



ALICE LIBERATO RIBEIRO SALES

**ABORDAGEM TEÓRICA DO EQUILÍBRIO E/Z DE
TIOSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO
2-ACETILTIOFENO**

LAVRAS – MG

2017

ALICE LIBERATO RIBEIRO SALES

**ABORDAGEM TEÓRICA DO EQUILÍBRIO E/Z DE TIOSSEMICARBAZONAS
DERIVADAS DO 2-ACETILTIOFENO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química Computacional, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi

LAVRAS – MG

2017

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

Sales, Alice Liberato Ribeiro.

Abordagem teórica do equilíbrio E/Z de tiossemicarbazonas
derivadas do 2-acetiltiofeno / Alice Liberato Ribeiro Sales. - 2017.
54 p. : il.

Orientador(a): Cleber Paulo Andrada Anconi

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2017.

Bibliografia.

1. Tiossemicarbazonas. 2. Equilíbrio E/Z. 3. 2-acetiltiofeno. I.
Anconi, Cleber Paulo Andrada. . II. Título.

ALICE LIBERATO RIBEIRO SALES

**ABORDAGEM TEÓRICA DO EQUILÍBRIO E/Z DE TIOSEMICARBAZONAS
DERIVADAS DO 2-ACETILTIOFENO**

**THEORETICAL STUDY OF E/Z EQUILIBRIUM CONCERNING
THIOSEMICARBAZONE 2-ACETYLTHIOPHENE DERIVATIVES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química Computacional, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 17 de Julho de 2017

Prof. Dr. Jonas Leal Neto UFLA

Prof. Dra. Melissa Soares Caetano UFOP

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi

Orientador

LAVRAS – MG

2017

À minha família, amigos e orientador por todo apoio e incentivo para a conclusão desse trabalho.

À minha filha Manuela, que mesmo tão pequena é a minha motivação e inspiração para a vida.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à DEUS, por ter me dado oportunidade de concluir mais uma etapa da carreira acadêmica.

Aos meus pais, por todo carinho e atenção, vocês são meu porto seguro.

Aos meus irmãos, por todo apoio e força durante minha caminhada.

Aos meus avós, sogros, sobrinhas, primas (os), tias (os) e aos meus amigos de todas as horas, agradeço pelo carinho, paciência e apoio em todos os momentos.

Ao meu marido Anderson, por ter segurado minha mão quando os obstáculos apareceram. Cada palavra de incentivo, cada momento em que estava desanimada e me fez ver o quanto eu podia seguir forte rumo aos meus objetivos.

Em especial, agradeço minha filha Manuela. Minha menina, linda. Obrigada por cada sorriso quando a mamãe chegava em casa cansada. Por cada “abaço” e beijo. Você é minha motivação. Amor incondicional. Essa vitória é por você e para você.

Agradeço ao professor Cleber P. A. Anconi, pela oportunidade de aprendizado, orientação e por ter me recebido tão bem no Laboratório de Química Fundamental(LQF).

Aos amigos do LQF, que tanto me ajudaram e me deram apoio. Agradeço também ao Josué, que com sua paciência e atenção me ajudou muito na área de química teórica.

A todos os professores do departamento de química, agradeço toda dedicação.

Aos amigos do Departamento de Química, que sempre estão presentes nos momentos mais importantes da minha vida, tanto acadêmica e quanto pessoal.

A todos os funcionários administrativos e técnicos do Departamento de Química da UFLA.

Ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior(CAPES)pela concessão da bolsa.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO GERAL

Em função de suas propriedades farmacológicas e medicinais, tiossemicarbazonas (TSCs) têm sido alvo de muitos estudos. Suas estruturas possibilitam isomerismo configuracional resultando nas formas *entgegen* (E) e *zusammen* (Z). Nesse trabalho, a 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona (ATTSC) e suas substituintes no N-Terminal ATTSC-CH₃ e ATTSC-Ph foram investigadas em fase gás e em fase condensada através do modelo de solvatação contínuo SMD em água, DMSO e cicloexano. A análise conformacional foi realizada em um primeiro estágio através do uso do método semi-empírico PM3. Posteriormente, otimizações subsequentes e cálculos de frequências vibracionais foram realizadas mediante Teoria do Funcional de Densidade (DFT) no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p). Dentre muitas estruturas distintas, o presente trabalho foi focalizado nos descritores Z ou E relacionados ao ângulo diedro N₂-N₃-C₂-R₂ para o qual seis estados estacionários foram identificados. Para esse ângulo diedro particular e seus descritores, uma população majoritária para a forma E foi identificada e a rota de conversão foi proposta. A análise via NBO (Natural Bonding Orbitals) foi empregada para que fosse entendida a estabilidade de certas estruturas no que se refere aos efeitos estabilizantes (hiperconjugações) e desestabilizantes (forças repulsivas). O estudo realizado pode auxiliar investigações futuras relacionadas ao modo de coordenação em sistemas químicos para os quais a TSC estudada pode ser empregada como ligante. Além das geometrias E e Z relacionadas ao ângulo diedro N₂-N₃-C₂-R₂, outros arranjos espaciais relacionadas a outros descritores E e Z foram também identificados ao longo do estudo.

Palavras-chave: Tiossemicarbazonas. 2-acetiltiofeno. Equilíbrio E/Z. DFT. NBO.

GENERAL ABSTRACT

Due to their pharmacological and medicinal properties, thiosemicarbazones (TSCs) have been the subject of many studies. Their structures allow configurational isomerism resulting in the *entgegen* (E) and *zusammen* (Z) forms. In this work, the 2-acetylthiophene thiosemicarbazone (ATTSC) and their N-Terminal substituents ATTSC-CH₃ and ATTSC-Ph were investigated in the gas phase and in condensed phase through the SMD continuum solvation model for water, DMSO and cyclohexane. The conformational analysis was performed in a first stage through the use of the PM3 semi-empirical method. Afterward, subsequent optimizations and harmonic frequencies evaluation were carried out through the Density Functional Theory (DFT), at B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory. Among several possible structures, the present work was focused in the Z or E descriptors related to the N₂-N₃-C₂-R₂ dihedral for which six stationary points were identified. For this particular dihedral and descriptors, a majority population for the E form was identified and an interconversion pathway was proposed. Natural bonding orbitals (NBO) analysis were used in order to explain the stability of certain structures in what concerns the stabilizing (hyperconjugations) and destabilizing effects (repulsive forces). The conducted study can aid future investigations related to the coordination mode in chemical systems for which the TSC studied can be employed as a ligand. Beyond the E and Z geometries related to the N₂-N₃-C₂-R₂ dihedral, other spatial arrangements related to other E and Z descriptors were also identified along the study.

Keywords: Thiosemicarbazone. 2-acetylthiophene. Equilibrium E/Z. DFT. NBO.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação do equilíbrio E/Z (parte A) do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona:(A) Isômero E (B) Isômero Z.....	12
Figura 2 – Ilustração geral da estrutura tiossemicarbazona com numeração de acordo com a literatura de Casas (2000) e respectiva identificação E-Z dos ângulos diedros, onde neste trabalho, tem-se R1=CH ₃ , R2=Thio e R=CH ₃ ou Ph.....	13
Figura 3 – Estrutura molecular do 2-acetiltiofeno	15
Figura 4 – Rotação C-C do átomo de etano em função da energia potencial.....	19
Figura 5 – Representação da interação hiperconjugativa simples 2 elétrons/2 orbitais.	21
Figura 6 – Estrutura modelo da representação E/Z.....	22
Figura 7 – Modelo geral de tiossemicarbazonas indicando a presença do par de elétrons não ligados.	23
Figura 8 –Estruturas representativas dos solventes DMSO, Cicloexano e Água	35
Figura 9 Geometrias otimizadas no nível B3LYP/6-31+G para o ATTSC e seus derivados nomeados como ATTSC-CH ₃ e ATTSC-Ph, com respectivos estereodescritores E-Z.	39
Figura 10 – Mínimos globais E/Z otimizados no nível de teoria 6-31+G (d,p), tendo em foco as diferenças E/Z, em relação ao diedro N ₂ -N ₃ -C ₂ -R ₂ , identificados neste trabalho como 2E ou 2Z. A influência das geometrias associadas aos outros dois ângulos diedros não foram investigadas no presente estudo.	40
Figura 11 – Energia de Gibbs padrão relativa entre isômeros 2E/2Z e seus estados de transição.	45
Figura 12 – Estruturas otimizadas dos isômeros 2E e 2Z (A). Principal deslocalização de orbital responsável pela estabilização dos isômeros E ($\pi_{CC} \rightarrow \pi^*_{CN}$) e Z ($\sigma_{CC} \rightarrow \sigma^*_{NN}$) (exemplo para R=CH ₃), obtidos pela análise NBO (B).....	47

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Tiossemicarbazonas (TSCs).....	13
2.2	2-acetiltiofeno	14
2.3	Influência da substituição no N-terminal de tiossemicarbazonas	16
2.4	Análise Conformacional.....	18
2.4.1	Interações Intramoleculares	20
2.4.2	Efeito estérico.....	20
2.4.3	Efeito Eletrostático	20
2.4.4	Efeito Hiperconjugativo.....	21
2.5	Isômeros configuracionais	22
2.6	Química Teórica	23
2.6.1	Método Semi-empírico.....	25
2.6.2	Teoria do Funcional de Densidade.....	27
2.7	Orbitais Naturais de Ligação	30
2.8	Modelo Contínuo de Solvatação.....	31
2.8.1	Modelo Contínuo Solvatação baseada na densidade da carga – SMD.....	32
3	METODOLOGIA	33
3.1	Representação da Estrutura e Análise Conformacional	33
3.2	Otimizações e Frequências.....	34
3.2.1	Escolha do B3LYP/6-31+G (d,p)	34
3.3	Determinação dos substituintes realizadas no N ⁴ -terminal	34
3.4	Obtenção da Energia livre de Gibbs na fase gás.....	34
3.5	Escolha dos Solventes e Cálculo da Energia livre de Gibbs de solvatação.....	35
3.6	Análise Populacional	36
3.7	Análise NBO e Determinação da interconversão das espécies.....	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	Comparação das Distâncias de Ligações em angstroms (Å)	37
4.2	Análise conformacional e Determinação dos mínimos globais de cada estrutura.....	38
4.3	Energia livre de Gibbs padrão na fase gás e na fase condensada respectivas populações	41
4.4	Determinação da interconversão E /Z do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona.....	44
4.5	Análise NBO	46
5	CONCLUSÕES.....	48
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	ANEXO.....	55

1 INTRODUÇÃO

A evolução dos computadores transformou a ciência de maneira que, pesquisadores têm hoje em suas mãos meios que auxiliam para um desenvolvimento mais seguro e preciso de seus estudos (FILHO, 2007). Nas últimas décadas o progresso destas máquinas juntamente com a implementação de cálculos físicos e matemáticos, contribuíram significativamente para que a química teórica se tornasse uma ferramenta importante para análises, interpretações e até previsões de propriedades de sistemas moleculares em fase tanto gasosa quanto condensada (PLIEGO, 2006). Os métodos teóricos podem seguir por duas vertentes: os métodos clássicos (Mecânica Molecular, Dinâmica Molecular e Método de Monte Carlo) e quanto-mecânicos (métodos *ab initio*, semi-empírico e fundamentados na Teoria do Funcional de Densidade)(MORGON, 2001). Neste trabalho, foram utilizados os métodos quânticos semi-empírico (PM3) e Teoria do Funcional de Densidade (DFT), mediante emprego do funcional de troca-correlação B3LYP.

Nos primórdios, os métodos foram criados com o intuito de compreender sistemas moleculares em fase gasosa. Entretanto, com o passar do tempo, houve a necessidade de inserir moléculas de solvente na abordagem teórica para que se aproximasse cada vez mais da realidade das reações químicas (PLIEGO, 2006), principalmente àquelas voltadas para área de fármacos. Diante disso, surgiram modelos distintos para estudo da interação soluto-solvente, sendo denominados de contínuos, discretos e híbridos. Neste trabalho, foi empregado o modelo contínuo de solvatação denominado SMD considerando água, DMSO e cicloexano como solventes.

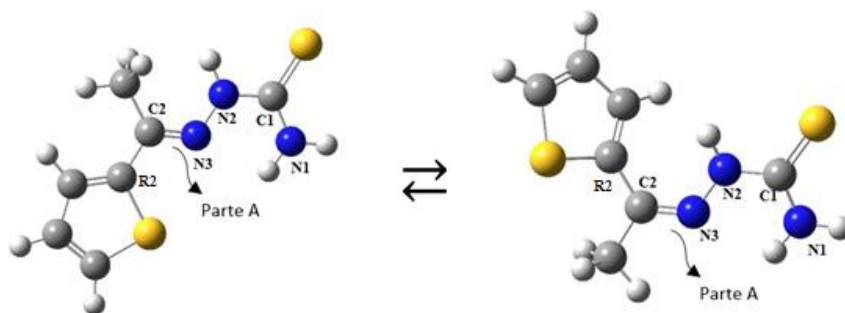
A estrutura molecular, o estudo conformacional, interconversão de espécies (estados de transição), espectros vibracionais e eletrônicos, interações intramoleculares, reatividade química e mecanismos de reações químicas (PLIEGO, 2006) são exemplos de algumas análises teóricas que podem ser aplicado frente a uma gama de moléculas orgânicas de baixa a alta complexidade.

A classe das tiossemicarbazonas (TSCs), de estrutura $R^1R^2C=N-NH-C(=S)-NR^3R^4$ são exemplos de moléculas orgânicas que apresentam grande potencial farmacológico. Elas são derivadas das iminas (azometina/Bases de Schiff) ou seja, apresentam a ligação carbono-nitrogênio que são responsáveis pelo isomerismo configuracional – geométrico denominados pelos termos em alemão *Entgegen (E)* e *Zusammen (Z)*. Além desta particularidade, as

substituições no N-terminal tem sido alvo de discussões, pois dependendo do grupo funcional envolvido na ligação podem acarretar em mudanças tanto no modo de coordenação, quanto na atividade biológica.

Neste contexto, o estudo teve como objetivo definir a estabilidade dos isômeros E-Z derivados do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona (Figura 1) relacionado com o ângulo diedro $N_2-N_3-C_2-R_2$ (Parte A) após substituições de grupos funcionais (CH_3 , C_6H_5 e H) em fase gasosa e em fase condensada (água, DMSO e cicloexano) definindo-se a população associada a cada espécie. O estudo dos outros dois ângulos diedros $S-C_1-N_2-N_3$ e $R-N_1-C_1-S$ e seus respectivos descritores E/Z pode ser encontrado na literatura, sendo que a existência do equilíbrio E-Z para este último é referente a substituições no N-terminal. Pretende-se justificar a estabilidade majoritária por meio dos orbitais naturais de ligação (NBO). E por fim, propor a interconversão das espécies definindo a energia livre dos estados de transição.

Figura 1 – Representação do equilíbrio E/Z (parte A) do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona:(A) Isômero E (B) Isômero Z.



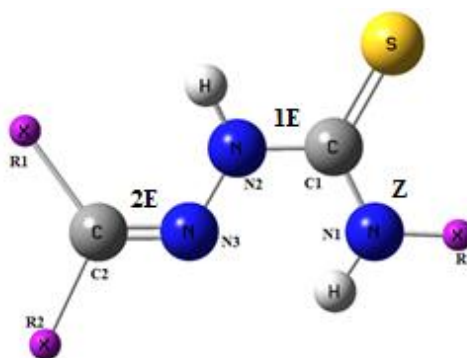
Fonte: Adaptada ALI et al. (2012)

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Tiossemicarbazonas(TSCs)

As TSC's (Figura 2) tem-se destacado no meio acadêmico em função principalmente de suas propriedades biológicas e medicinais tais como, sua ação como agentes antitumorais (OLIVEIRA et al.,2015), agentes antibacterianos (KASSAB et al., 2010), sua ação antiviral (KANG et al., 2011), antiprotozoária (BHARTI et al., 2002) e larvicida (SILVA et al., 2015). O medicamento Marboran® é um exemplo desta classe de compostos que no passado foi utilizado como antiviral (atualmente não é utilizado mais como droga) (BAUER, 1965). Outro exemplo, de aplicação corresponde ao estudo da Triapina como um potente inibidor da enzima ribonucleotídeo redutase (RR), responsável pela catálise na síntese de desoxirribonucleótidos a partir de ribonucleótidos (FINCH et al., 2000).

Figura 2 – Ilustração geral da estrutura tiossemicarbazona com numeração de acordo com a literatura de Casas (2000) e respectiva identificação E-Z dos ângulos diedros, onde neste trabalho, tem-se $R_1=CH_3$, $R_2=Thio$ e $R=CH_3$ ou Ph.



A forma de obtenção das TSC's é por meio da síntese direta ou indireta. A condensação direta de tiossemicarbazidas (encontradas comercialmente) com aldeídos e/ou cetonas geram as tiossemicarbazonas de interesse. Este modo de síntese apresenta baixo custo e economia de átomos, uma vez que, apenas a água é gerada como resíduo (TENÓRIO et al., 2005). Outra forma de obtenção de tiossemicarbazonas é por meio da síntese indireta (indicada quando não há disponível tiossemicarbazidas comerciais). Neste método, inicialmente fazendo-se uso de hidrazina (NH_2NH_2) juntamente com outros reagentes como por exemplo, isotiocianatos para formar tiossemicarbazidas e posteriormente ocorre a condensação com o derivado carbonilado de interesse gerando por conseguinte a tiossemicarbazonas (TENÓRIO et al., 2005).

As tiossemicarbazonas por apresentarem a ligação carbono-nitrogênio apresentam equilíbrio dinâmico das formas E e Z. A população dos isômeros, de modo geral, depende do grupo funcional na qual o precursor utilizado pertence. De acordo com COSTA et al (2003, *Apud* TENÓRIO et al.,2005) aquelas provenientes de aldeídos, geram majoritariamente isômeros E, entretanto, quando são cetonas assimétricas (como no caso do 2-acetiltiofeno) a formação dos isômeros está relacionada com a estrutura dos substituintes ligados a carbonila.

As TSC's apresentam estruturalmente pontos importantes que podem ser potencialmente explorados, tais como:

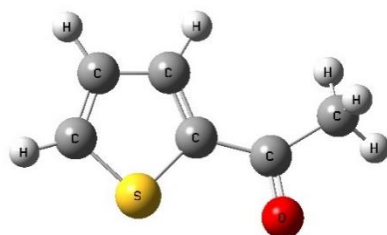
- a) a presença de grupos orgânicos distintos completando a valência do carbono e nitrogênio na ligação C=N, responsáveis pela origem do equilíbrio dinâmico das espécies E/Z desta porção da molécula;
- b) a presença de um anel N-heterocíclico proveniente dos precursores aldeído/cetona em sua estrutura, responsável pela alta deslocalização eletrônica e capacidade quelante, importantes para estudos em complexos de coordenação (LI et al.,2009; PALENIK;RENDLE;CARTER.1974);
- c) substituições no N-terminal, que acarretam substâncias com concomitantes atividades biológicas distintas (WEST; PADHYE; SONAWANE, 1991; OLIVEIRA et al.,2015).

O estudo teórico de moléculas orgânicas como as tiossemicarbazonas vem como ferramenta auxiliar que pode contribuir de forma significativa para a compreensão estrutural, da estereoquímica, reatividade e até mecanismos de reação (PLIEGO, 2006).

2.2 2-acetiltiofeno

O 2-acetiltiofeno (Figura 3) é um composto derivado do tiofeno, quimicamente estável e disponível. A estrutura aromática inclui um heteroátomo de enxofre, responsável pela doação de elétrons para o anel resultando em uma molécula rica em elétrons(TEMPRADO et al., 2008)

Figura 3 – Estrutura molecular do 2-acetiltiofeno



Fonte: Adaptada TEMPRADO et al (2008)

Em 1947 Johnson publicou artigo com as propriedades físicas do 2-acetiltiofeno (Figura 3). Desde o fim da década de 40, este composto tem sido foco de vários estudos devido a sua presença como intermediário na preparação de compostos voltados principalmente para a indústria farmacêutica.

Quadro 1 – Propriedades físicas do 2-acetiltiofeno

Propriedades físicas do 2-acetiltiofeno	
Ponto de congelamento	10.45 °C
Ponto de ebulição a 760mm	213.9 °C
Solubilidade	
g. 2-acetiltiofeno/100g. água	1.4
g. água/ 100g. 2-acetiltiofeno	2.4

Fonte: Adaptada Johnson (1947)

Dentre as propriedades físicas (Quadro 1), vale ressaltar a solubilidade. O 2-acetiltiofeno em temperatura ambiente (25°C) abrange um número considerável de solventes, como por exemplo, metanol e etanol (JOHNSON,1947). Solventes estes utilizados para sintetizar moléculas de tiossemicarbazonas (LIMA et al., 2002) já que nesta mesma temperatura não são miscíveis em água. Dessa forma, as tiossemicarbazonas que as têm como precursores são pouco solúveis em água.

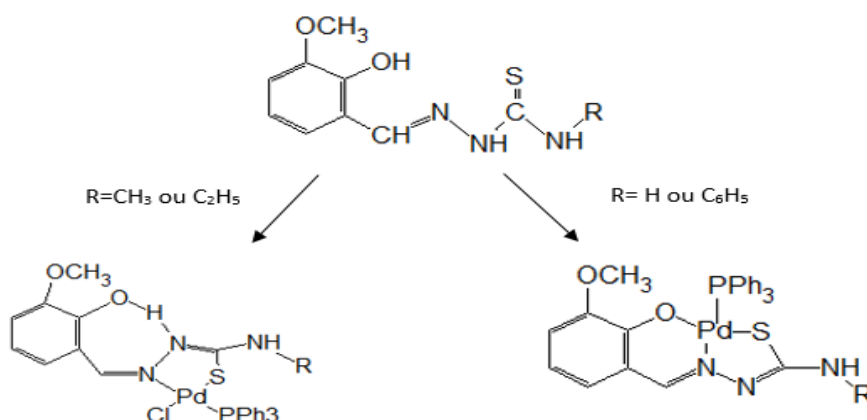
2.3 Influência da substituição no N-terminal de tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas apresentam uma versatilidade significativa, pois são amplamente estudadas tanto na forma de complexos organometálicos, exibindo a função de agentes quelantes (TENÓRIO et al, 2005) como também na forma livre, tendo como objetivo principal a avaliação da atividade biológica (agentes antitumorais, antibacteriano, entre outros) para aplicação na área farmacológica. De acordo com ALI e colaboradores (2011), as TSC's geralmente coordenam-se com platina, paládio, cobre entre outros metais por meio de oxigênio (presente no precursor aldeído/cetona), nitrogênio e enxofre na forma bidentada (N,S) ou tridentada (N,N,S ou O,N,S)(ALI et al., 2011).

Os modos de coordenação com metais de transição podem ser influenciadas pelo grupo funcional (por exemplo, etil, metil e fenil) ligado no nitrogênio terminal das TSC's e semicarbazonas. Na literatura há muitos estudos (RAJA;BHUVANESH;NATARAJAN, 2011;WANG et al.,2015;LOBANA et al.,2009; SHARMA et al., 2005) que evidenciam as consequências das substituições do hidrogênio no N-terminal, que apesar de distante do centro de coordenação, influenciam no modo coordenação e na atividade biológica.

Segundo Kalaivani e colaboradores (2011) as tiossemicarbazonas derivadas do 3-metoxisalicilaldeído substituída no nitrogênio terminal, por metil e etil na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ geram quelatos com o nitrogênio hidrazínico e o átomo de enxofre tiolato gerando um anel estável de cinco membros. Já com N-hidrogênio e N-fenil gerou-se anel de cinco e seis membros envolvendo os átomos de oxigênio fenólico, nitrogênio hidrazínico e enxofre tiolato (KALAIVANI et al., 2011), ilustrado no Esquema 1 abaixo:

Esquema 1 – Modos de coordenação geral do 3-metoxisalicilaldeído tiossemicarbazona substituída N-terminal



Fonte: Adaptada KALAIVANI et al. (2011)

Os complexos formados com paládio (Esquema 1) além de apresentarem modos de coordenação distintos tiveram também atividade biológica investigada. Os resultados obtidos por KALAIVANI e colaboradores (2011) mostrou na sua totalidade que o complexo que continha o N-etil dentre todos os outros apresentou melhor atividade, podendo ser atribuído a presença de substituinte rico em elétrons, sendo que a ordem atividade determinada de acordo com constante de ligação foi Etil > Metil > H > Fenil (KALAIVANI et al., 2011). Dessa forma, infere-se que o efeito da substituição no N-terminal é significativo devido ao efeito mesomérico e indutivo que o grupo substituinte tem sob a estrutura e a propriedades biológicas por eles exercido.

Para as TSC's na forma livre também tem sido promissora os estudos referentes à atividade biológica. Oliveira e colaboradores (2015) trabalharam com tiossemicarbazonas derivadas do 2-tiofenocarboxaldeído substituídas no N-terminal derivadas do tiofeno. Estruturalmente notaram a preferência pelo isômero E (referente a ligação imina -CH=N-) de todos os compostos sintetizados, além disso, as tiossemicarbazonas foram submetidas a testes para avaliação da ação antitumoral. Os resultados foram todos satisfatórios, sendo que a TSC substituída com p-bromofenil apresentou a melhor atividade antiproliferativa de células cancerosas devido a inserção de anel aromático na estrutura TSC juntamente com o halogênio (OLIVEIRA et al., 2015).

O meio científico tem grande interesse nas TSC's em função de sua versatilidade e vasta aplicação. Nesse contexto, o estudo teórico pode auxiliar na compreensão estrutural (identificação e estudo de isômeros) assim como na elucidação de mecanismos reacionais.

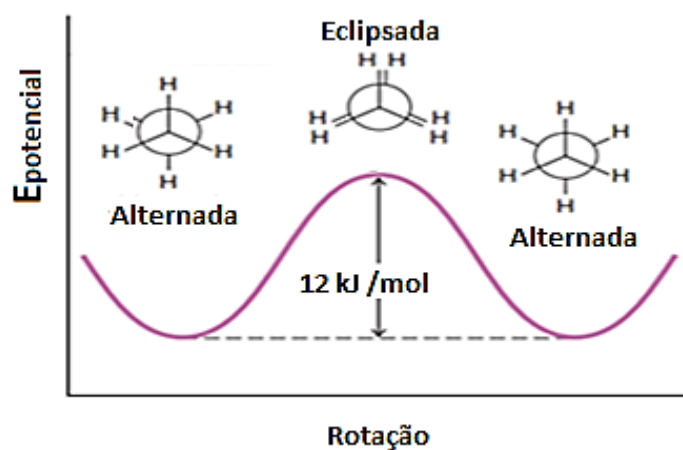
2.4 Análise Conformacional

A análise conformacional é a denominação atribuída ao estudo das variações energéticas correlacionadas a uma molécula que sofre uma rotação em torno das ligações sigma σ , alterando a estrutura e conseqüentemente as suas propriedades. Assim, pode-se inferir que conformações (ou isômeros conformacionais) são os diferentes arranjos espaciais que as moléculas apresentam quando ocorre rotação das ligações simples e tem como propriedade não poder serem isolados a temperatura ambiente (SOLOMONS;FRYHLE, 2005).

Dentre um vasto número de conformações de uma determinada substância, existe aquelas que são as mais estáveis (geralmente uma conformação) sendo esta estabilidade associadas as interações intramoleculares como: aos efeitos estéricos, eletrostáticos, hiperconjugativos, ligações hidrogênio entre outros, que podem estabilizar ou desestabilizar determinada conformação(FREITAS;RAMALHO, 2013).

Um exemplo interessante para elucidar estas interações, é a molécula de etano (Figura 4), uma molécula simples mas que gerou bastante discussão quanto a sua estabilidade. Nos primórdios acreditava-se que a maior estabilidade do isômero era na forma alternada, devido somente a repulsão estérica. Entretanto, em 2001 Pophristic e Goodman (POPHRISTIC; GOODMAN, 2001) por meio de cálculos mecânica quântica evidenciaram que a estabilidade era em decorrência especialmente da interação hiperconjugativa entre os orbitais ligantes sigma σ das ligações C-H e orbitais sigma antiligante σ^* do carbono adjacente (FREITAS; CARVALHO, 2013) (SOLOMONS;FRYHLE, 2005). A discussão em volta da estabilidade do etano foi contestada e debatida em outros trabalhos como por exemplo Mo e Gao (2007), que novamente reforçou a ideia de que repulsão estérica ser a responsável pela estabilidade da forma alternada do etano. Enfim, estas discussões impulsionam o desafio do conhecimento abrindo caminhos para outras moléculas orgânicas (MO;GAO, 2007).

Figura 4 – Rotação C-C do átomo de etano em função da energia potencial



Fonte: Adaptada CAREY e GIULIANO (2014)

Estas estruturas contribuem para que possamos compreender o caminho reacional que a molécula percorre para chegar a uma conformação mais estável. A molécula de etano ao passar pela conformação eclipsada (instável) apresenta uma barreira energética denominada energia ativação de 12 kcal mol^{-1} neste caso, o confôrmero é o estado de transição da molécula de etano, prosseguindo para seu estado mais estável rapidamente. Este exemplo se aplica também a moléculas mais complexas, em que as coordenadas são expressas geralmente em energia livre de Gibbs (descreve a totalidade de energia no sistema termodinâmico) pelo caminho reacional (CAREY;GIULIANO,2014).

Desse modo, o mecanismo reacional contendo estado de transição é suma importância em diversas áreas principalmente naquelas voltadas para comportamento biológico (farmacológico) em que influências na estrutura molecular, reatividade e diferentes conformações podem gerar atividades distintas (CHOUDHARY, A. et al 2011)(MIOLO et al., 2002). E compreender quais as interações intramoleculares que influenciam para tal conformação é um desafio, principalmente no que se referem a hiperconjugação.

2.4.1 Interações Intramoleculares

As interações intramoleculares regem “internamente” as moléculas, podendo estabilizar ou desestabilizar as conformações e é determinante para que apresentem geometrias termodinamicamente favoráveis mesmo que apenas por período temporário, como no caso dos isômeros conformacionais (FREITAS;RAMALHO, 2013). Dentre as interações intramoleculares, pode-se destacar: Efeito Estérico, Efeito Eletrostático e Efeito Hiperconjugativo.

2.4.2 Efeito estérico

O efeito estérico está associado ao fato de cada átomo apresentar um tamanho diferente, de modo que grupos de átomos ligados (moléculas) ocupam certo espaço. Dessa forma, a densidade eletrônica (volume de um átomo ou grupo substituinte) tem o poder de gerar um custo energético interferindo não somente na estrutura das moléculas como também na reatividade e função (LIU;GOVIND,2008; LIU;HU;PEDERSEN,2010; FREITAS;RAMALHO,2013).

2.4.3 Efeito Eletrostático

Os átomos dispostos em uma molécula formando as ligações químicas apresentam de alguma forma polaridade, geradas seja por efeito eletrônico indutivo ou de campo originando cargas positivas ou negativas (FREITAS;RAMALHO,2013) e conseqüentemente podem ser atrativas ou repulsivas. A energia eletrostática é representada pela Equação 1 (ROCHA, 2001):

$$E_{\text{eletrostática}} = q_1 q_2 / \epsilon r_{12} \quad (1)$$

Onde, os índices 1 e 2 indicam os átomos ou grupos, q as cargas, r a distância das cargas e ϵ constante dielétrica do meio. Neste caso, nota-se que a energia eletrostática é inversamente proporcional a distância. Estas interações podem contribuir de maneira significativa para a estabilidade, preferência conformacional e reatividade de sistemas moleculares (SMITH;WOERPEL, 2006).

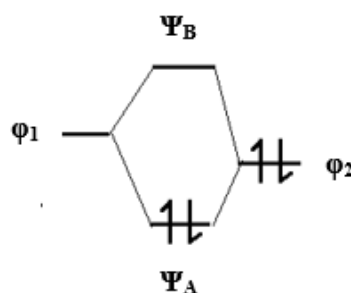
2.4.4 Efeito Hiperconjugativo

As interações intramoleculares podem ser divididas em modelos clássicos e não clássicos. O primeiro, está relacionado com os efeitos estéricos e eletrostáticos, e o segundo, abrange uma abordagem quântica, denominado de hiperconjugação, e envolve transferência de elétrons de orbitais “ocupados” (orbitais ligantes) para os vazios (orbitais antiligante)(FREITAS;RAMALHO,2013).

A hiperconjugação é definida pela IUPAC como interação entre os orbitais σ - e π - e esta interação pode influenciar de modo significativo na geometria, densidade eletrônica, energia do orbital molecular, espectro de infravermelho, assim como pode alterar o equilíbrio dinâmico de conformeros acarretando em mudanças de reatividade e seletividade (ALABUGIN;GILMORE;PETERSON, 2011).

Pela teoria do orbital molecular (OM), a combinação de dois orbitais atômicos (OA) que interagem ϕ_1 e ϕ_2 , origina dois OM, sendo um orbital denominado ligante com mais baixa energia Ψ_A (HOMO) e dessa forma propício a receber par de elétrons e outro de maior energia, antiligante, Ψ_B (LUMO). A diferença de energia entre orbitais atômicos e moleculares pode indicar a estabilidade do sistema (Figura 5) (FREITAS;RAMALHO,2013).

Figura 5 – Representação da interação hiperconjugativa simples 2 elétrons/2 orbitais.



Fonte: Adaptada FREITAS e RAMALHO (2013)

De acordo com Freitas e Ramalho (2013), para que a hiperconjugação ocorra são necessários alguns fatores:

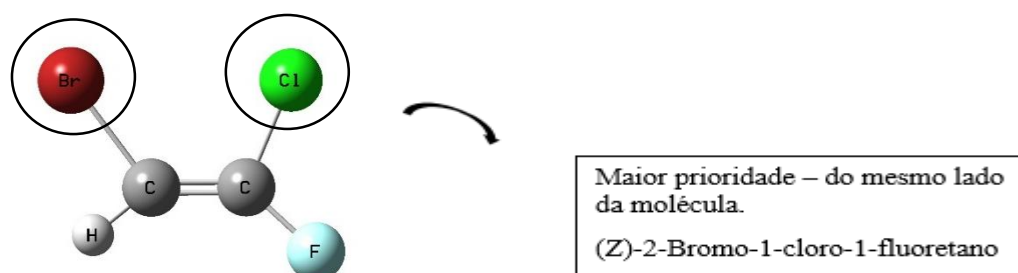
- a) boa capacidade doadora e aceptora de elétrons;
- b) Simetria;
- c) Orientação no espaço (para sobreposição ocorrer).

2.5 Isômeros configuracionais

Os isômeros gerados após rompimento temporário da ligação π entre os átomos de carbono-carbono, conduzindo a um giro da ligação σ e conseqüentemente mudando a disposição dos grupos são ditos isômeros configuracionais, que podem ser subdivididos em geométricos ou ópticos.

Os mais conhecidos isômeros geométricos são denominados *cis* e *trans*, nomenclatura referente aos alcenos dissustituídos (dois substituintes diferentes do hidrogênio). Entretanto, para as ligações duplas trissustituídas e tetrassustituídas é necessária uma metodologia mais ampla, denominada *E* e *Z* (do alemão, *Entgegen*(oposto) e *Zusammen*(juntos)). Neste caso, a prioridade dos grupos (Figura 6) é realizada por meio do número atômico, respeitando as regras elaboradas por Cahn-Ingold-Prelog (McMURRY, 2010).

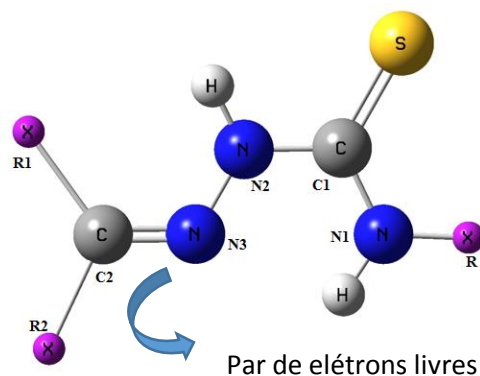
Figura 6 – Estrutura modelo da representação E/Z.



Fonte: Adaptada SOLOMONS e FRYHLE (2004)

Ao referir às tiossemicarbazonas (que são derivadas das iminas) pode-se fazer uma analogia das prioridades dos grupos, com ressalva, para o par de elétrons não ligado do nitrogênio tem menor prioridade em comparação aos outros ligantes (Figura 7).

Figura 7 – Modelo geral de tiossemicarbazonas indicando a presença do par de elétrons não ligados.



Fonte: Autor (2017)

2.6 Química Teórica

O século XX foi o marco inicial para entendimento da química teórica de modo mais acurado, devido as maiores realizações intelectuais baseada na mecânica quântica, de modo especial, no que diz respeito a modelos moleculares (ARROIO et al.,2005). A termodinâmica estatística somada a mecânica quântica possibilitou a interpretação e a racionalização de propriedades macroscópicas com fundamentos em nível atômico-molecular (ARROIO et al., 2005). Com o progresso dos computadores tornou-se viável utilizar a química teórica como ferramenta auxiliar para análises e interpretações de dados que somente por práticas experimentais não são bem elucidadas(MORGON, 2001).

A Equação de Schrödinger, deduzida em 1926 por Erwin Schrödinger é o cerne da mecânica quântica, pois ela descreve todo sistema físico por meio da função de onda. A determinação de propriedades de sistemas atômicos e moleculares precisos é condicionada obtenção de soluções desta equação, sendo este o desafio da química quântica (CASTRO;CANUTO,2007). Resolver a equação de Schrödinger (Equação 2) é determinar os autovalores (E) e as autofunções (ψ) do operador \hat{H} (Hamiltoniano), admitindo que os núcleos são fixos (aproximação de Born Oppenheimer) e desprezando efeitos relativísticos:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2)$$

Onde, \hat{H} representa operador Hamiltoniano, constituído de termos cinéticos e potenciais; E é a energia da partícula em um determinado estado estacionário e ψ a função de onda que descreve

o sistema (CUSTODIO et al., 2002). Na Equação 3 o Hamiltoniano eletrônico é descrito de modo mais detalhado:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (3)$$

onde, m é a massa do elétron, r_{ij} a distância correspondente entre elétrons i e j , Z_A número atômico do núcleo A ; N número de elétrons no sistema e M núcleos do sistema. Sendo o primeiro termo referente ao movimento cinético, seguido por interação elétron-núcleo e elétron-elétron (CASTRO;CANUTO, 2007).

Geralmente as unidades atômicas são utilizadas nestas expressões e conseqüentemente as constantes fundamentais são eliminadas. O raio de Bohr (a_0) é a referência para unidade de comprimento, sendo definido na Equação 4:

$$a_0 = \hbar^2 / 4\pi^2 m e^2 = 0,529 \text{ \AA} \quad (4)$$

Já a energia, é definida pela unidade denominada Hartree, como repulsão de Coulomb entre dois elétrons (Equação 5):

$$1 \text{ Hartree} = e^2 / a_0 \sim 627,51 \text{ kcal mol}^{-1} \quad (5)$$

Sendo assim, a Equação 3 pode ser reescrita como:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

A resolução da Equação de Schrödinger é exata para o átomo de hidrogênio, que apresenta apenas um elétron. Para sistemas moleculares em que existe um número grande de elétrons, a resolução desta equação bastante complexa. Com o intuito de tentar encontrar a resolução para sistemas maiores e mais complexos, foram criados métodos que utilizam de aproximações para este fim. Dentre eles, Método semi-empírico e o Método baseado na Teoria do Funcional de Densidade, DFT (*do inglês*, Density Functional Theory).

2.6.1 Método Semi-empírico

Os métodos *ab initio* (por exemplo, Hartree-Fock) utilizam de integrais multicêntricas, que apresentam custo computacional elevado, visto que os cálculos no passado eram realizados em máquinas potencialmente inferiores. Pesquisadores da época, começaram a buscar outros métodos que de alguma maneira viabilizasse a utilização da mecânica quântica sem perder a precisão e que também se aplicasse a moléculas cada vez maiores e mais complexas. Neste contexto, em 1931 Michael Polanyi e Henry Eyring propuseram unir a teoria com resultados experimentais originando assim o nome semi-empírico.

O método HF (comparação realizada devido o método ser considerado o ponto de partida para os demais) apresenta N^4 funções de base, devido á integrais de dois elétrons necessários para construir a matriz de Fock, então o primeiro passo dos métodos semi-empíricos é considerar apenas os elétrons de valência explicitamente. Outro ponto, é a utilização de apenas um conjunto mínimo estabelecido STO (orbitais do tipo Slater) para os elétrons de valência. Sendo que o hidrogênio tem uma função de base, e átomos no segundo e terceiro período da tabela periódica tem quatro funções de base (JENSEN, 2006). O método fundamenta-se na teoria de HF, entretanto utiliza-se de parametrizações que são obtidas via ajuste numérico ou derivados de resultados experimentais para tornar viável a resolução das equações (SIMAS & ROCHA, 2007).

De um modo geral, a aproximação denominada ZDO (Zero Differential Overlap) é a essência das metodologias semi-empíricas, ela não considera os produtos das funções de base que dependem das mesmas coordenadas eletrônicas quando localizados em átomos diferentes. Um orbital atômico com centro A denota-se μ_A então a aproximação ZDO (Equação 7):

$$\mu_A \nu_B = 0 \quad (7)$$

“Importante ressaltar que neste caso, produto de funções em diferentes átomos que é ajustado igual a zero, e não a integral sobre o produto”(JENSEN, 2006). Assim, as integrais remanescentes como, repulsão eletrônica são descritas por parâmetros centrados orbitais atômicos, reescrevendo um elemento da matriz Fock (anteriormente matriz de sobreposição e agora matriz identidade).

Pople e colaboradores publicaram vários artigos (POPLE,SANTRY;SEGAL,1965; POPLE;BEVERIDGE,1967) com a intenção de remover a restrição de que os primeiros métodos semi-empíricos abrangia, no que diz respeito dos tratamentos mecânico quântico

apenas para sistemas de moléculas aromáticas planas, sendo que era levado em consideração apenas elétrons π . Os métodos que eles propuseram são: CNDO – *Complete Neglect of Differential Overlap*; INDO – *Intermediate Neglect of Differential Overlap* e NDDO – *Neglect of Diatomic Differential Overlap* (SIMAS;ROCHA,2007).

CNDO: “Desconsidera todas as integrais de repulsão eletrônica que possuam produtos envolvendo orbitais distintos”(SIMAS & ROCHA, 2007). Com estas aproximações o custo computacional diminui consideravelmente de N^4 para N^2 funções de base, entretanto, apresenta como limitação a incapacidade de descrição quando envolve estados provenientes de uma mesma configuração eletrônica;

INDO: Este método surge como uma forma de sanar as dificuldades relacionadas com a inserção das integrais de repulsão eletrônica do tipo troca ($\mu\nu|\mu\nu$) com os orbitais estão centrados no mesmo átomo (monoatômico). Para diatômicos as integrais de repulsão ($\mu\mu|\nu\nu$) entre qualquer orbital atômico são parametrizadas para um valor médio que está vinculado com a natureza dos átomos(POPLE; BEVERIDGE; DOBOSH, 1967).

NDDO: É a melhor das três aproximações descritas, considera um número bem maior de integrais, visto que a sobreposição diferencial é negligenciada quando orbitais atômicos estão em átomos distintos(ALCACER,2007).

Até neste ponto, a ideia dos métodos semi-empíricos era de reproduzir resultados de cálculos *ab initio*, e a partir de 1969 com a implementação do MINDO, o objetivo era que o método fosse capaz de calcular propriedades com exatidão. Mas como todo método, as limitações referentes algumas propriedades moleculares permitiram que Dewar e colaboradores (1977) desenvolvessem um novo método que é considerado o ponto de partida para métodos mais recentes, denominado MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) baseado nas aproximações do NDDO. Entretanto, ainda era necessário reproduzir melhor as ligações hidrogênio (SIMAS;ROCHA,2007).

Diante disso, Dewar em 1985 inseriu o método AM1 (*Austin Model 1*) que teve como diferencial a inclusão de funções Gaussianas para função de repulsão nuclear sendo possível então englobar as ligações de hidrogênio em alguns sistemas. Mas o AM1 apresentava algumas parametrizações consideradas incompletas. Assim, em 1989 Stewart(STEWART, 1989) desenvolveu um novo modo de parametrização ajustadas em reproduzir dados experimentais denominado PM3 (*Parametric Method 3*)(SIMAS;ROCHA,2007).

PM3:O método PM3 surge devido a otimização de parâmetros ter sido efetuada de “modo gradual, sendo assim, alguns ficaram incompletos e os erros tendem a se acumularem; e os parâmetros não estavam totalmente corrigidos sendo muitas vezes considerados de maneira razoável para determinado sistema” (CRAMER, 2004). Para suprir essas limitações Stewart (1989) utilizou de procedimentos automáticos para otimizações mantendo as equações do modelo AM1 diminuindo para duas funções gaussianas em cada átomo (H, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Br e I)(CRAMER, 2004). Este método apesar de ser um dos melhores para calcular dados experimentais (mínimo global) apresenta limitações do tipo: estrutural (no sentido de mostrar maior estabilidade para uma geometria diferente da determinada experimentalmente), a distância de ligações menores do que dados experimentais entre outras(JENSEN, 2006). Mas mesmo com essas pequenas falhas o método é bastante utilizado na literatura, e em um trabalho recente Yousef e colaboradores(YOUSEF et al., 2016) utilizou-o para calcular espectros infravermelho para uma molécula derivada da tiossemicarbazona e obtiveram bons resultados quando comparado dados experimentais para o método PM3, visto que foi utilizado AM1, MM, Zindo/1, MM+.

Contudo, as ligações de hidrogênio também são incluídas nas limitações do método que falha tanto nos cálculos geometria quanto energia (SIMAS;ROCHA,2007). Para estudo de qualquer sistema, realizar uma análise anterior do que se pretende obter é de suma importância e com auxílio da literatura avaliar a utilização ou não de determinado método. Com o passar do tempo, novos métodos vão surgindo, com a vantagem complementar as lacunas de métodos anteriores e sendo aplicado a cada vez moléculas mais complexas, nesta perspectiva, surge a Teoria do Funcional de Densidade.

2.6.2 Teoria do Funcional de Densidade

A Teoria do funcional de densidade (DFT) surgiu como alternativa interessante aos métodos *ab initio* e semi-empíricos. Sua vantagem baseia-se principalmente na inserção da energia de troca-correlação (TSIPIS, 2014), na quantidade de memória, no emprego reduzido de capacidade de processamento, na eficiência, e em sua aplicabilidade. O uso de DFT abrange sistemas inorgânicos, orgânicos, metálicos e semi-condutores. Ao contrário dos métodos quânticos tradicionais, não emprega em seu formalismo, uma função de onda multieletrônica (CUSTODIO;MORGON, 1995).

A entidade básica correspondente na DFT é a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, utilizada para a cálculos da energia eletrônica do estado fundamental. Basicamente há uma redução do custo

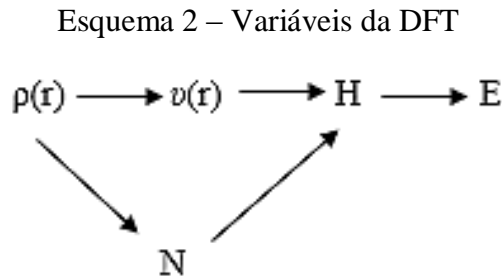
computacional de N^4 funções de base N (*ab initio*), N^3 utilizando DFT (CUSTODIO;MORGON,1995). A função de onda aumenta com o número de elétrons, mas quando considerada a densidade eletrônica sempre terá o mesmo número de variáveis, não importando o tamanho do sistema (CUSTODIO;MORGON,1995).

Os fundamentos da teoria do funcional de densidade foram elucidados após trabalhos de Pierre Hohenberg e Walter Kohn, na década de 60 (HOHENBERG; KOHN 1964) onde inseriram dois postulados(DUARTE;ROCHA,2007):

- a) primeiro postulado de Hohenberg-Kohn, a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ determina o potencial externo produzido pelos núcleos $v(\mathbf{r})$ e também determina o número de elétrons por meio da integração na Equação 8:

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (8)$$

Se a densidade determina esses dois fatores, conseqüentemente determina o Hamiltoniano eletrônico. Dessa forma, $\rho(\mathbf{r})$ também gera a energia do sistema e as propriedades do estado fundamental. No Esquema 2 está a demonstração da interdependência das variáveis.



Fonte: Adaptada DUARTE e ROCHA (2007)

No Esquema 2 a energia é determinada pela densidade eletrônica $E = E_v[\rho]$ sendo índice v é adicionado para explicitar a dependência com o potencial externo.

- b) o segundo postulado diz que a energia do estado fundamental de um sistema com muitos elétrons sob um dado potencial $v(\mathbf{r})$ de acordo com o princípio variacional, pode ser escrita (Equação 9):

$$E_v[\rho(\mathbf{r})] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F[\rho] \quad (9)$$

Onde F é o funcional Hohenberg-Kohn de ρ que independe do potencial externo e contém funcional energia cinética eletrônica $T[\rho]$ e interação elétron-elétron V_{ee} .

Entretanto, os postulados acima, não apresentaram a energia de troca-correlação. Somente após os trabalhos de Kohn e Sham em 1965 que a correlação eletrônica passou a ser considerada e partir deste ponto a DFT passou a fazer parte dos trabalhos com moléculas muito maiores e mais complexas (MORGON; CUSTODIO, 1994). Kohn e Sham reformularam a Equação 9 evidenciando a repulsão elétron-elétron de Coulomb inserindo a função $G[\rho]$ que agora englobava Energia de troca (x) e correlação (c) (Equação 10 e 11):

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r) v(r) dr \quad (10)$$

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (11)$$

Onde $T_s[\rho]$ é funcional energia cinética de sistemas de elétrons não interagente mas que tem a mesma densidade eletrônica, onde são consideradas as interações. Assim $E_{xc}[\rho]$ engloba termo troca e correlação e energia cinética visto que $T[\rho] - T_s[\rho]$ ($T[\rho]$ é energia exata sistema eletrônico interagente) (DUARTE; ROCHA, 2007).

A limitação do método está principalmente relacionada ao potencial de troca-correlação (v_{xc}) que é utilizado para determinar $E_{xc}[\rho]$ (funcional de troca e correlação), neste caso, os termos troca e correlação podem ser separados (Equação 12) (CHERMETTE, 1998).

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_x[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \epsilon_c[\rho(r)] dr \quad (12)$$

Neste contexto, a energia troca-correlação é definida como:

“...funcional da densidade eletrônica e inclui todos os termos não clássicos, a saber, a correlação eletrônica, que inclui o termo de troca que se refere à correlação entre elétrons de mesmo spin e a diferença entre a energia cinética exata e a do sistema de elétrons que não interagem” (DUARTE; ROCHA, 2007).

Diversas pesquisas são realizadas com o intuito de determinar funcionais de troca-correlação que se adapte ao sistema, e diante disso um número significativo de funcionais estão disponíveis na literatura e são geralmente divididos em 5 famílias de acordo com o formalismo empregado: LSDA (Local Spin-Density Approximation), GEA (*Gradient Expansion Approximation*), GGA (*Generalized Gradient Approximation*), Meta-GGA e Hybrid (Híbridos) (TSIPIS, 2014).

Os métodos híbridos surgiram para melhorar sistematicamente os funcionais de XC, pois utilizam a ideia de conexão adiabática, na qual interligam o sistema não interagente de

elétrons com sistema de elétrons que interagem (JENSEN, 2006). Um dos funcionais conhecidos é B3LYP (Equação 13)(BECKE, 1993)(LEE; YANG; PARR, 1988)(STEPHENS *et al.*, 1994) c:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exata} + b\Delta E_x^{B88} + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (13)$$

Onde a , b e c são determinados de acordo com dados experimentais e geralmente possuem valores de aproximadamente 0,2; 0,7 e 0,8 respectivamente. Este funcional tem mostrado bons resultados no cálculo das estruturas, energias e propriedades moleculares(TSIPIIS, 2014).

2.7 Orbitais Naturais de Ligação

O método de análise dos orbitais naturais de ligação (do inglês *Natural Bond Orbital* – NBO) permite por meio de um conjunto de algoritmos matemáticos descrever orbitais localizados ao longo ligações químicas das estruturas naturais de Lewis (NLS)(GLENDENING; LANDIS; WEINHOLD, 2012).O NBO em uma ligação de dois centros, um átomo A e um B (Equação 14) é gerada a partir dos NHOs (do inglês *Natural Hybrid Orbitals*) ortonormais, definidos pelos orbitais atômicos de valência otimizados de acordo com a função de onda(REED;CURTISS;WEINHOLD, 1988):

$$\sigma_{AB} = c_A h_A - c_B h_B \quad (14)$$

A análise do NBO tem como vantagem a consideração os orbitais não ocupados assim, podem descrever os efeitos não covalentes da estrutura de Lewis, ou seja, os orbitais antiligante representados Equação 15:

$$\sigma_{AB}^* = c_B h_A - c_A h_B \quad (15)$$

A energia total associada contribuição da parte covalente (orbitais ligantes- Lewis- E_L) e não covalente (antiligante – Não Lewis- E_{NL}) pode ser calculada da seguinte maneira:

$$E = E_L + E_{NL} \quad (16)$$

Onde, E_{NL} que é atribuído a energia estabilizante de hiperconjugação e é a diferença da energia total eletrônica-nuclear e energia de Lewis (associada a contribuições estéricas e eletrostática). Sabe-se que a parcela E_L é aproximadamente 99% ou seja, quase toda a contribuição para a energia são do tipo Lewis, entretanto, mesmo que em porcentagem bem

pequena a hiperconjugação (E_{NL}) pode interferir de maneira significativa para estabilidade da molécula (REED;CURTISS;WEINHOLD, 1988):

A interação entre os orbitais Lewis e não Lewis é da forma doador-aceptor de elétrons, podendo ser representados por: orbitais do caroço ou internos (CR), orbitais de Rydberg (RY ou RY^*), pares de elétrons livres (LP), sigma ligante (σ), sigma antiligante (σ^*), pi ligante (π), pi antiligante (π^*) (WEINHOLD; LANDIS, 2001)

2.8 Modelo Contínuo de Solvatação

Os cálculos teóricos têm por objetivo representar com precisão as condições reais em que ocorrem as reações químicas, sabe-se que a maioria delas ocorrem em fases condensadas. Assim, busca-se modelos teóricos que abrangem estes tipos de sistemas, e existem basicamente três descrever o efeito do solvente, são eles: Métodos Explícitos (discretos), Implícito (Contínuos) e os Híbridos. Neste trabalho, o foco será dado ao Modelo Implícito (contínuo) de solvatação.

A transferência do soluto da fase gás para fase condensada gera um custo energético, compensado pela dispersão entre soluto e solvente que tendem a estabilizar o sistema, entretanto. A grandeza termodinâmica associada a essa transferência é denominada de energia livre de solvatação definida (Equação 17) (PEREIRA,2016):

$$\Delta G^*_{sol} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{dispers\tilde{a}o} + \Delta G_{elec} \quad (17)$$

onde, ΔG_{cav} é referente a energia para formação da cavidade adequada dentro do solvente; $\Delta G_{dispers\tilde{a}o}$ energia de interação soluto-solvente; ΔG_{elec} energia eletrostática.

Os primeiros modelos contínuos de solvatação surgiram com Born (1920), Kirkwood (1934) e Onsager (1936) onde solvente era tratado como um contínuo dielétrico (ϵ) que possui uma cavidade esférica de raio a , a qual está inserido o soluto (ou molécula de interesse) cuja distribuição de cargas é representada pelo momento dipolo (μ), então o solvente é polarizado pelo campo elétrico desse dipolo. Essa distribuição de cargas no dielétrico provenientes da polarização é denominado campo de reação (FORESMAN; FRISCH, 1993).

Esse campo tem como característica ser paralelo ao momento dipolo, e assim, atuará no soluto aumentando a assimetria na sua distribuição de cargas (GEORG; CANUTO, 2007). Conseqüentemente, deve ser implementado um termo no Hamiltoniano do soluto que contabilize essas interações de partículas carregadas com campo elétrico. Quando incluso, o

efeito é aumento polaridade do soluto que é proporcional a polarizabilidade do soluto e a força do campo externo, assim, o momento de dipolo do soluto aumenta. E quanto ao solvente, ele se polariza e muda sua orientação de modo a se opor ao dipolo do soluto (CRAMER, 2004). As vantagens destes métodos contínuos é que interação soluto-solvente é tratado puramente quântico, ou seja, podemos representar na equação de Schrödinger não linear escrito na forma (Equação 18):

$$\left\{ H - \frac{1}{2} \left[\frac{2(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)} \right] \frac{\langle \Psi | \mu | \Psi \rangle}{a^3} \mu \right\} \Psi = E \Psi \quad (18)$$

A resolução da equação acima pode ser via Hartree-Fock, utilizando do determinante de Slater para representar Orbitais Moleculares ψ otimizados modificando o operador de Fock.

Estas equações apresentadas acima, representa a base do cálculo quântico para a inserção de um soluto (ou molécula de interesse) em meio condensado representado por um contínuo dielétrico. Entretanto, os modelos posteriores a Born, Kirkwood e Onsager vieram com o intuito de preencher algumas lacunas, e diferem principalmente quanto a (JENSEN, 2007):

- a) forma e tamanho da cavidade;
- b) cálculo da energia de cavitação;
- c) representação carga soluto;
- d) descrição do dielétrico e descritores.

2.8.1 Modelo Contínuo Solvatação baseada na densidade da carga – SMD

Um dos métodos contínuos de solvatação conhecido é denominado SMD proposto por MARENICH; CRAMER e TRUHLAR publicado em 2009. O SMD considera a densidade eletrônica completa do soluto sem definir cargas atômicas parciais e o solvente é representado implicitamente como um meio dielétrico. Este método é denominado universal, devido a “aplicabilidade em qualquer soluto iônico ou neutro em qualquer solvente ou meio líquido para o qual são conhecidos os descritores” (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

A energia livre de solvatação é definida por três termos (Equação 19), o primeiro é resultante do tratamento auto-consistente eletrostática da massa (*Bulk*) da solução que emprega a resolução da equação de Poisson no modelo aprimorado do PCM (do inglês, Polarizable Continuum Modelo) denominado IEF-PCM (do inglês, Integral Equation Formalism), o

segundo remete a cavidade-dispersão da estrutura do solvente decorrente de interações de curto alcance entre soluto e o solvente (primeira camada de solvatação) e por último referente a mudança concentração (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

$$\Delta G^{\circ}_S = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} + \Delta G^{\circ}_{conc} \quad (19)$$

Onde, a energia livre subscripta relaciona com E (eletrônico), N (nuclear), P (Polarização); e CDS, corresponde energia livre associada a mudança com a cavitação do solvente, na energia dispersão e possivelmente mudanças na estrutura do solvente respectivamente. E por último ΔG°_{conc} que está relacionado com a mudança de concentração da fase gasosa e fase condensada.

As diferenças principais referentes dos métodos SMD e outros métodos como PCM são:

- a) definição do raio atômico e representação das cargas atômicas;
- b) SMD contém funções paramétricas que tem como entrada as propriedades físicas de um determinado solvente.

De acordo com os autores SMD é o único modelo aplicado a qualquer solvente e comercialmente disponível em diversos pacotes de estrutura eletrônica, como por exemplo GAUSSIAN09.

3 METODOLOGIA

3.1 Representação da Estrutura e Análise Conformacional

As estruturas E e Z do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona (ATTSC), 2-acetiltiofeno-4-metiltiossemicarbazona (ATTSC-CH₃) e 2-acetiltiofeno-4-feniltiossemicarbazona (ATTSC-Ph) foram baseadas no artigo de Ali e colaboradores (2012) (ALI et al., 2012). A análise conformacional foi realizada método semi-empírico PM3. Os ângulos diedros selecionados foram C-C-C-H; C-C-N-N; C-N-N-H; N-N-C-N; N-N-C-S; N-C-N-H incluindo o anel tiofeno, entretanto, para o ATTSC-Ph que os ângulos foram C-C-N-N; H-N-C-S; S-C-N-C e tiofeno, devido a estrutura não convergir. A escolha dos ângulos foi com o intuito de cobrir toda a extensão da tiossemicarbazona.

3.2 Otimizações e Frequências

As otimizações geométricas e cálculos de frequência na fase gás foram realizados no programa GAUSSIAN 09 revisão A.02 por meio da teoria do funcional de densidade (DFT) com funcional B3LYP concomitantemente com o conjunto de base 6-31+G (d,p). Para o solvente foi realizado *single point*, ou seja, não foi realizada otimização dos isômeros na presença de solvente.

3.2.1 Escolha do B3LYP/6-31+G (d,p)

Este método híbrido foi escolhido devido ao seu bom desempenho para cálculos de estruturas, energias e propriedades moleculares (TSIPIS, 2014)(TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 2008). Na literatura este nível de teoria foi aplicado para análises teóricas de moléculas análogas, obtendo bons resultados (KHALILIAN;MIRZAEI;TAHERPOUR,2015; KRASOWSKA;KOCHEL;FILAROWSKI,2010). Entretanto, para reforçar a ideia do método ser apropriado para esta classe de moléculas fez-se a comparação das distâncias de ligações das estruturas investigadas com áquelas determinadas experimentalmente por Casas e colaboradores (2000) com base no banco de dados Cambridge Structural Data base (CSD).

3.3 Determinação dos substituintes realizadas no N⁴-terminal

A determinação de quais substituintes seriam avaliados foram com base nos artigos de Khalilian e colaboradores (2015) e Lobana e colaboradores (2014). Utilizou-se o grupo Metil, Fenil e o átomo de Hidrogênio.

3.4 Obtenção da Energia livre de Gibbs na fase gás

Os cálculos de frequência harmônica foram realizados para todas as moléculas com objetivo de avaliar as quantidades termodinâmicas nas condições T= 298,15 e p = 1 atm implementado no GAUSSIAN 09 (A.02).

A energia livre de Gibbs foi estimada após cálculos de otimização e frequências harmônicas conforme a Equação 20 abaixo (VENÂNCIO; DOS SANTOS; DE ALMEIDA, 2016):

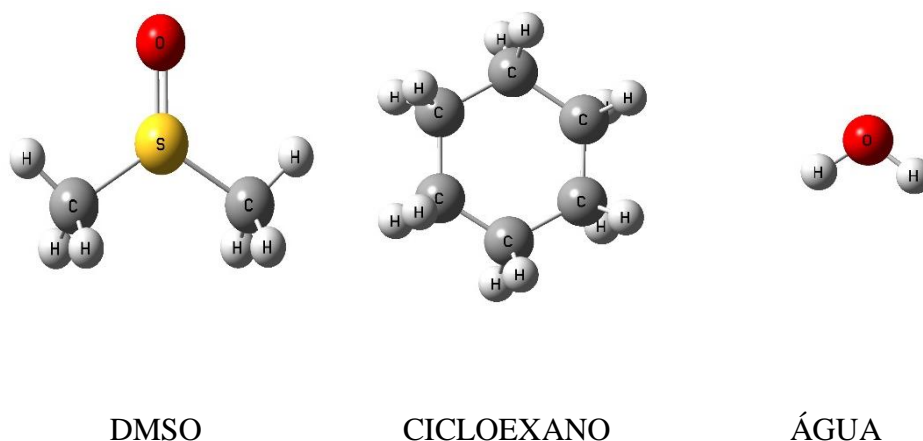
$$\Delta G^{\text{gas}} = \Delta E_{\text{elec-nuc}}^{\text{gas}} + \Delta G_{\text{T}} \quad (20)$$

Onde, o primeiro termo refere-se a energia eletrônica total somada a energia nuclear repulsiva e o segundo termo é a correção térmica da energia livre de Gibbs.

3.5 Escolha dos Solventes e Cálculo da Energia livre de Gibbs de solvatação

Os solventes escolhidos foram baseados principalmente na polaridade, tais como:

Figura 8 –Estruturas representativas dos solventes DMSO, Cicloexano e Água



Fonte: Autor (2017)

- a) Polar aprótico – dimetilsulfóxido (DMSO) – escolhido com base no artigo de Ali e colaboradores (2012);
- b) Apolar – Cicloexano (C_6H_{12}) - a ideia da escolha de um solvente apolar, foi devido o desejo de “simular” o vácuo.
- c) Polar – Água – solvente presente na maioria das reações químicas, principalmente aquelas voltadas para produção de fármacos etc.

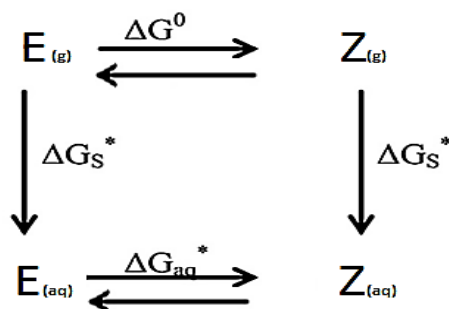
A avaliação da energia livre de solvatação (ΔG^*_{solv}) foi calculado empregando o método contínuo e modelo SMD disponível no pacote de programa GAUSSIAN 09(A.02) via *single point*. Essa energia é definida (Equação 21) (KELLY; CRAMER; TRUHLAR, 2006):

$$\Delta G^*_{\text{(aq)}} = \Delta G^0 + \delta\Delta G^*_s \quad (21)$$

Onde ΔG^0 é energia livre de Gibbs padrão determinada na fase gás (Equação 20); e $\delta\Delta G^*_s$ é ΔG^*_s do isômero Z subtraído do ΔG^*_s do isômero E. As energias de solvatação foram estimadas considerando a mesma geometria em vácuo e em solução (contínuo). Como cada cálculo de frequência pode ser realizado apenas com a geometria otimizada, a diferença entre as energias eletrônicas total somada a energia nuclear repulsiva ($E^{\text{gas}}_{\text{elec-nuc}}$) já fornece uma estimativa de energia livre de solvatação.

Para elucidar os cálculos acima mencionados, fez-se o uso de um ciclo termodinâmico no equilíbrio (Esquema 3) baseado artigo previamente publicado de Kelly e colaboradores (KELLY; CRAMER; TRUHLAR, 2006).

Esquema 3 – Ciclo termodinâmico para isômeros E/Z.



Fonte: Adaptada KELLY; CRAMER; TRUHLAR (2006)

3.6 Análise Populacional

As análises populacionais foram realizadas a partir da Equação 22 abaixo, que relaciona a constante de equilíbrio com a variação da energia livre de Gibbs padrão (ALBERTY, 1997).

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K \quad (22)$$

onde $K = [A]/[B]$, $R = 8.31451 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ e $T = 298.15 \text{ K}$. Adotando que $[A] + [B] = 1$, aplica-se a equação 22 na determinação da população da conformação A, sendo essa espécie aquela que apresenta a menor energia livre de Gibbs padrão, tem-se Equação 23:

$$\%A = 100 \times \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{\Delta G^{\circ}}{RT}\right)} \quad (23)$$

3.7 Análise NBO e Determinação da interconversão das espécies

A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO) foram realizadas utilizando B3LYP/6-31+G(d,p) no programa GAUSSIAN 09 por meio das geometrias otimizadas utilizando NOSTAR como entrada para determinar a energia da hipotética estrutura de Lewis.

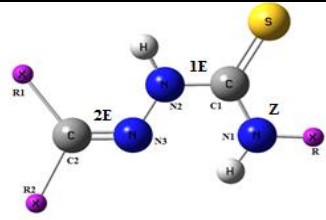
Em relação a interconversão das espécies de tiossemicarbazonas foram baseadas no trabalho publicado KHALILIAN; MIRZAEI e TAHERPOUR (2015)(KHALILIAN; MIRZAEI; TAHERPOUR, 2015). A entrada para otimização foi TS (QST2), ou seja, necessita de duas especificações de moléculas para o reagente e o produto como entrada.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Comparação de Distâncias de Ligações em angstroms (Å)

As tiossemicarbazonas após otimização tiveram seus principais ângulos medidos e comparados com a literatura (CASAS et al, 2000). Os dados foram acondicionados na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação das distâncias de ligações (Å) das tiossemicarbazonas de estudo no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p). Neste trabalho, tem-se R1=CH₃, R2=Thio e R=CH₃ ou Ph.



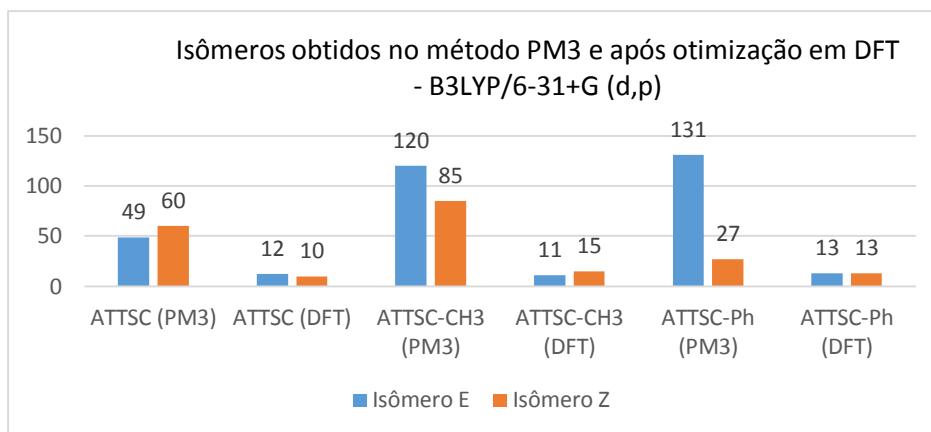
Isômeros	C2 – N3	N3 – N2	N2 – C1	C1 – S	C1 – N1
	1	2	3	4	5
Tiossemicarbazona Ref. Casas e colaboradores (2000).	1.285	1.377	1.354	1.685	1.327
(1E,2E)-ATTSC	1.298	1.357	1.375	1.678	1.347
(1E,2Z)- ATTSC	1.296	1.361	1.374	1.679	1.348
(1E,2E,Z)-ATTSC-CH ₃	1.298	1.355	1.382	1.680	1.343
(1E,2Z,Z)-ATTSC-CH ₃	1.296	1.358	1.383	1.681	1.344
(1E,2E,Z)-ATTSC-Ph	1.298	1.354	1.387	1.678	1.354
(1E,2Z,Z)-ATTSC-Ph	1.297	1.35806	1.387	1.678	1.355

Diante dos valores apresentados para as distâncias de ligações, nota-se que os isômeros determinados teoricamente, no nível de teoria B3LYP/6-31+G (d,p) apresentaram boa concordância com referência.

4.2 Análise conformacional e Determinação dos mínimos globais de cada estrutura

A análise conformacional gerou número significativo de estruturas E/Z, apresentada no Gráfico 1 abaixo:

Gráfico 1 – Resultado do número de isômeros gerados pela análise conformacional.



O método semi-empírico foi utilizado para a análise conformacional devido ao menor custo computacional quando comparado aos modelos *ab initio*. Entretanto, esse método apresenta como limitação para delinear as diferenças energéticas existentes entre os isômeros (WINGET et al., 2003). Dessa forma, os cálculos de mínimos de energia foram realizados por meio da teoria do funcional de densidade (DFT). As energias de otimização (energia total eletrônica somada a energia repulsiva nuclear) no método DFT apontaram que muitas moléculas geradas pela análise conformacional (PM3) eram equivalentes. A figura 9, contém todas as possibilidades geométricas obtidas em relação a mais de um descritor E/Z. O presente estudo focalizou-se das diferenças de estabilidade dos sistemas E/Z em torno do ângulo diedro $N_2-N_3-C_2-R_2$, identificados aqui como 2Z ou 2E. Apenas as estruturas relacionadas a esse ângulo focalizado (que compõem a parte A), para ATTSC, ATTSC-CH₃ e ATTSC-Ph, foram acondicionadas na Figura 10, com as respectivas denominações adequadas.

Figura 9 Geometrias otimizadas no nível B3LYP/6-31+G para o ATTSC e seus derivados nomeados como ATTSC-CH₃ e ATTSC-Ph, com respectivos estereodescritores E-Z.

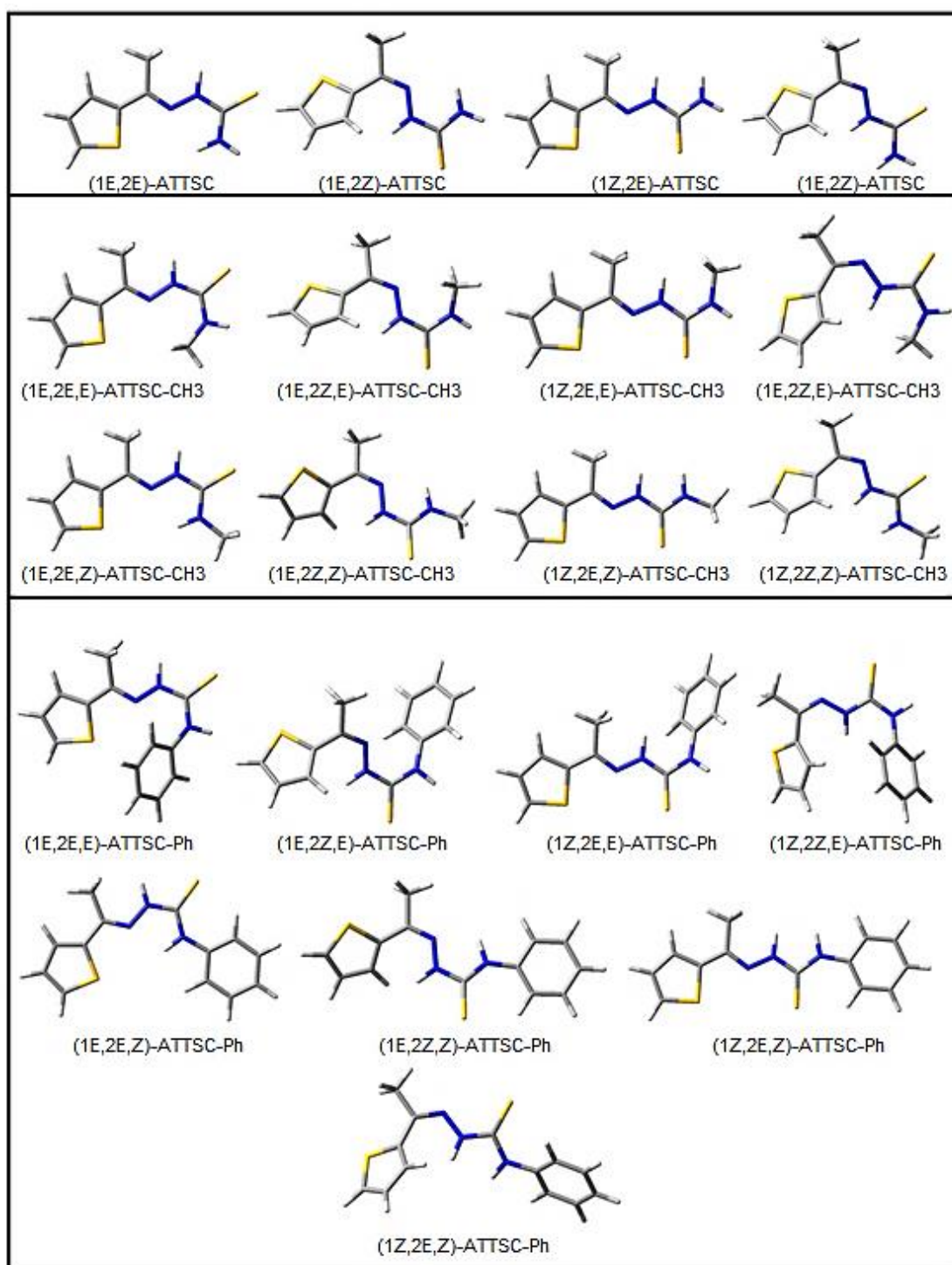
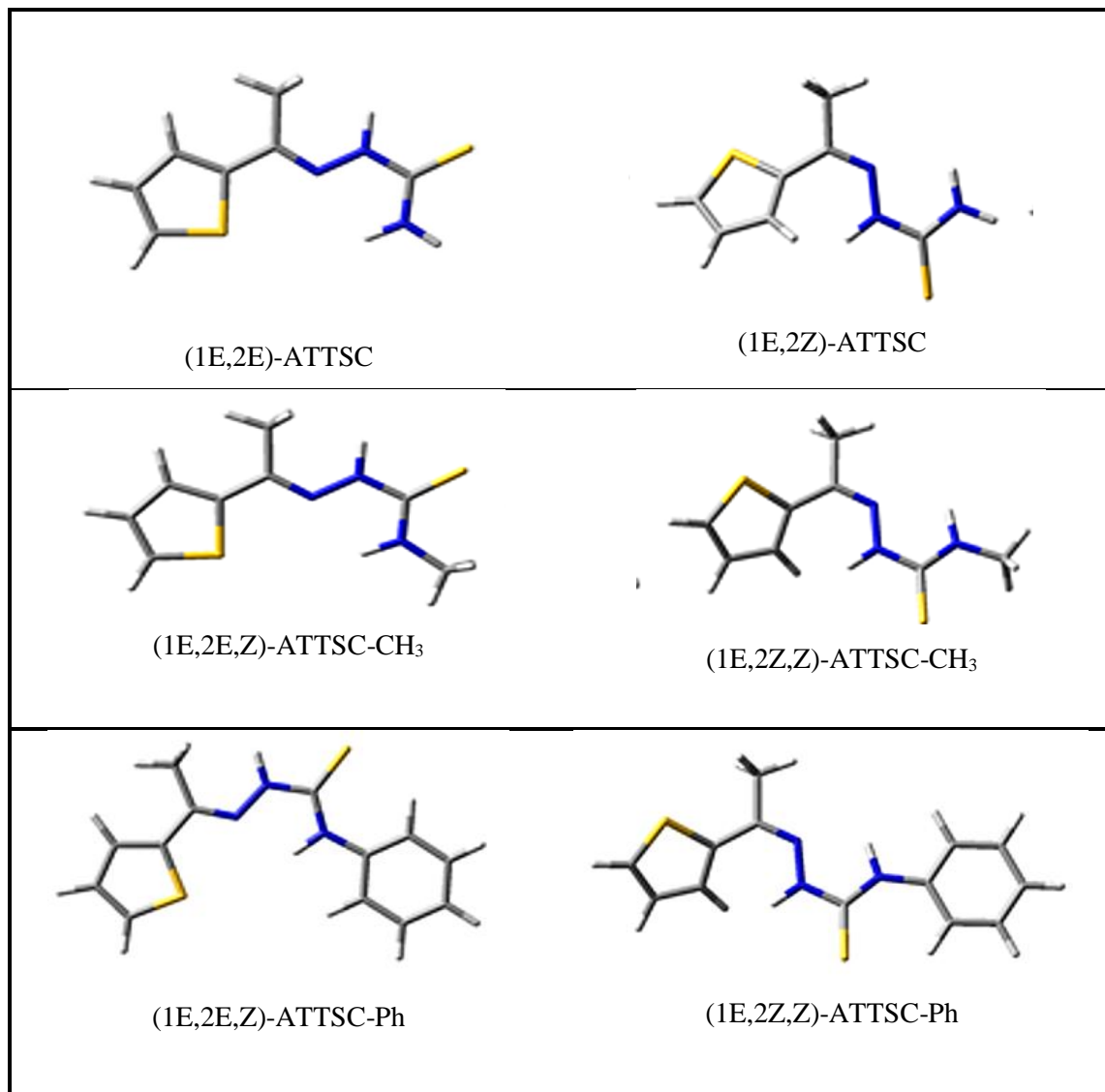


Figura 10 – Mínimos globais E/Z otimizados no nível de teoria 6-31+G (d,p), tendo em foco as diferenças E/Z, em relação ao diedro $N_2-N_3-C_2-R_2$, identificados neste trabalho como 2E ou 2Z. A influência das geometrias associadas aos outros dois ângulos diedros não foram investigadas no presente estudo.



De acordo com Casas e colaboradores (2000) no estado sólido, as TSC's que apresentam no N-terminal o hidrogênio originam uma estrutura geométrica plana com o átomo de enxofre (S) *trans* ao N-azometina (1E, neste trabalho). Existem poucas exceções a essa regra. Ainda segundo esses autores, uma substituição completa pode promover a estabilização da forma 1Z. No estudo realizado aqui, a estabilidade da forma 1E foi verificada para todas as estruturas analisadas.

Curiosamente, tendo em foco o diedro em análise (equilíbrio 2E/2Z), cálculos posteriores que serão aqui apresentados, indicam que as estruturas 2Z correspondem menos que 1% da população no equilíbrio 2E/2Z.

4.3 Energia livre de Gibbs padrão na fase gás e na fase condensada respectivas populações

Após a determinação dos mínimos globais, as estruturas foram submetidas aos cálculos de frequências harmônicas, para determinação do ΔG^0 e populações conforme apresentadas na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2 – Diferenças de energia (kcal/mol) obtidas para as tiossemicarbazonas no vácuo e respectivo momento dipolo (μ) em Debye. Nível teoria B3LYP/6-31+G (d,p). Equilíbrio 2E \leftrightarrow 2Z (geometrias dispostas na Figura 10.)

Vácuo			
	ATTSC	ATTSC-CH ₃	ATTSC-Ph
ΔE	2,34	2,47	2,39
ΔG_T	0,66	0,58	0,85
ΔG^0	3,00	3,06	3,24
Pop (%)	99,37	99,40	99,57
μ (E)	5.704	5.228	5.487
μ (Z)	5.262	4.830	5.051

A diferença da energia livre de Gibbs padrão (ΔG^0) na fase gás entre os isômeros foram de aproximadamente 3 kcal mol⁻¹, configurando basicamente a estabilidade e população média de 99,45% do isômero E (N₂-N₃-C₂-R₂). Nota-se que a conformação majoritária não se altera quando são realizadas substituições no N-terminal, mesmo em decorrência dos fatores de repulsão eletrônica, visto que o grupo fenil, apresenta uma densidade eletrônica superior quando comparado aos outros substituintes, e poderia causar algum efeito sobre a estrutura. Em relação ao momento dipolo apresentado, este mostra pequena diferença dos valores entre as estruturas 2E e 2Z.

O dipolo molecular é definido como produto entre a magnitude das cargas parciais pela distância que os separam e é uma grandeza vetorial ou seja, depende da orientação e sentido consequentemente a soma dos dipolos individuais gera o momento de dipolo total molecular (KOTZ; TREICHEL; WEAVER, 2009).

Ao transferir a molécula da fase gasosa para a fase condensada determinou-se a energia livre de solvatação (Tabela 3) e o momento de dipolo (μ) para as espécies assim como as populações:

Tabela 3 – Energia livre de solvatação (kcal mol^{-1}) para os isômeros 2E/2Z denominados: ATTSC, ATTSC-CH₃ e ATTSC-Ph.

	2E	2Z
	ΔG_s^*	ΔG_s^*
	-11,625 ^a	-10,001 ^a
ATTSC	-14,934 ^b	-13,282 ^b
	-9,872 ^c	-9,318 ^c
	-10,217 ^a	-8,623 ^a
ATTSC-CH ₃	-13,721 ^b	-12,239 ^b
	-10,023 ^c	-9,536 ^c
ATTSC-Ph	-9,833 ^a	-8,249 ^a
	-15,563 ^b	-13,807 ^b
	-13,005 ^c	-12,327 ^c

^aÁgua ^bDMSO ^cCicloexano

A molécula ATTSC apresenta em uma extremidade o anel tiofeno de caráter apolar por ser considerado aromático, entretanto, no outro extremo apresenta caráter mais polar devido ao grupo funcional amina. Ao realizar substituições de um átomo de hidrogênio na amina por metil e fenil, diminui-se o caráter polar da tiossemicarbazona de estudo e conseqüentemente aumenta o caráter apolar.

De acordo com os resultados obtidos para o ΔG_s^* aquoso na Tabela 3, os isômeros ATTSC-Ph, ATTSC-CH₃, ATTSC apresentaram valores de -9,833 kcal mol^{-1} , -10,217 kcal mol^{-1} e -11,625 kcal mol^{-1} respectivamente. Isto está de acordo com o esperado, devido a diferença de polaridade, o ATTSC-Ph apresentou menor estabilidade (isômero de caráter apolar), e o ATTSC (isômero de caráter mais polar) maior estabilidade. Neste contexto, quando o solvente apolar cicloexano é inserido, percebeu-se uma inversão, com isômero mais estável o ATTSC-Ph e o menos estável ATTSC-H, com valores de -13,005 kcal mol^{-1} e -9,872 kcal mol^{-1} respectivamente, o que também era esperado, já que houve uma modificação da polaridade do solvente para apolar. Como o isômero contendo o grupo metila (ATTSC-CH₃)

aparece no intermédio de polaridade, os resultados encontrados no solvente água e cicloexano foram de $-10,217 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-10,023 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente.

O solvente DMSO, é comumente utilizado para compostos farmacêuticos devido suas propriedades de solubilidade para um vasto número de moléculas, incluindo aquelas próticas e carregadas, além da vantagem de ser miscível em água, não tóxico e biodegradável (ABRAHAM et al., 2006). Nesta perspectiva, o solvente DMSO (Tabela 3) não apresentou um padrão de análise como água e cicloexano. Entretanto, pode-se fazer uma estimativa levando em consideração a constante dielétrica do DMSO (48,9 debye) (CARDOSO, 2011), da água (80 debye) e do cicloexano (2,02 debye). O solvente DMSO apresenta uma polaridade reduzida, quando comparado com a água, sendo assim, os valores de ΔG_s^* na Tabela 3 para ATTSC e ATTSC-Ph, são bem próximos, sendo que para ATTSC-Ph a estabilidade é ligeiramente maior. Isto se dá devido o DMSO ser menos polar e favorecer mesmo que minimamente o isômero de caráter apolar.

Tabela 4 – Dados obtidos em kcal mol^{-1} para fase condensada modelo contínuo SMD e as respectivas populações (%). Equilíbrio $2E \leftrightarrow 2Z$ (geometrias dispostas na Figura 10.)

	Fase condensada		
	ATTSC	ATTSC-CH ₃	ATTSC-Ph
$\delta\Delta G_s^*$	1,624 ^a	1,594 ^a	1,584 ^a
	1,650 ^b	1,482 ^b	1,756 ^b
	0,552 ^c	0,487 ^c	0,678 ^c
ΔG_{aq}	4,624 ^a	4,654 ^a	4,824 ^a
	4,650 ^b	4,542 ^b	4,996 ^b
	3,552 ^c	3,547 ^c	3,918 ^c
Pop	99,96 ^a	99,95 ^a	99,97 ^a
	99,96 ^b	99,95 ^b	99,98 ^b
	99,75 ^c	99,75 ^c	99,86 ^c

^aÁgua ^bDMSO ^cCicloexano

Pode-se notar (Tabela 4) que as populações em cicloexano apresentaram valores menores quando comparado com água e DMSO, entretanto estão mais próximos daqueles encontrados na fase gás, isso ocorreu porque este solvente sendo apolar interfere pouco na geometria do isômeros, similar ao que ocorre na fase gás. Desse modo, as Tabelas 3 e 4 possibilitaram compreender que nestas condições impostas tanto a substituições quanto os solventes não influenciaram na estabilidade majoritária dos isômeros E dos derivados do 2-acetiltofeno tiossemicarbazona, ou seja, dentro das modificações efetuadas a estabilidade da

conformação 2E não é alterada, o que está de acordo com a literatura (ALI et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2015)

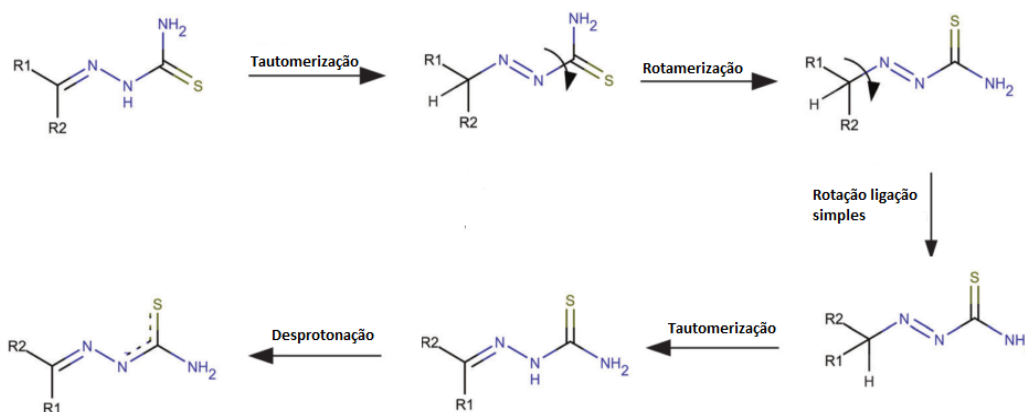
4.4 Determinação da interconversão 2E /2Z do 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona

Khalilian e colaboradores (2015) realizou uma investigação acurada sobre mecanismos de coordenação de tiossemicarbazonas, levando em consideração a parte da molécula substituída N-terminal. O trabalho destes autores foi de cunho teórico, utilizando nível de teoria B3LYP/6-311++G(2d,p) e 6-31+G (d) para as otimizações e frequências.

Os mecanismos propostos por Khalilian e colaboradores (2015) envolveram rotação, que seria uma isomerização direta, inversão, associada à mudança lateral e tautomerização, sendo realizadas em meio catalítico e não catalítico na presença de solvente. Os autores obtiveram como resposta dos cálculos teóricos, que o mecanismo de inversão seria o mais provável em solventes que apresentam polaridades menores, e a tautomerização catalítica naqueles em que o solvente é bastante polar.

O ponto de partida para propor o mecanismo de reação da molécula 2-acetiltiofeno-N-substituída tiossemicarbazona, foi baseado no esboço de tautomerismo de tiossemicarbazonas publicado por Khalilian e colaboradores (2015) ilustrado no Esquema 4.

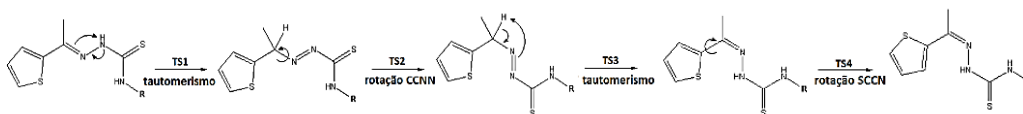
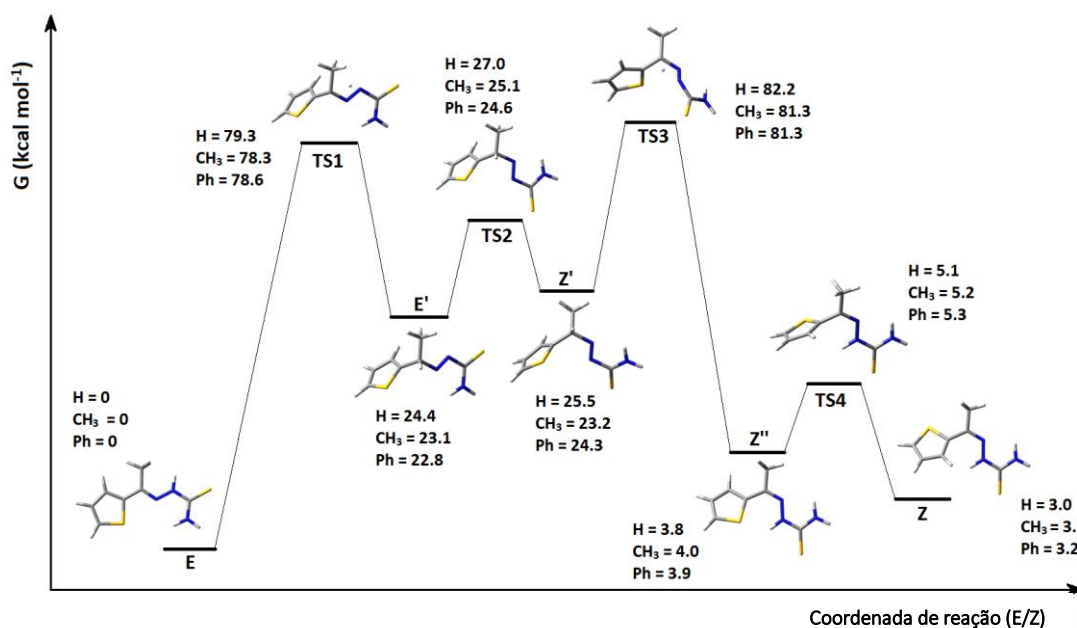
Esquema 4 – Esboço de um dos mecanismos de interconversão das estruturas 2E/2Z de tiossemicarbazonas baseado no tautomerismo proposto por KHALILIAN et al (2015)



Fonte: Adaptada KHALILIAN et al. (2015)

Desse modo, por meio de cálculos teóricos, obtivemos para a molécula de 2-acetiltiofeno tiossemicarbazona quatro estados de transição apresentados na Figura 10.

Figura 11 – Energia de Gibbs padrão relativa entre isômeros 2E/2Z e seus estados de transição.



Em TS1 ocorre a transferência de um próton hidrazínico gerando uma ligação simples C-N (carbono hibridizado sp^3) com uma barreira energética média igual a 79 kcal mol⁻¹. Como consequência do tautomerismo anterior, em TS2, ocorre a rotação do diedro CCNN, com energia média de barreira igual a 26 kcal mol⁻¹ (TS2). O tautômero gerado em TS3 é resultado do retorno do próton para o nitrogênio seguida rotação da rotação do ângulo diedro SCCN (TS4), cujos valores de estado de transição média foram 82 kcal mol⁻¹ e 5 kcal mol⁻¹, respectivamente. Esse caminho de reação ilustra a interconversão dos isômeros, por intermédio de tautomerismo e rotação de ângulos diedros. O motivo dos cálculos terem sido realizados por meio tautomerismo, foi baseado na diferença significativa de um dos grupos ligados ao C=N. Entretanto, foi identificada barreira de ativação elevada.

Existe a perspectiva da realização de novos cálculos com o objetivo de estudar a energia de ativação por distintos modos de interconversão. Esse estudo pode ser realizado, por exemplo, considerando a imersão do sistema em solventes em solventes explícitos ou implícitos.

4.5 Análise NBO

Os resultados da análise dos Orbitais Naturais de Ligação serão apresentados na Tabela 5 e na Figura 11.

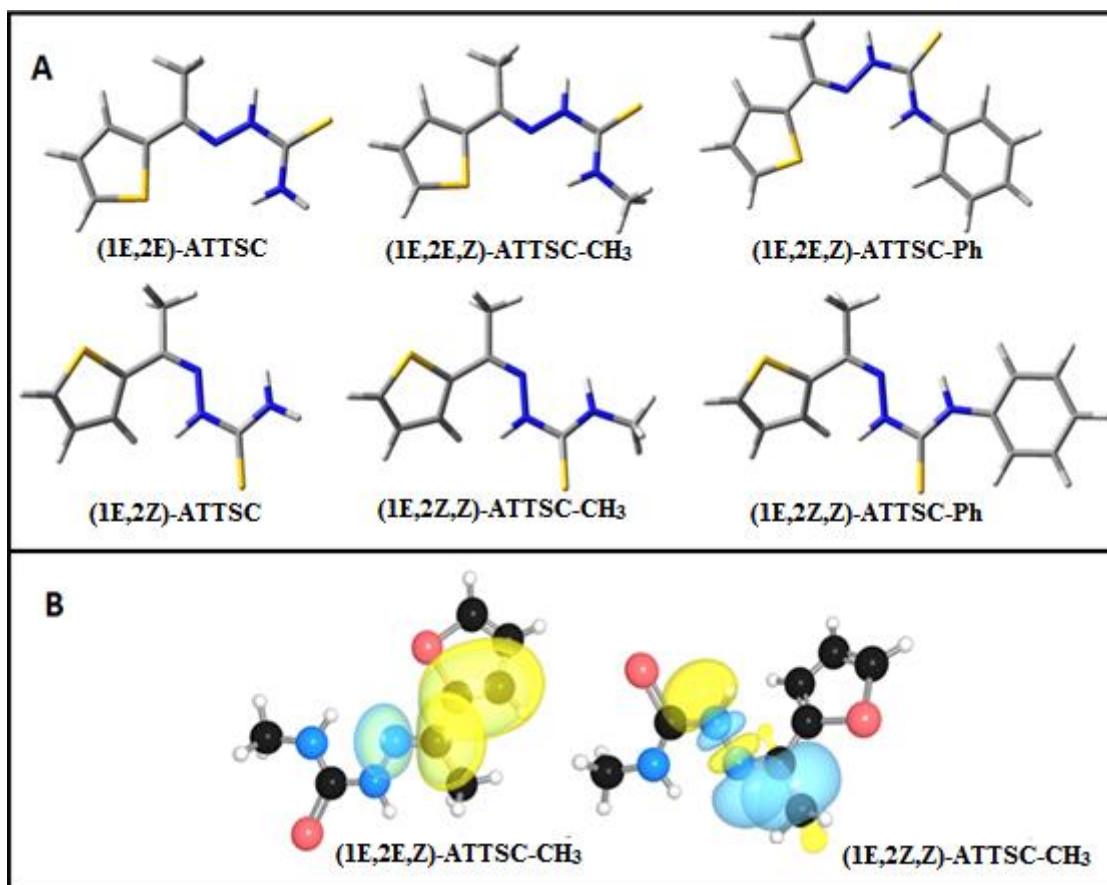
A tabela 5 apresenta os valores de energia eletrônica e suas contribuições de Lewis (atribuídas a forças estéricas e eletrostáticas) e não Lewis (atribuídas a hiperconjugações), de modo que $E = E_L + E_{NL}$. Percebe-se que as estruturas **Z** com substituintes H e CH₃ possuem altos valores de E_L , uma vez que os átomos de H dessas estruturas estão voltados um para o outro. Por outro lado, as estruturas **E** e **Z** com Ph substituído possuem energias E_L próximas (diferença de apenas 0.5 kcal mol⁻¹). Isso pode ser justificado devido ao fato de a conformação **E** possuir repulsão entre as nuvens eletrônicas dos anéis, como pode ser observado na Figura 12, aproximando as duas conformações em termos de energia repulsiva. No entanto, o isômero **E** (Ph) possui energia de hiperconjugação total de 3 kcal mol⁻¹ a mais que o isômero **Z**, o que lhe confere maior estabilidade.

Tabela 5 – Contribuições estéricas, eletrostáticas e hiperconjugativas (kcal/mol) para as conformações via análise NBO. Equilíbrio 2E ↔ 2Z

Isômero	ΔE	ΔE_L	ΔE_{NL}	Total E_{NL}
2E - ATTSC	0	0	0	723.2
2Z - ATTSC	2.3	5.9	-3.6	726.7
2E - ATTSC-CH ₃	0	0	0	768.8
2Z - ATTSC-CH ₃	2.5	6.9	-4.4	773.3
2E - ATTSC-Ph	0	0.5	+2.9	1132.6
2Z - ATTSC-Ph	2.4	0	0	1129.7

Os valores totais de energia não-Lewis (Total E_{NL}) apresentados na Tabela 5 são os resultados das contribuições totais obtidas por hiperconjugação. Entretanto, os resultados de NBO indicaram que a principal hiperconjugação que acarreta elevada estabilização das estruturas **E** estão relacionados com a ressonância envolvendo duplas alternadas C=C (do tiofeno) e C=N, representada pelas deslocalizações eletrônicas do tipo $\pi_{CC} \rightarrow \pi^*_{CN}$ e sua correspondente $\pi_{CN} \rightarrow \pi^*_{CC}$, com valores próximos a 19 e 9 kcal mol⁻¹, respectivamente. Já as conformações **Z** são estabilizadas principalmente por deslocalizações eletrônicas do tipo $\sigma_{CC} \rightarrow \sigma^*_{NN}$ (6 kcal mol⁻¹) e sua correspondente $\sigma_{NN} \rightarrow \sigma^*_{CC}$ (3 kcal mol⁻¹). Duas dessas interações, relevantes, encontram-se ilustradas na Figura 12B.

Figura 12 – Estruturas otimizadas dos isômeros 2E e 2Z (A). Principal deslocalização de orbital responsável pela estabilização dos isômeros E ($\pi_{CC} \rightarrow \pi^*_{CN}$) e Z ($\sigma_{CC} \rightarrow \sigma^*_{NN}$) (exemplo para R=CH₃), obtidos pela análise NBO (B).



Fonte: Autor (2017)

A Figura 12 (B) apresenta a sobreposição de orbitais, indicando a deslocalização eletrônica, nos isômeros E e Z. As cores distintas (azul e amarelo) indicam mudança no sinal da função de onda.

5 CONCLUSÕES

Foi efetuada análise conformacional das estruturas denominadas ATTSC, ATTSC-CH₃ e ATTSC-Ph mediante emprego do método semi-empírico PM3. Essa etapa resultou em número considerável de conformações. Entretanto, a otimização mediante DFT diminuiu consideravelmente o número de geometrias a serem investigadas. Isso ocorreu em função das estruturas serem energeticamente similares e terem apenas rotações de ligações simples como diferença. Dentre muitas estruturas distintas, o presente trabalho foi focalizado nos descritores Z ou E relacionados ao ângulo diedro N₂-N₃-C₂-R₂ para o qual seis estados estacionários foram identificados. Para esse ângulo diedro particular e seus descritores, uma população majoritária para a forma E foi identificada e a rota de conversão foi proposta. A análise via NBO (Natural Bonding Orbitals) foi empregada para que fosse entendida a estabilidade de certas estruturas no que se refere aos efeitos estabilizantes (hiperconjugações) e desestabilizantes (forças repulsivas).

A estabilidade dos isômeros 2E (população média de 99,45% na fase gás) não foi afetada ao adicionar grupos funcionais diferentes no N-terminal, assim como na presença dos solventes no modelo implícito SMD. O mecanismo de interconversão 2E/2Z foi proposto com base no trabalho de KHALILIAN e colaboradores (2015) e apresentou os seguintes quatro estados de transição: TS1 (tautomerismo), TS2 (rotação dos ângulos CCNN), TS3 (tautomerismo) e TS4 (rotação do ângulo diedro SCCN). O mecanismo proposto mostrou-se plausível. No entanto, as barreiras são elevadas o que implica em população muito baixa para a forma 2Z. Para justificar a estabilidade da estrutura 2E, foi realizada análise de NBO. Essa análise sugeriu uma elevada deslocalização eletrônica do tipo $\pi_{CC} \rightarrow \pi^*_{CN} / \pi_{CN} \rightarrow \pi^*_{CC}$ com valores estimados em torno de 19 e 9 kcal mol⁻¹, respectivamente. Além disso, foi possível obter valores das energias E_L e E_{NL} que corroboraram para evidenciar a estabilidade identificada. Ou seja, essas interações é que justificam a estabilidade da estrutura E.

O presente trabalho contribui para a compreensão do isomerismo E-Z em torno do ângulo diedro N₂-N₃-C₂-R₂. Futuramente, serão investigados compostos de coordenação para obter uma melhor compreensão da influência na estabilidade conjunta do grupamento tiofeno com as substituições no nitrogênio terminal, em compostos de coordenação formados com ATTSC e seus derivados. Finalmente, além das geometrias E e Z relacionadas ao ângulo diedro N₂-N₃-C₂-R₂, outros arranjos espaciais relacionadas a outros descritores E e Z foram também identificados ao longo do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, R.J. et al. ^1H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide *versus* chloroform solvent on ^1H chemical shifts. **Magnetic Resonance in chemistry**, v. 44, p. 491-509, 2006.
- ALABUGIN, I.V.; GILMORE, K.M.; PETERSON, P.W. Hyperconjugation. Wiley Interdisciplinary Reviews: **Computational Molecular Science**, v.1, p.109-141, 2011.
- ALBERTY, R. A. Apparent Equilibrium Constants and Standard Transformed Gibbs Energies of Biochemical Reactions Involving Carbon Dioxide 1. **Archives of Biochemistry and Biophysics** v. 348, p. 116–124 , 1997.
- ÁLCACER, L. Introdução a química quântica computacional. IST Press: 2007
- ALI, Awadelkareem a. *et al.* Organoplatinum(II) complexes with 2-acetylthiophene thiosemicarbazone: Synthesis, characterization, crystal structures, and in vitro antitumor activity. **Organometallics** v. 31, p. 2256–2262 , 2012.
- ARROIO, A. *et al.* O ensino de química quântica e o computador na perspectiva de projetos. **Química Nova**, v.28,n.2,p.360-363, 2005.
- BAUER, D.J. Clinical experience with the antiviral drug Marboran[®](1-methylisatin 3-thiosemicarbazone, **Ann. N. Y. Acad. Sci.**,130, 110,1965.
- BECKE, A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A** v. 38, n. 6, p. 3098–3100 , 1988.
- BHARTI, Neelam *et al.* Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** v. 12, n. 23, p. 3475–3478 , 2002.
- BORN, M. Volume and heat of hydration os ions. **Z.Phys.** v.45,1920.
- CARDOSO, M.F.C. Dimetilsulfóxido. **Revista Virtual de Química**, v.3,n.4, 2011.
- CAREY, F.A.; GIULIANO, R.M. Organic Chemistry. Ninth Edition. McGraw-Hill: New York, 2014.
- CASAS, J.S.; GARCÍA-TASENDE, M.S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews** v. 209, n. 1, p. 197–261 , 2000.
- CASTRO, M. A.; CANUTO, S. O método hartree-fock. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007.

- CHERMETTE, H. Density functional theory: A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews** v. 178, p. 699–721, 1998
- CHOUDHARY, A.; KAMER, K. J.; RAINES, R. T. An $n \rightarrow \pi^*$ Interaction in Aspirin: Implications for Structure and Reactivity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 26, p. 7933–7937, 2011.
- CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. **Organic Chemistry**. Oxford, 2001.
- COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias carboniladas e seus derivados**, 1ª ed., Bookman: Porto Alegre/MG, 2003.
- CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. University of Minnesota, USA: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- CUSTÓDIO, R.; POLITI, J. R. S.; SEGALA, M.; HAIDUKE, R. L. CYRILLO, M. Quatro alternativas para resolver a equação de Schrödinger para átomo de hidrogênio. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 159–170, 2002.
- CUSTODIO, R.; MORGON, N. H. The Density-Functional Theory. **Química Nova**, v. 18, n. 1, 1995
- DEWAR, M. J. S. et al. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. **J. Am. Chem. Soc.** v. 107, p. 3902–3909, 1985.
- DEWAR, M. J. S.; THIEL, W. The MNDO method Approximations and parameters. **J. Am. Chem. Soc.** v. 99, p. 4899–4907, 1977.
- DUARTE, H. A.; ROCHA, W. R. Teoria do Funcional de Densidade. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo: Livraria da Física, 2007
- FILHO, C. F. História da Computação: O caminho do pensamento e da tecnologia. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007. 205p.
- FINCH, Rick A et al. Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde- thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. **Biochemical Pharmacology** v. 59, n. 8, p. 983–991, 2000.
- FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. E. Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using gaussian. Pittsburg: Gaussian, 1993.
- FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. Princípios de Estrutura eletrônica e orbitais em química orgânica. Editora Ufla: Lavras, 2013.
- FRISCH, M. J. et al. Gaussian 09, Revision A.02, Inc., 2007.

- GEORG,H.C.; CANUTO, S. Métodos Híbridos para modelagem do ambiente Molecular. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo: Livraria da Física, 2007.
- GLENDENING,E.D. LANDIS, C. R.; WEINHOLD, F.. Natural bond orbital methods. Wiley Interdisciplinary Reviews: **Computational Molecular Science** v. 2, n. 1, p. 1–42 , 2012
- HOHENBERG,P;KOHN,W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**.v.136,n.3B, 1964.
- JENSEN, F. Introduction to Computational Chemistry. Second Edititon. John Wiley & Sons Ltd: England, 2007.
- JOHNSON, G.C. Physical Properties of 2-Acetylthiophene. Vol. 69, 1947.
- KALAIVANI, P. et al. Influence of terminal substitution on structural, DNA, Protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium(II) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4(N) substituted thiosemicarbazones. **Dalton Transactions**, v.41, p. 2486 - 2499, 2012.
- KANG, Iou-Jiun *et al.* Isatin- β -thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** v. 21, n. 7, p. 1948–1952 , abr. 2011.
- KASSAB, S. E. *et al.* Synthesis of 1H-indole-2,3-dione-3-thiosemicarbazone ribonucleosides as antibacterial agents. **Nucleosides, nucleotides & nucleic acids** v. 29, n. 1, p. 72–80 , 2010.
- KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, p. 16066–16081 , 2006.
- KHALILIAN, M. H.; MIRZAEI, S.; TAHERPOUR, A. Comprehensive insights into the structure and coordination behavior of thiosemicarbazone ligands: a computational assessment of the E–Z interconversion mechanism during coordination. **New J. Chem.** v. 39, n. 12, p. 9313–9324 , 2015.
- KIRKWOOD,J.G. Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions. **The Journal of Chemical Physics** v. 2, n. 7, p. 351–361 , 1934. Kotz, J. C.; Treichel Jr., P. M.; Química Geral e reações químicas, 5aed.,LTC: Rio de Janeiro, 2005, vol. 1
- KRASOWSKA,M.;KOCHEL,A.;FILAROWSKI,A. The conformational analysis of 2-hydroxyaryl Schiff thiosemicarbazones. **Cryst Eng Comm** v.12, p.1955-1962, 2010.
- LEE,C.; YANG,W.;PARR,R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B** v. 37, n. 2, p. 785–789 , 1988
- LI, Ming-Xue *et al.* Cytotoxicity and structure-activity relationships of four alpha-N-heterocyclic thiosemicarbazone derivatives crystal structure of 2-acetylpyrazine

thiosemicarbazone. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 19, n. 10, p. 2704–6 , 2009.

LIMA, G.M. et al. Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 2-acetylthiophene. **Journal of Molecular Structure**, v. 604, p. 287–291 , 2002.

LIU, S. B.; GOVIND, N. Toward understanding the nature of internal rotation barriers with a new energy partition scheme: ethane and n-Butane. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, p. 6690-6699, 2008

LIU,S.;HU,H.;PEDERSEN,L.G. Steric, Quantum, and Electrostatic Effects on SN2 Reaction Barriers in Gas Phase. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 114, n.18, p. 5913-5819, 2010.

LOBANA, T.S. et al. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977-1055,2009.

LOBANA, Tarlok S. *et al.* Synthesis, structure and spectroscopy of mono- and di-nuclear copper(I) complexes incorporating anionic thiophene based thiosemicarbazones-first examples. *Polyhedron* v. 80, p. 34–40 , 2014.

MARENICH, A.V.; CRAMER, C.J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B** v. 113, n. 18, p. 6378–6396 , 2009

McMURRY,J. Química Orgânica. São Paulo: Cengage Learnin, 2010.

MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics** v. 55, n. 1, p. 117–129 , 1981.

MIOLO, G. et al. Photoisomerization of fluvoxamine generates an isomer that has reduced activity on the 5-hydroxytryptamine transporter and does not affect cell proliferation. **European Journal of Pharmacology** v. 450, n. 3, p. 223–229 , 2002.

MO, Y.; GAO, J. Theoretical Analysis of the Rotational Barrier of Ethane. **Acc. Chem. Res.** v.40, p.113-119, 2007.

MONTE, S.A.;VENTURA,E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. **Química Nova** v. 34, n. 3, p. 527–534 , 2011

MORGON, N. H. Computação em química teórica: Informações técnicas. **Química Nova** v. 24, n. 5, p. 676–682, 2001.

OLIVEIRA,J.F.;SILVA,A.L. et al. Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivates and evaluation of their *in vitro* and *in vivo* antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 104, p. 148-156, 2015.

ONSAGER,L. Electric Moments of Molecules in Liquids. **Journal of the American Chemical Society** v. 58, n. 8, p. 1486–1493 , 1936.

PALENIK, G.J., RENDLE, D.F., CARTER, W.S. The Crystal and Molecular Structures of Thiosemicarbazones; an Antitumor Agente 5-hydroxy-2-formylpyridine Thiosemicarbazone Sesquihydrate and the Inactive Acetone Thiosemicarbazone. **Acta Crystallogr.Sect. B** 30, pp 2390-2395, 1974.

PLIEGO, J. R. Modelos Contínuos Do Solvente: Fundamentos. **Química Nova** v. 29, n. 3, p. 535–542 , 2006.

PEIXOTO, E.M.A. Química quântica. Parte I: o átomo de hidrogênio. **Química Nova**, 1978.

PEREIRA, R.A. **Estudo teórico de compostos de inclusão dos herbicidas 2,4-D e Dicamba em β -ciclodextrina**. 2016. 96 f. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras,2016.

POPHRISTIC, V; GOODMAN, L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. **Nature** v. 411, n. 6837, p. 565–568 , 2001

POPLE,J.A ;SANTRY, D. P.; SEGAL, G. A. Approximate Self- Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures. **The Journal of Chemical Physics** v. 43, n. 10, p. S129–S135 , 1965.

POPLE,J.A;BEVERIDGE,D.L.;DOBOSH,P.A. Approximate Self- Consistent Molecular-Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap. **The Journal of Chemical Physics** v. 47, n. 6, p. 2026–2033, 1967

RAJA,D.S.; BHUVANESH, N.S.P.; NATARAJAN, K. Effect of N(4)-Phenyl substitution in 2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde Semicarbazones on the structure, DNA/Protein interaction, and antioxidative and cytotoxic activity of Cu(II) complexes. **Inorganic Chemistry**, v.50, p. 12852-12866, 2011.

REED,A.E.; CURTISS,L.A.; WEINHOLD,F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. **Chemical Reviews**. v.88, p.899-926,1988.

ROCHA,W.R. Interações Intermoleculares. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**, n.4,2001.

ROOTHAAN,C.C.J. New Developments in Molecular Orbital Theory. **Reviews of Modern Physics**, v.23, n.2, 1951.

SHARMA,S. et al. Copper(II) complexes with substituted thiosemicarbazones of thiophene-2-carboxaldehyde: synthesis, characterization and antiamoebic activity against *E. histolytica*. **European Journal of Medicinal Chemistry**,v. 40, p.1414-1419,2005.

SILVA, J. B. P. *et al.* Thiosemicarbazones as *Aedes aegypti* larvicidal. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 100, p. 162–175 , 2015.

SIMAS, A.M.;ROCHA,G.B. Métodos Semi-empíricos de Estrutura Eletrônica em Química Quântica.In:MORGON,N.H.;COUTINHO,K.Métodos de Química teórica e Modelagem Molecular. São Paulo:Editora Livraria da Física,2007.

SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.B. Química Orgânica. 8ª Edição. LTC:Rio de Janeiro, 2005.

SMITH, D.M.; WOERPEL,K.A. Electrostatic interactions in cations and their importance in biology and chemistry. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.4, p.1195-1201, 2006.

STEPHENS,P.J. *et al.* Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry** v. 98, n. 45, p. 11623–11627 , 1994

STEWART,J.JP. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 221–264 , 1989.

TEMPRADO, M. *et al.* Thermochemistry of 2- And 3-thiopheneacetic acids: Calorimetric and computational study. **Journal of Physical Chemistry A** v. 112, p. 10378–10385 , 2008.

TENÓRIO, Rômulo P. *et al.* Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova** v. 28, n. 6, p. 1030–1037 , 2005.

TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation** v. 4, n. 2, p. 297–306 , 2008.

TSIPISM,A.C. DFT flavor of coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews** v. 272, p. 1–29 , 2014

VENÂNCIO, M. F.; DOS SANTOS, H. F.; DE ALMEIDA, W. B. Internal rotation for predicting conformational population of 1,2-difluoroethane and 1,2-dichloroethane. **Chemical Physics** v. 472, p. 135–141 , 2016.

WANG, Z.;WU,Y. *et al.* Synthesis, structure investigation and biological evaluation of 2-thiophene N(4)-phenylthiosemicarbazone and its three metal derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1100, p. 376-383, 2015.

WEINHOLD,F.;LANDIS,C.R. Natural Bond Orbitals and Extensions of Localized Bonding Concepts. **Chemistry Education Research and Practice in Europe** v. 2, n. 2, p. 91–104 , 2001

WEST, D. X; PADHYE, S. B; SONAWANE, P. B. Structural and Physical Correlations in the Biological Properties of Transition Metal Heterocyclic Thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbamate Complexes. , 1991.

YOUSEF,T.A.*et al.* Semiempirical studies, spectral analysis, in vitro antibacterial and DNA degradation studies of heterocyclic thiosemicarbazone ligand and its metal complexes. **Journal of Molecular Liquids** v. 222, p. 762–776 , 2016

ANEXO

TRABALHO PARALELO REALIZADO DURANTE O MESTRADO

Article Title: Host-guest intermolecular hydrogen bonding and stability in aqueous media: The Benzaldehyde/ β -CD case study

Journal: Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry

Host-guest intermolecular hydrogen bonding and stability in aqueous media: The Benzaldehyde/ β -CD case study

Cleber P. A. Anconi^{*}, Taináh M. R. Santos, Amanda C. Souza, Willian M. S. Borges and Alice L. R. Sales^{*}

Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, MG, Brazil 37200-000

ABSTRACT: The formation of a host-guest system is driven by several contributions. The solvent plays a fundamental role. Usually, in theoretical investigations concerning cyclodextrin inclusion compounds hydrogen bonds between host and guest are studied. Our calculations for the β -Cyclodextrin/Benzaldehyde semicarbazone system show that hydrogen bonds between host and guest may not determine the preferable guest orientation. In addition, gas and aqueous phase theoretical trends can be distinct in studies concerning CD-based inclusion compounds.