Universidade de São Paulo
Instituto de Física

Estudo da Ciprofloxacina através de cálculos ab initio

Arthur Prado Camargo

Orientadora: Profa. Dra. Helena Maria Petrilli

Dissertação de mestrado apresentada ao
Instituto de Física para obtenção do título
de Mestre em Ciências.

Banca Examinadora:
Profa.Dra. Helena Maria Petrilli
Prof. Dr. Marcos Augusto Bizeto
Prof. Dr. Ricardo Paupitz Barbosa dos Santos

São Paulo
2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Camargo, Arthur Prado

Estudo da ciprofloxacina através de cálculos ab initio. São Paulo, 2017.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo.
Instituto de Física. Depto. de Física dos Materiais e Mecânica.

Orientador: Profa. Dra. Helena Maria Petrilli
Área de Concentração: Física da Matéria Condensada

Unitermos: 1. Ciprofloxacina; 2. DFT; 3. Ressonância magnética nuclear; 4. Uv-Vis; 5. Vibracional.

USP/IF/SBI-046/2017

University of São Paulo
Institute of Physics

Ab-Initio studies of ciprofloxacin

Arthur Prado Camargo

Advisor: Profa. Dra. Helena Maria Petrilli

Dissertation submitted to the Institute of
Physics in fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Science

Examining Board:
Profa.Dra. Helena Maria Petrilli
Prof. Dr. Marcos Augusto Bizeto
Prof. Dr. Ricardo Paupitz Barbosa dos Santos

São Paulo
2017

Se você não se virar pro espelho
Sempre vai ter esse vulto por trás
Um vulto estranho que te dá medo
Não corra não, é só você
O mundo dá voltas, o mundo dá voltas
E a vida se entorta pra gente enxergar
O mundo dá voltas, o mundo dá voltas
E a gente volta pra se reencontrar

Cólera - Águia filhote

Agradecimentos

Inicialmente gostaria de agradecer a meus pais, foram meu Porto Seguro e em todos meus momentos de desespero estiveram ao meu lado.

A minha esposa que vivenciou comigo tudo e foi forte junto comigo.

A meus amigos Júlio, André, Gubolin, Anderson, Xavier, Eduardo, Arles, Leonardo, samuel e muitos outros, que me fizeram manter a calma e seguir em frente.

A meus amigos do grupo de pesquisa Eduardo, Ivan, Phil, Rafael, Filipe que foram irmãos mais velhos sempre me ajudando e instruindo quando possível.

Ao Marcos Brown por ser um bom amigo e ter me acolhido no grupo de pesquisa.

A Profa. Helena por ter me mantido sobre grande pressão me dando um novo significado para as palavras resiliência, disciplina e força de vontade, me preparando para os grandes desafios da carreira acadêmica e da vida.

A meus amigos Ivan, Eduardo, Phil, Leandro, Tarcius, Lucas, Vanessa, Flavio entre tantos outros que revisaram meus textos, assistiram minhas prévias, e/ou facilitaram a aquisição de conhecimentos fundamentais.

As Vanessas e a Profa. Vera por terem revisado toda a parte Química agindo de forma colaborativa durante todo trabalho. As agências de fomento CAPES e CNPq, e ao LCCA.

Abstract

Ciprofloxacin is an important antibiotic, but with undesirable side effects. The use of layered materials as drug storage capsules and drug carriers can enable the development of target-specific drugs with high specificity for biomolecules or cells, which allow the release of drugs in chosen locations, thus reducing side effects. The combination of theoretical and experimental studies can provide a better understanding of the structure of lamellar aggregates with Ciprofloxacin antibiotic. In this context, to assist in the complete characterization of Ciprofloxacin, we perform theoretical calculations in the framework of the Density Functional Theory (DFT). We study different ionic states, obtaining the vibrational (IR, Raman), C-NMR and optical (UV/Vis) spectra. These theoretical results are compared with experimental results in order to unravel the molecular state upon encapsulation.

Our results have shown that the Uv-Vis and NMR chemical shifts are not able to clearly differentiate the ionic states studied here. On the other hand, our calculation for the vibrational spectra reveals characteristic fingerprints of the Ciprofloxacin ionic states. This may permit, the identification of the ionic state of Ciprofloxacin in a certain sample, as layered materials, when used as drug carriers.

Key-Words: Ciprofloxacin, Cipro, DFT, NMR, Uv-Vis, Vibrational, IR, Raman.

Resumo

A Ciprofloxacina é um antibiótico muito relevante, porém com efeitos colaterais indesejáveis, como convulsões, rompimento de tendão entre outros. Com o intuito de reduzir estes efeitos colaterais e para a liberação do fármaco em locais específicos, o uso de materiais lamelares, como cápsulas de armazenamento e transportador com alvo específico para biomoléculas ou células, tem sido sugerido pela literatura.

A combinação de estudos teóricos e experimentais pode fornecer uma melhor compreensão da estrutura de agregados lamelares com o antibiótico Ciprofloxacina. Neste trabalho estudamos os diferentes estados iônicos da Ciprofloxacina (Cipro), obtendo os espectros de vibração (Infravermelho, Raman), Ressonância magnética nuclear de carbono e ótico (Ultravioleta-Visual). Estes resultados teóricos são comparados a resultados experimentais para investigar e caracterizar o estado molecular após intercalação.

Utilizamos cálculos de estrutura eletrônica desenvolvidos no âmbito Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Nossos resultados de análise dos espectros teóricos de Uv-Vis e de deslocamento químico obtido por RMN de Carbono revelaram que os espectros dos quatro estados iônicos da Cipro aqui estudados são muito semelhantes, o que não permite a diferenciação destes estados através destas técnicas. Por outro lado, nossos resultados de análise vibracional demonstraram frequências características de cada um dos estados iônicos. Este fato é importante, uma vez que permite identificar, através do espectro vibracional, cada um dos compostos presentes em uma dada amostra como, por exemplo, um agregado lamelar, utilizado para fins de liberação controlada de fármacos.

Palavras-Chave: Ciprofloxacina, Cipro, DFT, RMN, Uv-Vis, Vibracional, IR, Raman.

Conteúdo

Abstract.....	5
Resumo	7
Capítulo 1. Introdução	10
1.1- Argilas.....	11
1.1.1-Argilas Catiônicas	12
1.1.2- Hidróxidos Duplos Lamelares	13
1.2-Ciprofloxacina	15
Capítulo 2. Metodologia.....	19
2.1 Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	20
2.2 Funcionais de troca e correlação	22
2.3 Funções Base.....	23
2.4 Frequência Vibracional	25
2.5 Frequências vibracionais	27
2.6 Intensidade do espectro IR.....	29
2.6 Intensidade do espectro Raman	30
2.7 RMN	32
Capítulo 3 Resultados e discussão	35
3.1 Modelos.....	35
3.2 Resultados e aplicações dos modelos.....	38
3.2.1 Otimização estrutural	38
3.2.2 Estudos do espectro vibracional	41
3.2.2 C-RMN	54
3.2.3 Uv-Vis	59
Capítulo 4. Sumário e conclusões	68
Apendice 1- Cálculos em Isômeros estruturais.....	74
A.1 Otimização estrutural de isômeros estruturais distintos	74

A.2 Espectro vibracional R e Raman	78
A.3 C-RMN	92
A.4 UV-Vis.....	96
A.5 Uv-Vis Complementos.....	104

Capítulo 1. Introdução

Atualmente, o interesse por nano materiais híbridos e seu desenvolvimento tecnológico é crescente. São formados por duas constituintes no nível nanométrico (ou molecular). Um dos grandes atrativos do estudo destes materiais está na infinidade de aplicações tecnológicas existentes em diversas áreas como física, química, biologia, agricultura e medicina [1]. Uma aplicação de grande relevância é a utilização de nano partículas como cápsula de armazenamento ou carregadores de fármacos, técnica que pode possibilitar o desenvolvimento de medicamentos alvo-específicos com grande afinidade por biomoléculas ou células, o que permite a liberação de medicamentos em locais escolhidos, diminuindo assim os efeitos colaterais [2]

O uso de fármacos com função antibiótica nas criações de animais e plantas é abusivo nos dias atuais, ocasionando a poluição do meio ambiente. A água contaminada com estes fármacos, mesmo após tratamento, apresenta resíduos, podendo, o seu consumo crônico, causar danos à saúde humana e propiciar o surgimento de bactérias mais resistentes e imunes aos fármacos [3].

No entanto, o surgimento de bactérias resistentes pode ser postergado ao se diminuir a dosagem necessária de antibiótico durante os tratamentos [4]. Desta forma, métodos que possibilitem uma menor dosagem total de antibióticos no tratamento de doenças causadas por bactérias estão sendo estudados.

Um estudo muito importante nesta área é o de compostos de fármacos intercalados em lamelas inorgânicas. O que possibilita a diminuição da poluição causada pelo uso de antibióticos na criação de animais para corte, como também, reduzir efeitos colaterais do seu uso medicinal. [5]

1.1- Argilas

Desde a pré-história humana, as argilas são amplamente utilizadas por conta de sua versatilidade e baixo custo. Argilas são compostos lamelares capazes de intercalar espécies positivas na região interlamelar para compensar a carga aniônica presente nas lamelas sendo conhecidas também como argilas catiônicas (trocadoras de cátions). [6].

Os fármacos intercalados nos compostos lamelares possuem extensa aplicação na área biomédica[6]. Diversos compostos lamelares apresentam alta biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, alta capacidade de armazenamento de espécies carregadas e a possibilidade de funcionalização de suas superfícies [7].

Uma característica importante proveniente da intercalação de espécies com atividade farmacológica na região interlamelar, é o aumento da sua biodisponibilidade. Além disso, o carregador lamelar pode aumentar o seu tempo de prateleira (validade), mantendo as especificações físicas, químicas, terapêuticas e toxicológicas do princípio ativo durante o seu período de armazenamento. Os sistemas de lamelas/fármacos podem ser direcionados a alvos específicos, como tecidos, e promover uma liberação diferenciada do fármaco diminuindo a dosagem total necessária para o tratamento de doenças e, conseqüentemente, reduzindo a incidência de efeitos colaterais [2].

1.1.1-Argilas Catiônicas

As argilas catiônicas são compostos lamelares formados por camadas tetraédricas de SiO_4 (silício, Si e oxigênio, O) e octaédricas de $\text{M}(\text{O},\text{OH})_6$ (onde $\text{M} = \text{Al}^{3+}$ ou Mg^{2+}), Figura 1. Existe a possibilidade de termos a proporção 1:1, sendo uma camada tetraédrica combinada com uma camada; ou de termos a proporção 2:1, sendo uma camada octaédrica entre duas camadas tetraédricas, Figura 2.

Figura 1: Blocos básicos da construção das argilas: a) unidades tetraédricas de silicatos b) unidades octaédricas de hidroxila com metal em seu interior [8].

As argilas podem ser classificadas pela natureza do átomo central dos octaedros. Nas estruturas dioctaédricas, o elemento M é um cátion trivalente (carga +3), ocupando apenas 2/3 dos octaedros. Já nas estruturas trioctaédricas o átomo central é um cátion divalente (carga 2+) e assim todos os sítios octaédricos estão ocupados.

Figura 2: Representação da lamelas e suas folhas constituintes para as argilas catiônicas [6].

1.1.2- Hidróxidos Duplos Lamelares

Os Hidróxidos Duplos Lamelares (HDLs) são materiais lamelares que apresentam em comum com as argilas a estrutura lamelar e a capacidade de troca de íons. Porém, nas argilas ocorre a troca de cátions enquanto nos HDLs a troca de ânions.

Os HDLs vêm apresentando grande interesse na área medicinal como carregador de espécies com atividade farmacológica uma vez que eles são biocompatíveis. [9] Além disso, a intercalação de um fármaco na região interlamelar possibilita a liberação modificada da espécie, o que pode diminuir a concentração da substância ativa necessária para tratamentos de doenças, reduzindo a toxicidade e os efeitos colaterais [10,11]. A fórmula geral dos HDLs é:

onde M^{II} é um cátion bivalente, M^{III} um cátion trivalente e A^{n-} é um ânion de carga n.

As lamelas dos HDLs são formadas pelo compartilhamento das arestas dos sítios octaédricos com íons hidroxila em seus vértices e cátions metálicos no centro. A Figura 3 mostra uma representação da estrutura do HDL.

Figura 3: Representação da estrutura dos HDLs [2].

Os mecanismos de liberação dos fármacos associados aos HDLs são de troca iônica topotática (deslocamento do fármaco sem grande alteração da estrutura cristalina da lamela) e dissolução da estrutura inorgânica. Estes mecanismos possibilitam maior controle da administração dos fármacos [2].

1.2-Ciprofloxacina

A Ciprofloxacina (Cipro), o objeto deste estudo, é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas que possui amplo espectro de atividade, podendo tratar diversas infecções bacterianas. A Cipro é aprovada pela (USFDA) para uso comercial desde 1987 e está na lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Como outras quinolonas, a Cipro tem seu mecanismo bactericida baseado na inibição da uma enzima que evita o super enovelamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) durante o processo de replicação do DNA em bactérias, esta enzima é chamada de DNA gyrase (Topoisomerase II). Outro mecanismo de ação é a inibição da enzima Topoisomerase IV, responsável pela separação dos dois DNAs circulares obtidos ao final da replicação celular bacteriana. Ambos os mecanismos bactericidas resultam em fragmentação do DNA da bactéria, o que prejudica o seu funcionamento [12].

Representamos a Cipro através de quatro estados: positivo, negativo, neutro e zwitteriônico, definidos na Figura 4. Sendo usualmente chamados de catiônico, aniônico, neutra e zwitterionico. Na Figura 6, pode-se observar a variação das espécies de Cipro em relação ao pH do meio: quando o pH é inferior a 4, temos maior concentração de Cipro catiônica e, quando o pH é superior a 8, temos maior concentração de Cipro aniônica. Para citarmos as regiões da Cipro, utilizamos as divisões apresentadas na Figura 5 [5].

Figura 4: Ciprofloxacina em seus quatro estados. Sendo A) Cipro neutra, B) Cipro Catiônica, C) Cipro zwitteriônico e D) Cipro aniônica.

Figura 5: Identificação dos grupos estruturais contidos na molécula de Ciprofloxacina.

Figura 6: Distribuição da Ciprofloxacina em suas três espécies em função do pH [5]

Na literatura, encontramos trabalhos onde temos o estudo, através de cálculos utilizando diferentes funcionais e bases, para o espectro Infravermelho (IR) da Cipro no estado neutro [13], cálculo do espectro Ultravioleta e Visível (Uv-Vis) e dos orbitais atômicos [14] e uma análise das protonações possíveis para a Cipro [15].

Para os espectros vibracionais IR e Raman foram encontrados resultados relativos a cipro cationica [16] e zwitteriônica [17,18]. Também, para o espectro experimental do IR, foram encontrados resultados em função da variação do pH, partindo de uma solução básica a uma solução ácida [19]. Para o deslocamento químico do carbono obtido por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), os resultados experimentais eram somente para a cipro zwitteriônica [20,21].

Encontramos resultados experimentais de estrutura cristalina, obtida por difratometria de raios X, para o caso da cipro catiônica [22-25], da zwitteriônica [26,27], da aniônica [27] e da neutra [28]. Para o espectro experimental do Uv-Vis, encontramos resultados em função da variação do pH, partindo de uma solução básica a uma solução ácida [19], de soluções neutras até extremamente ácidas [29], e do Uv-Vis da cipro zwitteriônica [17,18].

Enfim, encontramos os espectros IR e Uv-Vis para a cipro catiônica, anionica e zwitterionica. E para o espectro C-RMN encontramos resultados experimentais somente para a cipro zwitteriônica.

O objetivo do presente trabalho é caracterizar de forma profunda as propriedades das diferentes formas da cipro. Isto visa permitir uma melhor compreensão estrutural do antibiótico Ciprofloxacina ao ser intercalado em agregados lamelares. Para este estudo, realizamos cálculos de primeiros princípios (ab initio) dentro da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para os espectros vibracionais, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Ultravioleta Visível (Uv-Vis). Os cálculos são comparados às medidas de espectros vibracionais, RMN e Uv-Vis, obtidas pelo grupo da Professora Vera Constantino do grupo de sólidos lamelares do IQ-USP, e a resultados disponíveis na literatura.

Capítulo 2. Metodologia

Para a descrição quântica dos sistemas atômicos de muitos corpos, podemos escrever a energia total do sistema como a composição dos principais elementos: os núcleos e os elétrons. Assim, se Ψ é a função de onda total do sistema, $\hat{T}_N$ é o operador energia cinética dos núcleos, $\hat{T}_e$ é o operador energia cinética dos elétrons, $\hat{V}_{NN}$ é o operador energia potencial núcleo-núcleo, $\hat{V}_{Ne}$ é o operador de energia potencial de núcleo-elétron e $\hat{V}_{ee}$ é o operador energia potencial elétron-elétron, temos:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (1)$$

Nas aplicações da expressão (1) para Ψ , é conveniente utilizar a aproximação de Born-Oppenheimer [30,31], na qual, de forma sintética consideramos que os núcleos se movimentam muito lentamente em comparação aos elétrons. Tal aproximação possibilita a separação entre a função de onda dos elétrons e a função de onda dos núcleos. Dessa forma, para uma dada configuração espacial o termo potencial de interação entre os núcleos é constante e chegamos às seguintes expressões para a função de onda e para a energia total, onde R são as coordenadas dos núcleos e r as coordenadas dos elétrons:

$$\Psi(R, r) = \chi(R) \phi(r; R) \quad (2)$$

$$E = E_N + E_e \quad (3)$$

2.1 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Uma das formas de resolver quanticamente os sistemas atômicos de muitos corpos é construir um funcional baseado na densidade eletrônica, como no esquema de Kohn-Sham [32]. Para Teoria do Funcional da Densidade(DFT) tal esquema foi construído baseado nos teoremas de Hohenberg e Kohn [33]. Pode-se representar, então, a energia do sistema a partir de um funcional da densidade eletrônica $E[\rho]$ ressaltando que o termo de interação elétron-elétron foi reescrito como outros dois termos: o termo de Coulomb e o termo de troca e correlação,

$$E[\rho] = E_{\text{kin}}[\rho] + E_{\text{ext}}[\rho] + E_{\text{H}}[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (4)$$

Aqui $E_{\text{ext}}[\rho]$ a energia potencial de interação entre os elétrons, chamado de termo de Coulomb, e $E_{\text{xc}}[\rho]$ o termo de troca e correlação eletrônica.

A densidade eletrônica é dada pela soma do modulo ao quadrado das funções ψ_i nas bases utilizadas para a descrição do sistema.

A resolução deste problema se dá pelas equações de Kohn-Sham descritas abaixo:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi_i + V_{\text{ext}} \psi_i + V_{\text{H}} \psi_i + V_{\text{xc}} \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (5)$$

$$V_{\text{H}} = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (6)$$

$$V_{\text{xc}} = V_{\text{x}} + V_{\text{c}} \quad (7)$$

$$V_{\text{x}} = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \quad (8)$$

Onde V_{ext} o potencial externo ao sistema eletrônico, ou seja, no nosso caso o campo dos núcleos.

Obtemos assim, um funcional universal, presente em todos os sistemas descritos pelas equações de Kohm-Sham, nota-se que o termo de energia cinética $\frac{1}{2} \int |\nabla \psi|^2 d\mathbf{r}$ aproximado ao termo de energia cinética dos elétrons não interagentes $\sum_i \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle$ o valor esperado para a menor energia possível do operador de energia cinética eletrônica, este valor é inferior a energia cinética da hamiltoniana total, que deve considerar a interação elétron-elétron, porém em nosso caso este valor será considerado na energia de correlação através de um termo aditivo cinético.

Dessa forma, conseguimos mapear os elétrons interagentes em um sistema semelhante de elétrons não interagentes, através do funcional da densidade.

$$E[\rho] = \sum_i \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) V(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho] \quad (9)$$

Onde $\sum_i \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle$ o termo de energia cinética dos elétrons não interagentes.

Substituindo o funcional universal (9) no termo do funcional de energia (4) descrito pela densidade eletrônica, obtemos o funcional de energia de KS (10):

$$E[\rho] = \sum_i \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) V(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho] \quad (10)$$

O sistema é solucionado aplicando o método variacional em (10), os coeficientes das bases são variados até se encontrar uma energia mínima, a qual, representa a molécula em seu estado fundamental para certa posição atômica. As posições atômicas de menor energia são encontradas realizando a otimização molecular. Que consiste em, por meio de um ciclo auto consistente, variar as posições dos átomos em direção ao mínimo energético utilizando o Teorema de Hellmann-Feynman [34,35].

2.2 Funcionais de troca e correlação

Alguns funcionais de troca e correlação possíveis para a resolução do sistema estão descritos abaixo, sendo, inicialmente, proposto o funcional da Aproximação Local da Densidade (LDA), que foi escrito considerando o modelo de gás de elétrons homogêneo não interagentes [36].

$$E_{xc}^{LDA} = \int d^3r \left[\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right] \quad (11)$$

Uma tentativa de melhorar a descrição da LDA através de um funcional baseado não só na densidade eletrônica local, como também no gradiente da densidade eletrônica chamada de aproximação de gradiente generalizado (GGA), ficando o termo de troca e correlação como [36],

$$E_{xc}^{GGA} = \int d^3r \left[\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right] \quad (12)$$

Numa outra tentativa, Becke criou o funcional B88 [28] ,

$$E_{xc}^{B88} = \int d^3r \left[\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right] \quad (13)$$

onde $\frac{E_x}{E_h}$ é um parâmetro ajustado pela energia de troca de Hartree Fock e

$$E_x = \int d^3r \left[\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right]$$

Mais recentemente e bastante utilizado na literatura para o estudo de sistemas moleculares, foi sugerido o funcional B3LYP [37,38], que é um funcional híbrido, composto pelos funcionais descritos na ref. [37,38], sendo seus três parâmetros: a= 0,2; b=0,72 e c=0,81 determinados empiricamente.

$$E_{xc}^{B3LYP} = \int d^3r \left[\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right] \quad (14)$$

2.3 Funções Base

Muitos tipos de bases podem ser utilizados para a descrição dos orbitais moleculares. Como exemplo, as bases primitivas do tipo de Slater (15) (STO- Slater Type Orbital) [39] e do tipo gaussiana (16) (GTO-Gaussian Type Orbital), podendo estas serem cartesianas ou esféricas [41].

Como os cálculos computacionais utilizando STOs consomem muito tempo computacional, vários códigos computacionais, como o GAMESS [40] aqui utilizado, usam múltiplas funções GTO com o objetivo de se aproximarem às STO, em uma composição chamada de STO-nG, onde n é o numero de gaussianas primitivas.

$$\psi_{nlm} = N e^{-\zeta r} r^l Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (15)$$

$$\psi_{nlm} = N e^{-\zeta r} r^l Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (16)$$

Onde, em (16), o numero quântico do momento angular é l , ou seja, para um orbital s temos $l=0$ para um orbital p temos $l=1$, e assim por diante.

Neste trabalho, utilizamos as bases 6-311++G(d,p) de Popple [41], amplamente utilizadas na literatura, onde temos a contração de 6 GTOs primitivas representando o core orbital e as contrações de 3 GTOs primitivas, de 1 GTO primitiva e outra contração de 1 GTO primitiva na parte da camada de valência, onde os expoentes de cada GTO primitiva foram definidos pelo princípio variacional, representando os quatro primeiros números. Temos, também, funções difusas adicionadas nos átomos pesados e nos hidrogênios, sendo funções do tipo s e p para os átomos pesados e somente do tipo s para os hidrogênios, representando pelos símbolos ++. Os termos entre parênteses representam a adição de uma função de polarização do tipo d para os átomos pesados e uma função de polarização do tipo p para os átomos de hidrogênio.

2.4 Frequência Vibracional

A espectroscopia vibracional de absorção no IR consiste em incidir a luz de uma fonte emissora de amplo espectro no Infravermelho sobre uma amostra. Essa luz interage com sua estrutura atômica e eletrônica e é parcialmente absorvida, posteriormente sendo completamente absorvida por um detector, onde será comparada com o espectro infravermelho emitido inicialmente pela fonte, tal como esquematizado na Figura 7. O principal fator que define as frequências que são absorvidas é a alteração do momento de dipolo da molécula. Em frequências específicas o campo eletromagnético da luz emitida pela fonte irá interagir com a estrutura molecular da amostra e seu dipolo elétrico através de uma ressonância [42,43]. Neste caso, os fótons absorvidos excitam a estrutura molecular e alteram seu dipolo elétrico.

Figura 7: Esquemática experimental da espectroscopia vibracional de absorção no Infravermelho.

A espectroscopia Raman consiste em emitir um laser com comprimento de onda específico em uma amostra, que irá emitir luz devido a difração e emissão, sendo a emissão em todas as direções chamada de espectro Raman, tal como esquematizado na Figura 8. O principal fator que define as frequências que serão emitidas é a alteração da polarizabilidade da molécula. O campo eletromagnético gerado pelo laser interage com a estrutura eletrônica e atômica da molécula passando a um estado excitado virtual, e emitindo fótons após decair desse estado [38,39].

Figura 8: Esquemática experimental da espectroscopia vibracional de emissão no Raman.

2.5 Frequências vibracionais

No calculo das frequências dos espectro vibracional, inicialmente já temos as densidades eletrônicas, o que possibilita obter o potencial do sistema através da equação de Poisson. Podemos escrever o potencial que interage com os núcleos através de uma expansão de Taylor, como pode ser visto na equação (17). Considerando que nosso sistema foi otimizado, e estamos na mínima energia o segundo termo é nulo, onde consideramos esta serie ate o terceiro termo (aproximação harmônica) [44].

$$V = V_0 + \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha=1}^3 \left(\frac{\partial V}{\partial \rho_{i\alpha}} \right)_0 \rho_{i\alpha} + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \sum_{\alpha,\beta=1}^3 \left(\frac{\partial^2 V}{\partial \rho_{i\alpha} \partial \rho_{j\beta}} \right)_0 \rho_{i\alpha} \rho_{j\beta} + \dots, \quad (17)$$

Sendo assim, nosso sistema se resume à equação (18), que representa o terceiro termo da equação (17), o qual é uma matriz hessiana com a segunda derivada relativa a cada átomo do sistema [44].

$$f_{\text{CART}ij} = \left(\frac{\partial^2 V}{\partial \xi_i \partial \xi_j} \right)_0 \quad (18)$$

A equação (2) é então convertida para coordenadas cartesianas ponderadas (Equation (2) is then converted to weighted Cartesian coordinates) tal como mostrada na equação (19). Se diagonalizarmos esta nova matriz hessiana agora, obteremos os auto-vetores e auto-valores dos modos de translação, rotação e vibração. Porém, não conseguiremos distinguir quais são os modos de vibração [44].

$$f_{\text{MWC}ij} = \frac{f_{\text{CART}ij}}{\sqrt{m_i m_j}} = \left(\frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0 \quad (19)$$

Para descobrirmos os modos de vibração teremos que obter uma matriz de transformação $\mathbf{D}$ através do tensor do momento de inércia e das coordenadas do sistema. A matriz $\mathbf{D}$ deve obedecer a equação (20), que transforma $\begin{bmatrix} E_0 \\ E_1 \\ E_2 \\ E_3 \end{bmatrix}$ em $\begin{bmatrix} E_0 \\ E_1 \\ E_2 \\ E_3 \end{bmatrix}$ uma matriz $3N \times 3N$, composta pelas constantes de força somente das coordenadas internas e termos nulos [44].

$$\mathbf{f}_{\text{INT}} = \mathbf{D}^\dagger \mathbf{f}_{\text{MWC}} \mathbf{D} \quad (20)$$

A submatriz $(3N-6) \times (3N-6)$ de $\begin{bmatrix} E_0 \\ E_1 \\ E_2 \\ E_3 \end{bmatrix}$ composta somente dos termos não nulos pode ser diagonalizada com uma matriz $\mathbf{L}$, sendo esta composta pelos auto-vetores dos modos de vibração. Esse processo resultara em uma matriz $\begin{bmatrix} E_0 \\ E_1 \\ E_2 \\ E_3 \end{bmatrix}$ diagonal, composta dos termos $\begin{bmatrix} E_0 & E_0 & E_0 & E_0 \\ E_1 & E_1 & E_1 & E_1 \\ E_2 & E_2 & E_2 & E_2 \\ E_3 & E_3 & E_3 & E_3 \end{bmatrix}$ para cada um desses modos (Eq. 21) [44].

$$\mathbf{L}^\dagger \mathbf{f}_{\text{INT}} \mathbf{L} = \mathbf{\Lambda} \quad (21)$$

Finalmente, por meio da equação (22), abaixo, obtermos o comprimento de onda para cada termo da matriz diagonal [44].

$$\tilde{\nu}_i = \sqrt{\frac{\lambda_i}{4\pi^2 c^2}} \quad (22)$$

2.6 Intensidade do espectro IR

A intensidade do espectro de transmissão da amostra é dado pela equação (23), Onde I_0 é a intensidade de transmissão da amostra de referencia, A a absorbância molar como função da frequência (ν), C é a concentração molar e l é o comprimento da trajetória da luz. [42]

$$I(\nu) = I_0(\nu)10^{-A(\nu)} = I_0(\nu)10^{-\varepsilon(\nu)Cl}$$

A absorbância molar pode ser determinada pela equação (24), onde ν é a frequência, D_a é a força de dipolo para n-Banda e f'_a é a n- Lorentziana.

$$\varepsilon(\nu) = \frac{8\pi^3 N \nu}{3000 hc \ln(10)} \sum_a D_a f'_a(\nu) = \frac{\nu}{9.184 \times 10^{-39}} \sum_a D_a f'_a(\nu) \quad (24)$$

Sendo que a Lorentziana pode ser definida com a equação (25), onde γ_a é a largura a meia altura.

$$f'_a(\nu) = \frac{\gamma_a / \pi}{(\nu_a - \nu)^2 + \gamma_a^2} \quad \int_0^\infty f'_a(\nu) d\nu = 1 \quad (25)$$

A força de dipolo pode ser descrita pela equação (26), onde μ o operador de momento de dipolo elétrico aplicado para toda a molécula(elétrons e núcleos), e Q_a é coordenada normal do modo de vibração[38].

$$D_a = \left| \left(\frac{\partial \langle \mu \rangle}{\partial Q_a} \right)_{Q_a=0} Q_a \right|^2 \quad (26)$$

O operador de dipolo elétrico é definido na equação (27), onde e é a carga em dada posição r_j . Lembrando que é considerada toda as cargas do sistema, ou seja, os elétrons e os núcleos.

$$\mu = \sum_j e_j r_j = -e \sum_j r_j = -e r \quad (27)$$

2.6 Intensidade do espectro Raman

O espectro Raman é um espectro de emissão, onde ocorre a interação de um campo elétrico de frequência ω_0 com a estruturas nuclear e eletrônica da molécula gerando um dipolo induzido, o qual irradiará em uma nova frequência ω_s . Esta emissão pode ser descrita pela equação (28), onde μ_α^I é o momento de dipolo induzido, k'_ω é uma constante definida em (29) e θ é o ângulo da radiação de emissão em relação ao momento de dipolo induzido. [42]

$$I(\omega_0, \omega_s) = k'_\omega \omega_s^4 (\mu_\alpha^I)^2 \sin^2 \theta \quad (28)$$

$$k'_\omega = \frac{1}{32\pi^2 \epsilon_0 c^3} \quad (29)$$

Por sua vez, o momento de dipolo induzido pode ser descrito pela equação (30), onde $\alpha_{\alpha\beta}$ é o tensor de polarizabilidade, e $E_\beta^{(0)}$ o campo elétrico que interage com a molécula. Usamos a notação de Einstein para expressar o momento de dipolo na equação do lado direito, sendo que $\alpha_{\alpha\beta}$ representa as coordenadas cartesianas, x,y e z [38].

$$\mu_\alpha^I(t) = \sum_\beta \alpha_{\alpha\beta}(t) E_\beta^{(0)}(t) = \alpha_{\alpha\beta}(t) E_\beta^{(0)}(t) \quad (30)$$

O campo elétrico do laser que interage com o sistema é oscilante no tempo, e pode ser descrito pela equação (31).

$$E_\beta^{(0)}(t) = E_{\beta,0}^{(0)} \cos \omega_0 t \quad (31)$$

A polarizabilidade é descrita pela equação (32), onde temos $\alpha_{\alpha\beta,0}$ como a polarizabilidade inicial, ou seja, no estado de menor energia do sistema. E um segundo termo com a derivada da polarizabilidade pelas coordenadas do modo normal de vibração, onde ω_a é a frequência do modo vibracional [38].

$$\alpha_{\alpha\beta}(t) = \alpha_{\alpha\beta,0} + \left(\frac{\partial \alpha_{\alpha\beta}}{\partial Q_a} \right)_{Q_a=0} Q_a \cos \omega_a t \quad (32)$$

Sendo assim, o termo que define a intensidade do momento de dipolo elétrico, pode ser representado, finalmente, pela equação (33).

$$\mu_{\alpha}^I(t) = \alpha_{\alpha\beta,0} E_{\beta,0}^{(0)} \cos(\omega_0 t) + \left(\frac{\partial \alpha_{\alpha\beta}}{\partial Q_a} \right)_0 Q_a E_{\beta,0}^{(0)} \cos(\omega_0 t) \cos(\omega_a t) \quad (33)$$

2.7 RMN

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear consiste em aplicar em uma certa amostra um campo magnético fixo com grande intensidade. Perpendicularmente a este campo magnético é aplicado um campo magnético alternado, realizando em seguida uma varredura de frequência, na qual são obtidas frequências de ressonância. Para fins de padronização, estas frequências por uma vez, são comparadas com moléculas de referência, como o Tetrametilsilano (TMS), obtendo-se o deslocamento químico em parte por milhão como na equação (34) [45,46].

$$\delta_{amostra} = \frac{\nu_{amostra} - \nu_{referencia}}{\nu_{referencia}} \quad (34)$$

Um núcleo com um momento angular $\vec{P}$ e momento magnético $\vec{\mu}$ quando em um campo magnético fixo $\vec{B}_0$ aplicado no eixo z, apresenta uma quantização do momento magnético μ_z proporcional a P_z (Eq. (36)). A constante de proporcionalidade é justamente o número quântico magnético, definido por $m = I, I-1, \dots, -I$, onde I é o número quântico do momento angular [41,42].

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{P} \quad (35)$$

$$P_z = m\hbar \quad (36)$$

Sendo assim o momento de dipolo magnético também é quantizado, como mostra a equação (37), onde γ a chamada constante magnetogirica ou giromagnética, especificada por de cada tipo de núcleo.

$$\mu_z = m\gamma\hbar \quad (37)$$

Finalmente a energia deste dipolo magnético fica sendo então dado pela equação (38)

$$E = -m\gamma\hbar B_0 \quad (38)$$

Podemos observar que a energia entre dois níveis adjacentes ou consecutivos nessa situação é sempre $\frac{E_0}{2\pi} \frac{\gamma}{h}$ em função de $m=I, I-1, \dots, -I$. Considerando que a excitação do sistema pode ocorrer devido a um fóton de energia $\frac{E_0}{2\pi} \frac{\gamma}{h}$ e isolando a frequência podemos chegar a chamada frequência na expressão final, de precessão de Larmor[41,42].

$$\nu_L = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| B_0 \quad (39)$$

Considerando que o núcleo possui uma certa nuvem eletrônica ao seu redor, o campo magnético que interage com o núcleo não é exatamente $\frac{E_0}{h}$. Devido, a nuvem eletrônica que interage com o campo externo $\frac{E_0}{h}$ formando um dipolo e um campo com sentido contrário, o que gera uma blindagem no núcleo. O campo que chega ate o núcleo é chamado de campo efetivo ($\frac{E_0}{h} (1 - \sigma)$) e é descrito pela equação (40), onde 1 é a matriz unitária diagonal e σ é o Tensor da blindagem química, ($\frac{E_0}{h} \sigma$). É importante notar que N representa o núcleo estudado, e $\frac{E_0}{h}$ [39].

$$B_{eff}^N = B_0(1 - \sigma_{kl}^N) \quad (40)$$

Sendo assim, as equações (38) e (39) são alteradas para as equações (41) e (42)

$$E = -m\gamma\hbar B_{eff} \quad (41)$$

$$\nu_L = \nu_1 = \frac{\gamma}{2\pi} B_{eff} \quad (42)$$

O cálculo da blindagem realizado através do método GIAO [48, 52], que utiliza as funções de base da equação (43), onde $\chi_\mu(\vec{r})$ são os orbitais atômicos (bases originais) não alterados pelo campo, e $\vec{R}_\mu$ é a posição do centro do átomo [52].

$$\chi_\mu(\vec{B}) = \exp\left[-\frac{i}{2c}(\vec{B} \times \vec{R}_\mu) \cdot \vec{r}\right] \chi_\mu(0) \quad (43)$$

O cálculo do tensor de blindagem química do núcleo N é definido pela equação (44), onde E a energia do sistema, $\vec{B}$ é o campo magnético externo aplicado, $\vec{\mu}_N$ é o dipolo nuclear do núcleo N, k,l=x,y,z [53].

$$\sigma_{kl}^N = \left[\frac{d^2 E}{dB_k d\mu_{N_l}} \right]_{B=0} \quad (44)$$

Capítulo 3 – Resultados e discussão

Neste capítulo, apresentamos os resultados obtidos para os cálculos das estruturas da Cipro catiônica, aniônica e zwitteriônica. Não apresentamos os resultados da neutra, pois esta dificilmente será encontrada em sistemas biológicos. Trabalhamos colaborativamente com o grupo de sólidos lamelares da Profa. Vera Constantino do IQ-USP. Para os estados iônicos da Cipro, foram calculados e comparados com resultados experimentais os espectros: vibracionais, Ressonância Magnética Nuclear do Carbono (C-RMN) e transições eletrônicas UV-Vis. O objetivo era fundamentar a caracterização da Cipro e, assim, possibilitar o desenvolvimento racional de estruturas lamelares para intercalação da Cipro.

3.1 Modelos

As posições atômicas iniciais de cada uma das simulações foram obtidas a partir de estudos de difratometria de raios X em cristais de Cipro, muitas vezes tais cristais possuíam moléculas que não eram de nosso interesse, sendo assim, estas foram removidas. As estruturas cristalinas podem ser encontradas no Cambridge Crystallography Data Base (CCDC) ou no Crystallography Open Database (COD), os códigos de identificação estão na Figura 12. Todas as estruturas obtidas são sistemas cristalinos triclinico (P-1). A cristalização da cipro aniônica foi realizada através de uma solução de Hidróxido de Sódio (NaOH) [27]. A estrutura cristalina da cipro catiônica possui carboxilacrilato monoidratado [54]. Na estrutura cristalina da cipro zwitterionica só existem moléculas da cipro [27]. Podemos ver as estruturas do célula unitária de cada cristal nas figuras 9,10 e 11.

Figura 9: Estrutura da célula unitária triclinica (P-1) para o cristal da cipro aniônica, temos como seus parâmetros de rede a: $9.547 \pm 0.007 \text{ \AA}$, b: $9.87 \pm 0.007 \text{ \AA}$, c: $11.109 \pm 0.012 \text{ \AA}$, $\alpha: 88.79 \pm 0.04^\circ$, $\beta: 101.42 \pm 0.04^\circ$ e $\gamma: 90.25 \pm 0.02^\circ$ [27]

Figura 10: Estrutura da célula unitária triclinica (P-1) para o cristal da cipro zwitterionica, temos como seus parâmetros de rede a: $7.9606(2) \text{ \AA}$, b: $8.5798(2) \text{ \AA}$, c: $10.7739(3) \text{ \AA}$, $\alpha: 87.868(3)^\circ$, $\beta: 85.153(2)^\circ$ e $\gamma: 88.212(1)^\circ$ [27].

Figura 11: Estrutura da célula unitária triclinica (P-1) para o cristal da cipro cationica, temos como seus parâmetros de rede a :9.5317(4)Å, b :9.7507(4)Å, c :11.5108(5)Å, α :79.3599(6)°, β :89.0894(6)° e γ :78.8004(6)° [54].

Para realizar a otimização de cada uma das estruturas, foram retirados os elementos que não fazem parte do estado iônico estudado, ou seja, somente a molécula de interesse era otimizada, isso descreve o modelo 1.

No modelo 2, utilizamos a mesma estrutura do modelo 1 e adicionamos um contra-íon positivo (Sódio) e/ou um contra-íon negativo (Cloreto) próximo à região de carga oposta, positivo na extremidade da Piperazina, e aniônica na extremidade do Carboxilato. Tentamos simular modelos de dímeros de Cipro, porém sem sucesso em sua convergência.

Nos cálculos, utilizamos o funcional de troca e correlação B3LYP [37,38] com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41] e, para o modelo 1, atribuímos a carga líquida total igual a -1 para o sistema da Cipro anionica, carga líquida total igual a +1 para o sistema da Cipro catiônica e carga 0 para cipro zwitteriônica. Nos cálculos para o modelo 2, utilizamos sempre carga líquida igual a 0, em ambos os modelos usamos a multiplicidade como singlete.

3.2 Resultados e aplicações dos modelos

3.2.1 Otimização estrutural

Os resultados obtidos podem ser vistos na Figura 12 e na tabela 1, podemos notar que não ocorrem grandes variações das estruturas. A maior variação para a estrutura da Cipro catiônica ocorreu para o modelo 1 na ligação O14-C8 e foi de 1,8%; para o modelo 2, a maior variação foi de 1,3%, também na ligação O14-C8.

Para a Cipro zwitteriônica, temos a maior variação da estrutura ocorrendo na ligação C15-C10 de 4,2% para o modelo 1 e na ligação O14-C8 de 3,1% para o modelo 2. A maior variação para a estrutura da Cipro aniônica ocorreu na ligação C15-C10 de 2,9% para o modelo 1 e na ligação O14-C8 de 2,9% para o modelo 2.

Como podemos ver na Tabela 1 e na Figura 13, a cipro catiônica possui ligações de hidrogênio entre o H18 e o O13, estas são evidenciadas pela distancia de 1,7 Ångström entre tais átomos.

No apêndice A.1, podemos encontrar outros cálculos partindo de uma outra estrutura inicial, esta foi construída baseada exclusivamente no desenho pictórico químico. Quando partimos da estrutura inicial baseada no desenho 2D, a principal diferença notada entre as estruturas após a convergência é a variação do H18, ele não forma pontes de hidrogênio com o oxigênio O13. Apesar disso, as energias de ambas as estruturas são muito próximas, como pode ser visto na Tabela 1 e na Figura 32 do apêndice A.1, o que mostra a possível existência de dois mínimos locais para a posição do hidrogênio H18.

Figura 12: Sobrepostas, temos as estruturas obtidas para Cipro após a otimização de geometria. Podemos ter acesso às estruturas iniciais com os seguintes códigos para os bancos de dados cristalográficos ccdc: 1061666 [54] para cipro catiônica, ccdc: 714344 [27] para cipro zwitteriônica e COD 7200856 para cipro aniônica [27] .

Figura 13: Identificação utilizada para tabela 1.

Distancia (Angstrom)	Cipro catiônica			Cipro Zwitterionica			Cipro Aniônica		
	Exp.	Modelo 1	Modelo 2	Exp.	Modelo 1	Modelo 2	Exp.	Modelo 1	Modelo 2
R(C1-C2)	1,389	1,391	1,395	1,404	1,390	1,395	1,388	1,394	1,398
R(C3-C4)	1,401	1,410	1,409	1,443	1,415	1,406	1,405	1,410	1,406
R(F13-C6)	1,358	1,359	1,357	1,351	1,373	1,361	1,365	1,371	1,362
R(O14-C8)	1,263	1,240	1,246	1,264	1,226	1,225	1,262	1,229	1,226
R(N19-C3)	1,399	1,398	1,403	1,374	1,381	1,400	1,399	1,389	1,402
R(N33-C1)	1,396	1,421	1,403	1,407	1,431	1,411	1,404	1,415	1,402
R(O17-C15)	1,329	1,332	1,334	1,259	1,242	1,258	1,262	1,244	1,259
R(O16-C15)	1,215	1,208	1,211	1,256	1,251	1,278	1,263	1,256	1,279
R(N19-C11)	1,343	1,360	1,355	1,344	1,392	1,367	1,358	1,387	1,365
R(N30-C31)	1,493	1,519	1,489	1,485	1,520	1,484	1,481	1,464	1,461
R(C15-C10)	1,486	1,507	1,501	1,494	1,556	1,507	1,514	1,558	1,506
R(C20-C21)	1,508	1,505	1,507	1,516	1,507	1,507	1,500	1,508	1,507
R(C15-Na)				4,720*		2,506	2,500*		2,502
R(N33-Cl)	6,932*		4,370	7,178*		5,488			
R(H18-O13)	1,753	1,747	1,697						
Ângulo (°)									
\(F13-C6-C1)	118,6	118	118,3	118,7	117,8	118,5	118,2	118,5	118,7
\(C3-N19-C11)	119,8	119,5	119,6	120,2	118,9	119,2	119,2	119,0	119,3
\(C15-C10-C8)	122	123	122,7	124,8	124,8	124	123,1	125,4	124,1
\(O14-C8-C10)	123,1	123,9	123,2	124,6	126,6	126,1	123,8	126,1	125,9
\(C1-N33-C32)	116,7	118,8	117,7	115,1	118,3	117,7	116,0	117,4	117,9
\(C10-C15-Na)				151,7		178,8	180,0		178,3
\(C1-N33-Cl)	147,9		131,6	165,6		172,8			
\(C28-N33-C32)	110,9	112,2	111,6	109,5	112,5	112,1	110,9	111,6	112,0
\(O16-C15-O17)	120,9	122,7	122,4	122,2	131,2	123,5	124,6	130,4	123,2
\(O12-H18-O13)	156,6	149,8	151,5						
Energia(a.u.)		-1149,1	-1609,6		-1148,6	-1771,3		-1148,2	-1310,5

Tabela 1: Distâncias e ângulos entre os átomos identificados na Figura 12, nas células inferiores temos a energia obtida para a convergência final de cada estrutura.*Não são valores experimentais, mas valores para estrutura inicial.

3.2.2 Estudos do espectro vibracional

As Tabelas 2,3 e 4 mostram as caracterizações realizadas para o espectro vibracional, com auxílio do pacote **ED BODE EMEBEO**. O Processo de caracterização se constitui em visualizar animações das vibrações moleculares resultantes dos cálculos **ED BODE EMEBEO** e em seguida classificados seu modo vibracional, a saber:

ED BODE EMEBEO (simétrico ou assimétrico),
esquematizados na Figura 14. O símbolo usualmente utilizado para se designar

ED BODE EMEBEO

Figura 14: Possíveis modos vibracionais normais para 3 átomos. Os dois primeiros modos são **ED BODE EMEBEO** e os quatro últimos são tipos de **ED BODE EMEBEO**

Ao analisarmos os modos vibracionais da Cipro catiônica nas Figuras 15, 16 e na tabela 2 notamos que ocorreram diversas mudanças nas bandas associadas a alguns modos vibracionais, ao passo que a maioria das outras bandas permaneceu semelhante para os dois modelos.

Figura 15: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 1 para Cipro catiônica.

Figura 16: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro catiônica.

Tabela 2: Modos vibracionais da Cipro zwitterionica e seus respectivos números de onda. Os mesmos modos vibracionais estão indicados pela mesmas cores, (p) são bandas de baixa intensidade e * modos vibracionais mais significativos para dado numero de onda.

	Cipro catiônica Modelo 1	Cipro catiônica Modelo 2
=O Carboxilato	1806*,1667,1648,1454	1795*,1648,1613,1476
=O Piridona	1806,1667*,1648*,1630*(p)	1795,1660(p),1648,1613*
Breathing Benzeno	1284 ,	1297 ,
C-C Alifático	1504 , 1394	1505(p), 1402
C-C Carboxilato Piridona	1454,1332 ,	1476, 1327
C-N Alifático Piridona	1394,1332*	1402 , 1327
C-N Piperazina Benzeno	1514*,1434,1394	1523,1432, 1402
Wagging HCH Piperazina	1434,1414,1345	1549,1462,1432*,1351
Twisting HCH Piperazina	1357,1345,1332,1284	1351 ,1297 ,
Rocking HCH Piperazina	1284 ,	1462, 1297 ,
Scissoring HCH Piperazina	1504 ,	1539,1512,1501,1476*
Wagging HNH Piperazina	1434, 1414	1476*,1462,1432
Scissoring HNH Piperazina	1652(p),1648*	1549*,1539*,1501,
C-OH	1806*,1630(p),1504,1454*,1345,1332	1795,1648,1613,1512,1476*,1351,1327
C-N Piridona	1394,1357,1345*	1402 , 1372,1351
C=C Benzeno	1667*,1648*,1630(p),1582*,1514,1504,1394,1357,1345,1332	1660(p),1648,1613*,1574*,1523,1512,1402, 1372,1351,1327
C=C Piridona	1806,1667,1648*,1630*(p),1582*,1514,1504,1394 , 1357,1345,1332	1795,1660(p),1648,1613*,1574*,1523,1512, 1402, 1372,1351,1327

As diferenças mais notáveis foram que, no modelo 1 (Figura 15), a banda em 1648 cm⁻¹ é composta pelos modos vibracionais do Scissoring HNH, de CO no Carboxilato e na Quinolona, e também CC na Quinolona. Já no modelo 2 (Figura 16), embora os permanecem os mesmo a banda de 1648 cm⁻¹ não possui nenhum modo vibracional no grupo HNH, apresentando, no entanto, um novo modo vibracional: o do grupo Carboxilato. Também no modelo 2 temos todos os NH associados a HC na Piperazina.

Na Cipro aniônica não notamos grandes diferenças entre os modos vibracionais calculados para os modelos 1 e 2. A maior diferença observada ocorre entre as bandas em 1319 cm^{-1} do modelo 1 e em 1305 cm^{-1} do modelo 2, que possuem modos vibracionais muito semelhantes, diferem no modelo 1 somente por um CH_2 no grupo alifático, tal como é mostrado nas Figuras 17, 18 e na tabela 3. Observamos também que as bandas em 1640 cm^{-1} e em 1626 cm^{-1} do modelo 1 fundem-se em somente uma banda no modelo 2, localizada em 1636 cm^{-1} .

Figura 17: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 1 para Cipro aniônica.

Figura 18: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro aniônica.

Comparando os modos vibracionais da Cipro zwitteriônica, entre os modelos propostos aqui observamos que as bandas em 1312 cm^{-1} e em 1288 cm^{-1} do modelo 1 unem-se na banda em 1307 cm^{-1} no modelo 2, como demonstrado nas Figura 19, 20 e na tabela 4. A mudança mais notável é que no modelo 1 vemos três modos vibracionais relativos ao Scissoring HNH em 1654 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} e 1492 cm^{-1} enquanto no modelo 2 temos somente um em 1488 cm^{-1} . As maiores variações do numero de onda ocorreram para as bandas em 1618 cm^{-1} (modelo 1) e a banda em 1640 cm^{-1} (modelo 2), e entre a banda em 1353 cm^{-1} (modelo 1) e a banda em 1339 cm^{-1} (modelo 2).

Tabela 3: Modos vibracionais da Cipro zwitteriônica e seus respectivos números de onda. Os mesmos modos vibracionais estão indicados pela mesmas cores, (p) são bandas de baixa intensidade e * modos vibracionais mais significativos para dado numero de onda.

	Cipro Aniônica Modelo 1	Cipro Aniônica Modelo 2
=O Carboxilato	1701 , 1666 , 1640 , 1626,1573(p),1399, 1319*	1704 , 1653,1636(p),1580*,1408*, 1305
=O Piridona	1701* , 1666 , 1640,1626,1573(p), 1264 ,	1704* , 1653,1636(p),1580 1269 ,
Breathing Benzeno		1408* , 1273, 1269 ,
-C alifático	1399* , 1319*, 1268, 1264	1523 , 1477, 1408 , 1305*, 1273,1269
-N Alifático Piridona	1399* , 1268, 1264	1408 , 1273, 1269
Wagging HCH Piperazina	1469 ,1399, 1353, 1351, 1268, 1264	1477 ,1408 , 1357, 1354, 1273, 1269
Twisting HCH Piperazina	1353, 1351, 1319, 1268, 1264	1357, 1354, 1305, 1273, 1269
Scissoring HCH Piperazina	1497 , 1469	1499 ,1477 ,
-N Piridona	1518 , 1469, 1399*	1523 ,1477 ,1408 ,
=C Benzeno	1701 ,1666 , 1640*,1626*,1573*(p), 1518, 1469, 1399* , 1319, 1268	1704 , 1653,1636(p), 1580*, 1523, 1477 ,1408, 1305, 1273
=C Piridona	1701 , 1666 , 1640*,1626*,1573*(p) 1518, 1469, 1399* , 1319	1704 , 1653 , 1636(p), 1580*, 1523, 1477 ,1408 , 1305

Figura 19: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 1 para Cipro zwitteriônica.

Figura 20: Espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro zwitteriônica.

Com a finalidade de obter algum espectro característico de cada um dos compostos precisamos observar suas diferenças. Por exemplo podemos notar que a Cipro no estado zwitteriônico apresenta os grupos HNH e o OCO, enquanto a Cipro aniônica apresenta somente o grupo OCO, e a Cipro catiônica apresenta somente o grupo HNH.

Tabela 4: Modos vibracionais da Cipro zwitterionica e seus respectivos números de onda. Os mesmos modos vibracionais estão indicados pela mesmas cores, (p) são bandas de baixa intensidade e * modos vibracionais mais significativos para dado numero de onda.

	Cipro Zwitterionica Modelo 1	Cipro Zwitterionica Modelo 2
C=O Carboxilato	1703 ,1654*,1618,1582, 1400, 1392, 1312*,1288*	1709,1652,1640(p),1586,1562,1409*,1388*, 1307*
C=O Piridona	1703*, 1654,1582	1709*, 1652,1562,1586
Breathing Benzeno	1400* , 1266	1278 ,
C-C Alifático	1503 , 1400, 1392*, 1312,1288	1505(p), 1409*,1388*, 1307
C-C Carboxilato Piridona	1400 , 1392, 1312*,1288*	1409 ,1388*
C-N Alifático Piridona	1400* ,1392*, 1312*,1288*	1409 , 1388, 1307*
C-N Piperazina Benzeno	1467(p) , 1400*, 1392, 1312,1288, 1266	1479 , 1409,1388, 1307, 1278
Wagging HCH Piperazina	1400* , 1392, 1312,1288	1409 ,1388, 1307
Twisting HCH Piperazina	1392 , 1353, 1312,1288, 1266	1409 ,1388, 1339, 1307,1278
Scissoring HCH Piperazina	1492*	1488*
Wagging HNH Piperazina	1353 ,	
Twisting HNH Piperazina	1400 , 1392, 1312, 1288	1409 , 1388, 1339
Rocking HNH Piperazina	1266 ,	1278 ,
Scissoring HNH Piperazina	1654 , 1640, 1492	1488 ,
C-N Piridona	1467(p) , 1400*, 1392, 1353, 1312, 1288	1562,1479 , 1409, 1388, 1339, 1307
C=C Benzeno	1703 ,1654, 1618, 1582*,1510,1467(p) , 1392, 1353, 1312,1288	1709 ,1652,1640(p),1562,1586*,1521,1479 , 1409, 1388, 1339,1307
C=C Piridona	1703 ,1618, 1582*,1510,1467(p) , 1400*, 1392*, 1353, 1312,1288, 1266	1709 ,1652,1640(p),1586*,1562,1521,1479 , 1409, 1388, 1339, 1307, 1278

Ao observarmos os espectros calculados para o grupo HNH em todos os estados iônicos e modelos considerados, notamos que quase todas as bandas estão associadas a modos vibracionais de outros grupos. Procurando as frequências com poucos grupos associados encontramos para Cipro zwitterionica no modelo 1 a banda pura em 1640 cm^{-1} , e outras bandas com modos vibracionais associados 1353 cm^{-1} com a Piperazina , 1266 cm^{-1} e 1492 cm^{-1} com a região da Piperazina, na Cipro Zwitterionica no modelo 2 a banda pura não existe e vemos as mesmas bandas anteriores em 1339 cm^{-1} , 1278 cm^{-1} e em 1488 cm^{-1} respectivamente.

Ao realizarmos as mesmas observações no espectro calculado para o grupo HNH na Cipro catiônica no modelo 1, notamos uma pequena banda pura em 1652 cm^{-1} , ao se analisar as bandas com associações notamos 1414 cm^{-1} com na Piperazina e 1434 cm^{-1} com o grupo da Piperazina e 1648 cm^{-1} com as ligações com oxigênio no Carboxilato e na Piridona. No modelo 2, a com as ligações com oxigênio no Carboxilato e na Piridona, vemos as mesmas bandas com a Piperazina em 1432 cm^{-1} e somente com a Piperazina em 1462 cm^{-1} , 1549 cm^{-1} , 1539 cm^{-1} e 1501 cm^{-1} .

Para o espectro calculado da Cipro zwitterionica temos as bandas com algum modo vibracional do grupo HNH entre 1339 cm^{-1} e 1492 cm^{-1} e para Cipro catiônica temos as bandas entre 1414 cm^{-1} e 1539 cm^{-1} ao observarmos nas Figuras 17,18 o espectro experimental da Cipro aniônica notamos muito poucas bandas nessa região, logo estas não existem devido a ausência do grupo HNH, não presente na Cipro aniônica.

Continuemos nossa análise atribuindo algumas bandas que estão sempre presentes nos espectros experimentais de todos estados iônicos. Nosso intuito é fixar referências nos espectros. Em todos os espectros experimentais encontramos bandas fixas, em 1620 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} e 1270 cm^{-1} . Sendo assim, observando no espectro calculado as bandas próximas a 1620 cm^{-1} , notamos que em quase todos espectros calculados estão presentes o modo vibracional do CC no grupo Quinolina, tendo os o CO, da Piridona e do Carboxilato, logo essa banda é devida à esses modos vibracionais. Fazendo o mesmo raciocínio para as bandas próximas a 1490 cm^{-1} , concluímos que temos como principal modo vibracional o HCH na Piperazina. Nas bandas em 1400 cm^{-1} , os modos vibracionais atribuídos são o CN nos grupos Piperazina e Quinolina e o CC do grupo alifático. Finalmente, em 1270 cm^{-1} , o o benzeno.

Com as atribuição das bandas presentes em todos os espectros, analisaremos as bandas dependentes dos estados iônicos utilizando como exemplo destas bandas dependentes, e observando os espectros experimentais entre 1620 cm^{-1} e 1490 cm^{-1} , temos que a banda em 1580 cm^{-1} é presente para as Cipro aniônica e zwitteriônica, e ausente no caso da Cipro catiônica. Nas tabelas 3 e 4 (Cipro aniônica e zwitterionica) procuramos as bandas próximas a 1580 cm^{-1} , encontramos os modos vibracionais do CC(=O)O no grupo carboxílico, como também de CC no grupo Quinolina. Portanto ambos os modos vibracionais podem ser atribuídos a esta banda.

Por outro lado, podemos notar que a banda em 1518 cm^{-1} para o espectro experimental da Cipro catiônica, não existe nos espectros dos outros estados iônicos. Neste caso pela Tabela 2 da Cipro catiônica, podemos associar a esta banda o modo vibracional CC no grupo da Quinolina.

Continuando com o mesmo procedimento anterior, entre 1490 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} notamos para Cipro catiônica e zwitteriônica que existe uma banda próxima a 1470 cm^{-1} , ausente para a Cipro aniônica, analisando a Tabela de atribuição para as Cipro catiônica e zwitterionica, observamos CN1CCNCC1 nos grupos HNH e HCH da Piperazina, que podem ser atribuídos a esta banda. Entre 1400 e 1270 cm^{-1} os espectros são muito semelhantes, o que dificulta a caracterização.

Em resumo, caracterizamos algumas bandas que são fixas para todos estados iônicos, e, logo, que não ajudam na caracterização do estado iônico da Cipro. Tais bandas são 1620 , 1490 , 1400 e 1270 cm^{-1} .

Assim, encontramos bandas que podem auxiliar na caracterização do estado iônico da cipro. Por exemplo, a banda em 1580 cm^{-1} pode ser atribuída aos modos vibracionais do CC(=O)O no grupo carboxílico, como também ao CC no grupo Quinolina, que caracterizam as Cipro zwitteriônica e aniônica. Já a banda em 1518 cm^{-1} atribuída ao CC no grupo da Quinolina, caracteriza a Cipro catiônica. Por fim, a banda em 1470 cm^{-1} atribuído a CN1CCNCC1 nos grupos HNH e HCH da Piperazina, caracterizando as Cipros catiônica e zwitteriônica.

Com o intuito de melhorar a concordância entre os resultados experimentais e os resultados calculados aplicamos um deslocamento de 0,985 nos resultados calculados, observamos que o modelo 2 apresentou melhor concordância tal como mostrado nas Figuras 21 a 23. Este deslocamento é necessário devido a aproximação harmônica utilizada no cálculo do espectro vibracional. A escolha do valor de deslocamento foi baseada na boa concordância obtida em simulações anteriores realizadas pelo grupo.

Figura 21: Aplicando o deslocamento de 0,985 temos o espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro catiônica.

Podemos reavaliar a atribuição feita anteriormente e ver se esta se alterou. Notamos que, se alterou a banda de 1490 cm⁻¹, que ficou associada ao C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3 CC no grupo da quinolina. A banda em 1518 cm⁻¹ da Cipro catiônica ficou atribuída a um C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3 dos grupos HNH e HCH da Piperazina. A atribuição feita anteriormente foi baseada nas bandas calculadas que estavam mais próximas as bandas experimentais. Assim, fora as bandas descritas aqui, essa atribuição não teve novas outras alterações com a aplicação do deslocamento.

Figura. 22: Aplicando o deslocamento de 0,985 temos o espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro Aniônica.

Mesmo com a aplicação de um deslocamento algumas bandas do espectro calculado possuem pouca concordância com o espectro experimental. Como exemplo temos a banda do espectro calculado da Cipro catiônica em 1768 cm^{-1} e a banda da Cipro zwitteriônica em 1683 cm^{-1} , Figura 21 e Figura 23. Ambas bandas no espectro calculado estão associadas ao grupo Carboxilato e ao oxigênio da Piridona, regiões que podem formar pontes de hidrogênio com o grupo da Piperazina de outra molécula de Cipro [20]. No nosso sistema simulamos a molécula sozinha, logo, não existe a possibilidade da formação dessas pontes de hidrogênio, o que afeta os modos vibracionais deste grupo. No Apêndice A.2 temos outra conformação que conseguiu simular a banda experimental em 1704 cm^{-1} da Cipro catiônica.

Figura 23: Aplicando o deslocamento de 0,985 temos o espectro vibracional experimental (em vermelho) e calculado (em preto) com o modelo 2 para Cipro zwitteriônica.

3.2.2 C-RMN

Nesta seção apresentamos os resultados dos cálculos de ressonância magnética nuclear (RMN) realizados para o deslocamento químico do carbono. O objetivo era avaliar a possibilidade de caracterizar o estado iônico do fármaco através do espectro C-RMN.

Para os três estados iônicos estudados calculamos aqui o deslocamento químico do carbono para os modelos 1 e 2, para isso utilizamos aqui o funcional B3LYP [37,38], com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41]. O cálculo foi realizado por meio do software e utilizamos o método including Atomic Orbital [38,48,49,51,53,55], com a opção [56,50], que calcula as constantes de acoplamento, que utiliza dois passos para o cálculo das constantes de acoplamento, de forma a obter um resultado mais preciso [60].

Comparando os modelos 1 e 2, vemos que para a cipro catiônica não ocorreram mudanças significativas. Já para a cipro aniônica ocorreram poucas mudanças sendo as mais significativas para o C-14 (que teve deslocamento químico maior no modelo 2) e para o C-13 (que teve deslocamento químico menor no modelo 2). Tal como mostrado na Tabela 5 e Figura 24. Por fim, para a cipro zwitteriônica, mudanças significativas podem ser observadas na comparação entre o modelo 1 e o modelo 2, sendo as mais notáveis para o C-14 (que teve maior deslocamento químico no modelo 2), e para o C-13 (que teve menor deslocamento químico no modelo 2).

Tabela 5: Deslocamento químico para o Carbono C-RMN calculado para os 3 estados iônicos nos modelos 1 e 2, e experimental, obtido por RMN de carbono para o estado zwitteriônico

[illegible]

Figura 24: Identificação utilizada para os elementos do C-RMN da Tabela 5

Não encontramos resultados experimentais para o C-RMN cipro aniônica e catiônica. Para cipro zwitteriônica encontramos resultados experimentais do C-RMN [20], em relação a este ambos modelos apresentam boa concordância (Figura 25 e 26), sendo o modelo 2 o que apresentou a melhor concordância. Novamente o modelo 2 se apresentou como a melhor forma de simular os espectros da Ciprofloxacina.

A Figura 25 mostra um ajuste linear a partir da equação $y = ax + b$, onde o coeficiente angular é $a = 1,00 \pm 0,03$, na Figura 26 temos $a = 0,97 \pm 0,01$. Considerando os erros os coeficientes angulares são compatíveis entre si. Podemos notar que ambos os modelos, são compatíveis com os resultados experimentais, embora os erros associados, aos coeficientes lineares e angulares do modelo 1 sejam maiores (maior dispersão dos dados), o que produz um resíduo reduzido mais distante de 1.

Figura 25: Comparação para cipro zwitteriônica entre os resultados experimentais e calculados para o modelo 1.

Para ambos modelos, os resultados obtidos para o espectro C-RMN foram compatíveis com o esperado na literatura [61]. Em função da eletronegatividade dos elementos ao seu redor, os carbonos que sofrem maior deslocamento químico são respectivamente, o carbono da Piridona C15, o do Carboxilato C14, e o ligado ao flúor C18. Para o carbono C18 era esperado um desdobramento devido a interação spin-órbita, porém só obtivemos uma banda para o calculado, próxima aos valores encontrados experimentalmente. Os carbonos C20, C21, C22 e C23 da Piperazina estão em um ambiente químico semelhante e apresentam deslocamento químico próximo; estes resultados são compatíveis com um estudo experimental do grupo Piperazina [62]. No grupo alifático temos valores semelhantes para os carbonos C10 e C9 não ligados no nitrogênio, o carbono C8 ligado no nitrogênio sofre maior deslocamento químico.

Para os distintos estados iônicos considerados no mesmo modelo não existem grandes diferenças, a mais notável surge no carbono ligado ao Carboxilato (C13). Nos compostos com COO^- observamos um maior deslocamento químico que nos compostos COOH , a diferença ocorre devido a eletronegatividade do COO^- , e chega a ser de 26ppm no modelo 1 e 8ppm no modelo 2, como pode ser observado na tabela 5. No apêndice A.3 temos o estudo do C-RMN de outra conformação estrutural, porém chegamos às mesmas conclusões aqui apresentadas.

Figura 26: Ajuste linear entre os dados experimentais e calculados para a Cipro zwitteriônica no modelo 2.

Outro valor notável foi para o C-14 da Cipro aniônica no modelo 2, este apresentou um resultado alto em comparação com os outros estados iônicos. Considerando que o modelo 2 foi o mais compatível com os resultados experimentais, e que suas variações são pequenas entre os diferentes estados iônicos, podemos esperar que o C-RMN não seja um bom método para a caracterização do estado iônico da Cipro. Esta observação serve como indicativo para que seja evitado o gasto de tempo e recursos em realizar uma caracterização experimentalmente da Cipro por meio do C-RMN.

3.2.3 Uv-Vis

Nesta seção descrevemos e comparamos o espectro Uv-Vis experimental encontrado na literatura [31] com os resultados obtidos de nossos cálculos do espectro Uv-Vis. O objetivo é avaliar a possibilidade de caracterização do estado iônico do fármaco através do espectro Uv-Vis.

Os cálculos de estrutura eletrônica aqui realizados permitem identificar os orbitais moleculares de fronteira, ou seja, o mais alto orbital molecular ocupado (HOMO) e o mais baixo orbital molecular não ocupado (LUMO). Na Figura 27, Figura 28 e Figura 29 apresentamos os orbitais aqui obtidos. Em todas as Figuras aqui apresentadas utilizamos o valor de 0,03 para isodensidade de representação.

Para a cipro catiônica e aniônica, podemos notar que o modelo 2 (com contra íons) apresenta os orbitais moleculares mais deslocalizados quando comparado ao modelo 1. No caso do zwitteriônico, tanto para o modelo 1 como para o modelo 2, podemos identificar a presença de vários orbitais distintos que se concentram nas regiões da piperazina e do carboxilato, seus polos, como seria esperado para moléculas zwitterionicas.

Figura 27: Orbitais atômicos para Cipro catiônica no modelo 1 e 2.

Figura 28: Orbitais atômicos para cipro aniônica no modelo 1 e 2

Figura 29: Orbitais atômicos para cipro zwitterionica nos modelo 1 e 2

Para os cálculos do espectro Uv-Vis utilizamos o método da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT), o qual é baseado no teorema fundamental de Runge-Gross [63] e na teoria de resposta linear [64,65]. Uma boa descrição pode ser encontrada nas Referências [64,66]. O funcional utilizado foi o B3LYP [37,38], com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41]. Em nosso cálculo obtivemos os 6 primeiros estados excitados dos sistemas estudados.

Nos resultados obtidos para o modelo 1 notamos que os valores foram absurdos para cipro anionica e zwitteriônica, sendo assim não discutiremos estes resultados aqui, que são porém apresentados no Apendice A.5. Possivelmente isso ocorre em função do grande deslocamento de cargas que ocorrem para estes estados iônicos no modelo 1. Porém, a adição de contra-ions (modelo 2) forneceu uma boa concordância com os espectros experimentais [19].

Nos gráficos da Figura 24 e Figura 25 normalizamos o espectro Uv-Vis calculado pela banda mais próxima do espectro experimental [19]. A banda próxima a região 275nm só conseguiu ser reproduzida para cipro catiônica no modelo 2. Nos outros casos, somente os 6 primeiros estados excitados do sistema não foram suficientes para simular esta região. Possivelmente, obteremos a banda de 275nm para cipro aniônica e zwitteriônica, se realizarmos cálculos com mais estados excitados.

Para região de 300-350nm ocorreu boa correspondência para o espectro Uv-Vis calculado Figura 30 e Figura 31, ainda assim seria interessante executar um teste de funcional, aumentar o números de primeiros estados excitados e testar modelos com solventes implícitos. Os resultados apresentados na Figura 30 e Figura 31 podem ser visualizados com maior detalhe nas Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8 e Tabela 9.

Figura 30: A) resultados por estado iônico para o espectro Uv-Vis experimental [19]. B) resultados por estado iônico para o espectro Uv-Vis Calculado.

Figura 31: Em A),B) e C) temos os espectros experimentais [19] e calculados do Uv-Vis para a cipro aniônica, zwitteriônica e catiônica respectivamente. No Apêndice A.5 Figura 51 podemos encontrar o orbital HOMO-4 da transição 280nm da Cipro catiônica no modelo 2.

Tabela 9: Espectro Uv-vis da cipro catiônica modelo 2. Onde temos E é a energia de transição, λ o numero de onda, Força de Oscilador e maiores contribuições.

E (eV)	λ (nm)	f _{osc}	Contribuição (%)
2.10	233.0	0.0001	100
2.15	228.0	0.0001	100
2.20	223.0	0.0001	100
2.25	218.0	0.0001	100
2.30	213.0	0.0001	100
2.35	208.0	0.0001	100
2.40	203.0	0.0001	100
2.45	198.0	0.0001	100
2.50	193.0	0.0001	100
2.55	188.0	0.0001	100
2.60	183.0	0.0001	100
2.65	178.0	0.0001	100
2.70	173.0	0.0001	100
2.75	168.0	0.0001	100
2.80	163.0	0.0001	100
2.85	158.0	0.0001	100
2.90	153.0	0.0001	100
2.95	148.0	0.0001	100
3.00	143.0	0.0001	100
3.05	138.0	0.0001	100
3.10	133.0	0.0001	100
3.15	128.0	0.0001	100
3.20	123.0	0.0001	100
3.25	118.0	0.0001	100
3.30	113.0	0.0001	100
3.35	108.0	0.0001	100
3.40	103.0	0.0001	100
3.45	98.0	0.0001	100
3.50	93.0	0.0001	100
3.55	88.0	0.0001	100
3.60	83.0	0.0001	100
3.65	78.0	0.0001	100
3.70	73.0	0.0001	100
3.75	68.0	0.0001	100
3.80	63.0	0.0001	100
3.85	58.0	0.0001	100
3.90	53.0	0.0001	100
3.95	48.0	0.0001	100
4.00	43.0	0.0001	100
4.05	38.0	0.0001	100
4.10	33.0	0.0001	100
4.15	28.0	0.0001	100
4.20	23.0	0.0001	100
4.25	18.0	0.0001	100
4.30	13.0	0.0001	100
4.35	8.0	0.0001	100
4.40	3.0	0.0001	100

Nossos resultados indicam, que o modelo 2, é o único capaz de reproduzir as tendências observadas no espectro experimental, para todos os estados iônicos aqui considerados. Novamente o modelo 2 se apresentou como o mais adequado para a descrição da Ciprofloxacina.

Ao visualizarmos os resultados experimentais da referencia [19], apresentados na Figura 30, notamos que não existem grandes diferenças para o espectro Uv-Vis entre os estados iônicos. Sendo assim o espectro Uv-Vis não é determinante para a caracterização do estado iônico da Ciprofloxacina.

Capítulo 4. Sumário e conclusões

Neste trabalho, nos propusemos a estudar propriedades estruturais e espectroscópicas do antibiótico Ciprofloxacina quando intercalado em agregados lamelares.

Para este estudo, analisamos três possíveis estados iônicos da Cipro realizando cálculos de primeiros princípios (DFT) dentro da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para os espectros vibracionais, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Ultravioleta Visível (UV-VIS). Nossos cálculos foram comparados a medidas realizadas simultaneamente a este trabalho pelo grupo da Professora Vera Constantino do grupo de sólidos lamelares do IQ-USP e a resultados disponíveis na literatura para três dos estados iônicos estudados teoricamente.

Para cada estado iônico (a menos do estado neutro) analisamos dois possíveis modelos: a) com a inclusão de contra íons; b) sem a inclusão de contra íons. Para cada um destes modelos realizamos a otimização de geometria a partir da: a) estrutura molecular extraída da difratometria de raios X para o cristal, na literatura; b) estrutura molecular desenhada. Os resultados de otimização de geometria para essas duas situações levaram a estruturas ligeiramente diferentes, com uma diferença de energia muito pequena. Desta forma a análise completa foi realizada somente para a estrutura obtida a partir da geometria inicial do cristal.

Nossos resultados para os cálculos realizados para dos espectros Uv-Vis e de deslocamento químico obtido por RMN de Carbono revelaram que os espectros dos quatro estados iônicos da Cipro aqui estudados são muito semelhantes, dentro do contexto dos modelos utilizados, o que não permite a diferenciação destes estados através destas técnicas.

Por outro lado, nossos resultados de análise vibracional demonstraram frequências características de cada um dos estados iônicos. Este fato é importante, uma vez que permite identificar, através do espectro vibracional, cada um dos compostos presentes em uma dada amostra como, por exemplo, um agregado lamelar, utilizado para fins de liberação controlada de fármacos.

Referências

- [1] G. L. Drisko and C. Sanchez, *Eur. J. Inorg. Chem.* 5097 (2012).
- [2] V. R. R. Cunha, A. M. Ana, V. R. L. Constantino, J. Tronto, and J. B. Valim, *Quim. Nova* **33**, 159 (2010).
- [3] J. B. Regitano and R. M. P. Leal, *Rev. Bras. Cienc. Do Solo* **34**, 601 (2010).
- [4] J. M. Loeffler, J. Garbino, D. Lew, S. Harbarth, and P. Rohner, *Scand. J. Infect. Dis.* **35**, 843 (2003).
- [5] M. E. Roca Jalil, M. Baschini, and K. Sapag, *Appl. Clay Sci.* **114**, 69 (2015).
- [6] A. Vaccari, *Catal. Today* **41**, 53 (1998).
- [7] M. E. Davis, Z. (Georgia) Chen, and D. M. Shin, *Nat. Rev. Drug Discov.* **7**, 771 (2008).
- [8] D. J. CARASTAN, *Esc. Politec.* (2007).
- [9] P. D. Marcato, N. V. Parizotto, D. S. T. Martinez, A. J. Paula, I. R. Ferreira, P. S. Melo, N. Durán, and O. L. Alves, *J. Braz. Chem. Soc.* **24**, 266 (2013).
- [10] H. Nakayama, K. Takeshita, and M. Tsuhako, *J. Pharm. Sci.* **92**, 2419 (2003).
- [11] Z. P. Xu, M. Niebert, K. Porazik, T. L. Walker, H. M. Cooper, A. P. J. Middelberg, P. P. Gray, P. F. Bartlett, and G. Q. (Max) Lu, *J. Control. Release* **130**, 86 (2008).
- [12] K. Drlica and X. Zhao, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **61**, 377 (1997).
- [13] Y. Yang, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **102**, 134 (2012).
- [14] K. Rajalakshmi, S. Gunasekaran, and S. Kumaresan, *Indian J. Phys.* **88**, 733 (2014).

- [15] E. Bodo, A. Ciavardini, A. Giardini, A. Paladini, S. Piccirillo, F. Rondino, and D. Scuderi, *Chem. Phys.* **398**, 124 (2012).
- [16] W. A. Zordok, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **129**, 519 (2014).
- [17] S. A. Sadeek, W. H. El-Shwiniy, W. A. Zordok, and A. M. El-Didamony, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **78**, 854 (2011).
- [18] U. Neugebauer, a. Szeghalmi, M. Schmitt, W. Kiefer, J. Popp, and U. Holzgrabe, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **61**, 1505 (2005).
- [19] P. Trivedi and D. Vasudevan, *Environ. Sci. Technol.* **41**, 3153 (2007).
- [20] F. A. A. Paz, D. Dudenko, and H. W. Spiess, 71 (2012).
- [21] N. E. A. El-Gamel, M. F. Hawash, and M. A. Fahmey, *J. Therm. Anal. Calorim.* **108**, 253 (2012).
- [22] I. Turel and A. Golobic, *Anal. Sci.* **19**, 329 (2003).
- [23] M. Zupan?, I. Turel, P. Bukovec, A. J. P. White, and D. J. Williams, *Croat. Chem. Acta* **74**, 61 (2001).
- [24] A. D. Vasiliev and N. N. Golovnev, *J. Struct. Chem.* **54**, 607 (2013).
- [25] M. D. Prasanna and T. N. Guru Row, *J. Mol. Struct.* **559**, 255 (2001).
- [26] I. Turel, P. Bukovec, and M. Quirós, *Int. J. Pharm.* **152**, 59 (1997).
- [27] F. P. A. Fabbiani, B. Dittrich, A. J. Florence, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, W. F. Kuhs, N. Shankland, and H. Sowa, *CrystEngComm* **11**, 1396 (2009).
- [28] S. Mahapatra, K. N. Venugopala, and T. N. Guru Row, *Cryst. Growth Des.* **10**, 1866 (2010).
- [29] A. V. Polishchuk, E. T. Karaseva, T. B. Emelina, and V. E. Karasev, *J. Fluoresc.* **22**, 373 (2012).
- [30] C. J. Ballhausen and A. E. Hansen, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **23**, 15 (1972).
- [31] M. Born and R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **389**, 457 (1927).

- [32] W. Kohn and L. J. Sham, Phys. Rev. **140**, A1133 (1965).
- [33] P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev. **136**, B864 (1964).
- [34] R. P. Feynman, Phys. Rev. **56**, 340 (1939).
- [35] P. Güttinger, Zeitschrift Für Phys. **73**, 169 (1932).
- [36] W. Kohn, Rev. Mod. Phys. **71**, 1253 (1999).
- [37] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, Phys. Rev. B **37**, 785 (1988).
- [38] A. D. Becke, J. Chem. Phys. **104**, 1040 (1996).
- [39] J. C. Slater, Phys. Rev. **36**, 57 (1930).
- [40] M. J. Frisch and et. al, Gaussian 09, Revis. A.02 (2009).
- [41] A. P. Scott and L. Radom, J. Phys. Chem. **100**, 16502 (1996).
- [42] L. D. Barron and A. D. Buckingham, (2010).
- [43] D. et. al c. harris, (1989).
- [44] J. W. Ochterski and D. Ph, Help. Gaussian. Com 1 (1999).
- [45] R. S. Macomber, Phys. Today **52**, 68 (1998).
- [46] Friebolin and Horst, (2005).
- [47] H. Saitô, I. Ando, and A. Ramamoorthy, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. **57**, 181 (2010).
- [48] F. London, J. Phys. Le Radium **8**, 397 (1937).
- [49] R. McWeeny, Phys. Rev. **126**, 1028 (1962).
- [50] R. Ditchfield, Mol. Phys. **27**, 789 (1974).
- [51] K. Wolinski, J. F. Hinton, and P. Pulay, J. Am. Chem. Soc. **112**, 8251 (1990).
- [52] J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, and M. J. Frisch, J. Chem. Phys. **104**,

- 5497 (1996).
- [53] J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, and M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **104**, 5497 (1996).
- [54] A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. A. Simagina, A. V. Churakov, and G. L. Perlovich, *Eur. J. Pharm. Sci.* **77**, 112 (2015).
- [55] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* **27**, 789 (1974).
- [56] T. Helgaker, M. Watson, and N. C. Handy, *J. Chem. Phys.* **113**, 9402 (2000).
- [57] V. Sychrovský, J. Gräfenstein, and D. Cremer, *J. Chem. Phys.* **113**, 3530 (2000).
- [58] V. Barone, J. E. Peralta, R. H. Contreras, and J. P. Snyder, *J. Phys. Chem. A* **106**, 5607 (2002).
- [59] J. E. Peralta, G. E. Scuseria, J. R. Cheeseman, and M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **375**, 452 (2003).
- [60] W. Deng, J. R. Cheeseman, and M. J. Frisch, *J. Chem. Theory Comput.* **2**, 1028 (2006).
- [61] R. L. Shriner, C. K. F. Hermann, T. C. Morrill, D. Y. Curtin, and R. C. Fuson, 8th ed. (Wiley, 2004).
- [62] Z. Xiao, M. Yuan, S. Zhang, J. Wu, S. Qi, and Q. Li, *Magn. Reson. Chem.* **43**, 869 (2005).
- [63] E. Runge and E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **52**, 997 (1984).
- [64] M. A. L. Marques and E. K. U. Gross, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **55**, 427 (2004).
- [65] E. K. U. Gross and W. Kohn, *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2850 (1985).
- [66] C. A. Ullrich and Z. Yang, *Brazilian J. Phys.* **44**, 154 (2014).

Apendice 1- Cálculos em Isômeros estruturais

A.1 Otimização estrutural de isômeros estruturais distintos

Também foram realizados cálculos para a convergência estrutural partindo não de estruturas moleculares extraídas dos cristais experimentais, mas desenhadas para a molécula isolada (Figura 4). Notamos que esta etapa foi realizada no início deste trabalho, quando não havíamos encontrado resultados estruturais experimentais disponíveis na literatura. Entretanto, com a otimização de geometria, utilizada na metodologia deste trabalho (no esquema de Kohn-Sham para a DFT), deveria ser independente da estrutura inicial, era esperado que os resultados obtidos levassem às mesmas posições atômicas. Na Figura 32 apresentamos as duas estruturas, podemos notar que no caso da Cipro catiônica temos grandes mudanças entre as estruturas, no grupo do carboxilato o hidrogênio esta em posição diferente e existe uma rotação no grupo da piperazina, nos casos da cipro zwitterionica e aniônica tivemos pequenas rotações nos grupos que se ligam a quinolina.

Figura 32: Estruturas após a convergência, para a estrutura inicial partindo do cristal obtido na literatura, e para a estrutura inicial construída baseada no desenho químico 2D.

A convergência em energia para os cálculos de otimização de geometria dos quatro estados iônicos da cipro, aqui realizados, são apresentados na Figura 33. Podemos notar a rápida e boa convergência dos resultados. Ao compararmos os resultados da energia para as estruturas obtidas partindo do cristal, vemos que as diferenças são muito pequenas, Tabela 10 e Figura 36.

Figura 33: Cálculo de convergência do ciclo SCF para Cipro em seus quatro estados iônicos.

É interessante, assim, inspecionar as repercussões desta diferença no cálculo das propriedades estudadas no presente trabalho.

Figura 34: Estrutura e Orbitais moleculares de fronteira, HOMO - 1, HOMO, LUMO, LUMO +1 para Cipro aniônica e catiônica. A cor vermelha representa os valores aniônicas e verde os valores positivos.

Figura 35: Estrutura e Orbitais moleculares de fronteira, HOMO - 1, HOMO, LUMO, LUMO +1 para Cipro neutra e zwitteriônica. A cor vermelha representa os valores aniônicas e verde os valores positivos.

A.2 Espectro vibracional – IR e Raman

Os espectros Raman e IR foram obtidos para a cipro zwitteriônica, neutra, catiônica e aniônica e são mostrados nas Figuras 37,38,39 e 40. Como podemos ver o espectro vibracional da Cipro Zwitteriônica possui uma alta intensidade na banda relativo ao NH₂ (3442cm⁻¹ e 3364cm⁻¹). Ao normalizarmos o espectro, as bandas próximos à faixa entre 3500 e 2500 cm⁻¹ desaparecem, dessa forma realizamos uma nova normalização desconsiderando esta banda.

Para a realização dos cálculos utilizamos o funcional de troca e correlação B3LYP [37,38], com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41] e atribuímos a carga líquida total igual a -1 para o sistema da Cipro aniônica. Para o sistema da Cipro catiônica +1 a carga líquida total. Para a Cipro zwitteriônica carga 0.

Inicialmente comparando o espectro IR para a estrutura inicial partindo do cristal obtido na literatura, e para a estrutura inicial construída baseada no desenho químico 2D, Figura 4. Observamos que não existem grandes diferenças entres os espectros para o caso do cipro aniônica e zwitteriônica, mesmo existindo algumas diferenças para a estrutura final, Figura 36.

Porém, ao observarmos os espectros para o caso da cipro catiônica, notamos que, ocorrem diversos deslocamento das bandas, para a estrutura inicial partindo do cristal obtido na literatura temos as bandas 1806,1667,1630,1504,1394,1284,1514,1434 cm^{-1} indo respectivamente para 1763,1722,1637,1486,1362,1278,1514,1422 cm^{-1} na estrutura inicial baseada no desenho químico 2D. Notamos que as maiores variações ocorrem para as bandas relacionadas ao grupo Carboxilato e ao Oxigenio da Piridona, conforme se vê na Tabela 10.

Como discutido anteriormente o modo vibracional em 1806 cm^{-1} não existe no espectro experimental, provavelmente devido a ligações entre moléculas. O modo vibracional em 1722 cm^{-1} ao se aplicar o deslocamento de 0,985 fica com 1696 cm^{-1} , o que é próximo a banda experimental em 1704 cm^{-1} . Sendo assim provavelmente na amostra existiam ambas conformações, e portanto temos como espectro experimental uma combinação dos espectros calculados da cipro catiônica na Figura 36.

Tabela 10: Modos vibracionais da Cipro catiônica e seus respectivos números de onda. Os mesmos modos vibracionais estão indicados pela mesmas cores, (p) são bandas de baixa intensidade e * modos vibracionais mais significativos para dado numero de onda.

	Cipro catiônica Desenho 2D	Cipro catiônica Cristalografia
V C=O Carboxilato	1763*,1722,1637,1404	1806*,1667,1648,1454
V C=O Piridona	1763,1722*,1648,1637	1806,1667*,1648*,1630*(p)
Breathing Benzeno	1278*	1284 ,
V C-C Alifático	1503(p),1396,1362	1504 , 1394
V C-C Carboxilato Piridona	1404	1454,1332 ,
V C-N Alifático Piridona	1309*	1394,1332*
V C-N Piperazina Benzeno	1514*,1426	1514*,1434,1394
Wagging HCH Piperazina	1426,1412,1404,	1434,1414,1345
Twisting HCH Piperazina	1341,1309,1278	1357,1345,1332,1284
Rocking HCH Piperazina	1362,1341,1278	1284 ,
Scissoring HCH Piperazina	1486*	1504 ,
Wagging HNH Piperazina	1412	1434, 1414
Scissoring HNH Piperazina	1655,1648	1652(p),1648*
dC-OH	1763*,1722,1637,1404*, 1341,1309,1278	1806*,1630(p),1504,1454*, 1345,1332
V C-N Piridona	1362*,1341	1394,1357,1345*
V C=C Benzeno	1722,1648*,1637*,1584*, 1514,1486,1362,1341*, 1309	1667*,1648*,1630(p),1582*, 1514,1504,1394,1357,1345, 1332
V C=C Piridona	1763,1722,1648*,1637*, 1584*, 1514,1486,1362,1341,1309	1806,1667,1648*,1630*(p), 1582*, 1514,1504,1394,1357,1345,1332

Figura 36: Espectro IR para a estrutura inicial partindo do cristal obtido na literatura em preto, e para a estrutura inicial construída baseada no desenho químico 2D em vermelho.

Figura 37: Espectro normalizado Raman teóricos e experimentais das espécies iônicas da Cipro. Variação entre 3500 e 2600(cm^{-1}), sua normalização foi feita desconsiderando a banda 3442(cm^{-1}).

Na Figura 37 apresentamos os espectros Raman para os sistemas aqui estudados. Na região entre 3500 e 2600 cm^{-1} para Cipro no estado zwitteriônico as bandas 3141, 3106 e 3077 cm^{-1} são atribuídos ao HCH no grupo da piperazina, para Cipro catiônica em 3085, 3075 e 2965 cm^{-1} , para Cipro no estado neutro em 2930, 2940, 2965, 3070 cm^{-1} , e para cipro aniônica em 2920, 2932 e 3057 cm^{-1} . As bandas atribuídas ao HCH no grupo alifático estão em 3142 e 3129 cm^{-1} para cipro catiônica, em 3140, 3130 cm^{-1} para Cipro neutra, em 3086, 3119 e 3135 cm^{-1} para Cipro aniônica, e sobrepostos por outras bandas de maior intensidade na Cipro zwitterionica.

Ao compararmos na Figura 37 os espectros Raman da cipro catiônica e zwitterionica com a cipro neutra e aniônica, notamos que a adição de um hidrogênio no nitrogênio da piperazina da cipro neutra gera duas novas bandas em 3442 e 3364 cm^{-1} para cipro zwitteriônica, e para cipro catiônica em 3470 e 3406 cm^{-1} , estes são referentes ao N-H na Piperazina. Se relacionarmos a cipro neutra com a cipro zwitteriônica notamos que a troca da posição de um hidrogênio na molecula faz com que ocorra a ausencia de algumas bandas como a banda de 3244 a 3195 cm^{-1} , atribuida nos outros estados ionicos ao CH_2 nos grupos aromatico, alifatico e piridona, como tambem a banda de 3142 a 3119 cm^{-1} atribuida ao CH_2 no grupo alifatico. Ao equipararmos a cipro neutra com a cipro aniônica podemos notar quer a remoção de um hidrogênio no grupo carboxilato faz com que surja a banda 3086 cm^{-1} referente a CH_2 no grupo alifatico e desaparece a banda 2965 cm^{-1} referente ao CH_2 no grupo da piperazina.

Figura 38: Espectro normalizado Raman teórico e experimental das espécies iônicas da Cipro. Variação entre 80 e 1800 cm^{-1} .

Na Figura 38e 40 no espectro IR e no espectro Raman entre 1800 e 80 cm^{-1} as bandas atribuídas ao C=O no grupo da Piridona e COO^- estão para Cipro no estado Zwitteriônico em 1702 e 1654 cm^{-1} , para Cipro catiônica em 1722 e 1763 cm^{-1} , para Cipro no estado neutro em 1706 e 1745 cm^{-1} , e para cipro aniônica em 1666 e 1699 cm^{-1} . As bandas atribuídas somente ao C=O no grupo da Piridona estão em 1641 cm^{-1} para Cipro Zwitterionica, 1648 cm^{-1} para Cipro catiônica, 1652 e 1629 cm^{-1} para Cipro Neutra e em 1639 cm^{-1} para Cipro Aniônica. Temos para Cipro Zwitterionica a banda 1288 cm^{-1} referente somente ao COO^- assimétrico COO^- .

Se relacionarmos os espectros Raman da cipro neutra e zwitterionica com a Cipro catiônica e aniônica notamos o surgimento de uma banda intensa em 1626 para a cipro aniônica e 1636 cm^{-1} para cipro catiônica, referente ao CH no grupo piridona. Ao compararmos a cipro neutra com a cipro catiônica observamos que a banda de 1469 a 1514 cm^{-1} atribuída ao scissoring do CH_2 no grupo da piperazina se divide em duas bandas mais definidas em 1514 e 1481 cm^{-1} . Observamos que para cipro zwitterionica ocorre uma banda em 1288 cm^{-1} referente ao COO^- , o que não ocorre em nenhuma outra conformação molecular.

No espectro IR entre 3500 e 2500 cm^{-1} , Figura 39, as bandas atribuídas ao CH_2 no grupo da piperazina estão para Cipro no estado zwitteriônico em 2893, 2906, 3077 e 3141 cm^{-1} para Cipro catiônica em 3470, 2965 e 3406 cm^{-1} , para Cipro no estado neutro em 2931, 2940, 2965 e 3070 cm^{-1} , e para cipro aniônica em 2920, 2935 e 2945 cm^{-1} . As bandas atribuídas ao CH_2 no grupo alifático estão em 3204, 3227 e 3089 cm^{-1} para cipro zwitteriônico, em 3126 cm^{-1} para Cipro catiônica, em 3126 e 3228 cm^{-1} para Cipro neutra, e 3119, 3086 e 3224 cm^{-1} para Cipro aniônica. As bandas atribuídas ao CH no grupo aromático ocorrem na cipro neutra em 3205 cm^{-1} e para cipro aniônica em 3195 cm^{-1} .

Figura 39: Espectro normalizado IR teóricos e experimentais das espécies iônicas da Cipro. Variação entre 2600 e 3500 cm^{-1} , sua normalização foi feita desconsiderando as bandas 3442 e 3364 cm^{-1} .

Figura 40: Espectro normalizado IR teóricos e experimentais das espécies iônicas da Cipro. Variação entre 400 e 1800(cm^{-1}).

A seguir apresentamos as atribuições realizadas para os espectros aqui analisados. Na Tabela 11 temos a atribuição experimental feita pelo grupo da Prof. Vera para Cipro Zwitteriônica, nas tabelas 12, 13, 14 e 15 temos as atribuições feitas a partir dos modos vibracionais visualizados no software

Tabela 11: Atribuição relativa a Cipro Zwitterionica Experimental.

Frequência (cm ⁻¹)	Atribuição (Cipro Zwitterionica Experimental)[10]
410	
478	
546	
668	
710	
754	Bending(COO ⁻)
805	
835	
937	
987	Bending(HC)Aromatico
1026	
1104	Rocking(HCH)
1145	Stretching(CC)
1183	Stretching(CN)
1266	Stretching(CO)
1318	Bending(HCH)
1390	
1455	
1620	Stretching(C=O)
1706	Stretching(C=O)Carboxilato
2358	
2465	
2500	Stretching(HNH)
2617	
2694	
2839	
2925	Stretching(CH)Alifatico
3020	
3092	
3204	Stretching(CH)Aromatico
3381	
3530	stretching(OH)Carboxilato

Tabela 12: Atribuição relativa a Cipro Neutra calculada.

Atribuição (Cipro Zwitterionica)	Frequência (cm ⁻¹)
Twisting(OCO) Rocking(OCO)	28
Bending(HCH)PIPERAZINA Bending(HNH)PIPERAZINA	229, 254, 301
Stretching(CC)OCO Rocking(HCH)PIPERAZINA	297
Rocking(HNH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA Twisting(Alifatico)	324
Rocking(HNH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA	447, 517, 627
Scissoring(OCO) Twisting(HCH)Alifatico	697, 710
Bending(HCH)Alifatico	777, 785, 828
Wagging(OCO)	814
Rocking(HCH)PIPERAZINA	831
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending Out(HC)Aromatico	835
Bending Out(HC)Aromatico Bending(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending(HCH)PIPERAZINA	847
Bending(HNH)PIPERAZINA	873
Rocking(HNH) Rocking(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA	896
Wagging(HNH) Wagging(HCH)PIPERAZINA	911
Bending(HC)Piridona	927
Bending(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HC)PIPERAZINA	941
Bending Out(HC)Aromatico	1016
Twisting(HNH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA	1037
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending(HCH)PIPERAZINA Bending(HC)	1041
Twisting(HNH)PIPERAZINA Bending(HCH)PIPERAZINA	1050
Wagging(HCH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA	1087
Wagging(HCH)Alifatico Bending In(CH)Aromatico	1116
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Aromatico	1134
Twisting(HCH)Alifatico Rocking(HNH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA	1154
Rocking(HNH) Rocking(HCH)PIPERAZINA Bending(HCH)Alifatico	1168
Twisting(HNH) Bending(HCH)PIPERAZINA Stretching(FC) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1177
Twisting(HNH) Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico	1185
Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH)PIPERAZINA	1197
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1218
Bending(HNH) Bending(HCH)PIPERAZINA Breathing(Alifatico) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1243
Bending In(HC) Breathing(Alifatico)	1269
Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH)PIPERAZINA Stretching As(CNC)PIPERAZINA Breathing(Aromatico)	1288
Stretching As(OCO) Bending(CH)	1312
Stretching Sy(OCO) Stretching(CC)OCO Bending(HC)Alifatico Stretching(CN)Alifatico	1313
Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH)PIPERAZINA	1331
Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH)PIPERAZINA	1353
Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending(HC)Alifatico	1364
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Piridona Bending(HC)Alifatico	1371
Wagging(HCH) Twisting(HNH)	1392
Scissoring(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1400
Wagging(HCH)PIPERAZINA In plane bending(HC)Piridona Stretching(CNC)Piridona Twisting(HNH)	1429
Wagging(HNH) Wagging(HCH)PIPERAZINA	1462
Scissoring(HCH)Alifatico	1491
Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1502
Scissoring(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1510
Bending In(HC)	1639
Scissoring(HNH) Stretching(CO)Piridona	1654
Stretching As(OCO) Scissoring(HNH) Stretching(CO)Piridona	1702
Stretching As(OCO) Stretching(CO)Piridona	3077
Stretching Sy(HCH)PIPERAZINA	3089
Stretching(HC)Alifatico	3117
Stretching Sy(HCH)Alifatico Stretching As(HCH)PIPERAZINA	3131, 3141
Stretching As(HCH)PIPERAZINA	3139
Stretching Sy(HCH)Alifatico	3191
Bending In(HC)Aromatico	3204
Stretching As(HCH)Alifatico Bending In(HC)Aromatico	3210
Stretching(HC)Aromatico Stretching(HC)Piridona	3227
Stretching As(HCH)Alifatico Stretching(HC)Piridona	3364
Stretching Sy(HNH)	3442
Stretching As(HNH)	

Tabela 13: Atribuição relativa a Cipro Neutra calculada.

Atribuição (Cipro Neutra)	Frequencia ( )
Bending Out(HO)CARBOXILATO	592
Bending In(HO)CARBOXILATO Bending In(CO)CARBOXILATO	614
Bending In(HO)CARBOXILATO Bending In(CO)CARBOXILATO Twisting(HCH)Alifatico	680
Bending Out(HN)PIPERAZINA Bending(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)Alifatico	789
Bending Out(CO) Bending Out(HO) Bending Out(HC)Aromatico Bending Out(CH)Piridona	817
Bending In(HC)Aromatico Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN)PIPERAZINA	954
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Aromatico	1038
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN)	1069
Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1110
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(OH)	1140
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Aromatico Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1153
Bending In(OH) Bending In(CO) Bending In(HC)Aromatico Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1168
Bending In(OH) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Twisting(HCH)Alifatico Rocking(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1197
Breathing(Alifatico) Bending In(HO) Stretching(FC) Bending In(HC)Aromatico Twisting(HCH)PIPERAZINA	1209
Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)PIPERAZINA Bending In(CH)Aromatico Stretching(FC) Bending In(CO) Bending In(HC)Piridona	1273
Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(CO) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending(HC)Alifatico	1316
Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(CO) Bending In(HC)Piridona	1340
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico	1356
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending(HC)Alifatico Sisoring(HCH)Alifatico Bending In(HC)Piridona Bending In(OH)	1381
Scissoring(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Piridona Wagging(HCH)PIPERAZINA	1397
Bending In(HO) Bending In(O=C) Scissoring(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Wagging(HCH)PIPERAZINA	1400
Bending In(HO) Bending In(O=C) Scissoring(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Wagging(HCH)PIPERAZINA Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1408
Wagging(HCH)PIPERAZINA	1416
Scissoring(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN)	1481
Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1495
Bending In(HC) Scissoring(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA	1523
Bending In(HC)	1575
Bending In(HC) Stretching(CO)Piridona	1629, 1652
Stretching(CO)Piridona Stretching(CO)CARBOXILATO Bending In(OH) Bending In(HC)Piridona	1706, 1745
Stretching Sy(HCH)PIPERAZINA	2940, 2965, 3080
Stretching As(HCH)PIPERAZINA	3070, 3080, 3146
Stretching Sy(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	3126, 3140
Stretching(CH)Aromatico	3205, 3244
Stretching As(HCH)Alifatico Stretching(HC)Piridona	3213
Stretching Sy(HCH)Alifatico Stretching(HC)Piridona	3228
Stretching(HN)PIPERAZINA	3538
Stretching(OH)CARBOXILATO	3756

Tabela 14: Atribuição relativa a Cipro catiônica calculada.

Atribuição (Cipro catiônica)	Frequencia ( )
Bending(HO) Bending In(HC)Aromatico Bending In(FC) Rocking(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH)	609
Bending In(HO) Bending In(CO)CARBOXILATO Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	677
Bending Out(HC)Aromatico Stretching(FC) Bending(CO)Piridona Twisting(HCH) Bending(HC)	756
Rocking(HCH)Alifatico Twisting(HCH)Alifatico Bending(CH)Alifatico Rocking(HCH)PIPERAZINA	775
Rocking(HCH)PIPERAZINA Wagging(HNH)PIPERAZINA	820
Bending Out(HC)Aromatico Rocking(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH)PIPERAZINA	866
BreathingPIPERAZINA Bending In(HC)Aromatico Wagging(HCH)Alifatico	935
Rocking(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH)	1012
Rocking(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH)	1046
Twisting(HCH)Alifatico Wagging(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Aromatico	1122
Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Aromatico Bending In(HO) Rocking(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH)	1154
Bending In(HO) Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Bending In(HC)Aromatico Rocking(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH) Bending In(HO)	1167
Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH) Bending In(HO)	1190
Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico	1267
Breathing(Aromatico) Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HNH) Bending In(CO)Piridona Bending In(HO)CARBOXILATO Bending In(HC)Piridona	1278
Breathing(Alifatico) Bending In(HO)CARBOXILATO Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH)PIPERAZINA	1309
Breathing(Alifatico) Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH) Bending In(HC)Piridona	1362
Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH) Scissoring(HCH)Alifatico Bending In(HC)Alifatico Bending In(HC)Piridona	1383
Scissoring(HCH)Alifatico Bending In(HC)Alifatico Wagging(HCH)PIPERAZINA	1395
Wagging(HCH)PIPERAZINA Rocking(HNH) Bending In(HC)Piridona Bending In(HO)CARBOXILATO Bending In(HC)Alifatico	1405
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Twisting(HNH) Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1412
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Rocking(HCH)PIPERAZINA	1426
Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1486, 1502
Twisting(HCH)PIPERAZINA Scissoring(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico	1514
Bending In(HC)Piridona	1584, 1637
Stretching(CO)Piridona Bending In(FC)Aromatico Bending In(HC)Aromatico	1648
Scissoring(HNH)	1655
Stretching(CO)Piridona Stretching(CO)CARBOXILATO Bending In(CH)Aromatico Bending In(OH)CARBOXILATO	1722
Stretching(CO)CARBOXILATO Stretching(CO)Piridona Bending In(OH)CARBOXILATO Bending In(CH)Piridona	1763
Stretching Sy(HCH)PIPERAZINA	2965, 3085, 3406
Stretching As(HCH)PIPERAZINA	3121, 3131, 3157, 3470
Stretching Sy(HCH)Alifatico Stretching(HC)Alifatico	3129, 3142
Stretching As(HCH)Alifatico	3230
Stretching(OH)CARBOXILATO	3750

Tabela 15: Atribuição relativa a Cipro Aniônica calculada.

Atribuição (Cipro Aniônica)	Frequencia ( )
Rocking(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN) Twisting(HCH)Alifatico Bending In(FC) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	616
Bending Out(HC)Aromatico Bending Out(FC) Rocking(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN) Twisting(HCH)Alifatico Scissoring(OCO)	718
Rocking(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN) Twisting(HCH)Alifatico Wagging(OCO) Bending In(HC)Piridona Bending In(CO)Piridona Bending Out(FC)	738
Twisting(HCH)Alifatico	783
Rocking(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending Out(NH)	795
Rocking(HCH)Alifatico Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico Scissoring(OCO) Bending In(HC)	838
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN) Bending In(HC)Aromatico	946
Rocking(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1028
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN)	1069
Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico Twisting(HCH)Alifatico Bending(HC)Alifatico	1155
Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending In(OC)	1173
Breathing(Alifatico) Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Stretching(FC) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending In(CO)Piridona	1201
Breathing(Alifatico) Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1249
Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Aromatico Breathing(Alifatico) Bending In(HN) Bending Breathing(Aromatico)	1267
Breathing(Alifatico) Stretching Sy(OCO) Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(FC) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending In(CO)Piridona	1299
Twisting(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1308
Stretching Sy(OCO) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending In(CO)Piridona	1322
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Alifatico	1340
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Alifatico	1350
Wagging(HCH)PIPERAZINA Twisting(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Bending In(HC)Piridona Bending In(HC)Alifatico Scissoring(HCH)	1367
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HC)Piridona Bending(HC)Alifatico Scissoring(HCH)Alifatico	1400
Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending Out(HN)	1414
Scissoring(HCH)PIPERAZINA Wagging(HCH)PIPERAZINA Bending In(HN) Scissoring(HCH)Alifatico Bending In(HC)Piridona Bending In(CO)Piridona	1469
Scissoring(HCH)PIPERAZINA	1495
Bending In(HC)Aromatico	1516
Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1573, 1626
Stretching(CO)Piridona Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1639
Stretching(CO)Piridona Stretching As(OCO) Bending In(HC)Aromatico Bending In(HC)Piridona	1666, 1699
Stretching Sy(HCH)PIPERAZINA	2935
Stretching As(HCH)PIPERAZINA	3053, 3079, 3130
Stretching(HC)Alifatico	3086
Stretching Sy(HCH)Alifatico	3119, 3135
Stretching As(HCH)Alifatico Stretching(HC)Piridona Stretching(HC)Aromatico	3205
Stretching As(HCH)Alifatico Stretching(HC)Piridona	3224
Stretching(HC)Aromatico	3231
Stretching(HN)	3527

A.3 C-RMN

Os resultados obtidos para o espectro C-RMN foram compatíveis com o esperado na literatura [61]. Em função da eletronegatividade os carbonos que sofrem maior deslocamento químico são respectivamente, o carbono da Piridona C15, o do carboxilato C14 e o ligado ao flúor C18. Os carbonos C20, C21, C22 e C23 da Piperazina estão em um ambiente químico semelhante e apresentam deslocamento químico próximo, estes são compatíveis com um estudo experimental do grupo Piperazina [62]. No grupo alifático temos valores semelhantes para os carbonos C10 e C9 não ligados no nitrogênio, o carbono C8 ligado no nitrogênio sofre maior deslocamento químico. Para os diferentes estados iônicos não existem grandes diferenças, a mais notável surge no carbono ligado ao Carboxilato (C13). Nos compostos com COO⁻ temos maior deslocamento químico que nos compostos COOH, a diferença ocorre devido a eletronegatividade do COO⁻, essa diferença chega a ser de 28ppm, como pode ser observado nas tabela 16.

Ao compararmos os resultados obtidos para o C-RMN da estrutura inicial construída baseada no desenho químico 2D ,Figura 4 , com os resultados da estrutura inicial partindo do cristal obtido na literatura notamos que novamente a cipro aniônica e zwitteriônica são praticamente indistinguíveis. Para o caso da cipro catiônica notamos mudanças, sendo as principais para o átomo C15 que no cristal está mais deslocado tendo 7ppm de diferença e para o átomo C24 que no cristal está menos deslocado tendo -8ppm de diferença.

Figura 41: Identificação utilizada para os elementos do C-RMN da tabela 16. Figura meramente ilustrativa, a conformação verdadeira pode ser visualizada na Figura 32

Como podemos ver na Figura 42, os resultados obtidos a partir da estrutura inicial baseada no desenho 2D apresentaram boa concordância com os resultados experimentais da literatura [20], sendo sua concordância maior do que o para o modelo 1 e menor do que o modelo 2 nos casos da estrutura inicial partindo do cristal.

Figura 42: Comparação para cipro zwitteriônica entre os resultados experimentais e calculados para a estrutura inicial baseada no desenho 2D.

Os resultados calculados foram também comparados com os resultados experimentais obtidos pelo grupo da profa. Vera de sólidos lamelares do IQ-USP, como vemos na Figura 43, possuem boa concordância.

Figura 43: Espectro C-RMN Experimental da Cipro no estado Zwitteriônico comparado com o espectro calculado da cipro no mesmo estado.

A.4 UV-Vis

Os cálculos de otimização das estruturas dos quatro estados iônicos da Cipro foram realizados com o funcional de troca e correlação B3LYP [37,38] e com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41]. Os cálculos de minimização da energia fornecem a estrutura eletrônica de cada orbital e podemos assim identificar os orbitais moleculares de fronteira, ou seja, o mais alto orbital molecular ocupado (HOMO) e o mais baixo orbital molecular não ocupado (LUMO). Para todos, utilizamos como o valor de 0,03 para isodensidade. Nas Figuras 44,45 e 46 estão os orbitais mais importantes para o espectro UV-Vis.

Cipro Neutra

HOMO-1

HOMO

LUMO

LUMO+1

Figura 44: Estrutura e Orbitais moleculares de fronteira, HOMO - 1, HOMO, LUMO, LUMO +1 para Cipro neutra. A cor vermelha representa os valores positivos e verde os valores negativos.

Cipro catiônica

HOMO-2

HOMO

LUMO

LUMO+1

Figura 45: Estrutura e Orbitais moleculares de fronteira, HOMO - 2, HOMO, LUMO, LUMO +1 para Cipro catiônica. A cor vermelha representa os valores positivos e verde os valores negativos.

Figura 46: Estrutura e Orbitais moleculares de fronteira, HOMO - 2, HOMO, LUMO, LUMO +1 para Cipro aniônica. A cor vermelha representa os valores positivos e verde os valores negativos.

Os espectros Uv-Vis foram obtidos para a cipro neutra, catiônica e aniônica e comparados com a ref. [29], que embora tenha utilizado um meio muito ácido (o que pode acarretar um estado de protonação diferente do aqui simulado), apresenta uma boa concordância com nossos resultados simulados e portanto são mostrados nas Figuras 47 e 48.

Para a realização dos cálculos utilizamos o mesmo funcional de troca e correlação da otimização molecular B3LYP [37,38] com a base de gaussianas 6-311++G(d,p) [41]. Atribuímos a carga líquida total igual a -1 para o sistema da Cipro aniônica, 0 para o estado neutro e +1 para o catiônica.

Para Cipro no estado neutro, e através da Figura 44 e 47, podemos notar que o HOMO e HOMO-1 possuem contribuições de LUMO+1. Assim nas transições em 320nm e 274nm, temos respectivamente H->L e H-1->L.

Figura 47: Espectros normalizados do Uv-Vis calculado e experimentais das espécies iônicas da Cipro. Variação entre 200 e 400 nm.

O espectro Uv-Vis da Cipro aniônica apresentou diversos orbitais participando significativamente da mesma transição. Na transição de maior intensidade em 526nm observamos que temos H->L e H->L+1, que são

>L, H->L+1 e H->L+2, a atribuição é idêntica a da transição de 526nm, isso ocorre em função dos orbitais L+1 e L+2 serem muito semelhantes. Na transição de 485nm temos H-1->L, H-1->L+2

1->L+1 corresponde

Tabela 19: Energia e Orbitais moleculares responsáveis para as principais transições eletrônicas da Cipro aniônica.

Transição	Energia (eV)	Orbitais	Orbitais	Orbitais
H->L	2.37	HOMO	LUMO	LUMO+1
H->L+1	2.37	HOMO	LUMO+1	LUMO+2
H->L+2	2.37	HOMO	LUMO+2	LUMO+3
H-1->L	2.37	HOMO-1	LUMO	LUMO+1
H-1->L+1	2.37	HOMO-1	LUMO+1	LUMO+2
H-1->L+2	2.37	HOMO-1	LUMO+2	LUMO+3
H-1->L+3	2.37	HOMO-1	LUMO+3	LUMO+4
H-1->L+4	2.37	HOMO-1	LUMO+4	LUMO+5
H-1->L+5	2.37	HOMO-1	LUMO+5	LUMO+6
H-1->L+6	2.37	HOMO-1	LUMO+6	LUMO+7
H-1->L+7	2.37	HOMO-1	LUMO+7	LUMO+8
H-1->L+8	2.37	HOMO-1	LUMO+8	LUMO+9
H-1->L+9	2.37	HOMO-1	LUMO+9	LUMO+10
H-1->L+10	2.37	HOMO-1	LUMO+10	LUMO+11
H-1->L+11	2.37	HOMO-1	LUMO+11	LUMO+12
H-1->L+12	2.37	HOMO-1	LUMO+12	LUMO+13
H-1->L+13	2.37	HOMO-1	LUMO+13	LUMO+14
H-1->L+14	2.37	HOMO-1	LUMO+14	LUMO+15
H-1->L+15	2.37	HOMO-1	LUMO+15	LUMO+16
H-1->L+16	2.37	HOMO-1	LUMO+16	LUMO+17
H-1->L+17	2.37	HOMO-1	LUMO+17	LUMO+18
H-1->L+18	2.37	HOMO-1	LUMO+18	LUMO+19
H-1->L+19	2.37	HOMO-1	LUMO+19	LUMO+20
H-1->L+20	2.37	HOMO-1	LUMO+20	LUMO+21
H-1->L+21	2.37	HOMO-1	LUMO+21	LUMO+22
H-1->L+22	2.37	HOMO-1	LUMO+22	LUMO+23
H-1->L+23	2.37	HOMO-1	LUMO+23	LUMO+24
H-1->L+24	2.37	HOMO-1	LUMO+24	LUMO+25
H-1->L+25	2.37	HOMO-1	LUMO+25	LUMO+26
H-1->L+26	2.37	HOMO-1	LUMO+26	LUMO+27
H-1->L+27	2.37	HOMO-1	LUMO+27	LUMO+28
H-1->L+28	2.37	HOMO-1	LUMO+28	LUMO+29
H-1->L+29	2.37	HOMO-1	LUMO+29	LUMO+30
H-1->L+30	2.37	HOMO-1	LUMO+30	LUMO+31
H-1->L+31	2.37	HOMO-1	LUMO+31	LUMO+32
H-1->L+32	2.37	HOMO-1	LUMO+32	LUMO+33
H-1->L+33	2.37	HOMO-1	LUMO+33	LUMO+34
H-1->L+34	2.37	HOMO-1	LUMO+34	LUMO+35
H-1->L+35	2.37	HOMO-1	LUMO+35	LUMO+36
H-1->L+36	2.37	HOMO-1	LUMO+36	LUMO+37
H-1->L+37	2.37	HOMO-1	LUMO+37	LUMO+38
H-1->L+38	2.37	HOMO-1	LUMO+38	LUMO+39
H-1->L+39	2.37	HOMO-1	LUMO+39	LUMO+40
H-1->L+40	2.37	HOMO-1	LUMO+40	LUMO+41
H-1->L+41	2.37	HOMO-1	LUMO+41	LUMO+42
H-1->L+42	2.37	HOMO-1	LUMO+42	LUMO+43
H-1->L+43	2.37	HOMO-1	LUMO+43	LUMO+44
H-1->L+44	2.37	HOMO-1	LUMO+44	LUMO+45
H-1->L+45	2.37	HOMO-1	LUMO+45	LUMO+46
H-1->L+46	2.37	HOMO-1	LUMO+46	LUMO+47
H-1->L+47	2.37	HOMO-1	LUMO+47	LUMO+48
H-1->L+48	2.37	HOMO-1	LUMO+48	LUMO+49
H-1->L+49	2.37	HOMO-1	LUMO+49	LUMO+50
H-1->L+50	2.37	HOMO-1	LUMO+50	LUMO+51
H-1->L+51	2.37	HOMO-1	LUMO+51	LUMO+52
H-1->L+52	2.37	HOMO-1	LUMO+52	LUMO+53
H-1->L+53	2.37	HOMO-1	LUMO+53	LUMO+54
H-1->L+54	2.37	HOMO-1	LUMO+54	LUMO+55
H-1->L+55	2.37	HOMO-1	LUMO+55	LUMO+56
H-1->L+56	2.37	HOMO-1	LUMO+56	LUMO+57
H-1->L+57	2.37	HOMO-1	LUMO+57	LUMO+58
H-1->L+58	2.37	HOMO-1	LUMO+58	LUMO+59
H-1->L+59	2.37	HOMO-1	LUMO+59	LUMO+60
H-1->L+60	2.37	HOMO-1	LUMO+60	LUMO+61
H-1->L+61	2.37	HOMO-1	LUMO+61	LUMO+62
H-1->L+62	2.37	HOMO-1	LUMO+62	LUMO+63
H-1->L+63	2.37	HOMO-1	LUMO+63	LUMO+64
H-1->L+64	2.37	HOMO-1	LUMO+64	LUMO+65
H-1->L+65	2.37	HOMO-1	LUMO+65	LUMO+66
H-1->L+66	2.37	HOMO-1	LUMO+66	LUMO+67
H-1->L+67	2.37	HOMO-1	LUMO+67	LUMO+68
H-1->L+68	2.37	HOMO-1	LUMO+68	LUMO+69
H-1->L+69	2.37	HOMO-1	LUMO+69	LUMO+70
H-1->L+70	2.37	HOMO-1	LUMO+70	LUMO+71
H-1->L+71	2.37	HOMO-1	LUMO+71	LUMO+72
H-1->L+72	2.37	HOMO-1	LUMO+72	LUMO+73
H-1->L+73	2.37	HOMO-1	LUMO+73	LUMO+74
H-1->L+74	2.37	HOMO-1	LUMO+74	LUMO+75
H-1->L+75	2.37	HOMO-1	LUMO+75	LUMO+76
H-1->L+76	2.37	HOMO-1	LUMO+76	LUMO+77
H-1->L+77	2.37	HOMO-1	LUMO+77	LUMO+78
H-1->L+78	2.37	HOMO-1	LUMO+78	LUMO+79
H-1->L+79	2.37	HOMO-1	LUMO+79	LUMO+80
H-1->L+80	2.37	HOMO-1	LUMO+80	LUMO+81
H-1->L+81	2.37	HOMO-1	LUMO+81	LUMO+82
H-1->L+82	2.37	HOMO-1	LUMO+82	LUMO+83
H-1->L+83	2.37	HOMO-1	LUMO+83	LUMO+84
H-1->L+84	2.37	HOMO-1	LUMO+84	LUMO+85
H-1->L+85	2.37	HOMO-1	LUMO+85	LUMO+86
H-1->L+86	2.37	HOMO-1	LUMO+86	LUMO+87
H-1->L+87	2.37	HOMO-1	LUMO+87	LUMO+88
H-1->L+88	2.37	HOMO-1	LUMO+88	LUMO+89
H-1->L+89	2.37	HOMO-1	LUMO+89	LUMO+90
H-1->L+90	2.37	HOMO-1	LUMO+90	LUMO+91
H-1->L+91	2.37	HOMO-1	LUMO+91	LUMO+92
H-1->L+92	2.37	HOMO-1	LUMO+92	LUMO+93
H-1->L+93	2.37	HOMO-1	LUMO+93	LUMO+94
H-1->L+94	2.37	HOMO-1	LUMO+94	LUMO+95
H-1->L+95	2.37	HOMO-1	LUMO+95	LUMO+96
H-1->L+96	2.37	HOMO-1	LUMO+96	LUMO+97
H-1->L+97	2.37	HOMO-1	LUMO+97	LUMO+98
H-1->L+98	2.37	HOMO-1	LUMO+98	LUMO+99
H-1->L+99	2.37	HOMO-1	LUMO+99	LUMO+100

Figura 48: Espectros normalizados Uv-Vis calculado espécie aniônica da Cipro. Variação entre 200 e 555 (nm).

A.5 Uv-Vis Complementos

Figura 49: resultados para Cipro aniônica do espectro Uv-Vis Calculado no modelo 1.

Figura 50: resultados para Cipro Zwitteriônica do espectro Uv-Vis Calculado no modelo 1.

Figura 51: Orbital Molecular HOMO-4 para cipro catiônica calculado no modelo 1. Este orbital esta presente na transição 280nm para Cipro catiônica no modelo 1, porem ele deixaria a Figura 21 desproporcional, principal motivo de estar no apêndice.