UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCAS GIAN FACHINI

CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS AO ESTUDO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE VANÁDIO E COBRE

CURITIBA
2023

LUCAS GIAN FACHINI

CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS AO ESTUDO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE VANÁDIO E COBRE

Dissertação apresentada como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Química no curso de Pós-graduação em Química, Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá (PPGQ)

Co-Orientador: Dr. Matteo Briganti, *Università degli Studi di Firenze*

CURITIBA
2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Fachini, Lucas Gian
Contribuições teóricas ao estudo de compostos de coordenação de vanádio e cobre / Lucas Gian Fachini. – Curitiba, 2023.
1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientador: Eduardo Lemos de Sá
Coorientador: Matteo Briganti

1. Compostos de cobre. 2. Haloperoxidase. 3. Vanádio. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Sá, Eduardo Lemos de. IV. Briganti, Matteo. V. Título.

Bibliotecário: Leticia Priscila Azevedo de Sousa CRB-9/2029

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA - 40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LUCAS GIAN FACHINI** intitulada: **CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS AO ESTUDO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE VANÁDIO E COBRE**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 12 de Abril de 2023.

Assinatura Eletrônica
15/05/2023 16:46:12.0
EDUARDO LEMOS DE SÁ
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
16/05/2023 13:24:06.0
MILTON MASSUMI FUJIMOTO
Avaliador Externo (null)

Assinatura Eletrônica
31/05/2023 01:58:55.0
JAÍSA FERNANDES SOARES
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Gelson e Irene.
Obrigado por acreditarem em meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Gelson e Irene, pelo apoio incondicional que recebi durante minha jornada, não existem palavras que possam descrever a importância dessas pessoas em minha vida.

Agradeço à minha irmã Cristiane, o primeiro passo da minha jornada começou ao seu lado, mesmo que a vida tenha nos direcionado em sentidos opostos.

Agradeço aos meus familiares, meus sobrinhos e meus avós, pelas conversas, pelas risadas e pelo apoio quando precisei.

Agradeço à minha parceira, Amanda, por cuidar de mim nos momentos difíceis, me acolher nos momentos tristes, e principalmente, por dividir o café da manhã comigo todos os dias.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá, pela orientação acadêmica, e, principalmente, por ser um amigo. Durante a vida, certamente, não conheci pessoas melhores do que o senhor.

Agradeço à Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes, por me orientar mesmo não sendo, formalmente, minha orientadora. Lembro de muitos momentos em que suas considerações me fizeram pensar a respeito de quem eu gostaria de ser.

Agradeço ao meu coorientador, Dr. Matteo Brigantti, que me inspirou muito com seus seminários associando a química teórica e a divina comédia. Acabei me embrenhando no inferno de Dante.

Agradeço ao Prof. Dr. Diego Guedes Sobrinho, pela avaliação do meu projeto de mestrado, do meu relatório anual e pela presença em minha banca de qualificação de mestrado.

Agradeço à Profa. Dr. Jaisa Fernandes Soares, primeiramente, pela participação em minha banca de qualificação, mas principalmente, por ser uma inspiração como cientista.

Agradeço aos professores Dr. Milton Massumi Fujimoto e Dra. Jaisa Fernandes Soares por aceitarem avaliar esta dissertação de mestrado.

Agradeço ao Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro, por discussões à cerca dos complexos de cobre, sem suas considerações não desvendaríamos o problema.

Agradeço aos técnicos, Ma. Francielli Sousa Santana Seckler e Grazieli da Rocha, e ao bolsista de apoio técnico, Me. Gabriel Barros Baptistella, do laboratório

de Difratometria de Raios-X de Monocristal da UFPR pela coleta e refinamento de estruturas.

Agradeço ao Prof. Dr. Andersson Barison pelas análises de RMN de ^{51}V e pelo treinamento para utilização dos equipamentos de RMN de ^{1}H do Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear (LabRMN) do departamento de química da UFPR.

Agradeço ao corpo técnico do departamento de química da UFPR pelo apoio nas muitas atividades desempenhadas durante esta pesquisa, sem vocês não seria possível realizar o trabalho.

Agradeço aos demais professores do departamento de química da UFPR, pelas aulas, pelas dicas, pelas contribuições em minha formação.

Agradeço à Dra. Rúbia Bottini e à Dra. Kahoana Postal, por descobrirem compostos e fenômenos que muito me interessaram, e que por fim, se tornaram objetos de minha pesquisa.

Agradeço aos meus amigos do departamento de química, Gabriel, Heloísa, Lorena, José, Eduardo, Francielli, Bianca. Vocês me ajudaram a conduzir a pesquisa, a escrever, a pensar, e principalmente, a tomar café e comer paçoca.

Agradeço aos amigos que não citei, já que as conversas do dia a dia nos alegram em momentos difíceis, ou ao menos, nos fazem esquecer momentaneamente as tristezas.

Agradeço às minhas gatinhas, Chandelle e Nutella, ambas me suportaram durante os dias em que precisava de companhia para escrever.

Agradeço a CAPES pela bolsa de pesquisa, ao CNPq, à Fundação Araucária, à UFPR e aos demais órgãos de fomento pelos recursos necessários para a realização do trabalho.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente para a minha caminhada. Deixo aqui minha mais sincera gratidão.

“Remind yourself that overconfidence is a slow and insidious killer.”

RESUMO

Complexos de vanádio, como o $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**) e o $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ (**B**), podem apresentar atividade catalítica frente à reação de halogenação oxidativa de substratos orgânicos, mimetizando a ação de enzimas haloperoxidases. Ambos os compostos foram sintetizados e caracterizados para que ensaios catalíticos pudessem ser conduzidos. A caracterização destes reagentes em condições semelhantes às catalíticas indicou que ambas as espécies são convertidas no produto $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$ (**C**) o qual se mantém em equilíbrio na solução com o produto $[HV^{V}O(O_2)_2H_2O]$ (**D**). O composto **C** foi isolado, caracterizado e teve sua atividade catalítica testada frente à halogenação oxidativa do vermelho de fenol, apresentando potencial catalítico semelhante ao dos compostos **A** e **B**. Além dos ensaios experimentais, foram realizadas modelagens moleculares dos mecanismos reacionais dos compostos **C** e **D** atuando como modelos funcionais de haloperoxidases através da teoria do funcional de densidade com o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ. Esta modelagem indicou que a etapa mais lenta do ciclo catalítico para ambos os compostos se encontra na regeneração do catalisador, mais especificamente na interação entre o peróxido de hidrogênio e o vanádio. Para buscar mais informações a respeito do mecanismo reacional, foram calculados os valores dos índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para cada intermediário do processo. Os valores de IBSI, em conjunção com a avaliação da geometria do estado de transição da etapa mais lenta do processo, indicam que complexos com menor impedimento estéreo podem ser melhores candidatos à catalisadores em processos de halogenação oxidativa. Este resultado está em acordo com a tendência das haloperoxidases naturais de apresentarem sítios ativos pentacoordenados, e não hexacoordenados. Além dos estudos com complexos de vanádio, dois compostos descobertos pelo grupo de pesquisa foram sintetizados e caracterizados, com o intuito de serem empregados como sistemas modelo para o estudo de semi-coordenações fracas. Os compostos $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2\ 2H_2O$ (**E**) e $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**), onde 2mni é 2-metil-5-nitroimidazol, foram preparados e caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas. Os resultados de DRX de monocristal indicam que os compostos apresentam geometria octaédrica distorcida com comprimentos de ligação axial de 2,606(14) Å e 2,593(15) Å, respectivamente, sendo os maiores relatados para complexos semelhantes. Cálculos empregando o modelo do gradiente independente indicam que estes compostos apresentam interações atrativas ao longo da semi-coordenação com baixo valor de IBSI, que caracterizam a ligação axial como sendo uma ligação de baixo caráter covalente.

Palavras-chave: DFT; IGM; IBSI; Haloperoxidases dependentes de vanádio; Mecanismo de reação; Semi-coordenação; Compostos de cobre; 2-metil-5-nitroimidazol

ABSTRACT

Vanadium complexes, such as $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**) and $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ (**B**), exhibit catalytic activity towards the oxidative halogenation reaction of organic substrates, mimicking the action of haloperoxidase enzymes. Both compounds were synthesized and briefly characterized for catalytic assays. Characterization of these reagents under similar conditions as the catalytic ones indicated that both species are converted to the product $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$ (**C**), which remains in equilibrium in solution with the product $[HVO(O_2)2H_2O]$ (**D**). Compound **C** was isolated, characterized, and had its catalytic activity tested towards the oxidative halogenation of phenol red, showing catalytic potential similar to compounds **A** and **B**. In addition to experimental assays, molecular modeling of the reaction mechanisms of compounds **C** and **D** acting as functional models of haloperoxidases was performed using DFT with B3LYP/LANL2DZ theory level. This modeling indicated that the slowest step of the catalytic cycle for both compounds is in the restoration of the catalyst, specifically in the interaction between hydrogen peroxide and the vanadium of the catalyst. To gather more information about the reaction mechanism, IBSI values were calculated for each intermediate of the process. The IBSI values, in conjunction with the evaluation of the geometry of the slowest step transition state of the process, indicate that complexes with lower stereo hindrance - species with less bulky ligands, or with a lower coordination number - may be better candidates as catalysts in oxidative halogenation processes. This result is in agreement with the tendency of natural haloperoxidases to present pentacoordinated active sites, rather than hexacoordinated ones. In addition to studies with vanadium complexes, two compounds discovered by the research group were synthesized and characterized, in order to be used as model systems for the study of weak semi-coordinations. The compounds $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2\ 2H_2O$ (**E**) and $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**), where 2mni is 2-methyl-5-nitroimidazole, were prepared and characterized by several spectroscopic techniques. Single-crystal XRD results indicate that the compounds have a distorted octahedral geometry with axial bond lengths of 2.606(14) Å and 2.593(15) Å, respectively, which are the largest reported for similar complexes. Calculations using IGM indicate that the compounds exhibit attractive interactions along the axial axis with a low IBSI value, characterizing the axial bond as a weak semi-coordination.

Keywords: DFT; IGM; IBSI; Vanadium-dependent haloperoxidases; Reaction mechanism; Semi-coordination; Copper compounds; 2-methyl-5-nitroimidazole."

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da halogenação de um substrato aromático através da mediação de haloperoxidases.[18] 24

Figura 2: (a) Estrutura do sítio ativo contendo vanádio da VCPO extraída de *C. Inaequalis*. (b) Estrutura para o sítio ativo contendo vanádio para a VBPO isolada de *A. nodosum*, onde V = rosa, O = Laranja, N = azul e C = amarelo. Em tracejado são apresentadas as ligações de hidrogênio da estrutura.[7] 25

Figura 3: Representação esquemática do envolvimento do intermediário do tipo peroxidovanadato na formação de halogênios no estado de oxidação +1 em haloperoxidases.[7] 26

Figura 4: Representação esquemática de alguns modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio, onde (a) [VO(OEt)(L)], (b) [VO(MeOH)(OMe)(L)], (c) [VO(O2)(Hheida)]- (d) [VO(O2)(pic)(H2O)], (e) [VO(bipy)(mal)], (f) [VO(acac)(bipy)(μ-O)VO(bipy)(ox)]. "L" denota a base de Schiff derivada da o-vanilina e glicina.[27-29] 27

Figura 5: Esquema do mecanismo de reação proposto por Eshtiagh-Hosseini para a formação de ácido hipobromoso catalisada por [VO(O_2)Hheida].[30] 29

Figura 6: Representação gráfica simplificada da superfície de energia potencial em termos da coordenada de reação, do caminho reacional e da energia potencial. Em amarelo é representada a curva que une os pontos de máximo dos diferentes caminhos reacionais e em vermelho é representado o caminho reacional de menor energia. 45

Figura 7: Representação esquemática da densidade eletrônica ao longo do eixo de ligação entre dois átomos **A** e **B**. 47

Figura 8: Representação esquemática da densidade eletrônica ao longo do eixo de coordenação entre dois átomos **A** e **B**, com representação da combinação destas densidades eletrônicas. 48

Figura 9: Exemplificação da isosuperfícies de δg para a interação entre metal central e os seus ligantes em um complexo de cobre(II). 49

Figura 10: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **A** de fórmula [V^{IV}O(bipy)(Hmal)]·H2O]. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 63

Figura 11: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **A** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 66

Figura 12: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **B** de fórmula [V^{IV}O(bipy)(Hcit)]·H_2O. Os hidrogênios ligados a carbonos foram omitidos por clareza. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 67

Figura 13: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **B** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 69

Figura 14: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **C** de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 71

Figura 15: Comparação entre os difratogramas experimental e calculado para o composto **C** em pó. 73

Figura 16: Comparação entre os difratogramas de pó experimentais em função do tempo de envelhecimento dos cristais de **C**. 74

Figura 17: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **C** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 76

Figura 18: Espectros vibracionais Raman para o composto **C**, obtidos experimentalmente e através do emprego da DFT. Os dados modelados foram obtidos considerando a temperatura de 298,15 K e um laser de 633 nm, simulando as condições experimentais. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 77

Figura 19: Espectros eletrônicos no UV/Vis para o composto **C** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade dependente do tempo. Também é apresentada a decomposição do espectro experimental em curvas gaussianas e a soma resultante da decomposição. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 79

Figura 20: Representação gráfica dos orbitais de fronteira envolvidos nas absorções na região do UV/Vis para o composto **C**. (HOMO, do inglês "Highest Occupied Molecular Orbital"; LUMO, do inglês "Lowest Unoccupied Molecular Orbital"). Cores: vermelho = oxigênio, azul = vanádio, cinza = carbono, roxo = nitrogênio e branco = hidrogênio. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 80

Figura 21: Espectros de RMN de ^{51}V para o composto **A** (a), **B** (b) e **C** (c) (0,01 mmol L^{-1}) com a adição de H_2O_2 (1 mmol L^{-1}) e KBr (2,2 mmol L^{-1}) em D_2O. Espectros obtidos em 400 MHz. 81

Figura 22: Espectro eletrônico registrado para a bromação oxidativa do PhR ao PhB catalisada pelo composto **C** ($1{,}0\times10^{-4}$ mol L^{-1}) dissolvido em dmf/H_2O (1:4, v/v) em 30 ± 0,5 °C. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min durante 2 h. 83

Figura 23: Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (s) para as concentrações de 6×10^{-5} (preto); 8×10^{-5} (rosa); 10×10^{-5} (vermelho); 12×10^{-5} (azul) e 14×10^{-5} mol L^{-1} (verde) de **C** na reação de bromação do PhR. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes. 85

Figura 24: Gráfico de $-\boldsymbol{log v}$ contra $-\boldsymbol{log[cat]}$ obtido para os experimentos empregando o composto **C** como catalisador 86

Figura 25: Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (s) para as temperaturas de 35,0 (preto); 37,5 (vermelho); 40,0 (azul); 42,5 (rosa) e 45,0 ± 0,5 °C (verde) na reação de bromação do PhR. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.....88

Figura 26: Gráfico de lnk' contra $\mathbf{1t}$ obtido para os experimentos empregando **C** como catalisador em temperaturas de 30, 32,5, 35, 37,5 e 40 ± 0,5 °C.....89

Figura 27: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, dmso-d_6) do broxiquinol obtido utilizando o composto **C** como catalisador para a bromação oxidativa. O espectro expandido é apresentado na figura.....91

Figura 28: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, dmso-D^6) do iodoquinol obtido utilizando o composto **C** como catalisador para a iodação oxidativa. O espectro expandido é apresentado na figura.....92

Figura 29: Esquema representando a transformação dos complexos **A** ou **B** nos produtos **C** e **D** em presença de peróxido de hidrogênio.....93

Figura 30: Esquema do Composto **C** e dos possíveis ataques nucleofílicos passíveis de serem realizados por haletos em sua estrutura. 94

Figura 31: Esquema indicando o ataque do halogênio (X^-) ao catalisador **C**, formando o intermediário IV-i1. 94

Figura 32: a) Cargas de Bader calculadas para o composto **C**, de fórmula $[HV^VO(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$. b) Superfície de potencial eletrostático de **C**. Cores dos átomos: cinza = carbono, branco = hidrogênio, roxo = nitrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades de carga atômica. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.....95

Figura 33: a) Cargas de Bader calculadas para o composto **D** protonado, de fórmula $HV^VO(O_2)_2(H_2O)$. b) Superfície de potencial eletrostático de **D**. Cores dos átomos: branco = hidrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades de carga atômica. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 96

Figura 34: Esquema do mecanismo de reação I para o ataque do haleto ao oxigênio protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 98

Figura 35 Esquema do mecanismo de reação I para o ataque do haleto ao oxigênio protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 99

Figura 36: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional I com o composto **C** como catalisador. São

apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição (**b**) e para os produtos formados após o ataque (**c**). 100

Figura 37: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional I com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para o ataque do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição (**b**) e para os produtos formados após o ataque (**c**). 101

Figura 38: Esquema do mecanismo de reação II para o ataque nucleofílico ao oxigênio adjacente ao protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 103

Figura 39: Esquema simplificado do perfil energético para a saída do grupo HOX da estrutura do intermediário II-i1. 104

Figura 40: Esquema do mecanismo de reação II para o ataque do haleto ao oxigênio adjacente ao protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 105

Figura 41: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional II com o composto **C** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição II-TS1 (**b**), para o intermediário II-i1 (**c**), para o estado de transição II-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**). 106

Figura 42: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional II com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição II-TS1 (**b**), para o intermediário II-i1 (**c**), para o estado de transição II-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**). 107

Figura 43: Esquema do mecanismo de reação III para o ataque do haleto ao oxigênio peróxido não protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 110

Figura 44: Esquema do mecanismo de reação III para o ataque do haleto ao peróxido não protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 111

Figura 45: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional III com o composto **C** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de

transição III-TS1 (**b**), para o intermediário III-i1 (**c**), para o estado de transição III-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).....112

Figura 46: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional III com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição III-TS1 (**b**), para o intermediário III-i1 (**c**), para o estado de transição III-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).....114

Figura 47: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 115

Figura 48: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 116

Figura 49: Esquema reacional para a regeneração do catalisador a partir do intermediário genérico i-1, para o composto **C** (**a**) e para o composto **D** (**b**).....117

Figura 50: a) Cargas de Bader calculadas para o intermediário i-1. b) Superfície de potencial eletrostático de i-1. Cores dos átomos: cinza = carbono, branco = hidrogênio, roxo = nitrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades atômicas de carga. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.....118

Figura 51: Esquema do mecanismo de reação de regeneração do catalisador **C** não protonado a partir do intermediário de reação i-1. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.....119

Figura 52: Esquema do mecanismo de reação de regeneração do catalisador **D** não protonado a partir do intermediário de reação i-1. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.....120

Figura 53: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional de regeneração do catalisador **C**. São apresentados os IBSI para a aproximação do H_2O_2 ao catalisador (**a**), para o estado de transição TS1 (**b**), para o intermediário i-2 (**c**), para o estado de transição TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).....121

Figura 54: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional de regeneração do catalisador **D**. São apresentados os IBSI para a aproximação do H_2O_2 ao catalisador (**a**), para o estado de transição TS1 (**b**), para o intermediário i-2 (**c**), para o estado de transição TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).....122

Figura 55: Estados de transição TS1 para a regeneração do catalisador **C** (a) e para a regeneração do catalisador **D** (b). Distâncias interatômicas são representadas em angstroms. 123

Figura 56: Esquema energético dos mecanismos de reação propostos para a atividade de **C** como modelo funcional da bromoperoxidase. Energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 125

Figura 57: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **D** como modelo funcional da bromoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 126

Figura 58: Esquema do mecanismo de reação proposto por Eshtiagh-Hosseini para a formação de ácido hipobromoso catalisada por $[VO(O_2)Hheida]$.[30] 127

Figura 59: Esquema do mecanismo de reação proposto por Debnath e colaboradores para a formação de ácido hipobromoso catalisada por $[VO(L^1)Cl]$, no qual H_2L^1 = amino-bis(fenolato).[14] 128

Figura 60: Representação em elipsoides térmicos para os compostos (a) $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2(H_2O)_2$ (**E**) and (b) $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**). Os elipsoides térmicos foram renderizados em 50% de probabilidade. 130

Figura 61: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **E** (**a**) e **F** (**b**) obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 133

Figura 62: Espectros vibracionais Raman para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**), obtidos experimentalmente e através do emprego da DFT. Os dados modelados foram obtidos considerando a temperatura de 298,15 K e um laser de 633 nm, simulando as condições experimentais. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 134

Figura 63: Difratograma de DRX de pó para os compostos **E** (**a**) e F (**b**), calculados a partir do DRX de monocristal (preto), obtidos em amostra recém preparada (vermelho) e obtidos em amostra estocada por três meses (azul). 135

Figura 64: Termogramas (TG, em preto) e termogramas derivados (DTG, em vermelho) para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**). As temperaturas foram variadas entre 25 e 900 ºC em atmosfera de N_2/O_2. 136

Figura 65: Espectros eletrônicos no UV/Vis para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**) obtidos experimentalmente (preto). Também é apresentada a decomposição do espectro experimental curvas gaussianas (azul) e a soma resultante da decomposição (vermelho). 137

Figura 66: Representação dos orbitais de fronteira do composto **E**, selecionados por estarem envolvidos nas transições eletrônicas de absorção eletrônica no UV/Vis calculadas

por TDDFT. SUMO e SOMO denotam os orbitais unicamente não-ocupados de menor energia e os orbitais unicamente ocupados de maior energia, respectivamente. 139

Figura 67: Mapa de diferença de spin para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**). Carbono = cinza, nitrogênio = roxo, oxigênio = vermelho, hidrogênio = branco. 139

Figura 68: Gráfico dos valores de IBSI dos compostos **E** (azul), **F** (vermelho) e dos compostos análogos (cinza) contra o comprimento de ligação axial. O ajuste linear é apresentado como uma linha preta. 141

Figura 69: Isosuperfícies de δg entre o centro de cobre e os ligantes para **(E)** $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2(H_2O)_2$ e **(F)** $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$. 142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **A**, fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT) com o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ. Os desvios quadrados relativos também são apresentados. 64

Tabela 2: Atribuições experimentais, modeladas e obtidas na literatura para o espectro de infravermelho do composto **A** (CHEN et al. 2014). Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 66

Tabela 3: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **B**, fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT). Os desvios quadrados relativos também são apresentados. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 68

Tabela 4: Atribuições experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho do composto **B** (CHEN et al. 2014). Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 70

Tabela 5: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **C**, de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT). Os desvios quadrados relativos também são apresentados. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 72

Tabela 6: Análise elementar do composto **C**, os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de analisador CHN (Perkin-Elmer CHN 2400). 75

Tabela 7: Atribuições na literatura, experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho do composto **C** [103a 101b 84c]. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 76

Tabela 8: Comparação entre as bandas experimentais decompostas e as bandas obtidas por TDDFT para o espectro eletrônico no UV/Vis do composto **C**. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 78

Tabela 9: Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a 30,0 ± 0,5°C utilizando oxidocomplexos de vanádio e utilizando o composto **C** como catalisador .. 86

Tabela 10: Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a 30,0 ± 0,5°C utilizando o composto **C** como catalisador e resultados teóricos de proposições mecanisticas de oxidocomplexos de vanádio com ação catalítica 89

Tabela 11: Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (º) para os completos **E** e **F**. Desvios padrões são apresentados em parênteses. 131

Tabela 12: Parâmetros estruturais selecionados para os compostos análogos aos produtos **E** e **F**. São apresentados os comprimentos de ligação axiais, τ e o número de membros do anel quelato. 132

Tabela 13: Atribuições tentativas selecionadas, experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho dos compostos **E** e **F** . Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. 133

Tabela 14: Análise elementar dos compostos **E** e **F**, os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de analisador CHN (Perkin-Elmer CHN 2400). 135

Tabela 15 Comprimentos de onda, energias, contribuições orbitalares (acima de 15%) e atribuições calculadas usando o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ para **E** e **F**. Os comprimentos de onda das gaussianas decompostas são apresentadas em parênteses. . 138

Tabela 16: Comprimentos de ligação axiais (Å), IBSI selecionados e razão entre os IBSI equatorial e axial para os compostos **E**, **F** e seus análogos. 140

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

DFT	Teoria do funcional de densidade
DRX	Difratometria de raios X
ESP	Superfície de potencial eletrostático
GEDIIS	Inversão direta no subespaço iterativo geometricamente estendida
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia
IBSI	Índice de força intrínseca de ligação
IGM	Modelo do gradiente independente
IR	Espectroscopia de absorção no infravermelho
IRC	Coordenada intrínseca de reação
LMCT	Transferência de carga ligante-metal
LUMO	Orbital molecular não-ocupado de menor energia
MLCT	Transferência de carga metal-ligante
PCM	Modelo do contínuo polarizável
PES	Superfície de energia potencial
PhB	Azul de bromofenol
PhR	Vermelho de fenol
QTAIM	Teoria quântica de átomos em moléculas
SOMO	Orbital molecular unicamente ocupado de maior energia
SUMO	Orbital molecular unicamente não-ocupado de menor energia
TDDFT	Teoria do funcional de densidade dependente do tempo
TS	Estado de transição
UV/Vis	Espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÂO 22

1.1 VANÁDIO: APLICAÇÕES BIOLÓGICAS E SUA UTILIZAÇÃO EM MODELOS FUNCIONAIS DE HALOPEROXIDASES 22

1.2 COBRE: APLICAÇÕES BIOLÓGICAS E SEMI-COORDENAÇÃO 32

1.3 ABORDAGENS COMPUTACIONAIS 35

2 OBJETIVOS 53

2.1 OBJETIVO GERAL 53

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 53

3 MATERIAL E MÉTODOS 54

3.1 COMPOSTOS DE INTERESSE 54

3.1.1 Generalidades 54

3.1.2 Síntese do $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**) 54

3.1.3 Síntese do $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ (**B**) 55

3.1.4 Isolamento e síntese do $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$ (**C**) 55

3.1.5 Síntese de compostos de cobre(II) 56

3.1.6 Espectrometria no UV/Vis 56

3.1.7 Espectrometria no infravermelho e Raman 57

3.1.8 Difratometria de raios X de monocristal 57

3.1.9 Difratometria de raios X de pó 57

3.1.10 Ressonância magnética nuclear 58

3.1.11 Ensaios de halogenação de compostos de interesse 58

3.2 MODELAGEM MOLECULAR 59

3.2.1 Softwares empregados para modelagem molecular 59

3.2.2 Nível de teoria 59

3.2.3 Abordagens teóricas 59

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 62

4.1 SISTEMAS DE VANÁDO 62

4.1.1 Caracterização do Composto **A** 62

4.1.1.1 Caracterização estrutural 62

4.1.1.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho 65

4.1.2 Caracterização do Composto **B** 67

4.1.2.1 Caracterização estrutural 67

4.1.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho 69

4.1.3 Caracterização do Composto **C** 70

4.1.3.1 Caracterização estrutural 70

4.1.3.2 Difratometria de raios X de pó 73

4.1.3.3 Análise elementar 75

4.1.3.4 Espectroscopia vibracional Raman e na região do infravermelho 75

4.1.3.5 Espectroscopia de absorção no UV/Vis 78

4.1.3.6 Ressonância magnética nuclear de ^{51}V 80

4.1.4 Medição experimental dos parâmetros cinéticos do composto **C** como modelo funcional da bromoperoxidase 82

4.1.5 Bromação da 8-hidroxiquinolina 90

4.1.6 Iodação da 8-hidroxiquinolina 91

4.1.7 Modelagem do Mecanismo de Reação das Haloperoxidases 93

4.1.7.1 Aproximação do haleto ao catalisador 93

4.1.7.2 Mecanismo de reação **I**: Ataque ao oxigênio protonado (O4) 97

4.1.7.3 Mecanismo de reação **II** (ataque ao oxigênio adjacente ao protonado) 102

4.1.7.4 Mecanismo de reação **III** (ataque ao oxigênio 5 do peróxido não protonado) 108

4.1.7.5 Revisão do mecanismo de reação de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase 114

4.1.7.6 Revisão do mecanismo de reação de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase 115

4.1.7.7 Mecanismo de regeneração do catalisador 117

4.1.7.8 Revisão do mecanismo de reação de **C** como modelo funcional da bromoperoxidase 124

4.1.7.9 Revisão do mecanismo de reação de **D** como modelo funcional da bromoperoxidase 125

4.1.7.10 Mecanismos propostos pela literatura para outros modelos funcionais de haloperoxidases 127

4.2 SISTEMAS DE COBRE 129

4.2.1 Caracterização dos compostos **E** e **F** 130

4.2.1.1 Caracterização estrutural 130

4.2.1.2 Espectroscopia vibracional Raman e na região do infravermelho 132

4.2.1.3 Difratometria de raios X de pó 134

4.2.1.4 Análise elementar 135

4.2.1.5 Termogravimetria 135

4.2.1.6 Espectroscopia de absorção no UV/Vis 136

4.2.2 Análise através do modelo do gradiente independente (IGM) 140

5 CONCLUSÕES 144

REFERÊNCIAS 146

ANEXOS 156

ANEXO 1: dados de interações intermoleculares para **A** 156

ANEXO 2: dados de interações intermoleculares para **B** 157

ANEXO 3: dados cristalográficos para o composto **C** 158

ANEXO 4: dados cinéticos dos ensaios empregando **C** como modelo funcional da bromoperoxidase 167

ANEXO 5: dados cristalográficos para o composto **E** 170

ANEXO 6: dados cristalográficos para o composto **F** 181

ANEXO 7: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de otimização de geometria através da dft 191

ANEXO 8: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de espectros vibracionais através da dft 192

ANEXO 9: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de otimização de estrutura de estados de transição através da dft 193

ANEXO 10: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de integração de coordenada intrínseca de reação através da dft 194

1 INTRODUÇÂO

1.1 VANÁDIO: APLICAÇÕES BIOLÓGICAS E SUA UTILIZAÇÃO EM MODELOS FUNCIONAIS DE HALOPEROXIDASES

O vanádio é um metal de transição do grupo 5 da classificação periódica dos elementos químicos, cujo número atômico é 23, tendo sido o vigésimo segundo elemento descoberto na crosta terrestre.[1] Apesar de ser relativamente abundante como constituinte de minerais, o vanádio não é encontrado na forma metálica na natureza, sendo mais comumente encontrado na constituição de organismos vivos. O vanádio pode assumir diversos estados de oxidação; entretanto, seu estado de oxidação mais comum em condições biológicas extracelulares é +V, formando metavanadatos ($[V^{V}O_3]^{-}$) e ortovanadatos ($H_2V^{V}O_4^{-}$). Em meio intracelular, o vanádio é comumente detectado no estado de oxidação +IV, na forma de oxidovanádios catiônicos ($[V^{IV}O]^{2+}$).[1-3]

Vários compostos de vanádio se mostram interessantes do ponto de vista biológico por apresentarem diversas aplicações medicinais, tais como agentes insulinomiméticos, antibacterianos, antivirais e anticancerígenos.[4] Em especial, destacam-se as pesquisas que apontam os compostos de vanádio como potenciais medicamentos para o tratamento de diabetes e câncer, apesar de seus mecanismos de atuação sobre essas doenças não serem completamente entendidos. Até o momento, tais efeitos benéficos são atribuídos às semelhanças estruturais entre vanadatos e fosfatos, principalmente pela hipótese de que os compostos de vanádio possam inibir a atividade catalítica de fosfatases e consequentemente restringir o processo de mitose de células cancerígenas. Assim, além de interagirem com as mesmas enzimas que os fosfatos, os compostos de vanádio se coordenam mais fortemente aos sítios ativos, levando ao bloqueio das atividades enzimáticas.[4, 5] Além dessa hipótese, existe a sugestão da atuação de complexos de vanádio sobre diversas cascatas de sinalização que induzem a apoptose de células afetadas pelo câncer.[6]

O vanádio, além de poder apresentar atividade medicinal, é investigado por suas funções biológicas e bioquímicas em diversos organismos.[7] Em bactérias do gênero *Thioalkalivibrio,* ele participa como cofator em nitrato-redutases,[8] surge na

forma de vanabinas em ascídias, e em algumas algas se apresenta na constituição de enzimas envolvidas no processo de formação de compostos halogenados que atuam como hormônios e repelentes usados nos processos de defesa biológica.[9] Portanto, o vanádio é essencial para a vida de muitos organismos.

Há um amplo estudo da importância do vanádio para o metabolismo de algas, principalmente por participar da produção de compostos halogenados, sobretudo na halogenação oxidativa de diversas substâncias através da catálise promovida por haloperoxidases dependentes de vanádio.[10-13] A potencialidade de emprego destes catalisadores em sínteses menos danosas ao ambiente vem atraindo a atenção de diversos trabalhos que buscam não só elucidar a atuação enzimática como propor novos compostos de coordenação que tenham atividade catalítica aprimorada. [11, 14]

Durante os anos da década de 1970, desenvolveu-se o interesse na caracterização dos compostos halogenados, tais como os derivados halogenados do floroglucinol produzidos por algas marrons. Rapidamente se propôs que peroxidases estariam envolvidas na halogenação desses compostos fenólicos, porém, fracassou-se na verificação dessa hipótese devido à enorme dificuldade no isolamento de peroxidases sem que houvesse perda de atividade catalítica.[15] Apenas em 1984 foi possível isolar e estudar de forma sistemática uma das peroxidases presentes nas algas marrons, ela foi a primeira haloperoxidase dependente de vanádio conhecida e é proveniente da alga *A. nodosum* (Focaceae, Fucales, Phaeophyta).[16]

As haloperoxidases são enzimas que atuam como catalisadoras na oxidação de haletos na presença de peróxido de hidrogênio. De forma simplificada, a reação se dá pela conversão do haleto (X^-, onde X = Cl^-, Br^- ou I^-) em seu respectivo ácido hipohalogenoso (HOX), como apresentado em (1). [15]

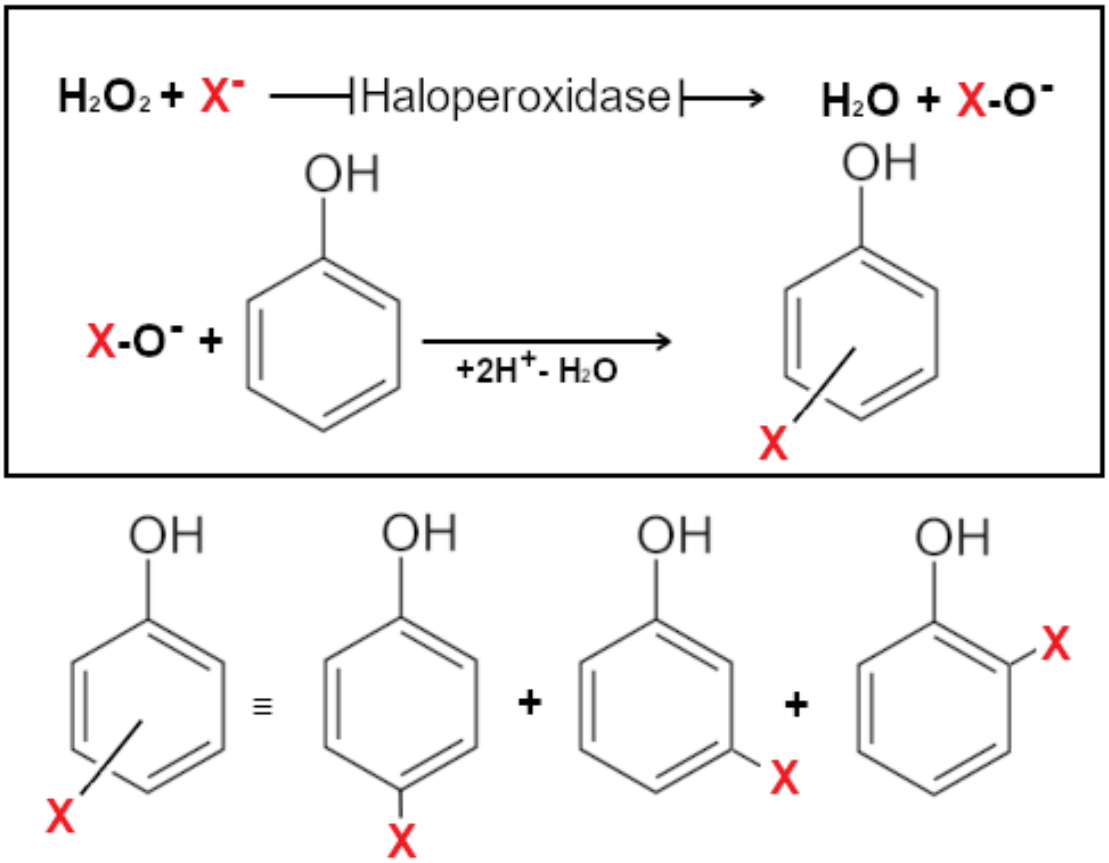
$$H_2O_{2(aq)} + X^-{}_{(aq)} + H_3O^+{}_{(aq)} \rightarrow 2H_2O_{(l)} + HOX \qquad 1)$$

É importante salientar que a nomenclatura usual das haloperoxidases dependentes de vanádio se dá pelo halogênio mais eletronegativo que elas podem oxidar, portanto estruturas capazes de oxidar cloretos, por exemplo, são chamadas de cloroperoxidases. Além disso, os oxiácidos de halogênios formados a partir da ação de haloperoxidases são espécies reativas que podem promover a halogenação

de diversos compostos orgânicos, formando desde simples halohidrocarbonetos até complexas estruturas quirais como as de alguns antibióticos.[17]

Na Figura 1 um esquema com a representação generalizada do processo de halogenação de um composto aromático mediado por haloperoxidases é apresentado. É digno de nota o fato de que halogenações semelhantes podem ser realizadas em diferentes compostos com estruturas aromáticas em diversas configurações, como indicado por Höfler e colaboradores.[18]

Figura 1: Representação esquemática da halogenação de um substrato aromático através da mediação de haloperoxidases.[18]

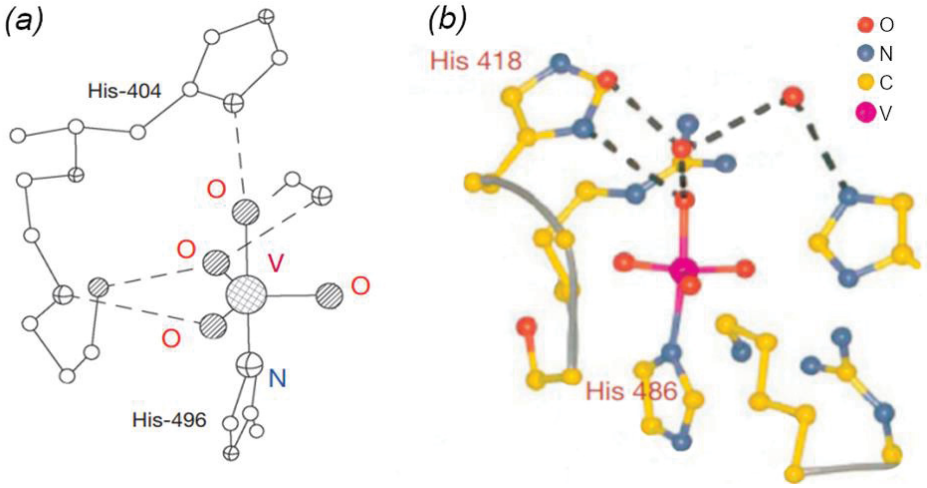


De forma simplificada, reações de halogenação de substratos orgânicos, como as apresentadas na Figura 1, são etapas importantes para a química sintética industrial e para síntese de diversos medicamentos explorados comercialmente, tais como os antibióticos clorotetraciclina, cloranfenicol e vancomicina. Na síntese da vancomicina, é de suma importância a adição de dois átomos de cloro para se obter a conformação clinicamente ativa deste medicamento.[19] Analogamente, é possível citar uma miríade de compostos, tais como os neomangicóis A e B, que apenas

apresentam atividade biológica quando halogenados.[20] Desta forma, a descoberta e o estudo das atividades de haloperoxidases dependentes de vanádio ganha ainda maior importância devido à busca crescente por alternativas ecologicamente amigáveis para a produção de compostos halogenados em comparação com as rotas sintéticas tradicionalmente empregadas em condições mais agressivas.[21]

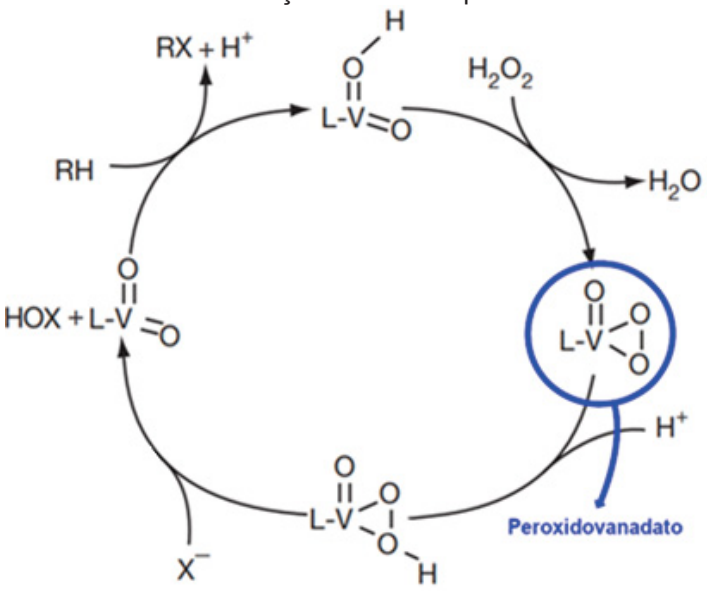
As haloperoxidases dependentes de vanádio apresentam sítios ativos contendo complexos de vanádio(IV) e (V) em geometrias próximas à de uma bipirâmide trigonal, como pode ser visto na Figura 2, onde são mostradas uma cloroperoxidase dependente de vanádio (VCPO) e uma bromoperoxidase dependente de vanádio (VBPO).[7]

Figura 2: (a) Estrutura do sítio ativo contendo vanádio da VCPO extraída de *C. Inaequalis*. (b) Estrutura para o sítio ativo contendo vanádio para a VBPO isolada de *A. nodosum*, onde V = rosa, O = Laranja, N = azul e C = amarelo. Em tracejado são apresentadas as ligações de hidrogênio da estrutura.[7]



Como pode ser visto na Figura 2, é perceptível que os sítios ativos das haloperoxidases apresentadas são estruturalmente semelhantes, onde dois fragmentos de histidina dão suporte ao vanadato ($V^{V}O_4^{3-}$) ativo na formação dos ácidos hipohalogenosos. Muitos estudos envolvendo essas estruturas indicam que, possivelmente, o mecanismo de catálise para a síntese de ácidos hipohalogenosos envolve a formação de um intermediário do tipo peroxidovanadato, com atuação semelhante à indicada no esquema apresentado na Figura 3.[10, 14, 22]

Figura 3: Representação esquemática do envolvimento do intermediário do tipo peroxidovanadato na formação de halogênios no estado de oxidação +1 em haloperoxidases.[7]



A representação esquemática apresentada na Figura 3 indica um ciclo catalítico onde o composto de vanádio auxilia a formação do ácido hipohalogenoso, que posteriormente é o responsável pela halogenação de substratos orgânicos. Mesmo para as haloperoxidases dependentes de vanádio naturais, para as quais existe maior número de pesquisas, ainda pouco se sabe sobre os intermediários catalíticos e sobre o mecanismo geral da reação de halogenação, fazendo com que o tema se mantenha em debate.[23]

A partir das estruturas elucidadas para haloperoxidases e de estudos de catálise, desenvolveram-se diversos complexos inorgânicos mais simples estruturalmente que possibilitaram o estudo detalhado de reações análogas às bioquímicas. Os complexos citados se dividem, principalmente, em modelos funcionais e modelos estruturais das haloperoxidases dependentes de vanádio [24].

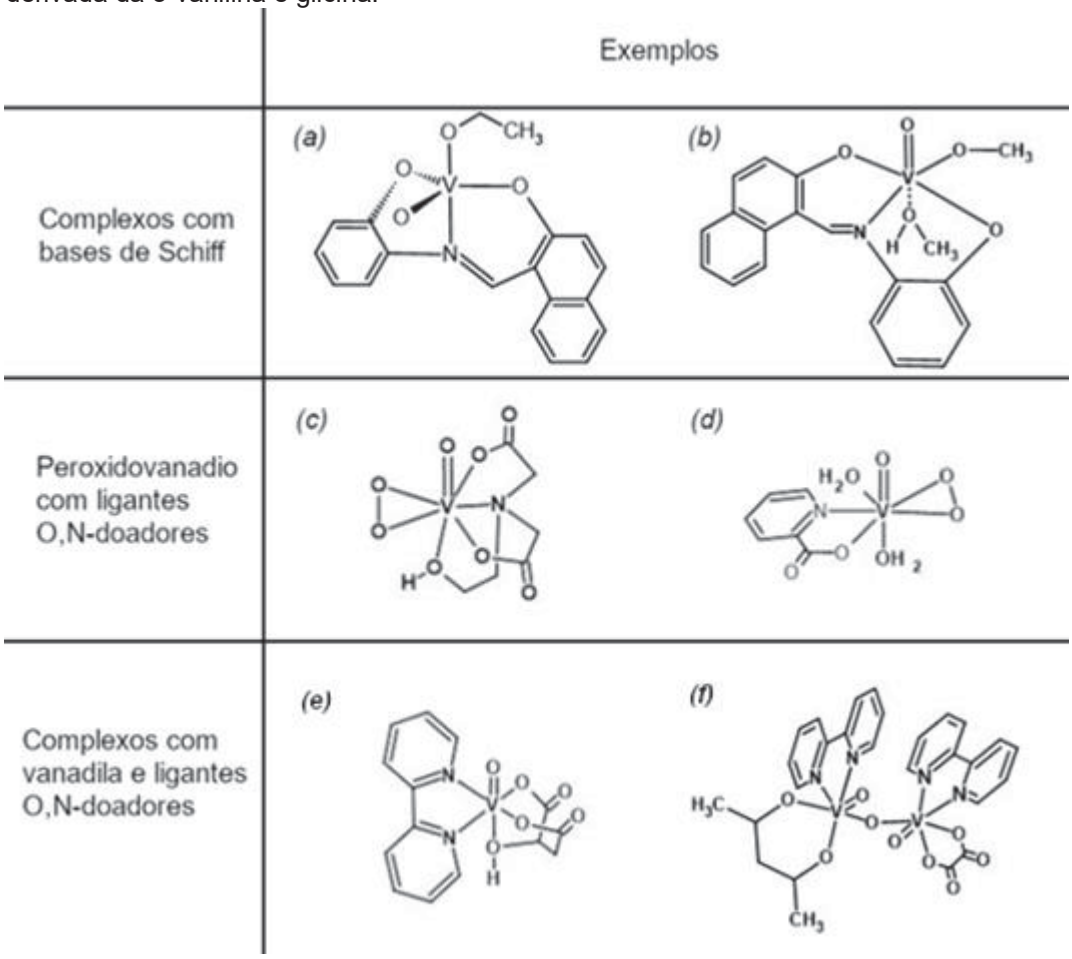
Modelos estruturais são aqueles sistemas simplificados que tentam reproduzir características estruturais da enzima de interesse, isto é, apresentam átomos, conectividade e geometrias semelhantes às observadas para o composto mimetizado. Os modelos funcionais por sua vez, são compostos que podem ou não ter estruturas semelhantes às enzimas naturais, mas que agem sobre as mesmas reações que elas, isto é, catalisam os mesmos processos e mimetizam a função enzimática.[24] É interessante salientar que, apesar da semelhança estrutural, não é um requisito para um modelo estrutural que ele seja cataliticamente ativo frente às reações características da enzima mimetizada. Neste sentido, os modelos funcionais

tendem a ser alvos de mais estudos, pois têm atividade catalítica e podem se tornar opções viáveis para aplicações sintéticas.[24]

Dentre os diversos modelos funcionais existentes para o estudo de reações como as catalisadas pelas haloperoxidases dependentes de vanádio, se destacam algumas classes, entre elas os compostos de vanádio(V) com ligantes do tipo bases de Schiff, complexos de peroxovanádio(V) com ligantes N,O-doadores, sendo um dos mais eficientes o [VO(O_2)Hheida] (Hheida = N-(2-hidroxietil)iminodiacetato) e uma série de outros compostos de vanádio(IV) com diversos tipos de ligantes.[14, 17, 25, 26] Alguns exemplos de modelos funcionais são esquematizados na

Figura 4. Foram apresentados compostos com ligantes “L”, que são uma base de Schiff derivada da o-vanilina e glicina, pic = picolinato, bipy = bipiridina, mal = malato, acac – acetilacetonato e ox = oxalato.

Figura 4: Representação esquemática de alguns modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio, onde (a) [VO(OEt)(L)], (b) [VO(MeOH)(OMe)(L)], (c) [VO(O2)(Hheida)]- (d) [VO(O2)(pic)(H2O)], (e) [VO(bipy)(mal)], (f) [VO(acac)(bipy)(μ-O)VO(bipy)(ox)]. “L” denota a base de Schiff derivada da o-vanilina e glicina.[27-29]



Os compostos (a) e (b) apresentados na

Figura 4 são exemplos de complexos com bases de Schiff ativos em catálises análogas as realizadas pelas haloperoxidases dependentes de vanádio. Os complexos (c) e (d) são modelos funcionais que já apresentam um anel peróxido em sua estrutura, assim não necessitam formar o intermediário peroxovanadato, o que resulta em um significativo aprimoramento na atividade catalítica. Por isso tais compostos apresentam as maiores atividades catalíticas dentre os modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio.[27] É importante também apontar que, dentre os demais compostos da

Figura 4, (e) e (f) merecem destaque porque foram sintetizados dentro do nosso grupo de pesquisa e já demonstraram eficiência catalítica nestes processos.

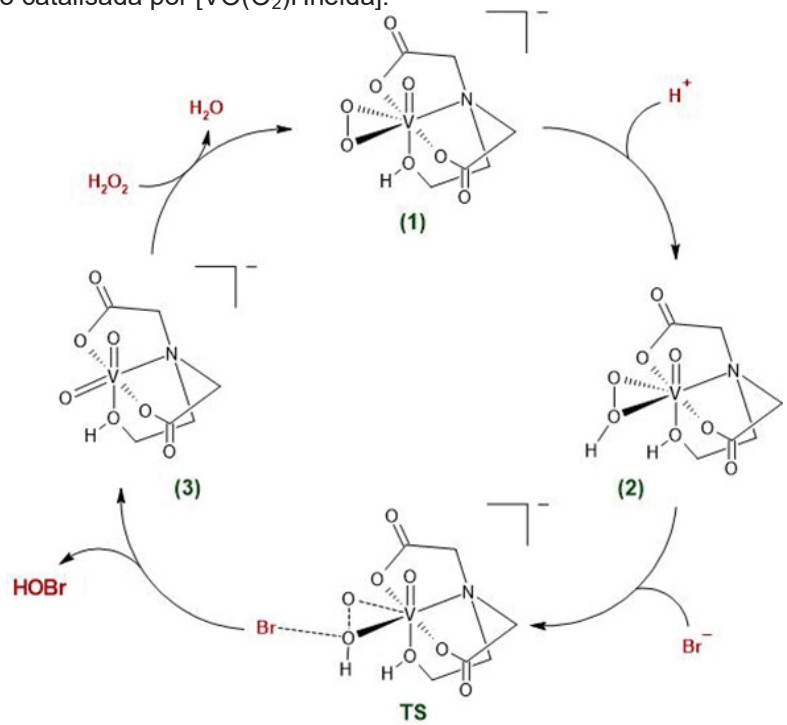
Dentre os compostos sintetizados pelo grupo, pouco ainda se sabe sobre o seu mecanismo de ação catalítica; portanto, há grande interesse em aprofundar-se o conhecimento neste quesito visando aprimorar a reação de halogenação através da otimização das condições experimentais e inferir sobre a relação estrutura/atividade catalítica.

Conhecer o mecanismo pelo qual uma reação acontece é de fundamental importância para a proposição de modificações nas condições experimentais que possam ajudar a promover os efeitos cinéticos e termodinâmicos de interesse. Alguns trabalhos utilizaram métodos teóricos para a modelagem molecular dos mecanismos de reação de modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio. Dentre os compostos mais estudados está o $[VO(O_2)Hheida]^{-}$, já apresentado na

Figura 4*(c)*. Este composto foi modelado através de métodos que empregam a Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês “Density Functional Theory”) por diversos autores, que empregaram uma abordagem que consiste na proposição de um mecanismo de reação a partir da investigação dos estados de transição (TS, do inglês “transition state”) e consequentes caminhos reacionais.[30] Na Figura 5 pode ser visto um esquema com o ciclo catalítico proposto, e, como já citado, a reação com o peroxovanadato é parte essencial do ciclo catalítico. Além da proposição de

um mecanismo de reação, as abordagens que modelam estados de transição permitem a investigação teórica da magnitude das barreiras energéticas para cada etapa das reações que compõem o ciclo catalítico. Eshtiagh-Hosseini (2010) e colaboradores, além de proporem o mecanismo de catálise comentado anteriormente, também calcularam o perfil energético para a formação dos estados de transição envolvidos no caminho reacional conjecturado.

Figura 5: Esquema do mecanismo de reação proposto por Eshtiagh-Hosseini para a formação de ácido hipobromoso catalisada por [VO(O_2)Hheida].[30]



A exploração de mecanismos de reação através de estados de transição permite que se entendam quais etapas da reação podem ser melhoradas para que o ciclo catalítico seja mais eficiente, isto é, procuram-se modificações estruturais e de condições reacionais que possibilitem a formação dos produtos de interesse com as menores barreiras energéticas e consequentemente com as condições mais brandas possíveis. Para o composto [VO(O_2)Hheida]$^{-}$ como modelo funcional da bromoperoxidase, Eshtiagh-Hosseini e colaboradores (2010), incluindo os efeitos da presença de solvente através do modelo do contínuo polarizável (PCM, do inglês “Polarizable Continuum Model”), obtiveram os valores das barreiras energéticas entre 3 e 10 kcal mol^{-1} para a formação dos estados de transição presentes no ciclo catalítico. As barreiras calculadas condizem com os ótimos resultados experimentais

de catálise para esse complexo, que se colocam como os mais efetivos para modelos funcionais de bromoperoxidases.[30]

Além do $[VO(O_2)Hheida]^-$, também existem estudos visando elucidar o mecanismo de catálise de outros complexos de vanádio que atuam em reações de oxidação. Debnath e colaboradores, por exemplo, realizaram um estudo bastante completo com dois compostos de oxidovanádio(V), de fórmulas moleculares [VO(L1)Cl] e $[(L1)VO(\mu_2\text{-}O)VO(L1)]$ onde "L1" é um ligante amino-bis(fenolato), envolvendo o emprego da DFT na busca por estados de transição para a proposição de seus mecanismos de catálise [14]. Estes complexos, assim como os sintetizados em nosso grupo de pesquisa,

Figura 4(e) e (f), não contém o peroxidovanádio em suas estruturas iniciais, mas podem formar este intermediário durante o ciclo catalítico.

Dentre as diversas metodologias existentes para o estudo de mecanismos de reação envolvendo complexos como os apresentados, nota-se a grande utilização de abordagens teóricas para a determinação de estados de transição e para a proposição de mecanismos de reação. Como vantagens inerentes à abordagem do problema por um viés teórico busca-se um custo menor do que a investigação experimental por não depender da detecção, isolamento e caracterização dos intermediários, que geralmente são compostos instáveis quando retirados do meio reacional. Os fatores que tornam interessante o emprego da DFT nestes estudos, certamente são o seu modesto custo computacional, quando comparado aos muitos métodos pós-Hartree-Fock, acrescido de uma acurácia surpreendente na predição das barreiras de energia, apresentando erros inferiores a 1,5 kcal mol^{-1}.[31]

O presente trabalho propõe-se investigar o mecanismo e a cinética de reações envolvendo modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio. A elucidação detalhada do mecanismo reacional dos modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio é fundamental para a proposição de estruturas com atividade catalítica aprimorada visando a produção de compostos de interesse medicinal, com alto rendimento e em condições reacionais mais brandas.[11, 14] Com os resultados aqui obtidos, espera-se trazer novas informações, tanto do ponto de vista teórico quanto experimental, a respeito deste processo catalítico, de

forma a direcionar as sínteses químicas para a obtenção de modelos funcionais mais eficientes.

1.2 COBRE: APLICAÇÕES BIOLÓGICAS E SEMI-COORDENAÇÃO

O cobre é um metal de transição do grupo 11 da classificação periódica dos elementos químicos, cujo número atômico é 29. É encontrado em organismos vivos nos estados de oxidação +I e +II, pois este par redox é a mola propulsora de muitas reações de oxirredução fundamentais ao metabolismo celular[32]. Portanto, o cobre é considerado um micronutriente essencial para a vida, já que atua como cofator de diversas metaloenzimas[33, 34]. Sua ação se destaca nas enzimas superóxido dismutases, responsáveis pela proteção celular contra radicais livres, e é fundamental para a citocromo c oxidase, que atua na cadeia de transporte eletrônico mitocondrial[33]. Além dessas funções, o cobre participa de tirosinases e de mono-oxigenases, nas quais atua em processos de pigmentação e processamento de hormônios peptídicos e neuropeptídicos, respectivamente[33].

Além da atividade biológica, o cobre e seus complexos são investigados por apresentarem acentuada atividade antibacteriana. Nanopartículas de cobre se mostraram efetivas contra a *Escherichia coli* (MTCC no.739) e contra o *Proteus vulgaris* (MTCC no. 426)[35] enquanto complexos de cobre(II) com ligantes mistos apresentaram atividade contra diversos patógenos Gram-negativos e Gram-positivos[36]. Há também pesquisas envolvendo a aplicação de complexos de cobre como potenciais agentes anticâncer[37-39], antifúngicos[40], antioxidantes[41] e antiparasitários[42]. Uma abordagem para o desenvolvimento de compostos medicinais envolvendo cobre(II) é pela coordenação de moléculas biologicamente ativas ao metal de transição, produzindo assim diversos complexos com atividade aprimorada. Devido ao fato de que o pré-ligante 2-metil-5-nitroimidazol ocorre na estrutura de diversas moléculas que exibem atividade antimicrobiana, esta espécie é uma candidata importante a ser utilizada na busca por compostos de coordenação relacionados ao desenvolvimento de fármacos no combate a microorganismos patogênicos.[43] Portanto, há interesse em combinar a atividade antimicrobiana do ligante e do cobre(II). Para muitas dessas aplicações, o entendimento do ambiente de coordenação do cobre — já que esse pode formar complexos planares[44], tetraédricos[42], octaédricos[45] e até mesmo octaedros com semi-coordenação[46] — é necessário. Desta forma, há a necessidade de se entender as características das interações químicas entre o metal central e seus ligantes, buscando-se inclusive compreender os fenômenos que envolvem o transporte de ligantes ativos

biologicamente e mudanças estruturais impactantes na reatividade dos complexos de cobre(II).

A investigação do ambiente de coordenação de metais de transição, como o cobre, pode ser abordada através de diferentes técnicas. Por um lado, parâmetros estruturais podem ser utilizados para avaliar a geometria dos complexos. Por outro, cálculos teóricos, incluindo a utilização de ferramentas como a DFT, podem fornecer informações detalhadas sobre as propriedades eletrônicas e moleculares dos compostos estudados. No caso específico de complexos de cobre(II) com ligantes N,O-doadores, que apresentam distribuição eletrônica d^9, espera-se que a geometria seja octaédrica distorcida[47]. Para quantificar essa distorção, um parâmetro estrutural comumente utilizado é a tetragonalidade (*τ*) (2). *τ* mede a razão entre o comprimento médio de ligação equatorial, $\frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} d_{ij}$, e o comprimento médio de ligação ao longo do eixo tetragonal, $\frac{1}{m}\sum_{k=1}^{m} d_{ik}$, considerando d_{ij} como a distância do centro metálico *i* à cada átomo ligante equatorial *j* e d_{ik} como a distância do centro metálico a cada átomo ligante axial *k*.

$$\tau = \frac{\frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} d_{ij}}{\frac{1}{m}\sum_{k=1}^{m} d_{ik}} \qquad (2)$$

Valores de *τ* > 1,0 indicam achatamento e *τ* < 1,0 indicam alongamento do octaedro distorcido (efeito Jahn-Teller)[48]. Esse tipo de parâmetro permite a rápida comparação entre o grau de distorção entre diferentes compostos octaédricos, porém não permite observações acerca das características eletrônicas das ligações químicas.

Ao avaliar as características eletrônicas, é possível notar que os complexos contendo cobre(II) geralmente apresentam coordenações mais fracas ao longo do eixo tetragonal, em comparação com o plano equatorial[48]. No entanto, é importante ressaltar que as ligações axiais podem variar significativamente em termos de força de ligação, podendo se estender desde estruturas onde essas ligações são quase tão fortes quanto as esperadas no plano equatorial, até estruturas onde o ligante na posição axial está fracamente ligado ao metal central, com ligações chamadas de semi-coordenações. Essas interações apresentam baixo caráter covalente; portanto,

podem ser muito elusivas quanto à investigação por ferramentas teóricas.[47, 49, 50] Nesse sentido destacam-se ferramentas que podem avaliar a topologia da densidade eletrônica ao longo da semi-coordenação, como o modelo do gradiente independente (IGM, do inglês *"independent gradient model"*) e seus descritores, como o δ_g, que quantifica o compartilhamento eletrônico entre dois fragmentos moleculares, e o índice de força intrínseca de ligação (IBSI, do inglês *"intrinsic bond strenght index"*), que quantifica a força de ligação entre os fragmentos estudados.[51]

O emprego de ferramentas teóricas para a descrição de características eletrônicas de metais de transição permite a exploração de propriedades com alto impacto em meios biológicos, como a força das ligações ou a labilidade dos cátions estudados. Apesar de existirem abordagens teóricas relatadas desde os anos 1970 para o estudo de coordenações e semi-coordenações, como o emprego de integrais de sobreposição de orbitais[47], ainda existem poucos estudos que empreguem ferramentas capazes de descrever com precisão interações com baixo caráter covalente. Parte da escassez desse tipo de estudo se deve ao fato de modelos como o IGM terem sido desenvolvidos há pouco tempo, sobretudo na última década.[51] Dessa forma este trabalho se destaca por revisitar as semi-coordenações em complexos de cobre, conhecidas desde o século passado, através de um modelo novo, que caracteriza com precisão detalhes da estrutura e da topologia eletrônica destes compostos.

1.3 ABORDAGENS COMPUTACIONAIS

Para a maioria dos sistemas estudados pela química, é comumente aceito que basta resolver a estrutura eletrônica - ou seja, encontrar a energia do estado fundamental do sistema eletrônico em posições nucleares específicas, utilizando a aproximação de Born-Oppenheimer - para se obter uma ampla gama de informações sobre o sistema em questão[52]. No entanto, a resolução da estrutura eletrônica, mesmo em sistemas moleculares, envolve a resolução da equação de Schrödinger para muitos corpos independente do tempo (3), o que torna a modelagem computacionalmente dispendiosa, mesmo quando se utilizam métodos numéricos.[52]. Ao tentar formular a função de onda de um sistema composto por N elétrons, obtém-se uma equação com 3N variáveis, pois a posição (r) de cada elétron deve ser definida. Mesmo um composto relativamente pequeno, como o benzeno, que possui 42 elétrons, requer uma função de onda com 126 variáveis para descrevê-lo adequadamente. Neste sentido, o estudo de sistemas com muitos elétrons, como os que envolvem metais de transição, torna-se impraticável sem a utilização de aproximações que permitam simplificar o problema eletrônico[53].

$$\hat{H}\psi(r) = \left[\sum_{j=1}^{N}\left(-\frac{\nabla^2}{2} + V(r_i)\right) + \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N} V(r_i, r_j)\right]\Psi(r) = E\psi(r) \qquad 3)$$

Onde, $\Psi(r) = \Psi(r_1, r_2, r_3, \ldots, r_n)$

Em 1964 Pierre Hohenberg e Walter Kohn publicaram um trabalho que pode ser considerado um marco para a resolução do problema eletrônico.[54] Neste trabalho, os autores apresentam uma abordagem que utiliza a densidade eletrônica de um sistema, $n(r)$, para simplificar significativamente a equação Schrödinger para muitos corpos, reduzindo-a a uma equação da densidade eletrônica com apenas três variáveis espaciais. Porém, apesar da sinalização de uma simplificação extrema do problema eletrônico, o artigo não indica formas de calcular a energia a partir da densidade eletrônica, nem mesmo apresenta uma solução que permita obter $n(r)$ sem definir uma função de onda molecular com 3N variáveis.

A partir do teorema de Hohenberg e Kohn, foi possível dar outro passo no sentido de resolver o problema eletrônico; esse passo foi dado por Walter Kohn e Lu

Jeu Sham ao desenvolverem as equações de Kohn-Sham (KS)(4). Através desta proposição, é possível notar que há uma reformulação substancial na contribuição da energia potencial do sistema eletrônico, que diferentemente da equação de Schrödinger, agora depende de uma relação funcional entre $n(r)$ e o potencial de Kohn-Sham, denotado como $v_{KS}[n](r)$.[55]

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2} + v_{KS}[n](r)\right]\varphi_i(r) = \varepsilon_i\varphi_i(r) \quad na\ qual\ i = 1, 2, \dots, n \qquad 4)$$

Do ponto de vista conceitual, a abordagem KS permite que o problema de elétrons interagentes se movimentando em um potencial externo seja transformado em um problema de elétrons não interagentes se movendo em um potencial efetivo. Em (4) $\varphi_i(r)$ é um orbital de KS submetido ao potencial efetivo $v_{KS}[n](r)$, enquanto a energia desse orbital é dada por ε_i. O conjunto de orbitais de KS deve reproduzir a densidade eletrônica do sistema interagente, como apresentado em (5).[52]

$$n(r) = \sum_i^N |\varphi_i(r)|^2 \qquad 5)$$

Assim, é possível construir um conjunto de orbitais de KS que minimizem a energia do sistema, para assim, encontrar tanto a densidade eletrônica do estado fundamental quanto a sua energia. Apesar de parecer uma resolução intuitiva, há um problema já mencionado, na relação entre o potencial de KS e a densidade eletrônica, já que não se conhece a forma exata de $v_{KS}[n](r)$. Primeiramente, pode-se dividir esse termo em três contribuições, de acordo com (6).[52, 56, 57]

$$v_{KS}[n](r) = v_{ext}(r) + v_{Hartree}[n](r) + v_{xc}[n](r) \qquad 6)$$

$$\mathrm{v_{ext}(r)} = \sum_\alpha \mathrm{v_\alpha(r - R_\alpha)}\,;\ \ \text{onde}\ \mathrm{v_\alpha(r)} = -\frac{\mathrm{Z_\alpha}}{\mathrm{r}} \qquad 7)$$

$$v_{Hartree}[n](r) = \int d^3r' \frac{n(r')}{|r - r'|} \quad 8)$$

$$v_{xc}[n](r) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta n(r)} \quad 9)$$

O potencial externo, $v_{ext}(r)$, é a soma dos potenciais de Coulomb nucleares centrados nas posições atômicas, portanto é conhecido e geralmente tem a forma dada em (7). O potencial de Hartree, $v_{Hartree}[n](r)$, é aproximado pela energia de auto-interação eletrostática clássica para a densidade de carga (8). Já o potencial de correlação e troca, $\mathrm{v_{xc}[n](r)}$, é definido pela derivada da energia de correlação e troca; portanto, não é trivialmente solucionável, de forma que aproximações para E_{xc} se tornaram populares ao longo do tempo,[52, 57] chamadas popularmente de funcionais de densidade eletrônica (DF, do inglês *"density functional"*).

Os DF são comumente divididos em seis grandes grupos: funcionais de aproximação da densidade local (LDA, do inglês *"local density approximation"*), funcionais de aproximação do gradiente generalizado (GGA, do inglês *"generalized gradiente approximation"*), meta-GGA, funcionais de densidade híbridos, funcionais de densidade duplamente híbridos e funcionais de densidade separados por alcance.[58]

O LDA emprega a aproximação, talvez um tanto crua, de que a E_{xc} se comporta como a energia de correlação e troca de um gás eletrônico uniforme de densidade $n(r)$ (10). Além disso, há a possibilidade de considerar que elétrons em diferentes spins populam diferentes orbitais espaciais, dando origem os funcionais de densidade eletrônica com aproximação de densidade de spin local (LSDA, do inglês *"local spin density approximation"*). O LSDA apresenta os mesmos problemas conceituais do LDA, porém descreve um pouco melhor sistemas de camada aberta, por considerar densidades eletrônicas separadas para elétrons α e β.[52, 57] Como pode ser esperado, esse tipo de DF falha em descrever sistemas onde a $n(r)$ não é homogênea, sendo necessárias novas aproximações para descrever sistemas eletrônicos mais complexos.

$$E_{xc}^{LDA}[n] = \int d^3 r n(r) \varepsilon_{xc}(n(r)) \quad 10)$$

$$E_{xc}^{LSDA}[n^{\alpha}, n^{\beta}] = \int d^3 r n(r) \varepsilon_{xc}(n^{\alpha}(r), n^{\beta}(r)) \quad 11)$$

Para tentar resolver alguns dos problemas emergentes das aproximações de densidade local, foram desenvolvidos funcionais para adicionar variações de densidade eletrônica ao termo de correlação e troca. Assim foram desenvolvidos os GGA, que adicionam gradientes da densidade eletrônica α e β ao DF, tornando tais funcionais mais eficientes em descrever sistemas onde há maior heterogeneidade na densidade eletrônica, já que a magnitude da variação da densidade eletrônica também é levada em conta (12).[52, 54]

$$E_{xc}^{GGA}[n^{\alpha}, n^{\beta}] = \int d^3 r \varepsilon_{xc}^{GGA}(n^{\alpha}(r), n^{\beta}(r), \nabla n^{\alpha}(r), \nabla n^{\beta}(r)) \quad 12)$$

A partir da adição do gradiente de densidade eletrônica nos GGA, surge como próximo passo natural a inclusão do Laplaciano da densidade eletrônica na próxima geração de DF, além de outros parâmetros que melhorem a descrição da variação e da topologia da densidade eletrônica dos sistemas de interesse. Assim surgem os meta-GGA, isto é, funcionais que incluem parâmetros como $\nabla^2 n(r)$ e a energia cinética dos orbitais em seu formalismo matemático (13)[52, 57, 59].

$$E_{xc}^{MGGA}[n^{\alpha}, n^{\beta}] = \int d^3 r \varepsilon_{xc}^{MGGA}(n^{\alpha}(r), n^{\beta}(r), \nabla n^{\alpha}(r), \nabla n^{\beta}(r), \nabla^2 n^{\alpha}(r), \nabla^2 n^{\beta}(r), \tau^{\alpha}, \tau^{\beta}) \quad 13)$$

Apesar dos bons resultados obtidos pelos meta-GGA,[60] em 1993, Becke propôs a mistura de funcionais do tipo GGA com o termo de troca exato de Hartree-Fock, dando origem aos funcionais de densidade híbridos (14).[61] A partir de então, muitos funcionais dessa classe foram propostos, empregando diferentes abordagens para escolher o nível de contribuição da troca exata (α) para a energia de correção e troca. É necessário lembrar que existem diversas formulações para funcionais híbridos e a exposta aqui é apenas uma concepção geral desta classe de DF.[61, 62]

$$E_{xc}^{Hib} = \alpha\left(E_X - E_X^{GGA}\right) + E_{XC}^{GGA} \qquad 14)$$

Com o passar do tempo, muitos funcionais híbridos foram desenvolvidos com o intuito de serem úteis em diversas áreas da química, portanto, não há consenso ao redor de um funcional ideal. Além disso, conforme a complexidade dos sistemas químicos e de suas aplicações aumentam, cresce também a gama de funcionais especializados que são desenvolvidos para a descrição desses sistemas.[52, 57, 58, 60]

Além dos funcionais híbridos, existem os funcionais duplamente híbridos, que são aqueles que também substituem parte da energia de correlação por valores calculados por métodos *ab initio*.[63] Esse tipo de funcional é interessante por conseguir adicionar efeitos de correlação não-local, mas pode ser custoso computacionalmente. Portanto, costumam ser menos populares do que funcionais híbridos. Há também funcionais separados por alcance, a classe de funcionais que divide a forma de cálculo da energia de correlação e troca em função da distância, isto é, separando em contribuições de curto-alcance e de longo-alcance.[64] Funcionais separados por alcance também costumam ser computacionalmente intensivos, ao passo que apresentam resultados satisfatórios para diversas aplicações. Portanto, vêm ganhando popularidade nos últimos anos, principalmente no que se refere a sistemas onde há fragmentos fracamente ligados e onde as interações de longo alcance devem ser bem definidas.

O DF mais popular para aplicações químicas, é o B3LYP, funcional híbrido que conta com três parâmetros ajustados que regulam a contribuição de seus termos de correlação e troca (15).[61]

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LSDA} + \alpha(E_x^{HF} - E_x^{LSDA}) + \beta E_x^{Becke} + (1-\gamma)E_c^{VWM} + \gamma E_c^{LYP} \qquad 15)$$

O parâmetro α define a contribuição do termo de troca exato (Hartree-Fock) em relação ao termo de troca LSDA. O parâmetro β define a contribuição do termo de troca de Becke para o funcional de densidade, acrescentando a dependência do gradiente de densidade eletrônica à energia de troca. Enquanto isso, o parâmetro γ

define a contribuição do termo de correlação de Lee-Yang-Parr[65] em relação ao termo de correlação LSDA de Vosko, Wilk e Nusair[66], acrescentando contribuições do gradiente de densidade eletrônica à energia de correlação. O B3LYP costuma apresentar bons resultados para o cálculo de estruturas, energias e propriedades moleculares e, portanto, é utilizado amplamente na química por aliar custo computacional razoável e acurácia.[52, 60].

Além das correções aplicadas na formulação matemática dos DF, foram desenvolvidas também correções adicionais para cálculos empregando a DFT, como por exemplo a correção de dispersão criada por Grimme e colaboradores.[67] Nesta formulação, a energia de dispersão é considerada como um termo aditivo à energia de Kohn-Sham (16), geralmente envolvendo interações entre dois corpos, mas podendo também envolver interações de três corpos (17).[67]

$$\mathrm{E_{tot}} = \mathrm{E_{KS}} + \mathrm{E_{disp}} \qquad 16)$$

$$\mathrm{E_{disp}} = -\sum_{\mathrm{AB}} \sum_{\mathrm{n=6,8,10\ldots}} \frac{\mathrm{C_n^{AB}}}{\mathrm{R_{AB}^n}} \mathrm{f_{damp,n}}(\mathrm{R_{AB}}, \mathrm{A}, \mathrm{B}) \qquad 17)$$

Nesse tipo de correção empírica, são obtidos coeficientes de dispersão C_n^{AB} de ordem n para cada par de átomos AB. Essa série poderia se estender ao infinito, mas é escolhida para ser truncada em um nível adequado.[67] No caso específico da formulação D3 de Grimme, n=8, já que existe certo consenso de que correções de ordem 6 não são suficientes para descrever interações de dispersão de longo alcance. Além considerar a contribuição de cada par atômico, há de se notar que a forma desse potencial só é correta para distâncias R_{AB}^n suficientemente grandes, e diverge para distâncias curtas, havendo, em alguns casos a necessidade de uma função amortecedora $f_{damp,n}(R_{AB}, A, B)$.[67, 68] Portanto, é comum empregar-se a função amortecedora de Becke-Johnson em conjunção com a D3.[67]

Outro efeito passível de ser incluído aos cálculos computacionais de DFT são os efeitos de solvente. Para modelar o solvente reacional, surge a ideia intuitiva de adicionar explicitamente moléculas do solvente e calcular as interações soluto-solvente em nível quântico, porém, essas abordagens são exequíveis apenas com o emprego de poucas moléculas de solvente, além de ignorar a baixa especificidade e

direcionalidade das interações moleculares em solução[69]. Desta forma, o emprego do solvente explicitamente descrito acaba necessitando trabalhos estatísticos adicionais para obter sucesso.

Para cálculos em nível molecular, muitas vezes basta introduzir efeitos médios de solvente, através de aproximações que consideram um meio contínuo ao redor do soluto. Essa abordagem deu origem ao modelo do contínuo polarizável (PCM, do inglês *"Polarizable Continuum Model"*), que simula uma cavidade mergulhada em um meio dielétrico polarizável infinito com permissividade definida ao invés das interações com moléculas discretas do solvente[69]. A distribuição de cargas da molécula inserida nessa cavidade causa um potencial reativo do meio dielétrico, esse potencial atua sobre a própria na distribuição de cargas da molécula, mudando-a[70]. Pode-se definir que o Hamiltoniano de uma molécula sob influência de um solvente é o operador da molécula isolada ($\hat{H}^0$), acrescido de um componente de perturbação (V). Isto é, na $\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{\mathrm{V}}$; portanto, esse tipo de correção pode ser aplicado sem alteração do funcional de densidade eletrônica, ou seja, sem alterar $\hat{H}^0$.[70] Modelos como o PCM mostraram-se entre 15 e 30% mais custosos computacionalmente do que modelagens que não empregam correções de solvente, porém providenciam bons resultados para reproduzir características moleculares em solução.[70, 71]

Havendo então a definição satisfatória do DF e dos efeitos que interferem na energia potencial, surge outro ponto relevante na formulação das equações de Kohn-Shan: a descrição matemática dos orbitais virtualmente definidos $\varphi_i(r)$ (orbitais de Kohn-Sham). Os orbitais de Kohn-Sham devem reproduzir fielmente a densidade eletrônica do sistema, e intuitivamente, foram empregadas combinações de funções centradas nos núcleos atômicos para descrever o comportamento de cada elétron nesse tipo de orbital. Em princípio, uma função de um elétron como um orbital de Kohn-Sham, $\varphi_i(r)$, pode ser descrita por um conjunto de funções conhecidas, χ, chamadas de conjunto de funções de base (18). A contribuição dessas funções para o orbital é regulada pelos coeficientes de expansão C_i, otimizados para minimizarem a energia do sistema.[72]

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2}+v_{KS}[n](r)\right]\varphi_i(r)=\varepsilon_i\varphi_i(r) \quad onde \quad \varphi_i=\sum_{i=1}^{M}C_i\chi_i \qquad 18)$$

A otimização dos coeficientes de expansão leva a um problema matricial de autovalores, para o qual a solução envolve integrais sobre funções de base multidimensionais. Algumas dessas integrais computam a interação eletrônica, são chamadas de integrais de dois elétrons e costumam representar a maior parte do custo computacional do cálculo realizado.[72]

Por sua vez, as funções de base χ_i, que, combinadas através dos coeficientes de expansão, formam cada orbital de Kohn-Sham são primitivas, geralmente, gaussianas com forma definida em função das posições atômicas $R(X,Y,Z)$, momento angular $(k+l+m)$, extensão radial (ξ_i) e de uma constante de normalização N (19).[72]

$$\chi_i=N(x-X)^k(y-Y)^l(z-Z)^m e^{-\zeta_i(r-R)^2} \qquad 19)$$

A acurácia da expansão apresentada em (18)(18) depende do número de primitivas empregado na formação do orbital de Kohn-Sham. Apesar disso, por razões computacionais, é usual criar contrações de funções de base com um número K de combinações lineares k_j com Mfunções primitivas χ_i. A razão disso é que tomando $K<M$ reduzem-se o número de coeficientes de expansão computados, simplificando o problema variacional, de acordo com (20).[72]

$$\varphi_i=\sum_{j=1}^{K}C_jk_j \quad onde \quad k_j=\sum_{i=1}^{M}d_{ij}\chi_i \qquad 20)$$

As funções de base são classificadas pelo número de primitivas e pelo número de funções contraídas empregadas. Cada função contraída para a descrição de um elétron é chamada de função zeta, ou seja, um conjunto de funções de base *"single zeta"* seria um conjunto onde há uma função contraída para a descrição de cada orbital de um elétron. Bem como um conjunto *"double zeta"* emprega duas funções contraídas para a descrição matemática de cada orbital de um elétron. O

número de primitivas também é relevante para a descrição do sistema eletrônico, pode variar amplamente: desde 8 e 7 primitivas por orbital *s* e *p*, respectivamente, em conjuntos de funções de base como o pc-0 de Jensen, até 26, 18, 8, 3, 2 e 1 por orbital s, p, d, f, g e h, respectivamente, em conjuntos como o pc-3, do mesmo autor.[72]

Como alguns tipos de sistema exigem a modelagem de centenas, se não milhares de elétrons, para simplificar a resolução matemática pode-se descrever-se os elétrons internos através do seu efeito de potencial efetivo no caroço (ECP, do inglês *"effective core potential"*). Assim, somente os elétrons de valência, ou mais externos, são tratados explicitamente por funções de base, o que reduz o tempo computacional em sistemas complexos. Além disso, é possível inserir-se a existência de efeitos relativísticos nestas funções ECP, o que, em princípio, tornaria o nível de teoria mais abrangente, sem um aumento expressivo no custo computacional. Entre as ECP, se destaca, a LANL2DZ, que emprega potenciais de caroço ajustados matematicamente para descrever metais de transição. Essa ECP emprega um conjunto *"double zeta"* para elétrons de valência e para átomos entre o H e o Ne, sendo portanto, uma alternativa com baixo custo computacional para sistemas intensivos como metais de transição.[73]

A partir da modelagem satisfatória do problema eletrônico e da aplicação de correções para efeitos de dispersão e solvente, torna-se necessário obter informações a respeito das propriedades moleculares. Primeiramente, busca-se otimizar a geometria molecular, isto é, descobrir a geometria de menor energia para aquele sistema. Para isso, utilizam-se algoritmos que simplificadamente, realizam pequenos deslocamentos nas posições atômicas ($\mathrm{dx_i}$), calculam a energia desse novo arranjo eletrônico e avaliam a variação da energia em função das posições, isto é, o gradiente da superfície de energia potencial do sistema ($\mathrm{g_i}$).[74] A partir do gradiente obtido, também é possível avaliar a variação do gradiente em função de uma nova variação das posições ($\mathrm{dx_j}$), obtendo uma aproximação da verdadeira matriz de segundas derivadas ($\mathrm{F_{ij}}$) (22).[74]

$$g_i = \frac{dE}{dx_i} \qquad 21)$$

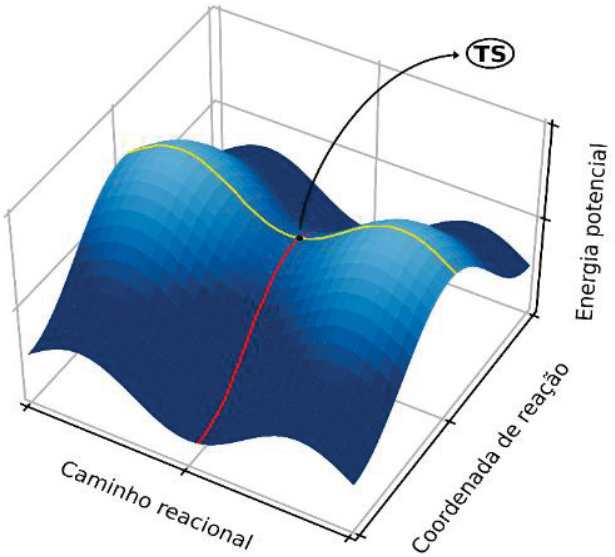
$$F_{ij} = \frac{d^2E}{dx_i dx_j} \qquad 22)$$

Então primeiramente se escolhem variações de posições atômicas na direção da maior diminuição do gradiente de energia, isto é, na direção onde há queda mais brusca na energia do sistema. Seguindo nessa direção, procura-se um mínimo de energia para o sistema, empregando pequenas variações de posições e criando a matriz de segunda derivada F_{ij}. Com informações acerca da topologia da superfície de energia potencial (PES, do inglês *"potential energy surface"*) pode-se descobrir pontos que sejam mínimos de energia, isto é, satisfaçam o teste de primeira derivada nula e resultem em uma matriz de segundas derivadas (matriz Hessiana) positiva.[74] Esse tipo de otimização irá render um ponto de mínimo; porém, esse ponto nem sempre corresponde ao mínimo global para aquele sistema. Portanto, há a necessidade de propor posições atômicas iniciais que estejam próximas do mínimo global.[75]

Além da proposição e otimização de pontos de mínimo na PES, ou seja, geometrias moleculares estáveis, também é possível otimizar estados de transição através de princípios semelhantes. Um estado de transição para uma reação química é caracterizado como um ponto máximo em uma e apenas uma direção de variação das posições atômicas dx_i enquanto é ponto de mínimo em todas as outras direções ortonormais.[76] A direção única na qual o estado de transição é um ponto de máximo se chama vetor de transição, e sua direção não costuma ser conhecida *a priori*; portanto, há a necessidade de otimizar-se a geometria do TS. [77]

Como pode ser visto na Figura 6, um estado de transição é o ponto de máximo ao longo da coordenada de reação, isto é, do vale que segue o vetor de transição, porém esse vale também é o caminho reacional de menor energia.[76]

Figura 6: Representação gráfica simplificada da superfície de energia potencial em termos da coordenada de reação, do caminho reacional e da energia potencial. Em amarelo é representada a curva que une os pontos de máximo dos diferentes caminhos reacionais e em vermelho é representado o caminho reacional de menor energia.



Identificar um ponto de sela na PES segue um processo semelhante ao da otimização da geometria; porém, neste caso, procura-se um ponto com gradiente de energia nulo e com um único autovalor negativo na matriz de derivadas segundas.[77] Para otimizar com sucesso um estado de transição, muitas vezes é necessário conhecer as estruturas dos reagentes e dos produtos esperados para propor uma boa geometria de partida para o TS, já que pontos de sela na PES são mais elusivos do que pontos de máximo e mínimo.[77]

A otimização dos reagentes, intermediários e produtos de uma reação pode ser feita com base na identificação dos pontos de mínimo da PES, enquanto a obtenção dos estados de transição pode ser feita pela identificação de pontos de sela desta superfície. Porém, para garantir a conexão dessas estruturas por meio de uma coordenada de reação, é necessário ainda o emprego de outras abordagens de exploração da PES, como o estudo da coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês *"intrinsic reaction coordinate"*).[76, 78]

Para entender a IRC, deve-se lembrar que em um ponto de equilíbrio, onde se inicia a coordenada de reação, geralmente definido por ser um ponto crítico da PES (reagente, produto ou estado de transição), o gradiente da energia potencial é nulo, isto é, a variação da energia potencial (V) em qualquer direção (X_a, Y_a ou Z_a) é igual a zero (23). Além disso, podemos considerar que o movimento de um núcleo a partir deste ponto pode ser dado pelas equações clássicas de movimento, que

associam a variação da velocidade de um átomo (v_a) de massa M_a com a sua variação de energia potencial (24). Se esse núcleo começa a se mover com velocidade infinitesimal, temos $v_a = 0$ no tempo inicial (t = 0), indicando que a constante de integração C é nula e que, portanto, pode-se formular esse movimento infinitesimal a partir do ponto de equilíbrio na forma de (25).[78]

$$\frac{\partial V}{\partial X_a} = \frac{\partial V}{\partial Y_a} = \frac{\partial V}{\partial Z_a} = 0 \qquad 23)$$

$$\frac{d}{dt}(M_a v_a) = -\frac{\partial V}{\partial X_a} \quad logo: \; M_a v_a = -\frac{\partial V}{\partial X_a} t + C \qquad 24)$$

$$\frac{M_\alpha dX_\alpha}{\frac{\partial V}{\partial X_a}} = \frac{M_\alpha dY_\alpha}{\frac{\partial V}{\partial Y_a}} = \frac{M_\alpha dX_\alpha}{\frac{\partial V}{\partial Z_a}} \qquad 25)$$

Esse formalismo é conhecido por dar origem a equação fundamental da IRC (25) e define a linha central do caminho reacional, isto é, define o movimento sem vibrações e sem rotações no caminho reacional.[78] Comumente empregam-se algoritmos que partem do TS e seguem a equação fundamental da IRC através do caminho descendente de maior inclinação, isto é, através da direção onde o gradiente da energia potencial é extremo.[76, 78]

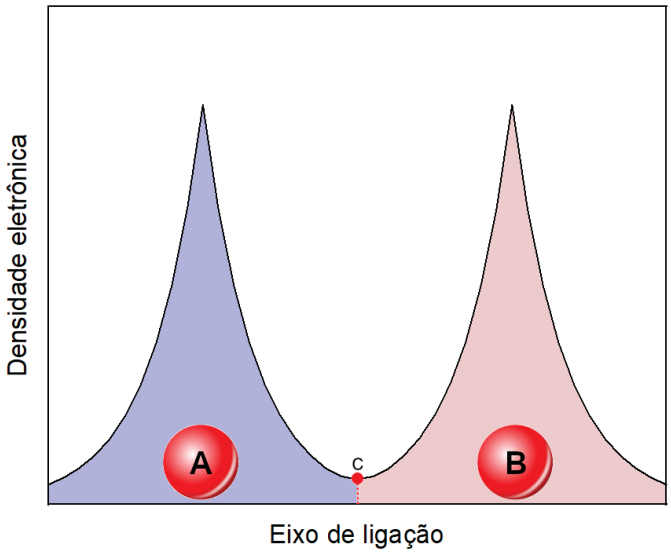
A obtenção das estruturas dos reagentes, produtos e estados de transição presentes ao longo da IRC permite a definição de características quimicamente relevantes para a descrição do mecanismo reacional. Entre essas características, se encontram as barreiras energéticas e as variações de energia livre a cada etapa da reação química.[78]

Para além dos métodos de otimização de geometrias, existem também métodos de análise que se baseiam em propriedades da densidade eletrônica do sistema de interesse. Entre essas abordagens teóricas, se destaca a teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM, do inglês *"quantum theory of atoms in molecules"*). [79, 80] A QTAIM surge a partir do questionamento da existência de átomos em moléculas, já que a função de onda que descreve uma molécula não providencia divisões em subsistemas que possam ser definidos como átomos, ao menos não trivialmente. Para conseguir segmentar uma molécula em átomos, é

necessário observar propriedades da densidade eletrônica, procurando características que permitam, topologicamente, dividir o sistema em frações menores.[80]

Uma forma intuitiva de avaliar a densidade eletrônica é avaliar os pontos críticos dela através de seu vetor gradiente. Por definição, ao se calcular o vetor gradiente em um ponto, ele irá apontar para a direção onde a grandeza aumenta mais rapidamente. Desta forma, um caminho gerado pelo vetor gradiente irá apontar para um ponto crítico, um ponto de máximo na densidade eletrônica.[79, 80] Em uma breve análise topológica é possível verificar que pontos de máximo na densidade eletrônica correspondem às posições atômicas e às fronteiras entre átomos.[80] Com relação às posições atômicas, já é esperado que sejam pontos de máximo na densidade eletrônica, porém as fronteiras entre átomos são mais elusivas, já que se tratam de pontos de sela, isto é, pontos que são máximos em duas direções e mínimos em uma delas. Pode-se observar esse fato ao analisarmos a representação da Figura 7, quando dois átomos, **A** e **B** estão ligados, existem dois pontos de máximo na densidade eletrônica correspondentes às posições dos átomos. Porém além disso, existe um ponto de sela **C**, o qual é um mínimo na densidade eletrônica ao longo do eixo de ligação, porém é um máximo nas outras direções. Uma curva ou uma superfície podem ser traçadas a partir de **C**, dividindo a molécula em dois átomos com volumes próprios.[79, 80]

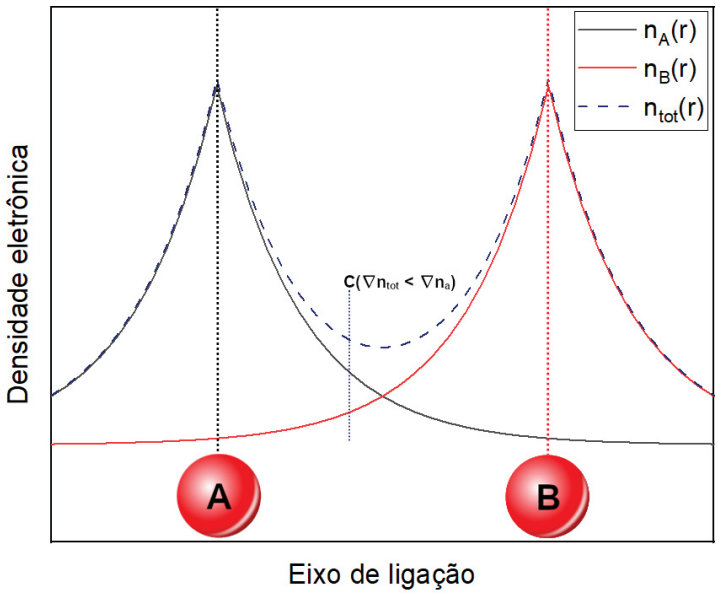
Figura 7: Representação esquemática da densidade eletrônica ao longo do eixo de ligação entre dois átomos **A** e **B**.



A partição de átomos em volumes definidos pela topologia eletrônica é de grande importância na contagem da carga eletrônica pertencente a cada centro, já que basta então integrar $n(r)$ dentro do volume correspondente ao átomo para calcular a densidade de carga que popula aquela região.[79, 80] Assim surgem as cargas de Bader, ou seja, as cargas definidas através da inspeção topológica da densidade eletrônica por meio da QTAIM. Esta metodologia para a avaliação da carga atômica sobressai-se por ser fundamentada na análise topológica das densidades eletrônicas, ou seja, carrega consigo definições matemáticas e um embasamento físico.

Outra abordagem que avalia topologicamente a densidade eletrônica do sistema é o modelo do gradiente independente (IGM, do inglês *"independent gradient model"*). No IGM, emprega-se a análise do gradiente de densidade eletrônica entre pares atômicos para definir a existência de interações químicas. De forma simplificada, como apresentado na Figura 8, verifica-se que entre duas fontes eletrônicas o gradiente da densidade eletrônica total é atenuado em relação aos gradientes dos átomos isolados.[51, 81]

Figura 8: Representação esquemática da densidade eletrônica ao longo do eixo de coordenação entre dois átomos **A** e **B**, com representação da combinação destas densidades eletrônicas.

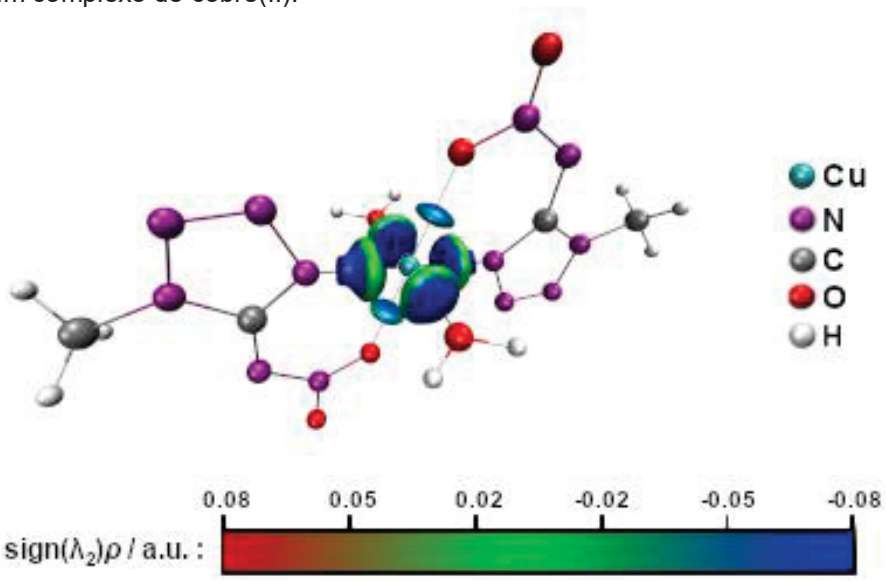


Esse gradiente atenuado é então comparado com a soma dos valores absolutos dos gradientes isolados, para definir a extensão da interferência, δg, que o efeito interativo -a ligação química- causa sobre a densidade eletrônica (26).[51]

$$\delta g = \big||\nabla n_a| + |\nabla n_b|\big| - |\nabla n_{tot}| \qquad 26)$$

É evidente que δg pode ser avaliado também do ponto de vista topológico, no espaço real, com o emprego de segundas derivadas da densidade eletrônica. Desta forma, pode-se empregar a matriz Hessiana, em especial seu segundo autovalor (λ_2), para caracterizar se entre dois átomos há um ponto de máximo ($\lambda_2 < 0$, i.e. interação atrativa) ou se existe um ponto de mínimo ($\lambda_2 > 0$, i.e. interação repulsiva) na densidade eletrônica. Pode-se então construir o gráfico da interação eletrônica (δg) em função do sinal do segundo autovalor da matriz Hessiana da densidade eletrônica multiplicada pela densidade eletrônica ($sign(\lambda_2)n$). Evidentemente, δg define a extensão da interação eletrônica e $sign(\lambda_2)n$ define a natureza dessa interação.[51, 81] Para inspeção simplificada, também pode ser feita a renderização de isosuperfícies de δg coloridas em função de $sign(\lambda_2)n$, como exemplificado na Figura 9. Nesta figura pode-se notar que as isosuperfícies de interação eletrônica apresentam coloração majoritariamente azul, indicando que nesta região $\lambda_2 < 0$ e consequentemente que as interações são atrativas.

Figura 9: Exemplificação da isosuperfícies de δg para a interação entre metal central e os seus ligantes em um complexo de cobre(II).



A definição de um compartilhamento eletrônico na forma de δg também permite a comparação entre o δg de um par atômico de interesse e um par atômico conhecido em uma região. Assim surge o índice de força intrínseca de ligação (IBSI, do inglês *"intrinsic bond strenght index"*), que compara o δg de interesse com o δg da molécula de hidrogênio (27).[51]

$$IBSI = \frac{\int \frac{\delta g^{par}}{d^2} dV}{\int \frac{\delta g^{H_2}}{d_{H_2}^2} dV} \tag{27}$$

Assim sedo, o IBSI é uma medida de força de ligação adimensional, relativa à força de ligação da molécula de hidrogênio e foi calculada sistematicamente em centenas de ligações químicas, mostrando que há correlação entre o módulo de seu valor e o caráter covalente da ligação. Valores de IBSI menores do que 0,15 indicam interações com baixo caráter covalente, valores entre 0,15 e 0,60 são característicos de coordenações de metais de transição, enquanto valores superiores a 0,60 indicam ligações covalentes.[51, 82]

Até aqui, as abordagens que empregam a DFT, sem qualquer menção à influência do tempo sobre as propriedades do sistema, foram discutidas. Porém a dependência temporal torna-se essencial para a descrição de propriedades como transições eletrônicas. É intuitivo entender essa dependência no sentido de que após a excitação eletrônica há mudança na população dos orbitais do sistema, e essa mudança de população modifica o potencial elétrico e magnético do sistema.

Para levar em conta a influência do tempo sobre características do sistema, desenvolveu-se a teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TDDFT, do inglês "time dependente density functional density").[82] A TDDFT tem fundações análogas às da DFT, pois considera-se também que as propriedades de um sistema, que evoluem com o tempo, podem ser descritas por um funcional da densidade eletrônica. Entretanto, fica claro que a densidade eletrônica não é mais uma propriedade estacionária do sistema, isto é, surgem dificuldades novas:

1) A densidade eletrônica em função do tempo deve ser definida, e esse processo pode ser dispendioso, ou até mesmo impraticável sem aproximações eficientes.[83]

2) O potencial efetivo dependente do tempo carrega consigo informações da densidade eletrônica em todos os momentos anteriores. Assim surge a necessidade de aproximações que simplifiquem a dependência temporal, como respostas lineares às perturbações externas.[83]

A partir dos métodos computacionais para aplicação da mecânica quântica explorados anteriormente, torna-se possível resolver com bom grau de aproximação o problema eletrônico e obter informações teóricas sobre o sistema de interesse. A obtenção dessas informações muitas vezes é dispendiosa experimentalmente, ou até mesmo impraticável. Neste sentido, este trabalho visa empregar métodos teóricos em sistemas inorgânicos que muitas vezes não são satisfatoriamente explicados, como:

1) Explicar a ação catalítica de modelos funcionais de enzimas (como as haloperoxidases), que costumam ter suas atividades medidas em termos cinéticos experimentais; muitas vezes sem explicações satisfatórias a respeito das espécies ou dos mecanismos envolvidos na catálise.

2) Caracterizar interações com baixo caráter covalente, como as semi-coordenações em complexos de cobre(II), já que esse tipo de ligação é muito difícil de ser explicado considerando-se apenas comprimentos de ligação ou parâmetros estruturais que não levem em conta a estrutura eletrônica do composto.

Portanto, para trazer luz a esses problemas, torna-se interessante caracterizar-se, através de um parâmetro numérico, qual é a intensidade da ligação que une átomos ou fragmentos de um sistema. A ordem de ligação, que seria teoricamente este parâmetro numérico, não é observável experimentalmente, apesar do conceito ser consagrado pelo uso. Considerando-se que nos mecanismos reacionais ocorre a formação e enfraquecimento de ligações químicas, o IGM fornece o IBSI e assim, permite as comparações entre as forças de ligação em diversas etapas dos mecanismos. Com isto, outras avaliações que não sejam baseadas em parâmetros estruturais seriam possíveis.

Além disso, compostos inorgânicos que apresentam cobre(II) como íon central foram são relativamente comuns, há uma grande disponiblidade de suas estruturas cristalográficas e estas constituem-se uma vasta base de dados, havendo situações com coordenações fortes até aquelas em que a literatura classifica como semi-coordenação. Como compostos de cobre(II) com ligantes N,O-doadores já foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa, foi decidido que o cálculo do valor

do IBSI para uma série de compostos de cobre(II) com ligantes N,O-doadores seria interessante para a comparação e caracterização das ligações químicas envolvendo os compostos sintetizados. Assim, as discussões não ficariam restritas aos parâmetros estruturais observáveis, mas também poderiam ser aprofundadas com a inclusão da estrutura eletrônica dos compostos de interesse.

Por fim, este trabalho busca empregar métodos computacionais para o estudo de moléculas de vanádio e cobre com interesses medicinais e tecnológicas, visando entender a natureza química de suas aplicações e servir como fundamento para a futura proposição e síntese de moléculas com atividade aprimorada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o mecanismo das reações de oxidação catalisadas por modelos funcionais de haloperoxidases através de métodos computacionais de modelagem molecular e empregar metodologias que permitam avaliar a força de uma ligação química considerando efeitos de compartilhamento eletrônico nos sistemas inorgânicos de interesse.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Propor e modelar o mecanismo de reação de modelos funcionais de haloperoxidases dependentes de vanádio;
- Sintetizar os compostos que foram investigados por modelagem molecular;
- Caracterizar os compostos sintetizados;
- Correlacionar resultados espectroscópicos experimentais com os obtidos através da modelagem molecular;
- Realizar ensaios catalíticos com os modelos funcionais de haloperoxidases sintetizados;
- Correlacionar os resultados catalíticos experimentais com o mecanismo investigado por modelagem molecular;
- Empregar o IGM e calcular os valores do IBSI em fragmentos escolhidos dos intermediários reacionais no processo catalítico de mimetização das haloperoxidases dependentes de vanádio;
- Implementar o cálculo do IBSI em uma série de compostos de cobre(II) e inferir sobre as intensidades da ligação entre o íon central e os ligantes N,O-doadores;
- Caracterizar as semi-coordenações em complexos de cobre(II) com ligantes N,O-doadores através do emprego do IGM.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 COMPOSTOS DE INTERESSE

3.1.1 Generalidades

O primeiro composto sintetizado foi o $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**) (onde $Hmal^{2-}$ = malato, bipy = 2,2-bipiridina), já relatado na literatura[84] e que foi sintetizado e caracterizado pela Dra. Rúbia C. R. Bottini, que constatou a sua atividade como catalisador em reações de bromação e iodação. O segundo composto sintetizado foi o $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ (**B**) (onde cit = citrato, bipy = 2,2-bipiridina), também já relatado e caracterizado, como pode ser visto na literatura.[84]

Os compostos **A** e **B** foram sintetizados e caracterizados novamente, empregando difratometria de raios X de monocristal, espectrometrias no infravermelho (IR, do inglês *"infrared"*) e no ultravioleta/visível (UV/Vis, do inglês *"ultraviolet/visible"*). Os resultados experimentais foram comparados com aqueles calculados teoricamente buscando-se certificar-se a metodologia empregada na modelagem.

Após a síntese dos modelos funcionais de haloperoxidases **A** e **B**, novos ensaios foram realizados com esses compostos em solução (0,10 mmol L^{-1}) com a adição de peróxido de hidrogênio (1,0 mol L^{-1}), visando tentar isolar o peroxidovanadato que se supõe ser formado durante o ciclo catalítico. Ambos os compostos levaram à formação do mesmo produto, o $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$ (**C**), caracterizado por difratometria de raios X de monocristal, espectrometria no UV/Vis e Infravermelho, difratometria de raios X de pó, análise elementar e ressonância magnética nuclear.

3.1.2 Síntese do $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**)

O composto **A** foi sintetizado a partir da dissolução de 0,083 g (0,50 mmol) de $VOSO_4\cdot H_2O$ (Sigma-Aldrich, 97% em massa) em 20 mL de água deionizada. Logo após, 0,50 mL (4,0 mmol) de NH_4OH (Êxodo cientifica, 28% em massa) e 0,14 g (1,0 mmol) de ácido D,L-málico (Sigma-Aldrich, 99% em massa) foram

adicionados. A mistura foi deixada em agitação magnética na temperatura ambiente por 1 h, depois desse intervalo foi adicionado 0,080 g (0,50 mmol) de 2,2' bipiridina (Sigma-Aldrich, 99% em massa) dissolvida em 10 mL de etanol. Após 30 minutos em agitação, o pH foi ajustado para 3,0 com HCl diluído (1,0 mol L^{-1}). A mistura restante foi filtrada e deixada para cristalizar ao ar livre por 5 dias. Os cristais formados foram filtrados e lavados com etanol resfriado a 4 °C. A síntese apresentou rendimento de 76 % em massa.

3.1.3 Síntese do $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ (**B**)

O composto **B** foi sintetizado a partir da dissolução de 0,083 g (0,50 mmol) de $VOSO_4\cdot H_2O$ (Sigma-Aldrich, 97% em massa) em 20 mL de água deionizada. Logo após, foi adicionado 0,5 mL de NH_4OH (Êxodo cientifica, 28% em massa) (4) e 0,200 g (1,0 mmol) de ácido cítrico (Sigma-Aldrich, 99% em massa). A mistura foi deixada em agitação magnética a temperatura ambiente por 1 h, após esse intervalo foi adicionado 0,080 g (0,50 mmol) de 2,2' bipiridina (Sigma-Aldrich, 99% em massa) dissolvida em 10 mL de etanol e após 30 minutos em agitação o pH foi ajustado para 2,0 com HCl diluído (1,0 mol L^{-1}). A mistura restante foi filtrada e deixada para cristalizar ao ar livre por 5 dias, os cristais formados foram filtrados e lavados com etanol resfriado a 4 ºC. A síntese apresentou rendimento de 72 % em massa.

3.1.4 Isolamento e síntese do $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$ (**C**)

O composto **C** foi preparado de três formas diferentes durante os estudos realizados, usando como reagentes de partida o composto **A**, ou o composto **B** e partindo-se de $NaVO_3$. As sínteses foram realizadas com o objetivo de obter amostras puras do composto de interesse.

Para as sínteses que partiam dos compostos **A** e **B**, Os cristais dos produtos foram solubilizados em água deionizada na concentração de 5,0 mmol L^{-1} (50 mL), posteriormente as soluções foram resfriadas até 4 °C em banho de gelo e sob agitação magnética. Em seguida, adicionou-se 1,0 mL de peróxido de hidrogênio (9,6 mmol, Êxodo Química 32,5% em massa, padronizado por titulação com MnO_4^-). A solução restante foi deixada em repouso por 20 dias a temperatura de 4 °C. Após

este período, cristais cor de laranja foram obtidos, lavados com etanol e acetona resfriados à 4 ºC e secos ao ar. O rendimento da síntese foi de 18% em massa, as caracterizações preliminares realizadas por espectroscopia vibracional no infravermelho indicaram que o produto continha impurezas.

Para a síntese que partia do $NaVO_3$ (Sigma-Aldrich, 98% em massa), solubilizou-se 0,061 g (0,50 mmol) do material de partida em uma mistura de 10,0 mL de água deionizada e 5,0 mL de etanol. Em seguida foram adicionados 0,1 mL (1,0 mmol) de peróxido de hidrogênio (Êxodo Química 34,0 % em massa, aferido por titulação com permanganato de potássio) e a mistura foi deixada em agitação magnética em banho de gelo por 20 minutos. Esta mistura resultou em uma solução amarela, que foi acidificada com ácido acético até pH 3,0 e foram adicionados 0,080 g (0,5 mmol) de 2,2' bipiridina (Sigma-Aldrich, 99% em massa). A nova mistura foi mantida em agitação com banho de gelo por 1 h. Após esse intervalo, a solução foi filtrada e deixada para cristalizar a 4 °C por 20 dias. Cristais amarelos foram formados (rendimento de 39,09 % em massa), tais quais aqueles formados nas sínteses que partiram de **A** ou **B**, que também foram lavados com etanol e acetona gelados.

3.1.5 Síntese de compostos de cobre(II)

Dois compostos monoméricos de cobre(II) $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2{\cdot}2H_2O$ (**E**) e $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**), onde 2mni = 2-metil-5-nitroimidazol, foram sintetizados a partir de soluções de $Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$ (Sigma-Aldrich, 99,9% em massa) (2,0 mmol, 0,483 g) em 20 mL de solvente (água para **E** e etanol para **F**) com a adição posterior de soluções a 60 ºC de 2-metil–5–nitroimidazol (Sigma-Aldrich, 99,0% em massa) (1,0 mmol, 0,127 g) em 10 mL de etanol (Êxodo, 99,8% em massa). As misturas foram aquecidas à 70 ºC por 2 h sob agitação e deixadas para cristalizar com evaporação lenta em temperatura ambiente por até quatro semanas. O rendimento obtido para as sínteses foi de 38,01 % e 51,09 % com relação ao cobre para os produtos **E** e **F**, respectivamente.

3.1.6 Espectrometria no UV/Vis

Os espectros eletrônicos no UV/Vis foram obtidos com controle de temperatura (The Research Peltier® System, PTP 1+1, PerkinElmer) em uma faixa de comprimentos de onda de 250 até 800 nm em um espectrofotômetro PerkinElmer LAMBDA 650 UV/Vis/NIR equipado com três detectores de PMT/InGaAs/PbS. As medidas em solução foram realizadas em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm. As medidas em estado sólido foram realizadas com os compostos macerados e dispersos em óleo mineral e, em seguida, encerrados entre duas placas de quartzo.

3.1.7 Espectrometria no infravermelho e Raman

As análises espectroscópicas vibracionais foram registradas em um instrumento FT-IR VERTEX 70v Bruker na região de 400 a 4000 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr, em 32 varreduras com uma resolução de 2 cm^{-1}. Os espectros de Raman, por sua vez, foram registrados em um microscópio Raman Confocal Witec alpha 300R, que foca a radiação incidente em uma área de 1-μm^2. Estes espectros foram obtidos com lasers He-Ne, 633 nm, na região de 0 to 2500 cm^{-1}.

3.1.8 Difratometria de raios X de monocristal

As análises de difratometria de raios X de monocristal foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 Venture com detector de área Photon100 com tecnologia CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor). A fonte de radiação monocromática empregada foi de λ = 0,71073 Å (Mo-K). Foi empregado o software APEX 3 (Bruker) para coleta e integração, além do emprego do software SHELXL, [85] para o refinamento das estruturas moleculares e cristalinas. As etapas de coleta e refinamento das estruturas foram realizadas pelos doutorandos Ma. Francielli Sousa Santana Seckler e Me. Gabriel Barros Baptistela.

3.1.9 Difratometria de raios X de pó

Os difratogramas de raios X de pó foram obtidos em um equipamento Shimadzu XRD-6000 a 40 kV e corrente de 40 mA, usando uma fonte radiação de

Cu Kα (λ = 1,5406 Å). Os experimentos foram realizados de 3 a 50° com velocidade de varredura de 0,02°s^{-1} em 2θ.

3.1.10 Ressonância magnética nuclear

As análises de vanádio (^{51}V) por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em um equipamento Bruker AVANCE 400 MHz operando a 9,4 T e equipado uma sonda de detecção multinuclear (5 mm). O registro dos espectros foi conduzido em temperatura ambiente (300 K), com 2048 varreduras ao longo de uma janela espectral de 714 ppm. Os sinais foram referenciados em relação ao $VOCl_3$ (0,00 ppm), o qual teve seu espectro obtido em tubo capilar.

As análises de hidrogênio (^{1}H) por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em um equipamento Bruker DPX 200 MHz operando a 4,7 T. O registro dos espectros foi conduzido em temperatura ambiente (300 K) com 216 varreduras ao longo de uma janela espectral de 20 ppm. Os sinais foram referenciados em relação ao TMS (0,00 ppm) adicionado à solução.

3.1.11 Ensaios de halogenação de compostos de interesse

Os testes de atividade nas reações de halogenação foram realizados na presença de H_2O_2 e KBr (ou KI) em tampão NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 (50 mmol L^{-1}, 25 mL, pH = 5,8). Uma alíquota de H_2O_2 (35%, 0,6 mmol) foi adicionada à solução de dmf/H_2O (1:4 v/v) do catalisador, na quantidade desejada, seguido da adição de uma solução de KBr (ou KI) (4,0 mol L^{-1}, 0,22 mmol) e do substrato a ser halogenado (vermelho de fenol e 8-hidroxiquinolina) (0,06 mmol). Nos casos em que o substrato não era solúvel em água, foi empregada solução 1:1 tampão/etanol (25 mL). A reação de bromação da 8-hidroxyquinolina foi conduzida por 72 h e, posteriormente, o produto foi filtrado, lavado com água a 4 ºC e seco em dessecador por 24 h.

Durante os ensaios de bromação do vermelho de fenol (PhR), monitorou-se o aumento da absorvância em 592 nm (formação de azul de bromofenol, PhB) e diminuição da absorvância a 443 nm (consumo do PhR). O teste controle da reação de bromação oxidativa foi realizado nas mesmas condições, porém sem a adição do catalisador.

3.2 MODELAGEM MOLECULAR

3.2.1 Softwares empregados para modelagem molecular

Para a condução deste trabalho, três softwares foram empregados para a modelagem molecular dos compostos de interesse, sendo eles: Gaussian 16,[86] Multiwfn[87], mantido pelo *Beijing Kein Research Center for Natural Sciences* e distribuído livre de custos para fins acadêmicos e o IGMPlot[81] disponibilizado pela Reims Champagne-Ardenne University em licença de código aberto. Para a renderização das figuras e das isosuperfícies foram empregados o software Chemcraft em licença adquirida e o VMD: Visual Molecular Dynamics[88] em licença livre de custos para pesquisas acadêmicas.

3.2.2 Nível de teoria

Para se empregar a DFT é necessário, a priori, a definição de um nível de teoria compatível com os recursos computacionais e com o sistema de interesse. Portanto, durante o decorrer das pesquisas, foi escolhido o emprego do funcional B3LYP[61, 89, 90] com o conjunto de funções de base LANL2DZ[91]. Esse nível de teoria tem mostrado um bom compromisso entre a acurácia e o custo computacional para execução dos cálculos propostos, principalmente no que se refere às etapas de integração da coordenada intrínseca de reação e nas diversas otimizações de geometria.

Além disso, empregou-se a correção de dispersão empírica D3[92] proposta por Grimme, em conjunto com o uso da função de amortecimento de Becke-Johnson. Também foi empregada a correção de energia referente à presença do solvente em todos os cálculos realizados, através do PCM.[93]

3.2.3 Abordagens teóricas

Para a investigação de cada uma das etapas dos mecanismos de reação envolvendo os compostos de interesse, nas seguintes etapas de cálculo foram realizadas: 1) a otimização das geometrias das moléculas de partida; 2) a otimização

da geometria do produto proposto para cada etapa da reação; 3) a busca pelo estado de transição que conecte os produtos aos reagentes propostos; 4) A integração da coordenada intrínseca de reação que ligue produtos e reagentes através da passagem pelo estado de transição encontrado.

A primeira abordagem para a busca dos estados de transição foi o emprego de otimizações que utilizassem o algoritmo de Berny usando GEDIIS[78] para a busca de pontos críticos na PES. Para empregar o algoritmo citado, foi necessário propor uma estrutura inicial para o TS, com base nos mecanismos discutidos na literatura e na análise das cargas de Bader dos átomos dos reagentes e dos produtos esperados para cada etapa da reação. Para os casos onde não se encontrou um TS satisfatório para cada etapa através do algoritmo de Berny, foram empregadas abordagens de busca de estados de transição que combinaram métodos *Synchronous Transit* e *Quasi-Newton*, como as rotinas QST2 e QST3 implementadas no software Gassian16.[94]

O caminho reacional para cada etapa foi determinado através da integração da coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*), que requer a inserção do TS calculado e de constantes de força vibracionais iniciais que podem ser calculadas a partir do próprio estado de transição. A integração da IRC foi realizada de forma a conectar os produtos e os reagentes propostos através do TS.[78]

Para cada etapa do mecanismo reacional foram calculadas as distribuições de carga conforme a QTAIM proposta por Richard Bader e implementada no software Multiwfn. Essa metodologia se destaca por ser uma abordagem topológica que não depende do conjunto de funções de base utilizados para a modelagem por DFT, isto é, há menor erro condicionado pela escolha do nível de teoria do que as análises populacionais clássicas, como a de Mulliken.[95-97]

As otimizações de geometria dos compostos de cobre e dos intermediários reacionais de vanádio foram conduzidas no software Gaussian 16. Também foram calculados espectros eletrônicos no UV/Vis para os objetos de pesquisa através do emprego da teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TDDFT, do inglês *"Time Dependent Density Functional Theory"*).

Além das metodologias anteriormente citadas, foi empregado o Modelo do Gradiente Independente (IGM, do inglês "Independent Gradient Model"), para a análise da topologia da densidade eletrônica dos compostos de cobre e vanádio

estudados. Esse modelo se baseia na comparação entre o gradiente de densidade eletrônica calculado para o composto e a densidade eletrônica de um sistema não interagente análogo, visando identificar pontos críticos e consequentemente regiões de interesse na densidade eletrônica molecular, como ligações químicas e interações não covalentes. Além do IGM, foi calculado o IBSI, para quantificar as forças das ligações envolvidas no ciclo reacional, visando entender as modificações estruturais e as naturezas das interações químicas formadas e rompidas durante o processo catalítico.[81]

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SISTEMAS DE VANÁDO

Os compostos **A**, **B** e **C** foram sintetizados, purificados e estudados através da aplicação de algumas técnicas experimentais para a caracterização dos produtos. Após caracterização, empregou-se o composto **C** como catalisador para reações de iodação e bromação de substratos orgânicos, tanto para a verificação da potencialidade do composto como catalisador em reações de interesse como para o acompanhamento cinético desses processos.

4.1.1 Caracterização do Composto **A**

4.1.1.1 Caracterização estrutural

Em trabalhos anteriores, a Dra. Rúbia C. R. Bottini, então membro de nosso grupo de pesquisa, descobriu a atividade de **A** como modelo funcional da bromoperoxidase. Esse complexo já havia sido relatado na literatura, porém não teve sua atividade catalítica explorada.[84] Desta forma, os compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos a uma breve caracterização para posterior aplicação catalítica.

A estrutura cristalográfica obtida para o composto **A** é apresentada na Figura 10(*a*), trata-se de um composto hexacoordenado de fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$. Na mesma figura também é apresentada a geometria otimizada (*b*) para o complexo, evidenciando as semelhanças estruturais entre ambas as abordagens.

Além da comparação qualitativa das estruturas, foram comparados comprimentos e ângulos de ligação selecionados para as geometrias cristalográfica e otimizada na Tabela 1, que apresenta os desvios quadrados relativos para ambos os dados. Os parâmetros selecionados são aqueles que envolvem a coordenação dos ligantes ao vanádio, pois são os que apresentam maior variação entre as abordagens e são os mais discutidos na literatura revisada.

Figura 10: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **A** de fórmula [V^{IV}O(bipy)(Hmal)]·H2O]. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

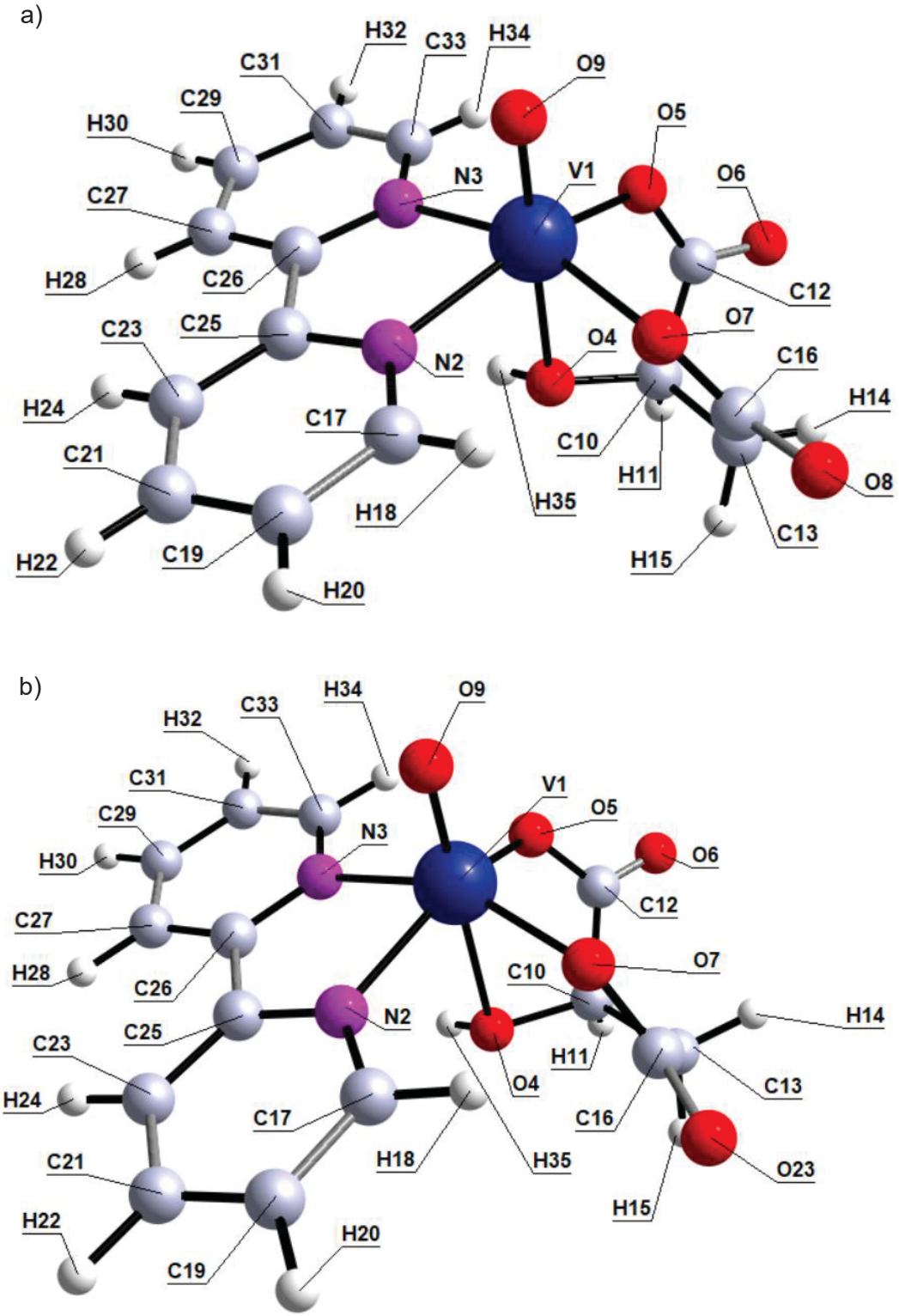


Tabela 1: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **A**, fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT) com o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ. Os desvios quadrados relativos também são apresentados.

Parâmetro geométrico	XRD	DFT
V(1)-O(9)	1,5909	1,5963
V(1)-O(5)	1,9922	1,9448
V(1)-O(7)	1,9928	1,9130
V(1)-O(4)	2,2221	2,5696
V(1)-N(2)	2,1027	2,1215
V(1)-N(3)	2,1030	2,1183
C(12)-O(5)	1,2685	1,3372
C(12)-O(6)	1,2311	1,2473
C(16)-O(7)	1,2675	1,3367
C(16)-O(8)	1,2396	1,2524
O(4)-H(35)	0,8473	0,9794
δ_R (%)[a]		6,36
O(9)-V(1)-O(5)	102,22	107,27
O(9)-V(1)-O(7)	101,71	107,47
O(9)-V(1)-N(2)	99,12	99,94
O(9)-V(1)-N(3)	96,45	96,84
O(9)-V(1)-O(4)	178,26	177,07
O(5)-V(1)-O(7)	92,54	94,36
O(5)-V(1)-N(2)	157,27	150,40
O(5)-V(1)-N(3)	92,99	88,66
O(7)-V(1)-N(2)	90,65	88,23
O(7)-V(1)-N(3)	159,41	153,29
O(7)-V(1)-O(4)	79,61	74,58
N(2)-V(1)-N(3)	76,87	76,59
N(2)-V(1)-O(4)	81,93	81,55
$\delta_{Ângulo}$ (%)[b]		3,61

[a]Desvio quadrado relativo em comprimentos de ligação, $\delta_R = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(R_i^{DFT}-R_i^{DRX})^2}{(R_i^{DRX})^2}}$ 98

[b]Desvio quadrado relativo em ângulos, $\delta_{ângulo} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(Ângulo_i^{DFT}-Ângulo_i^{DRX})^2}{(Ângulo_i^{DRX})^2}}$ 98

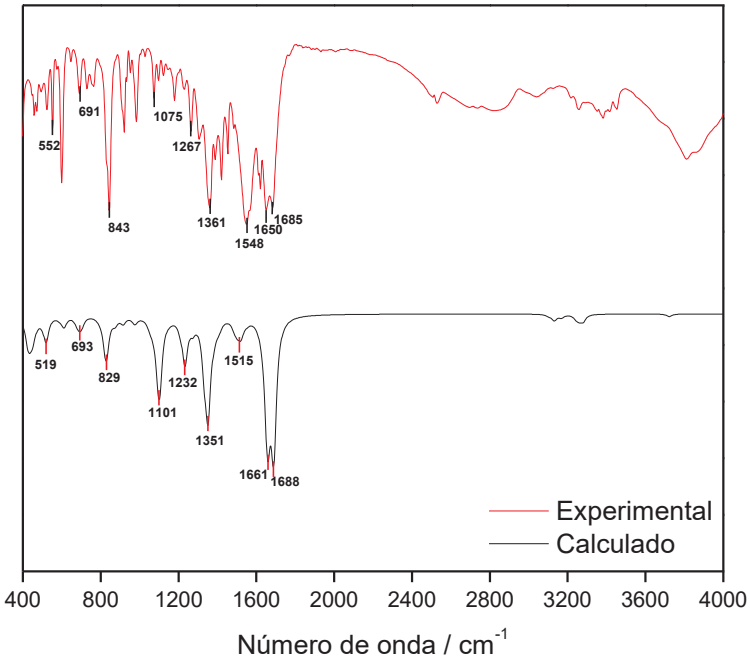
Como pode ser observado na Tabela 1, os comprimentos de ligação obtidos pela otimização de geometria são compatíveis com os obtidos por difratometria de raios X de monocristal (RSD = 6,36%), o comprimento mais destoante é o da ligação V(1)-O(4), que apresenta erro relativo de 13,5%. Tal aumento de comprimento de ligação pode ser relacionado ao fato de que a geometria cristalográfica é obtida em estado sólido, enquanto a modelagem teórica foi realizada considerando modelo PCM com os parâmetros de solvente da água. Isto é, na modelagem molecular os complexos não sofrem o efeito do empacotamento cristalino e, portanto, podem assumir comprimentos de ligações maiores, como é tendência na maioria dos parâmetros observados na Tabela 1 e nos demais resultados apresentados.

Os ângulos de ligação calculados, entretanto, apresentam desvios menores do que os comprimentos de ligação experimentais (3,61%), o que sinaliza o nível de acurácia da metodologia usada na modelagem molecular, já que o ambiente de coordenação ao redor do vanádio se mantém quase inalterado. Detalhes sobre as interações intermoleculares de **A** podem ser vistos no Anexo 1.

4.1.1.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Após a caracterização estrutural de **A**, foi obtido o espectro vibracional no infravermelho de 400 a 4000 cm^{-1}, o qual foi comparado com aquele obtido através da DFT. As principais bandas e suas atribuições são apresentados na Tabela 2. Como pode ser notado na Figura 11, há uma boa correspondência entre as principais bandas obtidas experimentalmente e aquelas oriundas da modelagem molecular, onde constata-se uma semelhança no perfil geral do espectro e nas intensidades dos sinais. A aproximação teórica considera meio aquoso através do modelo PCM e, portanto, não leva em conta todos os efeitos vibracionais presentes no estado sólido, não havendo assim, no modelo teórico, restrições às vibrações causadas por interações intermoleculares. Desta forma se espera pequenas discordâncias entre os resultados experimentais e aqueles calculados.

Figura 11: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **A** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Pode-se verificar duas bandas em 1685 e 1650 cm^{-1}, atribuídas aos estiramentos C=O das duas carboxilas do malato. Além disso, se encontram os estiramentos usuais para anéis aromáticos (C-C) como os da bipiridina em 1361 cm^{-1}, que se sobrepõem às bandas esperadas para os estiramentos C-O do malato. Por fim, é possível notar o característico estiramento V=O de oxidovanádios em 1075 cm^{-1}.

Tabela 2: Atribuições experimentais, modeladas e obtidas na literatura para o espectro de infravermelho do composto **A** (CHEN et al. 2014). Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

Atribuição	Experimental (cm^{-1})	DFT (cm^{-1})
$\nu(C=O)_{mal}$	1685, 1650	1688, 1661
$\delta(C-H)_{bipy}$, no plano	1548	1515
$\nu(C-O)_{mal}$,$\nu(C-C)_{anel}$	1361	1351
$\nu(C-C)_{mal}$	1267	1232
$\nu(V=O)$	1075	1101
$\delta(C-H)_{bipy}$, fora do plano	843	829
$\delta(C-H)_{bipy}$, fora do plano	552	519

A atribuição tentativa para as bandas do espectro infravermelho mostrou semelhança entre os dados experimentais e os obtidos por DFT. Apesar disso, é necessário restringir a comparação ao nível qualitativo, visto que as condições teóricas são aproximações que não consideram interações intermoleculares,

empacotamento cristalino e demais efeitos emergentes em amostras analisadas no estado sólido.

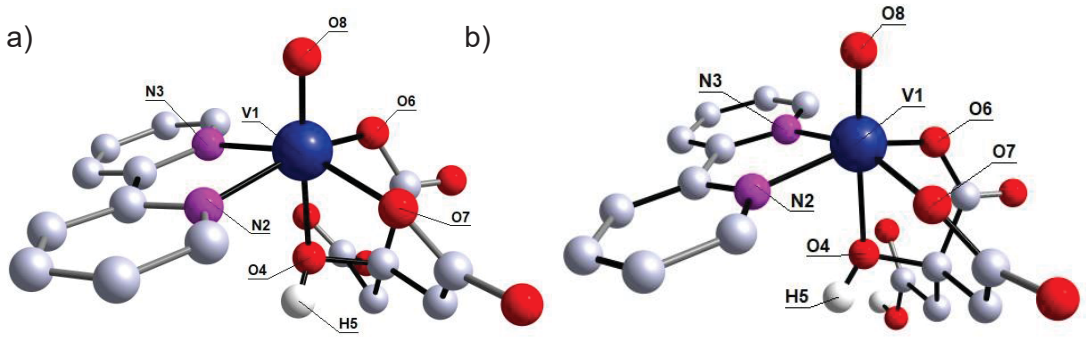
4.1.2 Caracterização do Composto **B**

4.1.2.1 Caracterização estrutural

O composto **B**, de fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$ é descrito na literatura, mas não foi estudado como modelo funcional de haloperoxidases por esses trabalhos. Desta forma, sua síntese foi reproduzida e uma breve caracterização foi realizada para verificar a obtenção do composto de interesse.

Primeiramente, cristais claramente definidos de **B** foram obtidos, de forma que foi possível o emprego da difratometria de raios X de monocristal para a elucidação estrutural do composto. Os parâmetros de cela unitária e a estrutura são coincidentes com os dados relatados na literatura [84]. A geometria cristalográfica foi empregada como ponto de partida para a otimização da geometria molecular por meio da DFT, permitindo a comparação entre a estrutura cristalográfica e a otimizada, como pode ser observado na Figura 12. A comparação entre os dados cristalográficos e os modelados atestam uma mudança no ambiente de coordenação do vanádio negligenciável, refletida em pequenas variações de ângulos de ligações oxigênio-metal.

Figura 12: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **B** de fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]\cdot H_2O$. Os hidrogênios ligados a carbonos foram omitidos por clareza. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Algumas mudanças de conformação nos ligantes orgânicos, sobretudo no citrato, podem ser vistas comparativamente na Figura 12, e estão associadas às ligações de hidrogênio realizadas por **B** em estado sólido, que não foram modeladas

teoricamente. As ligações de hidrogênio e os dados de interações intermoleculares são relatados no Anexo 2.

Para verificar quantitativamente a diferença entre a esfera de coordenação do vanádio experimental e teórica foram comparados os ângulos e os comprimentos de ligação dos átomos relevantes na Tabela 3. Nota-se que os maiores desvios estão associados ao oxigênio e ao hidrogênio da hidroxila do citrato, os quais podem acontecer devido à ligação de hidrogênio que esse grupamento realiza em fase sólida, induzindo uma conformação geométrica diferente da modelada teoricamente. Os desvios percentuais sobre comprimentos de ligação e ângulos, respectivamente, são 5,34% e 3,07%.

Tabela 3: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **B**, fórmula $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT). Os desvios quadrados relativos também são apresentados. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

Parâmetro geométrico	XRD	DFT
V(1)-O(4)	2,197	2,323
V(1)-O(6)	1,992	1,970
V(1)-O(7)	1,987	1,962
V(1)-O(8)	1,573	1,608
V(1)-N(2)	2,097	2,094
V(1)-N(3)	2,088	2,096
O(4)-H(5)	0,855	0,980
δ_R (%)[a]		5,34
O(8)-V(1)-N(2)	98,19	100,87
O(8)-V(1)-N(3)	99,50	97,55
O(8)-V(1)-O(4)	173,26	175,77
O(8)-V(1)-O(6)	98,70	103,27
O(8)-V(1)-O(7)	101,58	102,05
O(7)-V(1)-O(6)	90,80	90,42
O(7)-V(1)-N(2)	91,24	91,51
O(7)-V(1)-N(3)	157,19	159,15
O(7)-V(1)-O(4)	80,57	78,73
O(6)-V(1)-N(2)	162,22	154,81
O(6)-V(1)-N(3)	94,57	91,96
O(6)-V(1)-O(4)	74,81	72,53
N(2)-V(1)-N(3)	77,16	77,77
N(2)-V(1)-O(4)	88,11	83,23
N(3)-V(1)-O(4)	79,49	82,25
V(1)-O(4)-H(5)	116,65	122,59
$\delta_{Ângulo}$ (%)[b]		3,07

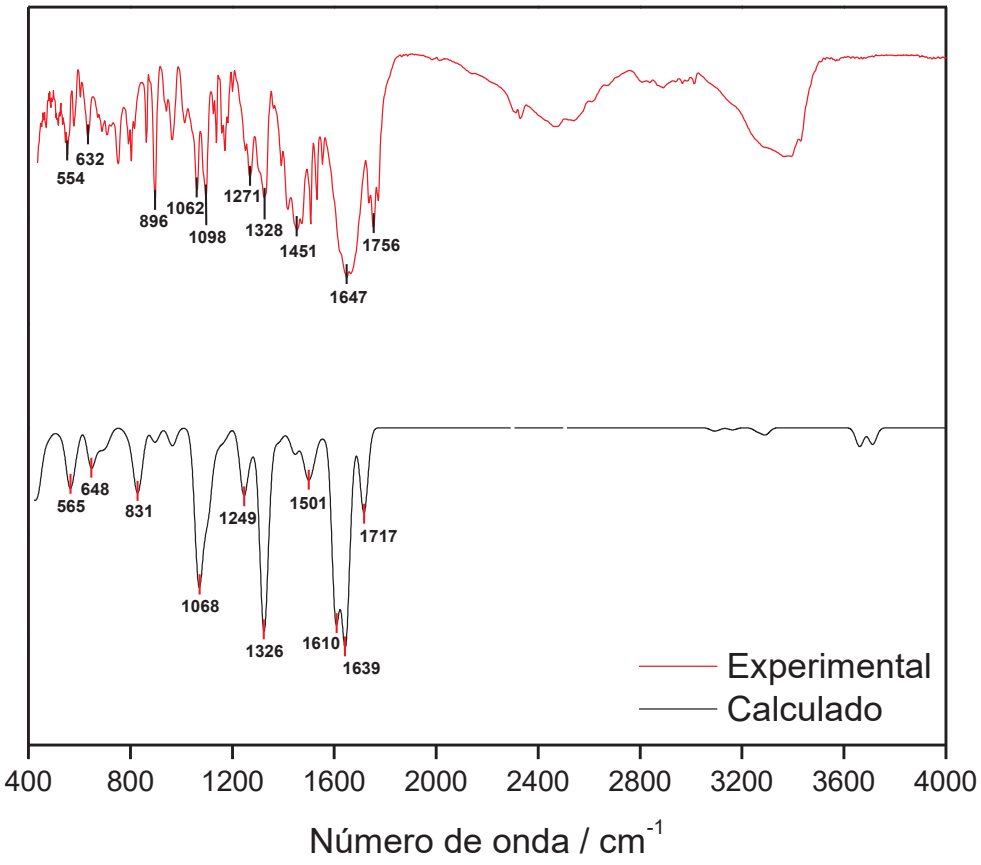
[a]Desvio quadrado relativo em comprimentos de ligação, $\delta_R = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(R_i^{DFT}-R_i^{DRX})^2}{(R_i^{DRX})^2}}$ [98]

[b]Desvio quadrado relativo em ângulos, $\delta_{ângulo} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(Ângulo_i^{DFT}-Ângulo_i^{DRX})^2}{(Ângulo_i^{DRX})^2}}$ [98]

4.1.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Após a caracterização estrutural de **B**, foi realizada a análise por espectroscopia vibracional no infravermelho na região de 400 a 4000 cm^{-1}. Esse espectro foi comparado com aquele obtido através da DFT na Figura 13. Há uma boa correlação entre o espectro vibracional experimental e modelado, apesar de haver diferenças na localização de algumas bandas do espectro.[99]

Figura 13: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **B** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



As diferenças e semelhanças entre os dados experimentais e teóricos são evidenciadas na Tabela 4. Pode-se notar que existem três bandas características para os estiramentos C=O das carboxilas em 1717, 1639 e 1610 cm^{-1} para o espectro calculado por DFT, resultado esperado pelo número de carboxilas da molécula. No espectro experimental as três bandas não são visíveis pois há sobreposição caracterizada pelo alargamento da banda em 1647 cm^{-1}.

Tabela 4: Atribuições experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho do composto **B**.[99] Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

Atribuição	Experimental (cm^{-1})	DFT (cm^{-1})
$\nu(C=O)_{cit}$	1756, 1647, < 1647 (ombro)	1717, 1639, 1610
$\delta(C-H)_{bipy}$, no plano	1328, 1271	1326, 1249
$\nu(C-O)_{cit}$,$\nu(C-C)_{anel}$	1098	> 1068 (ombro)
$\nu(V=O)$	1062	1068
$\delta(C-H)_{bipy}$, fora do plano	896	831
$\delta(C-H)_{bipy}$, fora do plano	554	562

Com exceção dos modos vibracionais inerentes às carboxilas, não são observadas bandas diferentes das obtidas para o composto **A**. Isso corrobora a proposição de que as espécies são estruturalmente semelhantes, já que ambos contêm bipiridina como ligante e os demais modos vibracionais do malato e do citrato são semelhantes. Pode-se verificar que os dados modelados por DFT para os modos vibracionais de **B** estão deslocados pra maiores números de onda do que a maior parte dos sinais experimentais. Variações de aproximadamente 100 cm^{-1} são esperadas para o emprego do funcional B3LYP para a previsão de espectros de infravermelho; portanto, a modelagem obteve resultados muito bem correlacionados aos esperados.[99]

4.1.3 Caracterização do Composto **C**

4.1.3.1 Caracterização estrutural

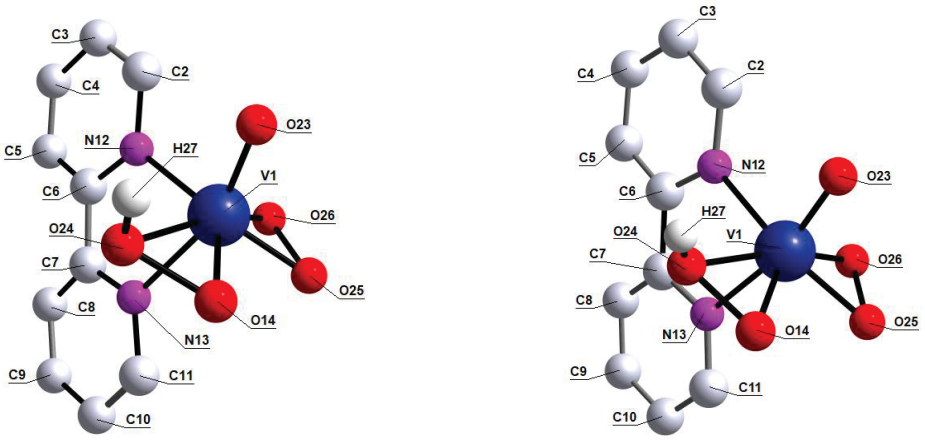
O composto **C** pode ser obtido através da adição de excesso de peróxido de hidrogênio às soluções dos compostos **A** e **B**. Isto sugere a hipótese de que **C** é a espécie presente no meio catalítico e que ela é a espécie responsável pela atividade catalítica observada. Esta proposição considera que o composto **C** apresenta peróxidos coordenados e estes grupos são indicados pela literatura como fundamentais para a atividade dos modelos funcionais de haloperoxidases.[14]

A estrutura cristalográfica obtida para o composto **C** é apresentada na Figura 14(*a*). Ele é um composto heptacoordenado de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$, cuja estrutura já foi relatada pela literatura, porém não existem estudos à respeito da atividade deste composto como modelo funcional de haloperoxidases.[100]

Na mesma figura também é apresentada a geometria otimizada (b) para o complexo, evidenciando as semelhanças estruturais entre ambas as abordagens.

Figura 14: Estrutura cristalográfica (a) e otimizada por DFT (b) para o composto **C** de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

a) b)



A partir da Figura 14 é possível verificar que a geometria do composto **C** é mantida, há porém, um desvio claramente observável na posição do hidrogênio H27, fato que é explicável pela forte ligação de hidrogênio intermolecular que esse átomo realiza, como é observável na estrutura cristalográfica apresentada no Anexo 3 Como já mencionado anteriormente, as interações intermoleculares podem trazer desvios quando comparamos dados modelados para moléculas discretas com dados experimentais.

A Tabela 5 apresenta os comprimentos de ligação e os ângulos que envolvem o vanádio central, assim como os desvios percentuais para ambos os conjuntos de dados. A partir dessa comparação quantitativa é possível notar que há maior desvio entre os dados experimentais e os teóricos para a otimização de geometria do composto **C** do que para os compostos anteriormente citados, principalmente levando em conta o hidrogênio ligado ao anel peróxido do composto. Isso pode se dar pela protonação de **C** que pode se dar em qualquer um dos dois anéis peróxido da estrutura alternadamente (vide Anexo 3), o que leva a dados cristalográficos onde a posição dos hidrogênios não é bem definida, pois acaba sendo uma combinação ponderada das diferentes posições de protonação na modelagem por DRX.

Apesar do desvio relativamente grande observado para o hidrogênio de protonação e para o oxigênio ligado a ele, os dados experimentais e modelados têm

boa correlação, apresentando desvios percentuais de 7,69% para os comprimentos de ligação e 6,62% para os ângulos de ligação. Isso indica que a otimização da geometria causa uma pequena mudança estrutural.

Tabela 5: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação selecionados para o composto **C**, de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)].3H_2O$, obtidos por análise de difratometria de raios X de monocristal (XRD) e por otimização de geometria empregando a teoria do funcional de densidade (DFT). Os desvios quadrados relativos também são apresentados. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

Parâmetro geométrico	XRD	DFT
V(1)-O(23)	1,6071	1,6171
V(1)-O(24)	1,8965	2,1876
V(1)-O(14)	1,8650	1,9167
V(1)-O(25)	1,8856	1,8686
V(1)-O(26)	1,9913	1,8633
V(1)-N(12)	2,1547	2,122
V(1)-N(13)	2,2968	2,205
O(24)-O(14)	1,4538	1,5143
O(25)-O(26)	1,4614	1,5113
O(24)-H(27)	0,81596	0,9912
δ_R (%)[a]		7,69
O(23)-V(1)-O(24)	102,33	89,55
O(23)-V(1)-O(14)	104,52	98,85
O(23)-V(1)-O(25)	102,45	108,65
O(23)-V(1)-O(26)	97,42	105,89
O(23)-V(1)-N(12)	91,04	89,99
O(23)-V(1)-N(13)	162,05	158,15
N(12)-V(1)-O(24)	85,64	94,5
N(12)-V(1)-O(14)	130,52	135,6
N(12)-V(1)-O(25)	133,63	131,88
N(12)-V(1)-O(26)	90,53	84,88
N(12)-V(1)-N(23)	71,78	74,02
N(13)-V(1)-O(24)	82,00	77,26
N(13)-V(1)-O(14)	90,99	83,29
N(13)-V(1)-O(25)	86,55	93,18
N(13)-V(1)-O(26)	78,1	87,76
O(24)-V(1)-O(14)	45,47	42,67
O(24)-V(1)-O(25)	132,32	128,36
O(24)-V(1)-O(26)	159,94	164,54
O(14)-V(1)-O(25)	88,96	86,16
O(14)-V(1)-O(26)	131,86	132,48
O(25)-V(1)-O(26)	44,18	47,78
$\delta_{Ângulo}$ (%)[b]		6,62

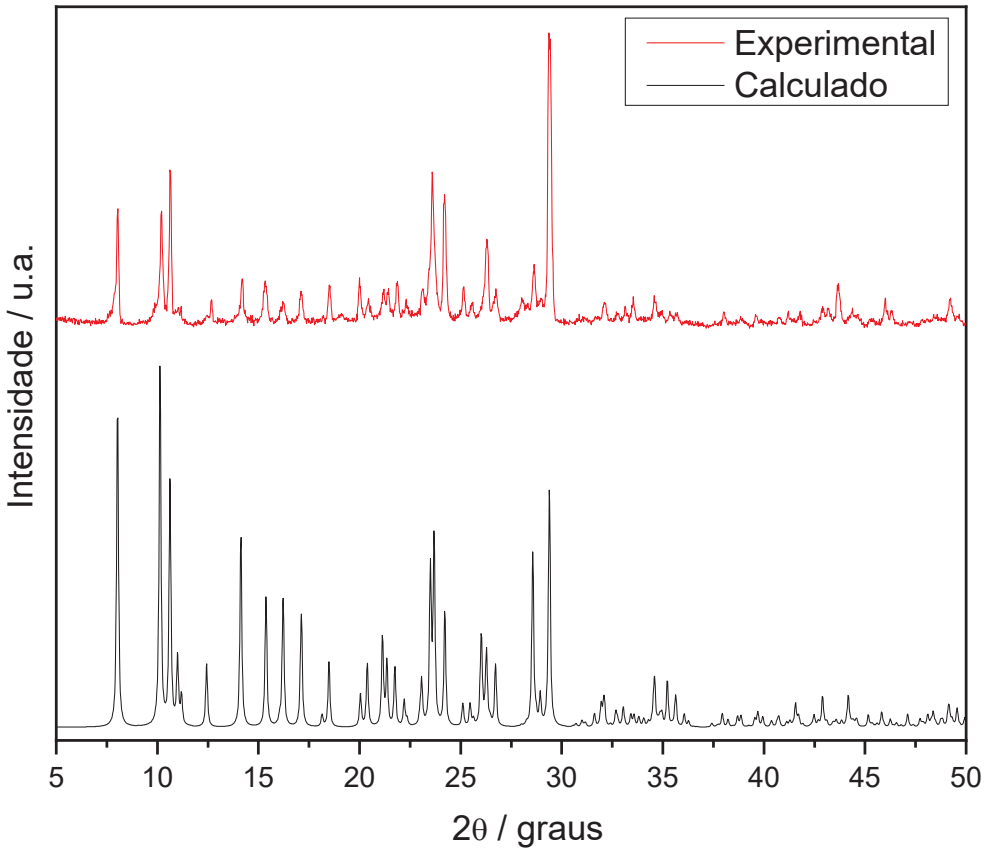
[a]Desvio quadrado relativo em comprimentos de ligação, $\delta_R = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(R_i^{DFT}-R_i^{DRX})^2}{(R_i^{DRX})^2}}$ [98]

[b]Desvio quadrado relativo em ângulos, $\delta_{ângulo} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{(Ângulo_i^{DFT}-Ângulo_i^{DRX})^2}{(Ângulo_i^{DRX})^2}}$ [98]

4.1.3.2 Difratometria de raios X de pó

A partir da análise por difratometria de raios X de monocristal do produto **C** foi simulado o difratograma de raios X de pó empregando o software Mercury 3.10. O padrão de difração teórico pode ser comparado com o difratograma experimental para confirmar a pureza da amostra sintetizada, indicando a homogeneidade do produto, isto é, se o *bulk* da amostra corresponde ao mesmo cristal estudado por DRX de monocristal. A comparação entre os difratogramas de pó experimental e teórico é apresentada na Figura 15.

Figura 15: Comparação entre os difratogramas experimental e calculado para o composto **C** em pó.

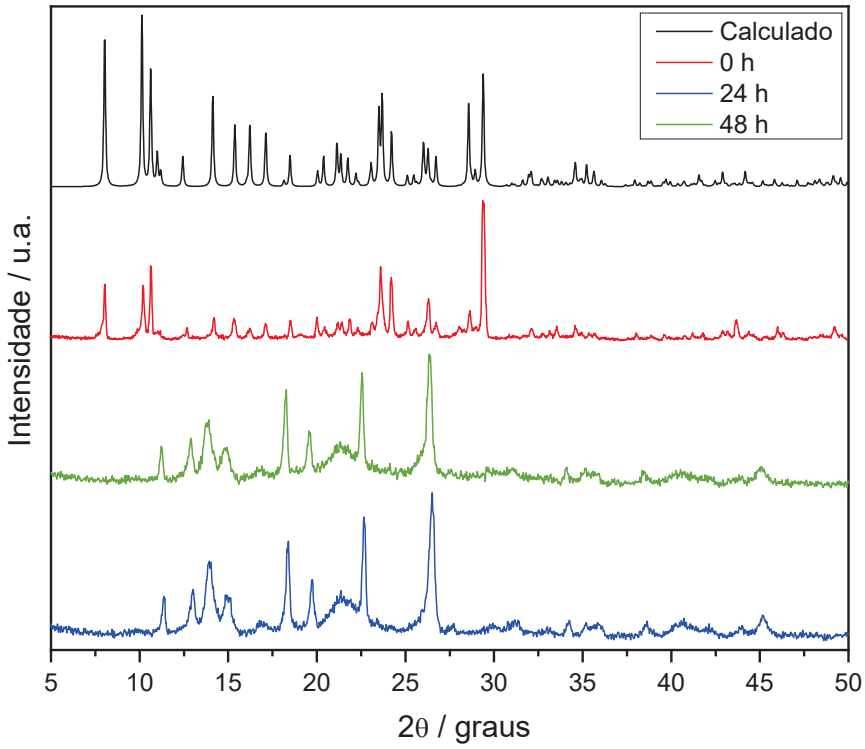


Como pode ser visto na Figura 15, há boa correlação entre o difratograma teórico e o experimental, indicando que houve a obtenção do produto puro. Além disso, os resultados foram reprodutíveis para todos os lotes sintetizados durante esse trabalho.

Considerando que espécies peroxidadas de vanádio são agentes oxidantes fortes e consequentemente são espécies reativas[101], estudou-se a estabilidade em

função do tempo dos cristais isolados de **C**. Para fazer esse estudo, foram realizados análises de DRX de pó em intervalos de 24 h (os cristais foram mantidos em frasco fechado à temperatura ambiente entre as análises), visando identificar mudanças no difratograma que indicassem alterações na composição cristalina do *bulk* da amostra, como apresentado na Figura 16.

Figura 16: Comparação entre os difratogramas de pó experimentais em função do tempo de envelhecimento dos cristais de **C**.



Quando comparados os difratogramas feitos com o cristal recém isolado (0 h) e com o cristal envelhecido por 24 h pode-se notar uma grande alteração no perfil espectral obtido, corroborando a hipótese de que o composto **C** não é estável quando isolado da solução-mãe. Entre 24 e 48 h não há variação considerável no perfil espectral, indicando que a transformação ocorre no primeiro dia de envelhecimento. Foram também obtidos difratogramas com maior período de envelhecimento, porém estes não apresentaram diferenças significativas com relação ao obtido após 48 h. A instabilidade observada já havia sido inferida à priori, já que o produto mostrava variação de coloração do amarelo-claro ao marrom-avermelhado após ser isolado da solução-mãe, mesmo quando estocado em frascos de vidro em recipiente mantido sob vácuo.

4.1.3.3 Análise elementar

Por fim foi realizada a análise elementar do composto **C**, os teores obtidos para cada elemento foram expressos na Tabela 6 e estão definidos como percentual em massa. A análise elementar do composto **C** indicou valores muito próximos aos esperados a partir da difratometria de raios-X de monocristal, apesar de haver um desvio superior a 1% para a dosagem de hidrogênio.

Tabela 6: Análise elementar do composto **C**, os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de analisador CHN (Perkin-Elmer CHN 2400).

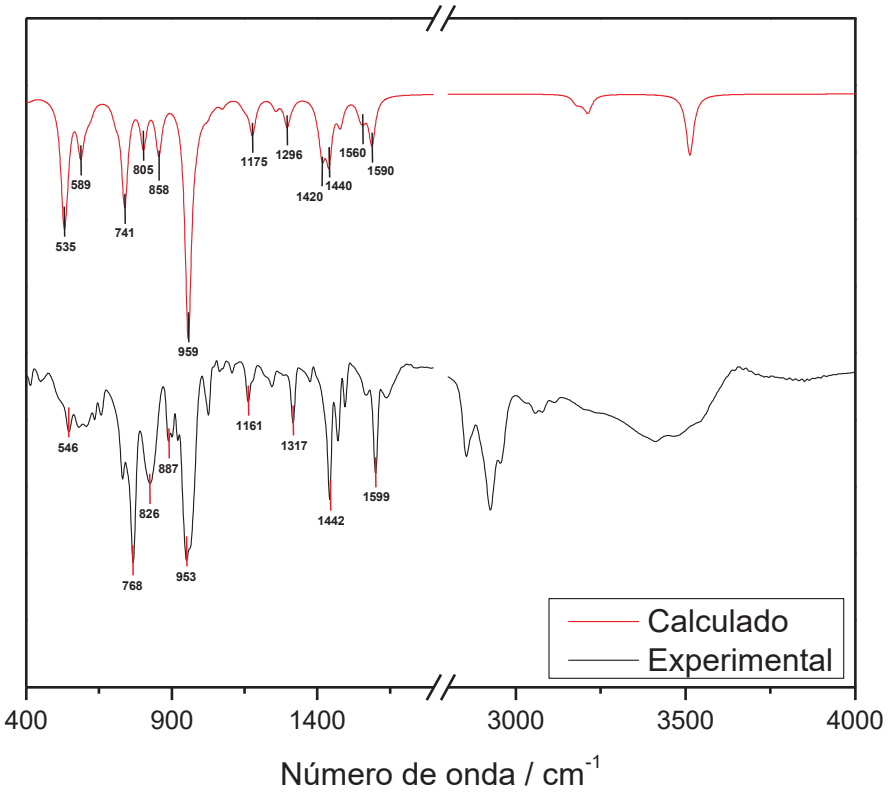
	Carbono / %	Hidrogênio / %	Nitrogênio / %
Estimado (DRX)	42,77	4,78	9,97
Experimental	42,58	3,40	9,78

Foram realizadas diversas tentativas de análise elementar para o produto **C**, porém todas apresentaram variações superiores a 0,4% para o teor de hidrogênio. A hipótese levantada para explicar esse erro sistemático é a instabilidade do produto, que transforma-se durante as primeiras 24 h após isolado da solução mãe, como evidenciado pelas análises de DRX de pó. O tempo discorrido para o processo de isolamento, secagem, transporte e análise elementar pode ter sido suficiente para a decomposição de parte do produto, levando a maiores incertezas nos teores elementares.

4.1.3.4 Espectroscopia vibracional Raman e na região do infravermelho

Após caracterização estrutural de **C**, foi obtido o espectro vibracional no infravermelho de 400 a 4000 cm^{-1} para o composto, o qual foi comparado com aquele obtido através da DFT na Figura 12, os principais sinais e suas atribuições são apresentados na Tabela 7.

Figura 17: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **C** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Como pode ser visto na Figura 17, há uma correlação entre os dados modelados por DFT e aqueles obtidos experimentalmente, há concordância das principais bandas e do perfil geral dos espectros, de forma que a modelagem molecular foi bem-sucedida em prever as regiões das bandas vibracionais e as suas intensidades relativas, sendo uma boa ferramenta para avaliar a qualidade dos dados experimentais obtidos. Os desvios encontrados podem ser justificados também pela presença de águas de hidratação e moléculas de cristalização (vide Anexo 3) que não são modelados teoricamente, mas que podem impactar nos modos vibracionais observados experimentalmente.[102]

Tabela 7: Atribuições na literatura, experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho do composto **C** [103a 101b 84c]. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

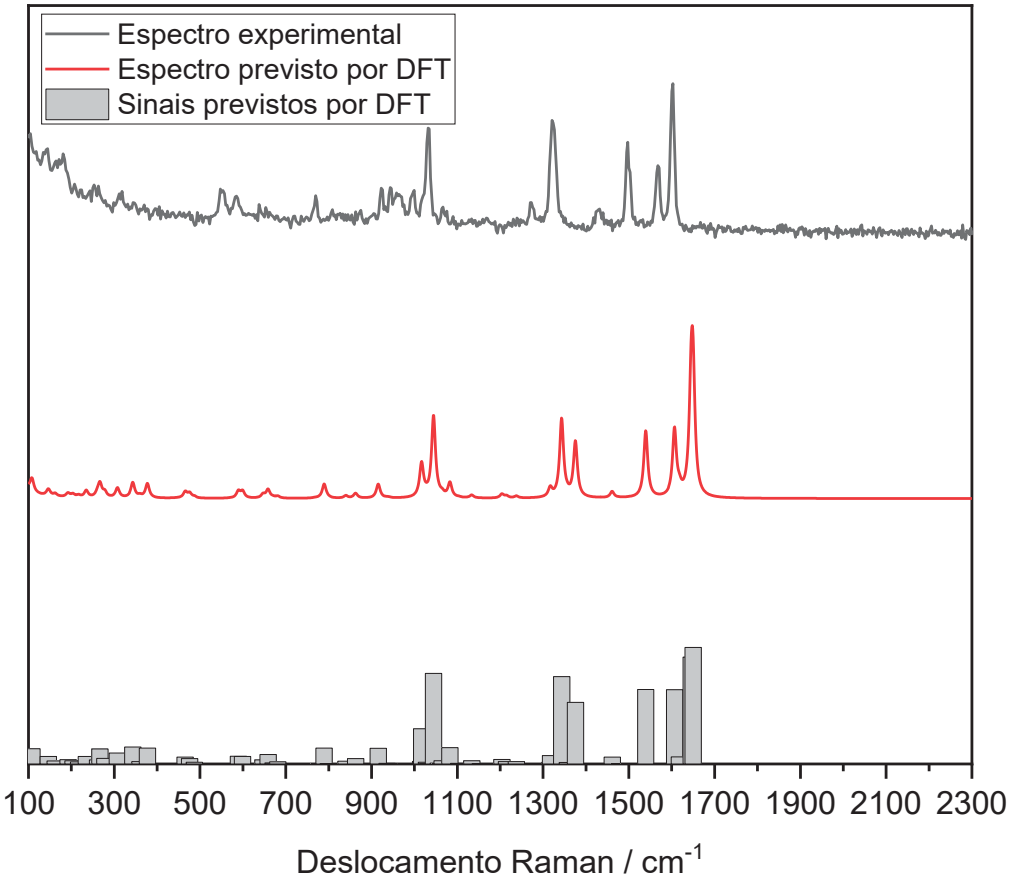
Atribuição	Experimental (cm^{-1})	DFT (cm^{-1})	Literatura (cm^{-1})
$\delta(C\text{-}H)_{bipy}$, no plano	1317	1296	-
$\nu(C\text{-}C)_{bipy}$	1442, 1599	1440, 1590	1396[c]
$\delta(C\text{-}H)_{bipy}$, fora do plano	768	741	-
ν (V-O)	546	535	De 446 até 649[b]
ν(V=O)	953	959	930[a]
ν(O-O)	826 e 887	805 e 858	860, 880[a] e < 900[b]

ν = estiramento, δ = deformação angular, bipy = bipiridina

A Tabela 7 evidencia a relativa proximidade entre os dados teóricos e experimentais, a maior parte das bandas previstas por DFT tem seus números de onda desviados em valores inferiores a 30 cm^{-1}. Como análise vibracional, também foi registrado e calculado o espectro Raman para o composto **C**, tal qual apresentado na Figura 18.

Para o espectro Raman, encontram-se os estiramentos esperados para a bipiridina, isto é, dois sinais intensos para os estiramentos de anel entre 1600 e 1700 cm^{-1}. Além disso, podem ser vistas as deformações angulares C-H fora do plano na região entre 1300 e 1400 cm^{-1}. Por fim, as bandas próximas de 1000 cm^{-1} também podem ser atribuídas à bipiridina, pois indicam deformações no anel aromático. Os resultados são coerentes com o esperado, já que a maior parte dos modos vibracionais Raman do composto **C** estão relacionadas à porção aromática do complexo.

Figura 18: Espectros vibracionais Raman para o composto **C**, obtidos experimentalmente e através do emprego da DFT. Os dados modelados foram obtidos considerando a temperatura de 298,15 K e um laser de 633 nm, simulando as condições experimentais. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



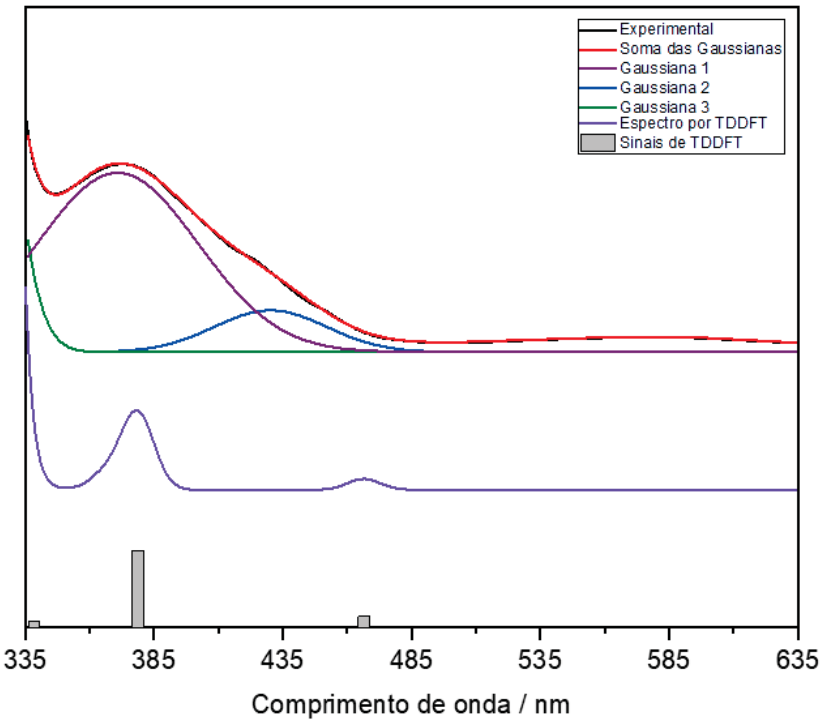
4.1.3.5 Espectroscopia de absorção no UV/Vis

Além dos espectros vibracionais, o composto **C** foi submetido à análise por espectroscopia de absorção na região do UV/Vis, de forma que se obteve o espectro apresentado na Figura 19, a qual indica a similaridade entre os espectros de absorção experimental e teórico, apesar de existirem algumas diferenças evidentes. Entre elas temos: 1) O fato de que há duas pequenas bandas de transição na região visível do espectro experimental que não foram previstas por TDDFT e 2) um deslocamento nas posições das bandas previstas teoricamente com relação às experimentais. A primeira observação pode se dar por conta de não serem esperadas transições significativas nessa faixa de comprimento de onda quando tratamos de espécies mononucleares de vanádio com estado de oxidação +5, porém, em solução, o composto **C** pode levar à formação concomitante de outras espécies, mesmo que em concentrações não predominantes. É importante citar que essa espectroscopia foi realizada em solução 10 mmol L^{-1} de **C**, isto é, em uma amostra relativamente concentrada do composto. A segunda observação pode ser justificada pelo efeito do solvente, já que o espectro foi obtido em solução aquosa e na modelagem o efeito de solvente é empregado através de um potencial contínuo polarizável, sem considerar interações intermoleculares com moléculas do solvente, ou seja, ligações de hidrogênio e efeitos de mudança de protonação não são modelados. Para se avaliar quantitativamente o desvio entre os resultados experimentais e teóricos, os dados foram comparados na Tabela 8.

Tabela 8: Comparação entre as bandas experimentais decompostas e as bandas obtidas por TDDFT para o espectro eletrônico no UV/Vis do composto **C**. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

	Centro da banda (nm)		
DFT	323	379	467
Gaussiana 1	-	371	-
Gaussiana 2	-	-	432
Gaussiana 3	319	-	-
Erro (kcal mol^{-1})	-1,11	-1,63	-4,96

Figura 19: Espectros eletrônicos no UV/Vis para o composto **C** obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade dependente do tempo. Também é apresentada a decomposição do espectro experimental em curvas gaussianas e a soma resultante da decomposição. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

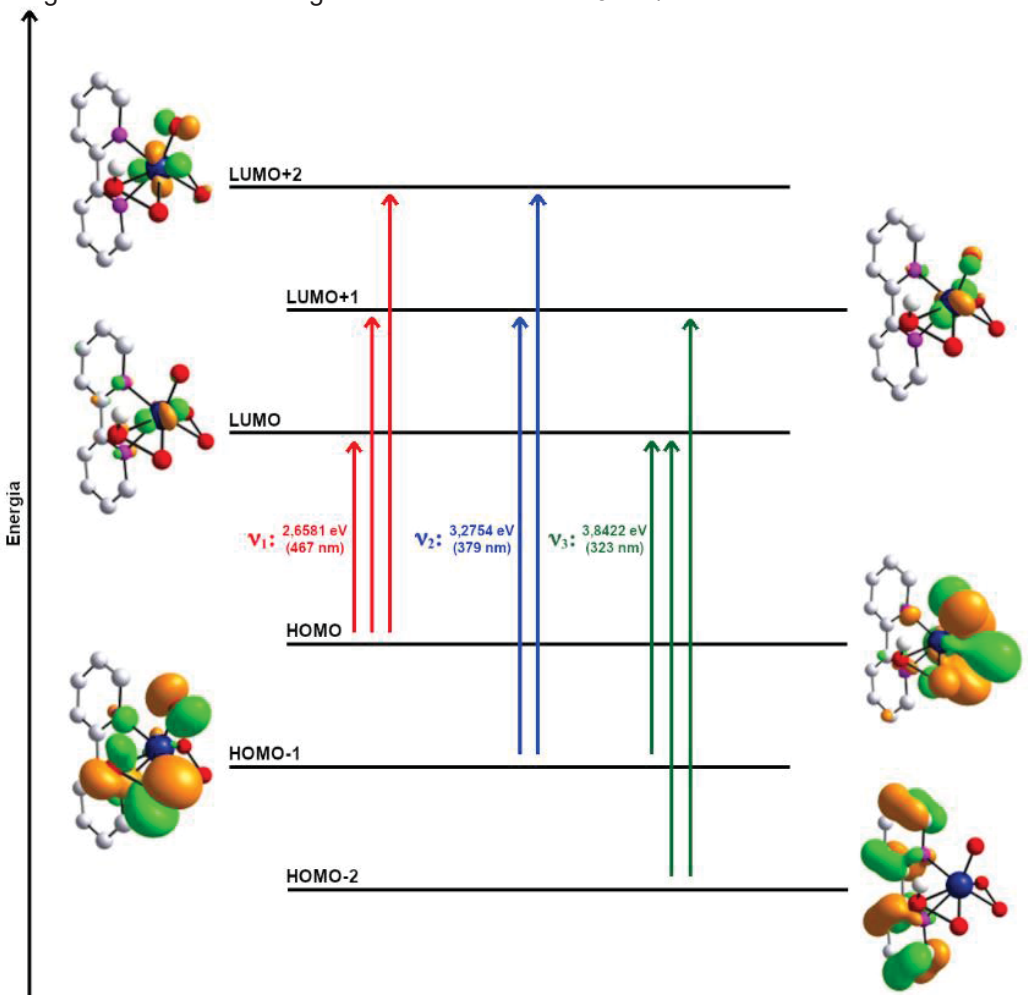


A partir da Tabela 8 pode-se notar que o nível de teoria empregado subestima a energia das bandas experimentais de forma análoga aos dados modelados para os compostos **A** e **B**. Há, portanto, um erro sistemático nessa modelagem. Além disso, o desvio para a banda prevista em 467 nm é o maior da série (-4,96 kcal mol^{-1}) e não é negligenciável, portanto, a modelagem é bem-sucedida em estimar o número de transições e o aspecto geral do espectro experimental, mas não tem a acurácia necessária para análises quantitativas mais refinadas.

A partir do cálculo de TDDFT foram previstas três transições eletrônicas com forças de oscilador apreciáveis, sendo todas elas transições de transferência de carga ligante-metal (LMCT, do inglês *"Ligand-Metal Charge Transfer"*). A transição v_1 (467 nm) é do tipo $\pi_{per} \rightarrow (d_{xy}, d_{yz}, d_{xz})$, A transição v_2 (379 nm) é do tipo $\pi_{Hper} \rightarrow (d_{yz}, d_{xz})$ e a transição v_3 (323 nm) é do tipo $\pi_{Hper} \rightarrow (d_{yz}, d_{xz})$. Para v_3 existem duas transições LMCT de $\pi_{bipy} \rightarrow (d_{yz}, d_{xz})$. Estas atribuições condizem com dados da literatura que indicam a existência de duas bandas LMCT para os anéis peróxido protonado e não protonado.[101] Na Figura 20 são apresentados os orbitais

envolvidos nas absorções v_1, v_2 e v_3 e os vetores de transição que as compõem, respectivamente.

Figura 20: Representação gráfica dos orbitais de fronteira envolvidos nas absorções na região do UV/Vis para o composto **C**. (HOMO, do inglês "Highest Occupied Molecular Orbital"; LUMO, do inglês "Lowest Unoccupied Molecular Orbital"). Cores: vermelho = oxigênio, azul = vanádio, cinza = carbono, roxo = nitrogênio e branco = hidrogênio. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

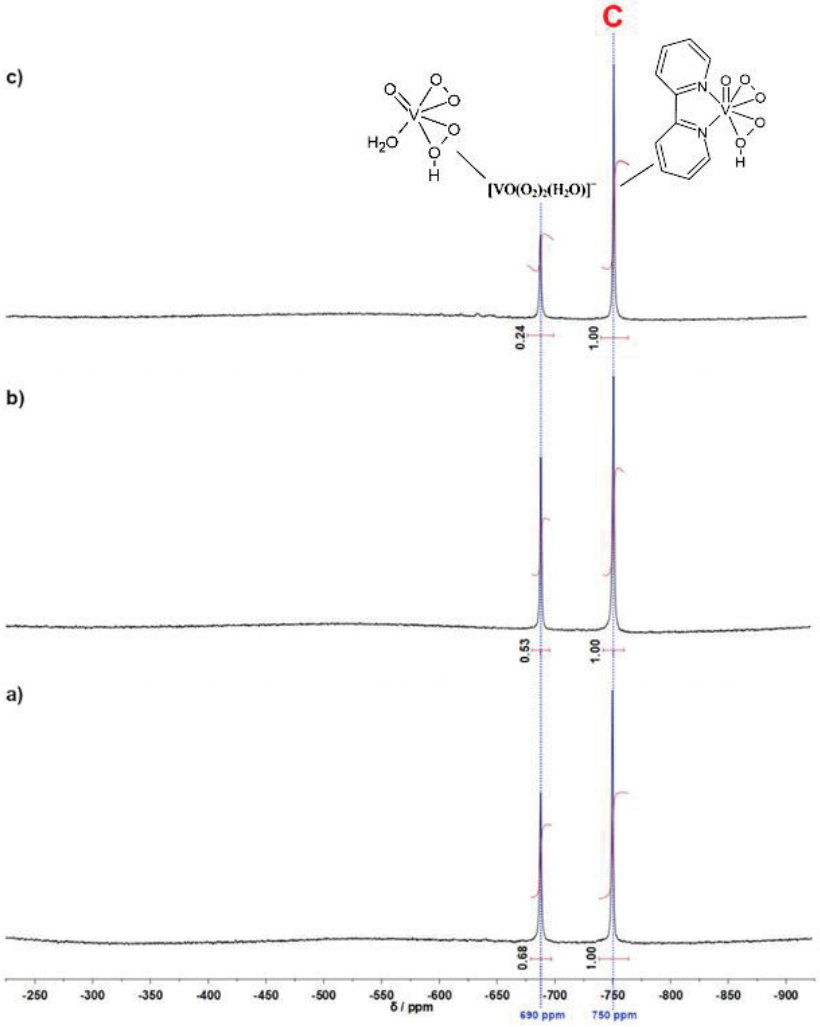


4.1.3.6 Ressonância magnética nuclear de ^{51}V

Para investigar a hipótese de que, em condições catalíticas empregando os compostos **A** ou **B,** há a formação majoritária do composto **C**, foram realizados ensaios de RMN de ^{51}V. Essa escolha experimental se deu por conta de diperoxidovanadatos como **C** terem uma faixa de deslocamento químico bastante particular no espectro de RMN de ^{51}V, não havendo sobreposição de deslocamentos químicos com outras espécies, como monoperoxidovanadatos ou oxidovanadatos. **C** já foi identificado em solução por outros trabalhos relatados na literatura e tem

deslocamento químico bem definido (-750 ppm em relação ao $VOCl_3$).[101] Desta forma, a partir de soluções formadas com a adição de H_2O_2 (1 mmol L^{-1}) e KBr (2,2 mmol L^{-1}) às soluções de **A**, **B** e **C** (0,01 mmol L^{-1}), foram realizados ensaios de RMN de ^{51}V após o intervalo de 3 h de incubação. Os espectros obtidos foram apresentados na Figura 21.

Figura 21: Espectros de RMN de ^{51}V para o composto **A** (a), **B** (b) e **C** (c) (0,01 mmol L^{-1}) com a adição de H_2O_2 (1 mmol L^{-1}) e KBr (2,2 mmol L^{-1}) em D_2O. Espectros obtidos em 400 MHz.



Na Figura 21 pode-se notar a presença de dois sinais referentes às duas espécies de vanádio presentes em solução. O sinal com deslocamento químico próximo a 750 ppm foi atribuído ao composto **C**, já relatado na literatura. O sinal presente em -690 ppm foi atribuído à espécie $[VO(O_2)_2H_2O]^-$ (**D**) que pode se formar em equilíbrio com o composto **C** em solução, devido à perda de ligantes 2'2-bipiridina. A presença do composto **D** foi relatada em diversos espectros de RMN de ^{51}V de outros peroxidovanadatos, e tem deslocamento químico descrito pela

literatura (δ = -690 ppm).[101] Além disso, as integrais dos picos de ambos os compostos indica que a proporção aproximada entre eles no equilíbrio favorece a formação do composto **C**, portanto, esta é a espécie majoritária nas soluções estudadas. Não são vistos outros sinais no espectro obtido, o que indica a inexistência, em concentrações detectáveis por RMN em 400 MHz, de outras espécies de vanádio no estado de oxidação +V.

4.1.4 Medição experimental dos parâmetros cinéticos do composto **C** como modelo funcional da bromoperoxidase

Como em excesso de peróxido, tal qual ocorre em condições catalíticas, as espécies **A** e **B** se convertem na espécie **C**, os estudos catalíticos seguintes foram conduzidos empregando apenas o composto **C**. Portanto, com o intuito de obter informações que pudessem embasar as proposições mecanisticas teóricas, foi proposta a investigação cinética da atividade de **C** como modelo funcional de haloperoxidases. Primeiramente encontrou-se na literatura a possibilidade de se empregar um ensaio modelo que pudesse ser realizado extensiva e reprodutivamente para a obtenção de constantes de velocidade para a reações de bromação e iodação de substratos orgânicos.

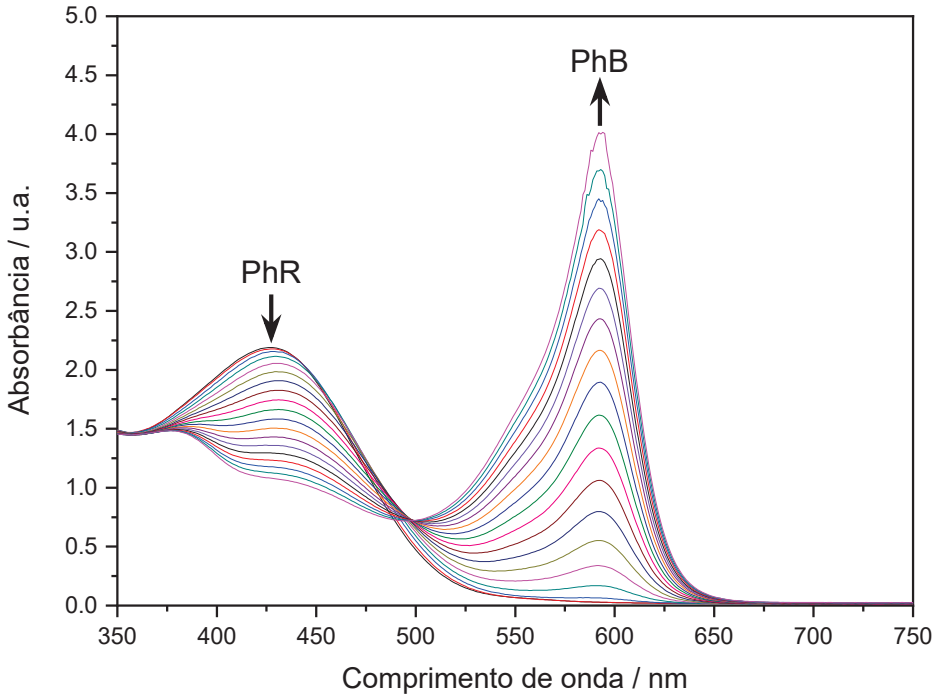
Para a bromação de substratos orgânicos há a reação de bromação oxidativa do vermelho de fenol (PhR), a qual produz o corante orgânico azul de bromofenol (PhB). Esta reação pode ser acompanhada por espectroscopia eletrônica já que há uma banda de absorção característica do PhR em λ_{max} = 443 nm, que diminui a intensidade sendo acompanhada pelo aumento de intensidade da banda de absorção do PhB (λ_{max} = 592 nm). A reação apresenta um ponto isosbéstico em 493 nm que indica a inexistência de intermediários opticamente ativos (no UV/Vis) em concentrações apreciáveis.[104]

Para avaliar-se a atividade catalítica de **C**, um ensaio preliminar com concentração de catalisador na ordem de $1{,}0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} e na temperatura de 30 ± 0,5 ºC foi realizado. Esse ensaio foi acompanhado por espectrometria no UV/Vis com varreduras a cada 5 minutos, identificando-se o padrão de mudança de bandas de absorção e do ponto isosbéstico da reação, avaliando-se a possibilidade de emprego desta metodologia para acompanhamento cinético da reação. Na Figura 22 é apresentado o conjunto de varreduras no UV/Vis realizados para o ensaio

preliminar de bromação oxidativa do PhR. Um ensaio conduzido em condições idênticas e sem a adição do catalisador também foi realizado, indicando que a reação de bromação do vermelho de fenol não acontece sem o emprego de um catalisador como **C**.

A Figura 22 confirma o comportamento catalítico necessário para a investigação cinética mais detalhada da atividade de **C**, já que as mudanças espectrais apresentadas não acontecem quando a reação é conduzida nas mesmas condições sem a adição de catalisador. Os espectros obtidos para o ensaio controle foram omitidos por clareza.

Figura 22: Espectro eletrônico registrado para a bromação oxidativa do PhR ao PhB catalisada pelo composto **C** ($1{,}0x10^{-4}$ mol L^{-1}) dissolvido em dmf/H_2O (1:4, v/v) em 30 ± 0,5 °C. As mudanças espectrais foram registradas a cada 5 min durante 2 h.



O ensaio de bromação oxidativa foi realizado novamente, em triplicata, com concentrações de catalisador de: $6{,}0x10^{-5}$ mol L^{-1}, $8{,}0x10^{-5}$ mol L^{-1}, $1{,}0x10^{-4}$ mol L^{-1}, $1{,}2x10^{-4}$ mol L^{-1} e $1{,}4x10^{-4}$ mol L^{-1} e na temperatura de 30 ± 0,5°C. As medidas em diferentes concentrações permitiram a obtenção de dados como a ordem de reação e a constante de velocidade da mesma.[105]

$$\frac{dA}{dt} = \varepsilon\Lambda\left(\frac{d[PhB]}{dt}\right) \tag{28}$$

Primeiramente tomamos a forma diferencial da lei de Lambert-Beer (28), que nos permite, a partir do gráfico de absorvância contra o tempo, do caminho óptico (Λ = 1 cm) e da absortividade molar (ε = 14500 L mol^{-1} cm^{-1})[105], definir a variação da concentração de PhB em função do tempo $\left(\frac{d[PhB]}{dt}\right)$ que é equivalente à velocidade de reação (v). Também se infere que o processo tem a lei de velocidade dada por (29).

$$v = \frac{d([PhB])}{dt} = \frac{1}{\varepsilon\Lambda}\frac{dA}{dt} = k[cat]^{\alpha}[Br^{-}]^{\beta}[PhR]^{\gamma} \tag{29}$$

Onde k = constante de velocidade do processo, $[cat]$ = concentração do catalisador, α = ordem de reação com respeito ao catalisador, $[Br^{-}]$ = concentração de brometo, β = ordem de reação com respeito ao brometo, $[PhR]$ = concentração de PhR e γ = ordem de reação com respeito ao PhR. Além disso, nas condições de reação empregadas (pseudo-primeira ordem), os valores de β e γ são 1,0.[105] Substituindo $k[Br^{-}]^{\beta}[PhR]^{\gamma}$ por k' e aplicando o logaritmo de todos os termos, teremos:

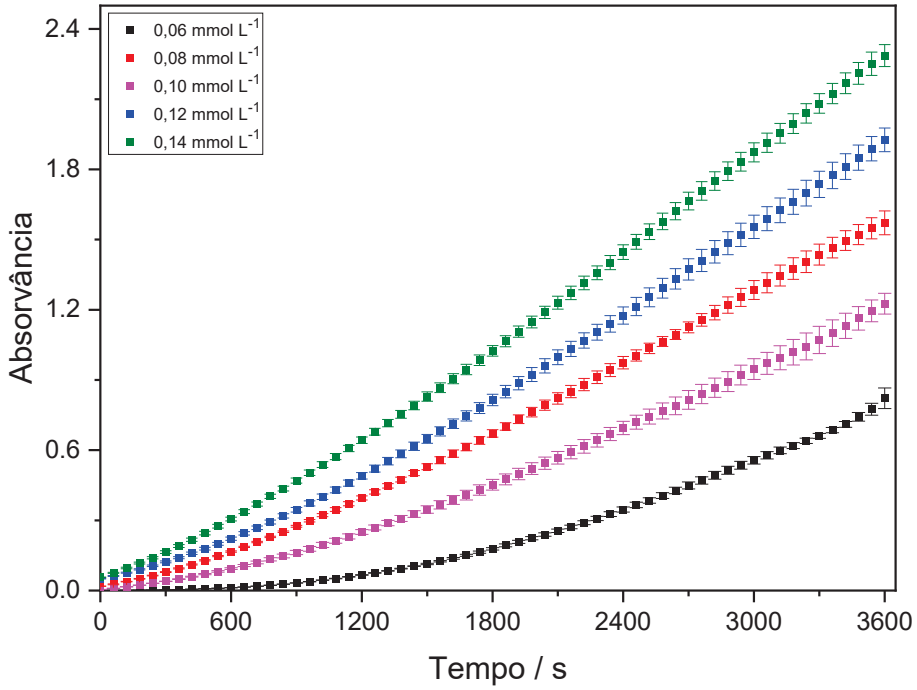
$$\log(v) = \log(k') + \alpha\log([cat]) \tag{30}$$

Portanto, se constrói um gráfico do $\log(v)$ contra o $\log([cat])$ envolvendo todas as concentrações de catalisador empregadas, para assim, obtermos uma reta cujo coeficiente angular é igual à ordem de reação (α) e coeficiente linear é igual a $\log(k')$. Além disso, como $k' = k[Br^{-}]^{\beta}[PhR]^{\gamma} = k[Br^{-}][PhR]$, podemos obter a constante de velocidade do processo a partir do mesmo gráfico.

Os gráficos obtidos para a absorvância em função do tempo são apresentados na Figura 23, onde o espectrofotômetro foi configurado para realizar as leituras de absorvância em 592 nm a cada minuto durante 1 hora. Pode-se verificar que o regime aproximadamente linear dos gráficos só é obtido após 10 minutos de medição. Esse comportamento pode ser explicado pela demora de estabilização da temperatura do processo: quando se adiciona o catalisador, que se

encontra inicialmente na temperatura ambiente, ocorre o resfriamento da amostra dentro da cubeta. Com isso, um intervalo de tempo de alguns minutos é necessário para que a solução dentro da cubeta atinja a temperatura alvo. Como todo experimento cinético de reação química, o estudo deve ser feito em condições de temperatura constante, para evitar estas instabilidades.

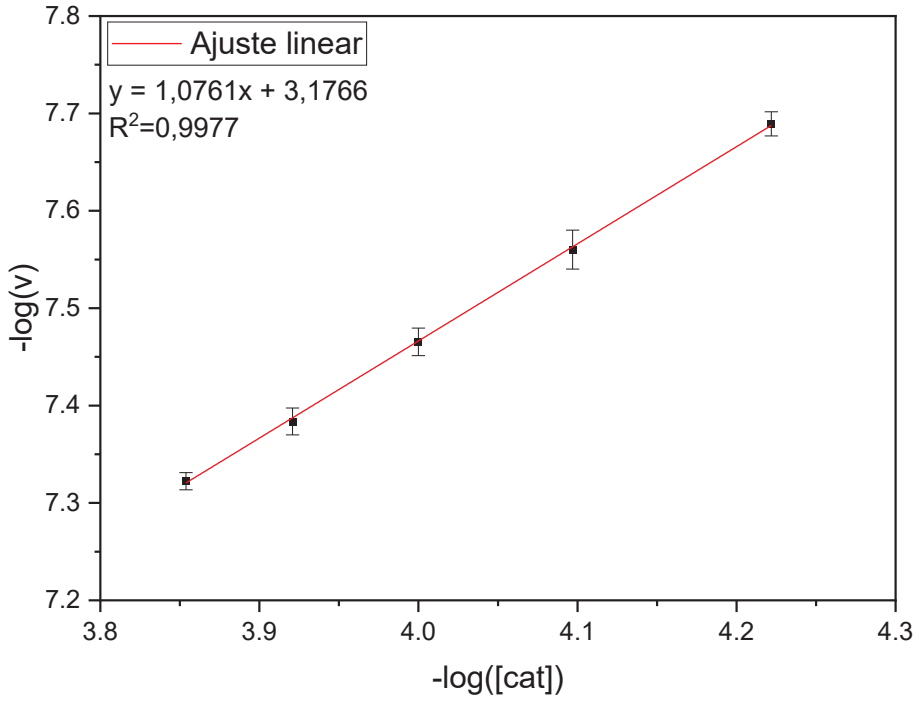
Figura 23: Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (s) para as concentrações de $6x10^{-5}$ (preto); $8x10^{-5}$ (rosa); $10x10^{-5}$ (vermelho); $12x10^{-5}$ (azul) e $14x10^{-5}$ mol L^{-1} (verde) de **C** na reação de bromação do PhR. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes.



Foram realizados ajustes lineares por mínimos quadrados para as medidas de absorvância em função do tempo nas cinco concentrações, considerando o regime aproximadamente linear do processo, isto é, entre 600 e 3600 segundos de reação. Os valores de absorvância e desvio padrão de cada medida para cada repetição estão mostradas no Anexo 4.

A partir dos coeficientes angulares das retas apresentadas foi construído o gráfico de $-\log(v)$ contra $-\log([cat])$ (optou-se pela multiplicação dos eixos por -1 para facilitar a visualização gráfica), que é apresentado na Figura 24. Esse gráfico por sua vez indica coeficiente linear de 1,0761, o que confirma a ordem de reação igual a 1 com relação ao catalisador, além de indicar através do coeficiente linear de 3,1766 que a constante de velocidade do processo é 16,6808 ± 1,2891 L^2 mol^{-2}. Todos os dados obtidos e os desvios padrões dos experimentos estão incluídos no Anexo 4.

Figura 24: Gráfico de $-\boldsymbol{log}(\boldsymbol{v})$ contra $-\boldsymbol{log}([\boldsymbol{cat}])$ obtido para os experimentos empregando o composto **C** como catalisador



A constante de velocidade obtida para esse processo é condizente com os resultados obtidos por outros autores com compostos semelhantes a **A** e **B**, reforçando a possibilidade de que a formação de peróxidos semelhantes a **C** seria crucial para o entendimento da ação destes compostos como modelos funcionais de haloperoxidases. Além disso, essa foi a primeira vez que a constante de velocidade da reação envolvendo o composto **C** foi determinada. Na Tabela 9 é mostrada a comparação entre os dados cinéticos desse trabalho e de outros da literatura.

Tabela 9: Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a 30,0 ± 0,5°C utilizando oxidocomplexos de vanádio e utilizando o composto **C** como catalisador

Complexo	**k / (L^2 mol^{-2} s^{-1})**	**Referência**
Composto **C**	16,68 ± 1,29	Este trabalho
$[V^{IV}O(acac)(bipy)(\mu\text{-}O)V^{V}O(bipy)(ox)]\cdot 2H_2O$	11,71	[105]
$[V^{IV}O(sal\text{-}ala)(bipy)]\cdot H_2O$	7,70	[106]
Composto A	7,37	#
Composto B	5,23	#
$[VO(2,6\text{-}pdc)(phen)]\cdot 3H_2O$	3,55	[107]
$(VO)_2(bipy)_2(bta)(H_2O)_2$	3,12	[108]

* phen = 1,10-fenantrolina; sal-ala = N-salicilideno-alaninato, 2,6-pdc = ácido 2,6-piridinadicarboxílico; ox^{2-} oxalato; bta = 1,2,4,5-benzenotetracarboxilato. # Ensaios conduzidos pela Dra. Rúbia C. R. Bottini.

Na Tabela 9 escolheu-se evidenciar os parâmetros cinéticos de compostos envolvendo ligantes 2,2-bipiridina e 1-10-fenantrolina, pois estes tendem a formar diperóxidos análogos ao composto **C** na presença de peróxido de hidrogênio. A troca de ligantes pela qual tais compostos precisariam passar para formar espécies ativas cataliticamente, tais como o catalisador **C**, é provavelmente um dos motivos para que as suas constantes de sejam menores que as de outros modelos funcionais de estrutura mais simples.[109]

Mas, além da obtenção da constante de velocidade do processo, também é possível realizar a bromação oxidativa do PhR em concentração constante de catalisador, variando-se a temperatura, com o intuito de obter a energia de ativação da reação. Esse método toma, como partida, também a forma diferencial da equação de Lambert-Beer e a lei de velocidade para a reação, mas agora partindo de (29) e considerando $k' = k[Br^-]^{\beta}[PhR]^{\gamma}$ e $\alpha = 1$, se obtém (31).

$$\log v = \log k' + \alpha \log[cat] \tag{31}$$

Assim podemos obter um conjunto de constantes de velocidade referentes às temperaturas escolhidas, que podem ser correlacionadas pela equação de Arrhenius, aplicando-se o logaritmo natural de todos os termos, chegando a (32),

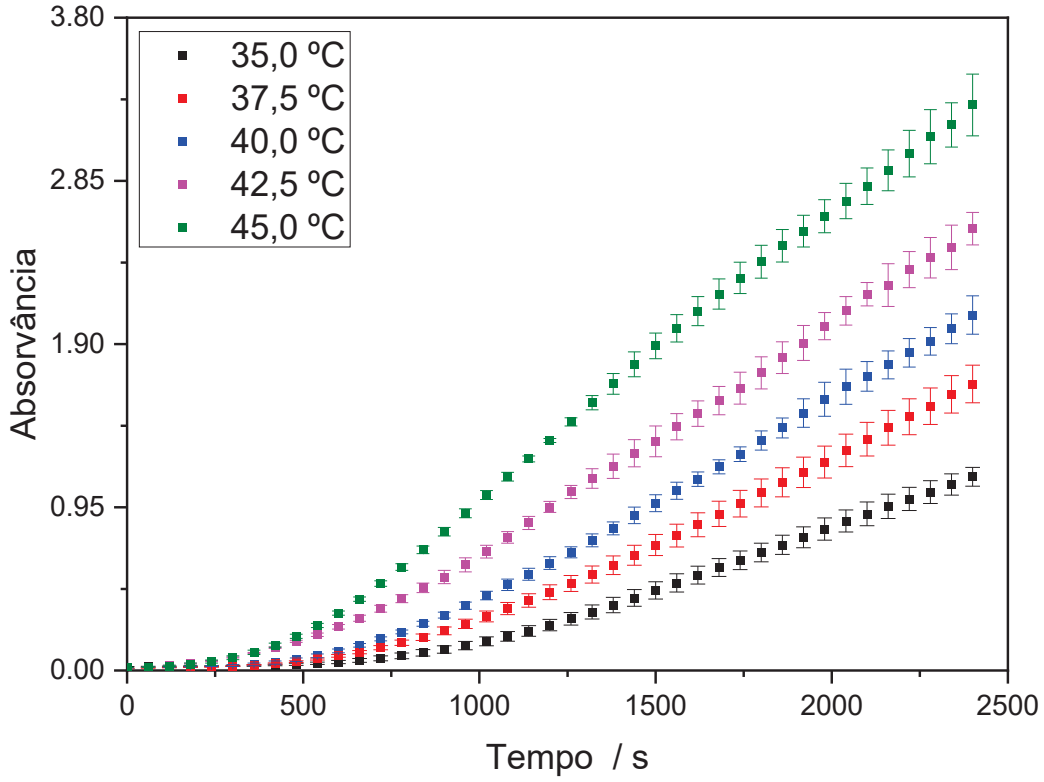
$$k' = Ae^{\frac{-E_a}{Rt}} \rightarrow \ln k' = \ln A - \frac{E_a}{R}\frac{1}{T} \tag{32}$$

na qual A é o fator pré-exponencial relacionado com a frequência de colisões efetivas que levam a reação e E_a é a energia de ativação do processo. Desta forma, basta construir o gráfico de $\ln k'$ contra $\frac{1}{T}$, que tem coeficiente linear igual a $\ln A$ e coeficiente angular equivalente a $-\frac{E_a}{R}$, para obter a energia de ativação do processo. Foram, portanto, realizados ensaios em triplicata para as temperaturas de 35,0, 37,5, 40,0, 42,5 e 45,0 ± 0,5°C. Esses ensaios levaram ao gráfico presente na Figura 25 que apresenta as absorvâncias em função do tempo para as diferentes condições reacionais. Os ensaios apresentados foram acompanhados por 40 minutos, pois isso permitiu que ensaios independentes fossem realizados no mesmo

dia, evitando variações causadas pelo armazenamento de soluções ou pelas condições ambientais.

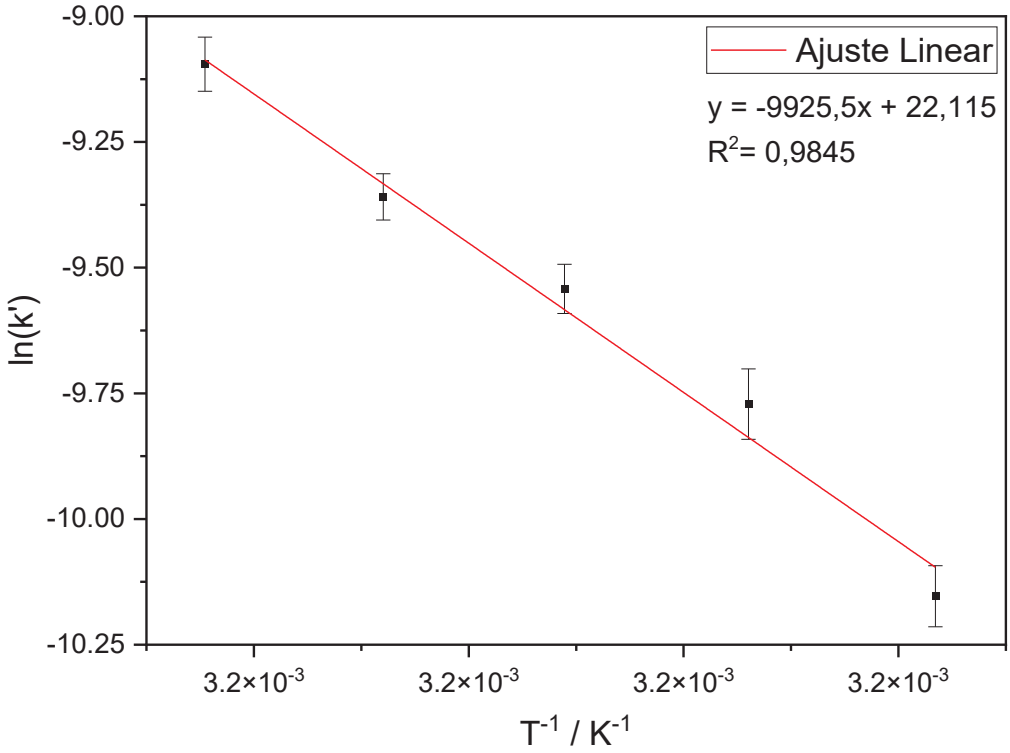
Assim como nos experimentos anteriormente apresentados, existe um efeito de abaixamento da temperatura do frasco reacional durante os primeiros minutos de reação, o que faz com que o regime linear do gráfico aconteça apenas após a faixa de 300 a 600 segundos. Portanto, os ajustes lineares foram realizados considerando a faixa entre 300 e 2400 segundos.

Figura 25: Gráfico da absorvância em 592 nm versus tempo (s) para as temperaturas de 35,0 (preto); 37,5 (vermelho); 40,0 (azul); 42,5 (rosa) e 45,0 ± 0,5 °C (verde) na reação de bromação do PhR. Para a determinação das barras de erro, foram considerados os valores de desvio padrão de três experimentos independentes



Como pode ser visto na Figura 25, a reação é extremamente sensível à variação de temperatura, pois mesmo com o aumento 10 °C há um aumento de três vezes na formação de produto em função do tempo. Todos os dados obtidos para as triplicatas e seus respectivos desvios padrões estão presentes no Anexo 4. Com os coeficientes angulares e a relação presente em (32) foi possível construir o gráfico de $\ln k'$ contra $\frac{1}{T}$, que é apresentado na Figura 26.

Figura 26: Gráfico de $ln\,k'$ contra $\frac{1}{t}$ obtido para os experimentos empregando **C** como catalisador em temperaturas de 30, 32,5, 35, 37,5 e 40 ± 0,5 °C.



A partir do coeficiente angular do gráfico foi possível determinar que a energia de ativação do processo é de 19,47 ± 2,01 kcal mol^{-1}, através da equação (32), considerando as conversões de unidades pertinentes. A energia de ativação obtida experimentalmente é relativamente baixa e está próxima da esperada para mecanismos propostos na literatura, como os apresentados na Tabela 10.[30]

Tabela 10: Dados cinéticos para a bromação catalítica do vermelho de fenol a 30,0 ± 0,5°C utilizando o composto **C** como catalisador e resultados teóricos de proposições mecanisticas de oxidocomplexos de vanádio com ação catalítica

Complexo	**E_a / kcal mol^{-1}**	**Referência**
Composto **C**	19,47 ± 2,01	Este trabalho
$K[VO(O_2)Hheida]$	17,00	30
$K[VO(O_2)Hheida]$	21,1	43
$[VO(L^1)(Cl)]$	14,3	14
$[L^1VO(\mu_2\text{-}O)VO(L^1)]$	14,3	14

* heida = ácido N-(2-hidroxietil)iminodiacetico; L^1 = amino-bis(phenolato)

4.1.5 Bromação da 8-hidroxiquinolina

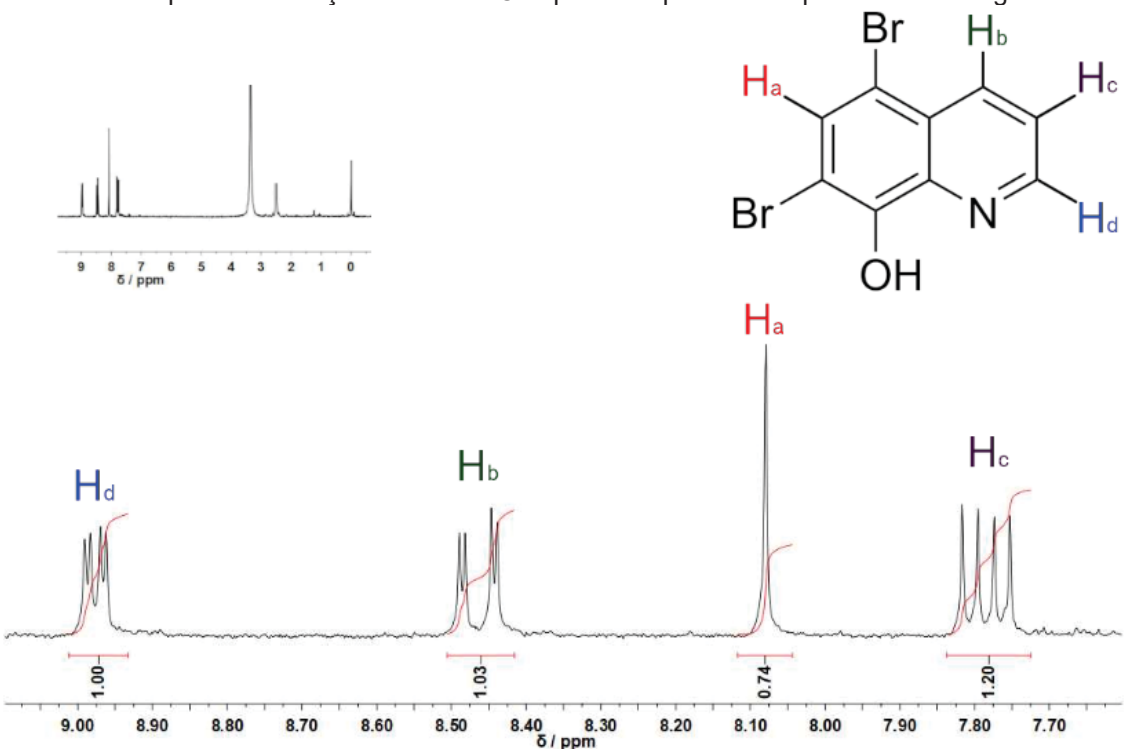
Após a medida obtenção experimental da constante de velocidade e da energia de ativação do processo de mimetização da haloperoxidases dependente de vanádio pelo composto **C**, a possibilidade de empregar-se o catalisador para a halogenação de outros compostos de interesse foi também avaliada. Para isto, o substrato escolhido foi a 8-hidroxiquinolina, porque esta apresenta anéis aromáticos passíveis de sofrerem halogenação oxidativa e por esta geralmente disponível em laboratórios de pesquisa.

Ensaios preliminares para a bromação da 8-hidroxiquinolina foram realizados, com variação da concentração do catalisador entre $1{,}0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} e $1{,}0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}. Os resultados preliminares indicaram que a concentração ideal de catalisador para a condução da reação em 72 h era de $6{,}0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}. É importante ressaltar que nestes testes foram empregados 0,060 mmol de substrato e 0,22 mmol de KBr, e que os demais reagentes foram os mesmos dos ensaios já descritos anteriormente, em temperatura constante de 30 ºC.

É interessante salientar que a bromação da 8-hidroxiquinolina leva à formação do 5,7-dibromoquinolin-8-ol, também conhecido como broxiquinolina, um medicamento para o tratamento da amebíase utilizado em regiões onde existem poucos fármacos acessíveis à população.[110, 111] Além do fato do rendimento da reação ser alto (73%), a separação do produto é simples devido à sua insolubilidade no solvente reacional, bastando poucas etapas de filtração para a obtenção da broxiquinolina.

A reação de bromação da 8-hidroxyquinolina foi conduzida por 72 h. Após esse período o produto foi filtrado, lavado com água e etanol gelados e seco em dessecador por 24 h. Para identificar o produto, foi empregado o RMN de 200 MHz, com dmso-D^6 como solvente deuterado. O espectro de RMN resultante é apresentado na Figura 27.

Figura 27: Espectro de RMN de ^{1}H (200 MHz, dmso-d_6) do broxiquinol obtido utilizando o composto **C** como catalisador para a bromação oxidativa. O espectro expandido é apresentado na figura.



O espectro mostrado na Figura 27 indica todos os sinais esperados para a broxiquinolina, um duplo-dupleto para o H_c, um simpleto para o H_a e dois duplo-dupletos para o H_b e o H_d. Na região explorada, seriam esperados mais sinais caso houvesse contaminação com 8-hidroxiquinolina; portanto, os processos de filtração e lavagem são suficientes para a purificação do produto, o que mostra que esta rota de síntese é eficiente.

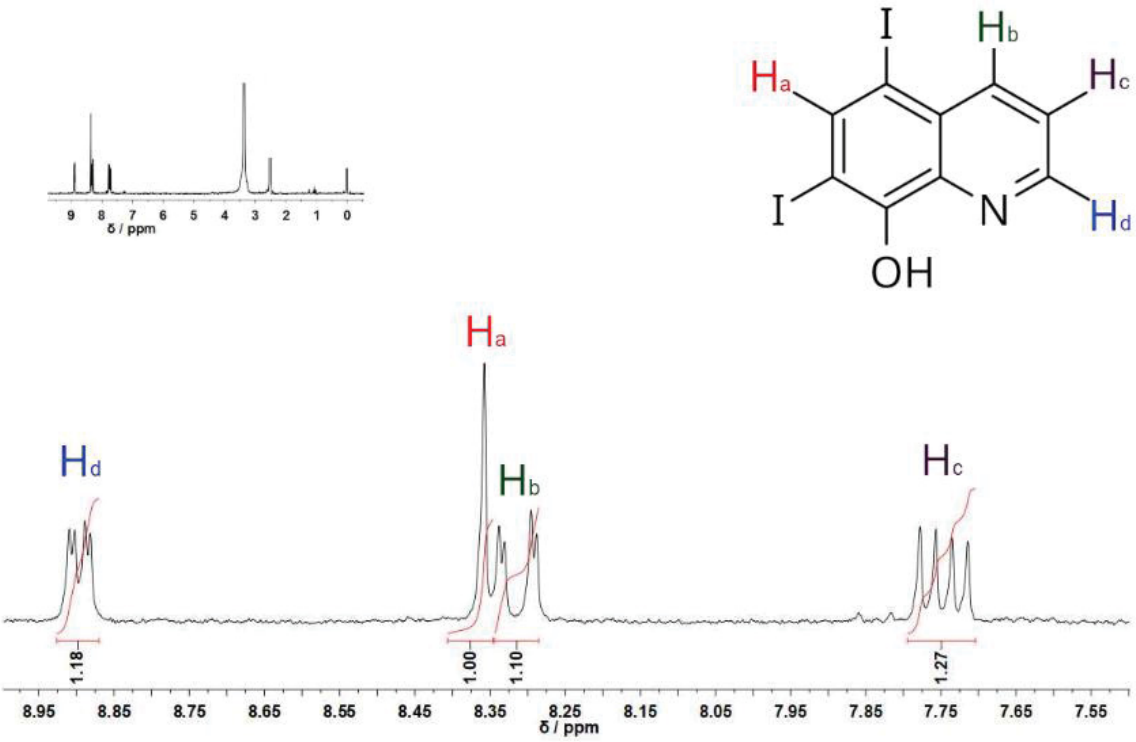
4.1.6 Iodação da 8-hidroxiquinolina

Como modelos funcionais de haloperoxidases usualmente podem catalisar diferentes reações de halogenação oxidativa, surge a necessidade de verificar a possibilidade do emprego de **C** como catalisador da reação de iodação e de cloração da 8-hidroxiquinolina. Para a reação de cloração, as condições de reação exploradas não foram efetivas e não levaram à formação de produtos identificáveis por RMN de ^{1}H. Para a iodação, entretando, houve resultados positivos. Nesta reação empregou-se catalisador na concentração de $6{,}0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}, 0,10 mmol de substrato e 0,22 mmol de KI, os demais reagentes foram os mesmos dos ensaios já descritos, a reação foi conduzida na temperatura de 30 ºC. As concentrações dos

reagentes foram escolhidas após ensaios preliminares variando as quantidades de catalisador e substrato utilizadas.

É interessante salientar que a iodação da 8-hidroxiquinolina leva a formação do 5,7-diiodoquinolin-8-ol, conhecido usualmente como iodoquinol, outro medicamento para amebíase.[112] A separação do produto é semelhante à realizada para a broxiquinolina, já que ele não é solúvel no solvente reacional e precipita durante a síntese. O produto foi obtido com rendimento de 86%. Após 3 h o produto foi filtrado, lavado com água e etanol gelados e seco em dessecador por 24 h. Para identificar o produto, foi empregado o RMN de 200 MHz, em dmso-D^6, o espectro obtido é apresentado na Figura 28.

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, dmso-D^6) do iodoquinol obtido utilizando o composto **C** como catalisador para a iodação oxidativa. O espectro expandido é apresentado na figura.



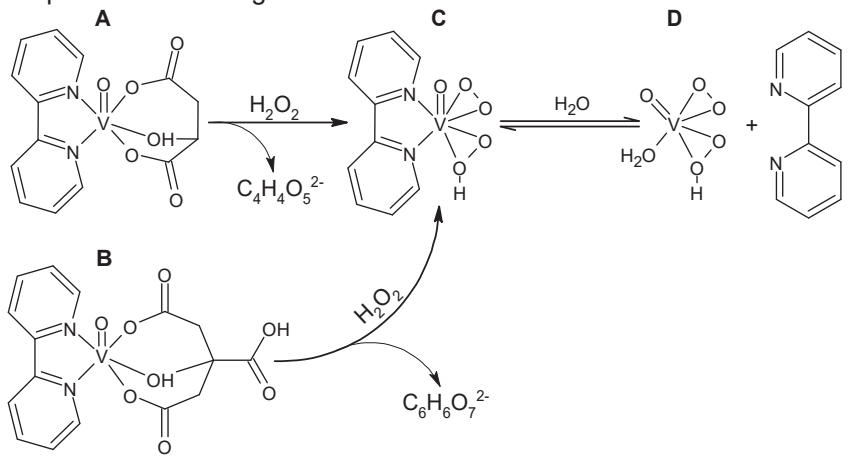
No espectro apresentado para o iodoquinol há um duplo-dupleto para o H_c, um simpleto para o H_a e dois duplo-dupletos para o H_b e o H_d. Esse padrão espectral é semelhante ao obtido para a broxiquinolina, porém pode-se notar uma grande mudança no deslocamento químico do H_a, que é o hidrogênio mais afetado pela mudança de halogênios. O espectro não indica contaminações por 8-hidroxiquinolina, portanto, o produto de interesse foi obtido com sucesso e pureza.

4.1.7 Modelagem do Mecanismo de Reação das Haloperoxidases

4.1.7.1 Aproximação do haleto ao catalisador

A partir dos dados de caracterização dos compostos **A** e **B** foi possível assumir que soluções aquosas destes compostos, nas quais há adição de peróxido de hidrogênio, tendem a formar o diperoxidovanadato **C** em equilíbrio com o **D**. Estes compostos devem ser os principais responsáveis pela atividade catalítica observada, já que não há indicações por ^{51}V RMN de outras espécies de vanádio presentes. Portanto, torna-se necessário explorar o mecanismo de reação das espécies **C** e **D** para entender o comportamento catalítico de todos os modelos funcionais de haloperoxidases apresentados nesse trabalho.

Figura 29: Esquema representando a transformação dos complexos **A** ou **B** nos produtos **C** e **D** em presença de peróxido de hidrogênio.

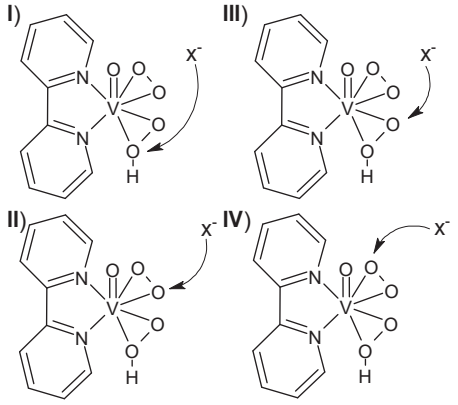


Para a proposição do mecanismo de reação envolvendo. Os compostos **C** e **D**, foram revisadas as discussões da literatura que tratavam de ataques de haletos aos anéis peróxido em reações envolvendo estruturas semelhantes aos compostos estudados.

Em anéis peróxido protonados, há, majoritariamente, dois tipos de proposição de ataque do haleto, a saber: 1) ataque direto ao oxigênio protonado, levando à formação do ácido hipohalogenoso em uma única etapa; 2) Ataque ao oxigênio adjacente ao protonado, levando à formação do ácido hipohalogenoso após etapas de prototropia intra ou intermoleculares.[14, 30] Porém, tendo em vista que os compostos **C** e **D** são diperóxidos, também se fez necessária a investigação de

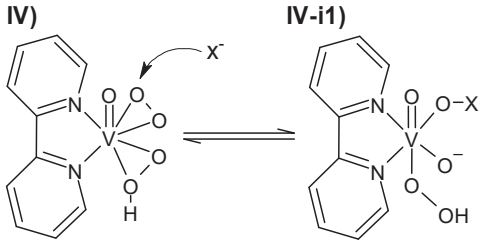
possíveis ataques ao anel peróxido não protonado. Na Figura 30 são apresentados, esquematicamente, os ataques do haleto ao diperóxido **C**, pois os ataques ao diperóxido **D** são análogos.

Figura 30: Esquema do Composto **C** e dos possíveis ataques nucleofílicos passíveis de serem realizados por haletos em sua estrutura.



Para maior clareza, todos os ataques e os mecanismos de reação advindos deles serão nomeados de acordo com a Figura 30, isto é, mecanismos **I**, **II**, **III** e **IV**, respectivamente. Vale pontuar que o ataque **IV** leva a formação de um intermediário (**IV-i1**), para o qual, seriam necessárias múltiplas prototropias intramoleculares ou trocas de hidrogênio intermoleculares para a formação do ácido hipohalogenoso HOX. Dessa forma, não foram apresentados mecanismos seguindo esse caminho reacional, já que não foram modeladas moléculas do solvente de forma explícita durante esse trabalho.

Figura 31: Esquema indicando o ataque do halogênio (X^-) ao catalisador **C**, formando o intermediário IV-i1.

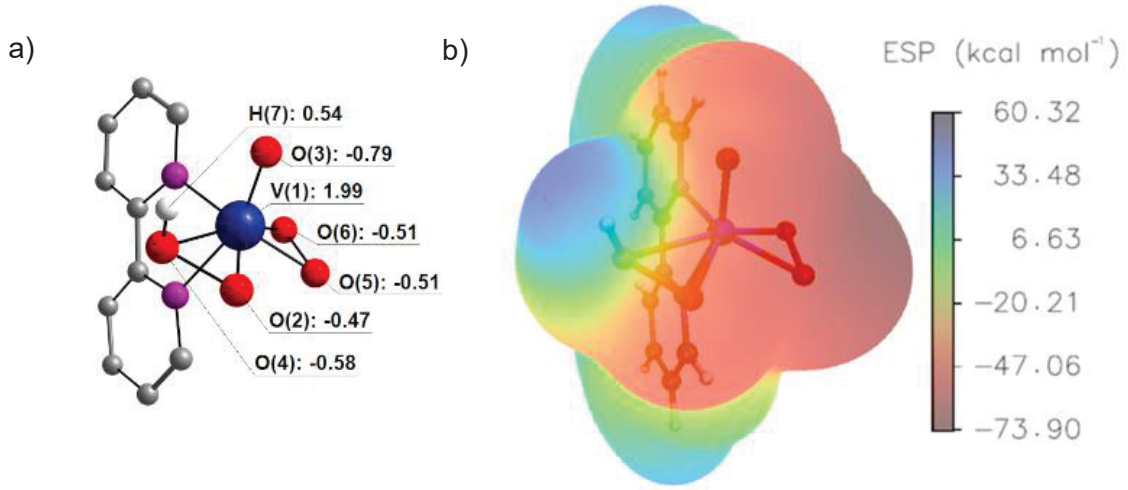


Foram, posteriormente, calculadas as distribuições de cargas atômicas de **C** através da QTAIM (cargas de Bader), partindo da geometria otimizada do composto, com o objetivo de buscar indícios a respeito de quais oxigênios dos anéis peróxido eram mais susceptíveis ao ataque do haleto. Valores de cargas ou sua distribuição,

obtidas por modelagem molecular, podem ser indícios importantes para se restringir o número de possíveis estados de transição para a modelagem inicial, já que cálculos envolvendo coordenadas reacionais são computacionalmente muito dispendiosos.

Além das cargas de Bader, a superfície de potencial eletrostático (ESP, do inglês *"Eletrostatic Surface Potential"*) do composto **C** foi calculada visando avaliar-se, de forma qualitativa, as regiões da molécula mais susceptíveis às interações eletrostáticas com haletos. Na Figura 32*(a)* são apresentadas as cargas de Bader para o composto **C**, em unidades de carga atômica, enquanto na Figura 32*(b)* é apresentada a ESP para o mesmo composto.

Figura 32: a) Cargas de Bader calculadas para o composto **C**, de fórmula $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$. b) Superfície de potencial eletrostático de **C**. Cores dos átomos: cinza = carbono, branco = hidrogênio, roxo = nitrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades de carga atômica. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



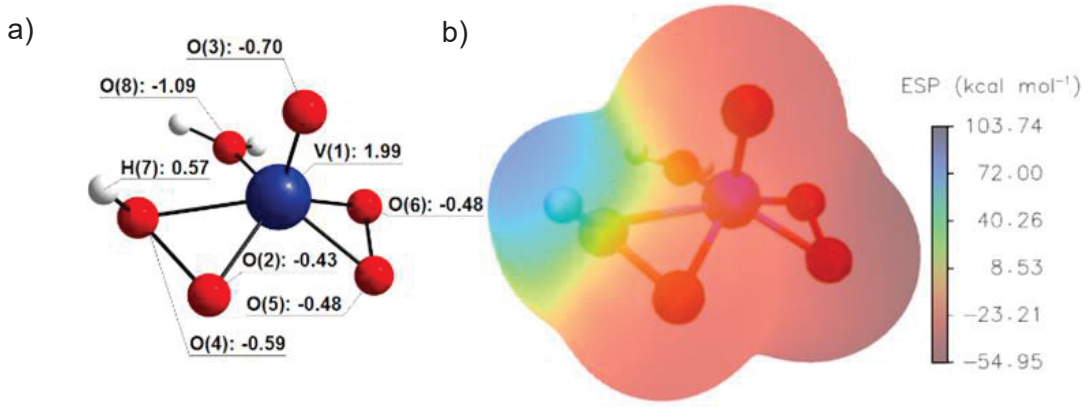
A Figura 32a evidencia dois fenômenos interessantes: a relativa alta densidade eletrônica sobre o oxigênio protonado do peróxido (O4 = -0,58), e a menor densidade de carga sobre o oxigênio adjacente a ele (O2 = -0,47). Isso indica que o O2 pode ser mais susceptível à aproximação do haleto do que o O4. Por sua vez os oxigênios do peróxido não protonado devem ter uma tendência intermediária de sofrerem ataques (O5 = O6 = -0,51). Desta forma, conclui-se que o ordenamento esperado para o ataque do haleto, considerando apenas as cargas de Bader, seja: O2 > O5 = O6 > O4.

Por sua vez, na Figura 32b, a ESP é colorida em um esquema de cores vermelho, verde e azul, no qual a coloração vermelha indica a presença de

densidade de carga negativa, a cor azul indica densidade de carga positiva e a cor verde indica densidades intermediárias. A análise da ESP contrasta com os resultados das cargas de Bader, indicando maiores interações eletrostáticas na região do O4, em especial próximo ao H7, do que na região do O2. Esse resultado é esperado, já que a carga atômica do H7 é substancialmente positiva e ele se encontra na superfície molecular, influenciando a ESP muito mais do que o O4. Por sua vez o O2 está próximo à superfície molecular, impactando a ESP em sua região com densidade de carga negativa. Os oxigênios do peróxido não protonado se encontram na superfície molecular e criam uma região com densidade de carga negativa superior ao peróxido protonado, um resultado esperado, indicando menor reatividade frente à aproximação do haleto. Desta forma, a ESP sugere uma ordem de reatividade O4 > O2 > O5 = O6. Este contraste de resultados sugere, entretanto, que a aproximação por atração eletrostática de um haleto se dá mais facilmente sobre os oxigênios do peróxido protonado (O2 e O4) do que sobre os oxigênios do peróxido não protonado (O5 e O6).

Análises de cargas de Bader e ESP foram realizadas também para o composto **D**. Os resultados indicam a mesma tendência vista para **C**, isto é, os oxigênios do anel peróxido protonado parecem ser mais susceptíveis ao ataque do haleto do que os do anel não protonado. As cargas de Bader e a ESP são apresentadas na Figura 33.

Figura 33: a) Cargas de Bader calculadas para o composto **D** protonado, de fórmula $HV^{V}O(O_2)_2(H_2O)$. b) Superfície de potencial eletrostático de **D**. Cores dos átomos: branco = hidrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades de carga atômica. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



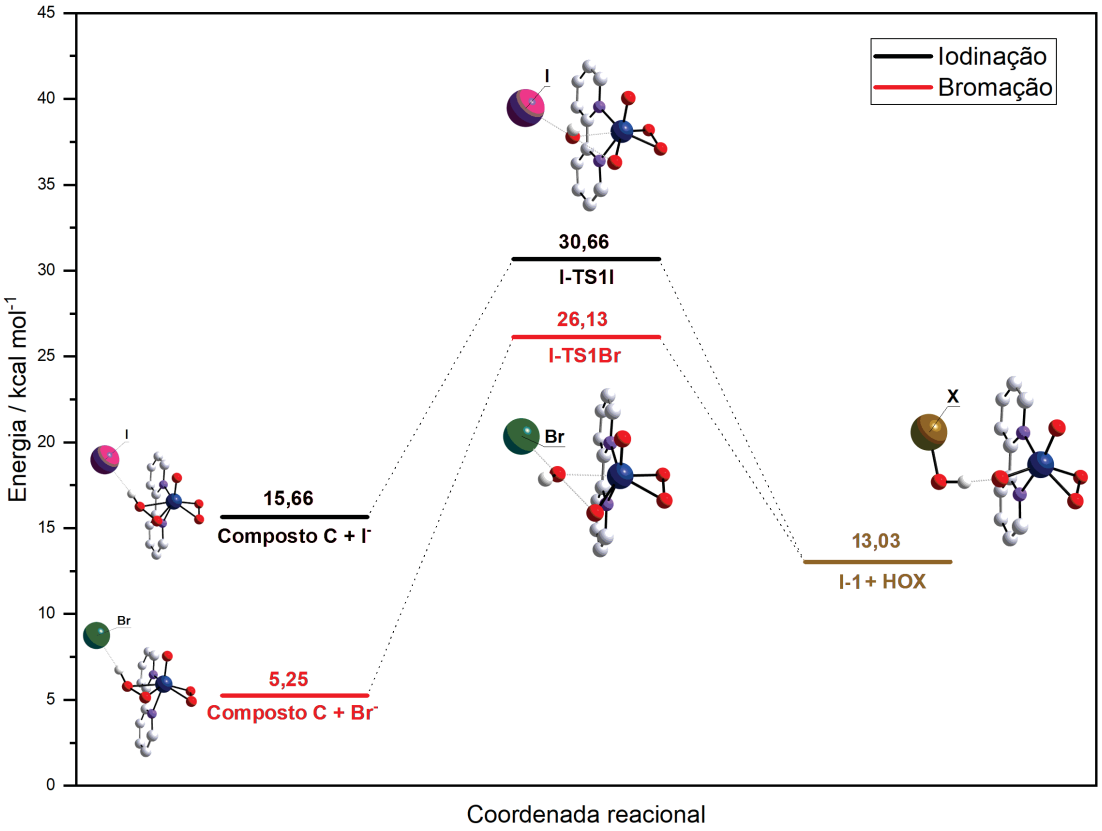
A partir destas análises preliminares, foram investigadas primeiramente as aproximações do haleto em relação aos oxigênios do anel protonado de ambas as estruturas.

4.1.7.2 Mecanismo de reação **I**: Ataque ao oxigênio protonado (O4)

Considerando a possibilidade de aproximação do haleto ao peróxido protonado e posterior ataque ao O4, foram modeladas as aproximações do iodeto e do brometo para os compostos **C** e **D**. Não foram modeladas reações envolvendo o cloreto pois os ensaios experimentais não indicaram atividade dos compostos estudados para esse tipo de halogenação.

A aproximação de ambos os haletos em relação ao composto **C** rendeu a proposição de dois estados de transição para o ataque nucleofílico ao oxigênio 4, I-TS1Br para a aproximação do brometo e I-TS1I para a aproximação do iodeto. Ambos os estados de transição levam à formação dos mesmos produtos, o ácido hipohalogenoso HOX e o monoperóxido i-1, de carga -1, em uma etapa única. Na Figura 34 é apresentado um esquema com os dois ataques ao O4, incluindo estados de transição e suas respectivas energias relativas, sumarizando o mecanismo de reação **I** para o composto **C**.

Figura 34: Esquema do mecanismo de reação I para o ataque do haleto ao oxigênio protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

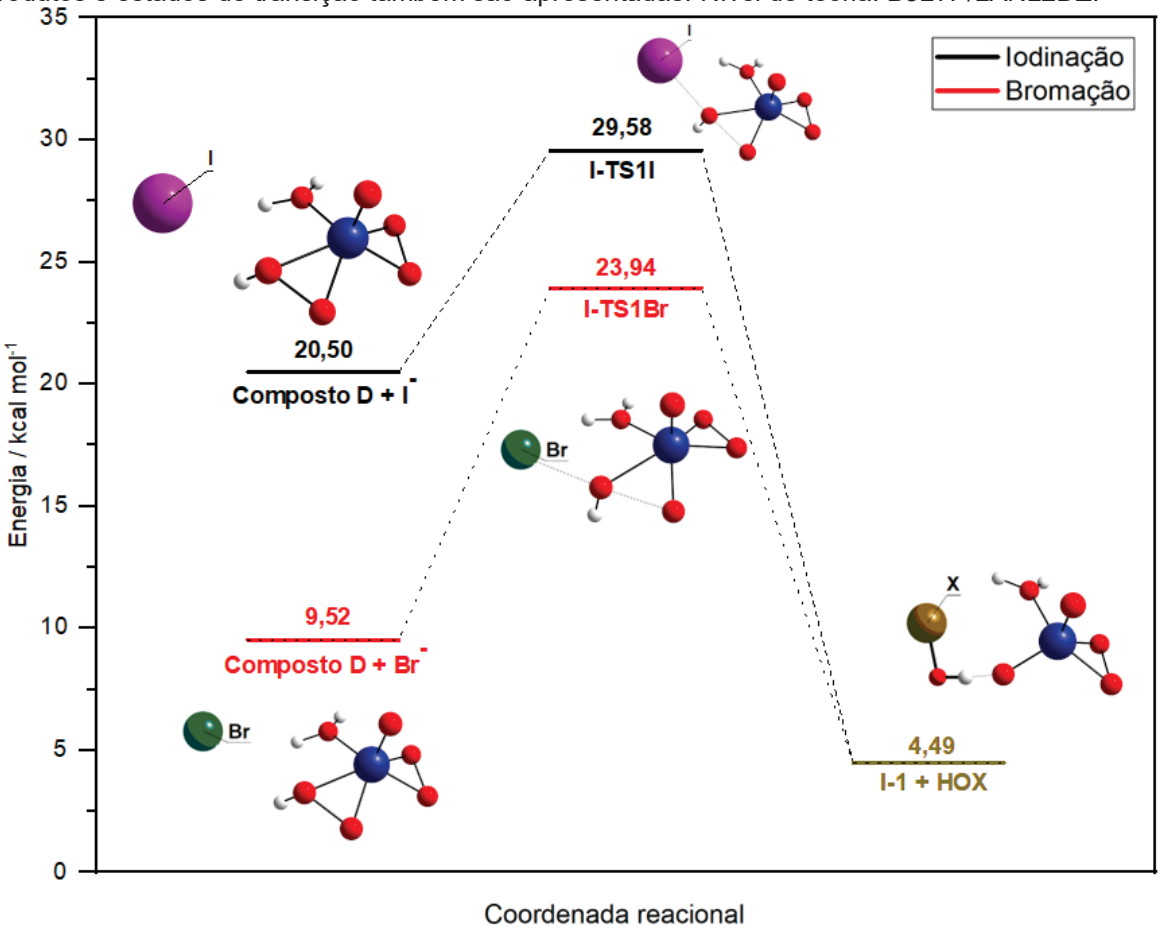


Como pode ser visto na Figura 34, os ataques do iodeto e do brometo são bastante semelhantes: o haleto se aproxima do hidrogênio que protona o peróxido e posteriormente forma um estado de transição onde o grupo OH está se desligando do complexo e se ligando ao haleto. Há a transferência eletrônica do haleto que é oxidado para o oxigênio atacado, que por sua vez transfere uma carga negativa para o oxigênio que se mantém na estrutura do intermediário i-1, formando assim o ácido HOX e a espécie i-1 de carga -1.

Apesar das semelhanças dos dois ataques, há uma diferença marcante, o ataque causado pelo brometo é uma etapa endotérmica (+7,78 kcal mol^{-1}) e o ataque realizado pelo iodeto é uma etapa exotérmica (-2,63 kcal mol^{-1}). Esse comportamento pode ser explicado pelo caráter eletronegativo mais acentuado do brometo, que não pode ser oxidado pelo composto **C** tão facilmente quanto o iodeto. As barreiras energéticas calculadas são 20,88 e 15,00 kcal mol^{-1}, para o brometo e o iodeto, respectivamente, o que indica a maior energia de ativação para oxidação do brometo, como esperado.

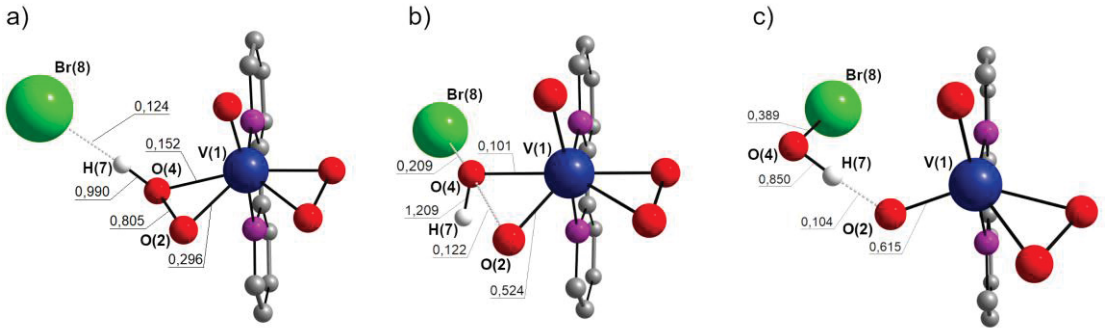
Quando o mesmo tipo de aproximação é modelado para o composto **D**, observam-se tendências análogas às vistas para o composto **C**. Os ataques do brometo e do iodeto indicam a maior facilidade de oxidação do iodeto; porém, neste caso, ambos os ataques são exotérmicos, com variações energéticas de -5,04 e -16,01 kcal mol^{-1}, respectivamente. Além disso, as barreiras energéticas são de 14,41 e 9,07 kcal mol^{-1} para a bromação e iodação, sendo menores do que as barreiras observadas para o composto **C**. Desta forma, mesmo não sendo a espécie majoritária em solução, o composto **D** deve ser relevante para o processo catalítico via mecanismo I.

Figura 35 Esquema do mecanismo de reação I para o ataque do haleto ao oxigênio protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Além disso, para expandir a investigação, foram calculados os índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para o composto **C** ao longo da coordenada de reação com o brometo no mecanismo reacional I. Os valores são apresentados na Figura 36, e permitem o estudo mais detalhado da formação e quebra das ligações químicas durante este processo.

Figura 36: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional I com o composto **C** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição (**b**) e para os produtos formados após o ataque (**c**).



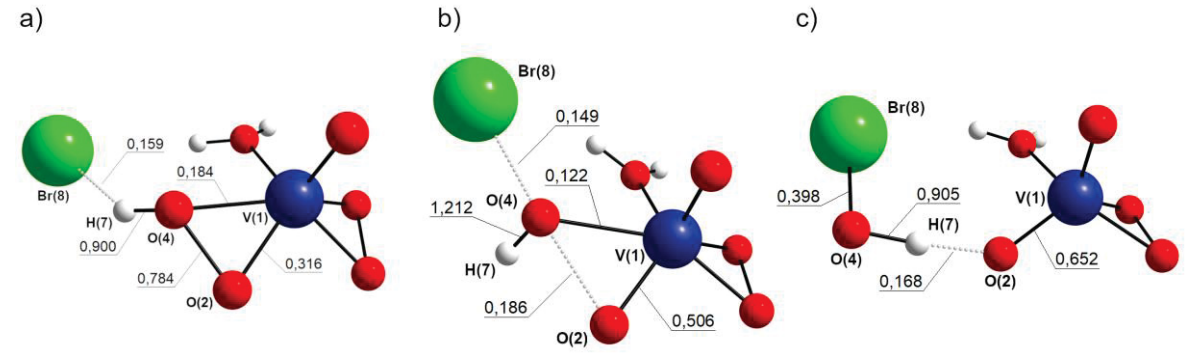
Durante o ataque do brometo ao catalisador (Figura 36a) pode-se notar que existe uma interação entre o haleto e o H(7), essa interação permite a aproximação do brometo até a formação do estado de transição (Figura 36b). Durante o TS é possível verificar a interação do Br(8) com o O(4), essa interação faz com que a ligação entre os oxigênios O(4) e O(2) seja substancialmente enfraquecida enquanto a ligação entre o O(2) e o V(1) se fortalece. Ou seja, há a quebra do anel peróxido por conta do ataque do haleto, formando um TS onde o O(4) está se desconectando do catalisador e formando uma ligação química com o Br(8). Por fim, ao se avaliar os valores de IBSI do produto, pode-se notar que a reação culmina na formação da ligação entre o Br(8) e o O(4), que se desconectam do vanádio central. A ligação entre o vanádio e o O(2) se fortalece enquanto o ácido hipohalogenoso é formado. Em resumo, o emprego do IBSI permite inferir que a quebra da ligação entre os oxigênios O(2) e O(4) é compensada pelo aumento da força da ligação entre o O(2) e o V(1) e pelo aumento da interação entre o Br(8) e o O(4) durante o estado de transição, até a formação dos produtos. A aproximação do iodeto também foi modelada com o cálculo do IBSI, porém os resultados foram omitidos por serem análogos aos obtidos para o brometo.

Para aprofundar as discussões que empregam o IBSI, é interessante lembrar que valores entre 0 e 0,15 denotam interações pouco covalentes, como interações eletrostáticas e semi-coordenações, valores entre 0,15 e 0,60 são característicos de coordenações e ligações covalentes fracas, enquanto ligações covalentes mais fortes têm valores de IBSI acima de 0,60. Desta forma, pode-se notar que na estrutura dos reagentes há uma coordenação fraca entre o O(4) e o V(1) (IBSI = 0,152), enquanto a ligação entre o O(2) e o V(1) apresenta quase o

dobro da força (IBSI = 0,296), esse fenômeno parece ocorrer por dois motivos: 1) o O(4) está protonado e portanto tem menos disponibilidade eletrônica para a interação com o V(1). 2) a ligação de hidrogênio forte entre o Br(8) e o H(7) (IBSI = 0,124) causa certa tensão no anel peróxido, sobretudo na ligação envolvendo o O(4) e o V(1). Além disso, a ligação entre os O(2) e O(4) vai de uma ligação covalente relativamente forte (IBSI = 0,805) até uma interação pouco covalente (IBSI 0,122) durante a formação do intermediário, indicando que a ligação que sofre o maior enfraquecimento durante esta etapa é a que envolve os dois oxigênios do anel atacado.

Cálculos de IBSI análogos foram realizados para a reação entre o brometo e o composto **D**, com o intuito de verificar se as mesmas tendências reacionais ocorrem também com a outra espécie, potencialmente catalisadora, presente em solução. Os resultados são apresentados na Figura 37 e sugerem que, após a aproximação do haleto, surge a interação Br(8)-O(4) que causa o enfraquecimento da ligação entre os oxigênios O(4) e O(2). Durante o ataque há o fortalecimento da ligação do O(2) com o V(1) e formação da ligação do Br(8) com o O(4). Por fim, forma-se o ácido hipohalogenoso de forma muito semelhante à reação do catalisador **C** com o haleto. Numericamente, pode-se notar que a interação entre o O(4) e o V(1) nos reagentes é uma interação covalente fraca (IBSI = 0,184), que é enfraquecida até uma semi-coordenação no estado de transição (IBSI = 0,122) antes de sua quebra. Além disso, essa ligação é substancialmente mais fraca do que a ligação entre o O(2) e o V(1) (IBSI = 0,316); portanto, é intuitivo esperar que ela seja quebrada durante o ataque do haleto ao catalisador.

Figura 37: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional I com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para o ataque do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição (**b**) e para os produtos formados após o ataque (**c**).



A modelagem dos valores de IBSI com o iodeto levou à obtenção de resultados análogos aos do ataque do brometo, não havendo diferenças apreciáveis na racionalização do mecanismo reacional. Isto é, a mudança do haleto afeta os valores de força de ligação, mas não muda a ordem de formação e quebra das ligações propriamente ditas.

4.1.7.3 Mecanismo de reação **II** (ataque ao oxigênio adjacente ao protonado)

Considerando agora a possibilidade de aproximação do haleto ao peróxido protonado e posterior ataque ao oxigênio adjacente ao protonado (O2), foram modeladas as aproximações do iodeto e do brometo, de forma análoga ao realizado para o mecanismo **I**, para ambos os compostos.

Essas duas aproximações, no entanto, não levam à formação direta do ácido hipohalogenoso, necessitando de uma etapa posterior de prototropia intramolecular para a formação do HOX. Esse tipo de mecanismo de prototropia já foi calculado para outros peroxidovanadatos e envolve primeiramente a quebra do anel peróxido protonado e em uma etapa posterior a saída do grupo HOX durante a migração do hidrogênio, formando, ao fim, o ácido hipohalogenoso e o intermediário i-1 de carga -1, o mesmo produto do mecanismo de reação **I**.

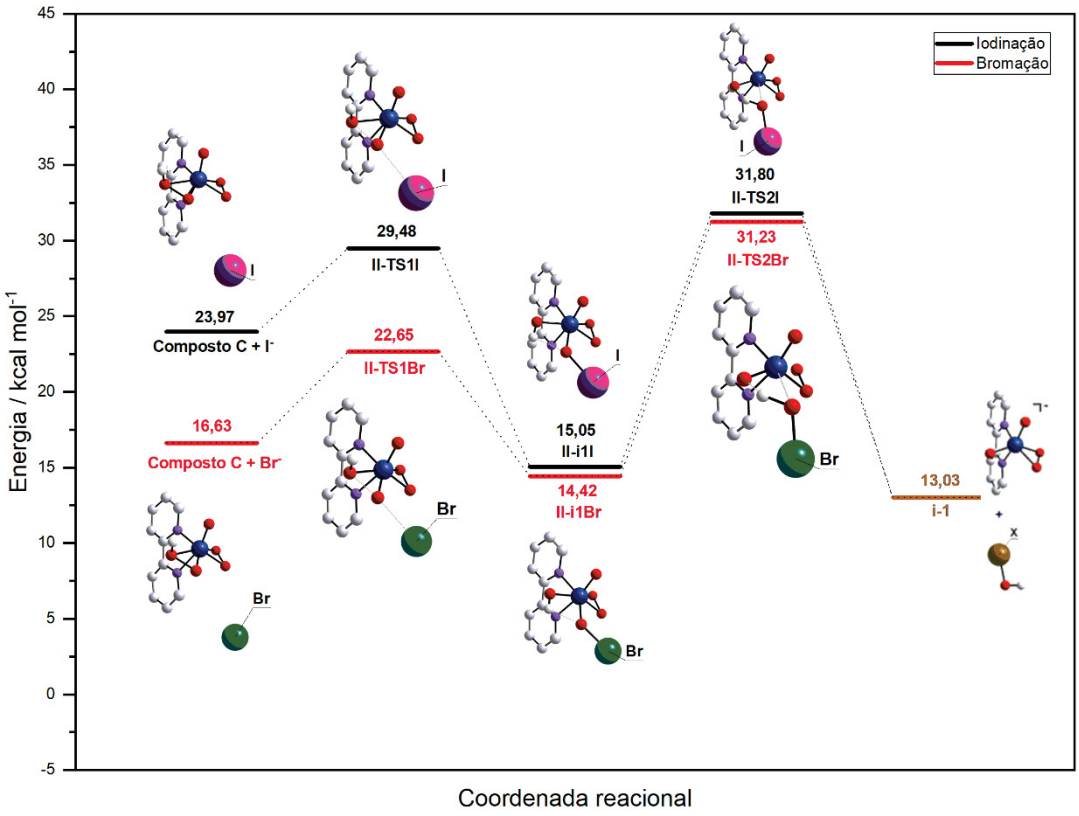
Na Figura 38 é apresentado um esquema com etapas as envolvidas no mecanismo reacional **II** para o composto **C**, incluindo estados de transição e suas respectivas energias relativas, resumindo o mecanismo de reação **II**. Esse mecanismo consiste em duas etapas subsequentes:

1) Na primeira etapa o composto **C** sofre ataque do haleto, passando pelo estado de transição II-TS1, no qual há a quebra da ligação O-O do peróxido protonado, concomitantemente com a oxidação do haleto. Após o estado de transição II-TS1 forma-se o intermediário II-i1, que é uma espécie heptacoordenada de V^V com os ligantes OH^- e XO^-. Essa etapa é exotérmica, principalmente para o ataque do iodeto, que é oxidado com maior facilidade do que o brometo, liberando maior energia no processo. Os ataques nucleofílicos têm variações de energia de -9,92 e -2,21 kcal mol^{-1}, para a iodação e bromação, respectivamente.

2) Na segunda etapa há uma prototropia intramolecular, passando por um estado de transição no qual o hidrogênio da hidroxila migra para o grupo XO^-, que, posteriormente, abandona a estrutura do intermediário II-i1. Essa etapa tem perfil

energético muito semelhante para a saída de ambos os ácidos hipohalogenosos, já que a oxidação do haleto acontece na etapa anterior. Desta forma, a eletronegatividade do haleto pouco afeta os valores de energia obtidos. Também é marcante a característica pouco exotérmica dessa etapa (-1,39 e -2,02 kcal mol^{-1} para a bromação e iodação, respectivamente), o que indica que o grupo OX^{-} é fracamente ligado ao vanádio central da estrutura, havendo pequena liberação de energia na quebra da ligação V-OX durante a prototropia.

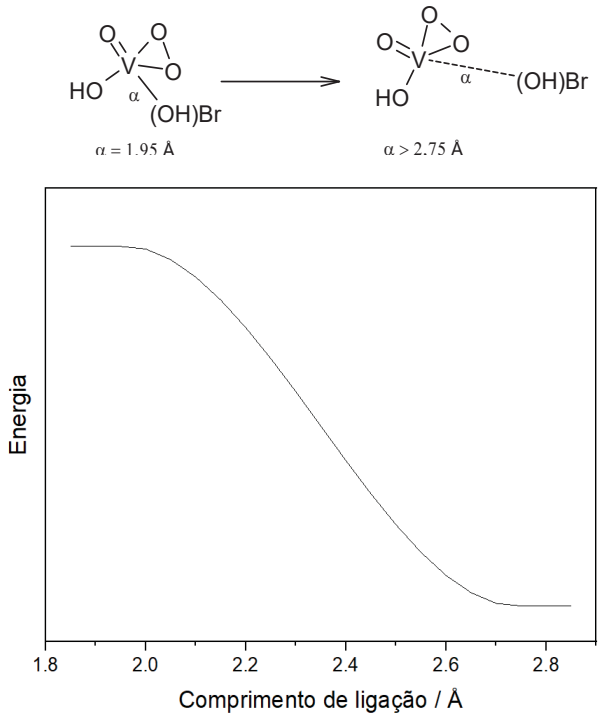
Figura 38: Esquema do mecanismo de reação II para o ataque nucleofílico ao oxigênio adjacente ao protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



No que tange à soma das energias nas etapas 1 e 2, a iodação (-10,94 kcal mol^{-1}) é substancialmente mais exotérmica do que a bromação (-3,60 kcal mol^{-1}). As barreiras energéticas da etapa 1 são 5,51 kcal mol^{-1} e 6,02 kcal mol^{-1} para a iodação e bromação, indicando que, apesar de muito semelhantes, o brometo parece ser menos reativo do que o iodeto por ser uma espécie mais eletronegativa.

A etapa 2 apresenta barreiras quase indistinguíveis para a saída das espécies HOI e HOBr (16,75 e 16,81 kcal mol^{-1}, respectivamente). Estas barreiras se devem majoritariamente à prototropia intramolecular. Após a migração do hidrogênio e formação do HOX, a ligação entre o grupo abandonador (HOX) e o vanádio central é desfeita sem barreira energética apreciável, isto é, o ácido hipohalogenoso se desconecta gradualmente do catalisador. Para se averiguar esta hipótese, a espécies ligadas V-(HOX) foram modeladas e varreduras relaxadas do distanciamento do ácido hipohalogenoso do vanádio central foram realizadas. Não houve a identificação de barreira de energia apreciável para a saída do grupo abandonador HOX após a prototropia intramolecular. Na Figura 39, um diagrama simplificado é apresentado para exemplificar essa varredura.

Figura 39: Esquema simplificado do perfil energético para a saída do grupo HOX da estrutura do intermediário II-i1.

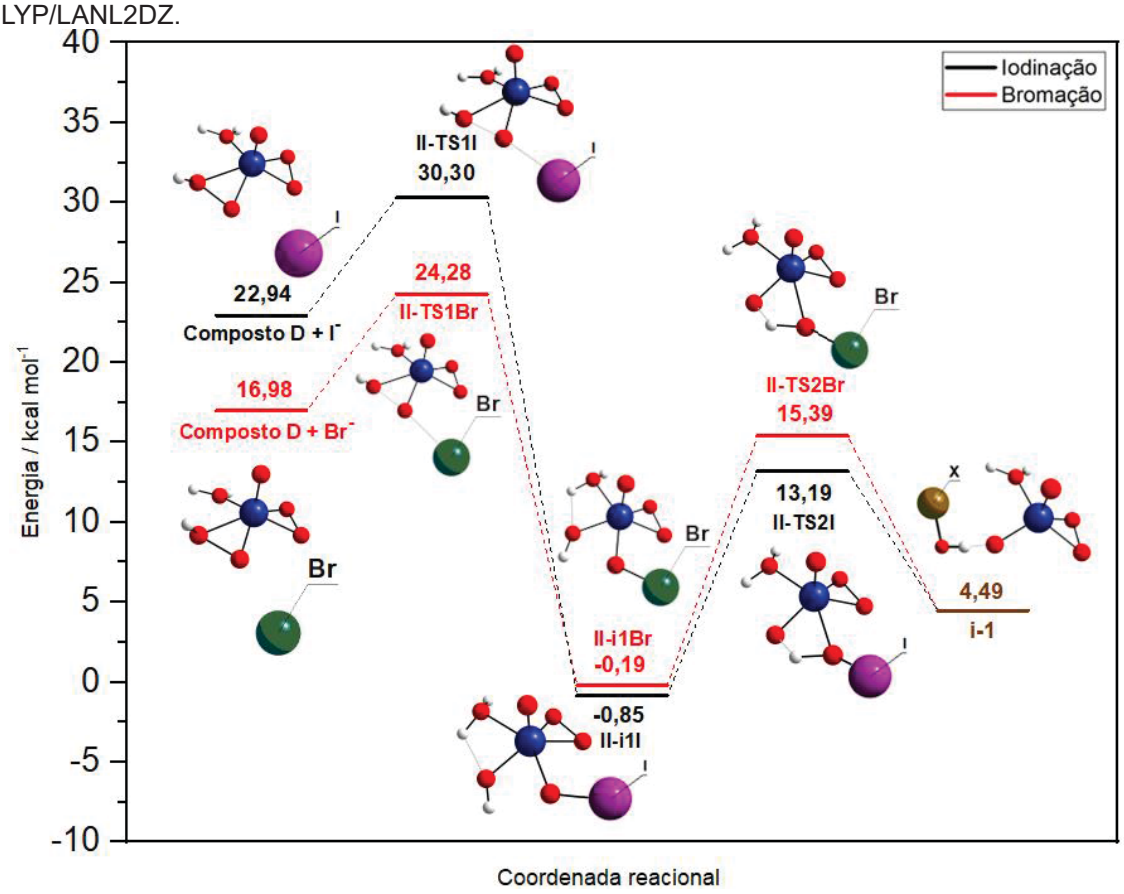


Tanto a oxidação do iodeto quanto a do brometo via mecanismo II são exotérmicas e com barreiras menores do que aquelas previstas pelo mecanismo I. Isto poderia sugerir que este seja o mecanismo preferencial para o processo catalítico; porém, as interações intermoleculares entre o estado de transição e as moléculas do solvente, aqui não consideradas, indicam que é preciso uma maior cautela para se tirar conclusões; já que mecanismos com múltiplas etapas de migração de prótons podem ser afetados pelo efeito do solvente. Por causa do alto

custo computacional e da presunção de que prototropias intramoleculares podem ser mais frequentes do que intermoleculares, não foram modeladas moléculas explicitas no solvente para contabilizar esse fenômeno.

Na sequência, foi modelado o mecanismo análogo empregando o composto **D** como catalisador. De forma análoga ao mecanismo para o composto **C**, existem duas barreiras energéticas para o ataque do brometo e duas barreiras para o ataque do iodeto. Na primeira etapa deste mecanismo reacional as barreiras são de 7,30 e 7,35 kcal mol^{-1}, Já para a segunda etapa as barreiras são de 14,04 e 15,57 kcal mol^{-1}, respectivamente. O esquema do mecanismo **II** é apresentado na Figura 40.

Figura 40: Esquema do mecanismo de reação II para o ataque do haleto ao oxigênio adjacente ao protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

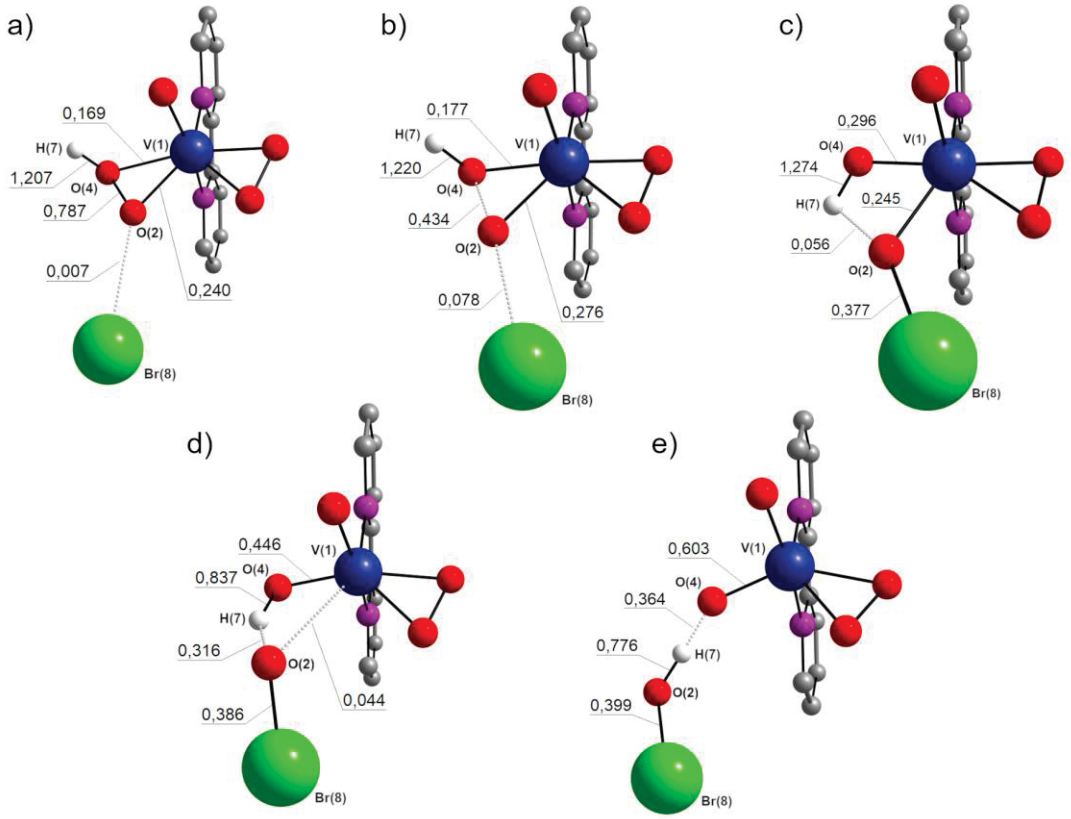


De forma semelhante ao observado para o composto **C**, pode-se notar que o trecho mais exotérmico da reação se dá na primeira etapa do processo; a segunda etapa é caracterizada apenas por uma prototropia e pelo abandono do grupo HOX. Para este caso também foram realizados estudos varrendo o afastamento do ácido hipohalogenoso, e constatou-se que a transferência do próton é responsável pela barreira energética, já que o produto pode se desconectar do complexo de vanádio

por um caminho sem barreira. Neste caso a saída do grupo HOX chega até mesmo a ser levemente endotérmica, porém como as barreiras para retorno são elevadas (25,09 e 29,45 kcal mol^{-1}) espera-se que a reação seja levada à conclusão e que o equilíbrio seja desfavorecido para o retorno aos reagentes.

Para obter mais informações a respeito das ligações químicas formadas e rompidas durante o mecanismo II, foram calculados os IBSI das principais ligações químicas envolvidas na reação, nas estruturas otimizadas ao longo da coordenada reacional, isto é, reagentes, estados de transição, intermediários e produtos. Os resultados são apresentados na Figura 41.

Figura 41: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional II com o composto **C** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição II-TS1 (**b**), para o intermediário II-i1 (**c**), para o estado de transição II-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).

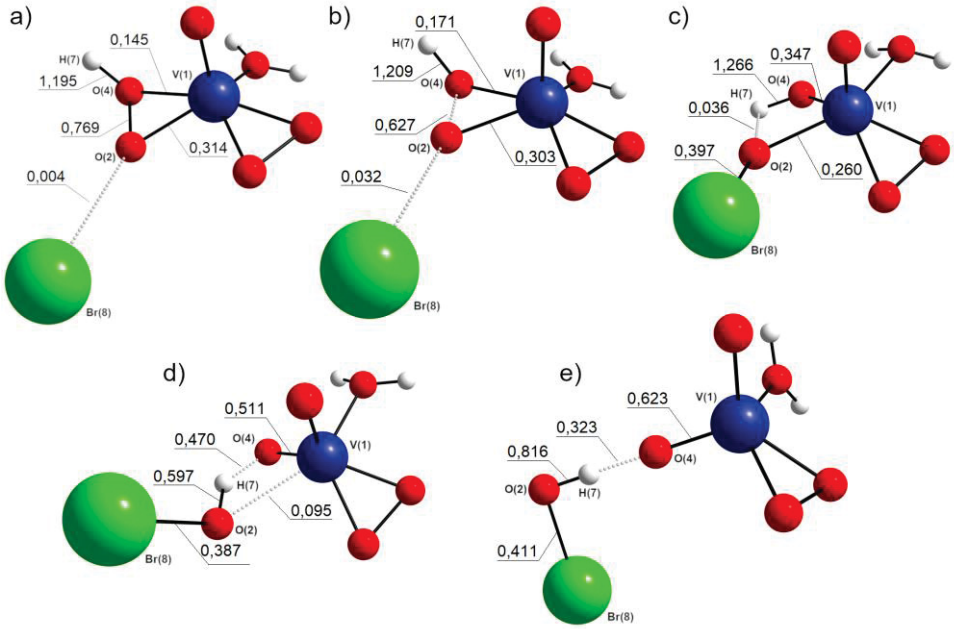


Primeiramente, nota-se que a aproximação do haleto para a formação do estado de transição II-TS1 (Figura 41b) envolve o aumento da interação do brometo com o O(2) enquanto há o enfraquecimento da ligação entre os oxigênios O(2) e O(4). Essa reação é acompanhada por um reajuste da estrutura para a formação do intermediário II-i1 (Figura 41c), no qual a ligação entre os oxigênios O(2) e O(4) é desfeita completamente, a ligação entre o Br(8) e o O(2) é consolidada e há a

formação de uma ligação de hidrogênio fraca entre o H(7) e o O(2). A etapa seguinte envolve a formação do estado de transição II-TS2 (Figura 41d), estrutura na qual a ligação entre o O(2) e o V(1) é enfraquecida e há o início da transferência do H(7), que começa a se desligar do O(4) e se ligar ao O(2). Por fim, nota-se que o estado de transição II-TS2 leva a formação dos produtos com o término da transferência do H(7) para o O(2) (Figura 41e), a ligação entre o O(4) e o V(1) é fortalecida e também há a consolidação da ligação entre o Br(8) e o O(2). Resultados semelhantes foram obtidos para a modelagem da aproximação do iodeto, com a mesma sequência reacional e consequentemente, com variações semelhantes de forças de ligação.

Em seguida foram calculados os valores de IBSI para as estruturas envolvidas na atividade de **D** como catalisador. Os resultados são apresentados detalhadamente na Figura 42.

Figura 42: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional II com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição II-TS1 (**b**), para o intermediário II-i1 (**c**), para o estado de transição II-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).



De forma muito semelhante ao observado para o mecanismo II empregando o composto **C** como catalisador, pode-se notar a aproximação do haleto ao composto **D** para a formação do estado de transição II-TS1 (Figura 42b) com o aumento da interação do brometo com o O(2) enquanto há o enfraquecimento da ligação entre os oxigênios O(2) e O(4). Na sequência ocorre a formação do intermediário II-i1 (Figura 42c), no qual a ligação entre os oxigênios O(2) e O(4) é

quebrada enquanto a ligação entre o Br(8) e o O(2) é formada. A reação seguinte envolve a formação do estado de transição II-TS2 (Figura 42d), no qual a ligação entre o O(2) e o V(1) é quebrada e ocorre transferência do H(7), que se desconecta do O(4) e se liga ao O(2). O mecanismo é encerrado com consolidação da transferência do H(7) para o O(2) (Figura 42e) e a formação da ligação entre o Br(8) e o O(2). A aproximação do iodeto levou a etapas muito semelhantes, onde se encontra a mesma tendência de reatividade explorada para o brometo.

4.1.7.4 Mecanismo de reação **III** (ataque ao oxigênio 5 do peróxido não protonado)

Após a proposição do mecanismo **II**, foi realizada a aproximação do haleto em relação ao peróxido não protonado do composto **C,** seguida de um ataque do haleto ao oxigênio 5. Assim, os ataques do iodeto e do brometo, de forma análoga as realizadas para os mecanismos **I** e **II,** foram modelados.

O mecanismo **III** também leva à necessidade de prototropia para a liberação do ácido hipohalogenoso, pois o peróxido alvo do ataque do haleto não está protonado; portanto, o mecanismo é dividido em duas etapas:

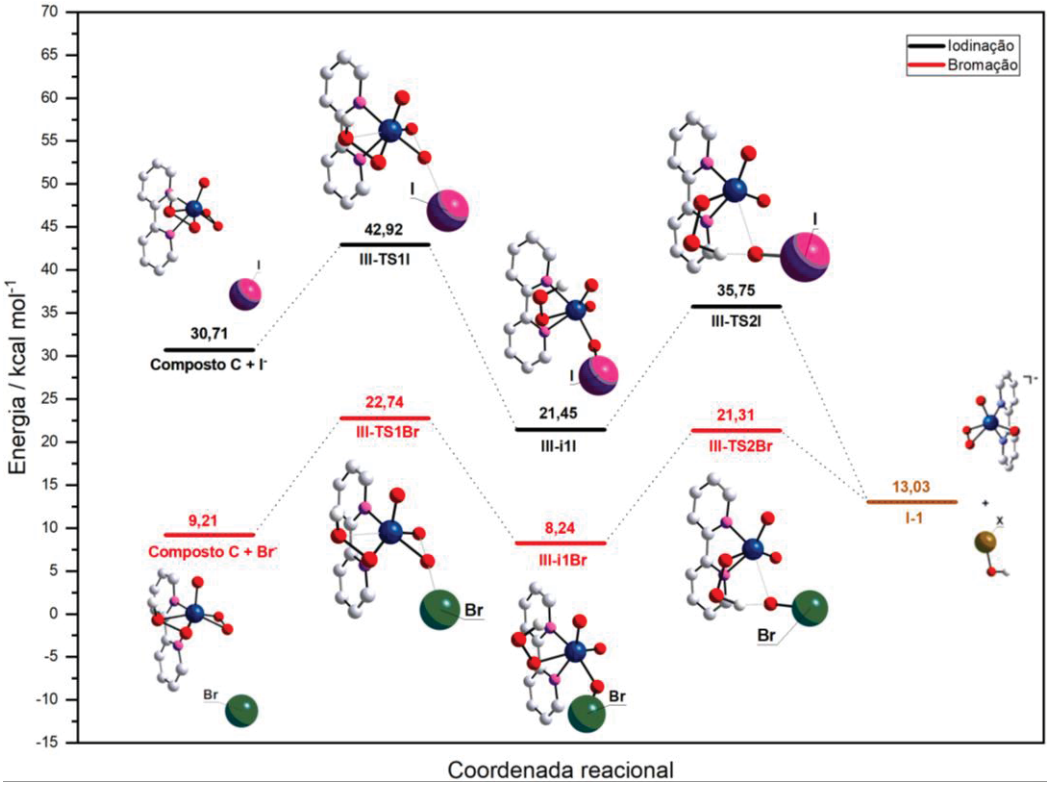
1) na primeira etapa, o haleto se aproxima do anel peróxido, liga-se ao oxigênio 5 e forma o estado de transição III-TS1, rompendo a ligação O-O do peróxido. É importante notar que nesse estado de transição também há a quebra da ligação do vanádio com o oxigênio protonado do outro peróxido, levando à formação de um peróxido com ligação terminal, desfazendo o anel. Essa etapa culmina com a formação do intermediário III-i1 que é uma espécie hexacoordenada de V^{V} com os ligantes O^{2-}, XO^{-} e HOO^{-} (terminal); além, é claro, da bipiridina.

2) na segunda etapa, o peróxido terminal do III-i1 realiza uma prototropia com o XO^{-}, doando seu hidrogênio e permitindo a saída do ácido hipohalogenoso; na sequência, por conta da perda do hidrogênio, o peróxido volta a se ligar na forma de anel e leva à produção do intermediário I-1, como nos mecanismos **I** e **II**. O esquema do mecanismo de reação **III** é mostrado na Figura 43.

Em termos energéticos, a etapa 1 do mecanismo **III** apresenta variações de energia de -9,26 e -0,97 kcal mol^{-1-} para a oxidação do iodeto e do brometo. Esse fenômeno está ligado à oxidação do haleto, mas também envolve a contribuição da mudança do ambiente de coordenação do vanádio que vai da heptacoordenação

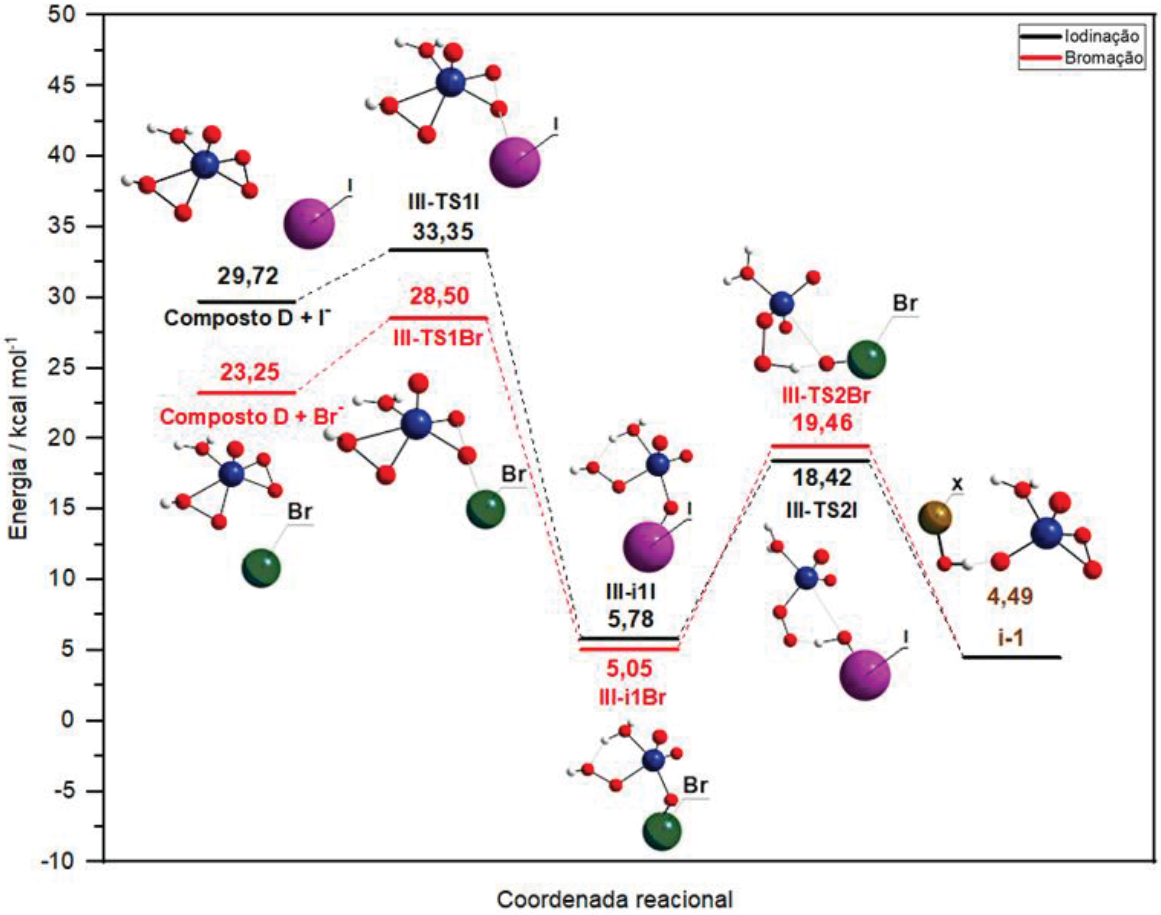
com geometria próxima a de uma bipirâmide de base pentagonal até a formação de uma geometria próxima da octaédrica (com substancial distorção geométrica). As barreiras energéticas para a primeira etapa são de 12,21 e 13,53 kcal mol^{-1}(para o iodeto e brometo), isto é, são próximas, o que indica que as mudanças estruturais e a formação do peróxido terminalmente ligado ao vanádio influenciam o perfil energético da formação do estado de transição mais do que o haleto escolhido. A segunda etapa do mecanismo **III**, por sua vez, tem barreiras energéticas de 14,30 e 13,07 kcal mol^{-1}, para o iodeto e para o brometo, sendo semelhantes pois o estado de transição III-TS2 envolve a prototropia intramolecular para ambos os haletos. Após a prototropia, há a saída do grupo HOX que, como já discutido, acontece sem uma barreira de energia apreciável, pois o ácido hipohalogenoso se encontra fracamente ligado ao vanádio. A segunda etapa é exotérmica para a iodação, com variação de energia de -8,42 kcal mol^{-1}, enquanto é endotérmica para o brometo, com saldo energético de +4,79 kcal mol^{-1}. O saldo energético total do mecanismo **III** é substancialmente exotérmico para o ataque do iodeto, enquanto é ligeiramente endotérmico para o ataque do brometo, com variações de energia de -17,68 e 3,82 kcal mol^{-1}, respectivamente.

Figura 43: Esquema do mecanismo de reação III para o ataque do haleto ao oxigênio peróxido não protonado do composto **C**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Além dos mecanismos de formação do HOX a partir do composto **C**, foram modeladas as etapas reacionais do ataque do iodeto e do brometo ao oxigênio 5 do composto **D**, como pode ser visto na Figura 44. Para a primeira etapa do mecanismo **III** pode-se notar as barreiras energéticas de 3,63 e 5,26 kcal mol^{-1} para o iodeto e o brometo, respectivamente. Fica evidente que a aproximação e o ataque do haleto ao anel peróxido tem barreiras pequenas; porém, tem saldo energético bastante exotérmico com variações de energia de -23,94 e -18,20 kcal mol^{-1}, sendo mais exotérmica para a oxidação do iodeto, como esperado. Na segunda etapa do mecanismo são observadas barreiras maiores, de 12,64 e 14,41 kcal mol^{-1}, energias ligadas à transferência do próton do peróxido protonado ao OX^{-}, formando o ácido hipohalogenoso de interesse.

Figura 44: Esquema do mecanismo de reação III para o ataque do haleto ao peróxido não protonado do composto **D**. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

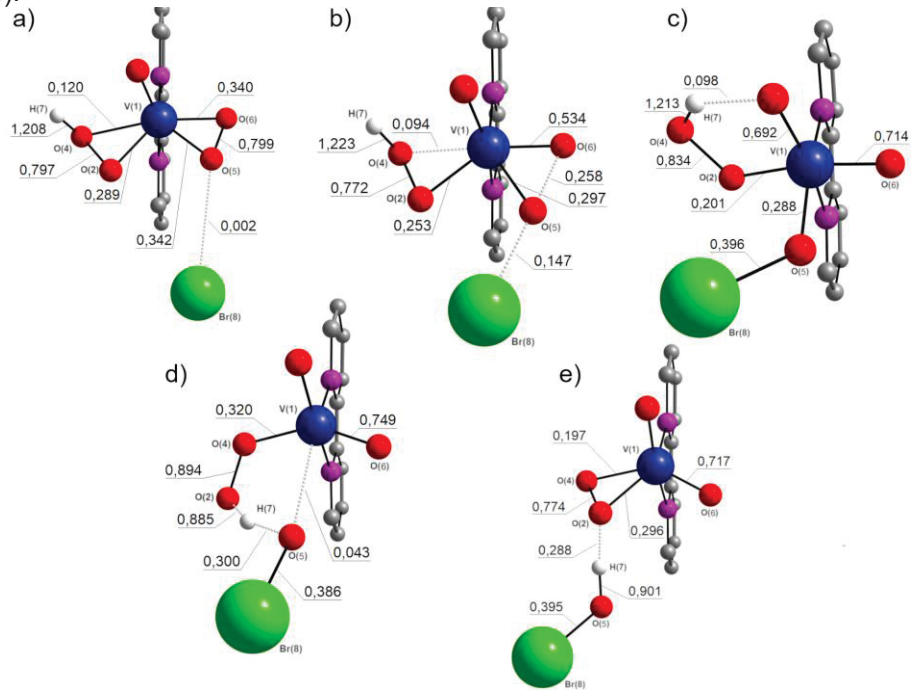


Além do HOX, há a formação do intermediário comum a todos os mecanismos envolvendo o composto **D**, chamado genericamente de I-1, em analogia ao intermediário formado pelos mecanismos reacionais envolvendo o composto **C**. Nota-se a semelhança dos mecanismos modelados para **C** e **D**; existem diferenças sutis nos perfis energéticos, mas se mantém a tendência de maior facilidade de oxidação do iodeto, como já esperado por conta das diferenças nos potenciais de oxidação dos haletos envolvidos.

O mecanismo **III**, para o composto **D**, é substancialmente exotérmico para ambos os haletos estudados com variações energéticas de -25,24 e -18,76 kcal mol^{-1}, para o iodeto e para o brometo. Esse resultado mostra que, além da oxidação do iodeto ser mais exotérmica, ambos os processos são mais exotérmicos do que aqueles vistos para o composto **C**, apesar de haver barreiras energéticas semelhantes.

Posteriormente, foram calculados os valores de IBSI para ligações selecionadas dos reagentes, intermediários, estados de transição e produtos que se encontram no caminho reacional explorado pelo mecanismo III. Os valores são apresentados detalhadamente na Figura 45.

Figura 45: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional III com o composto **C** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição III-TS1 (**b**), para o intermediário III-i1 (**c**), para o estado de transição III-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).



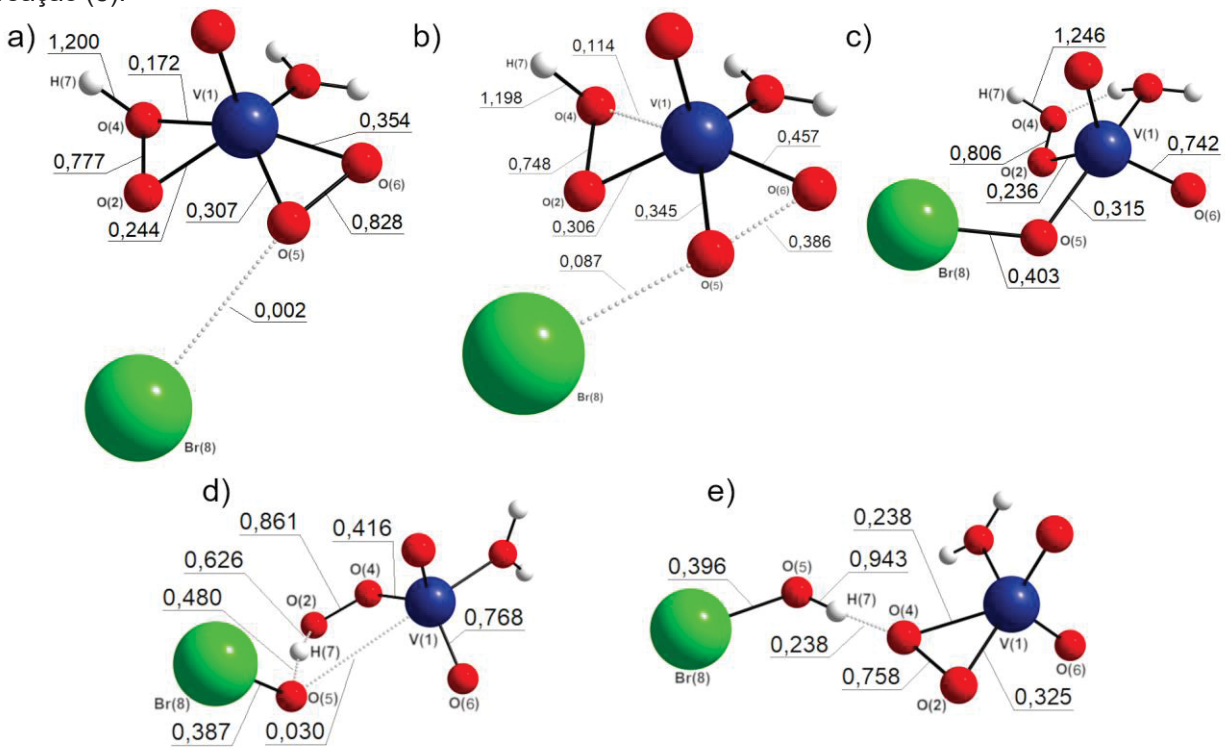
Pode-se notar, através da avaliação das variações dos IBSI das interações entre os átomos, que para a formação do estado de transição III-TS1 (Figura 45b), a aproximação do haleto causa o enfraquecimento da ligação entre o O(5) e o (6), além de enfraquecer também a ligação entre o V(1) e o O(4) do outro anel peróxido, desestabilizando ambos os anéis. Na sequência é formado o intermediário III-i1 (Figura 45c), no qual há a formação de uma ligação entre o Br(8) e o O(5), além da ruptura da ligação entre o O(5) e o O(6) e da ligação entre o O(4) e o V(1), levando à quebra de ambos os anéis peróxidos e à formação de uma estrutura octaédrica distorcida. Posteriormente, com o reajuste da estrutura, forma-se o estado de transição III-TS2 (Figura 45d) no qual ocorre a transferência do H(7) que se desconecta do O(2) e se liga ao O(5), ao mesmo tempo em que ocorre a ruptura da ligação entre o O(5) e o V(1), levando à formação do HOBr. Por fim, nos produtos do

mecanismo III (Figura 45e), há a regeneração da ligação entre o O(2) e o V(1), que restaura um dos anéis peróxido da estrutura enquanto a ligação entre o H(7) e o O(5) é consolidada. A avaliação das variações dos IBSI no mecanismo III para a aproximação do iodeto, como visto para os outros mecanismos, leva às mesmas conclusões, isto é, não há grande variação na ordem de formação e ruptura de ligações quando se troca o haleto empregado no mecanismo catalítico.

O mesmo tipo de análise de índices de força intrínseca de ligação foi conduzido para a aproximação dos haletos ao composto **D**. Os resultados foram semelhantes para a aproximação tanto do iodeto quanto do brometo, de forma que na Figura 46 são apresentados os resultados detalhados para a reação com o brometo.

Primeiramente torna-se evidente que, assim como para a reação com o composto **C**, a aproximação do haleto ao O(5) causa desestabilização de ambos os anéis peróxido durante a formação do estado de transição III-TS1 (Figura 46b). Neste momento há o enfraquecimento nas forças de ligação entre os O(5) e O(6), e também entre o O(4) e o V(1). Na sequência, para a formação do intermediário III-i1 (Figura 46c), consolida-se a ligação entre o Br(8) e o O(5), enquanto ambos os anéis peróxidos são desfeitos e há a formação de uma espécie com geometria de bipirâmide trigonal. No segundo estado de transição, III-TS2 (Figura 46d), há a prototropia do H(7) que começa a se ligar ao O(5), ao passo que ocorre a quebra da ligação entre o O(5) e o V(1), dando origem ao ácido hipobromoso. Para finalizar este mecanismo reacional, durante a formação dos produtos (Figura 46e), há a consolidação das ligações químicas do HOBr e também a reformulação da ligação química entre o O(2) e o V(1), que possibilita a regeneração de um dos anéis peróxido da estrutura.

Figura 46: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional III com o composto **D** como catalisador. São apresentados os IBSI para a aproximação do brometo ao catalisador (**a**), para o estado de transição III-TS1 (**b**), para o intermediário III-i1 (**c**), para o estado de transição III-TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).

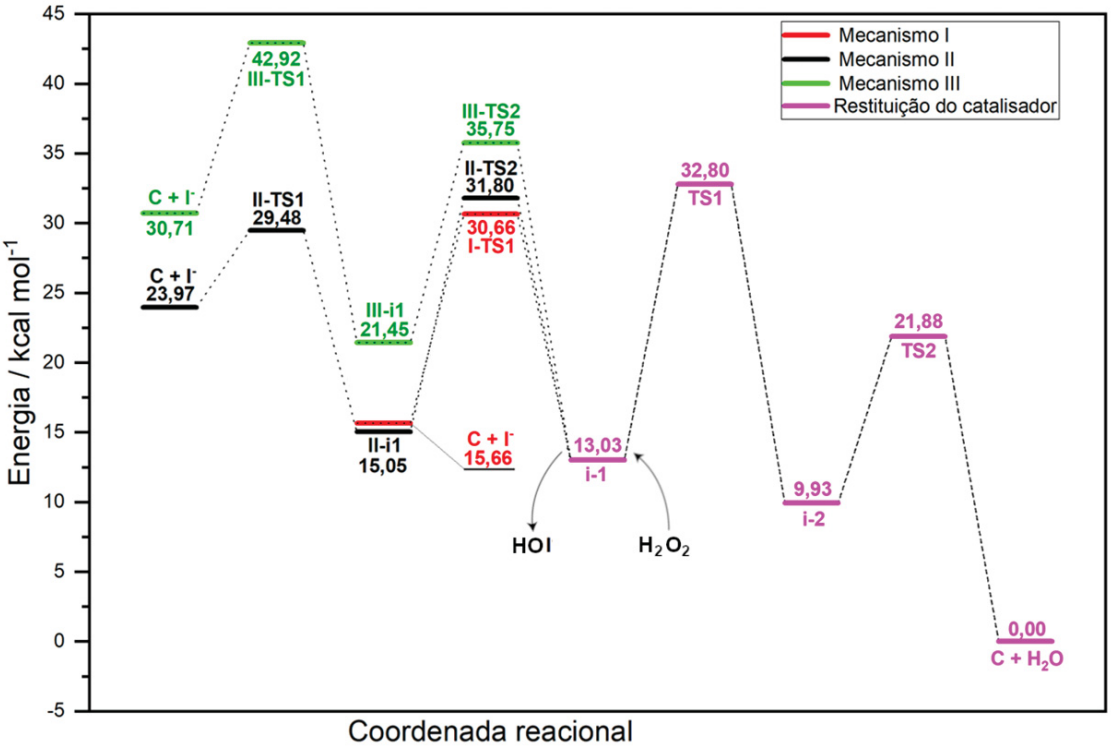


A partir da análise das barreiras energéticas e dos valores de IBSI dos três mecanismos de reação estudados, foi possível concluir que os reagentes **C** e **D** passam por etapas de quebra e formação de ligações muito semelhantes. Isto é, os mecanismos modelados parecem ser análogos em ambas as espécies.

4.1.7.5 Revisão do mecanismo de reação de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase

A partir da proposição dos mecanismos reacionais de ataque do haleto ao composto **C** e da proposição de um mecanismo de reconstituição do catalisador, foi possível agrupar as etapas referentes à atividade de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase, determinando o perfil energético desta reação catalítica, como apresentado na Figura 47.

Figura 47: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Os três mecanismos apresentados podem ser concomitantes durante a reação, já que as maiores barreiras energéticas dos mecanismos **I**, **II** e **III** (15,00, 16,75 e 14,30 kcal mol^{-1}) são muito próximas. Além disso, a maior barreira entre qualquer um dos ciclos catalíticos se encontra na regeneração do catalisador (19,77 kcal mol^{-1}) indicando que a reação entre o peróxido de hidrogênio e o intermediário i-1 é a etapa mais lenta deste processo.

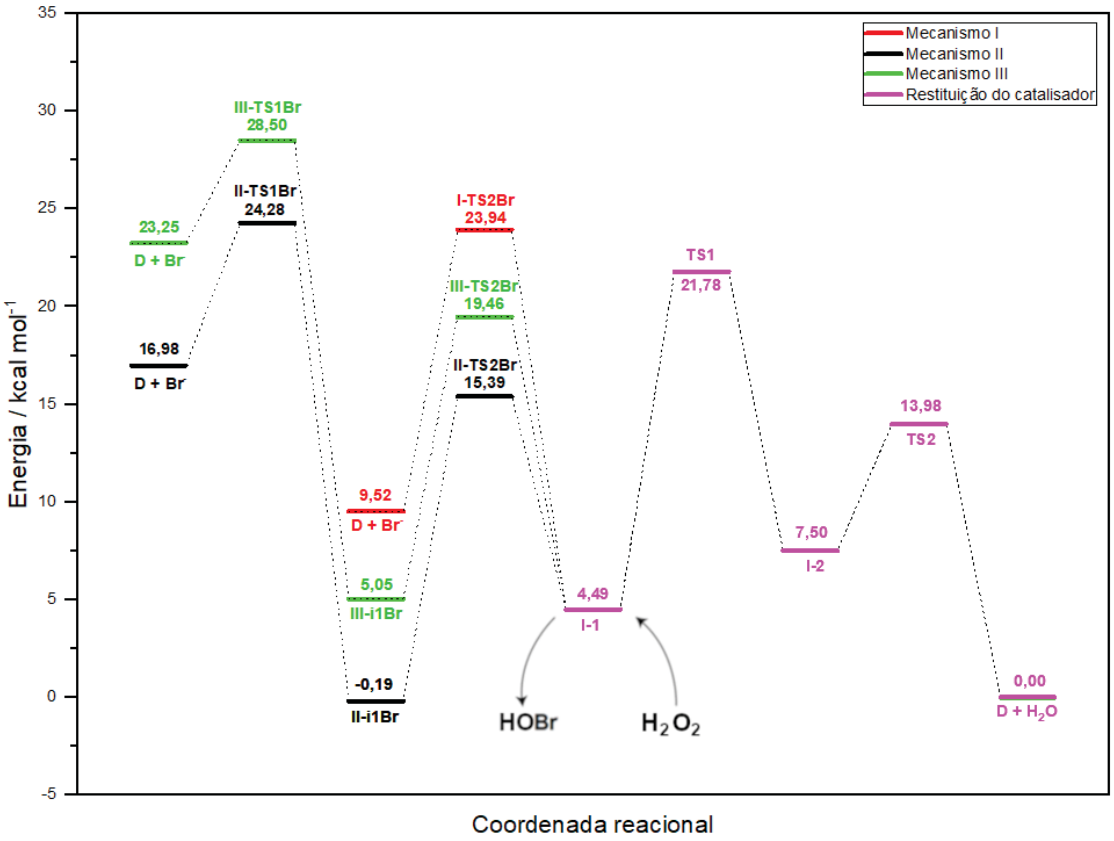
De forma geral, os mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam variações de energia absolutas de -15,66, -23,97 e -30,71 kcal mol^{-1}, respectivamente, de forma que todos são substancialmente exotérmicos. O mecanismo **III** se sobressai como o mais favorecido termodinamicamente enquanto o mecanismo **I** é menos favorecido do que os demais.

4.1.7.6 Revisão do mecanismo de reação de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase

A partir da proposição dos mecanismos reacionais de ataque do haleto ao composto **D**, foi possível agrupar as etapas referentes à atividade dele como modelo

funcional da iodoperoxidase, determinando o perfil energético desta reação, como apresentado na Figura 48.

Figura 48: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



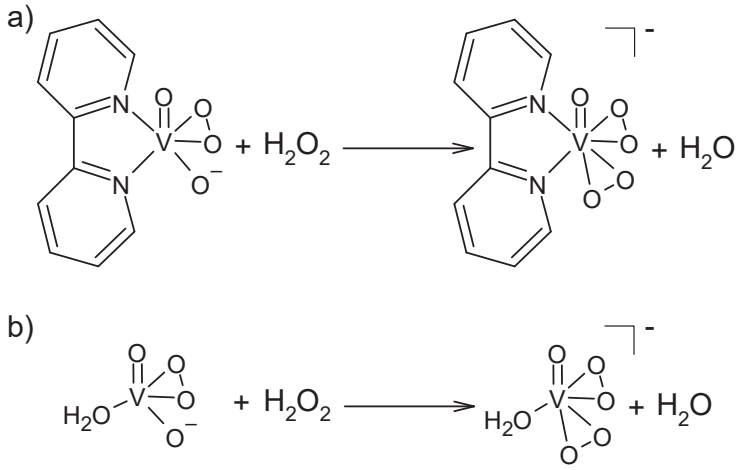
Os mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam barreiras energéticas de 14,42, 15,52 e 14,41 kcal mol^{-1}, que são muito próximas, isto é, há pouca diferença no impedimento energético entre qualquer um dos mecanismos. Além disso, a maior barreira observada se encontra na regeneração do catalisador (17,29 kcal mol^{-1}), indicando que a reação entre o peróxido de hidrogênio e o intermediário i-1 também é a etapa lenta da atividade de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase. Os mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam variações de energia absolutas de -9,52, -16,98 e -23,25 kcal mol^{-1}, respectivamente, de forma que todos são substancialmente exotérmicos. Pode-se verificar que o mecanismo envolvendo **D** apresenta menor barreira energética para a regeneração do catalisador do que o mecanismo envolvendo o composto **C**, apesar da diferença ser de apenas 2,48 kcal mol^{-1}. Os três mecanismos reacionais para **D** também são substancialmente menos exotérmicos, portanto, menos favorecidos entalpicamente.

Similarmente ao já observado, o mecanismo **III** se sobressai como o mais favorecido energeticamente, quando se considera a variação absoluta de energia livre, enquanto o mecanismo **I** é o menos favorecido. Assim as variações de energia absolutas indicam as reatividades relativas **III** > **II** > **I**.

4.1.7.7 Mecanismo de regeneração do catalisador

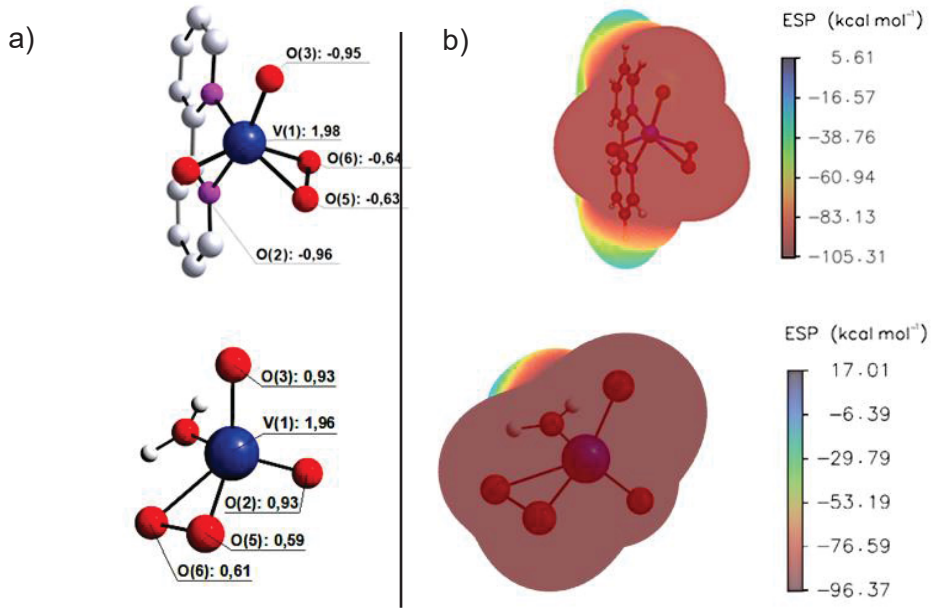
Através da modelagem dos ataques possíveis para os compostos **C** e **D**, pelos dois haletos de interesse, a formação de um único tipo de espécie intermediária para cada catalisador foi proposta, considerando as semelhanças estruturais apontadas na Figura 49. Estas espécies foram genericamente chamadas de intermediário i-1.[·] Esse intermediário deve reagir com o peróxido de hidrogênio presente no meio reacional para a regeneração do catalisador.

Figura 49: Esquema reacional para a regeneração do catalisador a partir do intermediário genérico i-1, para o composto **C** (**a**) e para o composto **D** (**b**).



A reação entre o intermediário i-1 e o peróxido de hidrogênio se faria necessária para a regeneração do catalisador. [14, 30] Para que isto fosse modelado, buscou-se na literatura reações análogas, onde o peróxido de hidrogênio é coordenado ao vanádio de estruturas semelhantes à do intermediário aqui estudado. Além da busca na literatura, as cargas de Bader e a superfície de potencial eletrostático do intermediário i-1 foram calculadas, visando buscar indícios dos sítios mais susceptíveis às interações com o peróxido de hidrogênio. As cargas de Bader e a ESP são apresentadas na Figura 50, para os intermediários provenientes de **C** e **D**.

Figura 50: a) Cargas de Bader calculadas para o intermediário i-1. b) Superfície de potencial eletrostático de i-1. Cores dos átomos: cinza = carbono, branco = hidrogênio, roxo = nitrogênio, azul = vanádio, vermelho = oxigênio. Cargas expressas em unidades atômicas de carga. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

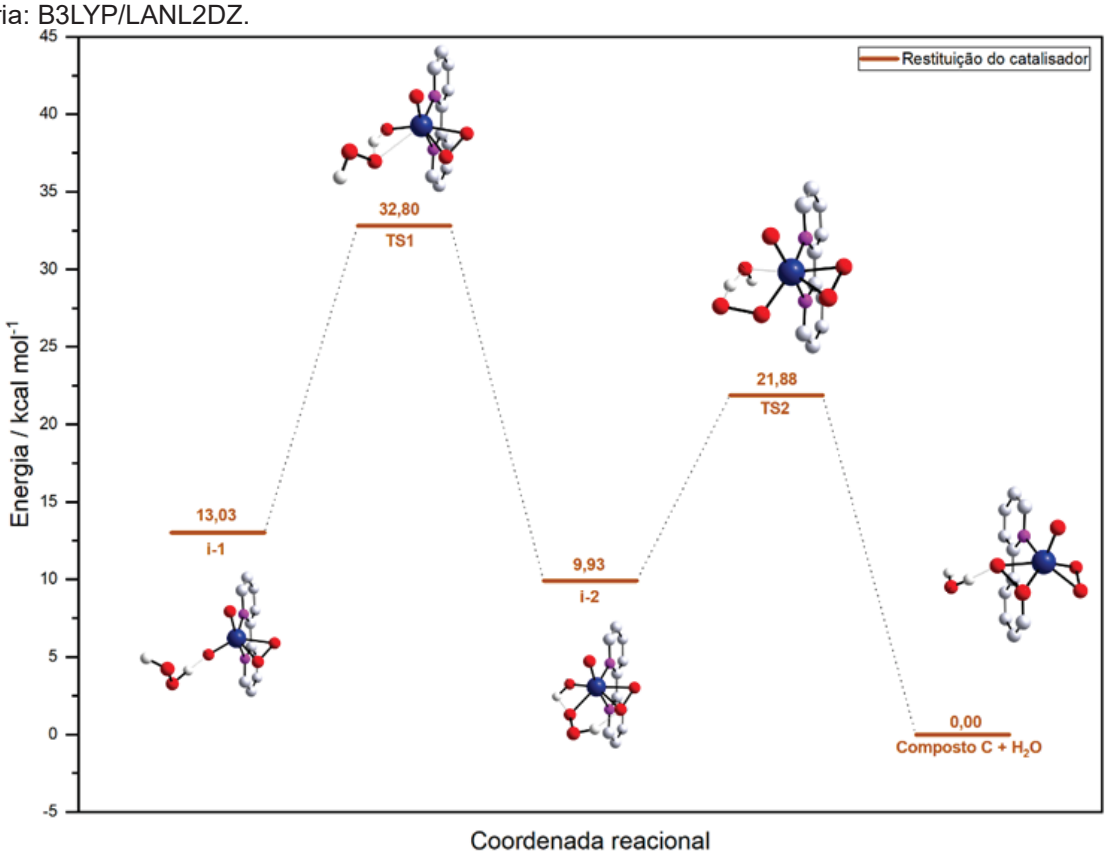


A Figura 50 mostra as cargas atômicas de -0,96/-0,93 e -0,95/-0,93 para os oxigênios 2 e 3, indicando que estes átomos preservam as suas cargas substancialmente negativas e, portanto, podem agir como bases de Lewis. Além disso, pode-se notar que a carga aproximadamente igual desses oxigênios sugere a deslocalização da carga negativa observada na estrutura do intermediário a partir da Figura 49, portanto, apesar de serem geometricamente diferentes esses oxigênios apresentam cargas semelhantes. Os oxigênios 5 e 6 apresentam cargas menos negativas e são menos propensos a doarem densidade eletrônica do que os congêneres da estrutura. Esse raciocínio é condizente com a proposição de que o peróxido de hidrogênio não reage com o anel peróxido do intermediário. Portanto, presumiu-se que a interação do H_2O_2 com os oxigênios de maior disponibilidade eletrônica seja a mais plausível para a etapa de regeneração do catalisador.

Primeiramente, modelou-se, para o intermediário proveniente do composto **C**, a aproximação do peróxido de hidrogênio aos oxigênios 2 e 3, através da interação entre o hidrogênio do peróxido com o O2 do intermediário i-1. Essa aproximação leva à formação de um estado de transição TS1 no qual ocorre a doação do hidrogênio do H_2O_2 para o intermediário e a ligação terminal do oxigênio

do peróxido ao vanádio, culminando no intermediário i-2, como pode ser visto na Figura 51.

Figura 51: Esquema do mecanismo de reação de regeneração do catalisador **C** não protonado a partir do intermediário de reação i-1. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



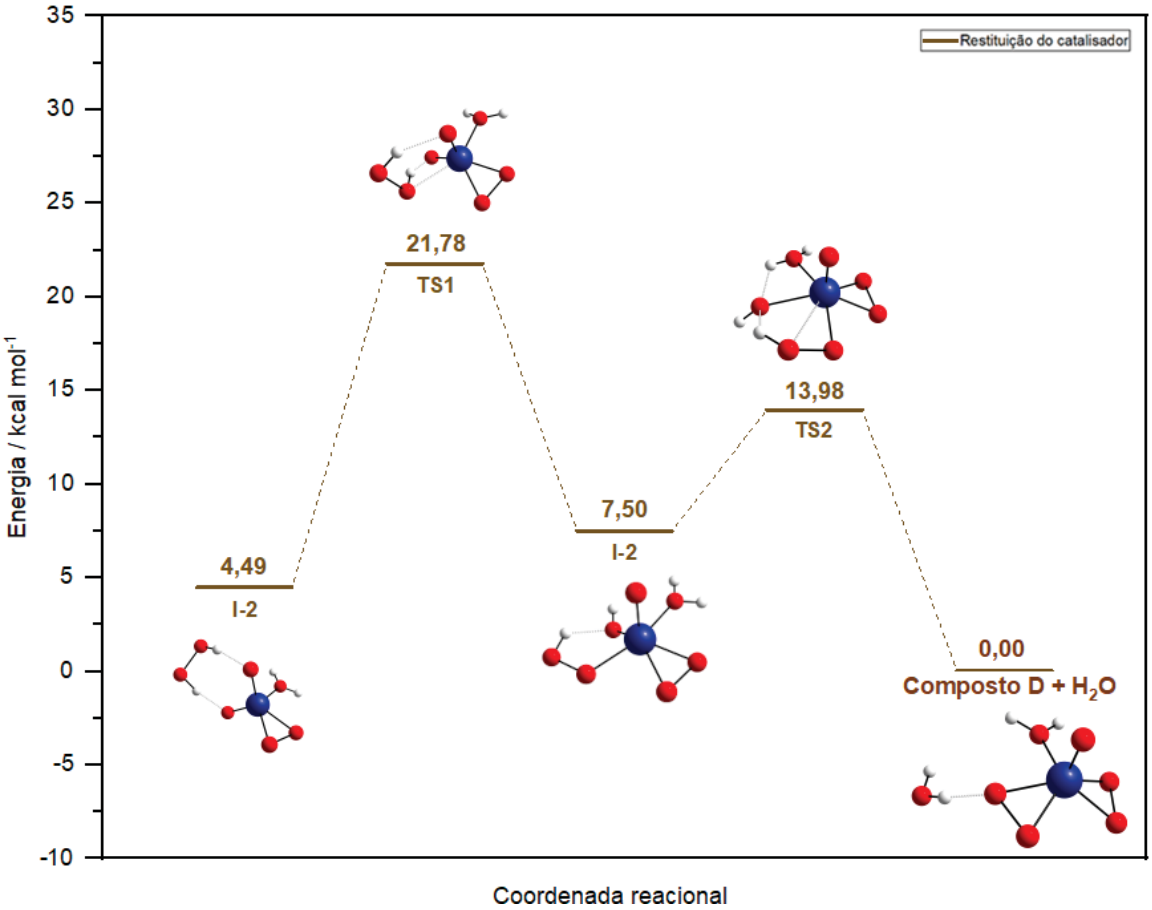
Por sua vez o, intermediário i-2 pode sofrer uma prototropia intramolecular, transferindo o hidrogênio do peróxido terminal para o hidróxido no intermediário TS2. O peróxido terminal se liga como anel e há liberação de uma molécula de água, culminando na recuperação do composto **C** não protonado. A primeira etapa da reação de regeneração do catalisador tem barreira energética de 19,77 kcal mol^{-1} e variação energética de -3,10 kcal mol^{-1}, isto é, é uma das maiores barreiras de energia calculadas até o momento. Desta forma, como a etapa na qual o peróxido de hidrogênio interage com o intermediário i-1 é aquela que apresentou o maior valor na barreira de energia, sendo então razoável concluir-se que esta seja a etapa mais lenta de todo o processo catalítico.

Em termos gerais, o mecanismo de regeneração do catalisador **C** envolve barreiras de 19,77 e 11,96 kcal mol^{-1} e um saldo energético de -13,03 kcal mol^{-1}, de forma que é uma reação favorável entalpicamente por ser exotérmica e com

barreiras energéticas relativamente baixas, sendo comparáveis às apresentadas para mecanismos de reação semelhantes.[14, 30, 113-116]

O processo de regeneração do catalisador também foi modelado, de forma semelhante ao mecanismo já discutido, para o intermediário obtido a partir do composto **D**, como apresentado na Figura 52.

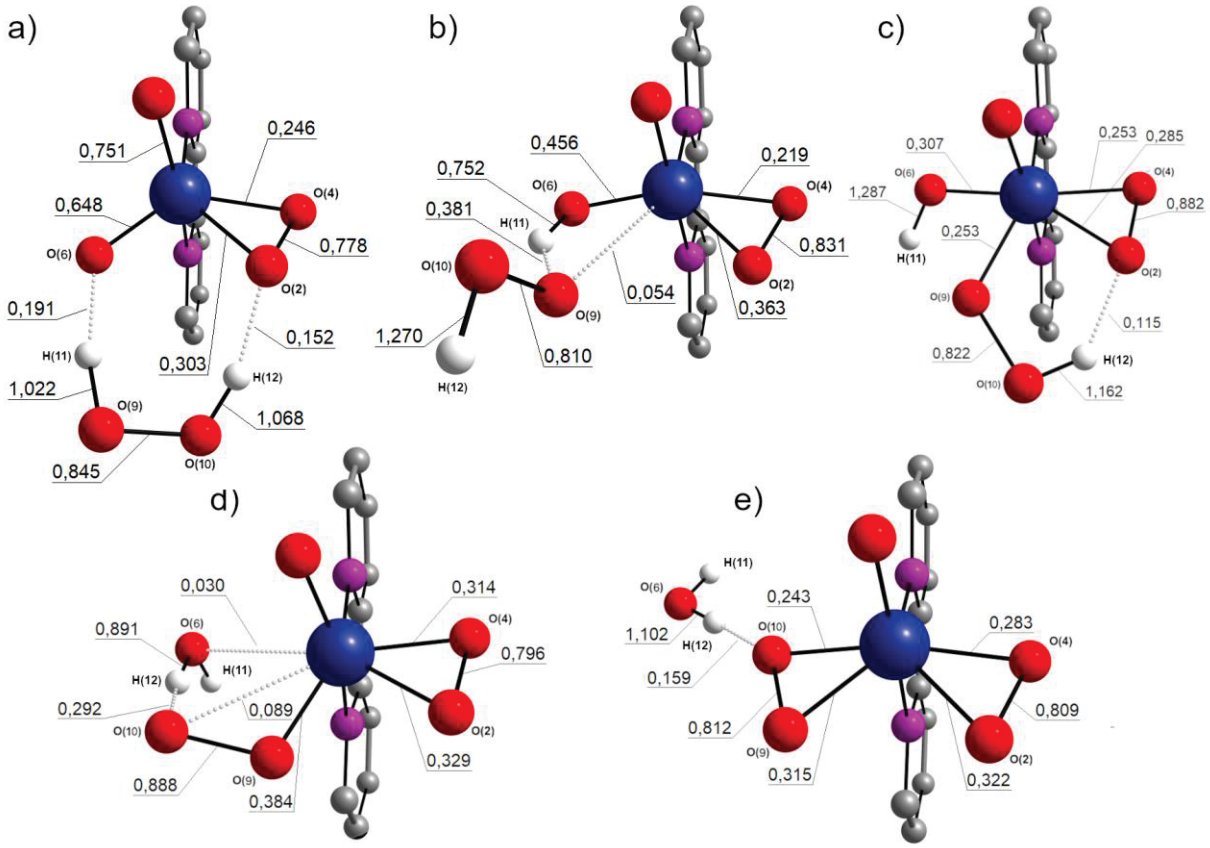
Figura 52: Esquema do mecanismo de reação de regeneração do catalisador **D** não protonado a partir do intermediário de reação i-1. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. As estruturas otimizadas para reagentes, produtos e estados de transição também são apresentadas. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



Os resultados calculados para o composto **D** são análogos aos vistos para o composto **C**, isto é, a barreira associada à regeneração do catalisador **D** (17,29 kcal mol^{-1}) é maior do que as barreiras associadas aos mecanismos de ataque do haleto ao catalisador. Portanto, pode-se concluir que a etapa lenta do processo é a regeneração do catalisador.

Em vista da importância deste mecanismo para o processo reacional, foram calculados os valores de IBSI para as ligações químicas das estruturas que fazem parte do mecanismo de regeneração do catalisador. Os resultados são apresentados na Figura 53.

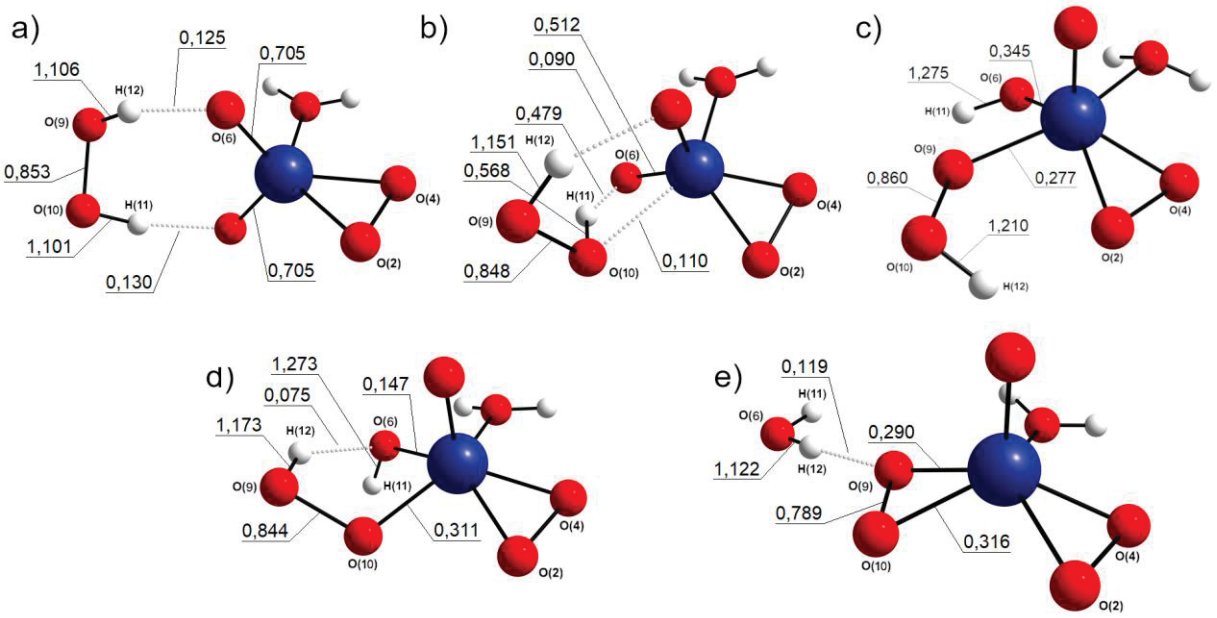
Figura 53: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional de regeneração do catalisador **C**. São apresentados os IBSI para a aproximação do H_2O_2 ao catalisador (**a**), para o estado de transição TS1 (**b**), para o intermediário i-2 (**c**), para o estado de transição TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).



Como pode ser notado, o peróxido de hidrogênio se aproxima do catalisador através de interações de hidrogênio (Figura 53a), a interação entre o H(11) e o O(6) é acentuada até que haja a migração do hidrogênio no estado de transição TS1 (Figura 53b). No primeiro estado de transição é possível notar que a abstração do H(11) permite que o oxigênio O(9) do peróxido comece a interagir com o vanádio, formando uma nova ligação química que leva à formação do intermediário I-2 (Figura 53c). Por sua vez, a ligação V(1)-O(9) do intermediário I-2 pode sofrer uma rotação e gerar o estado de transição TS2 (Figura 53d), no qual há a migração do H(12) que se liga ao O(6) ao mesmo tempo que que o O(6) se desliga do V(1) formando uma molécula de água livre. A reação culmina com a formação de uma ligação entre o O(10) e o V(1), restaurando o catalisador.

Em seguida foram calculados os valores de IBSI para as ligações químicas das estruturas que fazem parte do caminho reacional envolvendo a regeneração do catalisador **D**. Os resultados são apresentados na Figura 54.

Figura 54: Resultados de índices de força intrínseca de ligação (IBSI) para ligações selecionadas ao longo do mecanismo reacional de regeneração do catalisador **D**. São apresentados os IBSI para a aproximação do H_2O_2 ao catalisador (**a**), para o estado de transição TS1 (**b**), para o intermediário i-2 (**c**), para o estado de transição TS2 (**d**) e para os produtos formados após a reação (**e**).



Para a regeneração do composto D, os resultados são bastante semelhantes aos observados para o composto C, com pequenas diferenças que devem ser notadas:

1) Primeiramente a aproximação do peróxido de hidrogênio forma interações mais fracas com o composto D do que formam com o composto C (Figura 54a), que levam ao estado de transição TS1 (Figura 54b).

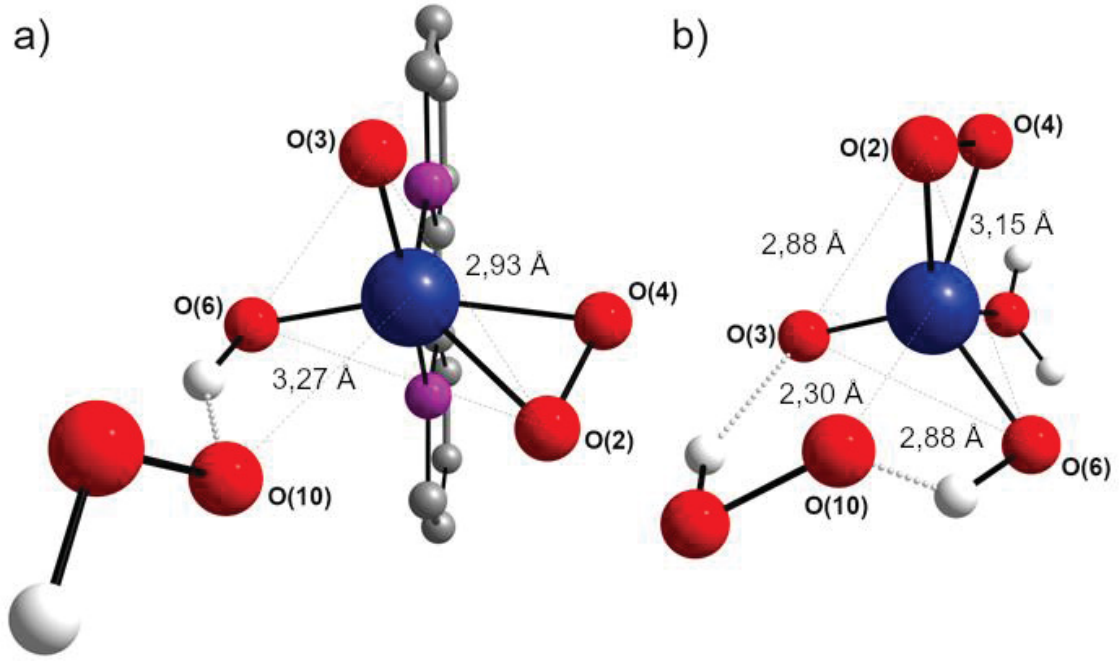
2) No primeiro estado de transição (Figura 54b) a ligação do O(10) com o V(1) tem o dobro da força para a regeneração do composto D do que para o composto C, o que pode dar indícios dos motivos pelos quais a barreira de energia é menor para D. Isto é, a força da interação entre o peróxido se ligando terminalmente ao vanádio pode ser um fator importante para o perfil energético da reação.

3) No estado de transição TS2 para o composto D (Figura 54d), não há interação apreciável entre o O(9) e o V(1). A formação da ligação V-O ocorre após o estado de transição, mais especificamente, durante a obtenção dos produtos (Figura 54e). Na regeneração do composto C, entretanto, a ligação O(9)-V(1) é formada durante o estado de transição, isto é, ao mesmo tempo em que o H(12) migra entre oxigênios.

Quando se avalia as diferenças apreciáveis entre os índices de força intrínseca de ligação dos mecanismos de regeneração de C e D, pode-se notar que

a maior diferença entre os estados de transição TS1, correspondentes à etapa lenta da reação global, se encontra na interação entre o O(10) do peróxido e o vanádio V(1). Essa interação parece depender do impedimento estéreo, já que, para o composto C, a presença da 2,2-bipiridina causa a deformação angular das ligações presentes entre os oxigênios e o vanádio da estrutura, diminuindo o espaço disponível para que o peróxido de hidrogênio se aproxime. Esta tendência pode ser observada quando se nota que a distância entre o O(10) do peróxido e o V(1) do catalisador é de 2,64 Å para **C** e de 2,30 Å para **D**. Isto acontece porque **D** tem uma maior capacidade de adaptar a sua geometria quando uma molécula pequena - o peróxido de hidrogênio - se aproxima, como ilustrado na Figura 55.

Figura 55: Estados de transição TS1 para a regeneração do catalisador **C** (a) e para a regeneração do catalisador **D** (b). Distâncias interatômicas são representadas em angstroms.



A partir das análises dos estados de transição que envolvem a etapa lenta das reações estudadas, parece ser interessante, para a diminuição da barreira energética, que o catalisador permita a aproximação do peróxido de hidrogênio com baixo impedimento estéreo. Desta forma, racionaliza-se a observação de que as haloperoxidases dependentes de vanádio encontradas na natureza são estruturas pentacoordenadas com geometria de bipirâmide trigonal, e não compostos com maior número de coordenação.[7, 9]

4.1.7.8 Revisão do mecanismo de reação de **C** como modelo funcional da bromoperoxidase

Para a ação do composto **C** como modelo funcional da bromoperoxidase, também foi realizado um esquema com o perfil energético de todas as etapas e mecanismos reacionais envolvidos. Esse esquema pode ser visto na Figura 56.

Os mecanismos apresentados para a ação como bromoperoxidase. Têm as maiores barreiras energéticas dos mecanismos **I**, **II** e **III** com magnitudes de, respectivamente, 20,88, 16,75 e 14,30 kcal mol^{-1}. Apesar das barreiras serem próximas, existe uma ordem de reatividade esperada por conta das barreiras energéticas, sendo **III > II > I**.

Além disso, a maior barreira de energia de dois dos três ciclos catalíticos se encontra na reconstituição do catalisador (19,77 kcal mol^{-1}) indicando que a etapa lenta do processo seja a reação entre o peróxido de hidrogênio e o intermediário i-1 e que essa deve ser a energia de ativação do processo.

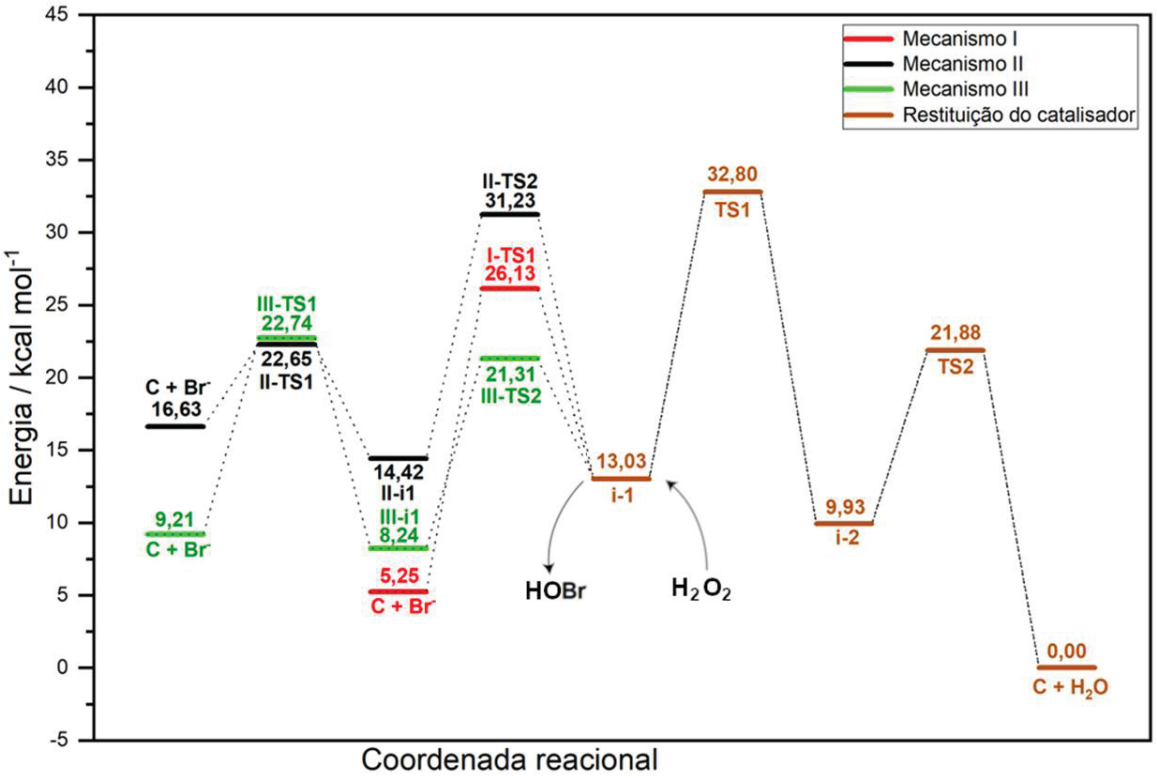
Por sua vez, o mecanismo **I** tem a maior energia de ativação observada (20,88 kcal mol^{-1}), pois sua etapa lenta é a reação entre o haleto e o composto **C** sendo. Esse mecanismo apresenta energia de ativação superior em apenas 1,11 kcal mol^{-1} aos mecanismos que têm a regeneração do catalisador como etapa lenta. Desta forma o mecanismo **I** deve coexistir e contribuir com os outros mecanismos reacionais no processo catalítico.

De forma geral, os mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam variações de energia absolutas de -5,25, -16,63 e -9,21 kcal mol^{-1}, respectivamente, de forma que todos são exotérmicos. O mecanismo **II** se sobressai como sendo o mais favorecido termodinamicamente enquanto o mecanismo **I** é o menos favorecido dentre todos.

Combinando as duas avaliações, pode-se esperar a coexistência de todos os mecanismos apresentados por terem energias de ativação semelhantes (19,77 kcal mol^{-1} para **II** e **III**, e 20,88 kcal mol^{-1} para **I**). Apesar disso **I** e **III** são menos favorecidos termodinamicamente, de forma que se espera que o mecanismo **II** seja um pouco mais ativo nessa competição.

As avaliações realizadas para a atividade de **C** como modelo funcional da iodoperoxidase e da bromoperoxidase indicam que em ambos os processos devem existir energias de ativação semelhantes e próximas a 19,77 kcal mol^{-1}, barreira situada no processo de reconstituição do catalisador.

Figura 56: Esquema energético dos mecanismos de reação propostos para a atividade de **C** como modelo funcional da bromoperoxidase. Energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



4.1.7.9 Revisão do mecanismo de reação de **D** como modelo funcional da bromoperoxidase

Para a ação do composto **D** como modelo funcional da bromoperoxidase, foram agrupadas todas as etapas para os mecanismos reacionais na Figura 57.

As maiores barreiras energéticas dos mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam magnitudes de 9,08, 14,04 e 12,64 kcal mol^{-1}. Existe uma ordem de reatividade esperada por conta destas barreiras, que é **I > III > II**. A maior barreira de energia dos três ciclos catalíticos se encontra na reconstituição do catalisador (17,29 kcal mol^{-1}), indicando que a etapa lenta do processo se encontra na reação entre **D** e o peróxido de hidrogênio.

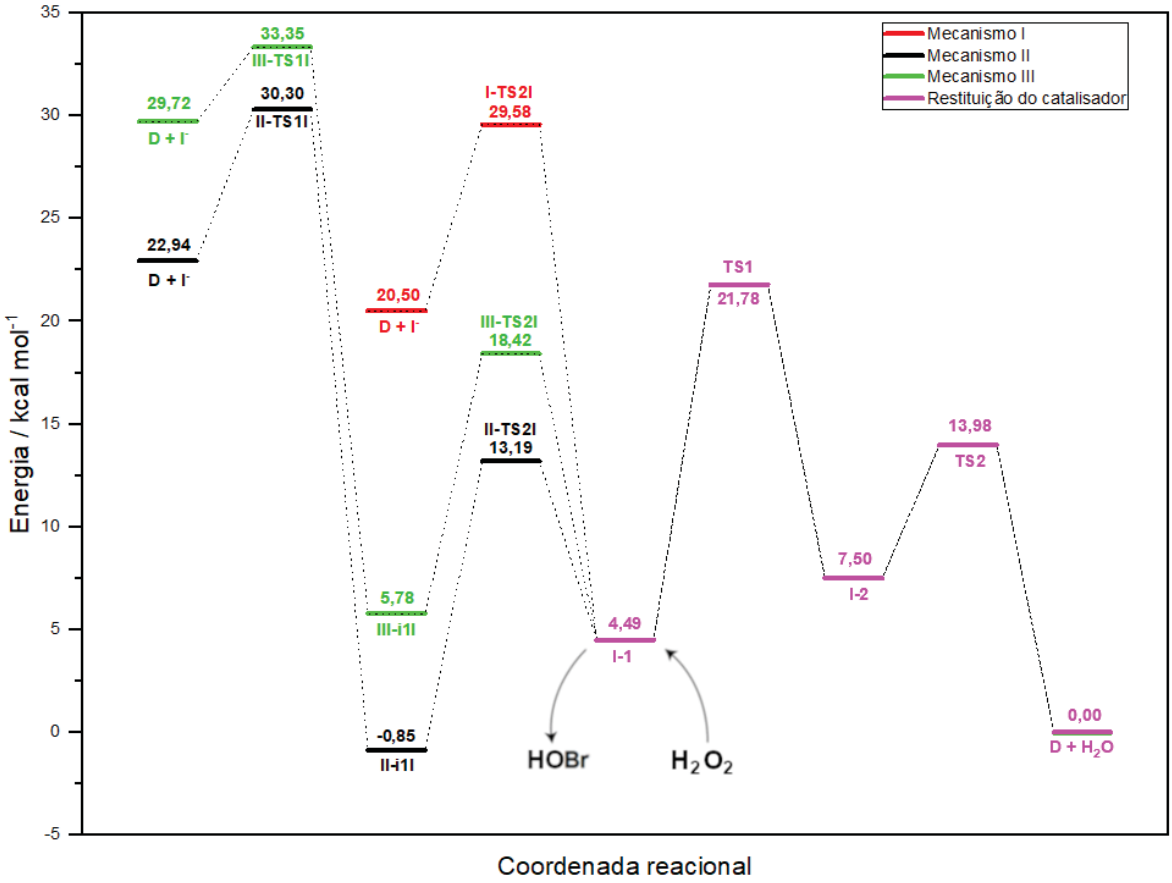
Os mecanismos **I**, **II** e **III** apresentam variações de energia absolutas de -20,50, -22,94 e -29,72 kcal mol^{-1}, respectivamente, de forma que todos são substancialmente exotérmicos. Assim, as variações de energia absolutas indicam as reatividades relativas **III** > **II** > **I**.

Pode-se esperar a coexistência de todos os mecanismos apresentados por terem a mesma energia de ativação (17,29 kcal mol^{-1}), já que a etapa lenta de todos

os processos é a mesma; portanto, nenhum dos três mecanismos parece se sobressair do ponto de vista termodinâmico.

Os mecanismos modelados para a atividade de **D** como modelo funcional da iodoperoxidase e da bromoperoxidase indicam que em ambos os processos devem existir energias de ativação semelhantes e próximas a 17,29 kcal mol^{-1}. Mas há de se lembrar que as barreiras calculadas são para a formação do ácido hipohalogenoso HOX, que posteriormente irá, através de outros mecanismos, realizar a halogenação oxidativa do substrato orgânico, de forma que outros fatores ainda podem afetar a velocidade das reações catalíticas de interesse.

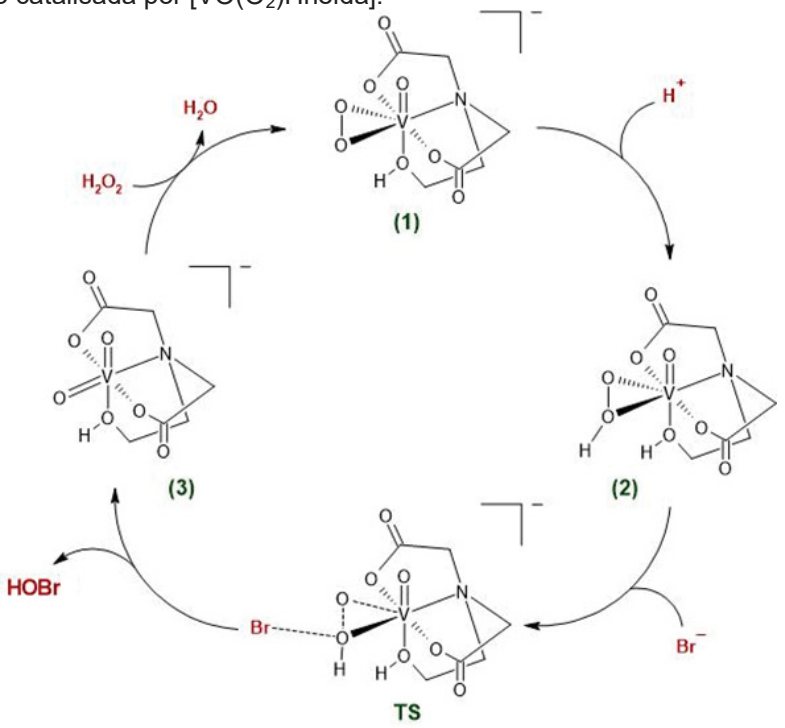
Figura 57: Esquema energético do mecanismo de reação proposto para a atividade de **D** como modelo funcional da bromoperoxidase. As energias são apresentadas em kcal mol^{-1}. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.



4.1.7.10 Mecanismos propostos pela literatura para outros modelos funcionais de haloperoxidases

Eshtiagh-Hosseini e colaboradores propuseram mecanismos reacionais semelhantes ao mecanismo **I** para a reação de bromação envolvendo o catalisador [VO(O_2)Hheida], como pode ser visto na Figura 58.[30] Porém, neste trabalho a investigação da reação do brometo com o oxigênio não protonado (em um mecanismo análogo ao **II**) não é feita.

Figura 58: Esquema do mecanismo de reação proposto por Eshtiagh-Hosseini para a formação de ácido hipobromoso catalisada por [VO(O_2)Hheida].[30]

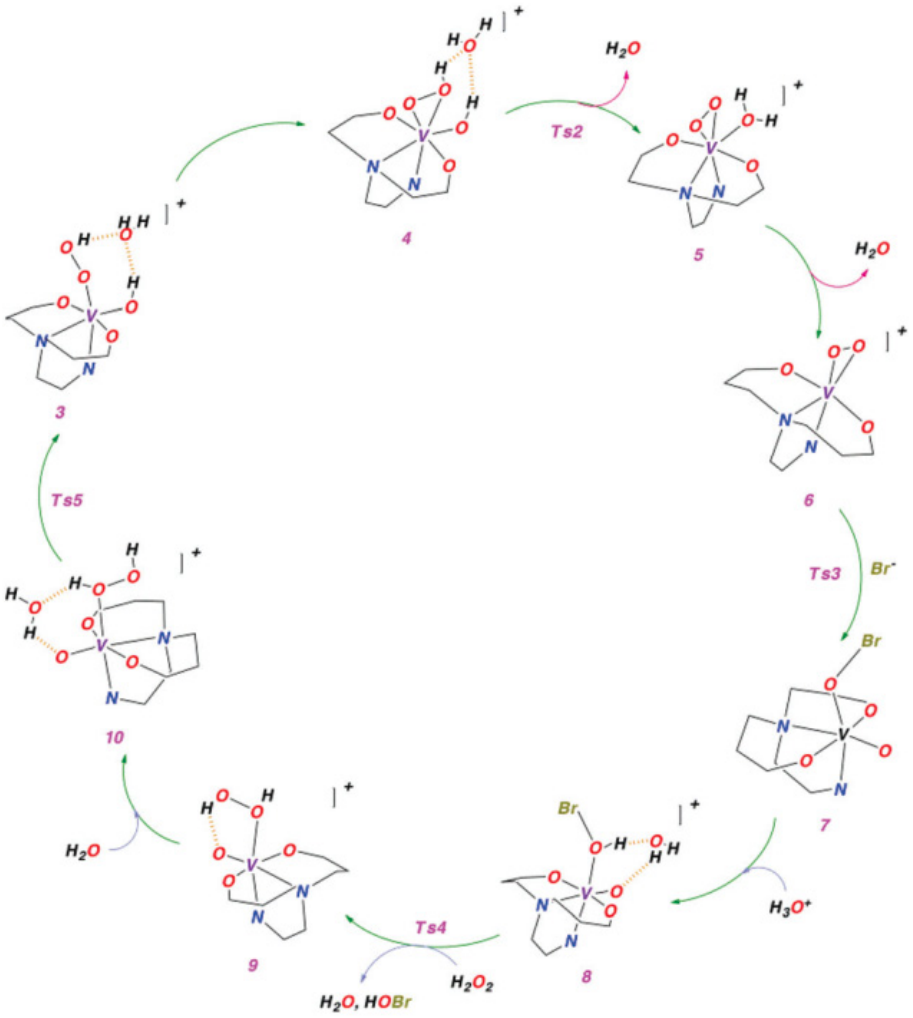


A investigação realizada para o mecanismo reacional envolvendo o [VO(O_2)Hheida] indicou que a etapa lenta do processo reacional é a reação do haleto com o anel peróxido. De forma, que a estrutura do ligante Hheida aumenta a estabilidade do estado de transição de regeneração do catalisador devido às ligações de hidrogênio do H_2O_2 com o ligante. Esse processo de “ancoragem” reduz a barreira energética do ataque do peróxido de hidrogênio ao intermediário reacional e consequentemente faz com que esta não seja a etapa determinante da velocidade da reação química. A energia de ativação da reação é estimada em valores

próximos à 10 kcal mol^{-1}, sendo condizendo o que é condizente com o fato da constante de velocidade ser elevada n o complexo [VO(O_2)Hheida].[30]

Debnath e colaboradores, por sua vez, propuseram um mecanismo para a ação do composto [VO(L^1)Cl], no qual H_2L^1 = amino-bis(fenolato). Após formação do peroxidovanadato, há a reação entre o haleto e o anel peróxido levando à formação de um intermediário octaédrico, mostrado na Figura 59(8), que pode ser protonado e formar o ácido hipohalogenoso. A proposição de Debnath não considera a protonação prévia do anel peróxido, e portanto, esta ocorre em mais de uma etapa, de forma semelhante aos mecanismos de reação **II** e **III**.[14]

Figura 59: Esquema do mecanismo de reação proposto por Debnath e colaboradores para a formação de ácido hipobromoso catalisada por [VO(L^1)Cl], no qual H_2L^1 = amino-bis(fenolato).[14]



A proposição de mecanismo reacional vista na Figura 59 leva à energia de ativação de 14,3 kcal mol^{-1}, que é semelhante àquelas obtidas por este trabalho.

Além disso, parte do mecanismo reacional envolve interações análogas às propostas aqui, já que se observa a formação de uma ligação terminal entre o peróxido de hidrogênio e o vanádio do catalisador, levando à construção do anel peróxido.

Por fim, pode-se notar que existem proposições de mecanismos de reação na literatura que levam em conta ataques semelhantes aos explorados neste trabalho para complexos de vanádio distintos, cujas energias de ativação são comparáveis com as respectivas atividades catalíticas. Porém, os estudos da literatura não consideram estruturas onde existem múltiplos anéis peróxido ou diferentes sítios reativos frente ao ataque do haleto.

4.2 SISTEMAS DE COBRE

Dois complexos, $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2\ 2H_2O$ (**E**) e $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**), onde 2mni é 2-metil-5-nitroimidazol, já haviam sido preparados pela Dra. Kahoana Postal, com o intuito de serem aplicados como potenciais agentes antimicrobianos. Essas sínteses foram realizadas pois compostos derivados do 2mni apresentam atividade antimicrobiana apontada pela literatura. Além disso, a combinação de pré-ligantes ativos biologicamente com metais de transição vêm sendo explorada como uma forma de potencialização dos efeitos biológicos observados.[117, 118]

O sistema foi escolhido para ser estudado por dois principais motivos: 1) compostos de cobre com ligantes N,O-doadores são comuns e, portanto, existem muitos análogos na literatura para comparação e validação de resultados teóricos. 2) os complexos relatados apresentam semi-coordenações axiais com comprimento de ligação incomum, o que também levanta dúvidas sobre a natureza dessas interações químicas.

Para dar prosseguimento ao trabalho, ambos os compostos foram preparados e caracterizados no estado sólido, utilizando análises de difração de raios X de monocristal e pó, espectroscopias eletrônicas (UV/Vis) e vibracionais (FTIR e Raman). Já que, apesar de terem sido sintetizados com sucesso no grupo de pesquisa, esses compostos ainda não haviam sido extensivamente caracterizados. Cálculos empregando a DFT foram utilizados para estudar as propriedades eletrônicas de **E** e **F**. Além disso, o IGM foi utilizado para determinar

o índice de força intrínseca de ligação (IBSI) das ligações, com foco especial nas semi-coordenação, para construir as isosuperfícies de compartilhamento eletrônico entre o centro metálico e os ligantes.

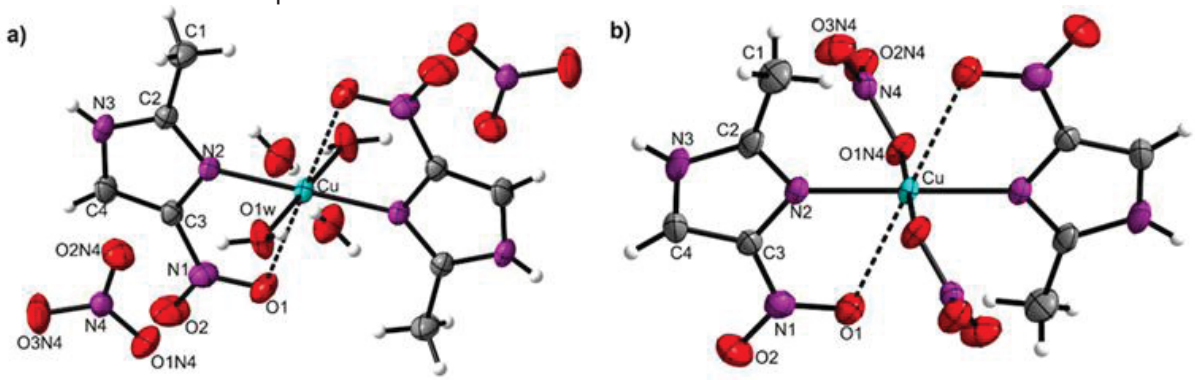
4.2.1 Caracterização dos compostos **E** e **F**

4.2.1.1 Caracterização estrutural

Dois complexos inéditos de cobre(II), **E** e **F**, foram descobertos pelo nosso grupo de pesquisa, porém atraíram atenção devido às suas estruturas cristalográficas. Ambos apresentam comprimentos de ligação axiais bastante elevados ($Cu\text{-}O_{axial}$ > 2,55 Å), próximos aos limites esperados para uma semi-coordenação envolvendo o cobre(II)[47]. Desta forma seriam necessárias caracterizações e estudos teóricos para definir a extensão das semi-coordenações observadas.

Em primeiro momento, foram isolados cristais de ambos os compostos para a análise por técnicas cristalográficas. Os dados obtidos a partir do DRX de monocristal foram utilizados para a resolução estrutural dos compostos, levando às estruturas apresentadas na Figura 60.

Figura 60: Representação em elipsoides térmicos para os compostos (a) $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2(H_2O)_2$ (**E**) and (b) $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**). Os elipsoides térmicos foram renderizados em 50% de probabilidade.



Os dados cristalográficos de estrutura e refinamento para os compostos **E** e **F** são apresentados no Anexo 5, junto com uma comparação entre a geometria cristalográfica e otimizada no nível de teoria B3LYP/LANL2DZ. Ambos os cristais são monoclínicos e se formam nos grupos espaciais P21/c e P21/n,

respectivamente. O comprimento de ligação Cu-Oaxial é de 2,606 e 2,593 Å para E e F e são substancialmente maiores do que os comprimentos de ligação equatoriais, que estão próximos de 2,0 Å para ambos os complexos. Esse comprimento de ligação indica a existência de uma semi-coordenação axial, de caráter menos covalente do que uma coordenação típica. Alguns comprimentos e ângulos de ligação escolhidos foram apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (º) para os completos **E** e **F**. Desvios padrões são apresentados em parênteses.

$[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ (**E**)		$[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**)	
Comprimentos de ligação / Å			
Cu–O(1)	2,606(14)	Cu–O(1)	2,593(15)
Cu–O(1w)	1,949(12)	Cu–O(1N4)	1,994(12)
Cu–N(2)	1,993(12)	Cu–N(2)	1,972(14)
O(1)–N(1)	1,238(18)	O(1)–N(1)	1,231(2)
O(2)–N(1)	1,219(17)	O(2)–N(1)	1,227(2)
C(3)–N(1)	1,424(18)	C(3)–N(1)	1,420(2)
N(4)–O(1N4)	1,231(17)	N(4)-O(1N4)	1,289(18)
N(4)–O(3N4)	1,241(18)	N(4)-O(3N4)	1,237(18)
Ângulos / °			
O(1)–Cu–O(1)#1	180,000(4)	O(1)–Cu–O(1)#1	180,000(4)
O(1W)–Cu–O(1w)#1	179,990(5)	O(1N4)–Cu–O(1N4)#1	180,010(6)
N(2)–Cu–N(2)#1	179,990(6)	N(2)–Cu–N(2)#1	180,0(7)
O(1)–Cu–O(1w)	91,850(5)	O(1)–Cu–O(1N4)	99,492(5)
O(1)–Cu–N(2)	69,917(4)	O(1)–Cu–N(2)	70,911(5)
N(2)–Cu–O(1w)	89,820(5)	N(2)–Cu–O(1N4)	93,517(5)
O(1N4)-N(4)-O(3N4)	120,02(14)	O(2N4)-N(4)-O(3N4)	122,50(14)

Além do comprimento de ligação axial, outra forma de identificar quando existe uma distorção tetragonal em um composto octaédrico é o emprego do parâmetro de tetragonalidade (τ). Vale lembrar que τ é definido como a razão entre a média do comprimento de ligação equatorial pela média do comprimento de ligação axial, isto é, define a proporção entre esses comprimentos de ligação. Parâmetros de tetragonalidade menores do que 1,0 indicam que existe um alongamento axial enquanto valores superiores indicam que há achatamento. O parâmetro de tetragonalidade é especialmente útil para se estudar coordenações a metais que podem assumir distorções Jahn-Teller, como o cobre(II).[47]

Para os compostos **E** e **F** foram observados valores de $\tau = 0{,}75$ e $\tau = 0{,}76$, respectivamente, indicando um alongamento substancial. Para compostos análogos (Tabela 12), cujas estruturas foram retiradas da literatura, encontram-se valores de tetragonalidade entre 0,79 e 0,85, ou seja, os compostos aqui

sintetizados apresentam as maiores distorções de alongamento apresentadas para a ligação axial entre os compostos de cobre(II) com ligantes bidentados derivados do imidazol.

Tabela 12: Parâmetros estruturais selecionados para os compostos análogos aos produtos **E** e **F**. São apresentados os comprimentos de ligação axiais, τ e o número de membros do anel quelato.

Composto	$Cu\text{-}O_{axial}$ / Å	Membros no anel	Parâmetro de tetragonaliade (τ)	Ref.
E	2,606	5	0,75	#
F	2,594	5	0,76	#
$[Cu(emizco)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$	2,519(15)	5	0,79	[119]
$[Cu(TDAH_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,490(2)	5	0,79	[120]
$[Cu(CPT)_2(H_2O)_2](MeOH)_2$	2,463(2)	5	0,80	[121]
$[Cu(AtNO_2EtOH)_2(H_2O)_2]$	2,405(2)	6	0,82	[122]
$[Cu(C_2H_3N_6O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,393(1)	6	0,84	[123]
$[Cu(AtNO_2EtCl)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,367(1)	6	0,85	[122]
$[Cu(ron)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$	2,336(3)	7	0,85	[124]
$[Cu(C_2H_3N_6O_2)_2(H_2O)_2]2(MeOH)$	2,326(2)	6	0,85	[123]

Este trabalho

Além do parâmetro de tetragonalidade, é possível verificar que o número de membros no anel quelato está intimamente ligado ao comprimento de ligação axial. Isto já é esperado, já que o efeito quelato deve fazer com que anéis de 6 membros formem ligações mais fortes com o metal central, e, portanto, os comprimentos de ligação devem ser menores.

4.2.1.2 Espectroscopia vibracional Raman e na região do infravermelho

Os espectros de infravermelho dos produtos **E** e **F** apresentam bandas semelhantes entre 1543 e 1477 cm^{-1} atribuídas ao anel imidazólico, conforme apresentado na Figura 61 e Tabela 13. Vibrações adicionais relacionadas ao grupo nitro são observadas nas bandas em 1587 e 1383 cm^{-1} para **E**, e em 1595 cm^{-1} para **F**, correspondendo aos estiramentos N-O. Para o produto **E**, é possível ver um alargamento das bandas acima de 3000 cm^{-1} atribuído às moléculas de água e bandas em 1383 e 748 cm^{-1} os modos vibracionais relacionados ao íon

nitrato livre. Enquanto o espectro infravermelho de **F** mostra bandas típicas para o nitrato monodentado em 1246 e 748 cm^{-1}.[125, 126]

Figura 61: Espectros vibracionais no infravermelho para o composto **E** (**a**) e **F** (**b**) obtidos experimentalmente e através do emprego da teoria do funcional de densidade. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

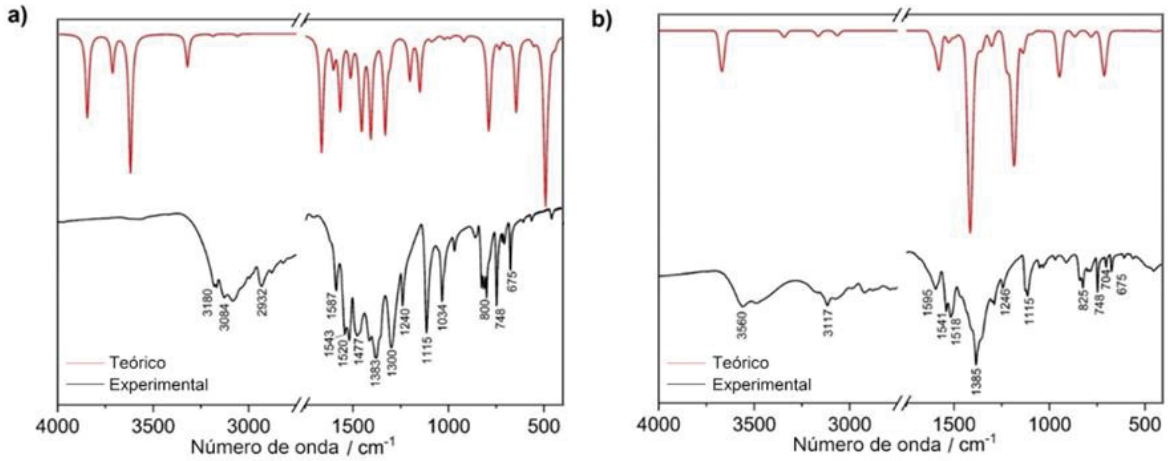


Tabela 13: Atribuições tentativas selecionadas, experimentais e modeladas para o espectro de infravermelho dos compostos **E** e **F** . Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ.

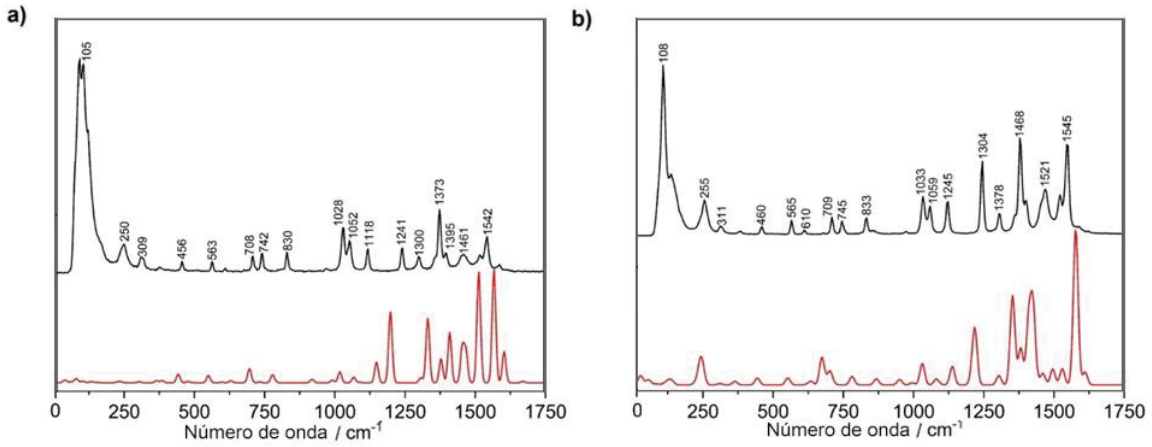
Atribuição	Experimental (**E**) / cm^{-1}	DFT (**E**) / cm^{-1}	Experimental (**F**) / cm^{-1}	DFT (**F**) / cm^{-1}
v(N-O)	1587	1602	1595	1609
$v(C=N)_{anel}$	1543 e 1477	1566 e 1509	1541 e 1518	1577 e 1529
$v(NO_3)$	1383	1379	–	–
$v(NO_2)$	–	–	1246	1222
δ(C-N-C)	1115	1148	1115	1137
$δ(NO_3)$	748	732	–	–
$δ(NO_2)$	–	–	748	741

v = estiramento, δ = deformação angular

Existe uma boa correlação entre os dados experimentais e teóricos para ambos os compostos, apesar de haver deslocamento das bandas vibracionais. Essa tendência também é vista para o espectro Raman obtido para ambos os compostos, que é apresentado na Figura 62.

Ambos os compostos apresentaram espectros Raman semelhantes, o que já era esperado, já que eles apresentam semelhanças estruturais, havendo diferença apenas no ligante equatorial, que corresponde a água para **E** e ao nitrato para **F**. É interessante também salientar que há bandas entre 300 e 500 cm^{-1}, que são prevenientes de modos vibracionais envolvendo o cobre, isto é, estiramentos do tipo Cu-O e Cu-N.

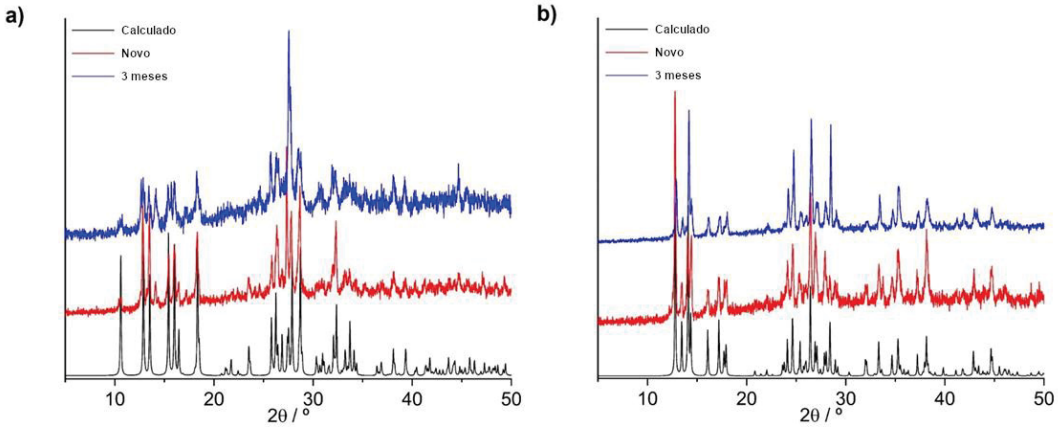
Figura 62: Espectros vibracionais Raman para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**), obtidos experimentalmente e através do emprego da DFT. Os dados modelados foram obtidos considerando a temperatura de 298,15 K e um laser de 633 nm, simulando as condições experimentais. Nível de teoria: B3LYP/LANL2DZ. Em vermelho são apresentados os dados calculados e em preto os dados experimentais.



4.2.1.3 Difratometria de raios X de pó

A partir dos dados cristalográficos dos compostos **E** e **F**, foram realizadas as simulações dos difratogramas de pó de ambos os compostos para comparação com os dados obtidos experimentalmente. Essa análise foi realizada com o intuito de verificar se a amostra pulverizada (*in bulk*) dos compostos corresponderia a mesma estrutura observada para o monocristal. A verificação do DRX de pó é fundamental para garantir que não foram coletados cristais específicos da amostra, e, portanto, verificar a pureza do produto obtido. Os difratogramas comparativos são apresentados na Figura 63, também é possível observar que não há mudanças substanciais no DRX de pó da amostra estocada por três meses, ou seja, os produtos são estáveis.

Figura 63: Difratograma de DRX de pó para os compostos **E** (**a**) e F (**b**), calculados a partir do DRX de monocristal (preto), obtidos em amostra recém preparada (vermelho) e obtidos em amostra estocada por três meses (azul).



4.2.1.4 Análise elementar

Para confirmar a formulação e pureza dos produtos, foi realizada a análise elementar para ambos, como apresentado na Tabela 14. Pode-se observar que os desvios são pequenos e tem magnitudes inferiores a 0,40%, indicando que os produtos tem composição elementar correspondente às estruturas propostas por DRX de monocristal.

Tabela 14: Análise elementar dos compostos **E** e **F**, os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidos através de analisador CHN (Perkin-Elmer CHN 2400).

		Carbono / %	Hidrogênio / %	Nitrogênio / %
E	Estimado (DRX)	18,70	3,53	21,81
	Experimental	18,66	3,32	21,60
F	Estimado (DRX)	21,75	2,28	25,37
	Experimental	21,67	2,14	24,97

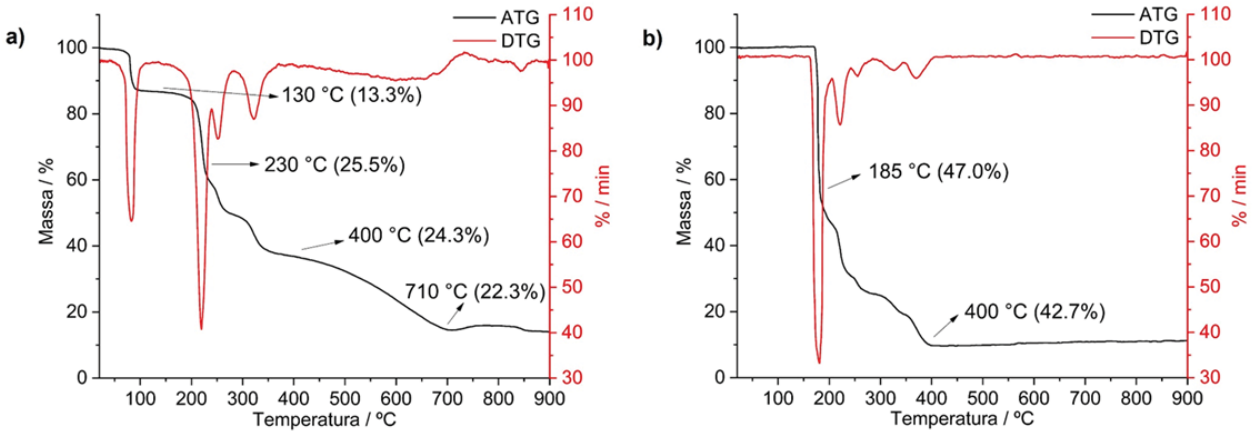
Além da correspondência estrutural, a análise elementar, em combinação com o DRX de pó já apresentado, indica que os produtos foram obtidos com bom grau de pureza mesmo quando se avalia *bulk* amostra.

4.2.1.5 Termogravimetria

Como as amostras dos compostos **E** e **F** se apresentavam puras e foi possível a determinação estrutural dos compostos, foram também realizados ensaios termogravimétricos para a corroboração das proposições estruturais e para a confirmação da formulação dos compostos de interesse.

O produto **E** apresenta um termograma (Figura 64) que mostra uma perda de massa até os 130 °C atribuída à saída das duas moléculas de água da rede cristalina e um O_2 da decomposição do NO_3^+ (calculado: 13,2%; encontrado: 13,3%). Esse processo foi seguido de uma perda de massa de 25,1% a uma temperatura de 230 °C, relacionada à saída das moléculas restantes de água na estrutura e duas moléculas de NO_2 (calculado 24,9%). A perda final de massa ocorre a 710 °C e corresponde aos ligantes orgânicos com uma porcentagem equivalente a 49,4%, após a qual é formado o óxido de cobre resultante. Para o produto **F** (Figura S10b), o termograma apresenta uma perda de 48,0% até 190 °C atribuída à perda de um ligante orgânico, $C_4H_5N_3O_2$, e O_2 da decomposição do NO_3^+ e uma molécula de NO_2 com um valor calculado de 46,4%, seguida pela perda dos ligantes orgânicos restantes e da segunda molécula de NO_2 até 400 °C, com perdas de massa experimentais e calculadas de 41,4% e 39,2%. Os dados apoiam a formulação dos compostos como $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2]\cdot(NO_3)_2(H_2O)_2$ (**E**) e $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (**F**).

Figura 64: Termogramas (TG, em preto) e termogramas derivados (DTG, em vermelho) para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**). As temperaturas foram variadas entre 25 e 900 ºC em atmosfera de N_2/O_2.

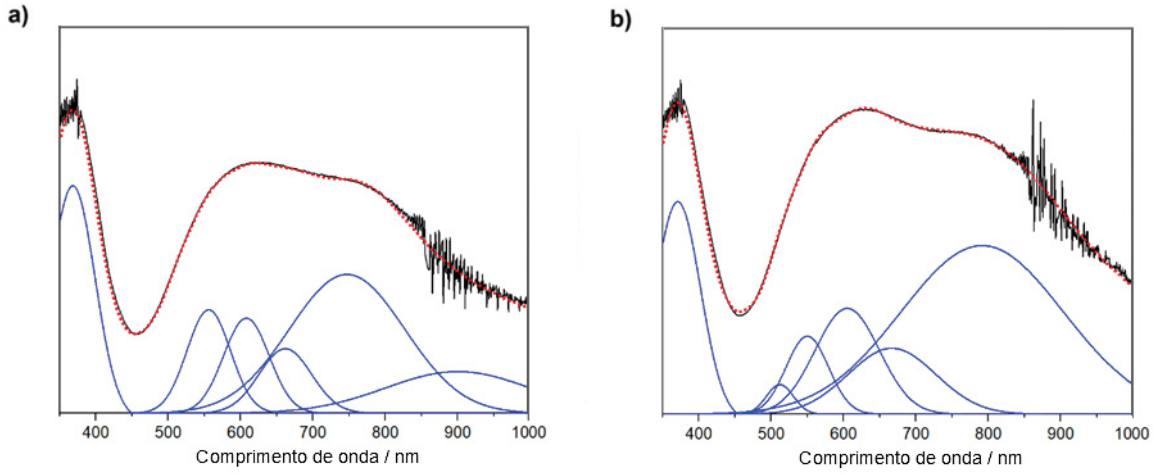


4.2.1.6 Espectroscopia de absorção no UV/Vis

Posteriormente foram realizados ensaios de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV/Vis. Os ensaios foram realizados no estado sólido e foram posteriormente decompostos em uma combinação de curvas gaussianas

que reproduzissem os dados experimentais. Os gráficos são apresentados na Figura 65.

Figura 65: Espectros eletrônicos no UV/Vis para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**) obtidos experimentalmente (preto). Também é apresentada a decomposição do espectro experimental curvas gaussianas (azul) e a soma resultante da decomposição (vermelho).



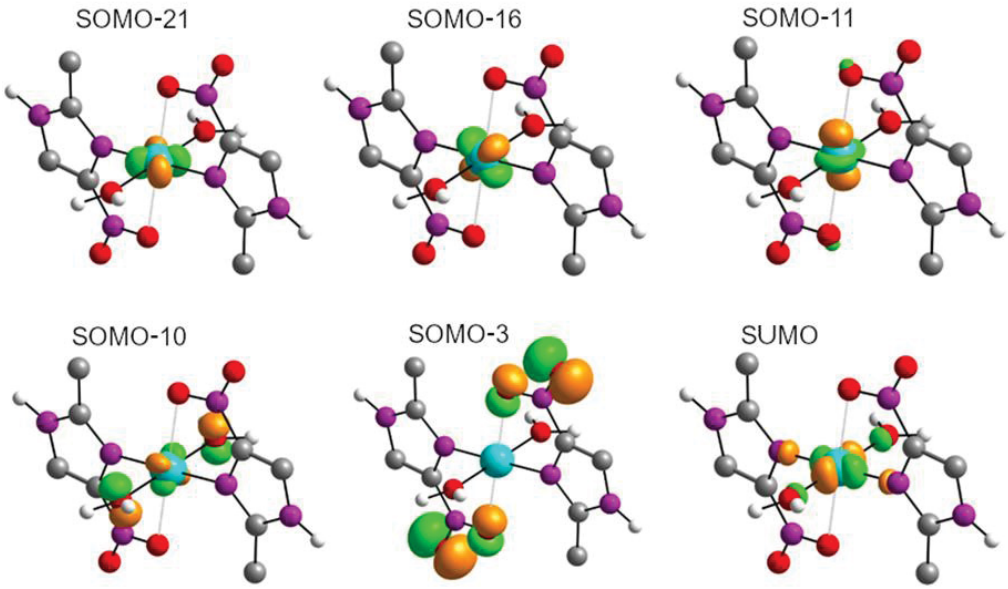
O espectro de UV/Vis de ambos os compostos apresenta uma banda intensa na região do ultravioleta, típica de um conjunto de transições π→π* envolvendo o ligante derivado do imidazol. A parte visível do espectro, no entanto, inclui bandas alargadas que contêm as transições d-d esperadas para um complexo de Cobre(II), essa região foi decomposta e comparada com os espectros gerados através da TDDFT na Tabela 15.

A comparação entre as bandas decompostas e calculadas por TDDFT revelam a presença das quatro transições d-d esperadas para um complexo de cobre(II) d^9 para o composto **E** nos comprimentos de onda de 882, 653, 593 e 559 nm. Para o composto **F** as mesmas transições são encontradas em 708, 635, 527 e 514 nm. Essas bandas são atribuídas às transições $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, $d_{xz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ e $d_{yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, respectivamente. Também é vista uma transição em 687/680 nm (compostos **E** e **F**) referente a uma transferência de carga LMCT do tipo $p_{x_{(NO_2)}} \rightarrow d_{x^2-y^2}$. O espectro sugere a presença de um elétron desemparelhado no orbital $d_{x^2-y^2}$, como é característico de espécies d^9 com geometria octaédrica distorcida por alongamento. As isosuperfícies geradas para os orbitais envolvidos nas transições eletrônicas são compatíveis com as atribuições empregadas e são apresentadas para o composto **E**, a título de exemplo, na Figura 66.

Tabela 15 Comprimentos de onda, energias, contribuições orbitalares (acima de 15%) e atribuições calculadas usando o nível de teoria B3LYP/LANL2DZ para **E** e **F**. Os comprimentos de onda das gaussianas decompostas são apresentadas em parênteses.

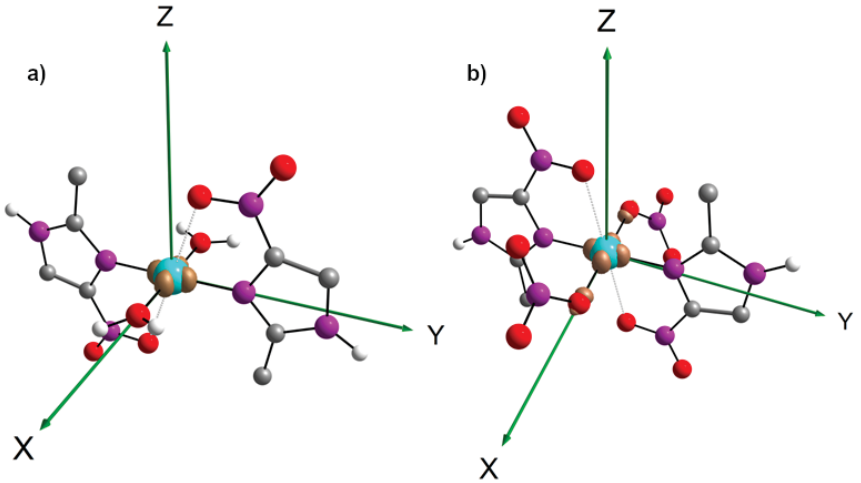
	Comprimento de onda / nm	Energia / eV	Orbitais oleculares envolvidos	Contribuição / %	Atribuição
Composto **E**	882 (904)	1,4059	SOMO-11→SUMO SOMO-2→SUMO	44,2% 34,5%	$d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	687 (749)	1,8035	SOMO-3→SUMO SOMO-4→SUMO	15,6% 15,5%	$p_{x_{(NO_2)}} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $p_{z_{(NO_2)}} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	653 (661)	1,8979	SOMO-10→SUMO SOMO-19→SUMO	67,0% 27,3%	$d_{xz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{xz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	593 (607)	2,0905	SOMO-21→SUMO SOMO→SUMO SOMO-8→SUMO	45,0% 30,4% 16,1%	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $\pi_{(2-mni)} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	559 (556)	2,2200	SOMO-16→SUMO	82,2%	$d_{yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
Composto **F**	708 (794)	1,7518	SOMO-10→SUMO+2 SOMO-20→ SUMO+2	48,4% 18,0%	$d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	680 (667)	1,8042	SOMO-13→ SUMO SOMO-13→ SUMO+1 SOMO-14→ SUMO+1	24,7% 24,6% 22,7%	$d_{xz} \rightarrow \pi^*_{(2-mni)}$ $d_{xz} \rightarrow \pi^*_{(2-mni)}$ $p_{x_{(NO_2)}} \rightarrow \pi^*_{(2-mni)}$
	635 (605)	1,9527	SOMO-4→ SUMO+2 SOMO-25→ SUMO+2	42,8% 19,5%	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{xz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	527 (550)	2,3548	SOMO-23→ SUMO+2 SOMO-18→ SUMO+2 SOMO-25→ SUMO+2	25,4% 17,0% 15,7%	$d_{yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$
	514 (513)	2,4117	SOMO-22→ SUMO+2 SOMO-19→ SUMO+2	47,4% 18,0%	$d_{xz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ $d_{z^2} \rightarrow d_{x^2-y^2}$

Figura 66: Representação dos orbitais de fronteira do composto **E**, selecionados por estarem envolvidos nas transições eletrônicas de absorção eletrônica no UV/Vis calculadas por TDDFT. SUMO e SOMO denotam os orbitais unicamente não-ocupados de menor energia e os orbitais unicamente ocupados de maior energia, respectivamente.



Para confirmar a presença do elétron desemparelhado no orbital $d_{x^2-y^2}$, foi renderizado o mapa de diferença de spin para ambos os compostos, pois ele representa a diferença na densidade eletrônica α e β, como apresentado na Figura 67. Pode-se então verificar que existe uma densidade eletrônica α presente no Cobre(II), mais especificamente, no orbital $d_{x^2-y^2}$ (contribuição > 70%), indicando a presença de um elétron desemparelhado nesse orbital.

Figura 67: Mapa de diferença de spin para os compostos **E** (**a**) e **F** (**b**). Carbono = cinza, nitrogênio = roxo, oxigênio = vermelho, hidrogênio = branco.



O ordenamento energético dos orbitais do cobre, sugerido pelas transições eletrônicas é $d_{yz} < d_{xy} < d_{xz} < d_{z^2} < d_{x^2-y^2}$. Este resultado não é o esperado para uma espécie d^9 com alongamento Jahn-Teller ($d_{yz} = d_{xz} < d_{xy} < d_{z^2} < d_{x^2-y^2}$). A explicação para esta discordância é provavelmente embasada pela existência de diferentes ligantes equatoriais. Ou seja, aqueles orbitais com componentes no eixo y apresentam uma estabilização, o que coincide com a presença de átomos de nitrogênio ligantes nesta direção.

4.2.2 Análise através do modelo do gradiente independente (IGM)

Para aprofundar os estudos da semi-coordenação dos compostos **E** e **F**, foram empregadas análises através do IGM, para analisar o compartilhamento eletrônico e mais especificamente para quantificar o índice de força intrínseca de ligação (IBSI) para as ligações axiais dos compostos de interesse e seus análogos. Assim foi possível obter dois dados importantes: 1) O IBSI das semi-coordenações axiais de cada composto da série. 2) A razão entre o IBSI de ligação axial e equatorial para esses compostos.

Após modelagem de todos os compostos, os resultados obtidos foram apresentados na Tabela 16, assim como o parâmetro de interação eletrônica δ_g.

Tabela 16: Comprimentos de ligação axiais (Å), IBSI selecionados e razão entre os IBSI equatorial e axial para os compostos **E**, **F** e seus análogos.

Compound	Cu-O_{ax} / Å	IBSI Cu-O_{ax}	IBSI Cu-$O_{eq.}$	Razão IBSI	δ_g	Ref
E	2,606	0,050	0,21	0,24	0,24	#
F	2,594	0,047	0,20	0,23	0,23	#
(**1**) $[Cu(emizco)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$	2,519(15)	0,059	0,18	0,33	0,27	119
(**2**) $[Cu(TDAH_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,490(2)	0,067	0,20	0,33	0,30	120
(**3**) $[Cu(CPT)_2(H_2O)_2](MeOH)_2$	2,463(2)	0,063	0,18	0,35	0,28	121
(**4**) $[Cu(AtNO_2EtOH)_2(H_2O)_2]$	2,405(2)	0,073	0,18	0,40	0,30	122
(**5**) $[Cu(C_2H_3N_6O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,393(1)	0,075	0,19	0,39	0,31	123
(**6**) $[Cu(AtNO_2EtCl)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$	2,367(1)	0,079	0,19	0,43	0,32	122
(**7**) $[Cu(ron)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$	2,336(3)	0,084	0,18	0,46	0,33	124
(**8**) $[Cu(C_2H_3N_6O_2)_2(H_2O)_2](MeOH)_2$	2,326(2)	0,084	0,18	0,48	0,33	123

Este trabalho

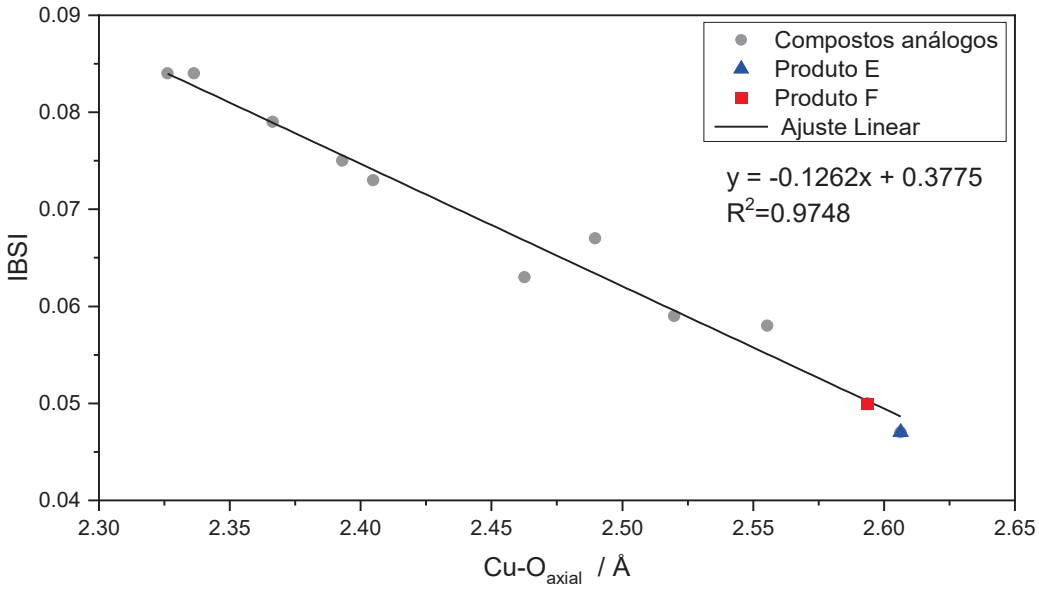
Para todos os compostos da série de análogos de **E** e **F**, observam-se valores de IBSI inferiores a 0,15 para a ligação Cu-O_{ax}, indicando que esse tipo

ligação tem força menor do que o esperado para coordenações metal-ligante clássicas (0,15 < IBSI < 0,60), reforçando a definição de uma semi-coordenação.

O baixo caráter covalente da interação axial prevalece nos compostos **E** e **F**, para os quais a razão de IBSI equatorial/axial -que denota a força de ligação relativa para a interação axial- é inferior a 0,25, em contraste com os compostos análogos que apresentam razões entre 0,33 e 0,48. Estes resultados indicam que os compostos **E** e **F** apresentam as semi-coordenações mais fracas da série de compostos análogos.

Outro dado que pode ser retirado da análise dos valores de IBSI dos compostos da série é que a força de ligação axial varia linearmente em função do comprimento de ligação, como visto na Figura 68. Esse resultado já é esperado, já que há menor compartilhamento eletrônico com o aumento do comprimento de ligação e consequentemente há diminuição do caráter covalente da ligação.

Figura 68: Gráfico dos valores de IBSI dos compostos **E** (azul), **F** (vermelho) e dos compostos análogos (cinza) contra o comprimento de ligação axial. O ajuste linear é apresentado como uma linha preta.

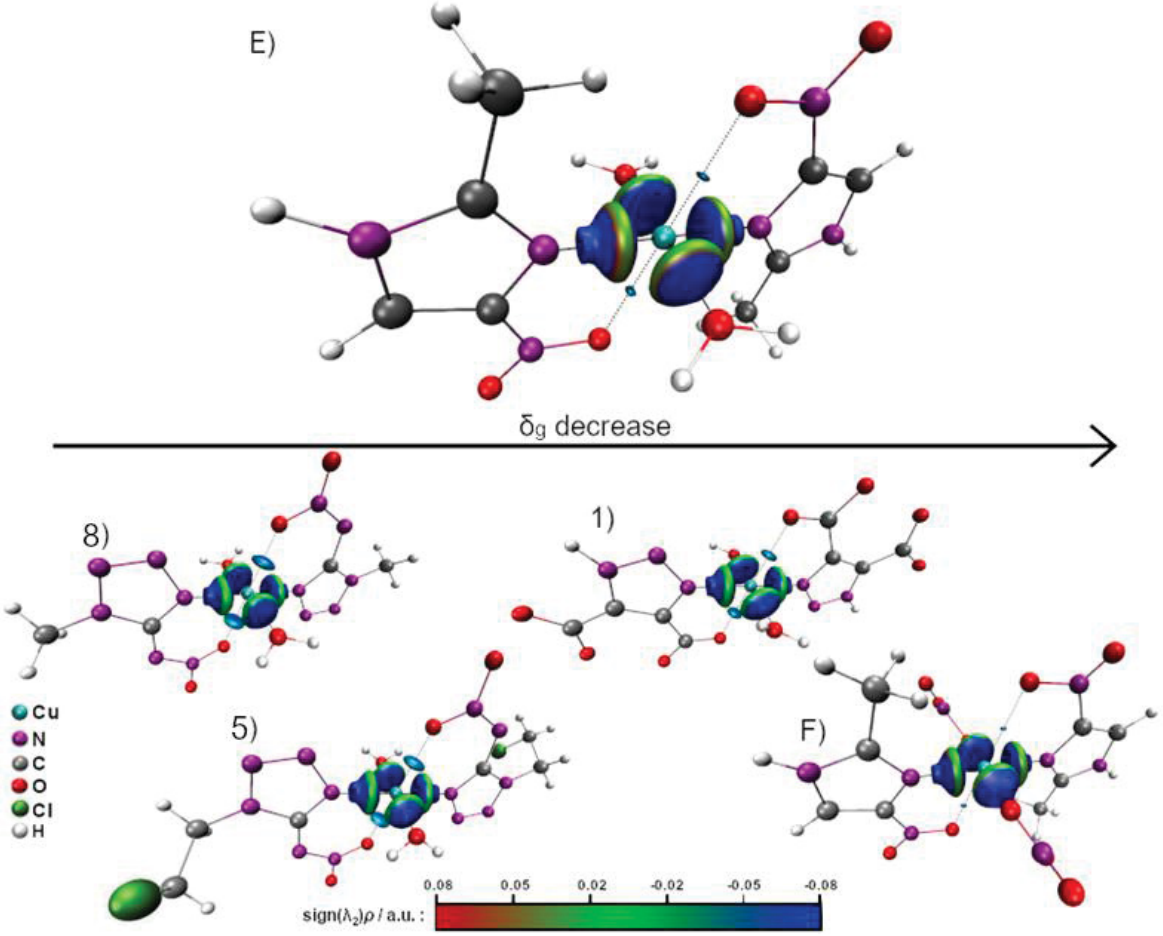


Além do cálculo dos valores de IBSI, foram construídas as isosuperfícies de interação eletrônica, δ_g, para os compostos de interesse, já que a análise dessas isosuperfícies combinada com a avaliação do laplaciano da densidade eletrônica pode indicar se as interações eletrônicas são de atração ou repulsão. A Figura 69 mostra isosuperfícies do descritor δ_g coloridas pelo sinal do segundo autovalor do laplaciano da densidade eletrônica multiplicado pela densidade

eletrônica, sign(λ_2)ρ. O esquema de cores empregado foi BGR (azul, verde e vermelho) para valores entre -0,08 e 0,08.

É interessante lembrar que valores negativos de sign(λ_2)ρ (azul) indicam interações atrativas entre os átomos ligantes enquanto valores positivos (vermelhos) indicam repulsão entre os fragmentos interagentes. Portanto, para os compostos **E** e **F**, notam-se interações atrativas com os ligantes axiais, com isosuperfícies de compartilhamento eletrônico menores do que as obtidas para os outros compostos da série. Dessa forma, pode-se definir os compostos **E** e **F** como semi-coordenados, porém de forma limítrofe, já que maiores comprimentos de ligação poderiam levar a valores de IBSI próximos de zero, e pouca (ou nenhuma) interação atrativa com os ligantes axiais.

Figura 69: Isosuperfícies de δ_g entre o centro de cobre e os ligantes para **(E)** $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2(H_2O)_2$ e **(F)** $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$.



O emprego do IGM também permitiu decompor a contribuição do compartilhamento eletrônico em contribuições atômicas para ambos os compostos. No caso de **E**, nota-se que o cobre contribui com 36,8% da densidade

eletrônica enquanto os nitrogênios e oxigênios equatoriais contribuem com 8,3% e 8,5%, respectivamente. Também é possível notar que os oxigênios axiais contribuem com apenas 4,0% da densidade eletrônica compartilhada entre o metal central e os ligantes. Similarmente, para o composto **F** vemos que o cobre contribui com 35,3% da densidade eletrônica enquanto os nitrogênios e oxigênios equatoriais contribuem com 8,0% e 7,9%, respectivamente, por fim, os oxigênios axiais contribuem com apenas 3,4% da densidade eletrônica. Esses resultados mostram que as ligações axiais contribuem com menos de metade da densidade eletrônica compartilhada pelas ligações equatoriais, reforçando o caráter pouco covalente da ligação.

5 CONCLUSÕES

As caracterizações por técnicas espectroscópicas indicam que os compostos $[V^{IV}O(bipy)(Hmal)]\cdot H_2O$ (**A**) e $[V^{IV}O(bipy)(Hcit)]$ $H_2O]$ (**B**), depois da adição de peróxido de hidrogênio, formam a espécie catalítica $[HV^{V}O(O_2)_2(bipy)]\cdot 3H_2O$ (**C**). Esta por sua vez, coexiste em equilíbrio com a espécie $[HVO(O_2)_2H_2O]$ (**D**), que também se apresenta com atividade catalítica na reação de oxidação de haletos. O composto **C** foi isolado com sucesso e empregado como modelo funcional de haloperoxidases dependentes de vanádio, exibindo atividade catalítica na bromação e na iodação de compostos orgânicos de interesse químico (8-hidroxiquinolina e vermelho de fenol). Os mecanismos de reação para explicar a atividade dos compostos **C** e **D** como modelos funcionais da iodoperoxidase e da bromoperoxidase foram modelados. Os resultados obtidos indicam que ambos podem atuar como catalisadores em mecanismos cujas barreiras energéticas são congruentes com aquelas relatadas na literatura para outros oxidovanádios. Os resultados de modelagem molecular indicam que a etapa lenta do proceso é a de regeneração do catalisador, com as barreiras de energia de ativação calculadas de 19,77 kcal mol^{-1} e 17,29 kcal mol^{-1}, para **C** e **D**, respectivamente. Estas energias de ativação condizem com o valor experimental obtido através da equação de Arrhenius (19,47 ± 2,01 kcal mol-1). Este é um vigoroso indício de que o sistema modelado é próximo do experimental e que os mecanismos propostos são plausíveis.

Além disso, dois compostos inéditos de cobre(II) foram sintetizados, $[Cu(2mni)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$ $2H_2O$ (E) e $[Cu(2mni)_2(NO_3)_2]$ (F), onde o 2mni = 2-metil-5-nitroimidazol, e caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas. Os espectros de UV/Vis calculados e experimentais podem ser atribuídos à geometria octaédrica distorcida, considerando-se a diferença dos ligantes equatoriais. Os dados de DRX de monocristal apontam ligações Cu-O axiais com comprimentos superiores àqueles usualmente relatados na literatura. O emprego do IGM e de seu descritor, o IBSI, levaram à classificação da interação do íon central com os ligantes axiais como sendo uma semi-coordenação fraca. As ligações axiais nos produtos obtidos apresentam menos de um quarto da força de ligação das coordenações axiais. Esta razão é inferior mesmo quando comparada com a calculada para compostos de cobre(II) com ligantes derivados do nitroimidazol.

Apesar disso, a avaliação das isosuperfícies de δ_g e da topologia da densidade eletrônica ao redor do íon central indicam que a interação axial é atrativa, e, portanto, existe uma semi-coordenação.

Por fim, a aplicação do IGM e dos cálculos de IBSI sobre os mecanismos reacionais envolvendo os modelos funcionais de haloperoxidases estudados levou à conclusão de que a etapa mais lenta do processo envolve a interação entre o peróxido de hidrogênio e o intermediário i-1. A barreira energética parece estar associada ao impedimento estéreo do modelo funcional, de forma que estruturas com menor número de coordenação ou com ligantes menos volumosos devem ter ação catalítica aprimorada. Além disso, este trabalho sugere uma explicação para o fato de que as haloperoxidades naturais dependentes de vanádio ocorrem na forma de espécies pentacoordenadas em detrimento das hexacoordenadas.

REFERÊNCIAS

1. Tripathi, D.; Mani, V.; Pal, R. P., Vanadium in Biosphere and Its Role in Biological Processes. *Biological Trace Element Research* **2018,** *186* (1), 52-67.

2. Badmaev, V.; Prakash, S.; Majeed, M., Vanadium: a review of its potential role in the fight against diabetes. *J Altern Complement Med* **1999,** *5* (3), 273-91.

3. Thompson, K.; Orvig, C., Coordination Chemistry of Vanadium in Metallo PharmaCeutical Candidate Compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **2001,** *219*, 1033-1053.

4. Pessoa, J. C.; Etcheverry, S.; Gambino, D., Vanadium compounds in medicine. *Coordination chemistry reviews* **2015,** *301*, 24-48.

5. Evangelou, A. M., Vanadium in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* **2002,** *42* (3), 249-65.

6. Ferretti, V. A.; León, I. E., An Overview of Vanadium and Cell Signaling in Potential Cancer Treatments. *Inorganics* **2022,** *10* (4), 47.

7. Crans, D. C.; Chatterjee, P. B., 3.13 - Vanadium Biochemistry. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition)*, Reedijk, J.; Poeppelmeier, K., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2013; pp 323-342.

8. Antipov, A. N.; Sorokin, D. Y.; L'Vov, N. P.; Kuenen, J. G., New enzyme belonging to the family of molybdenum-free nitrate reductases1. *Biochemical Journal* **2003,** *369* (1), 185-189.

9. Almeida, M.; Filipe, S.; Humanes, M.; Maia, M. F.; Melo, R.; Severino, N.; da Silva, J. A.; Fraústo da Silva, J. J.; Wever, R., Vanadium haloperoxidases from brown algae of the Laminariaceae family. *Phytochemistry* **2001,** *57* (5), 633-42.

10. Carter-Franklin, J. N.; Parrish, J. D.; Tschirret-Guth, R. A.; Little, R. D.; Butler, A., Vanadium Haloperoxidase-Catalyzed Bromination and Cyclization of Terpenes. *Journal of the American Chemical Society* **2003,** *125* (13), 3688-3689.

11. Feng, X. D.; Zhang, X. X.; Wang, Z. N.; Song, J.; Xing, Y. H.; Bai, F. Y., Mimicking vanadium haloperoxidases: vanadium(iii)–carboxylic acid complexes and their application in H2O2 detection. *New Journal of Chemistry* **2016,** *40* (2), 1222-1229.

12. Langeslay, R. R.; Kaphan, D. M.; Marshall, C. L.; Stair, P. C.; Sattelberger, A. P.; Delferro, M., Catalytic Applications of Vanadium: A Mechanistic Perspective. *Chem Rev* **2019,** *119* (4), 2128-2191.

13. Smith, T. S.; Pecoraro, V. L., Oxidation of Organic Sulfides by Vanadium Haloperoxidase Model Complexes. *Inorganic Chemistry* **2002,** *41* (25), 6754-6760.

14. Debnath, M.; Dolai, M.; Pal, K.; Bhunya, S.; Paul, A.; Lee, H. M.; Ali, M., Mono- and dinuclear oxidovanadium(v) complexes of an amine-bis(phenolate)

ligand with bromo-peroxidase activities: synthesis, characterization, catalytic, kinetic and computational studies. *Dalton Transactions* **2018,** *47* (8), 2799-2809.

15. Leblanc, C.; Vilter, H.; Fournier, J. B.; Delage, L.; Potin, P.; Rebuffet, E.; Michel, G.; Solari, P. L.; Feiters, M. C.; Czjzek, M., Vanadium haloperoxidases: From the discovery 30 years ago to X-ray crystallographic and V K-edge absorption spectroscopic studies. *Coordination Chemistry Reviews* **2015,** *301-302*, 134-146.

16. Vilter, H., Peroxidases from phaeophyceae: A vanadium(V)-dependent peroxidase from Ascophyllum nodosum. *Phytochemistry* **1984,** *23* (7), 1387-1390.

17. Colpas, G. J.; Hamstra, B. J.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V. L., Functional Models for Vanadium Haloperoxidase: Reactivity and Mechanism of Halide Oxidation. *Journal of the American Chemical Society* **1996,** *118* (14), 3469-3478.

18. Höfler, G. T.; But, A.; Hollmann, F., Haloperoxidases as catalysts in organic synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019,** *17* (42), 9267-9274.

19. Neumann, C. S.; Fujimori, D. G.; Walsh, C. T., Halogenation Strategies In Natural Product Biosynthesis. *Chemistry & Biology* **2008,** *15* (2), 99-109.

20. Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W., Neomangicols: Structures and Absolute Stereochemistries of Unprecedented Halogenated Sesterterpenes from a Marine Fungus of the Genus Fusarium. *The Journal of Organic Chemistry* **1998,** *63* (23), 8346-8354.

21. Podgoršek, A.; Zupan, M.; Iskra, J., Oxidative Halogenation with “Green” Oxidants: Oxygen and Hydrogen Peroxide. *Angewandte Chemie International Edition* **2009,** *48* (45), 8424-8450.

22. Campitelli, P.; Crucianelli, M., On the Capability of Oxidovanadium(IV) Derivatives to Act as All-Around Catalytic Promoters Since the Prebiotic World. *Molecules* **2020,** *25* (13).

23. Timmins, A.; de Visser, S. P., Chapter Five - Enzymatic Halogenases and Haloperoxidases: Computational Studies on Mechanism and Function. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Karabencheva-Christova, T., Ed. Academic Press: 2015; Vol. 100, pp 113-151.

24. Holm, R. H.; Solomon, E. I., Preface: Biomimetic Inorganic Chemistry. *Chem Rev* **2004,** *104* (2), 347-348.

25. Butler, A., Vanadium haloperoxidases. *Current Opinion in Chemical Biology* **1998,** *2* (2), 279-285.

26. Natalio, F.; André, R.; Hartog, A. F.; Stoll, B.; Jochum, K. P.; Wever, R.; Tremel, W., Vanadium pentoxide nanoparticles mimic vanadium haloperoxidases and thwart biofilm formation. *Nature Nanotechnology* **2012,** *7* (8), 530-535.

27. Bashirpoor, M.; Schmidt, H.; Schulzke, C.; Rehder, D., Models for Vanadate-Dependent Haloperoxidases: Vanadium Complexes with O4N-Donor Sets. *Chemische Berichte* **1997,** *130* (5), 651-657.

28. Colpas, G. J.; Hamstra, B. J.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V. L., A functional model for vanadium haloperoxidase. *Journal of the American Chemical Society* **1994,** *116* (8), 3627-3628.

29. Conte, V.; Bortolini, O.; Carraro, M.; Moro, S., Models for the active site of vanadium-dependent haloperoxidases: insight into the solution structure of peroxo vanadium compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2000,** *80* (1-2), 41-49.

30. Eshtiagh-Hosseini, H.; Housaindokht, M. R.; Chahkandi, M.; Morsali, A., A density functional theory investigation of the bromide oxidation mechanism by a vanadium bromoperoxidase model complex. *Transition Metal Chemistry* **2010,** *35* (8), 939-947.

31. Lynch, B. J.; Truhlar, D. G., How Well Can Hybrid Density Functional Methods Predict Transition State Geometries and Barrier Heights? *The Journal of Physical Chemistry A* **2001,** *105* (13), 2936-2941.

32. Tsang, T.; Davis, C. I.; Brady, D. C., Copper biology. *Current Biology* **2021,** *31* (9), R421-R427.

33. Balamurugan, K.; Schaffner, W., Copper homeostasis in eukaryotes: Teetering on a tightrope. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* **2006,** *1763* (7), 737-746.

34. Myint, Z. W.; Oo, T. H.; Thein, K. Z.; Tun, A. M.; Saeed, H., Copper deficiency anemia: review article. *Annals of Hematology* **2018,** *97* (9), 1527-1534.

35. Sharma, P.; Goyal, D.; Chudasama, B., Antibacterial activity of colloidal copper nanoparticles against Gram-negative (Escherichia coli and Proteus vulgaris) bacteria. *Letters in Applied Microbiology* **2022,** *74* (5), 695-706.

36. Arthi, P.; Dharmasivam, M.; Kaya, B.; Rahiman, A. K., Multi-target activity of copper complexes: Antibacterial, DNA binding, and molecular docking with SARS-CoV-2 receptor. *Chem Biol Interact* **2023,** *373*, 110349.

37. Cruché, C.; Gupta, S.; Kodanko, J.; Collins, S. K. Heteroleptic Copper(I)-Based Complexes Incorporating BINAP and π-Extended Diimines: Synthesis, Catalysis and Biological Applications *Molecules* [Online], 2022.

38. Vijayan, P.; Viswanathamurthi, P.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Balakumaran, M. D.; Kalaichelvan, P. T.; Malecki, J. G., Nickel(ii) and copper(ii) complexes constructed with N2S2 hybrid benzamidine–thiosemicarbazone ligand: synthesis, X-ray crystal structure, DFT, kinetico-catalytic and in vitro biological applications. *RSC Advances* **2015,** *5* (125), 103321-103342.

39. Shobha Devi, C.; Thulasiram, B.; Aerva, R. R.; Nagababu, P., Recent Advances in Copper Intercalators as Anticancer Agents. *Journal of Fluorescence* **2018,** *28* (5), 1195-1205.

40. Tummalapalli, K.; C. S, V.; Munusami, P.; Pathak, M.; M. M, B., Synthesis, characterization and biological applications of new copper(II) complexes of aryl hydrazones. *Applied Organometallic Chemistry* **2017,** *31* (8), e3680.

41. Hazra, M.; Dolai, T.; Pandey, A.; Dey, S. K.; Patra, A., Synthesis and Characterisation of Copper(II) Complexes with Tridentate NNO Functionalized Ligand: Density Function Theory Study, DNA Binding Mechanism, Optical Properties, and Biological Application. *Bioinorganic Chemistry and Applications* **2014,** *2014*, 104046.

42. Mehta, J. V.; Gajera, S. B.; Patel, D. D.; Patel, M. N., Synthesis, spectral investigation and development of tetrahedral copper(II) complexes as artificial metallonucleases and antimalarial agents. *Applied Organometallic Chemistry* **2015,** *29* (6), 357-367.

43. Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H., Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Med Res Rev* **2014,** *34* (2), 340-437.

44. Kumar, R.; Mathur, P., Aerobic oxidation of 1,10-phenanthroline to phendione catalyzed by copper(ii) complexes of a benzimidazolyl Schiff base. *RSC Advances* **2014,** *4* (63), 33190-33193.

45. Sharma, M.; Ganeshpandian, M.; Majumder, M.; Tamilarasan, A.; Sharma, M.; Mukhopadhyay, R.; Islam, N. S.; Palaniandavar, M., Octahedral copper(ii)-diimine complexes of triethylenetetramine: effect of stereochemical fluxionality and ligand hydrophobicity on CuII/CuI redox, DNA binding and cleavage, cytotoxicity and apoptosis-inducing ability. *Dalton Transactions* **2020,** *49* (24), 8282-8297.

46. Akitsu, T.; Einaga, Y., Thermal and Photo-Responsibility of Axial Semi-Coordination Bonds in a Copper(II) Complex. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2004,** *77* (4), 763-764.

47. Hathaway, B. J.; Billing, D. E., The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. *Coordination Chemistry Reviews* **1970,** *5* (2), 143-207.

48. Kepert, D. L., *Inorganic stereochemistry*. Springer Science & Business Media: 2012; Vol. 6.

49. Lu, T.; Chen, Q., Independent gradient model based on Hirshfeld partition: A new method for visual study of interactions in chemical systems. *Journal of Computational Chemistry* **2022,** *43* (8), 539-555.

50. Lefebvre, C.; Khartabil, H.; Boisson, J. C.; Contreras-García, J.; Piquemal, J. P.; Hénon, E., The independent gradient model: a new approach for probing strong and weak interactions in molecules from wave function calculations. *ChemPhysChem* **2018,** *19* (6), 724-735.

51. Klein, J.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Hénon, E., New Way for Probing Bond Strength. *The Journal of Physical Chemistry A* **2020,** *124* (9), 1850-1860.

52. Burke, K.; Wagner, L. O., DFT in a nutshell. *International Journal of Quantum Chemistry* **2013,** *113* (2), 96-101.

53. Niu, S.; Hall, M. B., Theoretical Studies on Reactions of Transition-Metal Complexes. *Chem Rev* **2000,** *100* (2), 353-406.

54. Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964,** *136* (3B), B864-B871.

55. Kohn, W.; Sham, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965,** *140* (4A), A1133-A1138.

56. Argaman, N.; Makov, G., Density functional theory: An introduction. *American Journal of Physics* **1999,** *68* (1), 69-79.

57. Burke, K., Perspective on density functional theory. *The Journal of Chemical Physics* **2012,** *136* (15), 150901.

58. Zhang, I. Y.; Xu, X., On the top rung of Jacob's ladder of density functional theory: Toward resolving the dilemma of SIE and NCE. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2021,** *11* (1), e1490.

59. Jemmer, P.; Knowles, P. J., Exchange energy in Kohn-Sham density-functional theory. *Physical Review A* **1995,** *51* (5), 3571-3575.

60. Korth, M.; Grimme, S., “Mindless” DFT Benchmarking. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009,** *5* (4), 993-1003.

61. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* **1993,** *98* (7), 5648-5652.

62. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I., Prescription for the design and selection of density functional approximations: More constraint satisfaction with fewer fits. *The Journal of Chemical Physics* **2005,** *123* (6), 062201.

63. Goerigk, L.; Grimme, S., Double-hybrid density functionals. *WIREs Computational Molecular Science* **2014,** *4* (6), 576-600.

64. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M., Long-range corrected double-hybrid density functionals. *The Journal of chemical physics* **2009,** *131* (17), 174105.

65. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B Condens Matter* **1988,** *37* (2), 785-789.

66. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M., Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics* **1980,** *58* (8), 1200-1211.

67. Schröder, H.; Creon, A.; Schwabe, T., Reformulation of the D3(Becke–Johnson) Dispersion Correction without Resorting to Higher than C6 Dispersion Coefficients. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015,** *11* (7), 3163-3170.

68. Klimeš, J.; Michaelides, A., Perspective: Advances and challenges in treating van der Waals dispersion forces in density functional theory. *The Journal of Chemical Physics* **2012,** *137* (12), 120901.

69. Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics* **1981,** *55* (1), 117-129.

70. Barone, V.; Cossi, M., Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998,** *102* (11), 1995-2001.

71. Mennucci, B.; Tomasi, J.; Cammi, R.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J.; Devlin, F. J.; Gabriel, S.; Stephens, P. J., Polarizable Continuum Model (PCM) Calculations of Solvent Effects on Optical Rotations of Chiral Molecules. *The Journal of Physical Chemistry A* **2002,** *106* (25), 6102-6113.

72. Jensen, F., Atomic orbital basis sets. *WIREs Computational Molecular Science* **2013,** *3* (3), 273-295.

73. Hay, P. J.; Wadt, W. R., Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of Chemical Physics* **1985,** *82* (1), 270-283.

74. Schlegel, H. B., Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *Journal of Computational Chemistry* **1982,** *3* (2), 214-218.

75. Schleder, G. R.; Padilha, A. C. M.; Acosta, C. M.; Costa, M.; Fazzio, A., From DFT to machine learning: recent approaches to materials science–a review. *Journal of Physics: Materials* **2019,** *2* (3), 032001.

76. Deng, L.; Ziegler, T., The determination of intrinsic reaction coordinates by density functional theory. *International Journal of Quantum Chemistry* **1994,** *52* (4), 731-765.

77. Baker, J., An algorithm for the location of transition states. *Journal of Computational Chemistry* **1986,** *7* (4), 385-395.

78. Fukui, K., The path of chemical reactions - the IRC approach. *Accounts of Chemical Research* **1981,** *14* (12), 363-368.

79. Bader, R. F. W., Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research* **1985,** *18* (1), 9-15.

80. Popelier, P. L. A., The QTAIM Perspective of Chemical Bonding. In *The Chemical Bond*, 2014; pp 271-308.

81. Lefebvre, C.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Hénon, E., The Independent Gradient Model: A New Approach for Probing Strong and Weak Interactions in Molecules from Wave Function Calculations. *ChemPhysChem* **2018,** *19* (6), 724-735.

82. Onida, G.; Reining, L.; Rubio, A., Electronic excitations: density-functional versus many-body Green's-function approaches. *Reviews of Modern Physics* **2002,** *74* (2), 601-659.

83. Adamo, C.; Jacquemin, D., The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chemical Society Reviews* **2013,** *42* (3), 845-856.

84. Chen, C. Y.; Chen, M. L.; Chen, H. B.; Wang, H.; Cramer, S. P.; Zhou, Z. H., α-Hydroxy coordination of mononuclear vanadyl citrate, malate and S-citramalate with N-heterocycle ligand, implying a new protonation pathway of iron-vanadium cofactor in nitrogenase. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014,** *141*, 114-120.

85. Sheldrick, G., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C* **2015,** *71* (1), 3-8.

86. M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox *Gaussian 16, Revision D.01*, Wallingford CT, 2016.

87. Lu, T.; Chen, F., Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry* **2012,** *33* (5), 580-592.

88. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K., VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graph* **1996,** *14* (1), 33-8, 27-8.

89. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B* **1988,** *37* (2), 785-789.

90. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J., Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal of Physical Chemistry* **1994,** *98* (45), 11623-11627.

91. Hay, P. J.; Wadt, W. R., Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics* **1985,** *82* (1), 299-310.

92. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L., Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry* **2011,** *32* (7), 1456-1465.

93. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem Rev* **2005,** *105* (8), 2999-3094.

94. Peng, C.; Bernhard Schlegel, H., Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. *Israel Journal of Chemistry* **1993,** *33* (4), 449-454.

95. Henkelman, G.; Arnaldsson, A.; Jónsson, H., A fast and robust algorithm for Bader decomposition of charge density. *Computational Materials Science* **2006,** *36* (3), 354-360.

96. Sanville, E.; Kenny, S. D.; Smith, R.; Henkelman, G., Improved grid-based algorithm for Bader charge allocation. *J Comput Chem* **2007,** *28* (5), 899-908.

97. Tang, W.; Sanville, E.; Henkelman, G., A grid-based Bader analysis algorithm without lattice bias. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2009,** *21* (8), 084204.

98. Klokishner, S.; Reu, O.; Noack, J.; Schlögl, R.; Trunschke, A., Experimental Study and Modeling of the UV–Vis and Infrared Spectra of the [VO(O2)Hheida]− Complex Dissolved in Water. *The Journal of Physical Chemistry A* **2017,** *121* (38), 7157-7164.

99. Palafox, M. A., DFT computations on vibrational spectra: Scaling procedures to improve the wavenumbers. *Physical Sciences Reviews* **2018,** *3* (6).

100. Stomberg, R.; Szentivanyi, H., The crystal structure of 2, 2'-bipyridinium (A1+)(2, 2'-by bipyridine)-oxodi-peroxovanadate (1-)-(3+ x)-hydrogen peroxide-(2-x)-water,(C10H9N2)[VO (O2) 2 (C10H8N2)]•(3+ x) H2O2•-(2-x) H2O, x= 0.4, at-100° C. *Acta chemica Scandinavica. Series A. Physical and inorganic chemistry* **1984,** *38* (2), 121-128.

101. Schwendt, P.; Tatiersky, J.; Krivosudský, L.; Šimuneková, M., Peroxido complexes of vanadium. *Coordination Chemistry Reviews* **2016,** *318*, 135-157.

102. Moissette, A.; Batonneau, Y.; Brémard, C., Conformation and Protonation of 2,2‘-Bipyridine and 4,4‘-Bipyridine in Acidic Aqueous Media and Acidic ZSM-5 Zeolites: A Raman Scattering Study. *Journal of the American Chemical Society* **2001,** *123* (49), 12325-12334.

103. Campbell, N. J.; Capparelli, M. V.; Griffith, W. P.; Skapski, A. C., On the existence of triperoxo vanadium complexes. X-ray crystal structures of K3[VO(O2)2(C2O4]· H2O2 and of (NH4)[VO(O2)2(bipy)·4H2O. *Inorganica Chimica Acta* **1983,** *77*, L215-L216.

104. Hemdan, S.; Mansour, A.; Ali, F., Importance of isosbestic point in spectroscopy: review. **2019,** *62*, 1-21.

105. Bottini, R. C. R.; Fachini, L. G.; Baptistella, G. B.; Stinghen, D.; Santana, F. S.; Briganti, M.; Ribeiro, R. R.; Soares, J. F.; Sá, E. L.; Nunes, G. G., An unsymmetrical mixed-valence oxidovanadium(IV/V) binuclear complex: Synthesis, characterization, DFT studies, and bromoperoxidase activity. *Inorganica Chimica Acta* **2022,** *537*, 120947.

106. Cao, Y.-Z.; Zhao, H.-Y.; Bai, F.-Y.; Xing, Y.-H.; Wei, D.-M.; Niu, S.-Y.; Shi, Z., Aminoacid-derivatized oxidovanadium complexes: Synthesis, structure and bromination reaction activity. *Inorganica Chimica Acta* **2011,** *368* (1), 223-230.

107. Chen, C.; Sun, Q.; Ren, D.-X.; Zhang, R.; Bai, F.-Y.; Xing, Y.-H.; Shi, Z., Bromoperoxidase mimic as catalysts for oxidative bromination—synthesis, structures and properties of the diversified oxidation state of vanadium(iii, iv and v) complexes with pincer N-heterocycle ligands. *CrystEngComm* **2013,** *15* (27), 5561-5573.

108. Zhang, R.; Zhang, X.-X.; Bai, F.-Y.; Chen, C.; Guan, Q.-L.; Hou, Y.-N.; Wang, X.; Xing, Y.-H., Dinuclear vanadium complexes with rigid phenylpolycarboxylate ligands: synthesis, structure, and catalytic bromination reaction with potential detection of hydrogen peroxide. *Journal of Coordination Chemistry* **2014,** *67* (9), 1613-1628.

109. Tótaro, R. M.; Williams, P. A. M.; Apella, M. C.; Blesa, M. A.; Baran, E. J., Bromination of phenol red mediated by vanadium(V) peroxo complexes at pH 6.5. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000,** (23), 4403-4406.

110. Swain, R.; Bapna, J. S.; Das, A. K.; Chandrasekar, S.; Swaminathan, R. P.; Bosco, B.; Veliath, S.; Thombre, D. P., A Study on the Neurotoxicity of Broxyquinoline and Brobenzoxaldine Combination in Therapeutic Doses. *Human Toxicology* **1986,** *5* (1), 35-41.

111. Halogenated quinolines. In *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)*, Aronson, J. K., Ed. Elsevier: Oxford, 2016; pp 648-649.

112. Chan, F. T.; Guan, M. X.; Mackenzie, A. M.; Diaz-Mitoma, F., Susceptibility testing of Dientamoeba fragilis ATCC 30948 with iodoquinol, paromomycin, tetracycline, and metronidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1994,** *38* (5), 1157-1160.

113. Zampella, G.; Fantucci, P.; Pecoraro, V. L.; De Gioia, L., Insight into the Catalytic Mechanism of Vanadium Haloperoxidases. DFT Investigation of Vanadium Cofactor Reactivity. *Inorganic Chemistry* **2006,** *45* (18), 7133-7143.

114. Zampella, G.; Bertini, L.; De Gioia, L., Bromoperoxidase activity of amavadin dissected: a DFT investigation. *Chemical Communications* **2014,** *50* (3), 304-307.

115. Zampella, G.; Fantucci, P.; Pecoraro, V. L.; De Gioia, L., Reactivity of Peroxo Forms of the Vanadium Haloperoxidase Cofactor. A DFT Investigation. *Journal of the American Chemical Society* **2005,** *127* (3), 953-960.

116. Schneider, C. J.; Zampella, G.; Greco, C.; Pecoraro, V. L.; De Gioia, L., Mechanistic Analysis of Nucleophilic Substrates Oxidation by Functional Models of Vanadium-Dependent Haloperoxidases: A Density Functional Theory Study. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007,** *2007* (4), 515-523.

117. Yoo, J.; Park, C.; Yi, G.; Lee, D.; Koo, H., Active targeting strategies using biological ligands for nanoparticle drug delivery systems. *Cancers* **2019,** *11* (5), 640.

118. Sliwoski, G.; Kothiwale, S.; Meiler, J.; Lowe, E. W., Computational methods in drug discovery. *Pharmacological reviews* **2014,** *66* (1), 334-395.

119. Montes-Ayala, J.; Escartín-Guzmán, C.; Castillo-Blum, S. E.; Rodríguez-Hernández, E. O.; Bernès, S.; Rosales-Hoz, M. J.; Barba-Behrens, N., Crystal structure, solid state and solution characterisation of copper(II) coordination compounds of ethyl 5-methyl-4-imidazolecarboxylate (emizco). *J Inorg Biochem* **2005,** *99* (8), 1676-84.

120. Olson, J. R.; Yamauchi, M.; Butler, W. M., Copper (II) complexes of 1,2,3-triazolecarboxylic acids. *Inorganica Chimica Acta* **1985,** *99* (2), 121-128.

121. Li, C.; Zhang, M.; Chen, Q.; Li, Y.; Gao, H.; Fu, W.; Zhou, Z., 1-(3,5-Dinitro-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol-5-amine (HCPT) and its energetic salts: highly thermally stable energetic materials with high-performance. *Dalton Transactions* **2016,** *45* (44), 17956-17965.

122. Stierstorfer, J.; Tarantik, K. R.; Klapötke, T. M., New energetic materials: functionalized 1-ethyl-5-aminotetrazoles and 1-ethyl-5-nitriminotetrazoles. *Chemistry* **2009,** *15* (23), 5775-92.

123. Geisberger, G.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J., Copper Bis(1-methyl-5-nitriminotetrazolate): A Promising New Primary Explosive. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007,** *2007* (30), 4743-4750.

124. García-Holley, P.; Ortiz Pastrana, N.; Toscano, R.; Flores-Alamo, M.; Barba-Bahrens, N., Versatile coordination modes of ronidazole towards transition metal ions: Five and seven membered chelate rings; Supramolecular networks. *Polyhedron* **2015,** *104*.

125. Epishina, L. V.; Slovetskii, V. I.; Osipov, V. G.; Lebedev, O. V.; Khmel'nitskii, L. I.; Sevost'yanova, V. V.; Novikova, T. S., Infrared spectra and the structure of salts of imidazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1967,** *3* (2), 570-575.

126. Mihaylov, M. Y.; Zdravkova, V. R.; Ivanova, E. Z.; Aleksandrov, H. A.; Petkov, P. S.; Vayssilov, G. N.; Hadjiivanov, K. I., Infrared spectra of surface nitrates: Revision of the current opinions based on the case study of ceria. *Journal of Catalysis* **2021,** *394*, 245-258.

ANEXOS

ANEXO 1: dados de interações intermoleculares para **A**

Figura A1.1: Superfície de Hirshfeld evidenciando as ligações de hidrogênio (linhas pontilhadas em azul) realizadas pelo composto **A**. Cores: vermelho = oxigênio, roxo = nitrogênio, laranja = vanádio, cinza = carbono, branco = hidrogênio.

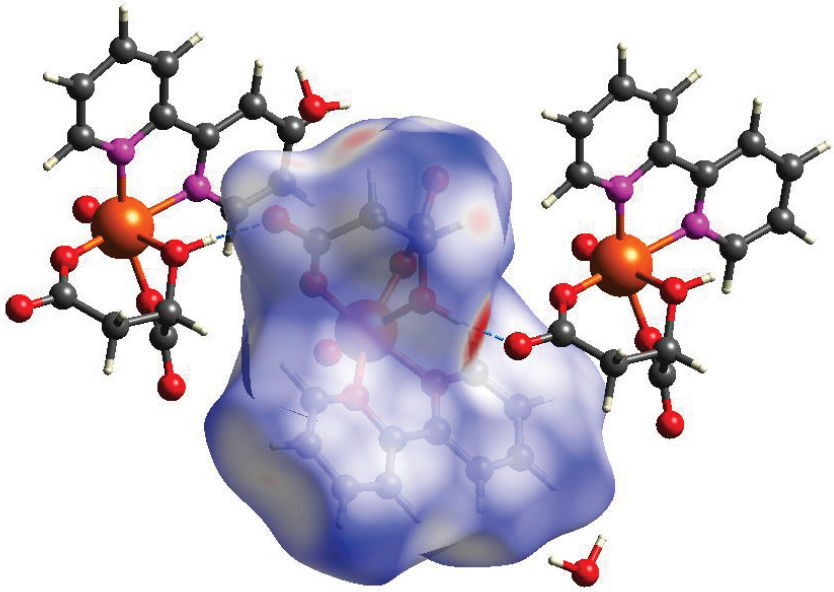
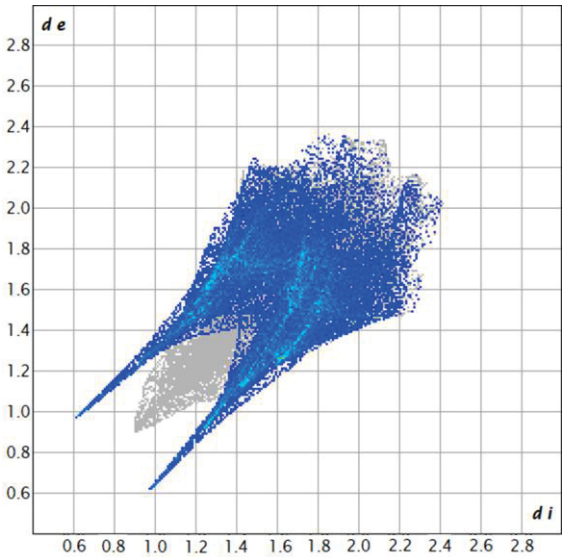


Figura A1.2: Fingerprint plots para as interações intermoleculares do composto **A**, em azul são ressaltados os pontos referentes a interações entre hidrogênio e oxigênio, como a evidenciada na Figura A1.1, essas interações totalizam 42,0% das interações superficiais presentes em **A**. Somadas às interações H-H (32,4%) elas constituem o principal tipo de interação intermolecular do cristal.



ANEXO 2: dados de interações intermoleculares para **B**

Figura A2.1: Superfície de Hirshfeld evidenciando as ligações de hidrogênio (linhas pontilhadas em azul) realizadas pelo composto **B**. Cores: vermelho = oxigênio, roxo = nitrogênio, laranja = vanádio, cinza = carbono, branco = hidrogênio.

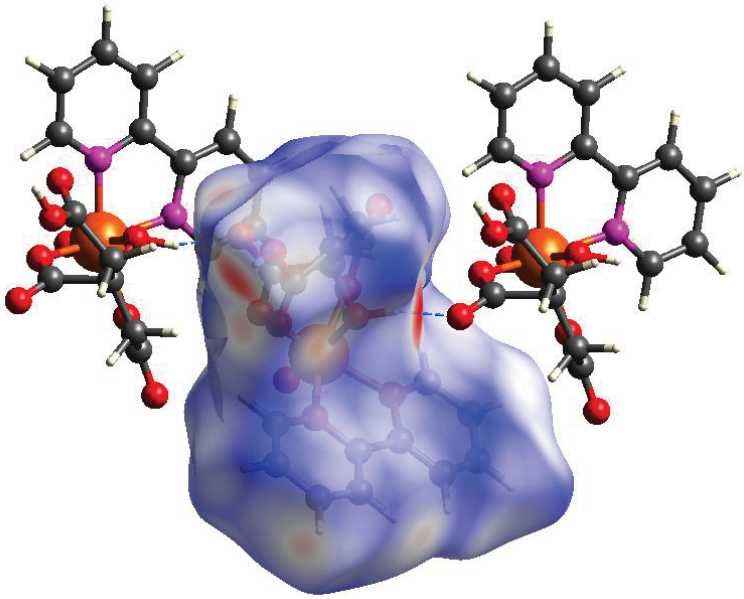
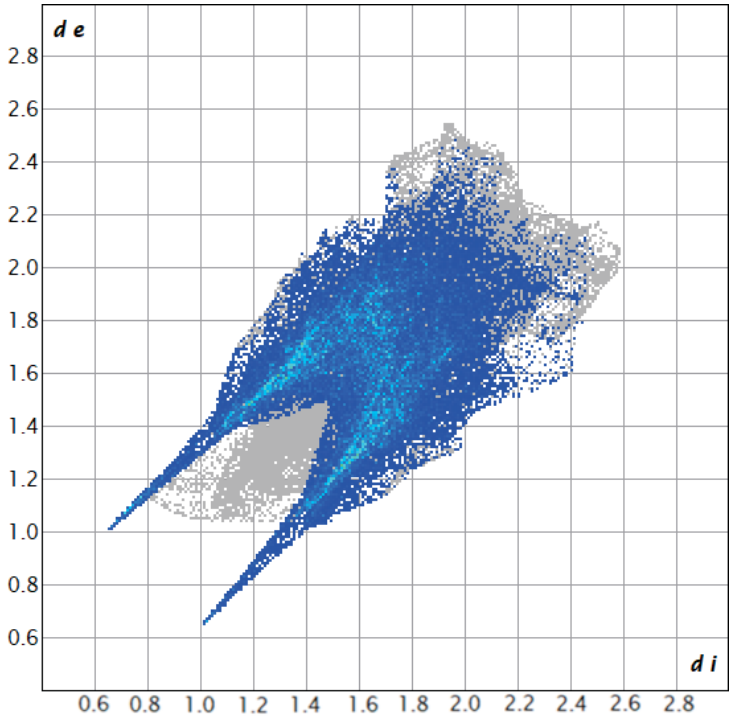


Figura A2.2: Fingerprint plots para as interações intermoleculares do composto **B**, em azul são ressaltados os pontos referentes a interações entre hidrogênio e oxigênio, como a evidenciada na Figura A1.1, essas interações totalizam 49,3% das interações superficiais em **B**. Somadas às interações H-H (27,5%) elas constituem o principal tipo de interação intermolecular do cristal.



ANEXO 3: dados cristalográficos para o composto **C**

Tabela A3.1: Crystal data and structure refinement for $(C_{10}H_{10}N_2O_5V)$, $0.5(C_{10}H_8N_2)$, $3(H_2O)$

Identification code	VOmalper
Elemental formula	$(C_{10}H_{10}N_2O_5V)$, $0.5(C_{10}H_8N_2)$, $3(H_2O)$
Formula weight	421.28
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 9.1122(6) Å α = 100.855(2)° b = 9.4554(5) Å β = 111.473(2)° c = 12.1473(8) Å γ = 103.988(2)°
Volume	899.58(10) $Å^3$
Z, Calculated density	2, 1.552 Mg/m^3
F(000)	434
Absorption coefficient	0.601 mm^{-1}
Temperature	273(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal colour, shape	yellow diamond
Crystal size	0.665 x 0.535 x 0.409 mm
Crystal mounting:	on a glass fibre, in oil
On the diffractometer:	
Theta range for data collection	2.513 to 33.312 °
Limiting indices	-17<=h<=17, -11<=k<=11, -26<=l<=26
Completeness to theta = 25.242	99.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.785 and 0.690
Reflections collected / unique	96601 / 6954 [R(int) = 0.028]
No. of 'observed' reflections (I > 2σI)	5837
Structure determined by:	dual methods, in SHELXS
Refinement:	Full-matrix least-squares on F^2, in SHELXL
Data / restraints / parameters	6878 / 9 / 293
Goodness-of-fit on F2	1.070
Final R indices ('observed' data)	R_1 = 0.046, wR_2 = 0.123
Final R indices (all data)	R_1 = 0.058, wR_2 = 0.136
Reflections weighted:	

$w=[\sigma^2(Fo^2)+(0.0637*P)^2+0.5573P]^{-1}$ where $P=(Fo^2+2Fc^2)/3$	
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.91 and -0.48 e. $Å^{-3}$
Location of largest difference peak	n

Tabela A3.2: Atomic coordinates (x 10^5) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^4). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor. E.s.ds are in parentheses.

	x	y	z	U(eq)	S.o.f.#
C(1)	26660(30)	64130(20)	37053(18)	437(4)	1
C(2)	40720(30)	75590(20)	46480(20)	550(5)	1
C(3)	56180(30)	74270(30)	48950(20)	545(5)	1
C(4)	57330(20)	61790(20)	41863(18)	454(4)	1
C(5)	42863(18)	50602(18)	32427(14)	308(3)	1
C(6)	42891(18)	36849(18)	24350(14)	301(3)	1
C(7)	57370(20)	33860(30)	25100(20)	455(4)	1
C(8)	55950(30)	20700(30)	17020(20)	537(5)	1
C(9)	40260(30)	10920(30)	8390(20)	487(4)	1
C(10)	26310(20)	14650(20)	8121(17)	386(3)	1
C(11A)	45080(60)	78910(70)	16410(50)	618(12)	0.600(8)
C(12A)	61590(70)	86930(70)	24370(50)	692(14)	0.600(8)
C(15A)	52760(40)	59890(50)	6700(40)	446(10)	0.600(8)
N(3A)	40500(40)	65540(70)	7400(50)	623(17)	0.600(8)
C(11B)	43630(190)	72110(170)	11720(140)	900(40)	0.400(8)
C(12B)	55080(130)	80040(110)	18850(90)	680(20)	0.400(8)
C(15B)	51610(50)	53600(40)	2100(40)	253(9)	0.400(8)
N(3B)	38920(80)	58900(70)	2410(60)	505(13)	0.400(8)
C(13)	71540(60)	79400(70)	21790(50)	1096(14)	1
C(14)	68760(30)	65650(60)	13100(40)	910(12)	1
N(1)	27624(16)	51832(15)	30135(12)	302(2)	1
N(2)	27618(16)	27332(15)	15967(12)	294(2)	1
O(1)	-6255(15)	43590(15)	18811(12)	385(3)	1
O(2)	8269(15)	41602(15)	2911(12)	360(2)	1
O(1W)	-560(50)	35250(30)	47260(30)	873(8)	1
O(3)	-4538(16)	26578(16)	-1192(11)	401(3)	1
O(2W)	89360(40)	7780(30)	52110(30)	898(7)	1
O(4)	7808(18)	23692(16)	28601(13)	415(3)	1
O(3W)	86500(30)	6480(20)	74428(18)	623(5)	1
O(5)	-5374(18)	14316(15)	16372(14)	454(3)	1
V(1)	5056(3)	33862(3)	16309(2)	265(1)	1

- site occupancy, if different from 1.

Tabela A3.3: Molecular dimensions. Bond lengths are in Angstroms, angles in degrees. E.s.ds are in parentheses.

C(1)-N(1)	1.342(2)	C(11B)-N(3B)	1.370(14)
C(1)-C(2)	1.384(3)	C(11B)-H(11B)	0.9300
C(1)-H(1)	0.9300	C(12B)-C(13)	1.429(11)
C(2)-C(3)	1.372(4)	C(12B)-H(12B)	0.9300
C(2)-H(2)	0.9300	C(15B)-C(15B)#1	0.687(8)
C(3)-C(4)	1.374(3)	C(15B)-N(3B)	1.377(7)
C(3)-H(3)	0.9300	C(15B)-C(14)	1.601(6)
C(4)-C(5)	1.390(2)	C(15B)-N(3B)#1	1.742(7)
C(4)-H(4)	0.9300	C(13)-C(14)	1.413(7)
C(5)-N(1)	1.3515(19)	C(13)-H(13)	0.9300
C(5)-C(6)	1.475(2)	C(14)-H(14)	0.9300
C(6)-N(2)	1.340(2)	N(1)-V(1)	2.1550(13)
C(6)-C(7)	1.390(2)	N(2)-V(1)	2.2970(12)
C(7)-C(8)	1.377(3)	O(1)-V(1)	1.6072(12)
C(7)-H(7)	0.9300	O(2)-O(3)	1.4610(18)
C(8)-C(9)	1.377(4)	O(2)-V(1)	1.9910(12)
C(8)-H(8)	0.9300	O(2)-H(1O2)	0.82(6)
C(9)-C(10)	1.390(2)	O(1W)-H(1W1)	0.793(17)
C(9)-H(9)	0.9300	O(1W)-H(2W1)	0.833(19)
C(10)-N(2)	1.334(2)	O(3)-V(1)	1.8855(12)
C(10)-H(10)	0.9300	O(2W)-H(1W2)	0.819(19)
C(11A)-N(3A)	1.364(8)	O(2W)-H(2W2)	0.807(18)
C(11A)-C(12A)	1.371(7)	O(4)-O(5)	1.455(2)
C(11A)-H(11A)	0.9300	O(4)-V(1)	1.8974(13)
C(12A)-C(13)	1.365(8)	O(4)-H(1O4)	0.80(2)
C(12A)-H(12A)	0.9300	O(3W)-H(1W3)	0.85(4)
C(15A)-C(14)	1.286(4)	O(3W)-H(2W3)	0.87(4)
C(15A)-N(3A)	1.372(7)	O(5)-V(1)	1.8656(13)
C(11B)-C(12B)	1.057(16)		
N(1)-C(1)-C(2)	122.32(19)	C(14)-C(15B)-N(3B)#1	94.4(3)
N(1)-C(1)-H(1)	118.8	C(11B)-N(3B)-C(15B)	116.0(8)
C(2)-C(1)-H(1)	118.8	C(12A)-C(13)-C(14)	135.3(5)
C(3)-C(2)-C(1)	118.9(2)	C(14)-C(13)-C(12B)	103.7(5)
C(3)-C(2)-H(2)	120.5	C(12A)-C(13)-H(13)	112.3
C(1)-C(2)-H(2)	120.5	C(14)-C(13)-H(13)	112.3
C(2)-C(3)-C(4)	119.26(18)	C(15A)-C(14)-C(13)	105.1(4)
C(2)-C(3)-H(3)	120.4	C(13)-C(14)-C(15B)	129.7(3)
C(4)-C(3)-H(3)	120.4	C(15A)-C(14)-H(14)	127.5
C(3)-C(4)-C(5)	119.83(19)	C(13)-C(14)-H(14)	127.5
C(3)-C(4)-H(4)	120.1	C(1)-N(1)-C(5)	118.92(15)
C(5)-C(4)-H(4)	120.1	C(1)-N(1)-V(1)	120.06(12)
N(1)-C(5)-C(4)	120.77(16)	C(5)-N(1)-V(1)	120.94(10)
N(1)-C(5)-C(6)	115.66(13)	C(10)-N(2)-C(6)	118.94(14)
C(4)-C(5)-C(6)	123.58(15)	C(10)-N(2)-V(1)	123.92(11)
N(2)-C(6)-C(7)	121.86(16)	C(6)-N(2)-V(1)	117.14(10)
N(2)-C(6)-C(5)	114.33(12)	O(3)-O(2)-V(1)	64.08(7)
C(7)-C(6)-C(5)	123.81(16)	O(3)-O(2)-H(1O2)	98(5)
C(8)-C(7)-C(6)	118.97(19)	V(1)-O(2)-H(1O2)	112(5)
C(8)-C(7)-H(7)	120.5	H(1W1)-O(1W)-H(2W1)	100(3)
C(6)-C(7)-H(7)	120.5	O(2)-O(3)-V(1)	71.75(7)
C(9)-C(8)-C(7)	119.23(17)	H(1W2)-O(2W)-H(2W2)	128(4)
C(9)-C(8)-H(8)	120.4	O(5)-O(4)-V(1)	66.10(8)
C(7)-C(8)-H(8)	120.4	O(5)-O(4)-H(1O4)	102(2)
C(8)-C(9)-C(10)	118.78(19)	V(1)-O(4)-H(1O4)	120(4)
C(8)-C(9)-H(9)	120.6	H(1W3)-O(3W)-H(2W3)	108(4)
C(10)-C(9)-H(9)	120.6	O(4)-O(5)-V(1)	68.41(7)
N(2)-C(10)-C(9)	122.22(18)	O(1)-V(1)-O(5)	104.57(7)
N(2)-C(10)-H(10)	118.9	O(1)-V(1)-O(3)	102.44(6)
C(9)-C(10)-H(10)	118.9	O(5)-V(1)-O(3)	88.98(7)
N(3A)-C(11A)-C(12A)	121.3(5)	O(1)-V(1)-O(4)	102.36(7)
N(3A)-C(11A)-H(11A)	119.3	O(5)-V(1)-O(4)	45.50(6)
C(12A)-C(11A)-H(11A)	119.3	O(3)-V(1)-O(4)	132.37(6)
C(13)-C(12A)-C(11A)	110.0(6)	O(1)-V(1)-O(2)	97.40(6)

C(13)-C(12A)-H(12A)	125.0	O(5)-V(1)-O(2)	131.86(6)
C(11A)-C(12A)-H(12A)	125.0	O(3)-V(1)-O(2)	44.18(6)
C(14)-C(15A)-N(3A)	129.7(5)	O(4)-V(1)-O(2)	159.91(6)
C(11A)-N(3A)-C(15A)	118.5(3)	O(1)-V(1)-N(1)	91.05(6)
C(12B)-C(11B)-N(3B)	135.9(16)	O(5)-V(1)-N(1)	130.52(6)
C(12B)-C(11B)-H(11B)	112.0	O(3)-V(1)-N(1)	133.58(6)
N(3B)-C(11B)-H(11B)	112.0	O(4)-V(1)-N(1)	85.62(6)
C(11B)-C(12B)-C(13)	127.5(12)	O(2)-V(1)-N(1)	90.50(5)
C(11B)-C(12B)-H(12B)	116.2	O(1)-V(1)-N(2)	162.06(6)
C(13)-C(12B)-H(12B)	116.2	O(5)-V(1)-N(2)	90.94(6)
C(15B)#1-C(15B)-N(3B)	110.7(7)	O(3)-V(1)-N(2)	86.53(5)
C(15B)#1-C(15B)-C(14)	141.6(8)	O(4)-V(1)-N(2)	81.97(5)
N(3B)-C(15B)-C(14)	107.1(4)	O(2)-V(1)-N(2)	78.10(5)
C(15B)#1-C(15B)-N(3B)#1	47.7(6)	N(1)-V(1)-N(2)	71.78(5)
N(3B)-C(15B)-N(3B)#1	158.3(3)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z

Tabela A3.4: Anisotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^4) for the expression:

$$\exp\{-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + \ldots + 2hka^*b^*U_{12})\}$$

E.s.ds are in parentheses.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	442(9)	374(8)	408(8)	-8(7)	158(7)	132(7)
C(2)	625(13)	393(9)	424(10)	-52(8)	151(9)	82(9)
C(3)	469(10)	453(10)	391(9)	24(8)	20(8)	-38(8)
C(4)	297(7)	487(10)	402(9)	129(7)	35(6)	28(7)
C(5)	259(6)	351(7)	280(6)	122(5)	80(5)	83(5)
C(6)	253(6)	383(7)	323(6)	164(6)	135(5)	139(5)
C(7)	289(7)	598(11)	559(11)	234(9)	201(7)	216(7)
C(8)	475(10)	687(13)	718(14)	306(11)	384(10)	378(10)
C(9)	570(11)	501(10)	611(12)	185(9)	394(10)	319(9)
C(10)	403(8)	387(8)	425(8)	86(6)	229(7)	180(7)
C(11A)	520(20)	690(30)	590(30)	270(20)	196(19)	140(20)
C(12A)	610(30)	730(30)	620(30)	210(20)	180(20)	160(20)
C(15A)	338(13)	530(20)	520(20)	293(19)	182(13)	123(13)
N(3A)	274(12)	810(40)	530(20)	340(30)	12(13)	-80(16)
C(13)	860(30)	1340(40)	1030(30)	560(30)	290(20)	310(30)
C(14)	377(11)	1430(30)	1190(30)	830(30)	343(15)	400(16)
N(1)	286(5)	316(6)	274(5)	60(4)	104(4)	103(4)
N(2)	275(5)	336(6)	307(6)	102(5)	142(4)	137(5)
O(1)	310(5)	453(6)	432(6)	111(5)	171(5)	200(5)
O(2)	324(5)	449(6)	350(6)	177(5)	145(4)	162(5)
O(1W)	1310(30)	833(16)	899(17)	303(14)	831(19)	476(18)
O(3)	340(6)	451(6)	285(5)	29(5)	69(4)	92(5)
O(2W)	1290(20)	854(16)	888(17)	414(14)	698(17)	453(16)
O(4)	476(7)	486(7)	404(6)	220(6)	240(6)	220(6)
O(3W)	894(14)	556(10)	481(9)	167(8)	295(9)	349(10)
O(5)	441(7)	349(6)	545(8)	113(6)	242(6)	63(5)
V(1)	229(1)	298(1)	267(1)	73(1)	101(1)	103(1)

Tabela A3.5: Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3). All hydrogen atoms were included in idealised positions with U(iso)'s set at 1.2*U(eq) or, for the methyl group hydrogen atoms, 1.5*U(eq) of the parent carbon atoms.

	x	y	z	U(iso)	S.o.f.#
H(1)	1617	6498	3545	52	1
H(2)	3970	8405	5107	66	1
H(3)	6578	8174	5534	65	1
H(4)	6775	6082	4338	54	1
H(7)	6786	4064	3096	55	1
H(8)	6547	1844	1740	64	1
H(9)	3903	198	284	58	1
H(10)	1571	808	227	46	1
H(11A)	3685	8266	1717	74	0.600(8)
H(12A)	6545	9615	3060	83	0.600(8)
H(11B)	3446	7476	1178	109	0.400(8)
H(12B)	5435	8840	2378	82	0.400(8)
H(13)	8286	8454	2701	132	1
H(14)	7677	6164	1220	109	1
H(1O2)	200(90)	4630(70)	30(70)	62(18)	0.5
H(1W1)	-1000(20)	2970(30)	4320(30)	62(11)	1
H(1W2)	9450(70)	1510(40)	5070(50)	160(20)	1
H(1W3)	9010(50)	-90(50)	7530(40)	99(13)	1
H(2W1)	350(50)	3370(50)	4220(30)	120(16)	1
H(2W2)	8880(50)	730(50)	5850(30)	104(14)	1
H(2W3)	9120(50)	1340(50)	8170(40)	98(13)	1
H(1O4)	260(40)	2400(60)	3270(20)	240(70)	0.5

- site occupancy, if different from 1.

Tabela A3.6: Torsion angles, in degrees. E.s.ds are in parentheses.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.7(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.87(18)
N(1)-C(5)-C(6)-N(2)	-1.14(19)
C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	178.85(16)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	178.14(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.9(3)
N(2)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-179.52(18)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.4(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.1(3)
C(8)-C(9)-C(10)-N(2)	-0.3(3)
N(3A)-C(11A)-C(12A)-C(13)	-0.8(7)
C(12A)-C(11A)-N(3A)-C(15A)	2.3(6)
C(14)-C(15A)-N(3A)-C(11A)	-3.3(6)
N(3B)-C(11B)-C(12B)-C(13)	-2(3)
C(12B)-C(11B)-N(3B)-C(15B)	4(2)
C(12B)-C(11B)-N(3B)-C(15B)#1	9(3)
C(15B)#1-C(15B)-N(3B)-C(11B)	170.6(10)
C(14)-C(15B)-N(3B)-C(11B)	-2.0(9)
N(3B)#1-C(15B)-N(3B)-C(11B)	170.6(10)
C(14)-C(15B)-N(3B)-C(15B)#1	-172.6(9)
N(3B)#1-C(15B)-N(3B)-C(15B)#1	-0.002(2)
C(11A)-C(12A)-C(13)-C(14)	-0.2(8)
C(11B)-C(12B)-C(13)-C(14)	-0.9(15)
N(3A)-C(15A)-C(14)-C(13)	2.2(5)
C(12A)-C(13)-C(14)-C(15A)	-0.4(7)
C(12B)-C(13)-C(14)-C(15B)	2.0(6)
C(15B)#1-C(15B)-C(14)-C(13)	-169.3(11)
N(3B)-C(15B)-C(14)-C(13)	-0.5(6)
N(3B)#1-C(15B)-C(14)-C(13)	-177.8(4)
C(2)-C(1)-N(1)-C(5)	-0.2(3)
C(2)-C(1)-N(1)-V(1)	176.55(17)
C(4)-C(5)-N(1)-C(1)	0.6(2)
C(6)-C(5)-N(1)-C(1)	-179.40(15)
C(4)-C(5)-N(1)-V(1)	-176.08(13)
C(6)-C(5)-N(1)-V(1)	3.90(18)
C(9)-C(10)-N(2)-C(6)	0.4(3)
C(9)-C(10)-N(2)-V(1)	-178.50(14)
C(7)-C(6)-N(2)-C(10)	-0.1(2)
C(5)-C(6)-N(2)-C(10)	179.20(14)
C(7)-C(6)-N(2)-V(1)	178.86(13)
C(5)-C(6)-N(2)-V(1)	-1.84(16)
O(4)-O(5)-V(1)-O(1)	-93.13(9)
O(4)-O(5)-V(1)-O(3)	164.28(9)
O(4)-O(5)-V(1)-O(2)	152.56(8)
O(4)-O(5)-V(1)-N(1)	11.17(11)
O(4)-O(5)-V(1)-N(2)	77.76(8)
O(2)-O(3)-V(1)-O(1)	87.84(8)
O(2)-O(3)-V(1)-O(5)	-167.46(8)
O(2)-O(3)-V(1)-O(4)	-152.30(8)
O(2)-O(3)-V(1)-N(1)	-15.80(11)
O(2)-O(3)-V(1)-N(2)	-76.46(7)
O(5)-O(4)-V(1)-O(1)	98.38(9)
O(5)-O(4)-V(1)-O(3)	-21.52(12)
O(5)-O(4)-V(1)-O(2)	-92.13(18)
O(5)-O(4)-V(1)-N(1)	-171.51(9)
O(5)-O(4)-V(1)-N(2)	-99.31(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z

Tabela A3.7: Hydrogen bonds, in Angstroms and degrees.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(1)-H(1)...O(1)	0.93	2.41	2.894(2)	112.6
C(10)-H(10)...O(5)#2	0.93	2.48	3.200(2)	134.0
C(12A^a)-H(12A^a)...O(2W)#	0.93	2.53	3.239(7)	133.7
C(11B^b)-H(11B^b)...O(3)#4	0.93	2.51	3.358(16)	151.4
C(14)-H(14^a)...O(1)#5	0.93	2.61	3.420(4)	145.4
O(2)-H(1O2)...O(2)#4	0.82(6)	1.66(5)	2.468(3)	170(7)
O(2)-H(1O2)...O(3)#4	0.82(6)	2.49(6)	3.1449(19)	137(6)
O(2W)-H(1W2)...O(1W)#5	0.819(19)	2.01(3)	2.785(4)	158(6)
O(3W)-H(1W3)...O(4)#6	0.85(4)	2.19(5)	3.001(2)	161(4)
O(3W)-H(1W3)...O(5)#6	0.85(4)	2.21(4)	3.022(3)	161(4)
O(1W)-H(2W1)...O(4)	0.833(19)	1.96(2)	2.766(3)	162(4)
O(2W)-H(2W2)...O(3W)	0.807(18)	2.032(19)	2.838(3)	178(5)
O(3W)-H(2W3)...O(3)#7	0.87(4)	2.06(4)	2.900(2)	162(4)
O(4)-H(1O4)...O(1W)	0.80(2)	2.04(2)	2.766(3)	150(4)
C(1)-H(1)...O(1)	0.93	2.41	2.894(2)	112.6
C(10)-H(10)...O(5)#2	0.93	2.48	3.200(2)	134.0
C(12A^a)-H(12A^a)...O(2W)#	0.93	2.53	3.239(7)	133.7
C(11B^b)-H(11B^b)...O(3)#4	0.93	2.51	3.358(16)	151.4
C(14)-H(14^a)...O(1)#5	0.93	2.61	3.420(4)	145.4
O(2)-H(1O2)...O(2)#4	0.82(6)	1.66(5)	2.468(3)	170(7)
O(2)-H(1O2)...O(3)#4	0.82(6)	2.49(6)	3.1449(19)	137(6)
O(2W)-H(1W2)...O(1W)#5	0.819(19)	2.01(3)	2.785(4)	158(6)
O(3W)-H(1W3)...O(4)#6	0.85(4)	2.19(5)	3.001(2)	161(4)
O(3W)-H(1W3)...O(5)#6	0.85(4)	2.21(4)	3.022(3)	161(4)
O(2W)-H(2W2)...O(3W)	0.807(18)	2.032(19)	2.838(3)	178(5)
O(3W)-H(2W3)...O(3)#7	0.87(4)	2.06(4)	2.900(2)	162(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y,-z+1 #2 -x+1,-y-1,-z+1 #3 x,y+1,z
#4 -x+3/2,y+1/2,-z+3/2 #5 x-1/2,-y+1/2,z+1/2
#6 -x+1,-y+1,-z+1 #7 -x+1/2,y+1/2,-z+3/2

ANEXO 4: dados cinéticos dos ensaios empregando **C** como modelo funcional da bromoperoxidase

Tabela A4.1: Resultados para os ensaios empregando **C** como modelo funcional da bromoperoxidase com variação de concentração

	0,06 mmol L^{-1}					0,08 mmol L^{-1}					0,10 mmol L^{-1}					0,12 mmol L^{-1}					0,14 mmol L^{-1}				
t / s	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP
600	0,0116	0,0120	0,0124	0,0120	0,0004	0,0984	0,0920	0,0918	0,0941	0,0038	0,1687	0,1635	0,1678	0,1667	0,0028	0,2217	0,2150	0,2286	0,2217	0,0068	0,2981	0,3143	0,3051	0,3058	0,0081
660	0,0145	0,0149	0,0154	0,0149	0,0005	0,1122	0,1047	0,1040	0,1070	0,0046	0,1889	0,1836	0,1878	0,1867	0,0028	0,2447	0,2372	0,2515	0,2444	0,0072	0,3292	0,3460	0,3366	0,3372	0,0084
720	0,0179	0,0183	0,0190	0,0184	0,0005	0,1265	0,1177	0,1159	0,1200	0,0056	0,2101	0,2044	0,2078	0,2074	0,0029	0,2689	0,2601	0,2755	0,2682	0,0077	0,3610	0,3786	0,3687	0,3695	0,0088
780	0,0221	0,0224	0,0231	0,0225	0,0005	0,1413	0,1313	0,1280	0,1335	0,0069	0,2320	0,2261	0,2291	0,2291	0,0030	0,2942	0,2841	0,3007	0,2930	0,0084	0,3937	0,4124	0,4021	0,4028	0,0094
840	0,0267	0,0269	0,0278	0,0271	0,0005	0,1569	0,1455	0,1413	0,1479	0,0080	0,2545	0,2480	0,2520	0,2515	0,0033	0,3202	0,3091	0,3272	0,3188	0,0091	0,4263	0,4463	0,4353	0,4360	0,0100
900	0,0319	0,0320	0,0330	0,0323	0,0006	0,1729	0,1601	0,1551	0,1627	0,0092	0,2777	0,2702	0,2758	0,2746	0,0039	0,3470	0,3344	0,3540	0,3451	0,0099	0,4594	0,4812	0,4685	0,4697	0,0109
960	0,0376	0,0377	0,0389	0,0381	0,0007	0,1896	0,1755	0,1698	0,1783	0,0102	0,3014	0,2925	0,3007	0,2982	0,0050	0,3746	0,3608	0,3821	0,3725	0,0108	0,4934	0,5164	0,5016	0,5038	0,0117
1020	0,0440	0,0440	0,0454	0,0445	0,0008	0,2069	0,1918	0,1864	0,1950	0,0106	0,3255	0,3148	0,3265	0,3223	0,0065	0,4028	0,3884	0,4113	0,4008	0,0116	0,5273	0,5516	0,5355	0,5381	0,0124
1080	0,0508	0,0507	0,0524	0,0513	0,0010	0,2249	0,2091	0,2048	0,2129	0,0106	0,3501	0,3372	0,3522	0,3465	0,0081	0,4317	0,4166	0,4412	0,4298	0,0124	0,5612	0,5867	0,5690	0,5723	0,0131
1140	0,0583	0,0579	0,0598	0,0587	0,0010	0,2435	0,2268	0,2236	0,2313	0,0107	0,3753	0,3610	0,3768	0,3710	0,0087	0,4613	0,4454	0,4714	0,4594	0,0131	0,5960	0,6223	0,6040	0,6074	0,0135
1200	0,0664	0,0657	0,0678	0,0666	0,0010	0,2623	0,2454	0,2434	0,2504	0,0104	0,4010	0,3856	0,4012	0,3959	0,0089	0,4916	0,4755	0,5033	0,4901	0,0139	0,6306	0,6578	0,6397	0,6427	0,0138
1260	0,0751	0,0742	0,0763	0,0752	0,0011	0,2819	0,2637	0,2631	0,2695	0,0107	0,4273	0,4110	0,4260	0,4214	0,0091	0,5225	0,5060	0,5359	0,5215	0,0150	0,6657	0,6945	0,6765	0,6789	0,0146
1320	0,0846	0,0830	0,0852	0,0843	0,0011	0,3019	0,2823	0,2821	0,2887	0,0114	0,4541	0,4367	0,4515	0,4474	0,0094	0,5539	0,5361	0,5681	0,5527	0,0160	0,7015	0,7325	0,7129	0,7156	0,0157
1380	0,0946	0,0925	0,0948	0,0940	0,0013	0,3225	0,3010	0,3005	0,3080	0,0125	0,4812	0,4628	0,4789	0,4743	0,0100	0,5858	0,5669	0,6004	0,5844	0,0168	0,7383	0,7710	0,7500	0,7531	0,0166
1440	0,1053	0,1028	0,1053	0,1044	0,0014	0,3432	0,3197	0,3180	0,3270	0,0141	0,5086	0,4891	0,5080	0,5019	0,0111	0,6181	0,5979	0,6332	0,6164	0,0177	0,7750	0,8107	0,7867	0,7908	0,0182
1500	0,1109	0,1137	0,1166	0,1137	0,0028	0,3649	0,3389	0,3354	0,3464	0,0161	0,5363	0,5144	0,5375	0,5294	0,0130	0,6509	0,6284	0,6658	0,6484	0,0188	0,8121	0,8508	0,8244	0,8291	0,0198
1560	0,1224	0,1248	0,1281	0,1251	0,0029	0,3866	0,3589	0,3536	0,3663	0,0177	0,5642	0,5399	0,5672	0,5571	0,0150	0,6843	0,6590	0,6977	0,6803	0,0196	0,8495	0,8900	0,8619	0,8671	0,0207
1620	0,1341	0,1372	0,1413	0,1375	0,0036	0,4089	0,3796	0,3728	0,3871	0,0191	0,5925	0,5672	0,5962	0,5853	0,0158	0,7180	0,6908	0,7308	0,7132	0,0205	0,8872	0,9293	0,9005	0,9057	0,0215
1680	0,1468	0,1501	0,1549	0,1506	0,0041	0,4316	0,4004	0,3915	0,4078	0,0211	0,6210	0,5949	0,6241	0,6133	0,0161	0,7522	0,7222	0,7646	0,7463	0,0218	0,9252	0,9691	0,9397	0,9447	0,0224
1740	0,1600	0,1634	0,1689	0,1641	0,0045	0,4549	0,4223	0,4123	0,4299	0,0223	0,6501	0,6229	0,6522	0,6417	0,0164	0,7867	0,7540	0,7991	0,7800	0,0233	0,9641	1,0087	0,9800	0,9843	0,0226
1800	0,1736	0,1775	0,1836	0,1783	0,0050	0,4781	0,4437	0,4346	0,4521	0,0230	0,6793	0,6529	0,6818	0,6713	0,0160	0,8217	0,7870	0,8347	0,8145	0,0246	1,0042	1,0486	1,0200	1,0243	0,0225
1860	0,1877	0,1927	0,1998	0,1934	0,0061	0,5020	0,4657	0,4578	0,4752	0,0235	0,7089	0,6832	0,7128	0,7016	0,0161	0,8568	0,8213	0,8727	0,8503	0,0263	1,0448	1,0909	1,0609	1,0656	0,0234
1920	0,2025	0,2071	0,2148	0,2081	0,0062	0,5260	0,4874	0,4809	0,4981	0,0244	0,7388	0,7113	0,7463	0,7321	0,0184	0,8924	0,8556	0,9112	0,8864	0,0283	1,0856	1,1329	1,1014	1,1066	0,0241
1980	0,2174	0,2224	0,2308	0,2235	0,0068	0,5499	0,5091	0,5049	0,5213	0,0248	0,7690	0,7395	0,7783	0,7623	0,0203	0,9278	0,8915	0,9504	0,9232	0,0297	1,1261	1,1752	1,1418	1,1477	0,0250
2040	0,2328	0,2380	0,2470	0,2393	0,0072	0,5740	0,5309	0,5277	0,5442	0,0259	0,7991	0,7679	0,8098	0,7923	0,0218	0,9637	0,9283	0,9896	0,9605	0,0307	1,1668	1,2178	1,1822	1,1889	0,0261

Tabela A4.2: Resultados para os ensaios empregando **C** como modelo funcional da bromoperoxidase com variação de concentração.

	0,06 mmol L^{-1}					0,08 mmol L^{-1}					0,10 mmol L^{-1}					0,12 mmol L^{-1}					0,14 mmol L^{-1}				
t / s	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP
2100	0,2488	0,2536	0,2634	0,2552	0,0074	0,5989	0,5544	0,5496	0,5676	0,0272	0,8297	0,7940	0,8404	0,8214	0,0243	0,9994	0,9645	1,0279	0,9973	0,0317	1,2072	1,2611	1,2229	1,2304	0,0277
2160	0,2653	0,2699	0,2800	0,2718	0,0075	0,6240	0,5782	0,5725	0,5916	0,0282	0,8606	0,8208	0,8703	0,8506	0,0262	1,0358	0,9993	1,0636	1,0329	0,0323	1,2481	1,3037	1,2643	1,2720	0,0286
2220	0,2822	0,2884	0,2993	0,2900	0,0087	0,6494	0,6022	0,5971	0,6162	0,0288	0,8914	0,8502	0,8988	0,8802	0,0262	1,0724	1,0342	1,0991	1,0686	0,0326	1,2897	1,3466	1,3082	1,3148	0,0290
2280	0,2998	0,3064	0,3180	0,3081	0,0092	0,6750	0,6271	0,6234	0,6418	0,0288	0,9225	0,8810	0,9312	0,9116	0,0269	1,1093	1,0682	1,1350	1,1042	0,0337	1,3315	1,3899	1,3533	1,3583	0,0295
2340	0,3177	0,3250	0,3375	0,3267	0,0100	0,7012	0,6523	0,6531	0,6689	0,0280	0,9533	0,9109	0,9626	0,9423	0,0276	1,1462	1,1013	1,1709	1,1395	0,0353	1,3734	1,4339	1,3978	1,4017	0,0304
2400	0,3361	0,3447	0,3579	0,3462	0,0110	0,7273	0,6755	0,6810	0,6946	0,0284	0,9844	0,9438	0,9938	0,9740	0,0266	1,1835	1,1355	1,2077	1,1756	0,0367	1,4170	1,4791	1,4427	1,4463	0,0312
2460	0,3550	0,3644	0,3779	0,3658	0,0115	0,7538	0,6983	0,7063	0,7195	0,0300	1,0151	0,9770	1,0216	1,0046	0,0241	1,2234	1,1716	1,2471	1,2140	0,0386	1,4610	1,5235	1,4869	1,4905	0,0314
2520	0,3743	0,3834	0,3972	0,3850	0,0115	0,7802	0,7215	0,7291	0,7436	0,0319	1,0463	1,0095	1,0497	1,0352	0,0223	1,2614	1,2091	1,2889	1,2531	0,0406	1,5025	1,5692	1,5295	1,5337	0,0336
2580	0,3941	0,4050	0,4187	0,4059	0,0123	0,8071	0,7454	0,7511	0,7679	0,0341	1,0772	1,0402	1,0757	1,0644	0,0209	1,2989	1,2469	1,3304	1,2920	0,0421	1,5448	1,6150	1,5727	1,5775	0,0353
2640	0,4139	0,4276	0,4421	0,4279	0,0141	0,8335	0,7685	0,7673	0,7898	0,0378	1,1091	1,0703	1,1041	1,0945	0,0211	1,3372	1,2864	1,3729	1,3321	0,0435	1,5865	1,6599	1,6177	1,6214	0,0368
2700	0,4341	0,4493	0,4642	0,4492	0,0150	0,8606	0,7946	0,7889	0,8147	0,0399	1,1409	1,0980	1,1358	1,1249	0,0234	1,3769	1,3253	1,4160	1,3727	0,0455	1,6277	1,7038	1,6629	1,6648	0,0381
2760	0,4550	0,4703	0,4861	0,4705	0,0156	0,8872	0,8209	0,8124	0,8402	0,0410	1,1729	1,1255	1,1713	1,1566	0,0269	1,4110	1,3636	1,4577	1,4107	0,0470	1,6682	1,7476	1,7073	1,7077	0,0397
2820	0,4758	0,4921	0,5091	0,4923	0,0167	0,9145	0,8476	0,8387	0,8669	0,0414	1,2048	1,1521	1,2066	1,1878	0,0309	1,4494	1,3993	1,4952	1,4480	0,0479	1,7110	1,7902	1,7501	1,7504	0,0396
2880	0,4972	0,5132	0,5317	0,5140	0,0172	0,9420	0,8744	0,8636	0,8933	0,0425	1,2370	1,1798	1,2433	1,2200	0,0350	1,4884	1,4340	1,5318	1,4847	0,0490	1,7538	1,8328	1,7901	1,7922	0,0395
2940	0,5191	0,5340	0,5525	0,5352	0,0167	0,9697	0,9009	0,8926	0,9211	0,0423	1,2688	1,2092	1,2807	1,2529	0,0383	1,5263	1,4674	1,5667	1,5201	0,0500	1,7954	1,8755	1,8275	1,8328	0,0403
3000	0,5414	0,5550	0,5736	0,5566	0,0162	0,9973	0,9254	0,9162	0,9463	0,0444	1,3001	1,2386	1,3150	1,2846	0,0405	1,5627	1,5007	1,5999	1,5545	0,0501	1,8378	1,9177	1,8636	1,8730	0,0407
3060	0,5635	0,5762	0,5946	0,5781	0,0157	1,0250	0,9507	0,9381	0,9713	0,0470	1,3316	1,2671	1,3479	1,3156	0,0427	1,6012	1,5333	1,6337	1,5894	0,0512	1,8803	1,9602	1,9012	1,9139	0,0414
3120	0,5863	0,5964	0,6145	0,5991	0,0143	1,0528	0,9755	0,9566	0,9950	0,0510	1,3636	1,2954	1,3799	1,3463	0,0448	1,6368	1,5678	1,6708	1,6251	0,0525	1,9205	2,0018	1,9414	1,9545	0,0422
3180	0,6092	0,6159	0,6334	0,6195	0,0125	1,0802	0,9989	0,9770	1,0187	0,0544	1,3949	1,3237	1,4106	1,3764	0,0463	1,6732	1,6034	1,7084	1,6617	0,0535	1,9599	2,0424	1,9844	1,9956	0,0423
3240	0,6322	0,6345	0,6525	0,6398	0,0111	1,1082	1,0251	0,9977	1,0437	0,0575	1,4263	1,3525	1,4378	1,4055	0,0463	1,7100	1,6390	1,7466	1,6985	0,0547	2,0028	2,0847	2,0305	2,0393	0,0416
3300	0,6556	0,6546	0,6730	0,6611	0,0103	1,1363	1,0518	1,0251	1,0711	0,0580	1,4578	1,3844	1,4651	1,4358	0,0446	1,7465	1,6754	1,7858	1,7359	0,0560	2,0431	2,1261	2,0765	2,0819	0,0417
3360	0,6794	0,6785	0,6985	0,6855	0,0113	1,1646	1,0791	1,0567	1,1001	0,0569	1,4893	1,4152	1,4934	1,4660	0,0440	1,7840	1,7139	1,8251	1,7743	0,0562	2,0832	2,1689	2,1206	2,1242	0,0430
3420	0,7030	0,7031	0,7244	0,7102	0,0123	1,1930	1,1071	1,0939	1,1313	0,0538	1,5208	1,4473	1,5199	1,4960	0,0422	1,8201	1,7535	1,8628	1,8122	0,0551	2,1264	2,2147	2,1633	2,1681	0,0443
3480	0,7270	0,7372	0,7628	0,7423	0,0185	1,2213	1,1371	1,1313	1,1632	0,0504	1,5533	1,4729	1,5380	1,5214	0,0427	1,8559	1,7936	1,9009	1,8501	0,0539	2,1682	2,2601	2,2024	2,2102	0,0464
3540	0,7512	0,7721	0,8017	0,7750	0,0254	1,2494	1,1659	1,1714	1,1956	0,0467	1,5860	1,4981	1,5598	1,5480	0,0451	1,8912	1,8356	1,9392	1,8886	0,0519	2,2092	2,3061	2,2393	2,2515	0,0496
3600	0,7762	0,8248	0,8639	0,8216	0,0440	1,2770	1,1966	1,2050	1,2262	0,0442	1,6195	1,5177	1,5779	1,5717	0,0512	1,9261	1,8760	1,9773	1,9265	0,0507	2,2480	2,3388	2,2727	2,2865	0,0470

Tabela A4.3: Resultados para os ensaios empregando **C** como modelo funcional da bromoperoxidase com variação de temperatura.

	35 °C					37,5 °C					40 °C					42,5 °C					45 °C				
t / s	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP	Absorvâncias			Média	DesvP
660	0,0527	0,0517	0,0757	0,060	0,014	0,096	0,115	0,109	0,107	0,010	0,150	0,135	0,155	0,147	0,010	0,320	0,285	0,306	0,304	0,018	0,404	0,413	0,429	0,416	0,013
720	0,0638	0,0613	0,0915	0,072	0,017	0,119	0,143	0,136	0,133	0,013	0,186	0,172	0,195	0,184	0,011	0,379	0,340	0,359	0,359	0,020	0,494	0,500	0,524	0,506	0,016
780	0,0777	0,0738	0,1096	0,087	0,020	0,145	0,176	0,164	0,162	0,015	0,229	0,212	0,233	0,225	0,011	0,442	0,395	0,417	0,418	0,023	0,589	0,592	0,624	0,602	0,019
840	0,0937	0,0902	0,1308	0,105	0,023	0,175	0,213	0,194	0,194	0,019	0,276	0,256	0,284	0,272	0,014	0,511	0,455	0,478	0,481	0,028	0,689	0,690	0,728	0,702	0,022
900	0,1129	0,1072	0,1551	0,125	0,026	0,207	0,253	0,232	0,231	0,023	0,326	0,304	0,338	0,322	0,017	0,582	0,505	0,544	0,544	0,039	0,792	0,795	0,837	0,808	0,025
960	0,1345	0,1273	0,1814	0,148	0,029	0,243	0,297	0,274	0,271	0,027	0,378	0,356	0,398	0,377	0,021	0,657	0,575	0,614	0,615	0,041	0,898	0,902	0,945	0,915	0,026
1020	0,1591	0,1506	0,2101	0,173	0,032	0,282	0,344	0,318	0,314	0,031	0,435	0,412	0,462	0,436	0,025	0,733	0,659	0,684	0,692	0,038	1,004	1,009	1,052	1,022	0,026
1080	0,1858	0,1796	0,2431	0,203	0,035	0,322	0,393	0,365	0,360	0,036	0,491	0,470	0,536	0,499	0,033	0,810	0,743	0,773	0,775	0,034	1,111	1,116	1,158	1,128	0,026
1140	0,2155	0,2088	0,2791	0,234	0,039	0,366	0,444	0,412	0,408	0,039	0,551	0,532	0,599	0,561	0,035	0,899	0,823	0,854	0,859	0,038	1,219	1,226	1,251	1,232	0,017
1200	0,2482	0,2426	0,3188	0,270	0,042	0,412	0,498	0,455	0,455	0,043	0,613	0,596	0,667	0,626	0,037	0,989	0,931	0,937	0,952	0,032	1,327	1,349	1,341	1,339	0,011
1260	0,2831	0,2760	0,3614	0,307	0,047	0,460	0,553	0,507	0,507	0,047	0,677	0,662	0,725	0,688	0,032	1,080	1,004	1,034	1,039	0,038	1,435	1,474	1,432	1,447	0,024
1320	0,3216	0,3120	0,4074	0,347	0,052	0,510	0,610	0,556	0,558	0,050	0,742	0,731	0,800	0,758	0,037	1,171	1,057	1,125	1,118	0,057	1,547	1,605	1,525	1,559	0,041
1380	0,3629	0,3483	0,4545	0,389	0,058	0,561	0,669	0,608	0,613	0,054	0,811	0,800	0,871	0,827	0,038	1,262	1,120	1,185	1,189	0,071	1,657	1,734	1,615	1,668	0,060
1440	0,4055	0,3841	0,5023	0,431	0,063	0,614	0,730	0,669	0,671	0,058	0,880	0,870	0,958	0,903	0,048	1,342	1,184	1,268	1,265	0,079	1,768	1,861	1,718	1,782	0,072
1500	0,4485	0,4265	0,5500	0,475	0,066	0,668	0,792	0,731	0,731	0,062	0,949	0,942	1,030	0,974	0,049	1,421	1,242	1,338	1,334	0,089	1,876	1,970	1,822	1,890	0,075
1560	0,4927	0,4672	0,5991	0,520	0,070	0,724	0,855	0,778	0,785	0,066	1,019	1,016	1,104	1,046	0,050	1,499	1,347	1,412	1,419	0,076	1,979	2,078	1,919	1,992	0,080
1620	0,5362	0,5150	0,6466	0,566	0,071	0,780	0,919	0,846	0,848	0,070	1,089	1,089	1,162	1,114	0,042	1,579	1,437	1,470	1,495	0,074	2,084	2,180	2,012	2,092	0,084
1680	0,5797	0,5609	0,6928	0,611	0,071	0,837	0,984	0,914	0,912	0,074	1,159	1,164	1,232	1,185	0,041	1,660	1,498	1,553	1,571	0,082	2,186	2,283	2,107	2,192	0,088
1740	0,6238	0,5989	0,7397	0,654	0,075	0,895	1,050	0,968	0,971	0,077	1,228	1,240	1,308	1,259	0,043	1,744	1,561	1,626	1,643	0,093	2,283	2,378	2,195	2,285	0,092
1800	0,6686	0,6440	0,7874	0,700	0,077	0,954	1,116	1,031	1,034	0,081	1,298	1,316	1,402	1,339	0,056	1,829	1,642	1,727	1,732	0,094	2,384	2,473	2,282	2,379	0,096
1860	0,7138	0,6864	0,8359	0,745	0,080	1,012	1,182	1,093	1,096	0,085	1,368	1,391	1,478	1,412	0,058	1,915	1,731	1,815	1,820	0,092	2,484	2,560	2,372	2,472	0,095
1920	0,7594	0,7244	0,8869	0,790	0,086	1,072	1,248	1,141	1,154	0,089	1,437	1,465	1,593	1,498	0,083	2,000	1,799	1,920	1,907	0,101	2,574	2,641	2,458	2,557	0,093
1980	0,8057	0,7693	0,9416	0,839	0,091	1,132	1,314	1,194	1,213	0,093	1,505	1,540	1,691	1,578	0,099	2,084	1,926	2,004	2,005	0,079	2,667	2,727	2,539	2,645	0,096
2040	0,8524	0,8164	0,9905	0,886	0,092	1,191	1,380	1,273	1,281	0,095	1,573	1,614	1,768	1,652	0,103	2,167	2,004	2,110	2,094	0,083	2,760	2,820	2,620	2,733	0,103
2100	0,8997	0,8492	1,0381	0,929	0,098	1,252	1,447	1,341	1,347	0,098	1,640	1,688	1,807	1,712	0,086	2,251	2,117	2,202	2,190	0,068	2,838	2,915	2,705	2,819	0,106
2160	0,9469	0,8900	1,0846	0,974	0,100	1,311	1,513	1,414	1,413	0,101	1,707	1,761	1,868	1,779	0,082	2,337	2,102	2,292	2,244	0,125	2,920	3,025	2,788	2,911	0,119
2220	0,9945	0,9336	1,1243	1,017	0,097	1,371	1,579	1,481	1,477	0,104	1,775	1,834	1,938	1,849	0,083	2,420	2,216	2,365	2,334	0,105	3,003	3,147	2,876	3,009	0,136
2280	1,0427	0,9705	1,1605	1,058	0,096	1,432	1,644	1,540	1,539	0,106	1,841	1,906	2,001	1,916	0,080	2,502	2,273	2,433	2,402	0,118	3,083	3,275	2,963	3,107	0,158
2340	1,0902	1,0181	1,2012	1,103	0,092	1,491	1,708	1,623	1,607	0,109	1,909	1,977	2,081	1,989	0,087	2,585	2,327	2,477	2,463	0,129	3,167	3,309	3,052	3,176	0,129
2400	1,1399	1,0681	1,2373	1,148	0,085	1,552	1,771	1,680	1,668	0,110	1,971	2,044	2,191	2,069	0,112	2,662	2,473	2,582	2,572	0,095	3,251	3,489	3,136	3,292	0,180

ANEXO 5: dados cristalográficos para o composto **E**

Tabela A5.1: Crystal data and structure refinement for $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2](NO_3)_2(H_2O)_2$

Identification code	KP2/153a
Elemental formula	2(C4 H7 Cu0.5 N3 O3), 2(N O3), 2(H2 O)
Formula weight	513.84
Temperature	201(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$
Unit cell dimensions	a = 6.714(2) Å α = 90 ° b = 10.504(4) Å β = 103.104(11) ° c = 14.095(5) Å λ = 90 °
Volume	968.1(6) $Å^3$
Z, Calculated density	2, 1.763 Mg/m^3
F(000)	526
Absorption coefficient	1.218 mm^{-1}
Crystal colour, shape	dark blue, parallelepiped
Crystal size	0.356 x 0.321 x 0.180 mm
On the diffractometer:	
Theta range for data collection	3.6 to 28.0 °
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 8$, $-13 \leq k \leq 13$, $-18 \leq l \leq 18$
Completeness to theta = 25.2 °	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7458 and 0.6783
Reflections collected / unique	46208 / 2336 [R(int) = 0.042]
No. of 'observed' reflections [I > 2σ(I)]	2080
Structure determined by:	intrinsic phasing methods, in SHELXT
Refinement:	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2336 / 0 / 178

Goodness-of-fit on F^2	1.082
Final R indices ('observed' data)	R_1 = 0.024, wR_2 = 0.067
Final R indices (all data)	R_1 = 0.028, wR_2 = 0.068
Reflections weighted: $w = [\sigma^2(Fo^2)+(0.0400*P)^2+0.3056*P]^{-1}$ where $P = (Fo^2+2Fc^2)/3$	
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.40 and -0.34 e.$Å^{-3}$
Location of largest difference peak	O(1N4) atom

Tabela A5.2: Atomic coordinates (x 10^5) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^4). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cu	50000	50000	50000	193.3(9)
C(1)	19890(30)	74683(17)	37442(12)	341(3)
C(2)	30060(20)	76013(13)	47869(10)	225(3)
C(3)	46540(20)	72383(13)	62507(9)	222(3)
C(4)	39940(20)	84615(14)	62531(11)	278(3)
O(1)	63331(18)	54274(11)	68573(8)	351(2)
O(2)	62240(20)	69969(15)	78472(8)	505(3)
N(1)	58135(19)	65146(13)	70396(8)	286(3)
N(2)	40538(16)	67016(10)	53447(8)	205(2)
N(3)	29666(19)	86692(12)	53214(9)	266(3)
O(1W)	74104(19)	57915(12)	46988(10)	366(3)
N(4)	88111(18)	85301(11)	59385(9)	248(2)
O(1N4)	93389(19)	76227(12)	64915(9)	437(3)
O(2N4)	80673(19)	83773(12)	50500(8)	400(3)
O(3N4)	89850(30)	96333(13)	62624(10)	524(4)
O(2W)	86020(20)	47894(14)	32003(11)	428(3)

Tabela A5.3: Molecular dimensions. Bond lengths are in Ångstroms, angles in degrees. E.s.ds are in parentheses.

Cu-O(1)*	2.606	C(3)-N(1)	1.4240(18)
Cu-O(1W)	1.9499(12)	C(4)-N(3)	1.355(2)
Cu-O(1W)#1	1.9499(12)	C(4)-H(4)	0.91(2)
Cu-N(2)	1.9935(12)	O(1)-N(1)	1.2380(18)
Cu-N(2)#1	1.9935(12)	O(2)-N(1)	1.2191(17)
C(1)-C(2)	1.480(2)	N(3)-H(1N3)	0.75(2)
C(1)-H(1A)	0.93(2)	O(1W)-H(1W1)	0.76(3)
C(1)-H(1B)	0.90(3)	O(1W)-H(2W1)	0.84(2)
C(1)-H(1C)	0.90(3)	N(4)-O(1N4)	1.2313(17)
C(2)-N(2)	1.3249(17)	N(4)-O(3N4)	1.2413(18)
C(2)-N(3)	1.3548(18)	N(4)-O(2N4)	1.2489(16)
C(3)-C(4)	1.359(2)	O(2W)-H(1W2)	0.82(3)
C(3)-N(2)	1.3702(17)	O(2W)-H(2W2)	0.71(3)

O(1W)-Cu-O(1W)#1	180.0	N(3)-C(4)-C(3)	104.14(12)
O(1W)-Cu-N(2)	89.82(5)	N(3)-C(4)-H(4)	124.0(12)
O(1W)#1-Cu-N(2)	90.18(5)	C(3)-C(4)-H(4)	131.9(12)
O(1W)-Cu-N(2)#1	90.18(5)	O(2)-N(1)-C(3)	118.37(13)
O(1W)#1-Cu-N(2)#1			

89.82(5)				O(1)-N(1)-C(3)	
	N(2)-Cu-N(2)#1		117.40(12)		
180.00(6)				C(2)-N(2)-C(3)	
	C(2)-C(1)-H(1A)		105.30(11)		
113.5(14)				C(2)-N(2)-Cu	
	C(2)-C(1)-H(1B)		130.58(9)		
112.7(17)				C(3)-N(2)-Cu	
	H(1A)-C(1)-H(1B)	106(2)	123.60(9)		
	C(2)-C(1)-H(1C)			C(2)-N(3)-C(4)	
107.9(17)			109.61(12)		
	H(1A)-C(1)-H(1C)	107(2)		C(2)-N(3)-H(1N3)	
	H(1B)-C(1)-H(1C)	109(2)	125.6(17)		
	N(2)-C(2)-N(3)			C(4)-N(3)-H(1N3)	
109.59(12)			124.8(17)		
	N(2)-C(2)-C(1)			Cu-O(1W)-H(1W1)	
125.82(13)			118.5(19)		
	N(3)-C(2)-C(1)			Cu-O(1W)-H(2W1)	
124.58(13)			116.9(16)		
	C(4)-C(3)-N(2)			H(1W1)-O(1W)-H(2W1)	115(2)
111.35(12)				O(1N4)-N(4)-O(3N4)	
	C(4)-C(3)-N(1)		120.02(14)		
128.57(13)				O(1N4)-N(4)-O(2N4)	
	N(2)-C(3)-N(1)		121.84(13)		
120.08(12)				O(3N4)-N(4)-O(2N4)	
			118.13(13)		
				H(1W2)-O(2W)-H(2W2)	106(3)

* Measured in the ORTEP-3 program
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela A5.4: Anisotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^4) for the expression: exp $\{-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + ... + 2hka^*b^*U_{12})\}$. E.s.ds are in parentheses.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cu	248.5(13)	144.5(12)	196.1(13)	-8.1(7)	69.9(9)	16.6(9)
C(1)	417(9)	310(8)	261(7)	25(6)	1(6)	56(7)
C(2)	231(6)	200(6)	252(6)	17(5)	71(5)	12(5)
C(3)	243(6)	218(6)	212(6)	-15(5)	65(5)	17(5)
C(4)	315(7)	229(7)	297(7)	-61(5)	86(5)	23(5)

O(1)	427(6)	290(6)	329(6)	91(5)	68(5)	105(5)
O(2)	603(8)	645(9)	221(5)	-64(5)	-1(5)	132(7)
N(1)	306(6)	336(7)	215(6)	17(5)	56(5)	32(5)
N(2)	240(5)	171(5)	208(5)	1(4)	62(4)	16(4)
N(3)	299(6)	170(6)	334(6)	24(5)	85(5)	63(5)
O(1W)	441(6)	254(6)	482(7)	-119(5)	273(5)	-83(5)
N(4)	261(5)	203(5)	282(6)	10(4)	63(4)	2(4)
O(1N4)	504(7)	304(6)	467(7)	144(5)	37(6)	70(5)
O(2N4)	481(7)	429(7)	268(5)	-17(5)	40(5)	-50(5)
O(3N4)	837(10)	234(6)	462(7)	-91(5)	65(7)	5(6)
O(2W)	564(8)	371(7)	412(7)	37(6)	245(6)	127(6)

Tabela A5.5: Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^3). All hydrogen atoms were located in difference maps and were refined freely.

	x	y	z	U(iso)
H(1W1)	7580(40)	6500(30)	4796(18)	59(7)
H(2W1)	7790(30)	5510(20)	4206(17)	49(6)
H(1A)	660(40)	7780(20)	3592(16)	54(6)
H(1B)	1910(40)	6660(30)	3542(19)	73(8)
H(1C)	2720(40)	7920(30)	3400(20)	75(8)
H(1N3)	2460(30)	9280(20)	5134(16)	45(6)
H(4)	4110(30)	9049(19)	6740(14)	38(5)
H(1W2)	8880(50)	5110(20)	2720(20)	68(9)
H(2W2)	9320(40)	4290(30)	3340(20)	69(9)

Tabela A5.6: Torsion angles, in degrees. E.s.ds are in parentheses.

N(2)-C(3)-C(4)-N(3)	-0.03(15)
N(1)-C(3)-C(4)-N(3)	-179.77(13)
C(4)-C(3)-N(1)-O(2)	3.8(2)
N(2)-C(3)-N(1)-O(2)	-175.95(13)
C(4)-C(3)-N(1)-O(1)	-176.51(14)
N(2)-C(3)-N(1)-O(1)	3.78(19)
N(3)-C(2)-N(2)-C(3)	0.57(15)
C(1)-C(2)-N(2)-C(3)	-178.27(14)
N(3)-C(2)-N(2)-Cu	-171.26(9)
C(1)-C(2)-N(2)-Cu	9.9(2)
C(4)-C(3)-N(2)-C(2)	-0.33(15)
N(1)-C(3)-N(2)-C(2)	179.43(12)
C(4)-C(3)-N(2)-Cu	172.22(9)
N(1)-C(3)-N(2)-Cu	-8.02(17)
N(2)-C(2)-N(3)-C(4)	-0.62(16)
C(1)-C(2)-N(3)-C(4)	178.23(14)
C(3)-C(4)-N(3)-C(2)	0.39(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z+1

Tabela A5.7: Hydrogen bonds, in Ångstroms and degrees.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1W)-H(1W1)...O(2N4)	0.76(3)	2.02(3)	2.778(2)	179(3)
O(1W)-H(2W1)...O(2W)	0.84(2)	1.80(3)	2.6409(19)	175(2)
C(1)-H(1B)...O(1)#1	0.90(3)	2.61(3)	3.417(2)	151(2)
C(1)-H(1C)...O(2)#2	0.90(3)	2.64(3)	3.410(3)	144(2)
N(3)-H(1N3)...O(3N4)#3	0.75(2)	2.29(2)	2.924(2)	143(2)
C(4)-H(4)...O(1)#4	0.91(2)	2.52(2)	3.416(2)	166.2(16)
O(2W)-H(1W2)...O(3N4)#2	0.82(3)	2.09(3)	2.866(2)	159(3)
O(2W)-H(2W2)...O(1N4)#5	0.71(3)	2.19(3)	2.872(2)	161(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,-y+1,-z+1 #2 x,-y+3/2,z-1/2 #3 -x+1,-y+2,-z+1
#4 -x+1,y+1/2,-z+3/2 #5 -x+2,-y+1,-z+1

Crystal structure analysis of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2(NO_3)\cdot 2(H_2O)$

Crystal data: $2(C_4H_7Cu_{0.5}N_3O_3)$, $2(NO_3)$, $2(H_2O)$, M = 513.84. Monoclinic, space group $P2_1/c$ (no. 14), a = 6.714(2) Å, b = 10.504(4) Å, c = 14.095(5) Å, β = 103.104(11), V = 968.1(6) $Å^3$. Z = 2, Dc = 1.763 Mg m^{-3}, F(000) = 526, T = 201(2) K, μ(Mo-Kα) = 1.218 mm^{-1}, λ(Mo-Kα) = 0.71073 Å.

Crystals are dark blue parallelepipeds. From a sample under oil, one, *ca* 0.356 x 0.321 x 0.180 mm, was mounted on a Micro-mount/mesh and fixed in the cold nitrogen stream on a Bruker D8 Venture diffractometer, equipped with a Photon 100 CMOS detector, Mo-Kα radiation and graphite monochromator. Intensity data were measured by thin-slice ω- and φ-scans. Total no. of reflections recorded, to θ_{max} = 28.0 °, was 46208 of which 2336 were unique (Rint = 0.042); 2080 were 'observed' with $I > 2\sigma_I$.

Data were processed using the APEX3 (1) program. The structure was determined by the direct methods routines in the SHELXT program (2A) and refined by full-matrix least-squares methods, on F^2's, in SHELXL (2B). The non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. All hydrogen atoms were located in difference maps and were refined isotropically and freely .

At the conclusion of the refinement, wR_2 = 0.068 and R_1 = 0.028 (2B) for all 2336 reflections weighted $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0400P)^2 + 0.3056P]^{-1}$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; for the 'observed' data only, R_1 = 0.024.

In the final difference map, the highest peak (*ca* 0.48 $eÅ^{-3}$) was near O(1N4) atom .

Scattering factors for neutral atoms were taken from reference (3). Computer programs used in this analysis have been noted above, and were run through WinGX (4) at the Universidade Federal do Paraná.

References

(1)Program APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, WI (2015).

(2)G. M. Sheldrick, SHELX – Programs for crystal structure determination (SHELXT) and refinement (SHELXL-2017/1), *Acta Cryst.* (2008) A**64**, 112-122, (2015) C**71**, 3-8 and (2015) A**71**, 3-8.

(3)*International Tables for X-ray Crystallography'*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1992). Vol. C, pp. 500, 219 and 193.

(4)L. J. Farrugia, (2012) *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.

Figura A5.1: View of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2(NO_3)\cdot 2(H_2O)$ complex, indicating the atom numbering scheme The symmetry equivalents H_2O and nitrate moieties were omitted for clarity. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

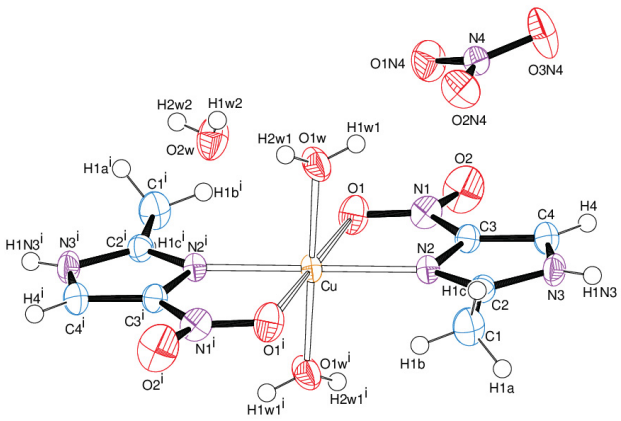
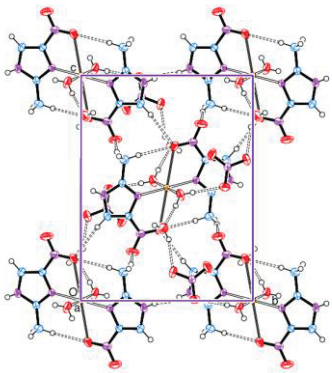
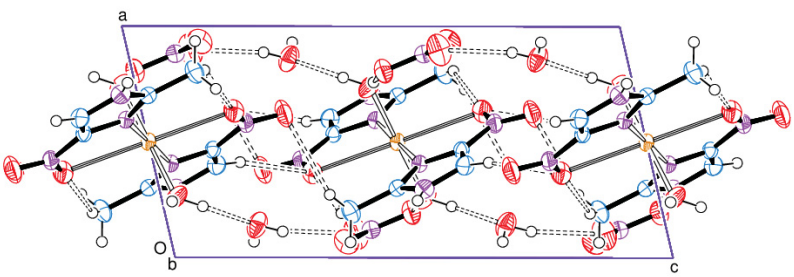


Figura A5.2: Packing of moieties of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2(NO_3)\cdot 2(H_2O)$ viewed along **(a)** *a* axis and **(b)** *b* axis showing some of the hydrogen bonds that connect the moieties. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

(a)



(b)



Notes on the structure:

The asymmetric unit of the $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2]\cdot 2(NO_3)\cdot 2(H_2O)$ structure, in the monoclinic space group $P2_1/c$, contains a half of one cation $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(H_2O)_2]^{2+}$, one nitrate anion and one water. The Cu atom is on the symmetry element inversion center, therefore the crystallographically independent moieties are related by inversion center and by glide plane and two-fold helical axis. The octahedral coordination mode of copper(II) is reached by coordination in axial positions of two oxygen atoms of the nitrate group of the ligand, (O(1W) and $O(1W)^{i}$), by which the tetragonal distortion effect is evidenced; the equatorial plane is occupied by two nitrogen atoms (N(2) and $N(2)^{i}$) of imidazole moiety of the ligand and two oxygens atoms of two coordinated water molecules (O(2W) and $O(2W)^{i}$).

The quality of X-ray diffraction data was sufficiently high to allow location and refinement of all the hydrogen atoms in the structure. The O(2W) atom, of the crystallization water molecule, perform connection with nitrate anion by the hydrogen bonds [O(2W)-H(1W2)$^{\cdots}$$O(3N4)^{ii}$; O(2W)-H(2W2)$^{\cdots}$$O(1N4)^{v}$]. The intermolecular linkages involving the complex molecule are made by hydrogen bonds between the coordinated water molecule with the crystallization water molecule and nitrate anion [O(1W)-H(2W1)$^{\cdots}$O(2W); O(1W)-H(1W1)$^{\cdots}$O(2N4)]. C-H and N-H groups also link complex molecules by the hydrogen bonds: [C(1)-H(1C)$^{\cdots}$$O(2)^{ii}$; C(4)-H(4)$^{\cdots}$$O(1)^{iv}$; N(3)-H(1N3)$^{\cdots}$$O(3N4)^{iii}$]. There is still intramolecular hydrogen bonds involving methyl and nitrate groups of the two 2-methyl-4(5)-nitroimidazole ligands belong to the complex: [C(1)-H(1B)$^{\cdots}$$O(1)^{i}$] leading to the formation of a six-membered ring (good visualization in Figure 2(a)).

ANEXO 6: dados cristalográficos para o composto **F**

Tabela A6.1: Crystal data and structure refinement for $[CuC_8H_{10}N_8O_{10}]$

Identification code	KP3/09a
Elemental formula	C8 H10 Cu N8 O10
Formula weight	441.78
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/n$
Unit cell dimensions	a = 7.3995(9) Å α = 90 ° b = 8.2828(12) Å β = 94.276(5) ° c = 12.5949(18) Å λ = 90 °
Volume	769.77(18) $Å^3$
Z, Calculated density	2, 1.906 Mg/m^3
F(000)	446
Absorption coefficient	1.497 mm^{-1}
Crystal colour, shape	dark blue, parallelepiped
Crystal size	0.129 x 0.105 x 0.074 mm
On the diffractometer:	
Theta range for data collection	3.0 to 27.5 °
Limiting indices	$-9 \leq h \leq 9$, $-10 \leq k \leq 10$, $-16 \leq l \leq 16$
Completeness to theta = 25.2 °	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7456 and 0.7097
Reflections collected / unique	24278 / 1773 [R(int) = 0.044]
No. of 'observed' reflections [I > 2σI]	1499
Structure determined by:	Direct methods, in SHELXS
Refinement:	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1773 / 1 / 144
Goodness-of-fit on F^2	1.061
Final R indices ('observed' data)	R_1 = 0.024, wR_2 = 0.059

Final R indices (all data)	R_1 = 0.034, wR_2 = 0.061
Reflections weighted: $w = [\sigma^2(Fo^2)+(0.0318*P)^2+0.3315*P]^{-1}$ where $P = (Fo^2+2Fc^2)/3$	
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.28 and -0.30 e.Å^{-3}
Location of largest difference peak	on the N2—C2 bond

Tabela A6.2: Atomic coordinates (x 10^5) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^4). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	0	50000	50000	176.7(1)
N(1)	15290(19)	14289(19)	47789(12)	287(3)
N(2)	3552(18)	36899(17)	37240(11)	213(3)
N(3)	3730(20)	26570(20)	21281(14)	353(4)
N(4)	35911(19)	63282(17)	53652(11)	226(3)
O(2)	20920(20)	350(18)	47807(14)	473(4)
O(1)	14351(18)	22544(18)	55860(10)	340(3)
O(1N4)	22332(16)	61903(16)	46686(9)	280(3)
O(2N4)	35508(19)	57040(20)	62410(11)	399(4)
O(3N4)	49092(15)	71110(18)	51019(10)	325(3)
C(1)	-6920(30)	55160(30)	22212(18)	390(5)
C(2)	10(20)	39880(20)	26941(13)	260(4)
C(3)	9590(20)	21330(20)	37819(14)	246(4)
C(4)	9710(30)	14720(30)	27995(17)	354(5)

Tabela A6.3: Molecular dimensions. Bond lengths are in Ångstroms, angles in degrees. E.s.ds are in parentheses.

Cu(1)-N(2)	1.9729(14)	N(3)-H(3N3)	0.84(3)
Cu(1)-N(2)#1	1.9729(14)	N(4)-O(2N4)	1.2205(19)
Cu(1)-O(1N4)#1	1.9949(12)	N(4)-O(3N4)	1.2368(18)
Cu(1)-O(1N4)	1.9949(12)	N(4)-O(1N4)	1.2888(18)
N(1)-O(2)	1.227(2)	C(1)-C(2)	1.475(3)
N(1)-O(1)	1.231(2)	C(1)-H(1A)	0.98(3)
N(1)-C(3)	1.420(2)	C(1)-H(1B)	0.92(4)
N(2)-C(2)	1.327(2)	C(1)-H(1C)	0.92(4)
N(2)-C(3)	1.365(2)	C(3)-C(4)	1.353(3)
N(3)-C(4)	1.348(3)	C(4)-H(4)	0.92(3)
N(3)-C(2)	1.352(2)		

N(2)-Cu(1)-N(2)#1	180.00(7)	O(3N4)-N(4)-O(1N4)	117.02(14)
N(2)-Cu(1)-O(1N4)#1	93.52(5)	N(4)-O(1N4)-Cu(1)	121.15(10)
N(2)#1-Cu(1)-O(1N4)#1	86.48(5)	C(2)-C(1)-H(1A)	113.3(19)
N(2)-Cu(1)-O(1N4)	86.48(5)	C(2)-C(1)-H(1B)	110(2)
N(2)#1-Cu(1)-O(1N4)	93.52(5)	H(1A)-C(1)-H(1B)	103(3)
O(1N4)#1-Cu(1)-O(1N4)	180.0	C(2)-C(1)-H(1C)	111(2)
O(2)-N(1)-O(1)	124.12(17)	H(1A)-C(1)-H(1C)	106(3)
O(2)-N(1)-C(3)		H(1B)-C(1)-H(1C)	113(3)
		N(2)-C(2)-N(3)	109.31(17)
		N(2)-C(2)-C(1)	

117.79(16)	O(1)-N(1)-C(3)	
118.09(15)	C(2)-N(2)-C(3)	
105.54(15)	C(2)-N(2)-Cu(1)	
131.70(13)	C(3)-N(2)-Cu(1)	
122.62(12)	C(4)-N(3)-C(2)	
109.44(16)	C(4)-N(3)-H(3N3)	
125.1(19)	C(2)-N(3)-H(3N3)	125(2)
	O(2N4)-N(4)-O(3N4)	
122.50(14)	O(2N4)-N(4)-O(1N4)	
120.49(14)		
126.28(18)	N(3)-C(2)-C(1)	
124.41(18)	C(4)-C(3)-N(2)	
110.95(17)	C(4)-C(3)-N(1)	
128.37(18)	N(2)-C(3)-N(1)	
120.64(15)	N(3)-C(4)-C(3)	
104.77(18)	N(3)-C(4)-H(4)	
124.7(15)	C(3)-C(4)-H(4)	
130.5(15)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x,-y+1,-z+1

Tabela A6.4: Anisotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^4) for the expression: exp $\{-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + ... + 2hka^*b^*U_{12})\}$. E.s.ds are in parentheses.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cu(1)	209.2(14)	197(2)	125.3(14)	-24.7(11)	21.3(9)	-22.5(11)
N(1)	234(7)	290(8)	334(9)	-8(7)	-11(6)	-17(6)
N(2)	228(7)	242(7)	172(7)	-29(6)	24(5)	-25(5)
N(3)	362(8)	505(11)	191(8)	-130(8)	8(6)	43(8)
N(4)	247(7)	232(7)	202(7)	-19(6)	39(5)	8(6)
O(2)	539(9)	291(8)	572(10)	8(7)	-63(8)	126(7)
O(1)	367(7)	402(8)	245(7)	-7(6)	-10(5)	16(6)
O(1N4)	261(6)	390(7)	185(6)	-9(5)	1(5)	-106(5)
O(2N4)	377(8)	564(9)	257(7)	165(7)	24(6)	19(7)
O(3N4)	241(6)	467(8)	272(7)	-3(6)	44(5)	-118(6)
C(1)	491(13)	447(12)	234(10)	81(9)	46(9)	23(10)
C(2)	252(8)	360(10)	171(8)	-35(7)	40(6)	-25(7)
C(3)	209(8)	267(9)	258(9)	-52(7)	-6(6)	2(7)
C(4)	339(10)	367(11)	349(11)	-167(9)	-17(8)	63(9))

Tabela A6.5: Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3). All hydrogen atoms were located in difference maps and were refined freely (except that distance restraint, DANG, was applied to H1A and H1B atoms bonded to C1 atom).

	x	y	z	U(iso)
H(1A)	-380(40)	6460(40)	2660(30)	88(11)
H(1B)	-130(40)	5720(40)	1600(30)	86(10)
H(1C)	-1930(50)	5500(40)	2120(30)	86(11)
H(3N3)	280(40)	2590(30)	1460(20)	61(8)
H(4)	1310(30)	460(30)	2593(19)	44(7)

Tabela A6.6: Torsion angles, in degrees. E.s.ds are in parentheses.

O(2N4)-N(4)-O(1N4)-Cu(1)	1.3(2)	Cu(1)-N(2)-C(3)-C(4)	175.93(13)
O(3N4)-N(4)-O(1N4)-Cu(1)	-178.68(11)	C(2)-N(2)-C(3)-N(1)	177.70(15)
C(3)-N(2)-C(2)-N(3)	0.01(19)	Cu(1)-N(2)-C(3)-N(1)	-6.1(2)
Cu(1)-N(2)-C(2)-N(3)	-175.70(12)	O(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-1.0(3)
C(3)-N(2)-C(2)-C(1)	179.88(18)	O(2)-N(1)-C(3)-C(4)	178.70(18)
Cu(1)-N(2)-C(2)-C(1)	4.2(3)	O(1)-N(1)-C(3)-N(2)	-178.59(16)
C(4)-N(3)-C(2)-N(2)	0.3(2)	O(2)-N(1)-C(3)-N(2)	1.1(2)
C(4)-N(3)-C(2)-C(1)	-179.62(19)	C(2)-N(3)-C(4)-C(3)	-0.4(2)
C(2)-N(2)-C(3)-C(4)	-0.27(19)	N(2)-C(3)-C(4)-N(3)	0.4(2)
		N(1)-C(3)-C(4)-N(3)	-177.36(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x,-y+1,-z+1

Tabela A6.7: Hydrogen bonds, in Ångstroms and degrees.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(3N3)...O(3N4)#2	0.84(3)	2.00(3)	2.837(2)	173(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x,-y+1,-z+1 #2 -x+1/2,y-1/2,-z+1/2

Crystal structure analysis of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(NO_3)_2]$

Crystal data: $2(C_4H_5CuN_4O_5)$, M = 441.78. Monoclinic, space group $P2_1/n$ (no. 14), a = 7.3995(9) Å, b = 8.2828(12) Å, c = 12.5949(18) Å, β = 94.276(5), V = 769.77(18) $Å^3$. Z = 2, Dc = 1.906 Mg m^{-3}, F(000) = 446, T = 296(2) K, μ(Mo-Kα) = 1.497 mm^{-1}, λ(Mo-Kα) = 0.71073 Å.

Crystals are dark blue parallelepipeds. From a sample under oil, one, *ca* 0.129 x 0.105 x 0.074 mm, was mounted on a Micro-mount/mesh and fixed on a Bruker D8 Venture diffractometer, equipped with a Photon 100 CMOS detector, Mo-Kα radiation and graphite monochromator. Intensity data were measured by thin-slice ω- and φ-scans. Total no. of reflections recorded, to θ_{max} = 27.5 °, was 24278 of which 1773 were unique (Rint = 0.044); 1449 were 'observed' with $I > 2\sigma_I$.

Data were processed using the APEX3 (1) program. The structure was determined by the direct methods routines in the SHELXS program (2A) and refined by full-matrix least-squares methods, on F^2's, in SHELXL (2B). The non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. All hydrogen atoms were located in difference maps and were refined isotropically and freely (except that distance restraint was applied to H1A and H1B atom bonded to C1 atom).

At the conclusion of the refinement, wR_2 = 0.061 and R_1 = 0.034 (2B) for all 1773 reflections weighted $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0318P)^2 + 0.3315P]^{-1}$ with $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; for the 'observed' data only, R_1 = 0.024.

In the final difference map, the highest peak (*ca* 0.28 $eÅ^{-3}$) was on the N2□C3 bond.

Scattering factors for neutral atoms were taken from reference (3). Computer programs used in this analysis have been noted above, and were run through WinGX (4) at the Universidade Federal do Paraná.

References

(1) Program APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, WI (2015).

(2) G. M. Sheldrick, SHELX – Programs for crystal structure determination (SHELXS) and refinement (SHELXL-2017/1), *Acta Cryst.* (2008) A**64**, 112-122, (2015) C**71**, 3-8.

(3) *'International Tables for X-ray Crystallography'*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1992). Vol. C, pp. 500, 219 and 193.

(4) L. J. Farrugia, (2012) *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.

Figura A6.1: View of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(NO_3)_2]$ complex, indicating the atom numbering scheme. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level. (Symmetry code: (i) -x,-y+1,-z+1).

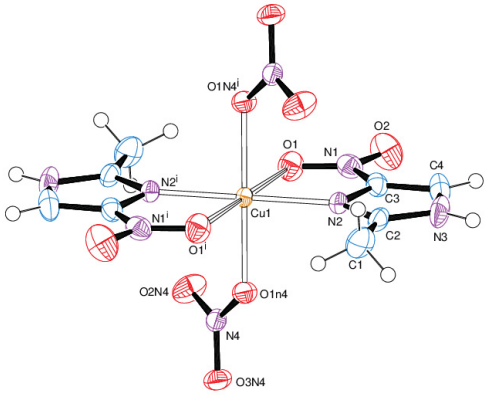
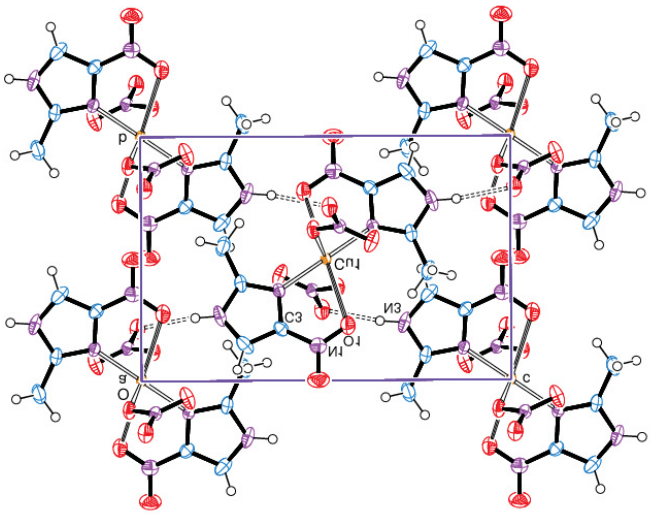
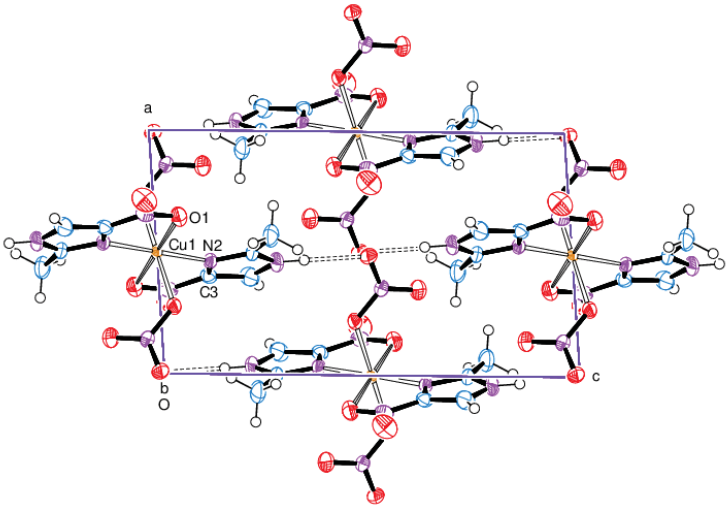


Figura A6.2: Packing of moieties of $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(NO_3)_2]$ viewed along **(a)** *a* axis and **(b)** *b* axis showing some of the hydrogen bonds that connect the moieties. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

(a)



(b)



Notes on the structure

The asymmetric unit of the neutral $[Cu(C_4H_5N_3O_2)_2(NO_3)_2]$ complex, which crystalizes in the monoclinic space group $P2_1/n$, contains a half of the whole structure ($[Cu(C_4H_5N_3O_2)(NO_3)]$). The copper(II) center is on the symmetry element inversion center, therefore the crystallographically independent moieties are related by inversion center and by glide plane and two-fold helical axis. The octahedral coordination mode of copper(II) is reached by coordination of two oxygen atoms of the nitrate anions (O1N4 and O1N4^{i}); the plane containing two ligands 2-methyl-4-nitro-1H-imidazole is occupied by two nitrogen atoms of imidazole moiety (N(2) and N(2)^{i}) and two oxygens atoms of nitro moiety of the ligand (O1 and O1^{i}), by which the tetragonal distortion effect is evidenced.

The quality of X-ray diffraction data was sufficiently high to allow location and refinement of all the hydrogen atoms in the structure. Only one significative intermolecular hydrogen bond occurs, and it is between the imidazole moiety and a coordinated nitrate group: [N(3)-H(3N3)$^{\cdots}$O(3N4)^{ii}].

ANEXO 7: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de otimização de geometria através da dft

```
%chk=diperoxido.chk
%nprocshared=16
%mem=32GB
#p b3lyp/lanl2dz opt scrf(solvent=water) empiricaldispersion=gd3bj nosymm pop=full iop(6/7=3)
gfprint gfinput output=wfx

opt mononuclear

0 1
V       -0.087264000      0.818440000      1.272371000
C        0.290352000     -1.801299000     -0.415936000
C        0.965791000     -2.762816000     -1.182937000
C        2.348523000     -2.623107000     -1.385954000
C        3.013258000     -1.534927000     -0.799391000
C        2.279431000     -0.615401000     -0.031363000
C        2.881165000      0.535709000      0.656587000
C        4.256080000      0.827791000      0.629664000
C        4.741265000      1.927588000      1.352039000
C        3.835911000      2.708450000      2.091033000
C        2.476117000      2.370018000      2.070248000
N        0.932644000     -0.749740000      0.142617000
N        2.008452000      1.311609000      1.364653000
O       -0.148123819      1.450553393      2.988347161
H       -0.774989000     -1.842243000     -0.246569000
H        0.411800000     -3.590250000     -1.611313000
H        2.898964000     -3.343211000     -1.982200000
H        4.079767000     -1.412132000     -0.938078000
H        4.938559000      0.209022000      0.061529000
H        5.799750000      2.165032000      1.341453000
H        4.165842000      3.562427000      2.671021000
H        1.744889000      2.948310000      2.617143000
O       -1.541460200      0.269464192      0.855359423
O        0.306419226      0.048215359      2.963572240
O       -0.778200410      2.776101560      1.357628084
O       -0.311446717      2.445082440     -0.026183653
H       -0.058789515     -0.730928279      2.769124543

diperoxido.wfx
```

ANEXO 8: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de espectros vibracionais através da dft

```
%chk=diperoxido_FREQ.chk
%nprocshared=16
%mem=32GB
#p b3lyp/lanl2dz freq(raman) scrf(solvent=water) empiricaldispersion=gd3bj nosymm pop=full
iop(6/7=3) gfprint gfinput output=wfx

opt mononuclear

0 1
V       -0.087264000      0.818440000      1.272371000
C        0.290352000     -1.801299000     -0.415936000
C        0.965791000     -2.762816000     -1.182937000
C        2.348523000     -2.623107000     -1.385954000
C        3.013258000     -1.534927000     -0.799391000
C        2.279431000     -0.615401000     -0.031363000
C        2.881165000      0.535709000      0.656587000
C        4.256080000      0.827791000      0.629664000
C        4.741265000      1.927588000      1.352039000
C        3.835911000      2.708450000      2.091033000
C        2.476117000      2.370018000      2.070248000
N        0.932644000     -0.749740000      0.142617000
N        2.008452000      1.311609000      1.364653000
O       -0.148123819      1.450553393      2.988347161
H       -0.774989000     -1.842243000     -0.246569000
H        0.411800000     -3.590250000     -1.611313000
H        2.898964000     -3.343211000     -1.982200000
H        4.079767000     -1.412132000     -0.938078000
H        4.938559000      0.209022000      0.061529000
H        5.799750000      2.165032000      1.341453000
H        4.165842000      3.562427000      2.671021000
H        1.744889000      2.948310000      2.617143000
O       -1.541460200      0.269464192      0.855359423
O        0.306419226      0.048215359      2.963572240
O       -0.778200410      2.776101560      1.357628084
O       -0.311446717      2.445082440     -0.026183653
H       -0.058789515     -0.730928279      2.769124543

diperoxido_FREQ.wfx
```

ANEXO 9: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de otimização de estrutura de estados de transição através da dft

```
#p b3lyp/lanl2dz freq opt(ts, noeigentest, calcall) scrf(cpcm, solvent=water)
empiricaldispersion=gd3bj nosymm pop=full iop(6/7=3) gfprint gfinput output=wfx

ts diperoxido iodination

-1 1
V       -0.055882000      0.805798000      1.419178000
C        0.224713000     -1.634711000     -0.391888000
C        0.840739000     -2.576923000     -1.227843000
C        2.225970000     -2.480954000     -1.450589000
C        2.949929000     -1.449534000     -0.830831000
C        2.276115000     -0.534583000     -0.004382000
C        2.934627000      0.584501000      0.699470000
C        4.301539000      0.899821000      0.608732000
C        4.787623000      2.000538000      1.336225000
C        3.903935000      2.749885000      2.135592000
C        2.550473000      2.373751000      2.184953000
N        0.927433000     -0.640391000      0.202598000
N        2.096014000      1.319449000      1.474819000
O        0.015652000      1.252227000      3.303877000
H       -0.836565000     -1.655954000     -0.179313000
H        0.246041000     -3.358254000     -1.686461000
H        2.733428000     -3.193719000     -2.092029000
H        4.017697000     -1.362904000     -0.988557000
H        4.972381000      0.314528000     -0.008112000
H        5.838241000      2.266276000      1.279848000
H        4.250877000      3.602396000      2.708730000
H        1.812179000      2.891845000      2.787410000
O       -1.441375000     -0.037981000      1.353215000
O        0.623321000     -0.304511000      3.024181000
O       -0.462908000      2.582541000      1.024328000
O       -0.052761000      1.786150000     -0.195964000
H       -0.113526000     -0.872251000      3.355032000
Br      -0.740166000      3.664899000      4.034007000
```

ANEXO 10: Exemplo de arquivo de entrada empregado para os cálculos de integração de coordenada intrínseca de reação através da dft

```
#p b3lyp/lanl2dz irc(lqa, calcall, maxpoints=200, stepsize=10, recorrect=never) scrf(cpcm,
solvent=water) empiricaldispersion=gd3bj nosymm pop=full iop(6/7=3) gfprint gfinput

irc diperoxido

-1 1
V       -0.055882000      0.805798000      1.419178000
C        0.224713000     -1.634711000     -0.391888000
C        0.840739000     -2.576923000     -1.227843000
C        2.225970000     -2.480954000     -1.450589000
C        2.949929000     -1.449534000     -0.830831000
C        2.276115000     -0.534583000     -0.004382000
C        2.934627000      0.584501000      0.699470000
C        4.301539000      0.899821000      0.608732000
C        4.787623000      2.000538000      1.336225000
C        3.903935000      2.749885000      2.135592000
C        2.550473000      2.373751000      2.184953000
N        0.927433000     -0.640391000      0.202598000
N        2.096014000      1.319449000      1.474819000
O        0.015652000      1.252227000      3.303877000
H       -0.836565000     -1.655954000     -0.179313000
H        0.246041000     -3.358254000     -1.686461000
H        2.733428000     -3.193719000     -2.092029000
H        4.017697000     -1.362904000     -0.988557000
H        4.972381000      0.314528000     -0.008112000
H        5.838241000      2.266276000      1.279848000
H        4.250877000      3.602396000      2.708730000
H        1.812179000      2.891845000      2.787410000
O       -1.441375000     -0.037981000      1.353215000
O        0.623321000     -0.304511000      3.024181000
O       -0.462908000      2.582541000      1.024328000
O       -0.052761000      1.786150000     -0.195964000
H       -0.113526000     -0.872251000      3.355032000
Br      -0.740166000      3.664899000      4.034007000
```