm na fase líquida. As atribuições propostas na Tabela 2.7 baseiam-se nas intensidades e ordem relativa dos modos vibracionais previstos pelos cálculos mPW1PW/6-31G*. Esta tabela contém ainda as atribuições efectuadas por Durig *et al.*,³⁵ para facilitar a comparação entre os resultados.

Tabela 2.7: Frequências vibracionais da iPrAm calculadas ao nível mPW1PW/6-31G* e frequências experimentais observadas (Raman e/ou FTIR) da fase condensada. As atribuições foram efectuadas com base nos deslocamentos atômicos calculados. A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

Espectro vibracional experimental									
mPW1PW/6-31G* ^a			Durig (1979) ^b			Este trabalho			Atribuição ^c
forma-t	forma-g		forma-t	forma-g		forma-t	forma-g		
3353	3342		3365			3364	3309 ^d		ν_{as} NH ₂
3272	3260		3311			3283 ^e	3196		ν_s NH ₂
2995	3001								ν_{as} CH ₃
2991	2980			2961			2960		ν_{as} CH ₃
2981	2977								ν_{as} CH ₃
2979	2970			2932			2932 ^d		ν_{as} CH ₃
2910	2907		2871				2925		ν_s CH ₃
2906	2896						2908		ν_s CH ₃
2791	2869		2932	2920		2854	2872		ν C ₍₂₎ -H

1602	1598	1605	1605		δ NH ₂
1458	1454	}	1457	}	δ_{as} CH ₃
1444	1449		1455		δ_{as} CH ₃
1439	1437		1379	}	δ_{as} CH ₃
1436	1434		1365		δ_{as} CH ₃
1369	1370			}	δ_s CH ₃
1367	1356				δ_s CH ₃
1335	1308			}	β C _(<i>o</i>) -H
1323	1342		1337		γ C _(<i>o</i>) -H
1220	1228		1246		<i>t</i> NH ₂
1161	1155		1171		ρ CH ₃
1123	1011		1132	1035	ρ CH ₃
1006	1124		1035	1132	ν_{as} C _(<i>o</i>) -C
969	940		981	958	ν C _(<i>o</i>) -N
926	921		940		ρ CH ₃
892	887		918		ρ CH ₃
861	893		852 ^e		ω NH ₂
797	790		813 ^d	803 ^e	ν_s C _(<i>o</i>) -C

467	457	374	476	γ C _{eq} -NH ₂
398	406	474	414	β C _{eq} -NH ₂
356	357		371 ^d	δ CCC
300	279	267 ^g	221 ^g	τ NH ₂
267	265	258 ^g	266 ^d	τ CH ₃
222	231	236 ^g		τ CH ₃

^a Este trabalho; valores de frequências escalados de acordo com o descrito na secção Experimental.

^b da Ref. [19].

^c ν = elongação, δ = deformação, ρ = oscilação do binário, ρ = oscilação transversal, ω = oscilação longitudinal, β = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano e τ = torção.

^d Apenas observado no espectro de Raman.

^e Apenas observado no espectro de FTIR. ^f Não observado no espectro registado neste trabalho.

^g Observado no espectro de infravermelho da fase gasosa. [19]

De modo a validar a atribuição alternativa aqui proposta, foram realizados cálculos adicionais de frequências para a iPram com os hidrogénios do grupo amina substituídos por deutérios (iPram-ND₂). A Tabela 2.8 apresenta uma correlação entre os resultados teóricos obtidos com mPW1PW/6-31G* e os valores experimentais, encontrados na literatura, para a iPram-ND₂, bem como os desvios isotópicos (previstos e observados). Os valores correspondentes (números de onda e desvios isotópicos) calculados para os restantes níveis teóricos considerados encontram-se nas Tabelas 2.9 e 2.10.

Tabela 2.8 - Correlação entre os resultados teóricos calculados ao nível mPW1PW/6-31G* para a iPrAm-ND2 e os valores experimentais correspondentes (Raman e/ou FTIR). Os desvios isotópicos obtidos teoricamente foram também comparados com os observados experimentalmente, sendo as atribuições efectuadas com base nos deslocamentos atômicos. A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

forma-t	Desvios isotópicos / cm ⁻¹						Atribuição ^d	
	Calc. ^a		Exp. ^b		Exp. ^{b,c}			
	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t		
2471	2462	2634	2510	-929	-926	-730	-799	$\nu_{as} \text{NH}_2$
2368	2359	2434	2390	-952	-949	-849	-806	$\nu_s \text{NH}_2$
2995	3001			0	0	0	0	$\nu_{as} \text{CH}_3$
2990	2979		2960	-1	-1	0	0	$\nu_{as} \text{CH}_3$
2980	2976			-1	-1	0	0	$\nu_{as} \text{CH}_3$
2979	2970		2932	0	0	0	0	$\nu_{as} \text{CH}_3$
2910	2907		2920	0	0	0.5	-2	$\nu_s \text{CH}_3$
2906	2896		2906	0	0	-5	-2	$\nu_s \text{CH}_3$
2791	2869	2840	2867	0	0	-14	-5	$\nu \text{C}_{(2)}\text{-H}$
1204	1195	1211		-419	-424	-394	-394	δNH_2

1458	1454		0	-5	+1	δ_{as} CH ₃
1445	1447	1458	+1	-5	+1	δ_{as} CH ₃
1437	1438	1452	-2	+3	+3	δ_{as} CH ₃
1435	1433	1382	-1	+3	+3	δ_{as} CH ₃
1367	1365		-2	-5		δ_s CH ₃
1356	1353		-11	-4		δ_s CH ₃
1324	1307		-11	+1	+1	β C _{(ρ)-H}
1318	1322	1338	-6	+1	+1	γ C _{(ρ)-H}
821	828	850	-420	-396	-409	ν NH ₂
1156	1160	1167	-5	-4	+8	ρ CH ₃
1142	1128	1179	+20	+18	+115	ρ CH ₃
1095	1106	1150	+94	-92	-5	ν_{as} C _{(ρ)-C}
938	937	1127	-33	-26	-3	ν C _{(ρ)-N}
926	911	955	0	-2	-2	ρ CH ₃
894	887	920	+2	+2	+2	ρ CH ₃
686	726	685	-184	-167	-167	ω NH ₂
788	772	792	-9	-9	-11	ν_s C _{(ρ)-C}

453	432	446	-14	-25	-25	-30	γ C _{2j} -NH ₂
371	379	388	-27	-27	-26	-26	β C _{2j} -NH ₂
353	351	370	-3	-6	-1	-1	δ CCC
198	200	171	-104	-80			τ NH ₂
266	264	260	-1	-1	-6	-6	τ CH ₃
245	235		+23	+4			τ CH ₃

^a Este trabalho; números de onda escalados para o nível mPW1PW/6-31G* (ver seção Experimental).

^b Frequências vibracionais obtidas experimentalmente para a iPram-ND2 [19].

^c Desvios isotópicos calculados através da diferença entre as frequências vibracionais da iPram-ND2 registradas por Durig et al. [19] e as aqui apresentadas na Tabela 2.7 para a iPram-NH2.

^d ν = elongação, δ = deformação, t = oscilação do binário, ρ = oscilação transversal, ω = oscilação longitudinal, β = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano e τ = torção.

Tabela 2.9: Comparação entre as frequências vibracionais calculadas (e escaladas de acordo com o descrito na seção Experimental) nos diferentes níveis teóricos, para os dois conformeros da iPram-ND₂ na fase condensada. Os valores correspondentes dos desvios padrão (r.m.s.) a encontram-se na última linha da tabela.

mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**		Atribuição b
forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	
2471	2462	2467	2462	2457	2448	2448	2442	2487	2479	vas NH2
2368	2359	2372	2365	2358	2348	2339	2333	2389	2381	vs NH2
2995	3001	2926	2929	2995	3001	3015	3019	2990	2997	vas CH3
2990	2979	2919	2912	2990	2980	3011	2999	2985	2975	vas CH3
2980	2976	2912	2908	2980	2975	3000	2998	2977	2974	vas CH3
2979	2970	2909	2902	2978	2969	2999	2993	2975	2966	vas CH3
2910	2907	2860	2856	2919	2916	2918	2917	2907	2904	vs CH3
2906	2896	2854	2848	2915	2905	2915	2908	2903	2894	vs CH3
2791	2869	2777	2840	2791	2873	2812	2884	2787	2859	v C(2)-H
1204	1195	1223	1211	1205	1197	1202	1196	1187	1180	δ NH2
1458	1454	1475	1472	1474	1469	1478	1475	1437	1433	δ as CH3
1445	1447	1465	1465	1460	1462	1466	1468	1424	1425	δ as CH3
1437	1438	1458	1458	1453	1453	1460	1460	1416	1417	δ as CH3
1435	1433	1456	1454	1452	1450	1457	1456	1414	1412	δ as CH3
1367	1365	1401	1400	1382	1380	1385	1384	1346	1344	δ s CH3
1356	1353	1395	1390	1368	1366	1376	1371	1340	1332	δ s CH3

1324	1307	1354	1353	1339	1320	1345	1328	1313	1296	β C(2)-H
1318	1322	1351	1337	1329	1333	1335	1335	1306	1315	γ C(2)-H
821	828	825	834	824	832	826	835	817	826	ν NH2
1156	1160	1169	1177	1161	1168	1174	1178	1148	1153	ρ CH3
1142	1128	1145	1139	1143	1131	1155	1139	1138	1120	ρ CH3
1095	1106	1114	1112	1102	1106	1107	1122	1083	1097	vas C(2)-C
938	937	939	940	932	931	951	949	934	932	ν C(2)-N
926	911	931	917	931	914	942	926	922	906	ρ CH3
894	887	909	902	906	897	906	902	890	884	ρ CH3
686	726	690	730	692	733	701	746	669	707	ω NH2
788	772	784	760	782	765	796	776	786	771	vs C(2)-C
453	432	448	429	462	439	479	458	438	417	γ C(2)-NH2
371	379	365	373	378	385	395	403	361	377	β C(2)-NH2
353	351	352	351	360	357	380	379	342	340	δ CCC
198	200	192	194	201	202	207	212	188	188	τ NH2
266	264	261	260	269	266	288	293	255	254	τ CH3
245	235	238	229	247	237	263	257	233	227	τ CH3
1,9	2,6	2	2,4	2	2,5	2,4	3,1	2,4	2,6	

^a Desvio padrão (r.m.s.), em percentagem.

^b ν = alongação, δ = deformação, ν = oscilação do binário, ρ = oscilação transversal, ω = oscilação longitudinal, β = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano e τ = torção.

Tabela 2.10: Comparação entre os desvios isotópicos observados e os desvios previstos a todos os níveis de teoria considerados neste estudo.
A numeração dos átomos está de acordo com a Figura 2.1.

mPW1PW*		HF		B3LYP		MP2		mPW1PW**		Exp. A		
forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	forma-t	forma-g	Atrib. b
-929	-926	-983	-980	-913	-911	-925	-923	-927	-926	-730	-799	ν_{as} NH ₂
-952	-949	-1010	-1007	-937	-934	-946	-943	-955	-952	-849	-806	ν_s NH ₂
0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	ν_{as} CH ₃
-1	-1	-1	0	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	ν_{as} CH ₃
-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	ν_{as} CH ₃
0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	ν_{as} CH ₃
0	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-5	-2	ν_s CH ₃
0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-5	-2	ν_s CH ₃
0	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	-14	-5	ν C(2)-H
-419	-424	-452	-457	-422	-427	-424	-424	-402	-407	-394	-394	δ NH ₂
0	0	0	-1	1	0	1	0	0	0	-5	1	δ_{as} CH ₃
1	-2	1	-2	1	-1	1	-1	2	-2	-5	1	δ_{as} CH ₃
-2	1	-3	1	-1	0	0	0	-3	1	3	3	δ_{as} CH ₃
-1	-1	0	0	-1	0	-2	0	-2	0	3	3	δ_{as} CH ₃
-2	-5	-3	-4	0	-2	-2	-3	-9	-10	—	—	δ_s CH ₃
-11	-4	-7	-2	-9	-3	-10	-3	-7	-6	—	—	δ_s CH ₃

-11	-1	-12	18	-13	-1	-10	0	-7	-1	1	1	β C ₍₂₎ -H
-6	-21	-6	-40	-6	-24	-6	-23	-5	-13	1	1	γ C ₍₂₎ -H
-420	-421	-453	-458	-421	-419	-424	-432	-413	-412	-396	-409	ν NH ₂
-5	5	-4	14	-5	13	-4	10	-5	5	-4	8	ρ CH ₃
20	124	3	140	18	123	22	125	25	5	18	115	ρ CH ₃
94	-19	121	-22	101	-22	92	-23	84	96	92	-5	ν_{as} C ₍₂₎ -C
-33	-4	-29	-9	-38	-8	-34	-5	-28	-6	-26	-3	ν C ₍₂₎ -N
0	-11	0	-4	-1	-9	2	-13	1	-6	-2	-2	ρ CH ₃
2	0	3	3	3	0	2	1	2	1	2	2	ρ CH ₃
-184	-176	-215	-200	-179	-173	-191	-176	-181	-173	-167	-167	ω NH ₂
-9	-19	1	-20	-8	-18	-7	-22	-11	-20	-9	-11	ν_{s} C ₍₂₎ -C
-14	-25	-15	-17	-14	-25	-14	-25	-14	-26	-25	-30	γ C ₍₂₎ -NH ₂
-27	-27	-28	-29	-26	-26	-27	-27	-27	-17	-26	-26	β C ₍₂₎ -NH ₂
-3	-6	-3	-7	-2	-7	-3	-7	-3	-7	-1	-1	δ CCC
-104	-80	-108	-84	-102	-79	-104	-83	-96	-75	—	—	τ NH ₂
-1	-1	-1	-2	-1	0	-2	1	-1	-1	-6	-6	τ CH ₃
23	4	23	5	22	3	24	5	19	3	—	—	τ CH ₃

^a Usando as frequências vibracionais experimentais da Ref. [19] para a iPrAm-ND2 e as apresentadas na Tabela 2.7 deste texto para a iPrAm-NH2.

^b ν = alongação, δ = deformação, ν = oscilação do binário, ρ = oscilação transversal, ω = oscilação longitudinal, β = deformação angular no plano, γ = deformação angular fora do plano e τ = torção

A primeira observação a efectuar é a de que, tal como previsto, os modos que sofrem alterações mais significativas, após substituição do hidrogénio por deutério, são os relativos ao grupo NH_2 , sendo todos eles deslocados para números de onda mais baixos. Tendo em conta as atribuições aqui propostas (Tabelas 2.7 e 2.9), a magnitude dos deslocamentos varia na ordem $\nu_s \text{NH}_2 > \nu_{as} \text{NH}_2 > t \text{NH}_2 \approx \delta \text{NH}_2 > \omega \text{NH}_2$ (Tabela 2.10). Embora os cálculos tenham tendência para sobrestimar a magnitude dos desvios, esta é bem reproduzida por todos os níveis teóricos (Tabelas 2.8 e 2.10). De um modo geral, estes resultados apoiam as atribuições alternativas aqui propostas.

Uma das alterações mais importantes propostas diz respeito ao modo $\text{C}_{(2)}\text{-H}$. Os presentes cálculos (a todos os níveis de teoria) prevêem que a banda que caracteriza este modo seja a mais intensa da respectiva região de frequências. Para além disso, este modo vibracional é previsto como sendo o de número de onda mais baixo de todos os C-H modos independentemente do confórmero. Assim, tendo em conta estes resultados, é mais razoável atribuir este modo à banda que se observa a 2872 cm^{-1} .

De acordo com os cálculos, o modo $\nu \text{C}_{(2)}\text{-H}$ é previsto ocorrer a número de onda superior na *forma-g* do que na *forma-t*. Observando a zona de frequências mais baixas da banda a 2872 cm^{-1} verifica-se a existência de um ombro a 2854 cm^{-1} . Tendo em conta as previsões teóricas, foi atribuída a banda intensa localizada a 2872 cm^{-1} ao modo $\nu \text{C-H}$ na *forma-g* e o ombro ao mesmo modo vibracional da *forma-t*. A diferença de intensidade deve-se provavelmente à população relativa de ambos os confórmeros, fortemente

dependente do factor de degenerescência (1 e 2 para as *formas-t* e *-g*, respectivamente).

A atribuição efectuada por Durig *et al.*³⁵ faz corresponder as bandas a 1385, 1338 e 1360 cm^{-1} aos dois modos $\delta_s \text{CH}_3$ e ao modo $t \text{NH}_2$, respectivamente, enquanto que as bandas a 1253 e 1245 cm^{-1} foram atribuídas aos modos $\beta \text{C}_{(2)}\text{-H}$ e $\gamma \text{C}_{(2)}\text{-H}$. Contrariamente, seguindo a linha de atribuições propostas neste trabalho, é mais coerente atribuir a banda intensa a 1379 cm^{-1} (observada no espectro de FTIR) ao modo $\delta_{as} \text{CH}_3$ e a banda menos intensa a 1365 cm^{-1} (um ombro no espectro de FTIR) aos dois modos $\delta_s \text{CH}_3$. Por outro lado, a banda a 1337 cm^{-1} deve ser atribuída aos dois modos de deformação angular $\text{C}_{(2)}\text{-H}$ ($\beta \text{C}_{(2)}\text{-H}$ e $\gamma \text{C}_{(2)}\text{-H}$).

Finalmente, o espectro de FTIR apresenta um par de bandas bem definidas a 1259 e 1246 cm^{-1} , das quais a de valor superior é atribuída ao modo $t \text{NH}_2$ da *forma-g*, e a de valor inferior ao mesmo modo na *forma-t*.

Outro ponto de desacordo prende-se com a atribuição das bandas situadas na região espectral 1180 – 1030 cm^{-1} . Durig *et al.*³⁵ atribuem a banda a 1171 cm^{-1} ao modo de elongação anti-simétrica $\text{C}_{(2)}\text{-C}$ ($\nu_{as} \text{C}_{(2)}\text{-C}$) e as bandas a 1132 e 1035 cm^{-1} aos dois modos de oscilação transversal CH_3 (ρCH_3). No entanto, tendo em conta a ordem relativa prevista nos cálculos aqui apresentados (em todos os níveis teóricos considerados), os dois modos ρCH_3 deverão ocorrer a frequência superior à do modo $\nu_{as} \text{C}_{(2)}\text{-C}$, sendo, portanto, atribuídos às bandas a 1171 e 1132 cm^{-1} .

No que respeita à atribuição da região espectral 1000-800 cm^{-1} , foram encontradas algumas discrepâncias, nomeadamente a inversão da ordem relativa de frequências dos modos $\nu \text{C}_{(2)}\text{-N}$ e $\nu_s \text{C}_{(2)}\text{-C}$ e dos dois modos adicionais ρCH_3 . Além disso, Durig *et al.*³⁵ atribuem o modo de oscilação

longitudinal da amina (ω NH₂) a uma banda a 796 cm⁻¹ que, apesar de inúmeras tentativas, não foi observada em nenhum dos espectros (Raman e FTIR) registados no âmbito deste trabalho (Figura 2.2). No entanto, o espectro de FTIR apresenta uma banda centrada a 852 cm⁻¹ com o perfil característico de uma banda associada ao modo ω NH₂, isto é, uma banda intensa e larga no espectro de absorção na região do infravermelho, e de intensidade média/baixa no espectro de difusão de Raman.

Finalmente, as bandas que se observam a 476, 414 e 371 cm⁻¹ foram anteriormente atribuídas aos modos β C₍₂₎-NH₂, δ CCC e γ C₍₂₎-NH₂, respectivamente. De acordo com os cálculos aqui apresentados, o ordenamento vibracional mais correcto é γ C₍₂₎-NH₂ > β C₍₂₎-NH₂ > δ CCC.

2.3.1.4. Conclusão

A análise conformacional efectuada ao nível mPW1PW/6-31G* apresentada neste trabalho, prevê a existência de dois conformémeros distintos para a molécula de iPram (*formas-t* e *-g*) com uma estabilidade relativa semelhante. Os cálculos NBO permitiram a obtenção de informações importantes no que respeita às propriedades electrónicas das duas conformações que explicam as estabilidades correspondentes. Sob este aspecto, podemos afirmar que a estabilidade da *forma-t* é conseguida principalmente devido a uma interacção inter-orbital que envolve o Lp(N) e a orbital σ^* C₍₂₎H₍₂₁₎. Por outro lado, a estabilidade da *forma-g* é garantida pela interacção Lp(N) \rightarrow σ^* C₍₂₎C₍₁₎. Ou seja, a estabilidade de ambos os conformémeros é justificada pela existência de uma interacção inter-orbital

envolvendo $Lp(N)$ e uma orbital sigma anti-ligante *trans* a este par de electrões.

De um modo geral, da comparação entre os parâmetros estruturais e frequências vibracionais previstos por mPW1PW/6-31G* e os valores experimentais que constam na literatura, resulta a validação do presente método teórico no estudo da estrutura molecular da iPram.

Finalmente, e assumindo a validade deste método teórico, efectuou-se uma revisão completa das atribuições vibracionais encontradas na literatura. Propõem-se alterações significativas, que conduzem a uma concordância consideravelmente maior entre resultados teóricos e experimentais. Alterações estas que foram posteriormente confirmadas através da análise dos desvios isotópicos que se observam experimental e teoricamente nas frequências vibracionais da iPram.

2.3.2. Pirazole

2.3.2.1. Análise Energética e Estrutural

A estrutura molecular de cristal do pirazole foi inicialmente determinada por Ehrlich ⁶⁴ em 1960 utilizando a técnica de difracção de raios-X, e, posteriormente, reanalisada, experimental e teoricamente, por diversos autores. ⁶⁵⁻⁷⁴ Os estudos teóricos foram realizados a diferentes níveis de teoria, usando diferentes bases de funções (difusas, de polarização ou de “splitting” diferente) combinadas com diferentes protocolos teóricos (incluindo HF, Møller-Plesset, Coupled Clusters e os DFT’s B3LYP e B3P86). ^{67-69,75,80} No entanto, nenhum destes estudos apresenta resultados no nível de teoria mPW1PW/6-31G*.

A Tabela 2.11 apresenta os valores para uma selecção de parâmetros estruturais do Py (Figura 2.3) calculados no nível de teoria acima referido. Para facilitar comparações, foram incluídos na tabela alguns dos valores experimentais presentes na literatura,^{65,66,73} bem como resultados previstos com a mesma base de funções (6-31G*) acoplada a diferentes protocolos teóricos (HF, MP2, CCSD, CCSD e B3LYP) e resultados obtidos com o protocolo mPW1PW acoplado à base aumentada 6-311G**. Na Tabela 2.12 encontram-se listados os valores correspondentes, obtidos com outras bases de funções.

Tabela 2.11:

Parâmetro	Cálculos Teóricos										Experimental	
	mPW1PW ^(b)	HF ^(c)	B3LYP ^(c)	MP2 ^(c)	CCSD ^(c)	CCSD(T) ^(c)	mPW1PW* ^(b)	ND ^(d)	Ratios-X ^(a)		MW ^(e)	
									RT	LT		
N ₍₁₎ -N ₍₂₎	133,9	133	135	134,8	135,2	135,8	133,6	136,5	134,4	135,2	134,9	
N ₍₂₎ -C ₍₃₎	132,8	130,3	133,3	134,8	133,3	134,1	132,4	135	132,3	132,8	133,1	
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	140,9	141,3	141,4	140,6	141,5	141,7	140,8	140,7	136,9	138,9	141,6	
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	137,8	136,4	138,1	138,5	137,9	138,5	137,5	139,8	136,1	137,1	137,2	
C ₍₅₎ -N ₍₁₎	135,2	134,1	135,9	136	135,8	136,3	135,1	135,6	133,5	133,7	135,9	
N ₍₁₎ -H ₍₁₎	100,6	99,3	100,9	101,2	101	101,2	100,4	103,6	87	91	99,8	
C ₍₃₎ -H ₍₃₎	108,1	107,1	108,2	108,2	108,4	108,5	107,9	109,4	92	90	107,8	
C ₍₄₎ -H ₍₄₎	107,9	106,9	108	108,1	108,2	108,4	107,7	109,6	96	94	107,6	
C ₍₅₎ -H ₍₅₎	107,9	107	108,1	108,1	108,3	108,4	107,8	112,5	97	104	107,7	
N ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₃₎	104	104,9	103,9	103,4	103,8	103,6	104,2	104,8	103,8	103,7	104,1	
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	112	111,7	112,1	112,1	112,1	112,3	111,9	111,7	112,3	111,8	111,9	
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	104,3	103,9	104,5	104,9	104,5	104,6	104,3	104,4	105	105,1	104,5	
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₁₎	106	106,6	106,1	105,7	106,2	106,1	106,1	107,3	106,6	106,3	106,4	
C ₍₅₎ -N ₍₁₎ -N ₍₂₎	113,6	112,8	113,4	113,9	113,3	113,5	113,4	111,9	112,4	113	113,1	
N ₍₂₎ -N ₍₁₎ -H ₍₁₎	118,7	119,2	118,8	118,3	118,7	118,6	118,9	118,3			118,4	

N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -H ₍₃₎	119,5	120	119,5	119,3	119,4	119,3	119,5	119,4	119,3
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -H ₍₄₎	128,3	128,4	128,2	128,2	128,2	128,2	128,3	127,5	127,9
N ₍₁₎ -C ₍₅₎ -H ₍₅₎	121,9	121,7	121,8	121,9	121,8	121,8	122	121,1	121,5
r.m.s. (MW)	0,5	1,1	0,4	0,8	0,5	0,7	0,5		
r.m.s. (ND)	1,8	2,6	1,6	1,6	1,6	1,5	2		

(a) Resultados da Ref. [La Cour (1973)]; RT e LT representam, respectivamente, a temperatura ambiente e 108K; (b) este trabalho; (c) da Ref. [El-Azhary (2003)]; (d) resultados ND da Ref. [Larsen (1970)]; (e) resultados MW da Ref. [Nygaard (1974)].

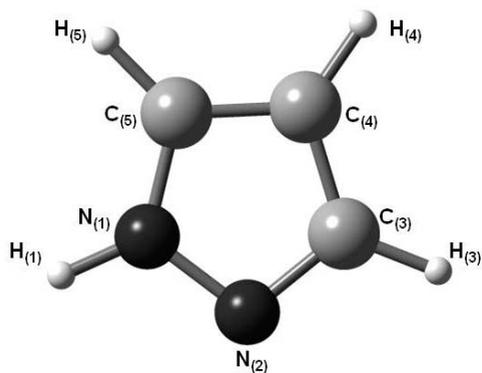


Figura 2.3 – A molécula de pirazole, com a respectiva numeração dos átomos.

De um modo geral, todos os cálculos teóricos prevêem resultados mais próximos dos obtidos através do espectro de micro-ondas (MW) ⁷³ do que dos determinados quer por difração de neutrões (DE) quer por raios-X, ^{65,66} sendo, neste último, particularmente evidente na previsão de comprimentos de ligação. Sob este ponto de vista, é importante referir que, os comprimentos das ligações N₍₁₎-H₍₁₎ e C-H determinados por difração de raios-X ⁶⁵ são, como se pode verificar, demasiadamente pequenos quando comparados quer com a generalidade dos resultados teóricos (Tabela 2.11 e Tabela 2.12) quer com os resultados experimentais obtidos por DE e MW. ^{66,73}

Tabela 2.12:

Parâmetro	6-31G*					
	mPW1PW (a)	HF/3-21G (b)	MP2 (c)	MP4 (d)	B3LYP (d)	QCISD (d)
N ₍₁₎ -N ₍₂₎	133,9	137,9	134,8	135,8	135	135,3
N ₍₂₎ -C ₍₃₎	132,8	131,3	134,7	134,5	133,3	133,2
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	140,9	141,9	140,6	141,5	141,4	141,6
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	137,8	136,3	138,5	138,7	138,1	137,9
C ₍₅₎ -N ₍₁₎	135,2	135,6	136	136,3	135,9	135,9
N ₍₁₎ -H ₍₁₎	100,6	99,3	100,7		100,8	100,4
C ₍₃₎ -H ₍₃₎	108,1	106,5	107,7		108,2	107,8
C ₍₄₎ -H ₍₄₎	107,9	106,4	107,6		107,9	107,6
N ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₃₎	104	104,6	103,4	103,4	103,9	103,8
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	112	111,8	112,1	112,3	112,1	112,2
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	104,3	105	104,9	104,6	104,5	104,4
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₁₎	106	107,1	105,7	106,1	106,1	106,3
C ₍₅₎ -N ₍₁₎ -N ₍₂₎	113,6	111,6	113,9	113,6	113,3	113,3
N ₍₂₎ -N ₍₁₎ -H ₍₁₎	118,7	119,3	118,6		118,9	118,9
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -H ₍₃₎	119,5	120,4	119,1		119,5	119,5
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -H ₍₄₎	128,3	127,4	128,2		128,3	128,3
N ₍₁₎ -C ₍₅₎ -H ₍₅₎	121,9	122,3	121,9		121,9	121,7
r.m.s. (MW)	0,5	1,2	0,7	0,8	0,4	0,3
r.m.s. (ND)	1,8	2,5	1,8	1	1,7	1,8

Tabela 2.12: (cont.)

Parâmetro	mPW1PW ^(a)	B3P86/6-311G** ^(e)	cc-pVTZ		
			HF ^(f)	B3LYP ^(f)	MP2 ^(f)
N ₍₁₎ -N ₍₂₎	133,9	133,8	132,6	134,5	133,9
N ₍₂₎ -C ₍₃₎	132,8	132,6	129,9	132,7	134,5
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	140,9	140,8	141,2	141	140,4
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	137,8	137,6	136	137,6	138,4
C ₍₅₎ -N ₍₁₎	135,2	135,3	133,7	135,4	135,6
N ₍₁₎ -H ₍₁₎	100,6	100,6	98,9	100,4	100,5
C ₍₃₎ -H ₍₃₎	108,1	108	106,9	107,7	107,6
C ₍₄₎ -H ₍₄₎	107,9	107,8	106,7	107,5	107,5
C ₍₅₎ -H ₍₅₎	107,9	107,8	106,8	107,6	107,5
N ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₃₎	104	104,2	105,2	104,2	103,6
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	112	111,9	111,5	111,9	111,9
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	104,3	104,4	103,8	104,6	104,9
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₁₎	106	106,7	106,7	106,2	105,8
C ₍₅₎ -N ₍₁₎ -N ₍₂₎	113,6	113,1	112,7	113,1	113,9
N ₍₂₎ -N ₍₁₎ -H ₍₁₎	118,7	118,9	119,5	119,1	118,6
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -H ₍₃₎	119,5	119,5	120,2	119,7	119,2
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -H ₍₄₎	128,3	128,3	128,4	128,2	128,3
N ₍₁₎ -C ₍₅₎ -H ₍₅₎	121,9	121,4	121,8	122	121,9
r.m.s. (MW)	0,5	0,5	1,3	0,4	0,7
r.m.s. (ND)	1,8	1,8	2,8	1,9	1,9

(a) Este trabalho;

(b) de [Durig (1992)];

(c) de Mó (1995)];

(d) de [Llamas-Saiz (1995)];

(e) de [Billes (1999)];

(f) de [El-Azhary (2003)].

Comparando a eficácia dos diferentes protocolos teóricos na previsão dos parâmetros estruturais do Py, torna-se evidente que as piores previsões foram obtidas com o protocolo HF, qualquer que seja a base de funções que se utilize (Tabelas 2.11 e 2.12). De facto, o valor do desvio padrão (r.m.s) obtido para os resultados HF relativo aos resultados de MW é 1,1 enquanto que o valor para os restantes protocolos é em todos os casos inferior a 1,0. O valor de r.m.s. obtido para o presente nível de teoria (mPW1PW/6-31G*) é de 0,5, sendo 0,3 e 0,2 unidades inferior ao valor obtido para protocolos de maior custo computacional MP2 e CCSD(T), usando a mesma base de funções, ⁷⁰ apenas 0,1 unidades superior ao valor obtido para os resultados de B3LYP/6-31G* e de igual valor ao obtido para o mesmo protocolo acoplado a uma base aumentada (mPW1PW/6-311G**).

No que respeita à eficácia de cada nível de teoria na descrição dos parâmetros estruturais determinados por MW, podemos verificar que ao nível 6-31G* todos os protocolos, excepto um, reproduzem com exactidão a totalidade dos parâmetros comparados (Tabela 2.11). Apenas ao nível HF/6-31G* se verificam desvios significativos, nomeadamente para os ângulos de ligação do anel N₍₁₎-N₍₂₎, N₍₂₎-C₍₃₎ e C₍₅₎-N₍₁₎. Quanto ao nível de teoria aqui presente (mPW1PW/6-31G*) a pior previsão é obtida para o comprimento da ligação N₍₁₎-N₍₂₎, que é sobrestimado por 1 pm. Este desvio absoluto do valor experimental é maior do que o obtido com cálculos B3LYP, MP2 e CCSD (usando a mesma base de funções) de El-Azhary *et al.*, ⁷⁰ mas, por outro lado, os presentes cálculos reproduzem melhor os valores experimentais obtidos por MW para as distâncias de

ligação N–H e C–H do que a generalidade dos resultados de El-Azhary *et al.*.⁷⁰

De um modo geral, e atendendo aos desvios calculados, um aumento da base de funções com o formalismo mPW1PW não introduz alterações significativas. No entanto, verifica-se uma melhoria na reprodução das distâncias de ligação N–H e C–H, em detrimento de outros parâmetros, nomeadamente o comprimento da ligação N₍₁₎–N₍₂₎, que é sobrestimado por um valor superior a 1 pm.

Um dos problemas que pode influenciar fortemente a eficácia dos cálculos teóricos na previsão da estrutura molecular do Py é o facto de este ter tendência para se auto-associar, mesmo em fase gasosa. De facto, Castaneda *et al.*⁷⁸ sugerem a ocorrência de um equilíbrio entre espécies de Py monoméricas, diméricas e triméricas na fase gasosa, estabelecidas através de ligações de hidrogénio envolvendo o fragmento =N–NH–.

Efeitos da protonação e da desprotonação

No que respeita aos processos de protonação e desprotonação do Py (formas PyH⁺ e Py⁻, respectivamente), não se encontram na literatura estudos experimentais. Por outro lado, os trabalhos de Meot-Ner *et al.*⁷⁹ (no nível de teoria HF/3-21G) e de El Hammadi *et al.*⁶⁹ (no nível de teoria HF/6-31G*) são os únicos que fazem uma previsão teórica das estruturas moleculares das espécies PyH⁺. De qualquer forma, nenhum dos estudos apresenta resultados para as espécies Py⁻.

A Tabela 2.13 apresenta uma selecção de parâmetros estruturais, calculados no nível de teoria mPW1PW/6-31G*, para o Py e para as suas espécies protonada e desprotonada. Da análise dos resultados verifica-se que ambos

os processos – protonação e desprotonação nas posições N₍₂₎ e N₍₁₎, respectivamente – conduzem a variações em todos os parâmetros estruturais, como resultado da alteração na distribuição de densidade electrónica no anel.

Tabela 2.13:

Parâmetro	Fase Gasosa		
	Py ^(a)	PyH ⁺ (a)	Py ⁻
N ₍₁₎ –N ₍₂₎	133,9	134,0	135,6
N ₍₂₎ –C ₍₃₎	132,8	133,8	134,5
C ₍₃₎ –C ₍₄₎	140,9	138,8	140,0
C ₍₄₎ –C ₍₅₎	137,8	138,8	140,0
C ₍₅₎ –N ₍₁₎	135,2	133,8	134,5
N ₍₁₎ –H ₍₁₎	100,6	101,2	—
C ₍₃₎ –H ₍₃₎	108,1	108,0	108,9
C ₍₄₎ –H ₍₄₎	107,9	107,8	108,5
C ₍₅₎ –H ₍₅₎	107,9	108,0	108,9
N ₍₂₎ –H ₍₂₎	—	101,2	—
N ₍₁₎ –N ₍₂₎ –C ₍₃₎	104,0	109,1	107,8
N ₍₂₎ –C ₍₃₎ –C ₍₄₎	112,0	108,0	111,2
C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –C ₍₅₎	104,3	105,8	102,0
C ₍₄₎ –C ₍₅₎ –N ₍₁₎	106,0	108,0	111,2
C ₍₅₎ –N ₍₁₎ –N ₍₂₎	113,6	109,1	107,8
N ₍₂₎ –N ₍₁₎ –H ₍₁₎	118,7	121,4	—
N ₍₂₎ –C ₍₃₎ –H ₍₃₎	119,5	120,8	120,3
C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –H ₍₄₎	128,3	127,1	129,0
N ₍₁₎ –C ₍₅₎ –H ₍₅₎	121,9	120,8	120,3
N ₍₁₎ –N ₍₂₎ –H ₍₂₎	—	121,4	—

Começando pela análise dos efeitos estruturais após protonação, observa-se que apenas o comprimento da ligação $N_{(1)}-N_{(2)}$, envolvendo átomos que não o hidrogénio, não sofre alterações significativas (aumenta cerca de 0,1 pm). Os comprimentos das ligações $C_{(3)}-C_{(4)}$ e $C_{(5)}-N_{(1)}$ são significativamente reduzidos (por 2,1 e 1,4 pm, respectivamente), enquanto que $N_{(2)}-C_{(3)}$ e $C_{(4)}-C_{(5)}$ são aumentados cerca de 1,0 pm. Contrariamente, no que respeita a comprimentos de ligações que envolvem átomos de hidrogénio, apenas a ligação $N_{(1)}-H_{(1)}$ é consideravelmente afectada, aumentando 0,6 pm. Esta variação prevista para o comprimento da ligação $N_{(1)}-H_{(1)}$ após protonação na posição $N_{(2)}$ é igual à obtida por El Hammadi *et al.*.⁶⁹

No que respeita aos ângulos de ligação, os cálculos prevêem variações significativas em todos eles, sendo $N_{(1)}-N_{(2)}-C_{(3)}$, $N_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$ e $C_{(5)}-N_{(1)}-N_{(2)}$ os mais afectados (com variações superiores a $4,0^\circ$). O primeiro aumenta cerca de $5,1^\circ$, enquanto que os restantes diminuem $4,0^\circ$ e $4,5^\circ$, respectivamente. Dos ângulos de ligação que envolvem átomos de hidrogénio, o mais afectado é $N_{(2)}-N_{(1)}-H_{(1)}$ que aumenta $2,7^\circ$.

Em oposição ao que se observa na protonação do $N_{(2)}$, a desprotonação no $N_{(1)}$ provoca um aumento significativo no comprimento da ligação $N_{(1)}-N_{(2)}$ (Tabela 2.14). De facto, este parâmetro estrutural sofre um aumento após protonação em ambas as fases ($1,7^\circ$ na fase gasosa e $2,1^\circ$ em solução aquosa). Outros dois comprimentos de ligação do anel são consideravelmente afectados na transformação $Py \rightarrow Py^-$, nomeadamente $N_{(2)}-C_{(3)}$ e $C_{(4)}-C_{(5)}$. Como se pode verificar, os cálculos prevêem um aumento significativo em ambos os parâmetros (superior a $1,3^\circ$). Da análise dos comprimentos das ligações do anel, após desprotonação em

$N_{(1)}-H$, podem observar-se algumas variações interessantes. O maior aumento de comprimento de ligação é previsto que ocorra na ligação $C_{(4)}-C_{(5)}$ ($\Delta = +2,2$ pm).

Tabela 2.14:

Átomo	Fase gasosa		
	Py	PyH ⁺ (a)	Py ⁻ (b)
	Cargas atômicas (e ⁻) (c)		
N ₍₁₎	-0,36	-0,323	-0,394
N ₍₂₎	-0,29	-0,323	-0,394
C ₍₃₎	-0,07	0,041	-0,153
C ₍₄₎	-0,37	-0,32	-0,459
C ₍₅₎	-0,07	0,041	-0,153
H ₍₁₎	0,437	0,488	—
H ₍₃₎	0,239	0,299	0,178
H ₍₄₎	0,254	0,309	0,196
H ₍₅₎	0,244	0,299	0,178
H ₍₂₎	—	0,488	—
	Energias de estabilização de 2ª ordem (e)		
Interação (d)			
Lp(N ₍₁₎)→σ* N ₍₂₎ -C ₍₃₎	142	110,7	25,8
Lp(N ₍₁₎)→σ* C ₍₄₎ -C ₍₅₎	181,5	181,1	25,9
Lp(N ₍₂₎)→σ* C ₍₃₎ -C ₍₄₎	23,6	—	25,9
Lp(N ₍₂₎)→σ* N ₍₁₎ -C ₍₅₎	34,1	—	25,8
Lp(C ₍₄₎)→σ* N ₍₂₎ -C ₍₃₎	—	—	399,7
Lp(C ₍₄₎)→σ* N ₍₁₎ -C ₍₅₎	—	—	399,7
σ N ₍₁₎ -C ₍₅₎ →Lp(C ₍₄₎)	—	—	100,1
σ N ₍₁₎ -C ₍₅₎ →Lp(N ₍₂₎)	—	—	—
σ N ₍₁₎ -C ₍₅₎ →σ* N ₍₂₎ -C ₍₃₎	—	—	66,9
σ N ₍₁₎ -C ₍₅₎ →σ* C ₍₃₎ -C ₍₄₎	—	—	—
σ N ₍₂₎ -C ₍₃₎ →Lp(C ₍₄₎)	—	—	100,1
σ N ₍₂₎ -C ₍₃₎ →σ* N ₍₁₎ -C ₍₅₎	—	—	66,9
σ N ₍₂₎ -C ₍₃₎ →σ* C ₍₄₎ -C ₍₅₎	61,3	33,8	—
σ C ₍₃₎ -C ₍₄₎ →Lp(N ₍₂₎)	—	—	—
σ C ₍₃₎ -C ₍₄₎ →σ* N ₍₁₎ -C ₍₅₎	—	—	—
σ C ₍₃₎ -C ₍₄₎ →σ* C ₍₄₎ -C ₍₅₎	—	—	10,2
σ C ₍₄₎ -C ₍₅₎ →σ* N ₍₂₎ -C ₍₃₎	120,8	207,6	—

$\sigma \text{ C}_{(4)}\text{-C}_{(5)} \rightarrow \sigma^* \text{ C}_{(3)}\text{-C}_{(4)}$	—	—	10,2
$\sigma^* \text{ N}_{(1)}\text{-C}_{(4)} \rightarrow \sigma^* \text{ C}_{(3)}\text{-C}_{(4)}$	—	—	—
$\sigma^* \text{ N}_{(2)}\text{-C}_{(3)} \rightarrow \sigma^* \text{ C}_{(4)}\text{-C}_{(5)}$	935,2	215,6	—

(a) Forma catiónica do Py obtida após protonação no N₍₂₎; (b) Forma aniónica do Py obtida após desprotonação no N₍₁₎; (c) $e^- = 1,6021892 \times 10^{-19}$ C; (d) σ e σ^* representam as orbitais sigma ligante e antiligante, respectivamente, e Lp representa o par de electrões livres; (e) são apresentadas apenas as interacções com relevância energética superior a 10 kJ mol⁻¹.

No que respeita aos comprimentos das ligações C–H, verifica-se um aumento de todos eles. Relativamente aos ângulos que envolvem átomos de hidrogénio, o ângulo próximo do local de desprotonação (N₍₁₎–C₍₅₎–H₍₅₎; Figura 2.3) torna-se mais pequeno enquanto que os ângulos opostos a esta posição do anel sofrem um ligeiro aumento.

De um modo geral, as alterações que se verificam no Py quer pela protonação na posição N₍₂₎ quer por desprotonação na posição N₍₁₎ são claramente distintas. As possíveis origens responsáveis por estes efeitos distintos serão posteriormente discutidas com base em algumas características electrónicas dos sistemas.

2.3.2.2 Cargas Atómicas e Interacções de Estabilização

Os cálculos NBO têm sido utilizados com sucesso no sentido de compreender, a um nível molecular, as origens da estabilidade de um sistema. De um modo geral, na análise consideram-se duas propriedades: as cargas atómicas e as energias de estabilização de 2ª ordem. Na Tabela 2.14 comparam-se os valores calculados no nível teórico mPW1PW/6-31G* destas duas propriedades para as espécies Py, PyH⁺ e Py⁻, na fase gasosa.

Como seria de esperar, a protonação e a desprotonação do anel de Py conduzem a alterações significativas nas cargas de todos os átomos. De um modo geral, ambos os processos (protonação e desprotonação) têm efeitos opostos nas cargas atómicas. A protonação de N₍₂₎ conduz a uma diminuição da densidade electrónica de todos os átomos, enquanto que a desprotonação na posição N₍₁₎ conduz a um aumento de todas as cargas atómicas. É interessante notar que apenas o comportamento da carga do átomo N₍₂₎ (local de protonação) está fora do padrão geral. A carga atómica nesta posição do anel diminui após protonação, sugerindo um aumento de densidade electrónica nesta posição.

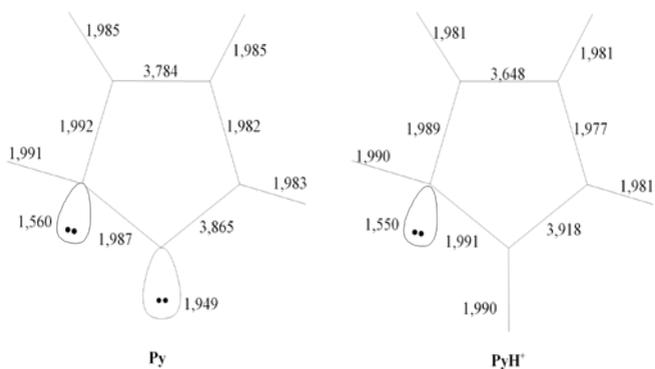
No sentido de compreender melhor esta variação diferente das cargas atómicas, foram analisadas as energias de estabilização de 2ª ordem dos sistemas moleculares Py, PyH⁺ e Py⁻, calculadas através do protocolo NBO (Tabela 2.14). Tendo em conta a relevância na estabilização das interacções inter-orbitais mais importantes, uma primeira conclusão a retirar é a de que a forma aniónica se distingue das formas Py e catiónica. Assim, na discussão que se segue, a análise das espécies Py⁻ é separada das outras duas formas.

Começando pelas espécies Py e PyH⁺, verifica-se uma estabilização significativa a partir das interacções entre o par de electrões do N₍₁₎ e as orbitais antiligantes σ^* N₍₂₎-C₍₃₎ e σ^* C₍₄₎-C₍₅₎. Com base na variação energética destas interacções de estabilização, pode-se concluir que a sua influência na estabilidade do sistema diminui à medida que a constante dieléctrica do meio aumenta. A protonação em N₍₂₎ conduz a uma diminuição significativa do efeito de estabilização da interacção Lp(N₍₁₎)→ σ^* N₍₂₎-C₍₃₎ na fase gasosa. Contrariamente, a contribuição da interacção

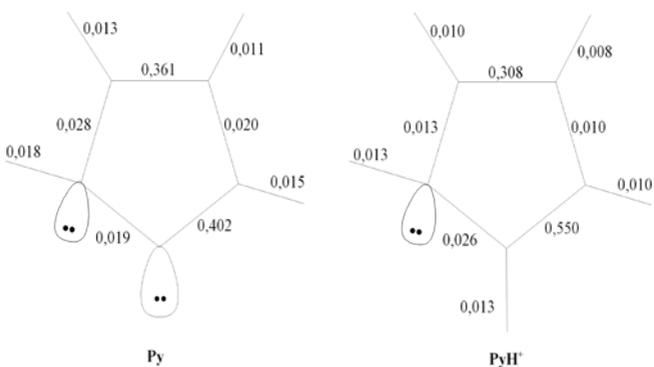
$Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$ para a estabilidade do sistema, praticamente, não é afectada pela protonação de $N_{(2)}$.

Uma outra interacção que contribui fortemente para a estabilidade dos sistemas Py e PyH^+ é a interacção $\sigma^* N_{(2)}-C_{(3)} \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$. No entanto, é prevista uma diminuição significativa da relevância desta interacção na estabilidade após protonação na posição $N_{(2)}$.

De um modo geral, estes três tipos de interacções estabilizadoras devem conduzir a variações significativas na ocupação electrónica das orbitais envolvidas. No sentido de facilitar a análise da ocupação orbital, na Figura 2.4 encontra-se uma representação esquemática das orbitais de Lewis e de não Lewis, para as espécies Py e PyH^+ .



Orbitais de Lewis



Orbitais de não-Lewis

Figura 2.4 – Orbitais de Lewis e de não Lewis das espécies Py e PyH⁺, na fase gasosa.

Como resultado das deslocalizações electrónicas associadas às interações $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$ e $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$, a ocupação electrónica da orbital de Lewis $Lp(N_{(1)})$ deverá ser reduzida.

É esperada uma ocupação electrónica mais reduzida para a orbital $\sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$ comparativamente à prevista para a orbital $\sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$, uma vez que é prevista uma deslocalização significativa de carga associada à interacção σ^*

$N_{(2)}-C_{(3)} \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$. De qualquer modo, como se pode observar na Figura 2.4, os cálculos prevêem uma ordem de ocupação electrónica oposta para as duas orbitais não Lewis. Este resultado pode ser explicado pela deslocalização significativa para a interacção entre a orbital de Lewis $\sigma C_{(4)}-C_{(5)}$ e a orbital não Lewis $\sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$, que tem um efeito estabilizador significativo (superior a 120 kJ.mol⁻¹; Tabela 2.14). Como se pode ver na Tabela 2.14, a interacção equivalente à orbital $\sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$ ($\sigma N_{(2)}-C_{(3)} \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$) tem, de longe, menor relevância para a estabilidade do sistema do que a interacção $\sigma C_{(4)}-C_{(5)} \rightarrow \sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$. A estabilidade que esta interacção provoca no Py aumenta com a protonação no $N_{(2)}$. Como consequência, espera-se que a ocupação da orbital $\sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$ seja reduzida por este efeito (protonação) nas espécies moleculares consideradas, resultado este igualmente previsto pelos cálculos (Figura 2.4).

Como foi dito anteriormente, o padrão das interacções de estabilização inter-orbitais das espécies Py⁻ é claramente diferente do previsto para as formas neutra e cationica do Py. As interacções com contribuição energética mais importantes para estas espécies (nomeadamente, $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$, $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$, $\sigma C_{(4)}-C_{(5)} \rightarrow \sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$ e $\sigma^* N_{(2)}-C_{(3)} \rightarrow \sigma^* C_{(4)}-C_{(5)}$) são consideravelmente reduzidas (Tabela 2.14), tornando-se, em alguns casos, inferiores a 2 kJ.mol⁻¹ (o limite estabelecido nos cálculos).

Os cálculos sugerem a existência de um par de electrões localizado no $C_{(4)}$ como resultado da desprotonação de $N_{(1)}$. Este $Lp(C_{(4)})$ é previsto que actue como doador em duas interacções fortes com as orbitais $\sigma^* N_{(2)}-C_{(3)}$ e $\sigma^* N_{(1)}-C_{(5)}$, e como receptor noutras duas interacções menos relevantes com as orbitais de Lewis $\sigma N_{(2)}-C_{(3)}$ e $\sigma N_{(1)}-C_{(5)}$.

De um modo geral, estas observações, relativas à relevância das interacções entre orbitais na estabilidade do sistema, mostram, claramente, que a deslocalização electrónica no anel de Py é particularmente sensível à protonação/desprotonação nos locais amínicos. Além disso, estas observações permitem a compreensão das alterações estruturais previamente apresentadas (nomeadamente, variações nos comprimentos e ângulos de ligação) que se prevê que ocorram após protonação ou desprotonação de N₍₂₎ ou N₍₃₎.

Uma inesperada localização do par de electrões adicional no átomo C₍₄₎ da forma aniónica pode explicar o aumento considerável previsto para o comprimento da ligação C₍₄₎–C₍₅₎.

2.3.2.3 Análise Vibracional

Na Figura 2.5 apresentam-se os espectros (a) FTIR e (b) FT-Raman do pirazole no estado sólido, nas regiões espectrais 500 – 1800 cm⁻¹ e 2600 – 3800 cm⁻¹.

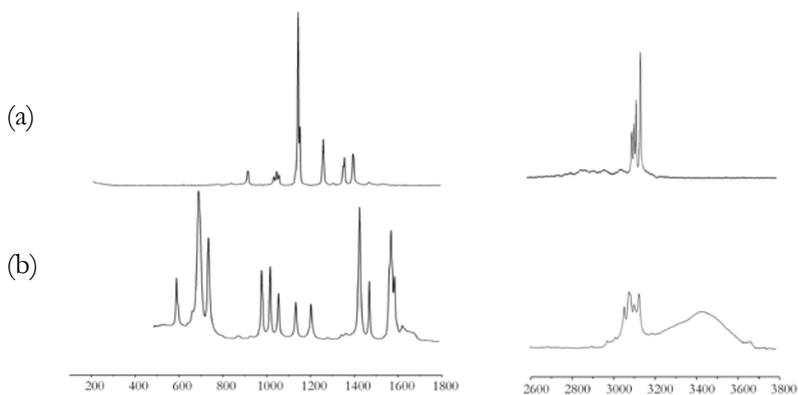


Figura 2.5 – Espectros parciais (a) FTIR e (b) FT-Raman, registados à temperatura ambiente, nas regiões espectrais 200 – 1800 cm^{-1} e 2600 – 3800 cm^{-1} , obtidos para o pirazole.

Foram realizados cálculos de frequências vibracionais para o pirazole nos diferentes níveis teóricos considerados. Na Tabela 2.15 estabelece-se uma comparação entre estes resultados, para além de se apresentar o desvio padrão calculado relativamente aos valores experimentais de IR do pirazole na fase gasosa, bem como a respectiva atribuição dos modos vibracionais. Podemos então verificar que os resultados mPW1PW* apresentam um valor de r.m.s. mais baixo quando comparados com os resultados obtidos com os protocolos mais dispendiosos (B3LYP e MP2). Com o aumento da base, dentro do protocolo mPW1PW, observa-se uma ligeira melhoria nos resultados, ficando mais próximos dos valores experimentais determinados por Majoube.⁷⁶

Na Tabela 2.16 apresentam-se as atribuições dos espectros experimentais, efectuadas com base nos resultados dos cálculos mPW1PW/6-31G*

Tabela 2.15 – Comparação entre as frequências vibracionais do Py calculadas aos diferentes níveis teóricos considerados. Os valores correspondentes dos desvios padrão (r.m.s)^a encontram-se na última linha da tabela.

mPW1PW*	HF	B3LYP	MP2	mPW1PW**	Atribuição
3528	3520	3525	3471	3550	ν NH
3157	3103	3164	3145	3156	ν CH
3140	3086	3147	3129	3138	ν CH
3127	3074	3134	3119	3124	ν CH
1526	1567	1525	1490	1521	ν NC + ν CC + β NH+ β CH
1451	1470	1442	1441	1446	ν CN + β NH
1394	1389	1385	1402	1387	ν CC + β CH
1351	1386	1344	1319	1348	ν NC + β NH+ β CH
1246	1262	1242	1237	1242	ν NC + β NH+ β CH
1155	1150	1141	1138	1158	ν NN + ν CC + β CH
1116	1106	1111	1116	1112	ν CN + ν CC + β CH
1025	1025	1025	1028	1023	ν CC + β CH
1020	1016	1014	1021	1017	ν NN + β CH
901	916	905	889	908	deformação anel
880	911	886	869	889	deformação anel
855	894	855	786	872	γ CH
805	881	802	747	822	γ CH
725	765	724	679	733	γ CH
669	671	666	658	674	γ NH + torção anel
612	619	612	586	618	torção anel
505	495	498	493	534	γ NH + torção anel
1,2	1,6	1,4	3,1	1	

Tabela 2.16 – Frequências experimentais de FT-Raman e FTIR, e respectivas atribuições com base nos resultados dos cálculos mPW1PW/6-31G*.

mPW1PW*	Experimentais		Atribuição
	FT-Raman	FTIR	
3528	-	3410	ν NH
3157	3145	3147	ν CH
3140	3124	-	ν CH
3127	3114	-	ν CH
1526	1534	-	ν NC + ν CC + β NH+ β CH
1451	1470	1438	ν CN + β NH
1394	1398	1375	ν CC + β CH
1351	1358	1355	ν NC + β NH+ β CH
1246	1260	-	ν NC + β NH+ β CH
1155	1153	1148	ν NN + ν CC + β CH
1116	1145	-	ν CN + ν CC + β CH
1025	1057	1069	ν CC + β CH
1020	1046	1031	ν NN + β CH
901	912	945	deformação anel
880	880	-	deformação anel
855	838	-	γ CH
805	778	748	γ CH
725	-	703	γ CH
669	-	-	γ NH + torção anel
612	-	656	torção anel
505	-	601	γ NH + torção anel

2.3.2.4 Conclusão

No que respeita à análise estrutural do Py, as alterações que se verificam quer pela protonação na posição N₍₂₎ quer por desprotonação na posição N₍₁₎ são claramente divergentes e podem ser explicadas pelas características electrónicas dos sistemas.

Por outro lado, o padrão das interacções de estabilização inter-orbitais das espécies neutra e catiónica do Py, nomeadamente, $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* N_{(2)-C_{(3)}}$, $Lp(N_{(1)}) \rightarrow \sigma^* C_{(4)-C_{(5)}}$, $\sigma C_{(4)-C_{(5)}} \rightarrow \sigma^* N_{(2)-C_{(3)}}$ e $\sigma^* N_{(2)-C_{(3)}} \rightarrow \sigma^* C_{(4)-C_{(5)}}$, é bem distinto do previsto para a forma Py⁻. Neste caso, os cálculos sugerem a existência de um par de electrões localizado no C₍₄₎ que actua como doador em duas interacções fortes com as orbitais $\sigma^* N_{(2)-C_{(3)}}$ e $\sigma^* N_{(1)-C_{(5)}}$.

Quanto às atribuições vibracionais, estas estão de acordo com os resultados já existentes na literatura, não sendo proposta nenhuma alteração.

2.4. Referências

- (1) Blatter, E. E.; Vollano, J. F.; Krishnan, B. S.; Dabrowiak, J. C. *Biochem.* **1984**, *23*, 4817-4820.
- (2) Montero, E. I.; Diaz, S.; Gonzalez-Vadillo, A. M.; Perez, J. M.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4264-4268.
- (3) Pantoja, E.; Alvarez-Valdes, A.; Perez, J. M.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 525-531.
- (4) Pantoja, E.; Gallipoli, A.; van Zutphen, S.; Komeda, S.; Reddy, D.; Jaganyi, D.; Lutz, M.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1955-1964.
- (5) Pantoja, E.; Gallipoli, A.; van Zutphen, S.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4335-4342.
- (6) Pendyala, L.; Cowens, J. W.; Chheda, G. B.; Dutta, S. P.; Creaven, P. J. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 3533-3536.
- (7) Perez, J. M.; Montero, E. I.; Gonzalez, A. M.; Alvarez-Valdes, A.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *77*, 37-42.
- (8) Amado, A. M.; Nolasco, M. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1366-1379.
- (9) Sardo, M.; Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *J. Raman Spectrosc.* **2008**, *39*, 1915-1924.
- (10) Schmitt, M.; Popp, J. *J. Raman Spectrosc.* **2006**, *37*, 20-28.
- (11) Amado, A. M.; Otero, J. C.; Marques, M. P. M.; Batista de Carvalho, L. A. E. *ChemPhysChem* **2004**, *5*, 1837-1847.
- (12) da Costa, A. M. A.; Duarte, A. S. R.; Amado, A. M. *Vib. Spectrosc.* **2006**, *42*, 302-308.
- (13) Nolasco, M. M.; Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40*, 394-400.
- (14) Ribeiro-Claro, P. J. A.; Batista de Carvalho, L. A. E.; Amado, A. M. *J. Raman Spectrosc.* **1997**, *28*, 867-872.
- (15) Ribeiro-Claro, P. J. A.; Marques, M. P. M.; Amado, A. M. *ChemPhysChem* **2002**, *3*, 599-606.
- (16) Vaz, P. D.; Nolasco, M.; Fonseca, N.; Amado, A. M.; da Costa, A. M. A.; Felix, V.; Drew, M. G. B.; Goodfellow, B. J.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *PCCP* **2005**, *7*, 3027-3034.
- (17) Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *J. Raman Spectrosc.* **2000**, *31*, 971-978.

- (18) Batista de Carvalho, L. A. E.; da Costa, A. M. A.; Duarte, M. L.; Teixeira-Dias, J. J. C. *Spectrochim. Acta Part A-Mol. and Biomol. Spectros.* **1988**, *44*, 723-732.
- (19) Fiuza, S. M.; Amado, A. M.; Marques, M. P. M.; de Carvalho, L. J. *Phys. Chem.* **2008**, *A112*, 3253-3259.
- (20) Meurisse, I.; RibeiroClaro, P. J. A.; TeixeiraDias, J. J. C.; Pouchan, C. *J. Raman Spectrosc.* **1995**, *26*, 1033-1037.
- (21) Ribeiro-Claro, P. J. A. *J. Mol. Struct.: Theochem* **1993**, *102*, 141-149.
- (22) Ribeiro-Claro, P. J. A.; Amado, A. M.; da Silva, A. M. M.; Teixeira-Dias, J. J. C. *14th Int. Conf. .Raman Spectrosc.* **1994**, 954-955.
- (23) Ribeiro-Claro, P. J. A.; Teixeira-Dias, J. J. C. *J. Raman Spectrosc.* **1993**, *24*, 397-402.
- (24) Ribeiro-Claro, P. J. A.; Teixeira-Dias, J. J. C. *J. Raman Spectrosc.* **1994**, *25*, 353-357.
- (25) Teixeira-Dias, J. J. C.; Ribeiro-Claro, P. J. A. *Struct. Chem.* **1992**, *3*, 95-101.
- (26) Vueba, M. L.; Pina, M. E.; Veiga, F.; Sousa, J. J.; de Carvalho, L. *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 56-65.
- (27) Vueba, M. L.; Pina, M. E.; De Carvalho, L. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 845-859.
- (28) Batista de Carvalho, L.; Marques, M. P. M.; Tomkinson, J. *J. Phys. Chem.* **2006**, *A110*, 12947-12954.
- (29) Marques, M. P. M.; Oliveira, P. J.; Moreno, A. J. M.; de Carvalho, L. *J. Raman Spectrosc.* **2002**, *33*, 778-783.
- (30) Amado, A. M.; Fiuza, S. M.; Marques, M. P. M.; Batista de Carvalho, L. A. E. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, article number 185104.
- (31) Babu, J. S.; Joshi, K. V.; Bhattacharya, A. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1820-1823.
- (32) Batista de Carvalho, L. A. E.; Teixeira-Dias, J. J. C.; Fausto, R. *Struct. Chem.* **1990**, *1*, 533-542.
- (33) Bryantsev, V. S.; Diallo, M. S.; Goddard, W. A. *J. Phys. Chem.* **2007**, *A111*, 4422-4430.
- (34) Burkey, T. J.; Castelhana, A. L.; Griller, D.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4701-4703.
- (35) Durig, J. R.; Guirgis, G. A.; Compton, D. A. C. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 1313-1323.
- (36) Hall, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441-5444.
- (37) Hamada, Y.; Tsuboi, M.; Nakata, M.; Tasumi, M. *Chem. Phys.* **1988**, *125*, 55-62.

- (38) Hunter, E. P. L.; Lias, S. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1998**, *27*, 413-656.
- (39) Iijima, T.; Kondou, T.; Takenaka, T. *J. Mol. Struct.* **1998**, *445*, 23-28.
- (40) Zeroka, D.; Jensen, J. O.; Samuels, A. C. *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *72*, 109-126.
- (41) Ishida, H. *Z. Naturforsch. Sect. A-J. Phys. Sci.* **2000**, *55*, 769-771.
- (42) Jónsdóttir, S. Ó.; Rasmussen, K. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 243-247.
- (43) Krueger, P. J.; Jan, J. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1970**, *48*, 3229-3235.
- (44) Lathan, W. A.; Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 699-703.
- (45) Lien, M. H.; Hopkinson, A. C. *J. Comput. Chem.* **1985**, *6*, 274-281.
- (46) Ma, B.; Lii, J.-H.; Allinger, N. L. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 813-825.
- (47) Mehrotra, S. C.; Griffin, L. L.; Britt, C. O.; Boggs, J. E. *J. Mol. Struct.* **1977**, *64*, 244-251.
- (48) Merrill, G. N.; Fletcher, G. D. *J. Mol. Struct.: Theochem* **2008**, *849*, 84-97.
- (49) Scott, D. W. *J. Chem. Thermodyn.* **1971**, *3*, 843-852.
- (50) Scott, D. W.; Crowder, G. A. *J. Mol. Spectrosc.* **1968**, *26*, 477-484.
- (51) Snavelly, D. L.; Oref, I. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 3076-3080.
- (52) Testa, B.; Mihailova, D. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 683-686.
- (53) Vishwam, T.; Chitra, M.; Subramanian, V.; Murthy, V. R. K. *J. Mol. Struct.* **2008**, *872*, 93-98.
- (54) Watanabe, S.; Ando, I.; Sakamoto, Y. *J. Mol. Struct.* **1983**, *96*, 219-224.
- (55) Wayner, D. D. M.; Clark, K. B.; Rauk, A.; Yu, D.; Armstrong, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8925-8932.
- (56) 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., Pople, J.A. In *Gaussian 03, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.
- (57) J. P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem.* **2007**, *A111*, 11683.
- (58) K. K. Irikura, R. D. Johnson, R. N. Kacker, *Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 8430.
- (59) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736-1740.
- (60) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
- (61) Glendenning, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. In *Gaussian 03, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1996.
- (62) <http://www.proflowdynamics.com/ViewDC.aspx> (accessed at 10 October 2009).
- (63) Padrão, S.; Fiuza, S. M.; Amado, A. M.; da Costa, A. M. A.; Batista de Carvalho, L. A. E. *J. Phys. Org. Chem.* (accepted at 25-Feb-2010)
- (64) Ehrlich, H. W. W. *Acta Crystallographica* 1960,13, 946
- (65) La Cour, T. ; Rasmussen, S. E. *Acta Chemica Scandinavica* 1973, 27,1845
- (66) F. K. Larsen, M. S. Lehmann, I. Sotofte, S. E. Rasmussen, *Acta Chemica Scandinavica* 24 (1970) 3248.
- (67) J. R. Durig, M. M. Bergana, W. M. Zunic, *Journal of Raman Spectroscopy* 23 (1992) 357.
- (68) F. Billes, H. Endredi, G. Jalsovszky, *Journal of Molecular Structure-Theochem* 465 (1999) 157.
- (69) A. El Hammadi, M. El Mouhtadi, *Journal of Molecular Structure-Theochem* 497 (2000) 241.
- (70) A. A. El-Azhary, *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 59 (2003) 2009.
- (71) O. Mo, M. Yanez, A. L. Llamasaiz, C. Focesfoces, J. Elguero, *Tetrahedron* 51 (1995) 7045.
- (72) A. L. Llamasaiz, C. Focesfoces, O. Mo, M. Yanez, E. Elguero, J. Elguero, *Journal of Computational Chemistry* 16 (1995) 263.
- (73) L. Nygaard, D. Christen, J. T. Nielsen, E. J. Pedersen, O. Snerling, Vesterga.E, G. O. Sorensen, *Journal of Molecular Structure* 22 (1974) 401.
- (74) A. D. Mighell, C. W. Reimann, *The Journal of Physical Chemistry* 71

(2002) 2375.

(75) M. Jarończyk, J. C. Dobrowolski, A. P. Mazurek, *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 673 (2004) 17.

(76) M. Majoube, *Journal of Raman Spectroscopy* 20 (1989) 49.

(77) J. Limtrakul, *Monatshefte Fur Chemie* 124 (1993) 259.

(78) J. P. Castaneda, G. S. Denisov, S. Y. Kucherov, V. M. Schreiber, A. Shurukhina, *Journal of Molecular Structure* 660 (2003) 25

(79) M. Meot-Ner, J. F. Liebman, J. E. Del Bene, *The Journal of Organic Chemistry* 51 (2002) 1105

Capítulo 3 / Chapter 3

Conclusions

Com a realização deste trabalho pretendeu-se efectuar um estudo estrutural e vibracional dos ligandos isopropilamina e pirazole, utilizando para tal as espectroscopias de FT-Raman e infravermelhas acopladas a cálculos de mecânica molecular, bem como validar o método teórico utilizado (mPW1PW/6-31G*) no estudo de sistemas orgânicos.

A validação do nível de teoria foi feita na base de comparações entre resultados teóricos e experimentais obtidos para os parâmetros estruturais e frequências vibracionais de ambos os ligandos.

No caso da isopropilamina, verificou-se a existência de dois conformémeros, formas-*t* e -*g*, com uma estabilidade relativa semelhante, fundamentada pela presença de uma interacção inter-orbital envolvendo o par de electrões livre e uma orbital sigma anti-ligante *trans* a este par de electrões. Foi ainda realizada uma revisão completa das atribuições vibracionais descritas na literatura, com algumas alterações significativas que possibilitam uma melhor coerência entre resultados teóricos e experimentais, efectuadas com base na análise dos desvios isotópicos que se observam teórica e experimentalmente nas frequências vibracionais da iPrAm.

A molécula de pirazole foi estudada isoladamente, e considerando os efeitos da protonação e desprotonação nas posições N₍₂₎ e N₍₁₎ do anel. Estes processos, como se pode verificar, conduziram a variações em todos os parâmetros estruturais, como resultado da alteração na distribuição de densidade electrónica no anel. No que respeita à análise vibracional, os resultados aqui obtidos e as atribuições efectuadas estão de acordo com os existentes na literatura.

O estudo destas aminas relativamente simples permitiu o conhecimento das suas características estruturais e interacções de estabilização, através do qual podemos, num estudo futuro, compreender melhor o comportamento e as interacções formadas em complexos de platina em que os grupos NH₃ são substituídos por isopropilamina e/ou pirazole.

Por outro lado, a eficácia do nível de teoria aqui utilizado pode então ser reconhecida para o estudo de moléculas orgânicas.