

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Felipe Dias dos Reis

Síntese e Estudos Espectroscópicos e Estruturais de Esquarainas Derivadas da Isoniazida

Juiz de Fora

2014

Felipe Dias dos Reis

Síntese e Estudos Espectroscópicos e Estruturais de Esquaraínas Derivadas da Isoniazida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Cappa de Oliveira (UFJF)

Coorientadora: Prof. Dr.^a Vanessa End de Oliveira (UFF)

Juiz de Fora

2014

FOLHA DE APROVAÇÃO

“Disse Deus: “Haja luz”, e houve luz.”

Gênesis 1:3

AGRADECIMENTOS

O maior agradecimento eu ofereço a Deus, que transformou minha vida e me mostrou que, além de ser poderoso e eterno, é também meu Pai e está sempre ao meu lado.

Agradeço aos meus pais Vina e Jessé e minha irmã Alana, por todo o amor, apoio e suporte em toda a minha vida. Agradeço também a toda a minha grande e linda família, avó, tios e primos que sempre estiveram junto comigo. Tenho muito orgulho de pertencer a essa família, sempre unida e companheira.

Ao Marcelo, à Priscila e ao Lucão, os melhores, maiores e eternos amigos. Eles têm estado comigo em todos os momentos e são as pessoas com quem compartilho minha vida.

À Paulinha, pela grande amizade de muitos anos e por não ter desistido da minha vida; por causa de sua insistência conheci o caminho, a verdade e a vida.

À minha família Bola de Neve Juiz de Fora, por ter me acolhido e me mostrado como é viver em comunhão. Em especial, agradeço meus pastores Welington e Odette.

Ao meu orientador Luiz Fernando, pela oportunidade de trabalho e aprendizado, e pela disposição em me orientar desde a iniciação científica.

À minha coorientadora Vanessa, por todo apoio e ajuda nesses anos e por ter me adotado desde o meu primeiro dia no laboratório.

Aos meus amigos de graduação, especialmente a galera do quadrado (William, Alessandra, Giselle, Carol, Maria, Taimara, Fernanda, Natália, Juliana e Tasiane). Em especial à Kamila, com quem fiz quase todas as disciplinas da graduação e todas da pós-graduação.

Aos meus amigos do laboratório Douglas, Betinho, Gilson, Harlem, Nelson, Stéfanos, Rafaella e Chris. Obrigado por toda a ajuda e a convivência agradável.

À aluna de iniciação científica Isabela por toda a contribuição a esse trabalho.

Aos professores do departamento de química que foram muito importantes na minha formação: Antônio Carlos, Gustavo, Rosana, Renato, Rafael, Flávia, Ana Paula, Emanuel, Ivoni e Mara.

À Universidade Federal de Juiz de Fora e à Capes pelo apoio financeiro.

RESUMO

Nesta dissertação estão descritas a síntese, as propriedades espectroscópicas, estruturas cristalinas de duas esquaraínas inéditas SqINH.H₂O e seu arranjo anidro. A esquaraína SqINH.H₂O foi obtida através de uma reação ácido-base, utilizando como precursores o ácido esquárico (H₂Sq) e a isoniazida (INH). O derivado anidro SqINH foi obtido a partir do aquecimento da amostra hidratada. Ambas as esquaraínas cristalizam no sistema monoclinico, mas em diferentes grupos espaciais: o composto hidratado cristaliza no grupo espacial P2₁e o derivado anidro no grupo espacial P2_{1/c}. Os dados cristalográficos sugerem que essas esquaraínas apresentam um expressivo aumento em sua deslocalização eletrônica por toda a estrutura molecular, quando comparado a de seus precursores. As distâncias de ligação C–C das duas estruturas apresentam um valor intermediário entre simples e duplas ligações. Na estrutura de SqINH.H₂O o valor médio é 1.463(3) Å e para SqINH é 1.4959(3) Å). Os espectros eletrônicos apresentaram um ligeiro deslocamento de suas bandas para o vermelho, quando comparadas as bandas do precursor oxocarbônico H₂Sq, sugerindo um aumento da conjugação eletrônica. A espectroscopia vibracional corrobora com este incremento na deslocalização de carga molecular, as bandas referentes aos modos vibracionais da carbonila oriundo do anel oxocarbônico foram deslocadas para menores números de onda, enquanto as referentes aos modos $\nu(\text{CC})$ foram deslocadas para maiores valores de comprimentos de onda. Também estão reportados os espectros de absorção e emissão fluorescente para ambas as esquaraínas no estado sólido. Os perfis dos espectros mostraram que a presença da molécula de água é responsável pelo decréscimo na emissão fluorescente, ao mesmo tempo em que tem efeito oposto para a absorção.

Palavras-chave: Oxocarbonos. Esquaraínas. Esquarato. Espectroscopia Raman. Química Supramolecular. Estrutura Cristalina. Espectro de Emissão.

ABSTRACT

In this work it is described the synthesis, spectroscopic properties and crystal structures of the two novel squaraines, SqINH.H₂O and its anhydrous arrangement. The squaraine SqINH.H₂O was obtained through an acid-base reaction, using squaric acid (H₂Sq) and isoniazid (INH) as precursors. The SqINH derivative was obtained through the heat of the hydrated sample. Both the squaraines crystallize in the monoclinic system, but in different spatial groups: the hydrated compound crystallizes in the P2₁ spatial group and the anhydrous derivative in the P2_{1/c} spatial group. Crystallographic data suggest that these squaraine present an expressive increase in their electronic delocalization all over the molecular structure, when compared to the precursors. The bond distances of the both structures present an intermediate value between single and double character (1.463(3) Å for SqINH.H₂O e 1.4959(3) Å for SqINH). The electronic absorption spectra presented a small shift to the red region, in comparison to the band from H₂Sq precursor, suggesting an increase in the electronic conjugation. Vibrational spectroscopy also corroborate with the increase in the molecular charge delocalization, the bands attributed to vibrational modes of the carbonyl group from the oxocarbon ring were shifted to lower wavenumbers, while the bands referred to the $\nu(\text{CC})$ modes were shifted to higher wavenumbers. It was also reported the absorption and fluorescent emission of the squaraines in the solid state. The data showed that the presence of the water molecule is responsible for the decrease in the fluorescent emission, while it has the opposite effect to absorption.

Key-words: Oxocarbon. Squaraines. Squarate. Raman Spectroscopy. Supramolecular Chemistry. Crystalline Structure. Emission Spectra.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação da estrutura dianiônica dos íons oxocarbonos (a) deltato, (b) esquarato, (c) croconato e (d) rodizonato.....	15
Figura 2 – Estruturas de dois compostos de coordenação, onde o esquarato está coordenado de formas diferentes aos íons metálicos (a) tetramonodentado e (b) trans-bismonodentado.....	19
Figura 3 – Fórmula estrutural do diânion 4,5-ditiocroconato.....	20
Figura 4 – Fórmula estrutural do 4-fenil-esquarato (PhSq).....	21
Figura 5 – Esquema geral da estrutura das esquaraínas (a) cis e (b) trans substituídas	21
Figura 6 – Esquaraína formada pela reação entre ácido esquárico e pirrol.....	22
Figura 7 – Representação de reações de condensação entre ácido esquárico e anilina (a), pirrol (b) e fenol (c).....	23
Figura 8 – Representação de um sistema D–A–D por ciclobutenodiona e um grupo genérico	24
Figura 9 – Esquema da estrutura genérica de uma esquaraína halogenada, onde X pode ser os átomos de bromo ou iodo.....	24
Figura 10 – Conversão do ácido isonicotínico (a) em isoniazida (b)	26
Figura 11 – Fórmula estrutural de três derivados: (a) N ¹ -(morfolino-4-ilmetileno)isonicotinohidrazida, (b) (E)-N ¹ -isonicotinoil-N-(piridino-2-ilmetil)formohidrazoamida	27
Figura 12 – Esquema de absorção de radiação, onde o sistema é excitado do estado E ₀ para o estado E ₁	30
Figura 13 – Esquema representando uma transição vibracional	33
Figura 14 – Esquema representando uma transição vibracional Raman.....	34
Figura 15 – Esquemas dos fenômenos de espalhamento Rayleigh (a), Stokes (b) e anti-Stokes (c), onde ν_0 e ν_s são as frequências das radiações	

excitante e espalhada, respectivamente, e ev é a diferença de energia entre dois níveis vibracionais.....	38
Figura 16 – Esquema representando uma transição vibracional Raman ressonante	40
Figura 17 – Representação esquemática de um sistema cristalino, onde raios X incidem formando um ângulo θ com os planos cristalinos.....	42
Figura 18 – Representação da síntese do SqINH.H ₂ O	48
Figura 19 – Fórmula estrutural inicial proposta para a esquaraína SqINH.H ₂ O.....	49
Figura 20 – Curvas TG e DTA da esquaraína SqINH.H ₂ O.....	51
Figura 21 – Curvas TG e DTA da esquaraína SqINH.....	51
Figura 22 – Espectros eletrônicos dos compostos SqINH.H ₂ O e SqINH em água.....	52
Figura 23 – Espectros de absorção (a) e Raman visível (b) das esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH no estado sólido.....	54
Figura 24 – Unidade de repetição da esquaraína SqINH.H ₂ O	56
Figura 25 – Representação espacial de duas moléculas da esquaraína SqINH.H ₂ O.....	57
Figura 26 – Arranjo supramolecular da esquaraína SqINH.H ₂ O	58
Figura 27 – Representação das ligações de hidrogênio: uma molécula de água interagindo com três moléculas da esquaraína	58
Figura 28 – Unidade de repetição da esquaraína SqINH	59
Figura 29 – Representação espacial de duas moléculas da esquaraína SqINH.....	59
Figura 30 – Arranjo supramolecular da esquaraína SqINH	60
Figura 31 – Representação das ligações de hidrogênio encontradas no arranjo da esquaraína SqINH	61
Figura 32 – Espectros de absorção no IV e Raman da esquaraína SqINH.H ₂ O.....	64

Figura 33 – Espectros de absorção no IV e Raman da isoniazida.....	67
Figura 34 – Espectros de absorção no IV e Raman da esquaraína SqINH.....	69
Figura 35 – Espectros de absorção no IV das esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH na região de 3200 a 3000 cm ⁻¹	70
Figura 36 – Espectros Raman da esquaraína SqINH.H ₂ O com as seguintes linhas de excitação: 532 nm (a), 633 nm (b) e 785 nm (c). A banda marcada com asterisco é do padrão interno de nitrato de sódio	71
Figura 37 – Espectro eletrônico da isoniazida em água	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modos de coordenação do íon esquarato descritos na literatura	17
Tabela 2 – Porcentagens calculadas e experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio da esquaraína SqINH.H ₂ O.....	49
Tabela 3 – Porcentagens calculadas e experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio da esquaraína SqINH.....	50
Tabela 4 – Dados cristalográficos das esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH.....	62
Tabela 5 – Principais parâmetros geométricos das esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH	63
Tabela 6 – Comprimentos de ligação de hidrogênio para as esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH.....	63
Tabela 7 – Atribuições vibracionais tentativas das principais bandas dos precursores e das esquaraínas SqINH.H ₂ O e SqINH.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

Sq: esquadro

INH: isoniazida

IV: infravermelho

UV: ultravioleta

TG: termogravimetria

DTA: Differential Thermal Analysis ou Análise Térmica Diferencial

vw: muito fraca

w: fraca

m: média

s: forte

vs: muito forte

δ : deformação angular

v: estiramento

SUMÁRIO

1. OXOCARBONOS E DERIVADOS	15
1.1. OXOCARBONOS	15
1.2. PSEUDO-OXOCARBONOS	19
1.3. ESQUARAÍNAS	21
1.4. ISONIAZIDA	25
2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS	28
2.1. ESPECTROSCOPIA MOLECULAR	28
2.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL.....	29
2.2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	29
2.2.2. Espectroscopia Raman	33
2.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA	41
2.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS	42
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	45
3.1. INSTRUMENTAÇÃO	45
3.1.1. Análises Termogravimétricas	45
3.1.2. Espectroscopias Eletrônica, Raman e no Infravermelho	45
3.1.3. Difração de Raios X por monocristal.....	46
3.2. SÍNTESE DAS ESQUARAÍNAS	46
3.2.1. Síntese do [((4-hidrazinocarbonil)piridino)esquarato] hidratado (SqINH.H ₂ O).....	46
3.2.2. Síntese do [((4-hidrazinocarbonil)piridino)esquarato] anidro (SqINH) 47	
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
4.1. ANÁLISE ELEMENTAR	48
4.2. ANÁLISE TÉRMICA	50
4.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA	52
4.4. ANÁLISE DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA E FLUORESCÊNCIA NO ESTADO SÓLIDO	54
4.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL	55
4.6. ANÁLISE VIBRACIONAL.....	64
4.7. RAMAN RESSONANTE.....	70
5. CONCLUSÕES	74

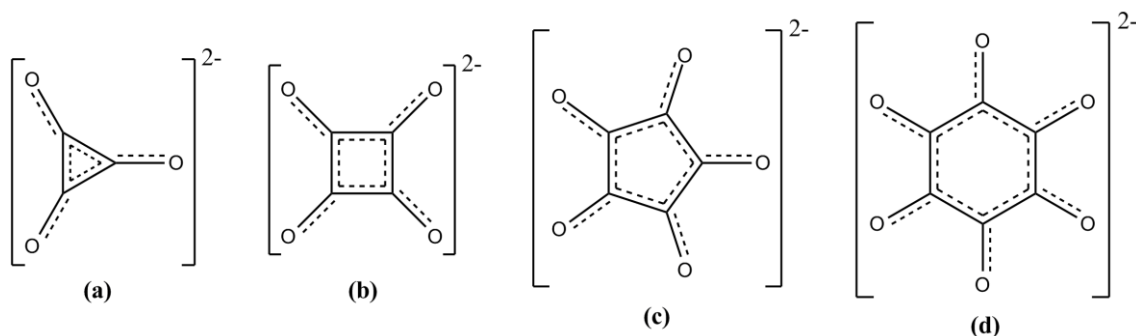
REFERÊNCIAS	76
ANEXO 1. TRABALHOS REALIZADOS DURANTE O PERÍODO DA DISSERTAÇÃO.....	84
ANEXO 2. SÚMULA CURRICULAR.....	86
ANEXO 3. ARTIGOS	87

1. OXOCARBONOS E DERIVADOS

1.1. OXOCARBONOS

Os oxocarbonos compreendem uma classe de compostos de grande interesse nas mais diversificadas áreas. Apresentam grande destaque na química devido à suas características estruturais, tais como elevada simetria molecular e simplicidade em termos de composição atômica (SAKAMOTO & IHAYA, 1970; FATIADI, 1980; WEST, 1980; DE OLIVEIRA & SANTOS, 1992; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). São compostos essencialmente orgânicos constituídos apenas por átomos de oxigênio e carbono na proporção de 1:1, variando de 3 a 6, como mostrado na Figura 1.

Figura 1 – Representação da estrutura dianiônica dos íons oxocarbonos (a) deltato, (b) esqarato, (c) croconato e (d) rodizonato



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Os oxocarbonos apresentam estruturas cíclicas e planas que favorecem a deslocalização eletrônica ao longo de toda a superfície molecular (SAKAMOTO & IHAIA, 1970); tais características são extremamente relevantes em estudos espectroscópicos envolvendo estes sistemas e seus derivados (SAKAMOTO & IHAIA, 1970; JUNQUEIRA *et al.*, 2005; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b; ARTIZZU *et al.*, 2011). A elevada simetria molecular representa um grande diferencial em termos práticos, sendo responsável pela ampla utilização no rastreamento de propriedades espectroscópicas influenciadas pelo ambiente químico, ou seja, ela permite o uso dos oxocarbonos como sondas moleculares (ADLER *et al.*, 1967; DE OLIVEIRA & SANTOS, 1991; SANTOS *et al.*, 1991; DE OLIVEIRA *et al.*, 1992; RIBEIRO *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 2000; GEORGOPOULOS *et al.*, 2006; DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b).

Essa elevada simetria molecular é evidenciada através de seus espectros eletrônicos, que apresentam uma banda muito intensa com dois máximos de absorção (DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). O primeiro estado eletrônico excitado dos íons oxocarbônicos é duplamente degenerado, sendo as transições para esses dois estados que geram essa banda de absorção característica. A degenerescência do primeiro estado eletrônico excitado faz com que os íons oxocarbonos apresentem o efeito Jahn-Teller (JUNQUEIRA *et al.*, 2003).

A degenerescência que promove esse efeito também afeta seus espectros vibracionais, uma vez que medidas Raman realizadas fora da condição de ressonância apresentam bandas atribuídas a modos não totalmente simétricos com intensidade equivalente ou até mesmo superior à intensidade dos modos totalmente simétricos (TAKAHASHI *et al.*, 1978; SANTOS *et al.*, 2000).

Além disso, estes compostos têm sido estudados em áreas que compreendem desde o desenvolvimento de materiais fotorreceptores e semicondutores, até modelos de miméticos eletrostáticos de grupos funcionais carregados negativamente, comuns em sistemas biológicos (ONARAN *et al.*, 2005).

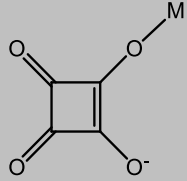
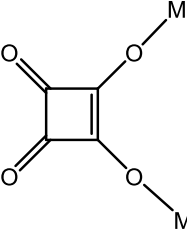
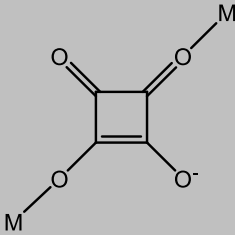
A deslocalização eletrônica na estrutura dos oxocarbonos foi evidenciada através da espectroscopia de absorção na região do infravermelho (YAMADA *et al.*, 1958). Tipicamente, a banda referente ao C=O de carbonilas é verificada na região entre 1850 e 1710 cm^{-1} . Esse estudo, no entanto, mostrou que a banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ do íon croconato não é observada nessa região esperada, ela é observada como uma banda alargada centrada em 1500 cm^{-1} . Cohen e colaboradores realizaram um estudo que mostrou resultados semelhantes para o íon esquarato (COHEN *et al.*, 1959). Outros estudos mostraram que a variação no tamanho do anel gera modificação na deslocalização eletrônica do respectivo oxocarbono, constatando que quanto maior é o anel, menor é a deslocalização eletrônica (DE OLIVEIRA & SANTOS, 1992).

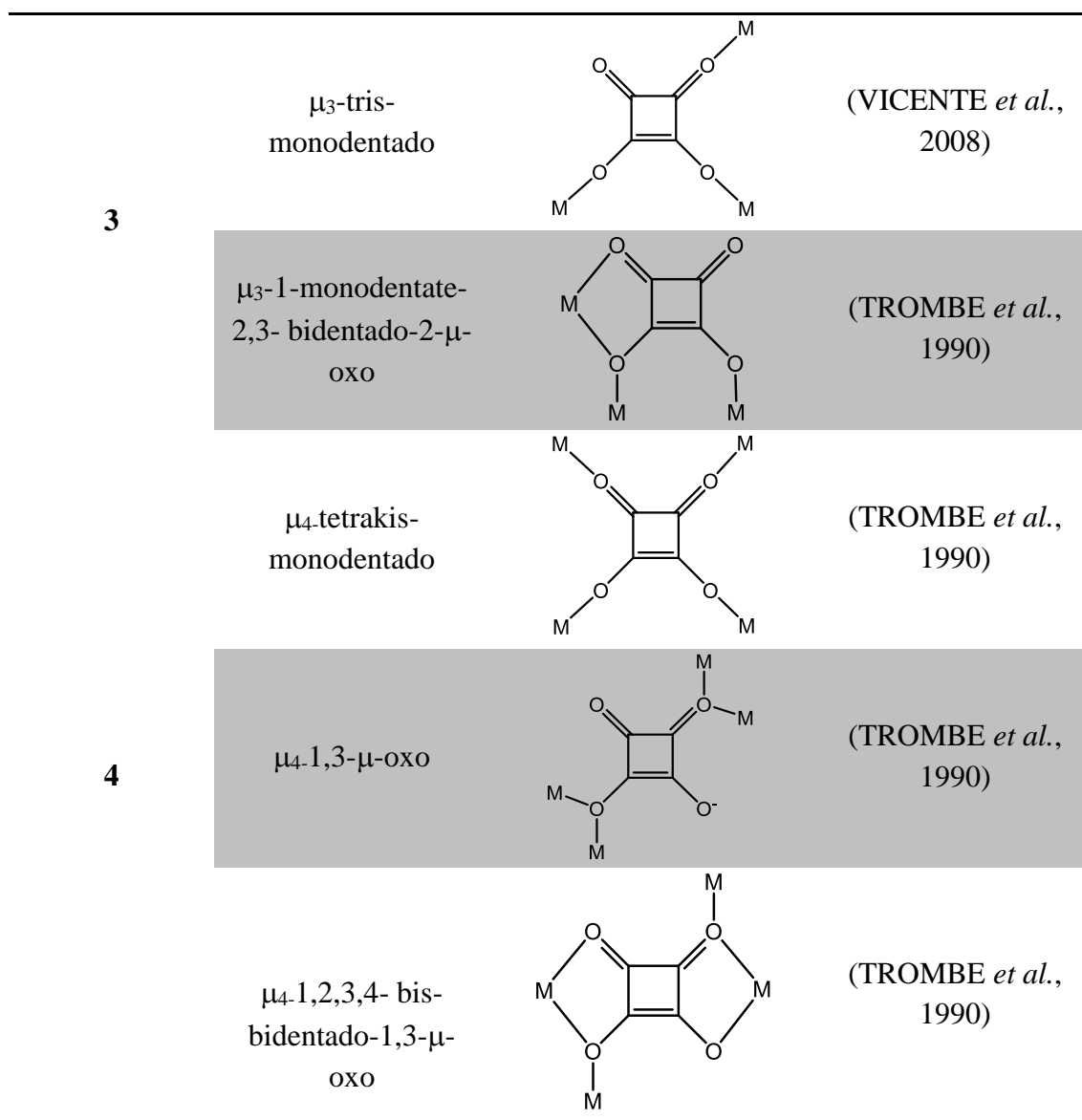
O conceito de aromaticidade dos íons oxocarbonos é um tanto controverso na literatura. Embora West e colaboradores (1960) tenham classificado todos os ânions oxocarbônicos como aromáticos, Aihara (1987) os estudou com base em seus padrões de densidade de cargas e chegou à conclusão de que o único oxocarbono realmente aromático é o deltato e propõe que os demais sejam classificados como quasi-aromáticos. Este termo é recomendado para descrever compostos conjugados que são essencialmente não-aromáticos, mas que tendem a reter seus sistemas conjugados.

A alta estabilidade dos ânions oxocarbônicos faz com que seus respectivos ácidos conjugados tenham altas constantes de dissociação, ou seja, são ácidos fortes. Os valores de pK_1 e pK_2 para os ácidos esquárico, crocônico e rodizônico são, respectivamente: 0,5 e 3,5; 0,8 e 2,2; 4,3 e 4,7 (WEST, 1980).

O oxocarbono mais estudado na literatura é o íon esquarato (Figura 1b), que foi sintetizado pela primeira vez em 1959 (COHEN *et al.*, 1959), em sua forma diácida é conhecido como ácido esquárico (H_2SQ). Este oxocarbono e vários de seus derivados são exaustivamente estudados em química, sobretudo a chamada Química Supramolecular (DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; SREEJITH *et al.*, 2008; STORER *et al.*, 2011; VILLANUEVA-GARCIA *et al.*, 2011; GARCIA *et al.*, 2012). Tal interesse se justifica pela grande diversidade de sítios para a coordenação ao metal que, dependendo do ambiente químico, podem se apresentar em distintas geometrias locais. A Tabela 1 apresenta alguns modos de coordenação reportados na literatura para o íon esquarato.

Tabela 1 – Modos de coordenação do íon esquarato descritos na literatura

Número de átomos metálicos	Modo de coordenação	Representação estrutural esquemática	Referências
1	Monodentado		(SOLANS <i>et al.</i> , 1990; SLETTEN <i>et al.</i> , 1998)
	μ -1,2-monodentado		(DAN & RAO, 2003)
2	μ -1,3-monodentado		(LEE <i>et al.</i> , 1996)

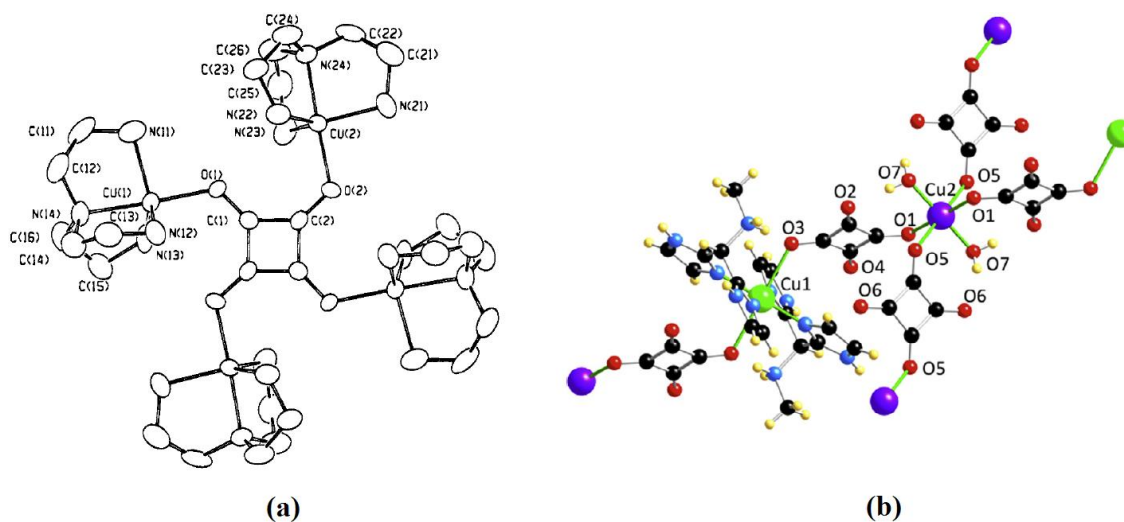


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Essa grande versatilidade verificada para o íon esquarato em termos de coordenação tem sido bem descrita na literatura. Como exemplo, pode-se citar o composto de coordenação de cobre obtido por Castro *et al.* (1995), tendo como ligantes o íon esquarato e a tris(2-aminoetil)amina. Neste composto, o íon esquarato está coordenado ao cobre na forma tetra-monodentado (Figura 2a).

Recentemente, Escrivá *et al.* (2013) realizaram um estudo cristalográfico e também de caracterização magnética de um polímero de coordenação de cobre, utilizando como ligantes o íon esquarato e o (bis(imidazol-2-il)metilaminometano), onde o ligante esquarato está coordenado na forma trans-bis-monodentado (Figura 2b).

Figura 2 – Estruturas de dois compostos de coordenação, onde o esquarato está coordenado de formas diferentes aos íons metálicos (a) tetra-monodentado (CASTRO *et al.*, 1995) e (b) trans-bismonodentado (ESCRIVÁ *et al.*, 2013)



Fonte: (a) Castro *et al.*, 1995 e (b) Escrivá *et al.*, 2013

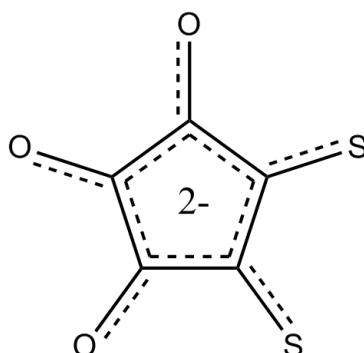
Em relação à ressonância magnética nuclear de ^{13}C , os espectros dos diânions oxocarbonos são bastante simples, apresentando apenas um sinal em seu espectro, um singlete referente à equivalência química dos “n” átomos de carbono. Tal valor é observado em 204 ppm para o íon esquarato em solução, evidenciando mais uma vez a considerável simetria molecular apresentada pelo sistema (D_{4h}) (SANTOS *et al.*, 2000; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b).

1.2. PSEUDO-OXOCARBONOS

Vários derivados de oxocarbonos têm sido sintetizados nos últimos anos, sendo esses novos compostos muito interessantes para estudos espectroscópicos. A substituição completa ou parcial dos átomos de oxigênio carbonílicos por diferentes grupos leva à formação de espécies denominadas pseudo-oxocarbonos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). Reatividade e outras propriedades vêm sendo vastamente estudadas nos últimos anos, já que existem inúmeras possibilidades de substâncias disponíveis para promover a substituição dos átomos de oxigênio (FATIADI, 1980; WEST, 1980; DE OLIVEIRA *et*

al., 2009b). Modificações estruturais no ácido esquárico tendem a gerar novos sistemas contendo propriedades físico-químicas melhoradas ou até mesmo promover outras ainda mais convenientes, tais como um aumento do grau de deslocalização eletrônica. Um pseudo-oxocarbono com características muito particulares é o diânion 4,5-ditiocroconato, cuja fórmula estrutural está apresentada na Figura 3.

Figura 3 – Fórmula estrutural do diânion 4,5-ditiocroconato.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

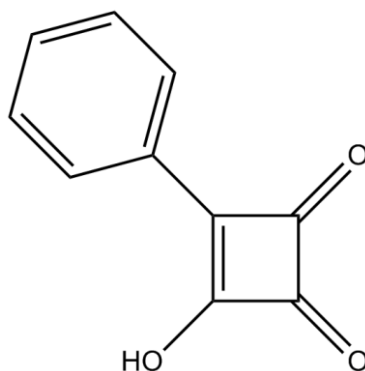
Esse derivado apresenta menor simetria que seu precursor, o que pode ser verificado em seu espectro Raman, que se apresenta muito mais complexo do que o espectro do ânion croconato (SANTOS, 1990). Santos realizou um trabalho onde foi estudado o efeito Raman ressonante nesse derivado, sendo verificado um grande aumento na intensidade de praticamente todos os modos vibracionais em questão e não apenas nos modos não totalmente simétricos, mostrando a diminuição da simetria (SANTOS, 1990).

Outro pseudo-oxocarbono muito interessante é o 4-fenil-esquarato (PhSq), cuja fórmula estrutural está apresentada na Figura 4.

Esse composto, apesar de ser uma molécula simples, apresenta diversas características interessantes, nos mais diversos campos de aplicação. Trata-se de um precursor importante para a síntese de novos derivados, uma vez que o grupo fenil pode ser mais facilmente substituído que os átomos de oxigênio do precursor, já que é um grupo muito volumoso. Além disso, é um excelente bloco molecular usado para modelagem de inibidores de proteínas tirosina fosfatases e um dos componentes principais em eletrólitos orgânicos. No ano de 2013 foi realizado um estudo por Oshedo *et al.*, que descreve o uso do PhSq para a formação de hidrogéis. Os resultados mostraram que, em um sistema

PhSq/água, a concentração de PhSq é determinante para a formação do hidrogel em uma concentração mínima de 20 % (m/m) para que o PhSq não se cristalize na solução.

Figura 4 – Fórmula estrutural do 4-fenil-esquarato (PhSq)

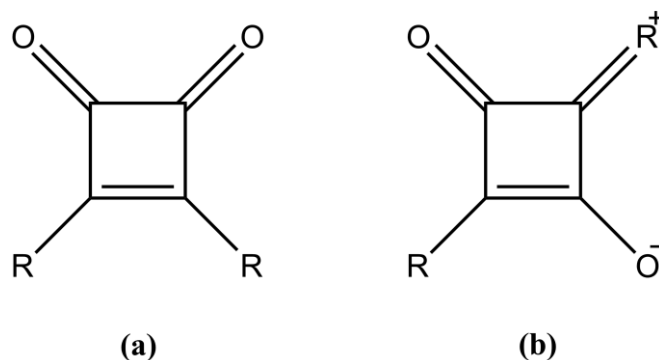


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

1.3. ESQUARAÍNAS

A substituição de um ou mais átomos de oxigênio da molécula de ácido esquárico por grupos nitrogenados origina uma nova classe de compostos conhecida como esquaraínas. Embora o conceito de esquaraína seja controverso, vários autores convergem quanto ao fato de uma esquaraína verdadeira ser um composto no qual os grupos substituintes são nitrogenados (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). Esses compostos podem ser representados pelas fórmulas gerais esquematizadas na Figura 5, onde R é um grupo nitrogenado genérico.

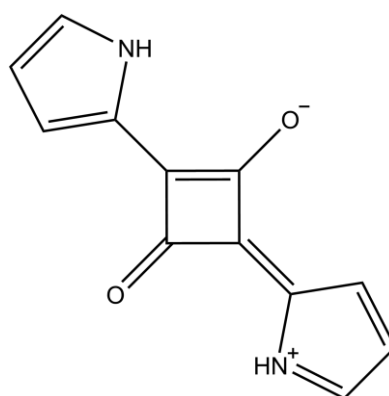
Figura 5 – Esquema geral da estrutura das esquaraínas (a) cis e (b) trans substituídas



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A primeira esquaraína foi sintetizada em 1965 através da reação entre ácido esquárico e pirrol (TREIBS & JACOB, 1965), obtendo-se o composto apresentado na Figura 6.

Figura 6 – Esquaraína formada pela reação entre ácido esquárico e pirrol



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

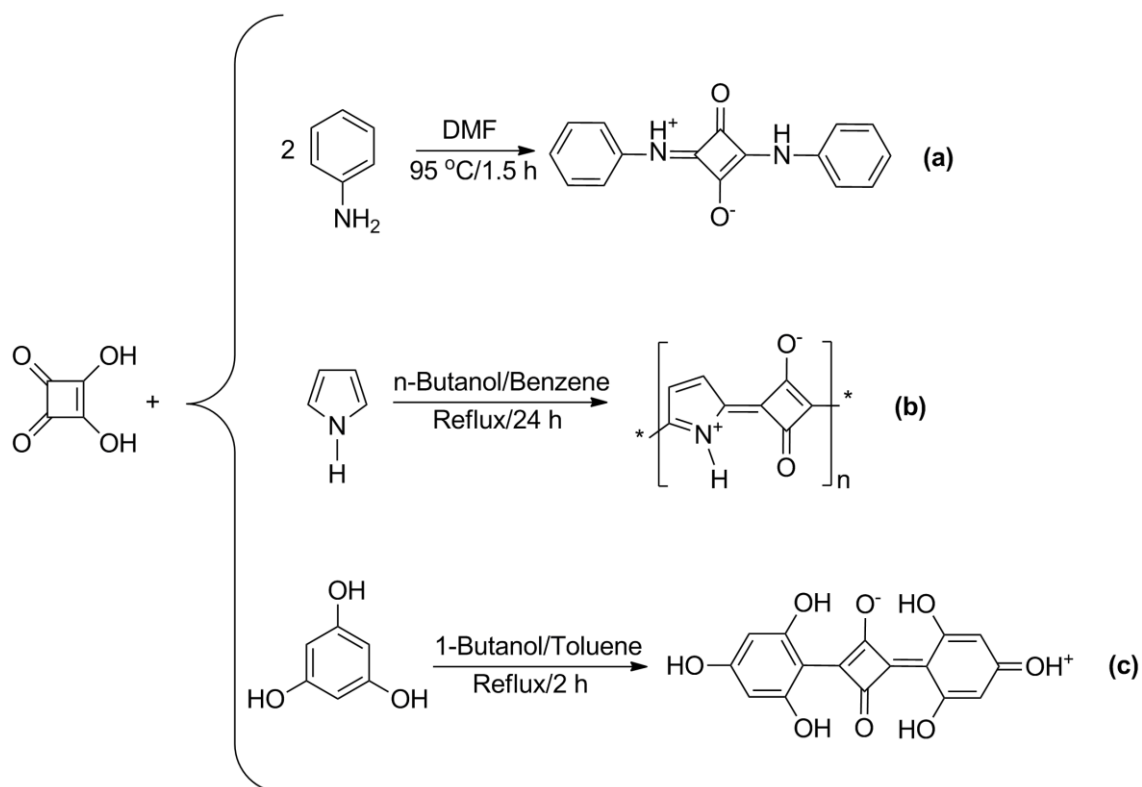
Caracteristicamente, esquaraínas têm estrutura zwitteriônica estabilizada por ressonância, contendo um anel central aceptor de elétrons e dois outros grupos doadores de elétrons (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). As esquaraínas 1,3-substituídas, em especial, possuem notável grau de transferência de carga intramolecular justificado pela presença de dois grupos doadores de elétrons numa disposição do tipo doador-aceptor-doador (D–A–D) (WENDLING *et al.*, 1977; FATIADI, 1980; SEITZ & IMMING, 1992; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a). Essas esquaraínas dispostas na conformação *trans* mostram elevados coeficientes de absorvidade molar na região do vermelho (valores de ϵ superiores a $2 \cdot 10^5$ L/mol.cm) e demonstram considerável fotoestabilidade (FABRE *et al.*, 2000). Elas também apresentam fotocondutividade e bandas de absorção intensas no infravermelho próximo, o que permite seu uso em xerografia e em fabricação de lasers de diodo (BALBO BLOCK *et al.*, 2003).

Esquaraínas com substituintes cíclicos que absorvem e emitem nas regiões do vermelho e infravermelho também encontram-se descritas na literatura (TATARETS *et al.*, 2006). Esses compostos podem ser excitados por lasers que emitem por toda a região visível do espectro eletromagnético.

As esquaraínas geralmente são preparadas pela condensação de ácido esquárico com compostos aromáticos ricos em elétrons ou compostos aromáticos heterocíclicos tais

como anilina, fenóis e pirróis. A Figura 7 mostra alguns exemplos de reações para a formação de esquaraínas. Um grande número de derivados foi sintetizado variando o grupo doador, gerando muitas esquaraínas com características bastante peculiares.

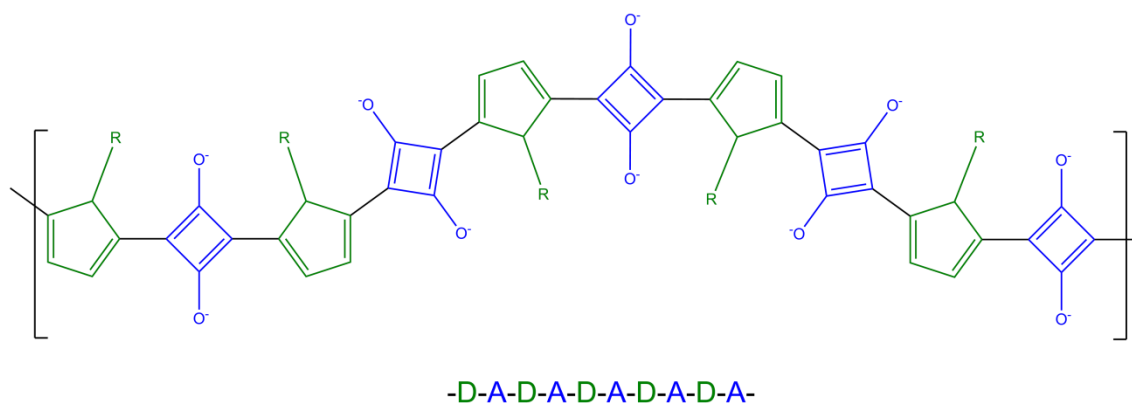
Figura 7 – Representação de reações de condensação entre ácido esquárico e anilina (a), pirrol (b) e fenol (c)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A Figura 8 mostra um sistema do tipo D–A–D (doador-aceptor-doador), onde um grupo doador genérico (doador, D) está ligado em ponte entre sistemas aceptores de elétrons, a ciclobutenodiona (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009b). Em sistemas desse tipo, a carga é distribuída por toda a molécula de forma homogênea apresentando, portanto, alto grau de transferência de carga intramolecular. A introdução de grupos contendo elétrons π aumenta a extensão da deslocalização eletrônica já existente nesse tipo de sistema, gerando compostos intensamente coloridos e com fluorescência característica (SEITZ & IMMING, 1992).

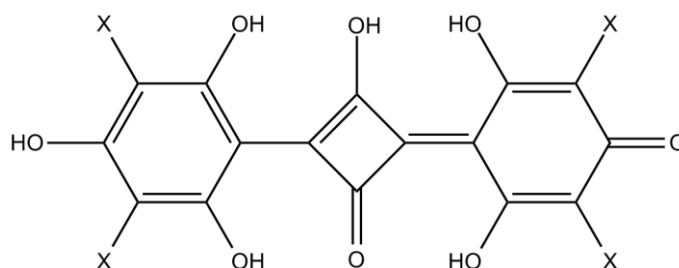
Figura 8 – Representação de um sistema D–A–D por ciclobutenodiona e um grupo genérico



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Encontra-se na literatura um grande número de estudos referentes à síntese de compostos substituídos por grupos contendo elétrons π , podendo ser obtidas substâncias com propriedades muito interessantes (CHARTON *et al.*, 2008; LOVERING *et al.*, 2009; RAMROOP-SINGH *et al.*, 2010). Algumas esquaraínas tem demonstrado grande aplicabilidade como corantes em terapia fotodinâmica. Ramaiah *et al.* (2002) estudou a fototoxicidade de esquaraínas halogenadas, cuja estrutura esquemática está apresentada na Figura 9. Nesse estudo, foram maiores níveis de toxicidade dos compostos quando irradiados com luz visível, em comparação com os não irradiados.

Figura 9 – Esquema da estrutura genérica de uma esquaraína halogenada, onde X pode ser os átomos de bromo ou iodo



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares mostram que os níveis eletrônicos fundamental e excitado das esquaraínas são estados com transferência de

carga intramolecular tipo doador-receptor-doador (ADLER *et al.*, 1967; DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a). Como monômeros em solução, estes compostos absorvem fortemente em regiões acima de 600 nm com elevados valores de absorvidade molar (da ordem de $10^5 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) e intensa emissão fluorescente (ROSTAMI *et al.*, 2010).

Silva *et al.* (2007) sintetizaram a esquaraína assimétrica (2-dimetilamino-4-anilino)esquarato. Nesse caso, observou-se que tanto o grupo anilino quanto o íon esquarato estão praticamente coplanares (o desvio é de $0,017 \text{ \AA}$) e há um elevado grau de deslocalização eletrônica na molécula como um todo. Essa planaridade também permitiu que houvesse empacotamento π efetivo entre os anéis oxocarbônicos, o que estabiliza a estrutura do sólido cristalino.

Outro estudo, também realizado por Silva *et al.* (2010), mostrou a síntese e algumas propriedades da esquaraína (3,4-dianilino)esquarato, molécula com propriedades muito similares à do composto (2-dimetilamino-4-anilino)esquarato. Os dados cristalográficos sugerem que a deslocalização eletrônica no anel oxocarbônico é mantida mesmo depois da substituição dos oxigênios. Em contrapartida, ao contrário do que foi observado para a outra esquaraína, existe considerável ângulo de torção entre os anéis fenílicos, o que indica a não-coplanaridade do sistema. Apesar disto, existe empacotamento π efetivo entre os anéis oxocarbônicos, assim como no estudo publicado por Silva *et al.* em 2007.

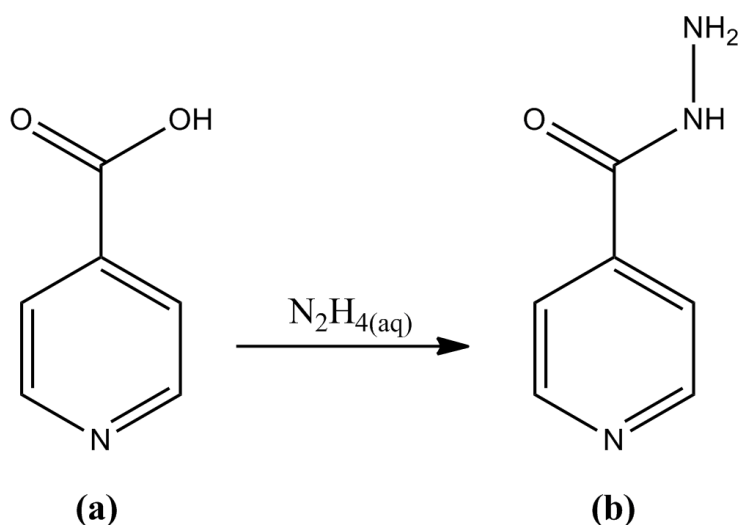
1.4. ISONIAZIDA

A isoniazida (INH) é uma hidrazina derivada do ácido isonicotínico (Figura 10) e um eficiente pró-fármaco (ou bioprecursor) usado no tratamento da tuberculose, uma doença bacteriana infecciosa causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (GUNASEKARAN *et al.* 2009). Sendo um pró-fármaco, a isoniazida precisa ser ativada para que tenha atividade biológica; a ativação ocorre *in vivo* através da enzima KatG, uma catalase-peroxidase microbacteriana (ROZWARSKI *et al.*, 1999).

A importância da isoniazida se torna ainda maior quando se leva em consideração que a tuberculose é uma das cinco doenças que mais causam morte ao ser humano (MATEI *et al.*, 2013). Anualmente, cerca de 8 milhões de pessoas desenvolvem e 1,7 milhões morrem em decorrência da tuberculose (EKINS *et al.*, 2011). Apesar da

existência de drogas altamente eficientes contra o *M. tuberculosis*, o tratamento pode ser dificultado ou até impossibilitado por diversas razões, principalmente: o longo período necessário para tratamento, geralmente de 6 a 9 meses, e a infraestrutura hospitalar precária, principalmente em países em desenvolvimento (EKINS *et al.*, 2011). Além da isoniazida, outros fármacos de primeira linha também são utilizados como métodos alternativos, tais como a rifampicina, etambutol e pirazinamida (GADAD *et al.*, 2004).

Figura 10 – Conversão do ácido isonicotínico (a) em isoniazida (b)

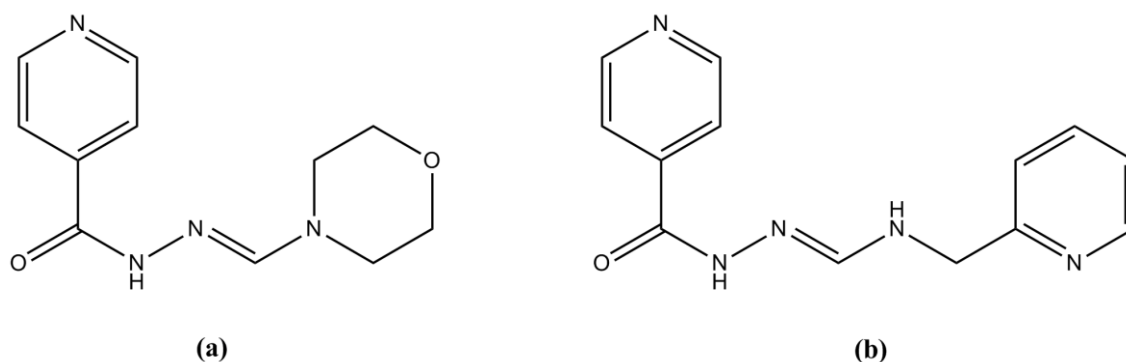


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

O número de casos de pessoas com tuberculose no hemisfério ocidental é relativamente baixo quando comparado a outras doenças, tais como problemas cardiovasculares e câncer (EKINS *et al.*, 2011). O lucro gerado pela tuberculose para a indústria farmacêutica é relativamente pequeno e, assim, poucos avanços têm sido percebidos no seu tratamento, tornando a tuberculose uma das doenças mais negligenciadas da atualidade (GADAD *et al.*, 2004; EKINS *et al.*, 2011).

O interesse em sintetizar derivados da isoniazida tem aumentado ao longo dos últimos anos e, em alguns dos casos relatados, os derivados sintetizados são ainda mais ativos contra a tuberculose do que a própria isoniazida (SINHA *et al.*, 2005). Imramovský *et al.* (2007) descreveu a síntese de vários compostos derivados da isoniazida, a maioria deles possuindo estrutura heterocíclica com átomos de oxigênio e nitrogênio. A Figura 11 mostra dois desses exemplos.

Figura 11 – Fórmula estrutural de três derivados: (a) N'-(morfolino-4-ilmetileno)isonicotinohidrazida, (b) (E)-N'-isonicotinoil-N-(piridino-2-ilmetil)formohidrazoamida



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Se mantida em condições inadequadas, a isoniazida se degrada facilmente com o tempo, justificando a necessidade de monitoramento quantitativo nas preparações farmacêuticas e em fluidos biológicos. Neste contexto, e sendo uma questão de grande importância no que se refere à saúde pública, Naik *et al.* (2013) descreveram um novo método para quantificação de isoniazida por um ensaio cinético de substituição de ligantes. Naquele estudo, foi proposto a interação da isoniazida com o sistema $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$ em solução aquosa e, posteriormente, foi feita a análise do produto por métodos espectrofotométricos para sua devida quantificação.

A formação de compostos de inclusão de isoniazida em ciclodextrinas e ciclodextrinas funcionalizadas também tem sido estudada, contribuindo para maior biodisponibilidade e estabilidade da isoniazida funcionando como mecanismos de entrega controlada. Um estudo realizado por Teixeira *et al.* (2013) mostrou que tais compostos de inclusão apresentam atividade biológica contra *M. tuberculosis* similar às drogas de primeira linha no tratamento da tuberculose.

A isoniazida, por ser uma molécula que apresenta sistema π conjugado, tem a potencialidade de formar esquaraínas com características interessantes. A substituição de um ou mais átomos de oxigênio do íon esquarato por moléculas de isoniazida pode levar à formação de compostos com elevada deslocalização eletrônica, o que refletirá em mudanças em seu comportamento espectroscópico.

2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS

Os textos apresentados nos tópicos seguintes foram redigidos com base nos seguintes livros e artigos: *Molecular Spectroscopy* (LEVINE, 1975), *Symmetry and Spectroscopy* (BERTOLUTI, 1978), *Resonance Raman Spectroscopy, and Its Application to Inorganic Chemistry* (CLARK & DINES, 1986) e *Fundamentos de Espectroscopia Raman e no IV* (SALA, 2008a).

2.1. ESPECTROSCOPIA MOLECULAR

A radiação eletromagnética, ao interagir com a matéria, pode causar diversos efeitos, dependendo do comprimento de onda desta radiação em questão. O estudo da interação da radiação com a matéria é o que chamamos de espectroscopia, que é a busca pelo entendimento e interpretação desses efeitos. Um dos principais objetivos da espectroscopia é a determinação dos níveis de energia de átomos e moléculas.

A energia molecular pode ser definida como a soma das energias eletrônica, vibracional e rotacional, sendo a energia eletrônica maior que a vibracional que, por sua vez, é maior que a rotacional. A energia translacional é desconsiderada, já que o movimento translacional ocorre homogeneamente na molécula como um todo, o que não modifica as posições relativas das partículas que constituem a molécula.

As transições entre níveis rotacionais são as únicas consideradas puras, já que a energia requerida (radiação na região de micro-ondas ou infravermelho afastado) não é suficiente para causar transições vibracionais e eletrônicas. Já as transições entre níveis vibracionais, que ocorre com radiação excitante na região do infravermelho, são sempre acompanhadas por transições rotacionais. De maneira análoga, as transições eletrônicas, que ocorrem na região do ultravioleta e do visível, são acompanhadas de transições vibracionais e rotacionais.

Entretanto, na prática, faz-se uso da aproximação de Born-Oppenheimer, na qual se considera que os movimentos eletrônicos e nucleares são independentes. Desse modo, pode-se analisar separadamente cada uma das energias presentes na molécula. Além disso, o fato das transições ocorrerem em regiões distintas do espectro eletromagnético também facilita a análise das diferentes transições de forma separada.

Os espectros obtidos, portanto, fornecem as transições, ou seja, as diferenças de energia entre os níveis e, a partir disso, determinam-se as posições relativas desses níveis energéticos.

2.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

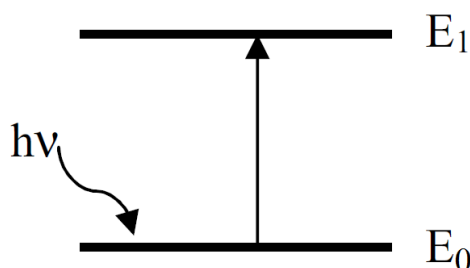
Espectros vibracionais podem ser obtidos através de duas técnicas: a espectroscopia de absorção na região do infravermelho e a de espalhamento Raman. Essas duas técnicas são consideradas complementares já que, por compreenderem efeitos físicos diferentes, possuem regras de seleção diferentes, o que faz com que bandas que aparecem em espectros de uma das técnicas podem não aparecer em espectros da outra. Ou seja, um estudo vibracional completo só é realizado estudando-se os resultados obtidos por essas duas técnicas.

2.2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Na espectroscopia de absorção no infravermelho, uma radiação policromática, ou seja, com diferentes frequências, incide sobre a amostra e a intensidade da radiação transmitida é medida para cada frequência. A região do infravermelho médio e distante corresponde aos valores de número de onda entre 4000 e 100 cm^{-1} .

Quando a frequência da radiação que atinge a amostra corresponde à energia de uma transição vibracional permitida, há a absorção dessa radiação; caso isso não aconteça, a radiação é transmitida. Esse tipo de transição envolve a interação de fótons de forma ressonante com estados vibracionais da molécula. A Figura 12 mostra um esquema de absorção de energia, onde a molécula é excitada de um estado fundamental E_0 para um estado excitado E_1 .

Figura 12 – Esquema de absorção de radiação, onde o sistema é excitado do estado E_0 para o estado E_1



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A energia do fóton absorvido, portanto, deve ser igual à diferença de energia de dois estados da molécula, como mostra a Equação 1.

$$h\nu = E_1 - E_0 \quad (1)$$

Para uma molécula com muitos átomos, muitas bandas vibracionais são esperadas. Cada átomo possui três graus de liberdade, que são os movimentos nas direções x , y e z . Para uma molécula qualquer com N átomos, tem-se que o número de graus de liberdade é $3N$. Subtraindo três graus de liberdade de rotações e três de translações, uma molécula não-linear apresenta $3N-6$ graus de liberdade vibracionais. Já uma molécula linear possui $3N-5$ graus de liberdade vibracionais, pois possui um grau de liberdade rotacional a menos, já que não ocorre rotação no eixo da molécula, quando se considera os núcleos como pontuais.

Entretanto, nem todos os modos normais de vibração possíveis darão origem a vibrações moleculares no espectro de infravermelho, devido a uma regra de seleção específica que governa essa técnica. Esta regra impõe que, para um modo vibracional ser ativo no infravermelho, o momento de dipolo elétrico da molécula deve variar com a vibração, para pelo menos um de seus componentes μ_x , μ_y e μ_z . Ou seja:

$$\left(\frac{\partial \vec{\mu}}{\partial \vec{q}} \right)_0 \neq 0 \quad (2)$$

onde q é a coordenada normal associada ao i -ésimo modo normal da molécula.

A absorção de radiação de um sistema molecular classicamente é referente à variação periódica do seu momento de dipolo, sendo a frequência absorvida idêntica à frequência de oscilação do dipolo.

Em decorrência dessa regra de seleção, grupos moleculares com ligações químicas muito polarizadas apresentam bandas muito intensas no infravermelho já que, durante o movimento vibracional, a derivada acima terá um valor significativo.

O momento de dipolo é determinado pela configuração nuclear e, durante a vibração, ele tende a sofrer variação. As componentes do momento de dipolo ao longo dos eixos de um sistema de coordenadas convencionais geralmente são função das coordenadas normais Q . Devido à pequena variação dessas coordenadas durante a vibração, é possível fazer a sua expansão através da série de Taylor em torno da posição de equilíbrio dos átomos. Apresentando a expansão apenas em primeira ordem, tem-se:

$$\mu = \mu_0 + \left(\frac{\partial \mu}{\partial q} \right)_0 q + \dots \quad (3)$$

Em espectroscopia, tanto vibracional quanto eletrônica, o parâmetro responsável pelas transições é o momento de dipolo elétrico de transição. Como em uma transição eletrônica a diferença de distribuição de carga é muito maior do que em uma transição vibracional, seu momento de dipolo elétrico de transição é muito maior. Isso faz com que, tipicamente, valores de absorvidade molar para transições eletrônicas sejam muito maiores do que para transições vibracionais.

A probabilidade de transição entre dois estados ocorrer depende somente das funções de onda do estado vibracional inicial ψ_n , do estado vibracional final ψ_m e do operador momento de dipolo elétrico da molécula, $\hat{\mu}$. Deste modo, o momento de transição μ_{mn} é representado matematicamente por:

$$\mu_{mn} = \int \psi_m \hat{\mu} \psi_n d\tau \quad (4)$$

onde ψ_n e ψ_m representam as funções de onda que correspondem aos estados inicial e final das respectivas transições. Para uma transição ser permitida, é necessário que essa integral (ou pelo menos uma das integrais referentes aos componentes x, y e z do momento de dipolo) seja diferente de zero.

O momento de transição é a medida do dipolo associado com o movimento dos elétrons durante a transição entre os dois estados envolvidos. A intensidade no infravermelho é proporcional à probabilidade de transição $|\mu_{mn}|^2$, que é o quadrado deste momento de transição. Essa probabilidade de transição está relacionada à absorvidade molar, que é uma grandeza que pode ser medida experimentalmente.

Substituindo a Equação 3 na Equação 4, obtém-se:

$$\mu_{mn} = \mu_0 \int \psi_m \psi_n d\tau + \left(\frac{\partial \mu}{\partial q} \right)_0 \int \psi_m q \psi_n d\tau + \dots \quad (5)$$

Devido à ortogonalidade das funções de onda, a primeira integral do segundo membro é igual a zero, se $m \neq n$. Para que o segundo termo seja diferente de zero, é necessário que as seguintes condições sejam satisfeitas:

- (1) $(\partial \mu / \partial q)_0 \neq 0$, ou seja, a derivada do momento de dipolo com o modo vibracional na posição de equilíbrio deve ser não-nula;
- (2) $\int \psi_m q \psi_n d\tau \neq 0$. Para essa integral ser diferente de zero é necessário que o produto $\psi_m q \psi_n$ seja uma função par. Como q é função ímpar, é necessário que o produto $\psi_m \psi_n$ seja também uma função ímpar, ou seja, a paridade das duas funções deve ser diferente.

A condição (1) é o motivo pelo qual moléculas diatômicas homonucleares não apresentam espectro vibracional no infravermelho, já que seu momento de dipolo continua nulo durante a vibração.

Além disso, considerando o modelo do oscilador harmônico e truncando a equação 5 em primeira ordem, tem-se que as transições somente serão permitidas se a diferença entre números quânticos v dos dois níveis vibracionais envolvidos seja igual a:

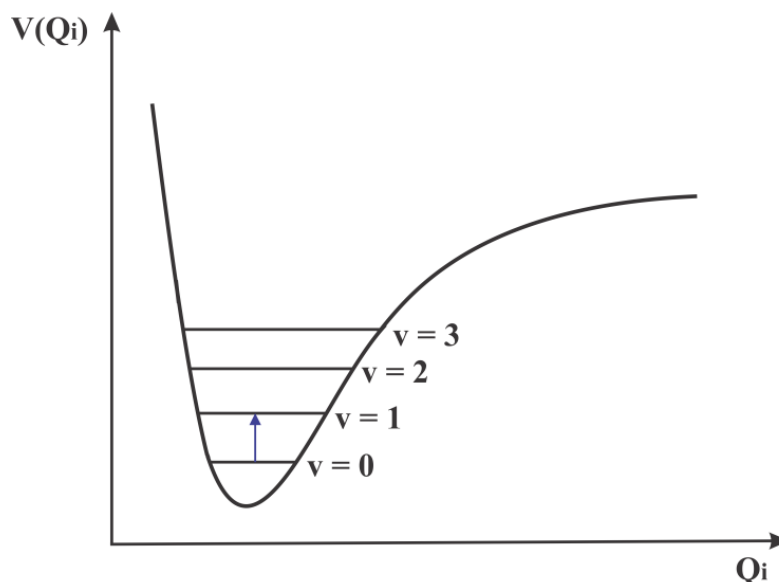
$$\Delta v = \pm 1 \quad (6)$$

Isso significa que as transições somente são permitidas entre dois números quânticos vibracionais adjacentes. As transições que não obedecem essa regra de seleção

apresentam intensidade igual ou próxima de zero, sendo chamadas de proibidas ou inativas.

A Figura 13 mostra o esquema de uma transição vibracional, onde a molécula é excitada do seu estado vibracional fundamental $v = 0$ para o estado $v = 1$.

Figura 13 – Esquema representando uma transição vibracional



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

2.2.2. Espectroscopia Raman

O efeito físico envolvido na espectroscopia Raman é diferente daquele que ocorre na espectroscopia de absorção na região do infravermelho e, portanto, apresenta regras de seleção diferentes.

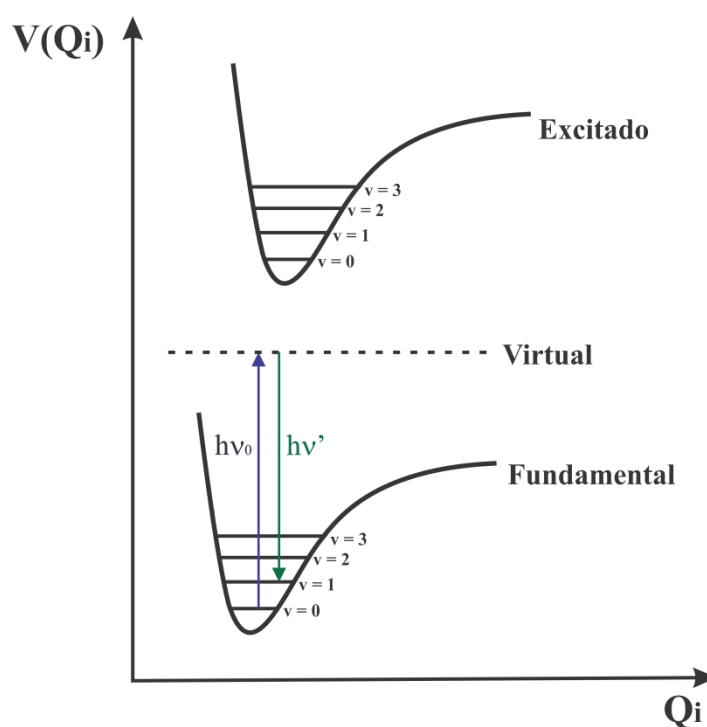
A espectroscopia no infravermelho está relacionada com a absorção de forma ressonante de fótons, enquanto na espectroscopia Raman o que ocorre é o espalhamento inelástico de fótons. Este fenômeno foi previsto teoricamente por Smekal em 1923 e verificado experimentalmente pelo físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman em 1928.

Ao contrário da espectroscopia no infravermelho, a fonte de excitação utilizada no Raman é monocromática. Devido à baixa intensidade do efeito de espalhamento inelástico, é preferível a utilização de lasers, pois além de fornecerem radiação monocromática coerente, também possuem altas intensidades, o que facilita a observação experimental do efeito.

No processo de espalhamento inelástico, os fótons incidentes são espalhados pelas moléculas e, durante a interação entre fóton e molécula, há troca de energia entre eles. Deste modo, o fóton é espalhado com frequência diferente de sua frequência original e a energia que é trocada com a molécula causa as transições entre estados vibracionais.

O processo ocorre da seguinte maneira: um fóton, ao interagir com uma molécula, eleva-a a um estado virtual, que não é um estado estacionário do sistema. Em seguida, a molécula decai a um nível vibracional excitado, espalhando um fóton com energia diferente da inicial. Esse processo está representado na Figura 14.

Figura 14 – Esquema representando uma transição vibracional Raman



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Como o estado virtual não é um estado estacionário do sistema, ou seja, não é definido por uma função de onda, não se pode falar em absorção. Portanto, o espalhamento não pode ser considerado como um processo sequencial de absorção e emissão, ou seja, o espalhamento Raman é um processo de dois fótons.

Classicamente, quando uma radiação interage com uma determinada amostra, ocorre interação de seu campo eletromagnético com a nuvem eletrônica molecular, o que cria um momento de dipolo induzido \vec{P} na molécula.

O momento de dipolo induzido passa a ter uma relação proporcional com o campo elétrico da radiação \vec{E} , de acordo com a seguinte relação:

$$\vec{P} = \vec{\alpha}\vec{E} \quad (7)$$

onde $\vec{\alpha}$ é a polarizabilidade da molécula, que pode ser entendida como a facilidade com que a molécula tem sua nuvem eletrônica modificada na presença de um campo elétrico.

Em relação aos eixos cartesianos x, y e z, nem todos os componentes de \vec{P} e \vec{E} são paralelos; por esse motivo, α é um tensor. A relação entre os componentes do momento de dipolo induzido e os componentes do campo elétrico é dada pelas equações:

$$\begin{aligned} P_x &= \alpha_{xx}E_x + \alpha_{xy}E_y + \alpha_{xz}E_z \\ P_y &= \alpha_{yx}E_x + \alpha_{yy}E_y + \alpha_{yz}E_z \\ P_z &= \alpha_{zx}E_x + \alpha_{zy}E_y + \alpha_{zz}E_z \end{aligned} \quad (8)$$

Devem ser consideradas, para o espalhamento Raman, as derivadas dos componentes de α em relação ao modo vibracional, $\alpha'_{ij} = (d\alpha_{ij}/dq)_0$, que formam um tensor simétrico, isto é, $\alpha'_{xy} = \alpha'_{yx}$, $\alpha'_{xz} = \alpha'_{zx}$ e $\alpha'_{yz} = \alpha'_{zy}$, conhecido como tensor Raman.

Cada componente referente à polarizabilidade deve ser considerada quando se estuda a transição entre dois níveis vibracionais no efeito Raman. Para haver atividade Raman e considerando a transição entre dois níveis com números quânticos m e n, é necessário que pelo menos uma das componentes das seis integrais:

$$(\alpha_{ij})_{mn} = \int \psi_m \alpha'_{ij} \psi_n d\tau \quad (9)$$

seja diferente de zero, onde i e j podem ser x, y ou z.

A polarizabilidade pode ser escrita em um desenvolvimento em série da coordenada interna q, em primeira ordem:

$$\vec{\alpha} = \alpha_0 + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q}\right)_0 q + \dots \quad (10)$$

Na Equação 10, α é o tensor polarizabilidade, α_0 é a polarizabilidade na posição de equilíbrio e q é a coordenada interna. Substituindo a Equação 10 na Equação 9, tem-se:

$$(\alpha_{ij})_{mn} = (\alpha_{ij})_0 \int \psi_m \psi_n d\tau + \left(\frac{d\alpha_{ij}}{dq}\right)_0 \int \psi_m q \psi_n d\tau \quad (11)$$

Devido à ortogonalidade das funções de onda ψ_m e ψ_n , a primeira integral do segundo membro é zero para $m \neq n$. Contudo, para que haja atividade Raman, $(\alpha_{ij})_{mn}$ não pode ser zero. Para isso, é necessário que sejam satisfeitas as condições:

- (1) $(d\alpha_{ij}/dq)_0 \neq 0$, ou seja, pelo menos um dos componentes do tensor de polarizabilidade deve variar com a vibração em torno da posição de equilíbrio;
- (2) $\int \psi_m q \psi_n d\tau \neq 0$. Para que esta integral seja diferente de zero é necessário que o produto $\psi_m q \psi_n$ seja uma função par. Como q é uma função ímpar, é necessário que o produto $\psi_m \psi_n$ seja uma função ímpar. Portanto, as duas funções de onda devem ter paridades diferentes. Como resultado, a regra de seleção para um oscilador harmônico é $\Delta v = \pm 1$.

Supondo que uma determinada coordenada normal q varie sua configuração com uma determinada frequência normal ν_v e que a radiação incidente seja ν_0 , pode-se escrever as expressões dependentes do tempo para a coordenada normal e para o campo elétrico:

$$\begin{aligned} q(t) &= q_0 \cos(2\pi\nu_v t) \\ E(t) &= E_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \end{aligned} \quad (12)$$

onde ν_v é a frequência da vibração e ν_0 é a frequência da radiação excitante, respectivamente. Utilizando essas equações, o momento de dipolo induzido pode ser agora representado como:

$$P = \alpha_0 E_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \frac{1}{2} \left(\frac{d\alpha}{dq} \right)_0 q_0 E_0 \{ \cos[2\pi(\nu_0 + \nu_v)t] + \cos[2\pi(\nu_0 - \nu_v)t] \} \quad (13)$$

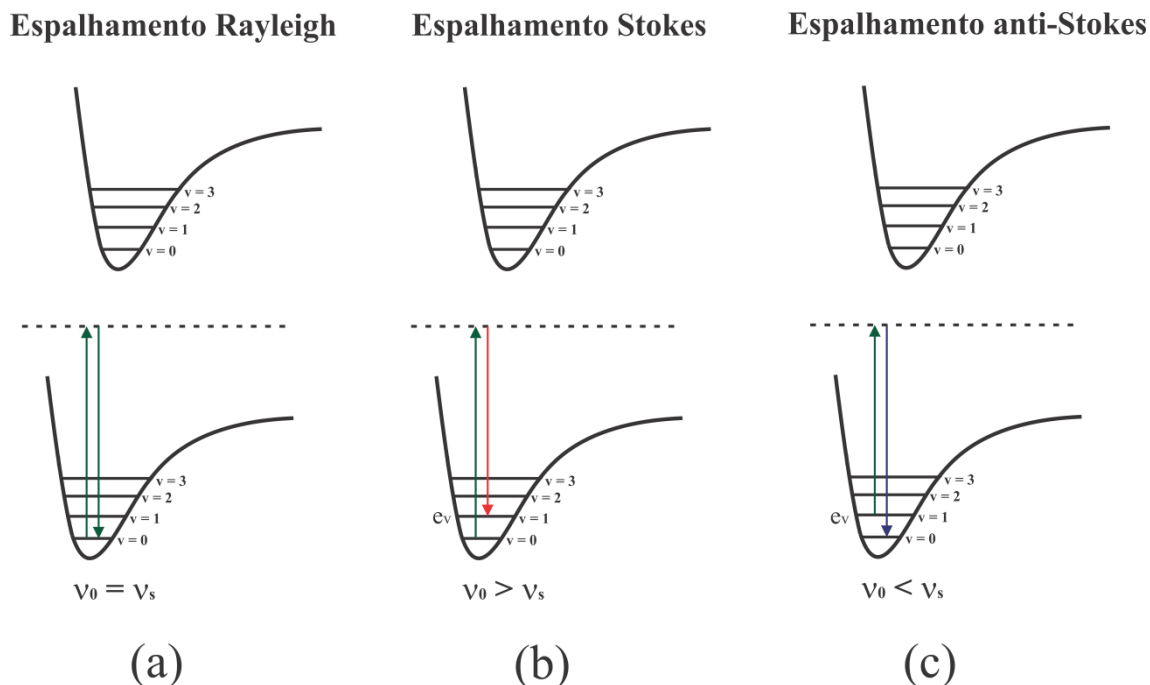
Essa equação mostra os três possíveis fenômenos de espalhamento de luz. Pode-se perceber que o momento de dipolo induzido oscila com as seguintes frequências: ν_0 , $\nu_0 + \nu_v$ e $\nu_0 - \nu_v$, ou seja, quando ocorre interação entre matéria e radiação, o espalhamento desta última ocorre com essas três frequências.

O primeiro termo do segundo membro da Equação 13 descreve o espalhamento elástico da luz, chamado de espalhamento Rayleigh, que corresponde à radiação espalhada sem mudança de frequência. Como já discutido anteriormente, para que o segundo termo contribua, é necessário que a derivada seja diferente de zero, ou seja, deve haver variação da polarizabilidade com a vibração. Com essa condição satisfeita, o espalhamento inelástico pode acontecer de forma que a frequência do fóton espalhado seja menor que a do fóton excitante (no caso de $\nu_0 - \nu_v$) ou maior que a do fóton excitante ($\nu_0 + \nu_v$).

No caso onde a frequência do fóton espalhado é menor, tem-se o espalhamento Raman Stokes. Já quando a frequência é maior, tem-se o espalhamento Raman anti-Stokes. A Figura 15 mostra os esquemas desses três fenômenos.

No espalhamento Rayleigh, o fóton com energia $h\nu_0$ interage com a molécula, que está no seu estado vibracional fundamental. Essa interação eleva o sistema ao estado virtual ou intermediário e, posteriormente, o fóton é espalhado com a mesma frequência inicial e a molécula retorna ao seu estado vibracional fundamental. No espalhamento Raman Stokes, o fóton encontra a molécula no estado vibracional fundamental e leva o sistema ao estado virtual, que em seguida decai para um nível vibracional excitado e_v , originando a radiação espalhada com energia $h\nu_0 - e_v$. Já no espalhamento Raman anti-Stokes, o fóton encontra a molécula em um estado vibracional excitado e, após a interação, o fóton é espalhado com energia $h\nu_0 + e_v$, deixando a molécula no estado fundamental.

Figura 15 – Esquemas dos fenômenos de espalhamento Rayleigh (a), Stokes (b) e anti-Stokes (c), onde ν_0 e ν_s são as frequências das radiações excitante e espalhada, respectivamente, e e_ν é a diferença de energia entre dois níveis vibracionais



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

É importante salientar novamente que esses esquemas não representam absorções seguidas de emissões, uma vez que o estado virtual não é um auto-estado. Após a colisão com o fóton, a molécula sofre uma perturbação em todos os seus estados de energia, relaxando em seguida com espalhamento de radiação. Portanto, o efeito Raman envolve estados iniciais, finais e um conjunto de estados virtuais. Como são considerados infinitos estados eletrônicos contribuindo para o estado virtual, o cálculo da intensidade é dificultado, já que cada um desses infinitos estados precisam ser levados em conta para a polarizabilidade molecular.

Por esse motivo, é necessária uma aproximação para o cálculo da polarizabilidade. Tal aproximação, introduzida por G. Placzek em 1934, considera apenas a polarizabilidade do estado fundamental. Para isso, uma das condições que precisam ser satisfeitas é que a energia do fóton de excitação deve ser muito menor que a energia correspondente à transição eletrônica mais baixa da molécula. Isso é conseguido através da utilização de lasers com frequências distantes da região do visível.

Quando essa condição é satisfeita, o efeito é chamado de efeito Raman normal ou ordinário. Nesse caso, o tensor polarizabilidade de transição, obtido através da teoria de perturbação de segunda ordem, pode ser expresso da seguinte maneira:

$$(\alpha)_{fi} = \frac{1}{hc} \sum_r \frac{(\mu)_{fr}(\mu)_{ri}}{\nu_{ri} - \nu_0 + i\Gamma_r} + \frac{(\mu)_{fr}(\mu)_{ri}}{\nu_{ri} + \nu_0 + i\Gamma_r} \quad (14)$$

onde h é a constante de Planck, c é a velocidade da luz, ν_{ri} é a frequência de uma transição eletrônica e $i\Gamma_r$ é o fator de amortecimento, que impede a equação de tender ao infinito quando ν_{ri} se aproxima ou iguala a ν_0 . A Equação 14 é conhecida como equação de dispersão de Kramers-Heisenberg-Dirac.

A partir da Equação 14, também pode-se expressar a intensidade I_{fi} da radiação espalhada:

$$I_{fi} \propto \frac{\pi^2}{\epsilon_0^2} (\nu_0 \pm \nu_{fi})^4 E_0 [\alpha]_{fi} [\alpha]_{fi}^* \quad (15)$$

onde E_0 é a amplitude do campo elétrico da radiação incidente, ν_0 e ν_{fi} são as frequências da radiação excitante e da transição Raman final e inicial respectivamente e ϵ_0 é a permissividade do vácuo.

No formalismo de Placzek assume-se que a energia do primeiro estado eletrônico excitado é muito maior que a do fóton. Por esse motivo, a intensidade Raman é uma propriedade apenas do estado eletrônico fundamental. Assim, análises da simetria molecular e por teoria de grupos permitem prever quais modos normais são mais ou menos intensos no efeito Raman ordinário. Os modos totalmente simétricos são aqueles que apresentam maior intensidade e, comparando moléculas pertencentes ao mesmo grupo de ponto, aquelas com maiores polarizabilidades moleculares também apresentarão maiores intensidades.

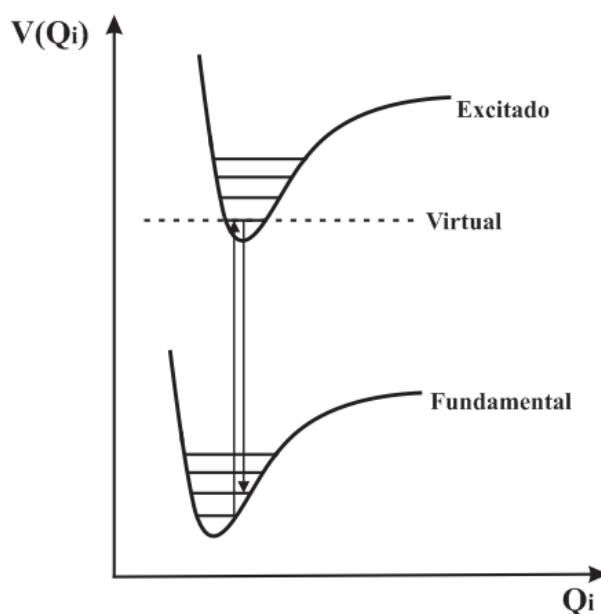
Moléculas com muitos elétrons π apresentam bandas relativamente mais intensas, já que as ligações são facilmente polarizáveis. É importante notar a diferença entre polarizabilidade e polaridade de uma ligação. De maneira geral, quanto mais polar é uma ligação, menos polarizável ela se torna. É por esse motivo que bandas referentes a grupos alcenos, alcinos e nitrilas apresentam intensidades relativamente altas, enquanto que

ligações muito polares como de uma carbonila apresentam bandas fracas no espectro Raman.

A Equação 14 é a base para o entendimento do efeito Raman. Quando a radiação excitante tem energia próxima à energia de uma transição eletrônica, o tensor polarizabilidade de transição $(\alpha)_{fi}$ é aumentado e, conseqüentemente, ocorre também aumento da intensidade. Quando a molécula é levada a um nível vibracional de um estado eletrônico excitado, ocorre o chamado efeito Raman ressonante.

O efeito Raman ressonante ocorre quando a radiação excitante se situa na região de uma banda de absorção intensa. Quando isso ocorre, o fóton incidente leva a molécula a um estado de energia intermediário, que fica próximo a estados vibracionais e rotacionais do nível eletrônico excitado (Figura 16). A consequência disso é que ocorre acoplamento entre esses estados e o intermediário, o que produz intensificação de certas bandas do espectro (SALA, 2008b).

Figura 16 – Esquema representando uma transição vibracional Raman ressonante



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Na condição Raman ressonante, ν_0 tem valor próximo de ν_{ri} (Equação 14) e o denominador do primeiro termo passa a ter um valor muito pequeno, enquanto o do segundo termo fica com valor bastante grande. Desse modo, o primeiro termo tende ao infinito, enquanto o segundo termo se torna tão pequeno que pode ser desprezado.

Portanto, quando a frequência radiação excitante se aproxima da frequência de uma transição eletrônica, ocorre intensificação Raman, que pode ser da ordem de 10^5 . Essa intensificação é resultado do aumento da polarizabilidade de transição.

A intensificação, no entanto, não ocorre em todas as bandas Raman da molécula em questão, já que depende não só do denominador, mas também do numerador da Equação 14. Ou seja, a intensificação também depende do valor das integrais do momento de transição para diferentes estados intermediários. Desse modo, a intensificação é seletiva, já que a probabilidade de transição do estado inicial para um estado intermediário depende de todos os estados excitados. Haverá estados em que o momento de transição terá valor pequeno e outros que terá valor grande. Por isso, é observada grande intensificação para alguns modos e para outros não.

2.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

Radiações eletromagnéticas na região do ultravioleta e visível provem transições eletrônicas nas moléculas. Como a energia dessa região é maior que na região do infravermelho, transições eletrônicas são acompanhadas por transições rotacionais e vibracionais. Por esse motivo, o espectro eletrônico muitas vezes apresenta bandas contendo estruturas finas vibracionais e rotacionais.

Na espectroscopia eletrônica ocorre a absorção de um fóton, elevando a molécula a um estado eletrônico excitado. A intensidade da absorção está relacionada, essencialmente, a duas leis empíricas. A primeira é a Lei de Lambert, que diz que a intensidade de luz incidente (I_0) absorvida é independente da fonte utilizada. A segunda é a Lei de Beer, que diz que a absorção é proporcional ao número de moléculas absorvedoras, ou seja, à concentração da amostra (c). A combinação destas leis nos fornece a relação mostrada na Equação 16.

$$\log_{10} \frac{I_0}{I} = \epsilon lc \quad (16)$$

onde I é a intensidade da luz transmitida, ϵ é coeficiente de absortividade molar, l é o caminho óptico e c é a concentração. A relação $\log_{10}(I_0/I)$ é chamada de absorbância ou densidade ótica.

A espectroscopia eletrônica é uma técnica muito interessante pois na região do espectro entre 200 e 800 nm ocorre excitação de elétrons de orbitais d, p e, particularmente, de sistemas π conjugados. Grupos contendo apenas ligações σ não absorvem nesta faixa, tornando parte da molécula “transparente” neste tipo de análise; ligações σ absorvem na região entre 120 e 200 nm.

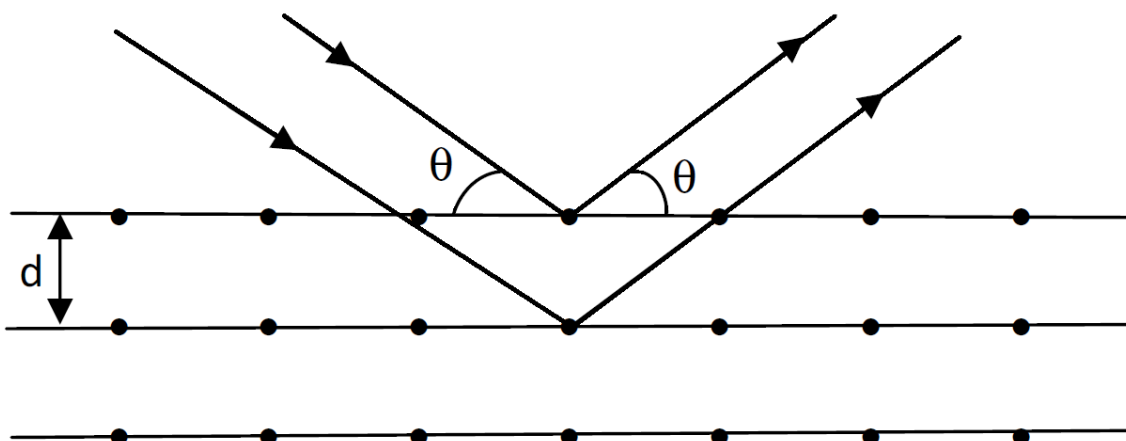
2.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS

Ao passar por uma amostra monocristalina, feixes de raios X sofrem difração. É possível se prever os ângulos onde são encontrados os picos de intensidade máxima de difração através da lei de Bragg, apresentada na Equação 17.

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (17)$$

onde n é um número inteiro que representa a ordem de difração, λ é o comprimento de onda da radiação incidente, d é a distância interplanar para um conjunto de planos hkl (índice de Miller) da estrutura cristalina e θ é o ângulo de incidência dos raios X, medido entre o feixe incidente e os planos cristalinos. Esses elementos estão representados na Figura 17.

Figura 17 – Representação esquemática de um sistema cristalino, onde raios X incidem formando um ângulo θ com os planos cristalinos



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Quando a condição da Equação 17 é obedecida, ocorre a formação de picos de intensidade referentes aos pontos do padrão de Laue. Dentre outros fatores, a intensidade difratada é dependente do número de elétrons no átomo. Os átomos são distribuídos no espaço de tal forma que os vários planos de uma estrutura cristalina possuem diferentes densidades de átomos ou elétrons, fazendo com que as intensidades difratadas sejam, por consequência, distintas para os diversos planos cristalinos.

Os raios X são, então, espalhados principalmente pelos elétrons. Por esse motivo, as espécies espalhadoras em um cristal não devem ser estudadas de forma pontual, mas sim em um conjunto sob a forma de uma densidade eletrônica $\rho = (\vec{r})$, que tem a unidade de elétrons por volume. Utilizando uma expansão infinitesimal do volume dV , a densidade eletrônica passa a ser $\rho(\vec{r})dV$. Desta forma, a amplitude de onda espalhada é $\rho(\vec{r})dV$ vezes a amplitude de um único elétron localizado na mesma posição. Para que se consiga obter a amplitude total de uma distribuição eletrônica, faz-se uma integral desta quantidade sobre todo o volume do espaço onde a densidade eletrônica não é nula. A amplitude total do espalhamento devido a uma distribuição de densidade eletrônica $F(r)$, expressa como fração de um elétron pontual na origem, é dada pela Equação 18.

$$F(r) = \int_v \rho(r) \exp(2\pi i \vec{r} \cdot \vec{s}) dV \quad (18)$$

onde \vec{r} é o vetor posição referente a cada um dos átomos que compõem a estrutura, \vec{s} é o vetor espalhamento, e a integração é definida sobre um volume do espaço em que $\rho(r)$ não é nulo.

A expressão da transformada de Fourier é apresentada na Equação 19.

$$F(s) = \int_v f(r) \exp(2\pi i \vec{s} \cdot \vec{r}) dV \quad (19)$$

Pode-se perceber, então, que $F(s)$ na Equação 18 é a transformada de Fourier de $F(r)$. A transformada inversa também é válida, ou seja, a densidade eletrônica de um cristal pode ser encontrada como uma transformada de Fourier inversa da amplitude da onda espalhada em um experimento de difração de raios X, como mostra a Equação 20.

$$F(r) = \int_{v^*} F(s) \exp(-2\pi i \vec{s} \cdot \vec{r}) dV^* \quad (20)$$

onde a integração é realizada sobre o volume do espaço recíproco no qual \vec{s} está definido. Encontrar uma relação entre a difração e a transformada de Fourier é muito útil na difração de raios X, já que resolver e determinar uma estrutura cristalina é fazer a transformada de Fourier inversa dos fatores de estrutura obtidos experimentalmente. Na verdade, em uma medida cristalográfica o que é obtido é a intensidade da radiação espalhada com os ângulos de espalhamento, sendo essa intensidade proporcional ao quadrado da amplitude do fator de espalhamento.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. INSTRUMENTAÇÃO

3.1.1. Análises Termogravimétricas

As análises termogravimétricas (TG/DTA) foram realizadas utilizando um equipamento Shimadzu TA-60 WS, com um calorímetro DSC-60 e um sistema termogravimétrico DTG-60. Os dados foram obtidos em uma taxa de 10 °C/min, de 25 a 900 °C em atmosfera de nitrogênio. As análises dos teores percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um aparelho Perkin Elmer modelo 2400, localizado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

3.1.2. Espectroscopias Eletrônica, Raman e no Infravermelho

Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UVPC 1601 usando uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 10,0 mm, na região de 190 a 1100 cm^{-1} .

Os espectros Raman no infravermelho próximo foram obtidos em fase sólida, usando um espectrômetro Bruker RFS 100, equipado com um detector de Ge resfriado com nitrogênio líquido e com um laser de Nd^{+3} /YAG operando em 1064 nm. A resolução espectral utilizada foi de 4 cm^{-1} . Os espectros na região do visível foram obtidos em um espectrômetro Bruker SENTERRA com lasers operando em 532, 633 e 785 nm, equipado com um detector CCD, com resolução espectral foi de 3-5 cm^{-1} . Todos os espectros foram obtidos ao menos duas vezes para garantir reprodutibilidade das intensidades e posições das bandas.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Alpha Bruker FT-IR, na região de 360-4000 cm^{-1} , com a amostra suportada em pastilha de KBr, com resolução espectral de 4 cm^{-1} e uma média de 128 scans.

3.1.3. Difração de Raios X por monocristal

As medidas de difração de raios X por monocristal foram realizadas em um difratômetro Oxford GEMINI A Ultra com MoK α ($\lambda = 0.7103 \text{ \AA}$) em temperaturas ambiente e também a 150 K . A coleta de dados, redução e refinamento das células unitárias foram realizadas utilizando o programa CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd, Versão 1.171.32.38 (RED, 2008). O parâmetro empírico x de correção de extinção isotrópica foi refinado de acordo com o método descrito por Larson (LARSON, 1969). Uma correção de absorção Multiscan também foi aplicada (BLESSING, 1995). Os compostos sintetizados foram desenhados pelos programas ORTEP-3 para o Windows (FARRUGIA, 1997) e Mercury (MACRAE *et al.*, 2006). Os átomos de hidrogênio foram localizados através de mapas diferenciais de Fourier. Os parâmetros de deslocamento anisotrópico foram atribuídos a todos os átomos que não são hidrogênio. Estas medidas foram realizadas no LabCri (Departamento de Física – Universidade Federal de Minas Gerais).

3.2. SÍNTESE DAS ESQUARAÍNAS

3.2.1. Síntese do [((4-hidrazinocarbonil)piridino)esquarato] hidratado (SqINH.H₂O)

Em um béquer, uma mistura de isoniazida (0,15 g, 1,09 mmol), solubilizada em 10 mL de água destilada, e ácido esquárico (0,238 g, 2,09 mmol), solubilizado em 15 mL de água destilada, foi aquecida a 50 °C por uma hora. Depois de alguns segundos de reação, houve formação de um precipitado amarelo. Este sólido foi removido por filtração simples ao final da síntese e a solução resultante, de cor alaranjada, foi mantida sob repouso e em temperatura ambiente. Após três dias, a partir da evaporação lenta do solvente, verificou-se a formação de cristais alaranjados. Os cristais foram armazenados em dessecador. Rendimento: 9,8 %.

3.2.2. Síntese do [(4-hidrazinocarbonil)piridino]esquarato anidro (SqINH)

Após o isolamento dos cristais hidratados SqINH.H₂O, alguns destes foram selecionados e levados à estufa. Eles foram mantidos por três horas a uma temperatura próxima de 100 °C.

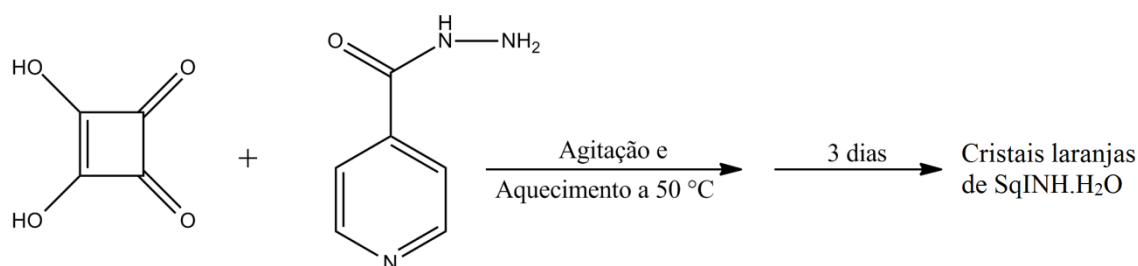
Após esse tempo, percebeu-se a mudança de coloração dos cristais de alaranjados para marrom. Os cristais foram armazenados em dessecador.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. ANÁLISE ELEMENTAR

A síntese do SqINH.H₂O foi realizada através da mistura e posterior aquecimento de duas soluções aquosas: uma de H₂SQ e outra de INH. A Figura 18 mostra o esquema de síntese.

Figura 18 – Representação da síntese do SqINH.H₂O



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Essa síntese se mostrou altamente reprodutível, embora o rendimento seja de apenas 9,8%. O produto, no entanto, é estável, já que cristaliza facilmente a partir da evaporação lenta do solvente. A temperatura de 50 °C se mostrou ideal para a síntese dessa esquaraína, uma vez que em temperaturas inferiores a reação ocorre com rendimento bastante inferior.

Com essa reação, esperava-se obter um composto supramolecular, formado por interações intermoleculares entre o ácido esquárico e a isoniazida. A obtenção de uma esquaraína através do processo descrito anteriormente era inesperada. As sínteses de esquaraínas geralmente são longas e envolvem processos com muitas etapas, como mostradas na literatura e por experiências anteriores do grupo de pesquisa (WENDLING *et al.*, 1977; SEITZ & IMMING, 1992; SILVA *et al.*, 2007; DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a; ROSTAMI *et al.*, 2010). Além de serem reações demoradas, as sínteses geralmente apresentam subprodutos que dificultam a purificação, sendo necessária em muitos casos a separação por coluna cromatográfica ou a lavagem em diferentes solventes. Considerando esses dados, a obtenção de uma esquaraína através de uma reação em meio aquoso simples, rápida e cujo produto é obtido a partir da “água-mãe” na forma de cristais pode ser considerada pouco frequente na literatura.

As medidas de análise elementar da esquaraína SqINH.H₂O apresentaram os resultados sumarizados na Tabela 2.

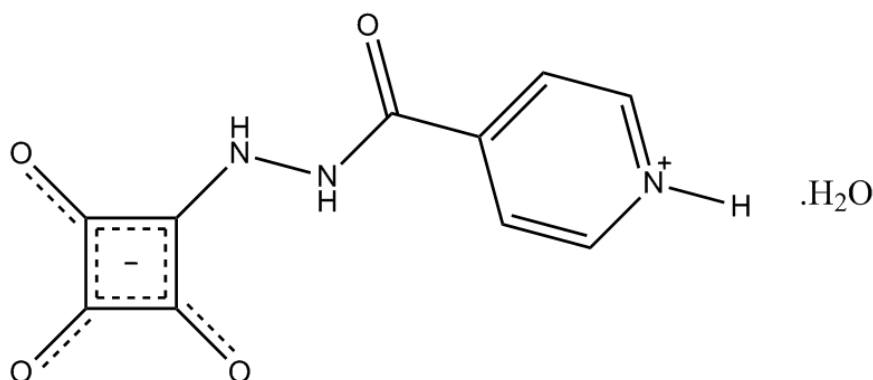
Tabela 2 – Porcentagens calculadas e experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio da esquaraína SqINH.H₂O

	Calculado (%)	Experimental (%)
C	47,81	46,81
H	3,61	3,60
N	16,73	15,45

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A partir desses resultados foi possível propor uma fórmula estrutural inicial para a esquaraína SqINH.H₂O, Figura 19. Inicialmente, para conseguir com que a estrutura corroborasse os dados de análise elementar, foi proposto que o nitrogênio piridínico está protonado e a carga negativa se encontra distribuída pelo anel oxocarbônico. Além disso, esses dados sugerem a presença de uma molécula de água de cristalização na esquaraína.

Figura 19 – Fórmula estrutural inicial proposta para a esquaraína SqINH.H₂O



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Os cristais da esquaraína SqINH.H₂O foram levados à estufa e aquecidos em temperaturas próximas de 100°C por um período de 3 horas. Após o aquecimento, os cristais alteraram sua coloração de alaranjado para marrom. A Tabela 3 mostra os resultados experimentais e calculados da análise elementar desses novos cristais, que receberam a codificação SqINH.

Tabela 3 – Porcentagens calculadas e experimentais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio da esquaraína SqINH

	Calculado (%)	Experimental (%)
C	51,51	51,22
H	3,03	3,05
N	18,02	17,71

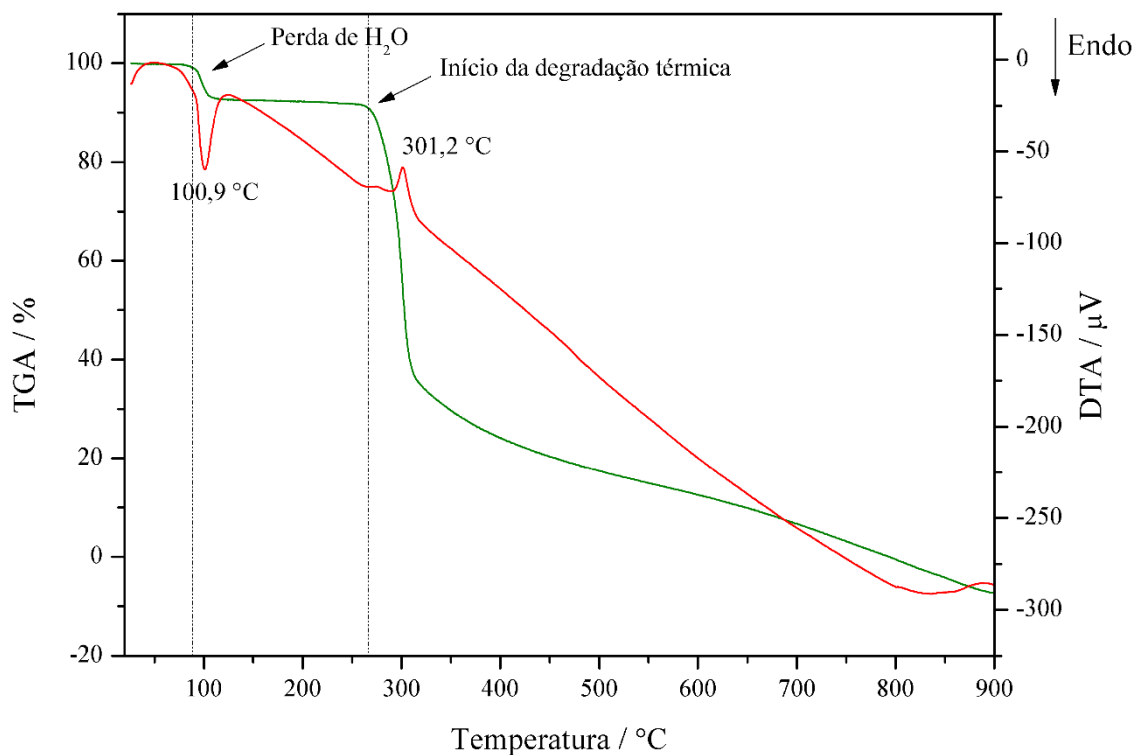
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Com esses dados, observamos que a mudança de composição causada pelo aquecimento é apenas a perda da molécula de água da estrutura da esquaraína de partida.

4.2. ANÁLISE TÉRMICA

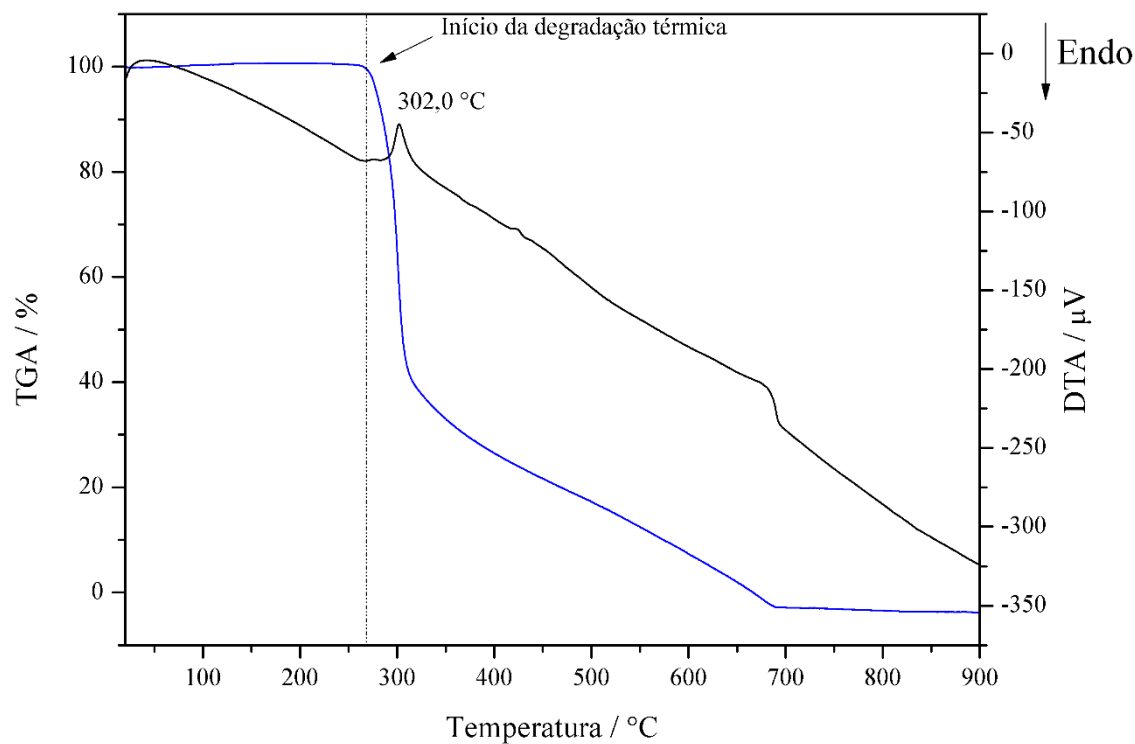
No sentido de comprovar o que foi indicado pela análise elementar, realizou-se a análise térmica dos dois compostos, o hidratado e o anidro. As curvas TG e DTA da SqINH.H₂O são apresentadas na Figura 20. Observa-se uma perda de massa entre 75 e 115 °C, relacionada a uma molécula de água (calc./exp.: 7,17/7,31 %). Acima de 250 °C, ocorre gradualmente a decomposição térmica do composto. A análise térmica reforçou a presença de uma única molécula de água na esquaraína, como sugerido pelos dados da análise elementar.

De maneira semelhante foi também realizada a análise térmica para SqINH, cujas curvas TG e DTA são apresentadas na Figura 21. Como era esperado, não houve perda de massa na região próxima a 100 °C, o que comprova que não existem moléculas de solvente na SqINH. Assim como a SqINH.H₂O, o composto se manteve estável até temperaturas próximas de 250 °C. Acima disso a degradação térmica do composto se iniciou. Excetuando-se os eventos endotérmicos gerados pela perda de água, os perfis das curvas TG e DTA de ambos os compostos são idênticos, o que indica novamente que as constituições elementares de ambas só se diferem quanto a molécula de água em SqINH.H₂O.

Figura 20 – Curvas TG e DTA da esquaraína SqINH.H₂O

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 21 – Curvas TG e DTA da esquaraína SqINH

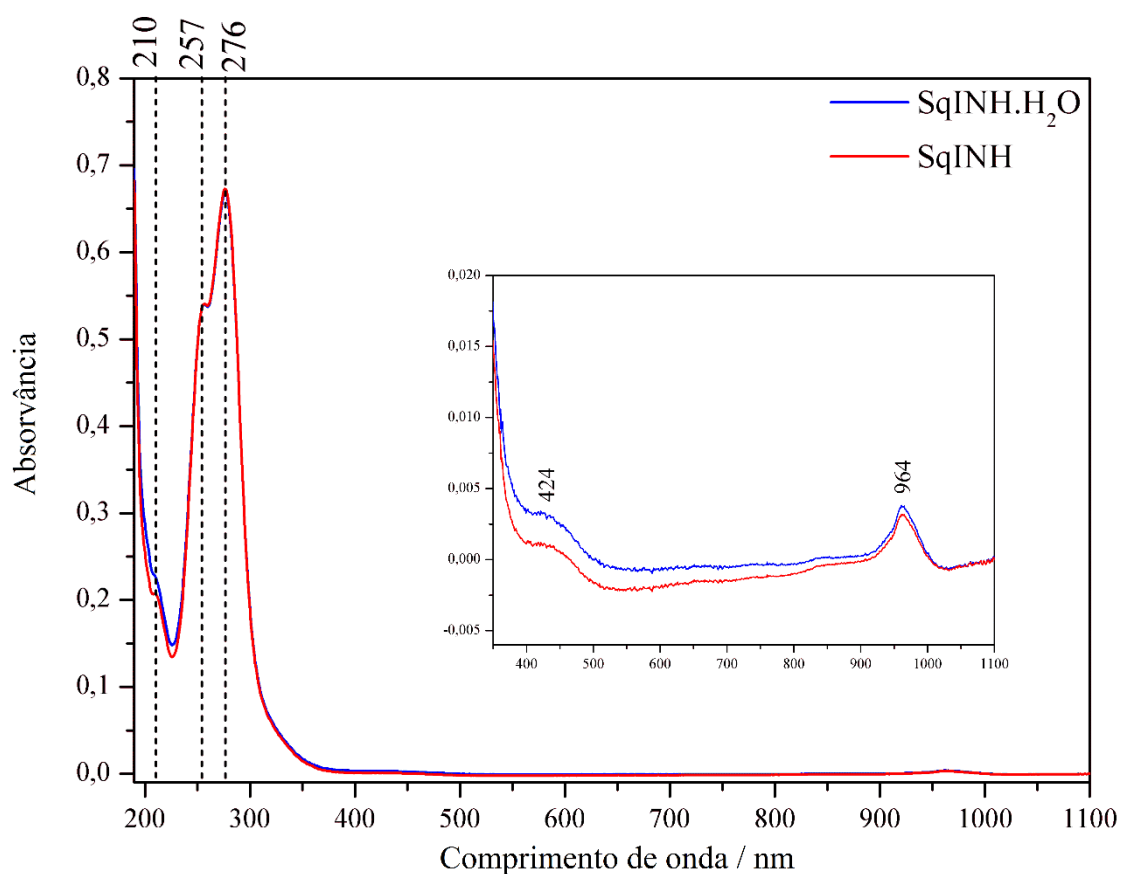


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

4.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

Os espectros eletrônicos das esquaraínas são apresentados na Figura 22. Como esperado, os espectros eletrônicos dos dois compostos em solução aquosa apresentam o mesmo perfil. Para a formação dessas esquaraínas, houve a substituição de um dos átomos de oxigênio do anel oxocarbônico pela isoniazida. Portanto, houve diminuição da simetria molecular o que, a princípio, faria com que o efeito Jahn-Teller não fosse observado. No entanto, o espectro apresenta, respectivamente, uma banda e um ombro em 276 e 257 nm, bandas características das transições eletrônicas centradas no anel oxocarbônico do esquarato (DE OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Figura 22 – Espectros eletrônicos dos compostos SqINH.H₂O e SqINH em água



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

No caso do espectro eletrônico do íon esquarato em solução aquosa, observa-se uma banda muito intensa em 269 com um ombro em 249 nm (SILVA *et al.*, 2007; DE OLIVEIRA *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2009a), sendo essa banda atribuída à

transição π - π^* , centrada no anel oxocarbônico. O espectro tem esse perfil devido ao efeito Jahn-Teller, oriundo da degenerescência molecular.

Apesar da aparente diminuição de simetria nas esquaraínas sintetizadas, o espectro eletrônico tem perfil idêntico ao do íon esquarato, sugerindo uma simetria supramolecular e não local como é o caso dos oxocarbonos. Além disso observa-se um elevado valor de coeficiente de absorvidade molar do grupo oxocarbônico e que provavelmente supera a absorção gerada por outros grupos cromóforos presentes na esquaraína. Sugere-se uma transferência de carga intramolecular envolvendo os grupos isoniazida e o anel oxocarbônico, atribuída à banda centrada em 424 nm.

Não foi possível observar a presença da banda de transição eletrônica referente ao grupo isoniazida. Essa banda, em soluções aquosas, tem o máximo de absorção em 264 nm e, por ter coeficiente de absorvidade molar muito menor que do grupo oxocarbônico, é suprimida (MARKARIAN *et al.*, 2012).

A presença de uma banda de absorção em 964 nm é inesperada, já que existem poucos trabalhos na literatura que descrevem a presença de bandas nessa região. De modo geral, esquaraínas dissubstituídas, tais como derivadas de quinolina, também apresentam bandas de absorção no infravermelho próximo, mas são observadas entre 700 e 800 nm (YAN *et al.*, 2012). Banda esta atribuída à transição $\pi \rightarrow \pi^*$, devido à maior distribuição eletrônica ao longo da molécula.

No entanto, no caso das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH, a banda em 964 nm pode ser atribuída não está relacionada a transições eletrônicas das esquaraínas. Essa banda é atribuída às transições vibrônicas da água (BRAUN & SMIRNOV, 1993).

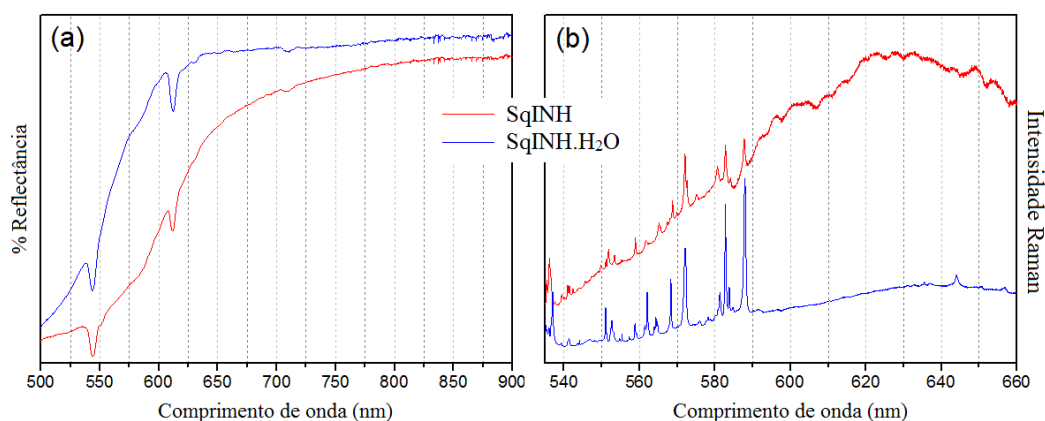
A inserção do grupo isoniazida no esqueleto do oxocarbono promove uma extensão do sistema π , ou seja, aumenta a deslocalização eletrônica. Para o íon esquarato a banda mais intensa ocorre em 269 nm, valor 7 nm menor que o verificado para a esquaraína sintetizada SqINH.H₂O. Ou seja, a diferença de energia entre os estados eletrônicos em questão é ligeiramente menor para a esquaraína SqINH.H₂O quando comparada ao precursor esquarato, reforçando um aumento na distribuição de carga ou extensão da conjugação eletrônica na esquaraína (SILVA *et al.*, 2007).

4.4. ANÁLISE DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA E FLUORESCÊNCIA NO ESTADO SÓLIDO

Para analisar os comportamentos de absorção e emissão das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH no estado sólido, foram realizados dois experimentos. Os espectros de absorção no estado sólido foram obtidos a partir dos respectivos espectros de reflexão. Os espectros de fluorescência foram obtidos a partir dos respectivos espectros Raman excitados com laser verde (532 nm). Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 23.

Nesse experimento o interesse não está nas bandas vibracionais das esquaraínas, mas no perfil do espectro obtido. Uma comparação superficial e meramente qualitativa mostra que a emissão fluorescente é maior na esquaraína anidra do que na hidratada. Esse fato é muito relevante, já que a presença da molécula de água é, provavelmente, responsável pela diminuição da fluorescência no caso esquaraína hidratada. Por outro lado, a absorção apresenta um comportamento oposto: a esquaraína hidratada absorve mais radiação do que a anidra.

Figura 23 – Espectros de absorção (a) e Raman visível (b) das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH no estado sólido



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

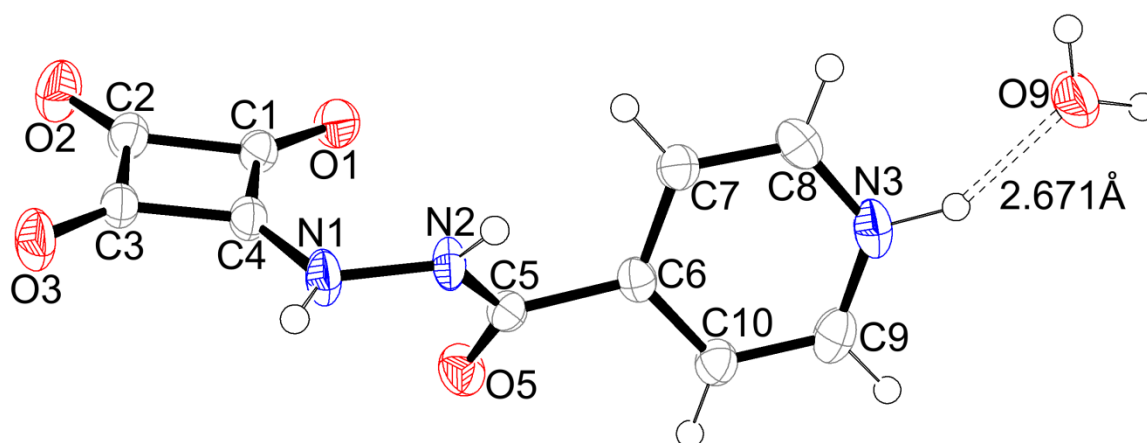
As bandas observadas no espectro de absorção (à esquerda) são atribuídas à transição atômica das lâmpadas de mercúrio do ambiente, enquanto que todas as bandas estreitas vistas nos espectros da direita são devidas às estruturas vibracionais pertencentes às esquaraínas em questão.

É interessante salientar uma tendência observada na emissão fluorescente: embora os dois sistemas tenham sido excitados a 532 nm, a emissão se encontra em aproximadamente 630 nm. Este valor está deslocado para a região do vermelho, quando comparado com outros sistemas similares descritos na literatura, tais como bis(rodamina-6G)-esquaraína coordenada a vários íons metálicos diferentes (SO *et al.*, 2014) e esquaraínas funcionalizadas com dicianometileno ligadas a diferentes proteínas (JIN *et al.*, 2014).

4.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL

A confirmação da estrutura das esquaraínas foi feita através da cristalografia de raios X. Os cristais obtidos pela síntese descrita são muito bem formados e adequados para a difração de raios X por monocristal. Os cristais da esquaraína SqINH foram obtidos a partir do aquecimento dos cristais de SqINH.H₂O. Após o aquecimento, os cristais tiveram sua coloração alterada de alaranjada para marrom, mas não perderam a cristalinidade, ou seja, ainda se apresentaram adequados para a difração de raios X.

A Figura 24 exhibe a unidade assimétrica da esquaraína SqINH.H₂O. Como pode ser observado, o processo de sua formação ocorre a partir da substituição do grupo –OH do ácido esquárico pelo grupo –NH₂, presente na molécula de isoniazida. A neutralização completa do diânion oxocarbônico ocorre pela protonação do átomo de nitrogênio presente no anel piridínico da isoniazida. Esse fato pode ser responsável pela coloração alaranjada do composto, devido ao elevado grau de deslocalização eletrônica discutido anteriormente e que compreende todo o sistema formado (SREEJITH *et al.*, 2008). Propõe-se que a deslocalização se estenda desde o anel oxocarbônico, uma região rica em elétrons, inclui os dois átomos de nitrogênio e a carbonila que ficam em ponte entre os dois anéis da estrutura e se estende até o anel piridínico protonado.

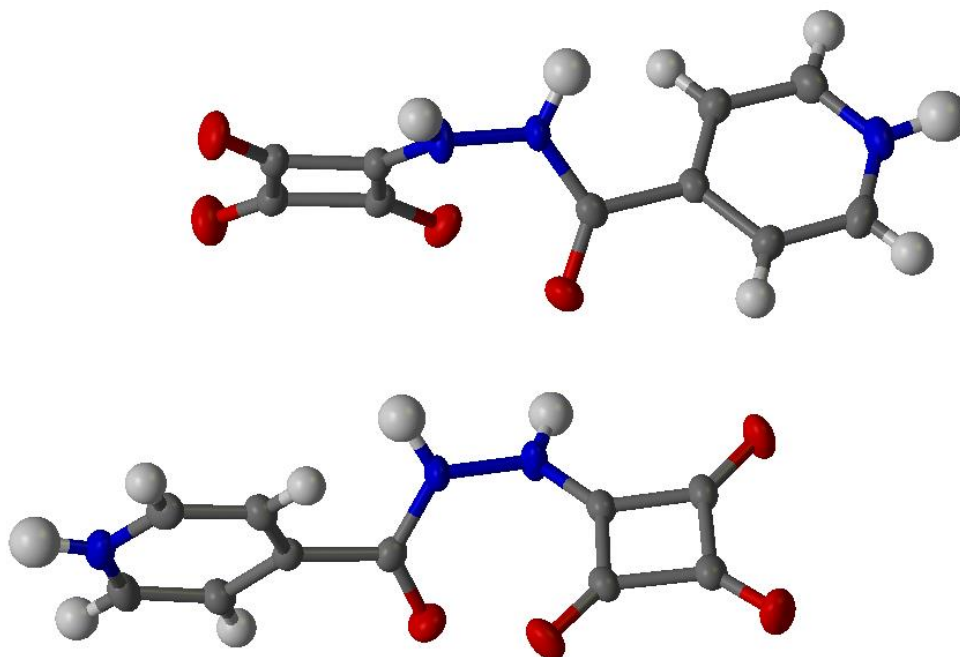
Figura 24 – Unidade de repetição da esquaraína SqINH.H₂O

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Essa esquaraína cristaliza no sistema monoclinico com grupo espacial $P2_1$, onde há a presença de um eixo parafuso de segunda ordem ao longo do eixo y. Na Figura 24 pode-se observar a presença de apenas uma molécula de água por unidade de repetição, o que já havia sido indicado pelas análises elementar e térmica. Essa molécula de água forma uma ligação de hidrogênio $N3 \cdots O9 = 2,671(3) \text{ \AA}$ através da interação entre o átomo de oxigênio da água e o nitrogênio protonado do grupo piridil. Esta interação é classificada como moderada (ou média), de acordo com a literatura (DINIZ *et al.*, 2002; GARCIA *et al.*, 2012).

Deve-se salientar que os anéis oxocarbônico e piridínico não são coplanares e o ângulo entre seus planos é $76,74^\circ$. O ângulo de torção entre os átomos C4-N1-N2-C5 é de $73,03^\circ$ e a distância média CC no anel oxocarbônico é igual a $1,463(3) \text{ \AA}$, o que indica a natureza intermediária dessas ligações entre simples e duplas. A Figura 25 evidencia a não coplanaridade entre os anéis oxocarbônicos e piridínico.

Figura 25 – Representação espacial de duas moléculas da esquaraína SqINH.H₂O

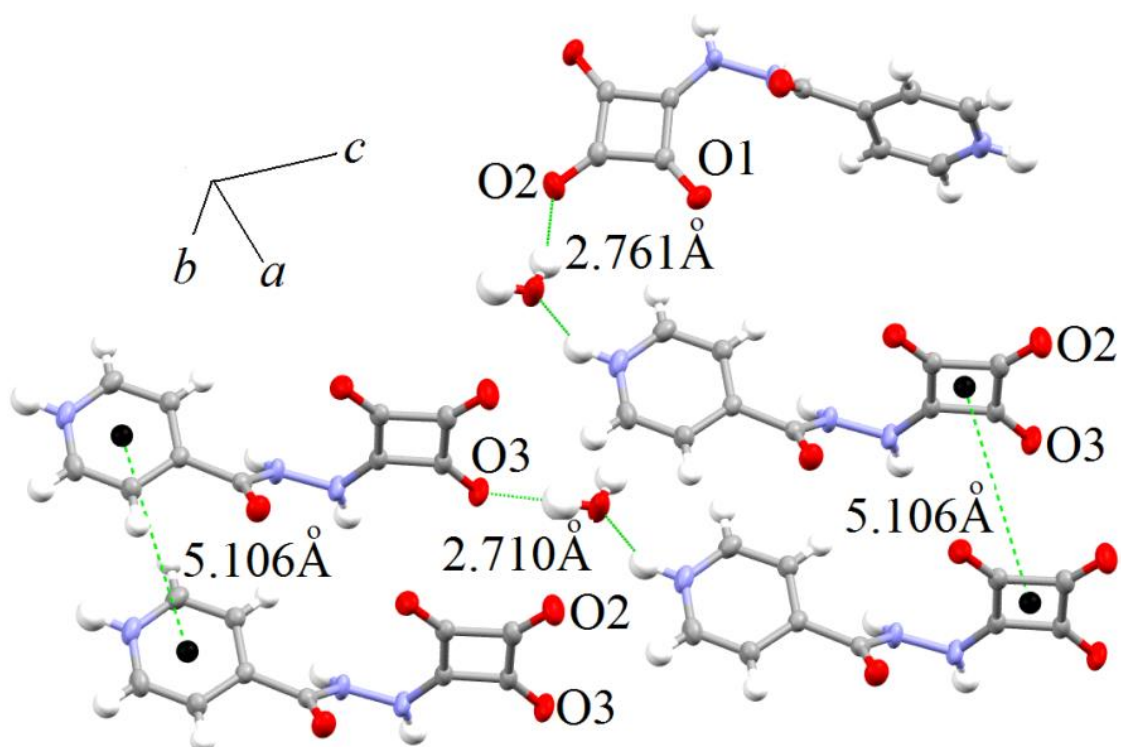


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

O arranjo supramolecular da esquaraína SqINH.H₂O está apresentado na Figura 26. Pode-se observar que a estrutura se organiza e se estende através da interação das moléculas de água com três diferentes grupos pseudo-oxocarbônicos, Figura 27.

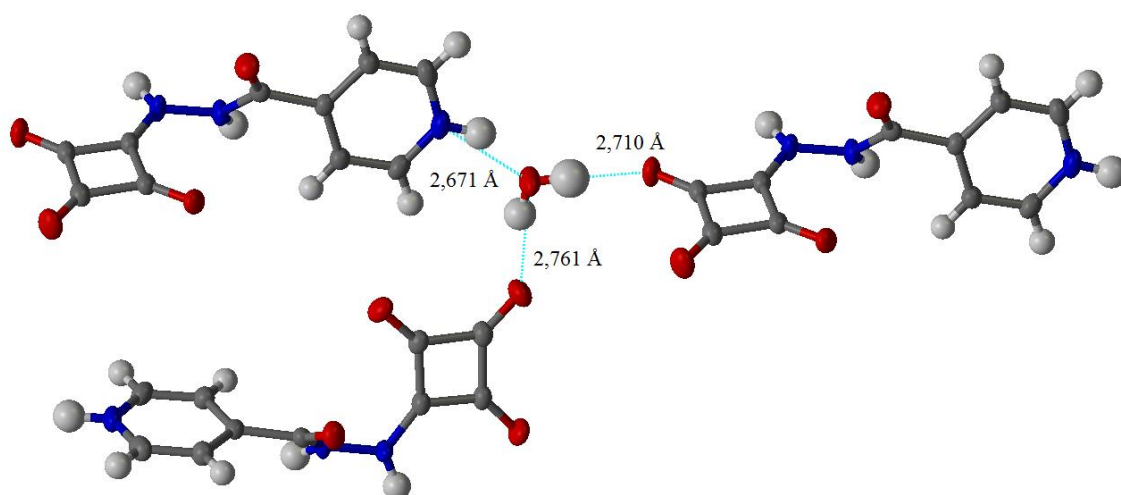
As distâncias entre os grupamentos doadores e os receptores de hidrogênio são: O9...O2 = 2.761(2), O9...O3 = 2.710(2) e N3...O9 = 2.671(3) Å, todas interações classificadas como moderadas (GARCIA *et al.*, 2012). Outras interações supramoleculares que também poderiam ser responsáveis pela estabilidade da estrutura cristalina, tais como C–H... π e empacotamento π , não foram observadas. Também é importante notar que a distância centroide-centroide piridil-piridil e oxocarbono-oxocarbono exibem o mesmo valor de 5,106(2) Å, um valor elevado para ser classificado como uma interação de empacotamento π , de acordo com a literatura (o valor de referência é 3,800 Å) (KHLOBYSTOV *et al.*, 2001). A saída da água, portanto, deve promover uma grande mudança estrutural no sistema, em nível intermolecular, uma vez que a água é responsável por todas as interações supramoleculares observadas.

Figura 26 – Arranjo supramolecular da esquaraína SqINH.H₂O



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 27 – Representação das ligações de hidrogênio: uma molécula de água interagindo com três moléculas da esquaraína

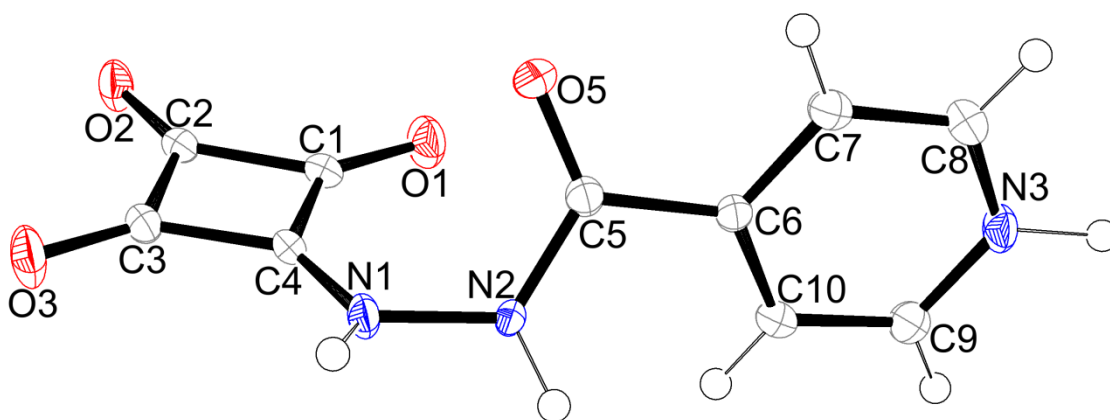


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A Figura 28 apresenta a unidade de repetição da esquaraína SqINH. Assim como a estrutura hidratada, essa esquaraína também cristaliza-se em um sistema monoclinico, mas com grupo espacial $P2_1/c$, com um eixo parafuso de segunda ordem ao longo do eixo y , um plano de deslizamento perpendicular $[0, 1, 0]$ com componente de deslizamento $[0, 0, \frac{1}{2}]$ e um centro de inversão. A principal diferença observada para esse produto, em relação ao SqINH.H₂O, é a saída da molécula de água. A ausência desse bloco construtor gera importantes mudanças estruturais na unidade de repetição, influenciando enormemente o arranjo supramolecular da estrutura. Pode-se observar que os anéis oxocarbônico e piridínico são quase perpendiculares com ângulo entre eles de 89,61°. A Figura 29 mostra a quase perpendicularidade entre os anéis.

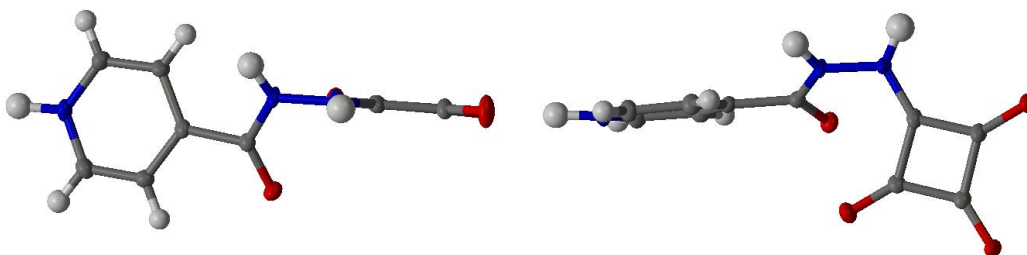
O ângulo de torção entre os átomos C4–N1–N2–C5 tem o valor de 60,07°, o que indica pequena perturbação rotacional sofrida pelo sistema depois da saída da molécula de água de cristalização. A distância média CC no anel oxocarbônico é de 1,4959(3) Å, valor bem próximo ao encontrado para a SqINH.H₂O.

Figura 28 – Unidade de repetição da esquaraína SqINH



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 29 – Representação espacial de duas moléculas da esquaraína SqINH

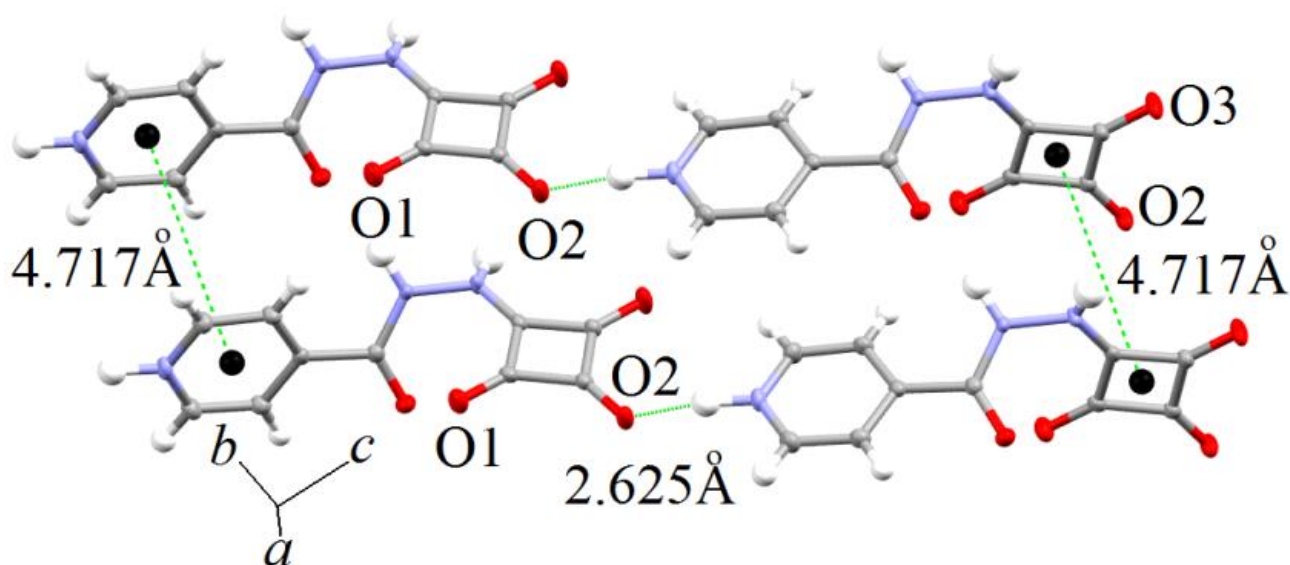


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Na estrutura supramolecular dessa esquaraína, pode-se observar a formação de novas ligações de hidrogênio, Figura 30. A ligação $N3 \cdots O2 = 2.625(2) \text{ \AA}$, classificada como moderada ou média, ocorre entre o átomo de oxigênio O2 do anel oxocarbônico e o nitrogênio N3 do anel piridínico. O átomo de oxigênio O2 apresentou uma rotação sutil, seguido por um pequeno deslizamento do pseudo-oxocarbono, promovendo aproximação do átomo de nitrogênio N3 do grupo piridil protonado.

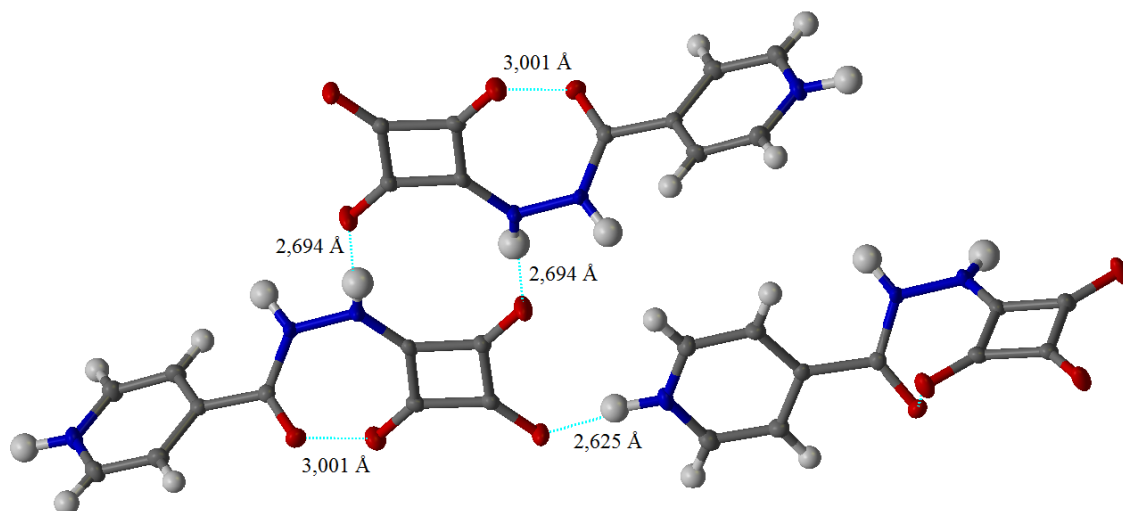
A Figura 31 mostra também mais duas ligações de hidrogênio observadas, ambas com medindo $2,694 \text{ \AA}$. Elas ocorrem entre os átomos de hidrogênio ligados aos nitrogênios N1 e os oxigênios O3 das moléculas. Também foi observada uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os átomos O1 e O5, com o valor de $3,001 \text{ \AA}$, classificada como fraca (DINIZ *et al.*, 2002; GARCIA *et al.*, 2012).

Figura 30 – Arranjo supramolecular da esquaraína SqINH



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 31 – Representação das ligações de hidrogênio encontradas no arranjo da esquaraína SqINH



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Outro detalhe importante é a aproximação dos centroides oxocarbono-oxocarbono e piridil-piridil, com um valor de 4,717(2) Å. Portanto, é possível notar que a ausência das moléculas de água promove a formação de novas cavidades no sistema, fato indispensável para o rearranjo através de novas ligações de hidrogênio e a aproximação dos centroides.

A influência das moléculas de água no empacotamento cristalino, especialmente na aproximação centroide-centroide envolvendo a família dos oxocarbonos, foi identificada em dois trabalhos disponíveis na literatura. Braga *et al.* (2002) estudaram a influência de moléculas de água em diferentes empacotamentos formados a partir de croconatos coordenados a metais alcalinos. Eles observaram que, para pequenos cátions como Li^+ , Na^+ e K^+ , os sólidos geralmente cristalizam-se com duas moléculas de água por unidade de repetição. Em contrapartida, para cátions maiores como Rb^+ e Cs^+ , os sais são anidros. As moléculas de água, quando estão na estrutura, se localizam entre os planos contendo os íons croconato e sua perda promove a aproximação dos anéis. Da Silva *et al.* (2007) realizaram um estudo similar envolvendo o aquecimento do sal $\text{K}_2\text{C}_5\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Neste estudo foi observado, a partir do padrão de difração de raios X das espécies hidratada (laranja) e anidra (amarela), que os picos mais intensos, com $2\theta = 11,45$ e $24,5^\circ$ representam o valor d_{hkl} de 7,72 e 3,63 Å, respectivamente. Esses resultados indicam menor distância interplanar e, conseqüentemente, possível redução da distância entre os

anéis oxocarbônico, o que foi observado nos compostos SqINH.H₂O e SqINH por difração de raios X por monocristais.

Os dados cristalográficos, os principais parâmetros geométricos e os comprimentos das ligações de hidrogênio são resumidos nas Tabelas 4, 5 e 6, respectivamente.

Tabela 4 – Dados cristalográficos das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH

Composto	SqINH.H ₂ O	SqINH
CIF	947594	970621
Fórmula	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₅	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₄
Massa molecular/g mol ⁻¹	251,20	233,19
Temperatura/K	298(2)	150
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁</i>	<i>P2₁/c</i>
a/Å	5,1063(3)	4,7174(2)
b/Å	8,2192(5)	9,7934(6)
c/Å	12,3887(7)	21,0604(13)
α	90,0	90,00
β	100,425(5)	90,872(5)
γ	90,00	90,00
V/Å ³	511,37(5)	972,87
Z	2	4
Tamanho do cristal/mm	0,09 x 0,157 x 0,636	0,41 x 0,24 x 0,18
D _{calc} /g cm ⁻³	1,631	0,24
μ (Mo Kα)/cm ⁻¹	0,134	0,18
Fatores de transmissão (mín./máx.)	0,975/0,987	0,964/0,977
Reflexões medidas/únicas	8357/2110	16437/1981
Reflexões observadas [F _o ² >2σ(F _o ²)]	1924	1532
Nº de parâmetros refinados	184	166
R[F _o >2σ(F _o)]	0,0330	0,0544
wR[F _o ² >2σ(F _o ²)]	0,0738	0,1366
S	1,062	1,072
Pico RMS	0,038	0,083

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 5 – Principais parâmetros geométricos das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH

	SqINH.H ₂ O	SqINH
Comprimentos de ligação / Å		
O5–C5	1,225(2)	1,228(3)
N2–C5	1,335(2)	1,350(3)
N2–N1	1,390(2)	1,397(3)
N3–C8	1,333(3)	1,337(3)
O1–C1	1,243(2)	1,236(3)
O2–C2	1,226(2)	1,248(3)
O3–C3	1,242(2)	1,253(3)
N1–C4	1,335(2)	1,325(3)
C1–C4	1,438(3)	1,464(3)
C1–C2	1,495(3)	1,476(3)
C4–C3	1,433(3)	1,440(3)
C3–C2	1,485(2)	1,474(3)
Média dos ângulos de ligação / °		
C4–C1–C2	88,74(14)	88,27(17)
C3–C4–C1	93,15(15)	92,16(17)
C4–C3–C2	89,31(14)	89,24(17)
C3–C2–C1	88,80(14)	90,31(17)

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 6 – Comprimentos de ligação de hidrogênio para as esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH

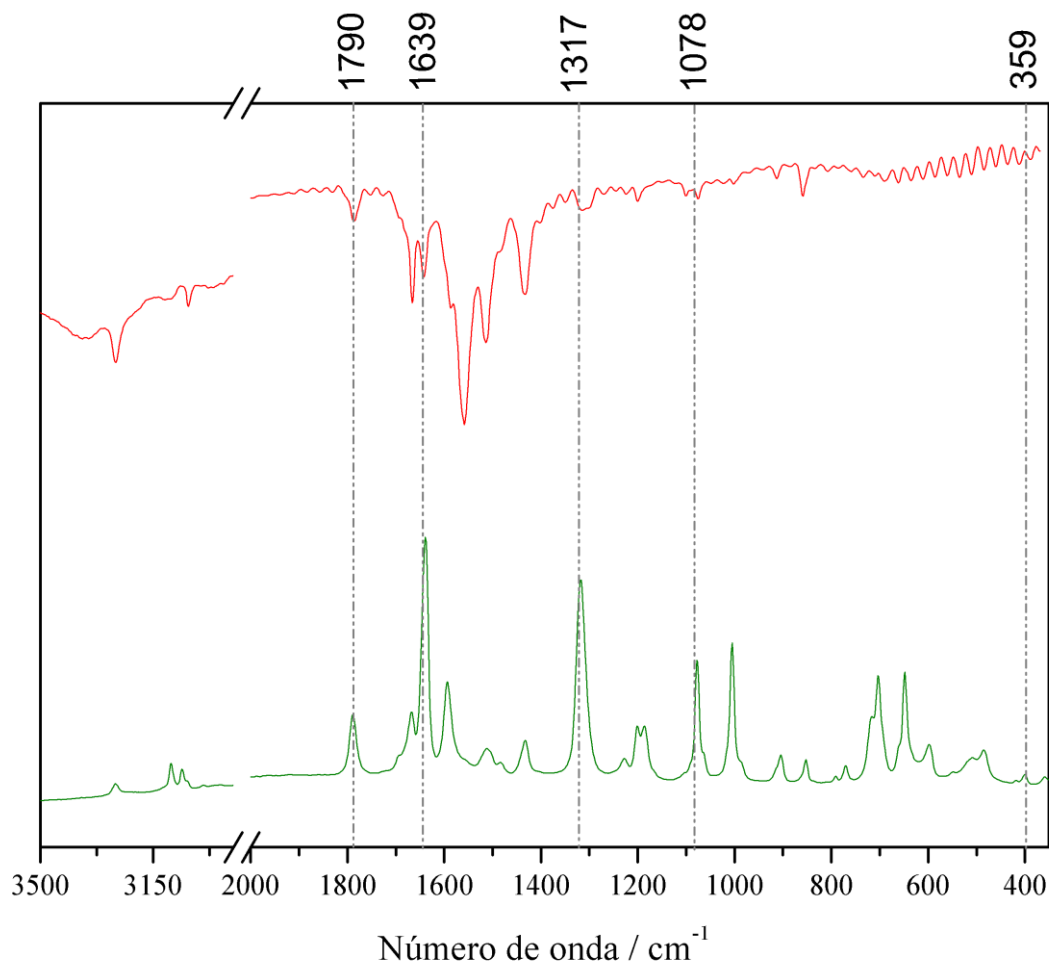
SqINH.H ₂ O		SqINH	
D–H···A/Å		D–H···A/Å	
N2–HN2···O1	2,771(2)	N2–HN2···O5	2,835(2)
N3–HN3···O9	2,671(3)	N1–HN1···O3	2,694(3)
N1–HN1···O5	2,881(2)	N3–HN3···O2	2,625(2)
O9–H9A···O2	2,761(2)	C7–H7···O1	3,146(3)
O9–H9C···O3	2,710(2)		
D–H···A/°		D–H···A/°	
N2–HN2···O1	156,3(19)	N2–HN2···O5	150(3)
N3–HN3···O9	150(2)	N1–HN1···O3	171(3)
N1–HN1···O5	168(2)	N3–HN3···O2	169(3)

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

4.6. ANÁLISE VIBRACIONAL

A análise vibracional das esquaraínas obtidas foi realizada através das técnicas de espectroscopia Raman e de absorção na região do infravermelho (IV). Os espectros vibracionais para o composto SqINH.H₂O estão apresentados na Figura 32.

Figura 32 – Espectros de absorção no IV e Raman da esquaraína SqINH.H₂O



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Os espectros vibracionais desse composto também corroboram com os dados cristalográficos, uma vez que a substituição de um dos átomos de oxigênio do íon esquarato por um grupo isoniazida aumenta a conjugação eletrônica intramolecular. Isso pode ser verificado, principalmente, acompanhando-se as bandas referentes aos modos vibracionais dos grupos pertencentes ao anel oxocarbônico.

No ácido esquárico sólido, a banda Raman referente ao estiramento CO é observada em 1823 cm⁻¹ e, na SqINH.H₂O, essa banda está deslocada para 1790 cm⁻¹.

Como essa banda foi deslocada para menores números de onda, a constante de força da ligação CO diminuiu. Isso também pode ser verificado através da banda referente à deformação CO, que também foi deslocada para menores números de onda. Esta banda é observada em 380 cm^{-1} no espectro Raman do ácido esquárico e em 359 cm^{-1} no espectro da esquaraína SqINH.H₂O. Esses dados sugerem menor caráter de insaturação para a ligação CO, já que os elétrons estão menos localizados nessa região devido ao aumento da conjugação.

O sumário com as atribuições vibracionais para os ligantes precursores e para as esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH estão apresentadas na Tabela 7. As atribuições foram feitas com base nos estudos publicados por Nakashima e Balkanski (1976), Gunasekaran *et al.* (2009) e Akalin e Akyuz (2007).

Pode-se destacar, também, o deslocamento para maiores números de onda das bandas referentes aos modos $\nu(\text{CC})_{\text{anel}}$ do anel oxocarbônico. No ácido esquárico, são observados, em 1048 e 1617 cm^{-1} , modos simétricos e assimétricos, respectivamente. Para a esquaraína SqINH.H₂O, o estiramento simétrico é observado em 1078 cm^{-1} e o assimétrico em 1639 cm^{-1} . Este dado também corrobora com a hipótese do aumento da conjugação eletrônica: uma vez que a densidade eletrônica não está mais tão concentrada nas regiões próximas aos átomos de oxigênio, a tendência é o aumento no valor da constante de força das ligações CC do anel.

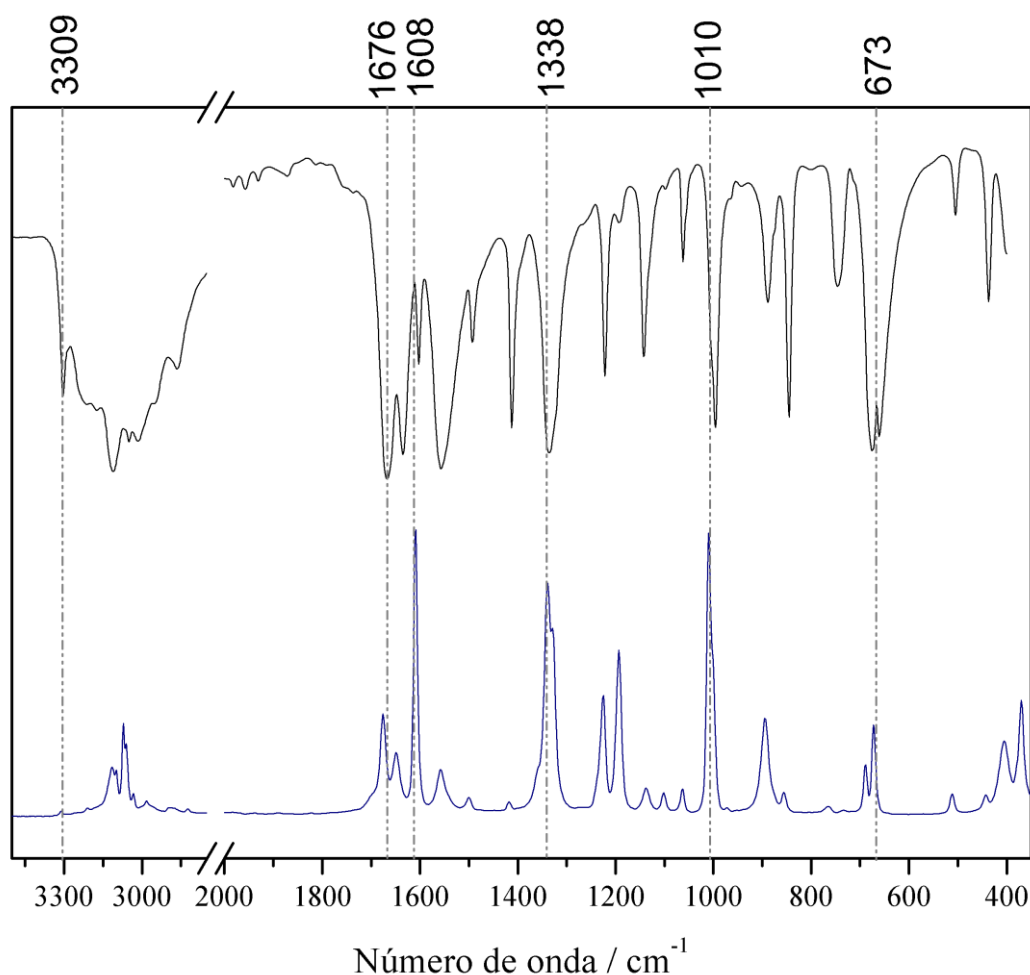
Tabela 7 – Atribuições vibracionais tentativas das principais bandas dos precursores e das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH

H ₂ SQ	INH		SqINH.H ₂ O		SqINH		Atribuição Tentativa
Raman	IV	Raman	IV	Raman	IV	Raman	
	3304 (m)	3309 (vw)	3265 (w)	3267 (vw)	3155 (w)	3159 (vw)	v _s (NH)
	3111 (m)	3114 (w)	–	–	–	–	v _s (NH ₂)
	–	3072 (m)	3091	3093(w)	3082 (vw)	3084 (vw)	v _{as} (CH) da INH
	3051 (vw)	3060 (w)	–	3060 (w)	3061 (vw)	3057 (w)	v _{as} (CH) da INH
	3015 (vw)	3033 (vw)	3040 (w)	3045 (vw)	3034 (w)	3031 (vw)	v _{as} (CH) da INH
1823	–	–	1786 (w)	1790 (m)	1782 (w)	1784 (w)	v(CO) anel oxocarbônico
	1669 (vs)	1676 (m)	1666 (m)	1668 (m)	1686 (m)	1678 (w)	v(CO) da INH
1617	–	–	1643 (w)	1639 (vs)	1635 (vw)	1639 (s)	v _{as} (CC) anel oxocarbônico
	1603 (m)	1608 (vs)	1587 (w)	1593 (m)	1612 (vw)	1608 (s)	v _{as} (CC) do anel py
	1556 (vs)	1558 (w)	1558 (s)	–	1553 (vs)	1577 (s)	v _s (CN) do anel py
	1493 (m)	1500 (vw)	1514 (m)	1512 (w)	1512 (w)	1517 (w)	δ(H–N–N)
	1412 (s)	1417 (vw)	1433 (m)	1433 (w)	1404 (m)	1410 (w)	v _s (CC) do anel py
	1335 (s)	1338 (s)	–	–	1333 (vw)	1334 (s)	v(CN) INH
	–	1329 (m)	1315 (vw)	1317 (vs)	1317 (vw)	1319 (vs)	δ(NH) da INH
	–	–	1246 (vw)	–	1250 (w)	1252 (w)	v(CC) anel py
	1221 (s)	1225 (s)	1223 (vw)	1228 (vw)	1211 (vw)	1216 (w)	δ(CH) da INH + v(CC) anel py
	1192 (vw)	1193 (s)	1200 (w)	1201 (m)	1200 (vw)	1192 (w)	v(NN) + v(CN) + δ(CH) + v(CC) anel py
	1142 (s)	1138 (w)	–	–	1132 (vw)	1037 (vw)	δ(CH) + v(CC)py + v(CN)
	1097 (vw)	1101 (w)	1101 (vw)	–	1103 (m)	1107 (m)	v(CN) py + δ(CH) + v(CN)
1048	–	–	1076 (w)	1078 (s)	1031 (vw)	1037 (vw)	v(CC)
	995 (vs)	1010 (vs)	1003 (vw)	1005 (s)	986 (w)	991 (m)	v(CC)py + δ(CC) py
	889 (m)	895 (m)	912 (w)	904 (w)	905 (vw)	906 (w)	δ (CH) + δ (C–NH ₂)
	845 (s)	856 (w)	858 (w)	852 (w)	874 (w)	875(mw)	δ (CH) + δ (C–NH ₂)
726	–	–	710 (vw)	704 (s)	729 (w)	728 (m)	Respiração do anel SQ
	675 (s)	673 (m)	634 (vw)	648 (s)	690 (w)	677 (m)	δ(C–C=O)
635	–	–	–	598 (w)	611 (w)	609 (s)	δ do anel SQ
	505 (m)	511 (w)	–	507 (w)	532 (w)	524 (w)	δ (HNNH) + δ (NH) + δ(NCC) + δ(C–NH ₂) + δ(OCC)
380	–	–	–	359 (vw)	–	361 (vw)	δ(CO)

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Uma banda em 1317 cm^{-1} muito intensa no Raman e fraca no IV referente à deformação do grupo NH é observada no espectro da isoniazida em 1329 cm^{-1} como um ombro próximo à banda em 1338 cm^{-1} . A Figura 33 mostra os espectros Raman e de absorção no infravermelho do ligante precursor isoniazida.

Figura 33 – Espectros de absorção no IV e Raman da isoniazida



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise da estrutura molecular da isoniazida mostra um sistema totalmente assimétrico, pertencendo ao grupo pontual C_1 (GUNASEKARAN *et al.*, 2009). Isso é apoiado por seus espectros vibracionais, que apresentam um grande número de bandas em ambas as técnicas. Mesmo diante da complexidade do espectro, algumas bandas podem ser destacadas. Como exemplo, destacam-se bandas referentes ao estiramento da ligação NH, observada em aproximadamente 3307 cm^{-1} , e a banda em 1675 cm^{-1} atribuída ao estiramento da carbonila. Além dessas, são importantes duas outras bandas em 1605

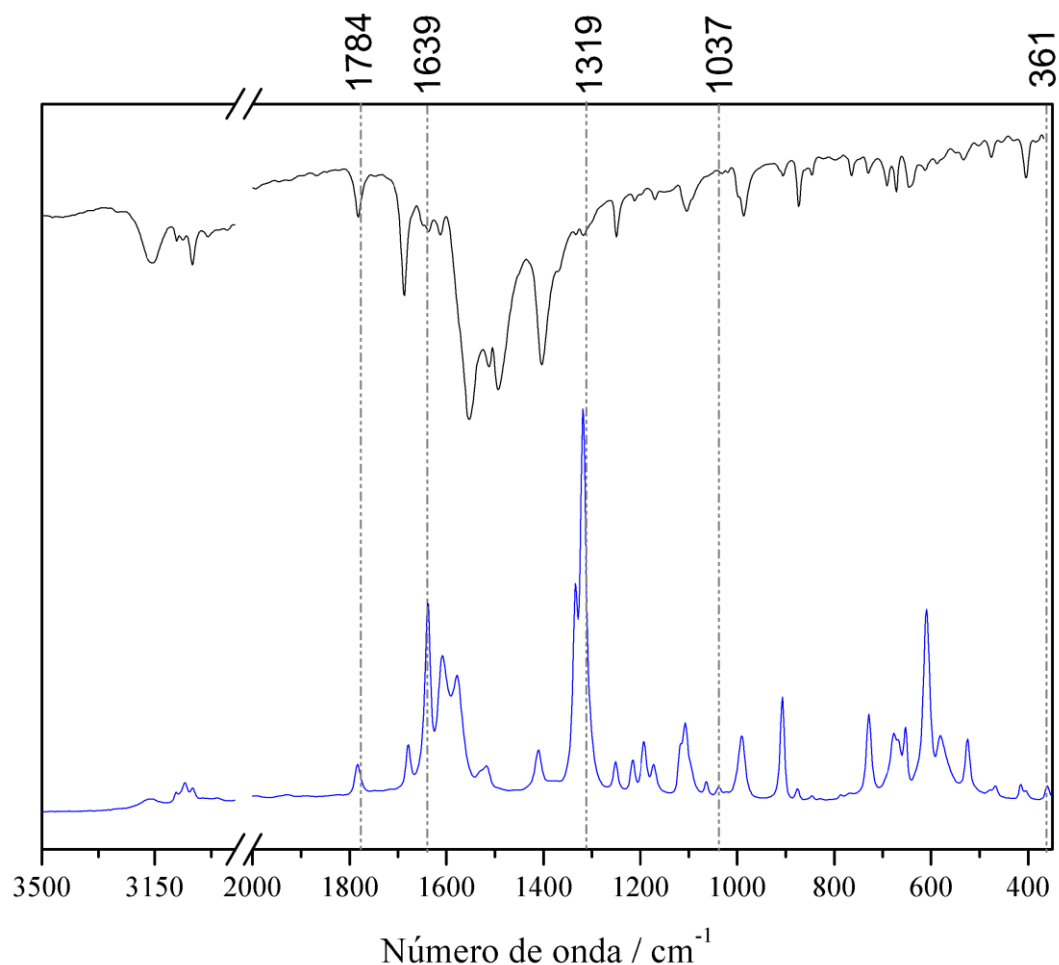
cm^{-1} envolvendo estiramento das ligações carbono/carbono do anel piridínico, e em 1007 cm^{-1} , referente aos modos acoplados $\nu(\text{CC})/\delta(\text{CC})$. Em valores próximos a 1335 cm^{-1} tem-se bandas atribuídas ao modo $\nu(\text{CN})$ e em 675 cm^{-1} , uma banda associada à deformação do grupo $\text{C}-\text{C}=\text{O}$.

Uma análise semelhante poderia ser feita para as bandas referentes aos modos vibracionais dos grupos originados da isoniazida. Entretanto, algumas dessas bandas foram deslocadas para maiores e outras para menores números de onda. Isso é comum em sistemas complexos como a esquaraína em questão, onde é difícil se obter uma linearidade no padrão de deslocamento das bandas. Isso, porém, mostrou a grande importância do grupo esquarato na estrutura, pois através das mudanças em suas bandas, pode-se obter informações sobre o restante da molécula. Ou seja, o grupo oxocarbônico pode ser utilizado como uma sonda espectroscópica dentro do contexto.

Assim como observado para a esquaraína $\text{SqINH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, os dados vibracionais do derivado SqINH (Figura 34) também sugerem um aumento da conjugação eletrônica. As bandas referentes ao estiramento e à deformação do grupo CO também foram deslocadas para regiões de menores números de onda (1784 e 361 cm^{-1} , respectivamente). Embora a banda em 1037 cm^{-1} , referente ao modo $\nu(\text{CC})$, tenha permanecido aproximadamente constante, a banda referente ao modo $\nu_{\text{as}}(\text{CC})$ em 1639 cm^{-1} também foi deslocada para maior número de onda, como observado para o caso do composto hidratado.

Da mesma maneira que nos espectros da $\text{SqINH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, observa-se também uma banda muito intensa no Raman em 1319 cm^{-1} e fraca no IV, atribuída à $\delta(\text{NH})$. É interessante também notar que a banda referente ao modo $\nu_{\text{s}}(\text{NH})$ sofreu um deslocamento de 108 cm^{-1} em relação à $\text{SqINH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Na esquaraína hidratada essa banda é observada em 3267 cm^{-1} , enquanto na anidra ela se desloca para 3159 cm^{-1} . Isso acontece porque na estrutura cristalina hidratada não há ligações de hidrogênio envolvendo os nitrogênios alifáticos (Figura 27), enquanto na anidra (Figura 31) um desses nitrogênios forma uma ligação de hidrogênio com um átomo de oxigênio do anel oxocarbônico de uma molécula vizinha.

Figura 34 – Espectros de absorção no IV e Raman da esquaraína SqINH

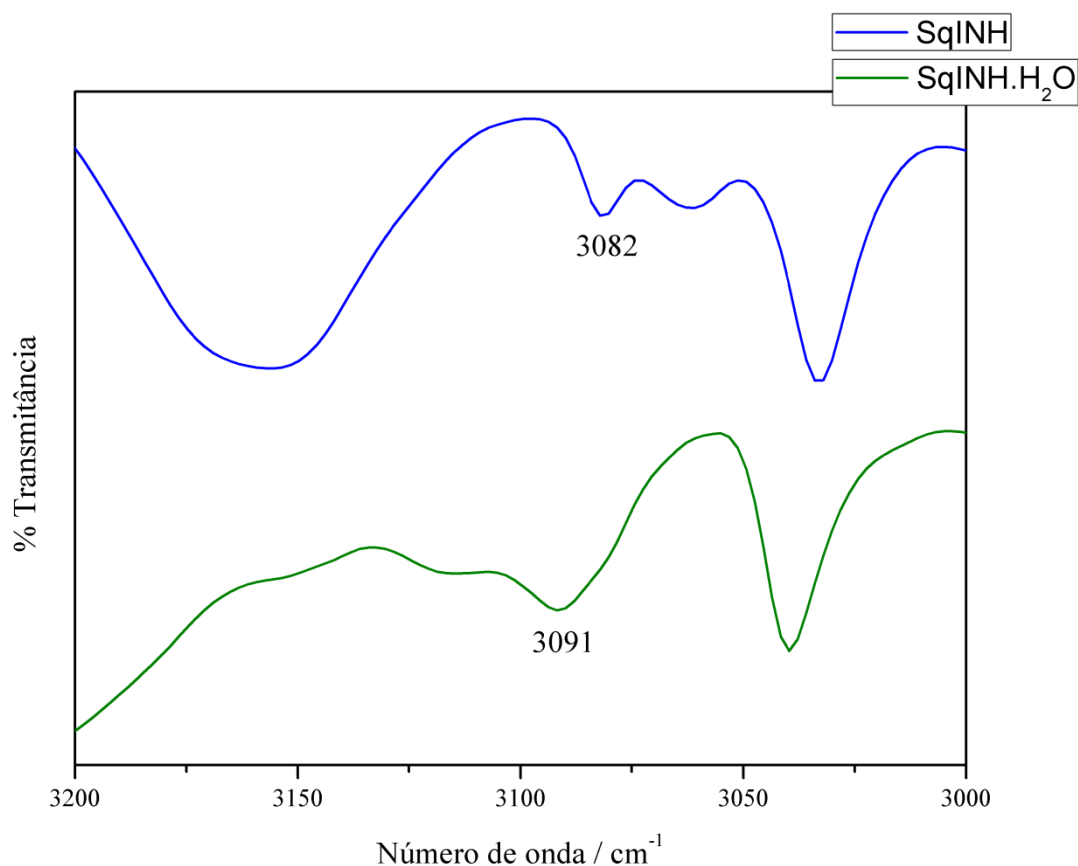


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Pela espectroscopia de absorção na região do infravermelho também é possível verificar a ausência de água na esquaraína anidra. A Figura 35 mostra os espectros das duas esquaraínas na região de 3200 a 300 cm^{-1} .

A presença de água causa alargamento da banda referente ao modo $\nu_{\text{as}}(\text{CH})$ do grupo isoniazida. Essa banda é observada em 3082 cm^{-1} para SqINH e em 3091 cm^{-1} para SqINH.H₂O. O alargamento é causado pela ligação de hidrogênio existente entre o oxigênio da molécula de água e o hidrogênio ligado ao nitrogênio piridínico. Embora as ligações CH do anel piridínico não estejam envolvidas na ligação de hidrogênio, estão próximas o suficiente para influenciar serem influenciadas em suas vibrações.

Figura 35 – Espectros de absorção no IV das esquaraínas SqINH.H₂O e SqINH na região de 3200 a 3000 cm⁻¹



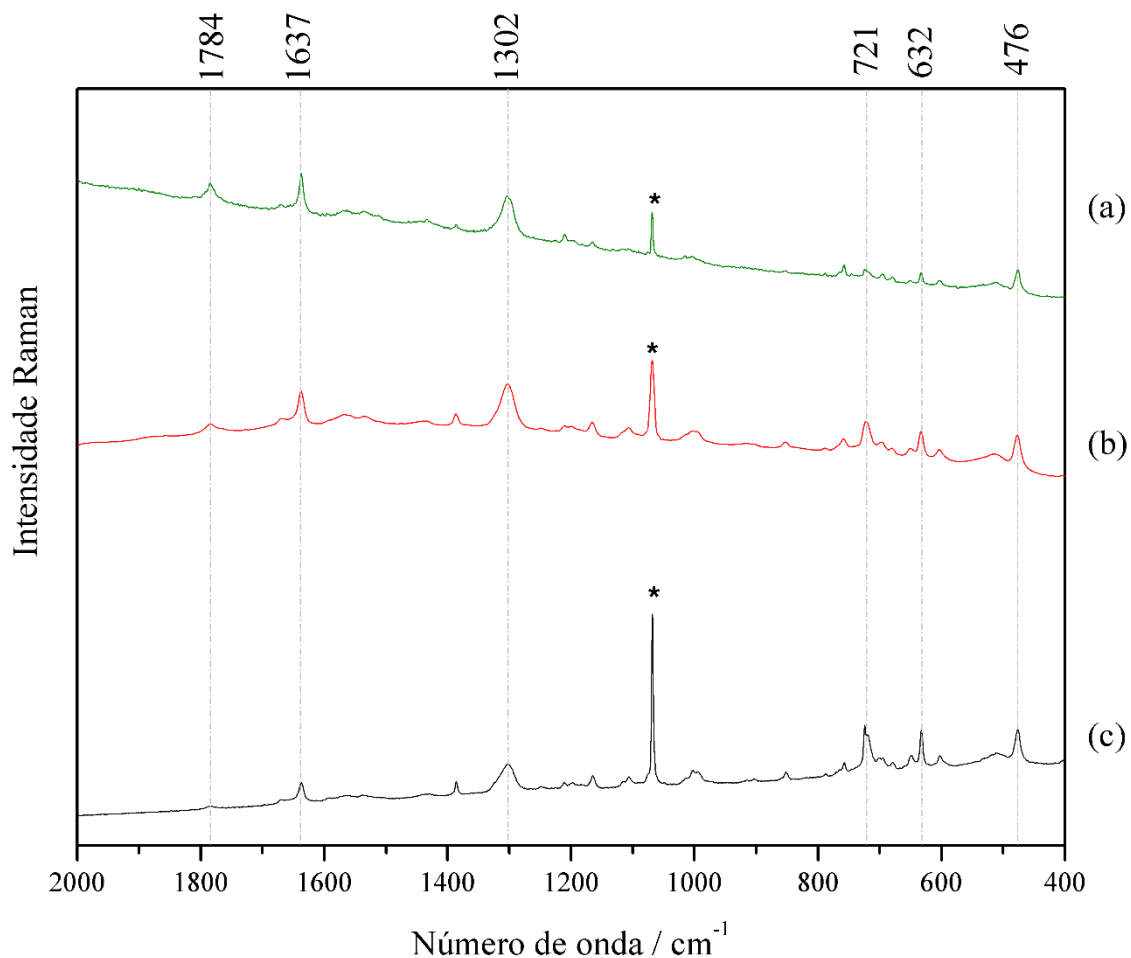
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Todos esses resultados mostram que as esquaraínas sintetizadas apresentam, ambas, aumento na deslocalização eletrônica. Os dados cristalográficos, eletrônicos e vibracionais indicam a expansão da conjugação eletrônica por todo o sistema formado.

4.7. RAMAN RESSONANTE

Foi realizada também uma análise da influência da linha de excitação do laser no espectro da esquaraína SqINH.H₂O. Para isso, foram utilizadas três linhas de excitação, duas no visível e uma no infravermelho. As linhas na região do visível foram de 532 nm (verde) e 633 nm (vermelho) e na região do infravermelho foi de 785 nm. A Figura 36 mostra os espectros da esquaraína SqINH.H₂O nessas três linhas.

Figura 36 – Espectros Raman da esquaraína SqINH.H₂O com as seguintes linhas de excitação: 532 nm (a), 633 nm (b) e 785 nm (c). A banda marcada com asterisco é do padrão interno de nitrato de sódio



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esses espectros são de uma mistura da SqINH.H₂O com nitrato de sódio, que foi usado como padrão interno. Esse sal tem a uma banda característica em 1068 cm⁻¹, que é referente ao modo de estiramento NO do ânion nitrato (ADDISON *et al.*, 1967). A intensidade relativa dessa banda não se altera com a mudança de linha de excitação sendo ela, portanto, excelente para uma análise qualitativa da intensificação das bandas da esquaraína.

Analisando os espectros da Figura 36, pode-se perceber claramente a intensificação de algumas bandas do espectro de acordo com o que já era esperado. O espectro eletrônico da esquaraína SqINH.H₂O (Figura 22) mostra que a principal banda

de absorção eletrônica tem o máximo em 276 nm, com um ombro em 257 nm. Ao se aproximar dessa região, alguns modos são muito mais intensificados que outros.

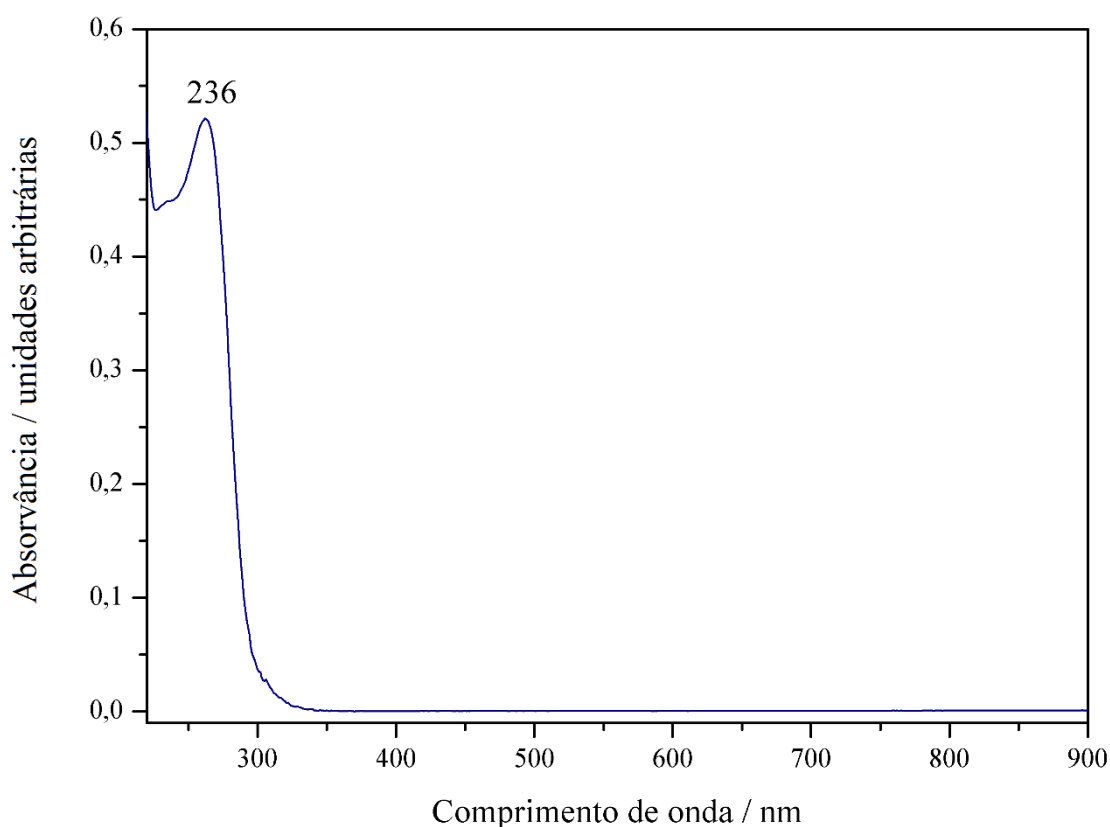
A banda mais intensificada foi a de 1784 cm^{-1} , que é referente ao modo $\nu(\text{CO})$ do anel oxocarbônico. Com o laser de 785 nm (Figura 36c), essa banda tem a intensidade 9,7 vezes menor que a banda do nitrato. Quando excitada com o laser de 633 nm, essa banda sofre uma significativa intensificação, passando a ser 1,36 vezes menor que a banda do nitrato. E quando excitada com o laser de 532 nm, a intensificação é tão grande que a banda do nitrato é ultrapassada em 1,26 vezes. Ao todo, a intensificação da banda de 1784 cm^{-1} foi de cerca de 11 vezes.

Este fato tem implicações interessantes, já que o padrão ressonante do íon esquarato isolado apresenta como modos mais intensificados os não totalmente simétricos, principalmente a banda referente à respiração do anel (TAKAHASHI *et al.*, 1978); modos totalmente simétricos, tais como o estiramento da ligação CO, não são intensificados, como seria esperado em sistema com simetria D_{4h} . No caso da esquaraína, a ligação com a isoniazida quebra a simetria do íon esquarato, e isso pode ser visto claramente através do padrão de pré-ressonância apresentado na Figura 36. A intensificação dessa banda é tão grande porque os orbitais π da ligação CO do anel oxocarbônico está diretamente envolvida na transição eletrônica que ocorre. Como a deslocalização eletrônica é muito alta nessa região da molécula, o que se espera é que outras bandas de modos vibracionais do anel oxocarbônico sejam também intensificadas.

A análise da banda observada em 1637 cm^{-1} , referente ao modo $\nu_{\text{as}}(\text{CC})$ do anel oxocarbônico, mostra que é exatamente isso que ocorre. Quando excitada com o laser de 785 nm, essa banda tem intensidade 4,74 vezes menor que do nitrato; com o laser de 633 nm, essa banda é intensificada cerca de 3,5 vezes. Já com o laser de 532 nm, essa banda apresenta intensidade 1,35 vezes maior que a do nitrato, tendo uma intensificação total de cerca de 6 vezes quando comparada com sua intensidade com o laser de 785 nm.

Foi observada também intensificação da banda em 1302 cm^{-1} , atribuída ao modo $\delta(\text{NH})$ do grupo isoniazida. Essa banda tem intensidade relativa à banda do nitrato 4,5 vezes maior quando a amostra é excitada com o laser de 532 nm do que com o laser de 785 nm. Essa intensificação não era esperada, já que a banda de absorção eletrônica da isoniazida em água está centrada em 262 nm e a absorbância é praticamente nula a partir de 350 nm, como mostra o espectro eletrônico da isoniazida em água, apresentado na Figura 37.

Figura 37 – Espectro eletrônico da isoniazida em água



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Outras bandas como 476 cm^{-1} (referente a vários modos vibracionais da isoniazida acoplados, como mostra a Tabela 7), 632 cm^{-1} (referente ao modo $\delta(\text{C}-\text{C}=\text{O})$) e 721 cm^{-1} (referente à respiração do anel oxocarbônico) foram intensificadas apenas no laser de 785 nm.

Com esses dados apresentados, pode-se dizer que as transições eletrônicas na esquaraína $\text{SqINH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ envolvem em maior grau a parte oxocarbônica da molécula, já que os modos vibracionais relacionados a essa parte foram os mais intensificados.

Não foi possível realizar esse estudo para a esquaraína anidra, porque durante o processo de homogeneização da amostra com o padrão de nitrato de potássio, a amostra absorve água do ambiente e retorna à sua forma hidratada.

5. CONCLUSÕES

Nessa dissertação foi apresentada a síntese de duas esquaraínas inéditas, com estruturas cristalográficas distintas. A esquaraína $SqINH.H_2O$ foi obtida através de uma reação em meio aquoso, utilizando como precursores o ácido esquárico e a isoniazida. Tendo em vista que a síntese de esquaraínas é, de maneira geral, muito laboriosa, neste trabalho foi apresentado um procedimento que tem muitas vantagens: rapidez, processo feito em uma única etapa, não são necessários outros processos de purificação além de uma lavagem regular. A esquaraína hidratada é cristalizada diretamente da solução-mãe após alguns dias.

Os íons oxocarbonos possuem alta simetria; especificamente, o íon esquarato pertence ao grupo pontual D_{4h} . Tal característica confere a eles propriedades espectroscópicas distintas, tais como um espectro eletrônico característico (efeito Jahn-Teller) e bandas vibracionais de modos não totalmente simétricos bastante intensa. A inserção do grupo isoniazida ao anel oxocarbônico quebra drasticamente a simetria molecular, já que a molécula de isoniazida é totalmente assimétrica (grupo pontual C_1). No entanto, devido ao alto coeficiente de absorvidade molar e a transferência de carga interna, os perfis do espectro eletrônico das esquaraínas são similares ao do íon esquarato em solução, as bandas sofrendo apenas deslocamento para maiores comprimentos de onda. O espectro eletrônico também permitiu sugerir que a deslocalização eletrônica nas esquaraínas é maior que no íon esquarato.

Os dados cristalográficos mostraram que a molécula de água causa grandes mudanças na estrutura supramolecular dos derivados. O composto hidratado apresentou ligações de hidrogênio de força média como únicas interações supramoleculares responsáveis por manter o sistema organizado. A saída da água ocasionou a aproximação dos centroides dos anéis oxocarbônico e piridínico e novas ligações de hidrogênio também de força média foram observadas. Esse fato teve grande influência na banda Raman do grupo NH, que está envolvido nas ligações de hidrogênio formadas, fazendo a banda referente a esse modo vibracional ser deslocada expressivamente.

Os anéis piridínicos e oxocarbônicos não são coplanares em nenhuma das duas esquaraínas, sendo praticamente perpendiculares na estrutura anidra. Os valores de comprimento de ligação, no entanto, indicaram elevado grau de deslocalização eletrônica tanto na parte do grupo isoniazida quanto na parte do anel oxocarbônico. Essa deslocalização foi também evidenciada pela espectroscopia vibracional: o aumento das

constantes de força das ligações CC e a diminuição das ligações CO no anel oxocarbônico indicam o aumento do grau de conjugação eletrônica.

Através da espectroscopia Raman também foi possível indicar quais as ligações químicas da molécula mais contribuem para as transições eletrônicas. Foi possível confirmar que a maior contribuição é feita pelas ligações CC e CO do anel oxocarbônico.

Todos esses dados colaboram para demonstrar a versatilidade dos oxocarbonos. Por possuírem propriedades singulares e bastante características, eles permitem que o ambiente químico seja estudado de forma indireta, pois as alterações que ocorrem influenciam diretamente nas suas respostas espectroscópicas.

Essa dissertação mostrou uma pequena parte do vasto universo que os oxocarbonos compreendem. O procedimento sintético apresentado abre caminho para que muitos outros pseudo-oxocarbonos sejam produzidos e estudados.

Na área de química inorgânica as esquaraínas obtidas podem se tornar particularmente interessantes e promissoras como ligantes volumosos, com vários sítios de coordenação. Além disso, muitas outras informações ainda podem ser obtidas desses sistemas. Seria interessante traçar o perfil Raman ressonante dessas esquaraínas, de modo a determinar de forma completa as ligações envolvidas nas transições eletrônicas.

A elucidação mais clara dos mecanismos de transição eletrônica também pode ser realizada por métodos computacionais, o que determinaria os orbitais moleculares envolvidos e tornaria possível explicar o perfil eletrônico característico que as esquaraínas apresentaram, mesmo com a simetria molecular baixa.

Como um dos precursores dessas esquaraínas é um fármaco potente, seria importante sua avaliação biológica. A literatura relata casos em que derivados de fármacos se mostram ainda mais ativos do que seus precursores. Tendo em vista que as esquaraínas obtidas são solúveis em água, a potencialidade do uso dessas esquaraínas para tratamentos de saúde precisa ser investigada.

REFERÊNCIAS

- ADDISON, C. C.; AMOS, D. W.; SUTTON, D. & HOYLE, W. H. H. (1967) Infrared and Raman Spectra of Compounds Containing Bidentate Nitrate-groups. **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, 808-812.
- ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J. D.; GOLDMACHER, J.; ASSOUR, J. & KORSKOFF, L. (1967) A Simplified Synthesis for Meso-tetraphenylporphine. **The Journal of Organic Chemistry**, 32, 476-476.
- AIHARA, J.I. (1987) Topological Charge Stabilization Rule and Quasi-Aromaticity. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, 60, 2268-2270.
- AKALIN, E. & AKYUZ, S. (2007) Vibrational Structure of Free and Hydrogen Bonded Complexes of Isoniazid: FT-IR, FT-Raman and DFT Study. **Journal of Molecular Structure**, 834-836, 492-497.
- ARTIZZU, F.; DEPLANO, P.; PILIA, L.; SERPE, A.; MARCHIO, L.; BERNOT, K. & MERCURI, M. L. (2011) Croconato-containing M(III) (M = Ga, Er) Complexes as Potential Building Blocks for Mono/multifunctional Molecular Materials. **Inorganica Chimica Acta**, 370, 474-481.
- BALBO BLOCK, M. A.; KHAN, A. & HECHT, S. (2003) Avenues into the Synthesis of Illusive Poly(m-phenylene-alt-squaraine)s: Polycondensation of m-Phenylenediamines with Squaric Acid Intercepted by Intermediate Semisquaraines of Exceptionally Low Reactivity. **The Journal of Organic Chemistry**, 69, 184-187.
- BERTOLUTI, M. D. 1978. **Symmetry and Spectroscopy**. New York: Oxford University Press.
- BLESSING, R. H. (1995) An Empirical Correction for Absorption Anisotropy. **Acta Crystallographica Section A**, 51, 33-38.
- BRAGA, D.; MAINI, L. & GREPIONI, F. (2002) Croconic Acid and Alkali Metal Croconate Salts: Some New Insights Into an Old Story. **Chemistry-a European Journal**, 8, 1804-1812.
- BRAUN, C. L. & Smirnov, S. N. (1993) Why Is Water Blue?. **Journal of Chemical Education**, 70, 612-614.
- BRÖRING, M.; LINK, S.; CORDES, M. & BRANDT, C. D. (2007) Oxidative Pyrrole Exchange and meso Pyrrylation – Unexpected Reactions of Open-Chain Tetrapyrrolic 2,2'-Bidipyrins. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, 633, 211-218.
- CASTRO, I.; SLETTEN, J.; CALATAYUD, M. L.; JULVE, M.; CANO, J.; LLORET, F. & CANESCHI, A. (1995) Synthesis and Magnetic Properties of a Tetranuclear Copper(II) Complex with a μ -1,2,3,4-Squarato Coordination Mode. **Crystal**

- Structure of μ -1,2,3,4-Squarato)tetrakis[(tris(2-aminoethyl)amine)copper(II)] Perchlorate. **Inorganic Chemistry**, 34, 4903-4909.
- CHARTON, J.; DÉPREZ, B. P. & DÉPREZ-POULAIN, R. F. (2008) Synthesis of a 200-Member Library of Squaric Acid N-hydroxylamide Amides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 18, 4968-4971.
- CHEN, Q. Q. & DOLPHIN D. (2002) Fast, efficient syntheses of linear poly(dipyrromethene)s. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie**, 80, 1668-1675.
- CLARK, R. J. H. & DINES, T. J. (1986) Resonance Raman Spectroscopy, and Its Application to Inorganic Chemistry. New Analytical Methods (27). **Angewandte Chemie International Edition in English**, 25, 131-158.
- COHEN, S.; LACHER, J. R. & PARK, J. D. (1959) Diketocyclobutenediol. **Journal of the American Chemical Society**, 81, 3480-3480.
- DA SILVA, C. E.; GARCIA, H. C.; DINIZ, R.; SPEZIALLI, N. L.; YOSHIDA, M. I.; EDWARDS, H. G. M. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2007) New Insight on the Investigation of the Role of Water in the Solid-State Structures of Potassium Croconate, $K_2C_5O_5 \cdot 2H_2O$ and Its Anhydrate. **Journal of Physical Chemistry A**, 111, 11990-11995.
- DAN, M. & RAO, C. N. R. (2003) An Open-Framework Cobalt Oxalato-Squarate Containing a Ligated Amine. **Solid State Sciences**, 5, 615-620.
- DE OLIVEIRA, L. F. C. & SANTOS, P. S. (1991) Chromophore Selective Resonance Raman Enhancement in Copper(II) Squarate Complexes with Nitrogenous Counterligands. **Journal of Molecular Structure**, 245, 215-220.
- DE OLIVEIRA, L. F. C.; SANTOS, P. S. (1992) The Interaction of the Squarate Ion with Trivalent Transition Metal Ions as Revealed by Resonance Raman Spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, 269, 85-96.
- DE OLIVEIRA, L. F. C.; GONÇALVES, N. S.; SANTOS, P. S. (1992) Estrutura e Espectroscopia Vibracional de Oxocarbonos e de Suas Espécies de Coordenação. **Química Nova**, 15, 55-61.
- DE OLIVEIRA, V. E.; DE CARVALHO, G. S.; YOSHIDA, M. I.; DONNICI, C. L.; SPEZIALI, N. L.; DINIZ, R. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2009a) Bis(dicyanomethylene)squarate Squaraines in their 1,2- and 1,3-forms: Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Study of Compounds Containing Alkali Metals and Tetrabutylammonium Ions. **Journal of Molecular Structure**, 936, 239-249.
- DE OLIVEIRA, V. E.; DINIZ, R. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2009b) Oxocarbonos, Pseudo-oxocarbonos e Esquaraínas. **Química Nova**, 32, 1917-1925.
- DE OLIVEIRA, V. E.; FREITAS, M. C. R.; DINIZ, R.; YOSHIDA, M. I.; SPEZIALI, N. L.; EDWARDS, H. G. M. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2008) Crystal Structure and

Vibrational Spectra of Some Metal Complexes of Pseudo-oxocarbon Bis(dicyanomethylene)squarate in its Cis and Trans Forms. **Journal of Molecular Structure**, 881, 57-67.

- DINIZ, R.; DE ABREU, H. A.; DE ALMEIDA, W. B.; SANSIVIERO, M. T. C. & FERNANDES, N. G. (2002) X-ray Crystal Structure of Triaquacopper(II) Dihydrogen 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylate Trihydrate and Raman Spectra of Cu^{2+} , Co^{2+} , and Fe^{2+} Salts of 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic (Pyromellitic) Acid. **European Journal of Inorganic Chemistry**, 2002, 1115-1123.
- EKINS, S.; FREUNDLICH, J. S.; CHOI, I.; SARKER, M. & TALCOTT, C. (2011) Computational Databases, Pathway and Cheminformatics Tools for Tuberculosis Drug Discovery. **Trends in Microbiology**, 19, 65-74.
- ESCRIVÁ, E.; SOTO, L.; SERVER-CARRIÓ, J.; GÓMEZ-GARCÍA, C. J.; ESPALLARGAS G. M.; RUIZ, N.; SANCHO, A.; GARCÍA-LOZANO, J. & DE ARELLANO, C. R. (2013), **Polyhedron**, 56, 90-95.
- FABRE, P.L.; PENA, C.; GALIBERT, A. M.; SOULA, B.; BERNARDINELLI, G.; DONNADIEU, B. & CASTAN, P. (2000) Pseudo-oxocarbons Complexes - complexation of 2,4-bis(dicyanomethylene)-cyclobutane-1,3-dione Dianion With Copper. X-ray Identification and Electrochemical Properties of The Dianion and Copper(I) and (II) Complexes. **Canadian Journal of Chemistry**, 78, 280-290.
- FARRUGIA, L. J. (1997) ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography**, 30, 565-565.
- FATIADI, A. J. (1980) Pseudo-Oxocarbons - Synthesis of 2,1,3-Bis-(Dicyanomethylene) and 1,2,3-Tris-(Dicyanomethylene) Croconate Salt - New Bond-Delocalized Dianions, Croconate Violet and Croconate Blue. **Journal of Research of the National Bureau of Standards**, 85, 73-86.
- GADAD, A. K.; NOOLVI, M. N. & KARPOORMATH, R. V. (2004) Synthesis and Anti-tubercular Activity of a Series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 12, 5651-5659.
- GARCIA, H. C.; CUNHA, R. T.; DINIZ, R. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2012) Co-crystal and Crystal: Supramolecular Arrangement Obtained from 4-aminosalicylic acid, bpa Ligand and Cobalt Ion. **Journal of Molecular Structure**, 1010, 104-110.
- GEORGOPOULOS, S. L.; DINIZ, R.; YOSHIDA, M. I.; SPEZIALI, N. L.; SANTOS, H. F. D.; JUNQUEIRA, G. M. A. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2006) Vibrational Spectroscopy and Aromaticity Investigation of Squarate Salts: A Theoretical and Experimental Approach. **Journal of Molecular Structure**, 794, 63-70.
- GRYKO, D. T. & LEE, C. H. (2012) 5-Substituted Dipyrranes: Synthesis and Reactivity. **Chemical Society Reviews**, 41, 3780-3789.

- GUNASEKARAN, S., SAILATHA, E., SESHADRI, S., KUMARESAN, S. (2009) FTIR, FT Raman Spectra and Molecular Structural Confirmation of Isoniazid. **Indian Journal of Pure & Applied Physics**, 47, 12-18.
- IMRAMOVSKÝ, A.; POLANC, S.; VINŠOVÁ, J.; KOČEVAR, M.; JAMPÍLEK, J.; REČKOVÁ, Z. & KAUSTOVÁ, J. (2007) A new modification of anti-tubercular active molecules. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15, 2551-2559.
- JIN, B.; ZHANG, X.; ZHENG, W.; LIU, X.; ZHOU, J.; ZHANG, N.; WANG, F. & SHANGGUAN, D. (2014) Dicyanomethylene-Functionalized Squaraine as a Highly Selective Probe for Parallel G-Quadruplexes. **Analytical Chemistry**, 86, 7063-7070.
- JUNQUEIRA, G. M. A.; ROCHA, W. R.; DE ALMEIDA, W. B. & DOS SANTOS, H. F. (2003) Theoretical Analysis of the Oxocarbons: The Solvent and Counter-ion Effects on the Structure and Spectroscopic Properties of the Squarate Ion. **Physical Chemistry Chemical Physics**, 5, 437-445.
- JUNQUEIRA, G. M. A.; ROCHA, W. R.; DE ALMEIDA, W. B. & DOS SANTOS, H. F. (2005) Theoretical Analysis of the Oxocarbons: The Electronic Spectrum of the Rhodizonate Ion. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, 719, 31-39.
- KHLOBYSTOV, A. N.; BLAKE, A. J.; CHAMPNESS, N. R.; LEMENOVSKII, D. A.; MAJOUGA, A. G.; ZYK, N. V. & SCHRÖDER, M. (2001) Supramolecular Design of One-dimensional Coordination Polymers Based on Silver(I) Complexes of Aromatic Nitrogen-donor Ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, 222, 155-192.
- LARSON, A. C. (1969). **Crystallographic Computing**, 291-294.
- LEE, C. R.; WANG, C. C. & WANG, Y. (1996) Structural Relationship of Various Squarates. **Acta Crystallographica Section B**, 52, 966-975.
- LEVINE, I. N. 1975. **Molecular Spectroscopy**. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- LOVERING, F.; KIRINCICH, S.; WANG, W.; COMBS, K.; RESNICK, L.; SABALSKI, J. E.; BUTERA, J.; LIU, J.; PARRIS, K. & TELLIEZ, J. B. (2009) Identification and SAR of Squarate Inhibitors of Mitogen Activated Protein Kinase-activated Protein Kinase 2 (MK-2). **Bioorganic Medicinal Chemistry**, 17, 3342-3351.
- MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M. & VAN DE STREEK, J. (2006) Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. **Journal of Applied Crystallography**, 39, 453-457.
- MARKARIAN, S. A.; EVANGELOPOULOS, D.; HARUTYUNYAN, L. R.; PEPOYAN, E. K.; GUZMAN, J. D.; MCHUGH, T. D. & BHAKTA, S. (2012) The Properties of Solutions of Isoniazid in Water and Dimethylsulfoxide. **Journal of Solution Chemistry**, 41, 1462-1476.

- MATEI, L.; BLEOTU, C.; BACIU, I.; DRAGHICI, C.; IONITA, P.; PAUN, A.; CHIFIRIUC, M. C.; SBARCEA, A. & ZARAFU, I. (2013) Synthesis and Bioevaluation of Some New Isoniazid Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 21, 5355-5361.
- NAIK, R. M.; PRASAD, S.; KUMAR, B.; YADAV, S. B. S.; ASTHANA, A. & YOSHIDA, M. (2013) Ligand Substitution Kinetic Assay of Antitubercular Drug Isoniazid in Pure and Pharmaceutical Formulations. **Microchemical Journal**, 111, 108-115.
- NAKASHIMA, S. & BALKANSKI, M. (1976) Raman Study of Squaric Acid. **Solid State Communications**, 19, 1225-1228.
- OHSEDO, Y.; MIYAMOTO, M.; OONO, M.; SHIKII, K. & TANAKA, A. (2013) Hydrogel Formed by a Simple Squaric Acid Derivative. **RSC Advances**, 3, 3844-3847.
- ONARAN, M. B.; COMEAU, A. B. & SETO, C. T. (2005) Squaric Acid-Based Peptidic Inhibitors of Matrix Metalloprotease-1. **The Journal of Organic Chemistry**, 70, 10792-10802.
- PROSTOTA, Y.; KACHKOVSKY, O. D.; REIS, L. V. & SANTOS, P. F. (2013) New Unsymmetrical Squaraine Dyes Derived from Imidazo[1,5-a]pyridine. **Dyes and Pigments**, 96, 554-562.
- RAMAIAH, D.; ECKERT, I.; ARUN, K. T.; WEIDENFELLER, L. & EPE, B. (2002) Squaraine Dyes for Photodynamic Therapy: Study of Their Cytotoxicity and Genotoxicity in Bacteria and Mammalian Cells. **Photochemistry and Photobiology**, 76, 672-677.
- RAMROOP-SINGH, N.; NARINESINGH, D.; SINGH, G.; SETO, C. T. & COMEAU, A. B. (2010) The Binding Site of Zinc and Indium Metal to Amino Acid Derivatized Squarate Complexes – Implications in Inhibitor and Mediator Designs. **Bioorganic Chemistry**, 38, 234-241. 1.171.32.38, Oxford Diffraction Ltd.
- RED, C.; 1.171.32.38 ed.; **Oxford Diffraction Ltd.**, 2008.
- RIBEIRO, M. C. C.; DE OLIVEIRA, L. F. C. & SANTOS, P. S. (1997) Raman Bandshape Analysis of Oxocarbon Ions in Aqueous Solutions. **Chemical Physics**, 217, 71-81.
- ROSTAMI, A.; COLIN, A.; LI, X. Y.; CHUDZINSKI, M. G.; LOUGH, A. J. & TAYLOR, M. S. (2010) N,N'-Diarylsquaramides: General, High-Yielding Synthesis and Applications in Colorimetric Anion Sensing. **The Journal of Organic Chemistry**, 75, 3983-3992.
- ROZWARSKI, D. A.; VILCHÈZE, C.; SUGANTINO, M.; BITTMAN, R. & SACCHETTINI, J. C. (1999) Crystal Structure of the Mycobacterium Tuberculosis

- Enoyl-ACP Reductase, InhA, in Complex with NAD⁺ and a C16 Fatty Acyl Substrate. **Journal of Biological Chemistry**, 274, 15582-15589.
- SAKAMOTO, K. & IHAYA, Y. J. (1970) Electronic Structures of Oxocarbon Anions. **Journal of the American Chemical Society**, 92, 2636-&.
- SALA, O. 2008a. **Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho**. Editora UNESP.
- SALA, O. (2008b) I₂: uma molécula didática. **Química Nova**, 31, 914-920.
- SANTOS, P. S. (1990) The Resonance Raman Effect of Dithiocroconate. **Journal of Molecular Structure**, 216, 1-7.
- SANTOS, P. S.; AMARAL, J. H. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (1991) Raman-Spectra of Some Transition-Metal Squarate and Croconate Complexes. **Journal of Molecular Structure**, 243, 223-232.
- SANTOS, P. S.; SALA, O.; NODA, L. K. & GONÇALVES, N. S. (2000) Evidences for a Localized Chromophore in the Ti(IV)/Squarate Complex: A Resonance Raman Investigation. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 56, 1553-1562.
- SEITZ, G. & IMMING, P. (1992) Oxocarbons and Pseudooxocarbons. **Chemical Reviews**, 92, 1227-1260.
- SILVA, C. E.; DINIZ, R.; RODRIGUES, B. L. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2007) Crystal Structure and Spectroscopic Analysis of the Asymmetric Squaraine [(2-Dimethylamino-4-Anilino)squaraine]. **Journal of Molecular Structure**, 831, 187-194.
- SILVA, C. E.; DOS SANTOS, H. L. F.; SPEZIALI, N. L.; DINIZ, R. & DE OLIVEIRA, L. F. C. (2010) Role of the Substituent Effect over the Squarate Oxocarbonic Ring: Spectroscopy, Crystal Structure and Density Functional Theory Calculations of 1,2-Dianilinosquairane. **The Journal of Physical Chemistry A**, 114, 10097-10109.
- SINHA, N.; JAIN, S.; TILEKAR, A.; UPADHAYAYA, R. S.; KISHORE, N.; JANA, G. H. & ARORA, S. K. (2005) Synthesis of Isonicotinic Acid N'-arylidene-N-[2-oxo-2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-hydrazides as Antituberculosis Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 15, 1573-1576.
- SLETTEN, J.; DARAGHMEH, H.; LLORET, F. & JULVE, M. (1998) Synthesis Crystal Structure and Magnetic Properties of [Fe₂(bpym)(C₅O₅)₂(H₂O)₄].2H₂O and Two Polymorphs of [Fe₂(bpym)(C₄O₄)₂(H₂O)₆].2H₂O (bpym = 2,2'-bipyrimidine). **Inorganica Chimica Acta**, 279, 127-135.
- SO, H.S.; RAO, B. A.; HWANG, J.; YESUDAS, K. & SON, Y.A. (2014) Synthesis of Novel Squaraine-bis(rhodamine-6G): A Fluorescent Chemosensor for the Selective Detection of Hg²⁺. **Sensors and Actuators B: Chemical**, 202, 779-787.

- SOLANS, X.; AGUILO, M.; GLEIZES, A.; FAUS, J.; JULVE, M. & VERDAGUER, M. (1990) Coordination Modes of the Squarate Ligand: Syntheses and Crystal Structures of Six Copper(II) Squarate Complexes. **Inorganic Chemistry**, 29, 775-784.
- SREEJITH, S.; P. CAROL; P. CHITHRA & A. AJAYAGHOSH (2008) Squaraine Dyes: A Mine of Molecular Materials. **Journal of Materials Chemistry**, 18, 264-274.
- STORER, R. I.; ACIRO, C. & JONES, L. H. (2011) Squaramides: Physical Properties, Synthesis and Applications. **Chemical Society Reviews**, 40, 2330-2346.
- TAKAHASHI, M.; KAYA, K. & ITO, M. (1978) Resonance Raman Scattering and the Jahn-Teller Effect of Oxocarbon Ions. **Chemical Physics**, 35, 293-306.
- TATARETS, A. L.; FEDYUNYAYEVA, I. A.; DYUBKO, T. S.; POVROZIN, Y. A.; DOROSHENKO, A. O.; TERPETSCHNIG, E. A. & PATSENKER, L. D. (2006) Synthesis of Water-soluble, Ring-substituted Squaraine Dyes and their Evaluation as Fluorescent Probes and Labels. **Analytica Chimica Acta**, 570, 214-223.
- TEIXEIRA, M. G.; DE ASSIS, J. V.; SOARES, C. G. P.; VENÂNCIO, M. F.; LOPES, J. F.; NASCIMENTO, C. S.; ANCONI, C. P. A.; CARVALHO, G. S. L.; LOURENÇO, C. S.; DE ALMEIDA, M. V.; FERNANDES, S. A. & DE ALMEIDA, W. B. (2013) Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complexes Formed by Isoniazid and Modified β -Cyclodextrins: ^1H NMR Structural Determination and Antibacterial Activity Evaluation. **The Journal of Physical Chemistry B**, 118, 81-93.
- TOGANOH, M. & FURUTA, H. (2012) Blooming of Confused Porphyrinoids-fusion, Expansion, Contraction and More Confusion. **Chemical Communications**, 48, 937-954.
- TREIBS, A. & JACOB, K. (1965) Cyclotrimethine Dyes Derived from Squaric Acid. **Angewandte Chemie International Edition in English**, 4, 694-694.
- TROMBE, J.C.; PETIT, J.F. & GLEIZES, A. (1990) Lanthanide(III) Squarates: High Diversity of Rare Coordination Modes of the Squarate Anion in a Series of Weakly Hydrated Cerium(III) Squarates Prepared by Pseudo-Hydrothermal Methods. **Inorganica Chimica Acta**, 167, 69-81.
- VICENTE, R.; CANO, J.; RUIZ, E.; MASSOUD, S. S. & MAUTNER, F. A. (2008) Squarato-Metal(II) Complexes: Unusual Bonding Mode for a Squarato-Bridged Trinuclear Copper(II) Complex. **Inorganic Chemistry**, 47, 4648-4655.
- VILLANUEVA-GARCIA, F.; REYES, P.; PANNELL, K. H.; ALVAREZ-HERNANDEZ, A.; VALOIS, I.; JUAREZ-RUIZ, J. M.; FLORES-RIZO, J. O. & PENA-CABRERA, E. (2011) Study of the Reactivity of Squarylferrocenes. Addition of Amines and Aminoesters. **Arkivoc**, 105-124.

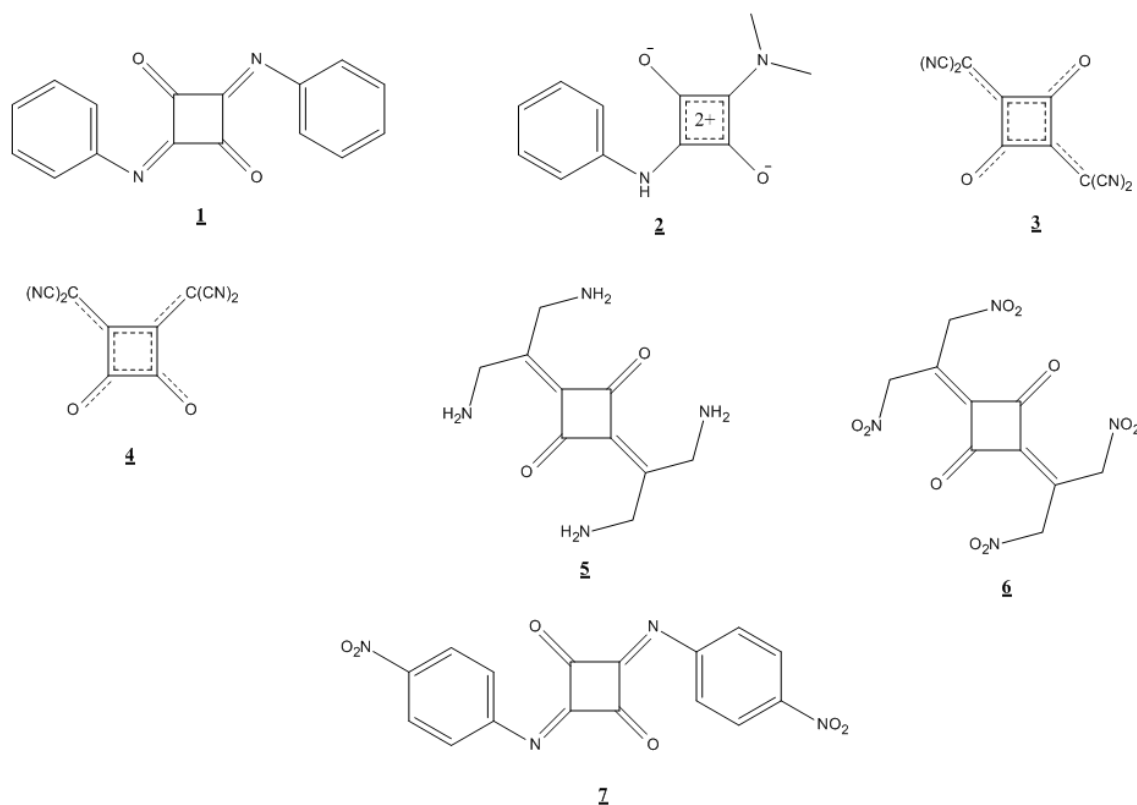
- WENDLING, L. A.; KOSTER, S. K.; MURRAY, J. E. & WEST, R. (1977) Syntheses and Properties of 1,2- and 1,3-diquinocyclobutanediones. **The Journal of Organic Chemistry**, 42, 1126-1130.
- WEST, R. (1980) Chemistry of the Oxocarbons. **Israel Journal of Chemistry**, 20, 300-307.
- WEST, R.; NIU, H.Y.; POWELL, D. L. & EVANS, M. V. (1960) Symmetrical Resonance Stabilized Anions $C_nO_n^{-2}$. **Journal of the American Chemical Society**, 82, 6204-6205.
- YAMADA, K.; MIZUNO, N. & HIRATA, Y. (1958) Structure of Croconic Acid. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, 31, 543-549.
- YAN, Z.; GUANG, S.; SU, X. & XU, H. (2012) Near-Infrared Absorbing Squaraine Dyes for Solar Cells: Relationship between Architecture and Performance. **The Journal of Physical Chemistry C**, 116, 8894-8900.

ANEXO 1. TRABALHOS REALIZADOS DURANTE O PERÍODO DA DISSERTAÇÃO

Até cerca de um ano após o início do período desse mestrado, outros dois projetos estavam sendo realizados. Ambos tinham como objetivo a obtenção de pseudo-oxocarbonos.

O primeiro deles visava a modificação estrutural de esquaraínas previamente sintetizadas por nosso grupo de pesquisa. A Figura A1 mostra os compostos pretendidos (5, 6 e 7) e seus precursores (1, 2, 3 e 4).

Figura A1 – Esquemática geral das esquaraínas e pseudo-esquaraínas investigadas neste trabalho: **1** 1,3-dianilinoesquarato; **2** (2-dimetilamino-4-anilino)esquarato; **3** trans-bis(dicianometileno)esquarato de sódio; **4** cis-bis(dicianometileno) esquarato de sódio; **5** 2,4-bis(1,3-diaminopropan-2-ilideno) esquarato; **6** 2,4-bis(1,3-dinitropropan-2-ilideno) esquarato; **7** 2,4-bis(4-nitrofenilimino)esquarato.



As sínteses, no entanto, não tiveram sucesso. Vários métodos de reações orgânicas foram executados e os processos, além de serem morosos, a obtenção de possíveis

produtos se tornava ainda mais dificultada pela formação de muitos subprodutos que praticamente impediam a purificação. Nem mesmo colunas cromatográficas se mostraram eficientes para a separação das misturas obtidas.

O segundo projeto visava a obtenção de dipirrinas (ou dipirrometanos) e sua posterior ligação com íons oxocarbonos. Dipirrinas são formadas por dois anéis pirrólicos, conectados por uma ponte de metileno. A esse metileno podem ser adicionados os mais diversos grupos, dependendo do interesse.

Existem vários procedimentos propostos para essas sínteses (CHEN & DOLPHIN, 2002; BRÖRING *et al.*, 2007; GRYKO *et al.*, 2012; TOGANO *et al.*, 2012). Essas sínteses se mostraram irreprodutíveis, apesar da diligência em se repetir os procedimentos experimentais descritos. E, assim como no caso anterior, mesmo a cromatografia em coluna não foi eficiente para a separação de possíveis produtos formados.

Pelos motivos apresentados, esses dois projetos foram interrompidos e iniciou-se a pesquisa apresentada nessa dissertação.

ANEXO 2. SÚMULA CURRICULAR

Formação Acadêmica:

Bacharel em Química pela Universidade Federal de Juiz de Fora (2012)

Comunicação Científica:

Reis, F. D.; Gatti, I. C.; Garcia, H. C.; de Oliveira, V. E.; de Oliveira, L. F. C., “Síntese, estrutura cristalina e estudos espectroscópicos do [((4-hidrazinocarbonil)piridino)esquarato]”. Trabalho apresentado na forma de pôster no III EnBraER (3º Encontro Brasileiro de Espectroscopia Raman), Fortaleza, CE, Outubro de 2013.

ANEXO 3. ARTIGOS

Artigo científico aceito para publicação, proveniente desse projeto:

Reis, F. D.; Gatti, I. C.; Garcia, H. C.; de Oliveira, V. E.; de Oliveira, L. F. C., “Squaraines: crystal structures and spectroscopic analysis of hydrated and anhydrous forms of squaric acid-isoniazid species”. Artigo aceito para publicação no *Journal of Physical Chemistry A*.

Artigo científico publicado, proveniente de projetos paralelos:

Maia, L. F.; de Oliveira, V. E.; Oliveira, M. E. R.; **Reis, F. D.;** Fleury, B. G.; Edwards, G. M. H.; de Oliveira; L. F. C., “Colour diversification in octocorals based on conjugated polyenes: A Raman spectroscopic view.”, *Journal of Raman Spectroscopy*, 2013, 44, 560-566.