

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Química

Gabriel Libânio Silva Rodrigues

**Complexos de Rutênio com Óxido Nítrico:  
Estrutura Eletrônica, Solvatação e Natureza da  
Ligação Ru-NO**

Belo Horizonte

2015

**UFMG/ICEx/DQ 1061<sup>a</sup>**

**D. 581<sup>a</sup>**

**Gabriel Libânio Silva Rodrigues**

**Complexos de Rutênio com Óxido Nítrico:  
Estrutura Eletrônica, Solvatação e Natureza da  
Ligação Ru-NO**

Dissertação apresentada ao Departamento de  
Química do Instituto de Ciências Exatas da  
Universidade Federal de Minas Gerais como  
requisito parcial para obtenção do grau de  
Mestre em Química - Físico-Química

**Belo Horizonte**

**2015**

R696c Rodrigues, Gabriel Libânio Silva  
2015 Complexos de rutênio com óxido nítrico  
D [manuscrito]: estrutura eletrônica, solvatação e  
natureza da ligação Ru-NO / Gabriel Libânio Silva  
Rodrigues. 2015.  
[ix], 76 f. : il.

Orientador: Willian Ricardo Rocha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Minas Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Físico-química - Teses 2. Óxido nítrico - Teses  
3. Compostos de rutênio - Teses 4. Estrutura  
eletrônica - Teses 5. Reações de substituição - Teses  
I. Rocha, Willian Ricardo, Orientador II. Título.

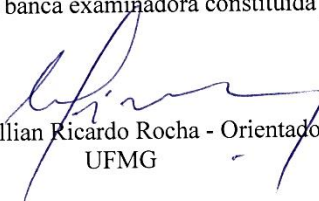
CDU 043



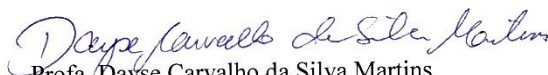
**"Complexos de Rutênio com Óxido Nítrico: Estrutura Eletrônica, Solvatação e Natureza da Ligação Ru-NO"**

**Gabriel Libânio Silva Rodrigues**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador  
UFMG

  
Prof. Heitor Avelino de Abreu  
UFMG

  
Profa. Dayse Carvalho da Silva Martins  
UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2015.

# Agradecimentos

- Ao prof. Willian, pela paciência, conselhos e grande orientação, aceitando a bordo do LQCMM um marujo praticamente desconhecido aos manejos da modelagem molecular.
- À Fernanda, por toda a paciência e companheirismo, que alcançam quase dois anos, essenciais tanto nos momentos mais difíceis quanto nas alegrias e devaneios da vida.
- Aos meus pais, Tânia e Almir, pela educação e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida. Se aqui estou, é por fruto do seu incansável labor, em não apenas criar um filho, mas uma pessoa capaz de viver em harmonia com a sociedade, valorizando suas conquistas.
- Ao meu irmão Lucas, por sempre acreditar em mim.
- À Taís, pelos bons anos de amizade.
- Aos amigos mais antigos da graduação em química Natália, Outkast, aos não tão novos, Teflon, Salmão, Augusto, Laura, Beloça, e muitos outros não citados, pela diversão caótica de incontáveis momentos.
- Ao Mateus, vulgo Geraldo, pelas discussões técnicas (e casuais), que ajudaram no desenvolvimento deste trabalho e ajudarão nos que ainda estão por vir.
- À todos os companheiros do LQCMM, que estão sempre dispostos a ajudarem uns aos outros nas pelepas do dia a dia.
- Aos amigos pré-graduação, Tonhão, Henrique, Moreira, Égon e Militão, por ainda estarem presentes em minha vida, compartilhando as diferenças dos caminhos que nos separaram.
- As agências de fomento, pelo apoio financeiro.

“Em algum lugar, alguma coisa incrível está apenas esperando para ser descoberta”

Carl Sagan

*“Se nós soubéssemos o que estávamos fazendo, não se chamaria pesquisa, chamaria?”*

*Albert Einstein*

# Resumo

Desde a descoberta do Óxido Nítrico (NO) como um importante sinalizador em vários processos fisiológicos e patológicos no corpo humano, o interesse científico acerca dessa molécula cresceu significativamente. Embora esse interesse tenha levado ao desenvolvimento e síntese de uma grande quantidade de complexos metálicos com NO na procura de medicamentos para liberação/captação dessa molécula, ainda são escassas informações teóricas que elucidem a natureza da interação metal-NO, o mecanismo de formação/quebra da ligação nas reações de deslocamento do ligante, entre vários outros fatores que possam facilitar o desenvolvimento de medicamentos eficazes no controle da concentração de NO no corpo. Neste trabalho a Teoria do Funcional de Densidades (DFT) foi utilizada para o estudo da estrutura eletrônica e molecular, espectros eletrônicos, e solvatação das espécies envolvidas ao longo das reações de troca de ligantes  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+/2+} + \text{NO} \rightarrow [\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{NO})]^{3+/2+} + \text{NH}_3$ . Os caminhos reacionais de menor energia para estas reações foram determinados e as energias e densidades de carga e spin foram obtidas. Para o complexo com Ru(III), verificou-se dois possíveis estados de spin para o produto final, singleto e tripleto, e o cruzamento entre suas respectivas superfícies de energia potencial na reação. O efeito do meio solvente foi analisado através dos métodos contínuos COSMO e PCM, além do mais robusto EFP (Effective Fragment Potential). A natureza e magnitude das interações intermoleculares envolvendo as espécies e o meio solvente foram analisadas utilizando o método estatístico de Monte Carlo. Com o formalismo da TD-DFT, determinaram-se os espectros eletrônicos das espécies principais, os orbitais envolvidos na transferência de carga metal-ligante e o efeito do meio solvente sobre esses.

**Palavras Chave:** óxido nítrico, compostos de rutênio, cálculos de estrutura eletrônica, reações de substituição, reações proibidas por spin.

# Abstract

## ***Ruthenium with Nitric Oxide Complexes: Eletronic Structure, Solvation and Nature of Ru-NO Bond***

Since the discovery of Nitric Oxide (NO) as an important signaling molecule in many physiological and pathological processes in the human body, the scientific interest around this molecule had a significantly growth. Although this interest had led to the development and synthesis of several metallic complexes, in the search for drugs able to release/capture of NO, there is still little theoretical information on the nature of the metal-ligand interaction and the mechanism of bond formation/breaking along the ligand displacement reactions involving this molecule, besides other factors that could facilitate the development of new drugs. In this work the Density Functional Theory (DFT) was applied to the study of the molecular and electronic structure, electronic spectra and solvation of the species involved along the ligand exchange reactions:  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+/2+} + \text{NO} \rightarrow [\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{NO})]^{3+/2+} + \text{NH}_3$ . The minimum energy reaction paths for these reactions were also analyzed and the energies, charge and spin densities along the reaction paths were investigated. For the Ru(III) compounds, two possible spin states are allowed for the products and there is a non-adiabatic surface crossing between these two potential energy surfaces. The nature and magnitude of the intermolecular interactions involving the complexes and the solvent were analyzed using the statistical mechanical Monte Carlo method. The Time Dependent Density Functional Theory was employed to obtain the electronic spectra of the species and to analyze the solvent effects on the electronic transitions.

**Keywords:** nitric oxide, ruthenium compounds, electronic structure calculations, substitution reactions, spin-forbidden reactions.

# Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 3-1: Exemplo de Modelo Reaction Field.....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16 |
| Figura 3-2: Em superfícies geradas pela superposição de esferas de van der Waals, haverá áreas (fundo preto) não acessíveis pelo solvente (esfera manchada).....                                                                                                                                                     | 17 |
| Figura 3-3: Exemplo de modelo EFP. A energia total é contabilizada como a soma das energias da parte ativa (ab initio) e de interação. ....                                                                                                                                                                          | 19 |
| Figura 4-1: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis para o $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ , o singleto e quinteto. ....                                                                                                                                                                  | 33 |
| Figura 4-2: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis para o $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ , o duplete e o sexteto. ....                                                                                                                                                                  | 33 |
| Figura 4-3: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis do $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ , o duplete e o sexteto. ....                                                                                                                                                             | 34 |
| Figura 4-4: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis do $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ , o singleto (coordenação formal $\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^+$ ) e o triplete. ....                                                                                                  | 34 |
| Figura 4-5: Estruturas de mínimo para os complexos metálicos <b>A-</b> $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ (singleto), <b>B-</b> $\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ (triplete) e <b>C-</b> $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ em fase gasosa. ....                                             | 37 |
| Figura 4-6: Estruturas de mínimo para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ (D) e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ (E) em fase gasosa. ....                                                                                                                                                                | 38 |
| Figura 4-7: Diagrama de OM's para a molécula NO. ....                                                                                                                                                                                                                                                                | 39 |
| Figura 4-8: Mapa de densidade de spin para o NO com o átomo de nitrogênio à dir. e o de oxigênio à esq. Áreas azuis indicam a presença de elétrons desemparelhados, e as verdes de pares de elétrons não ligantes. ....                                                                                              | 40 |
| Figura 4-9: Orbital HOMO do NO. Nitrogênio à esq. e oxigênio à dir. ....                                                                                                                                                                                                                                             | 41 |
| Figura 4-10: RDF dos complexos de Ru(III) entre o rutênio e o oxigênio do solvente. O primeiro pico corresponde a primeira camada de solvatação, enquanto a integral corresponde ao número de moléculas de solventes, em média, contida na camada. ....                                                              | 46 |
| Figura 4-11: Configurações aleatórias de Monte Carlo para os complexos: (I) $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ -singleto, (II) $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ -triplete e (III) $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ . É possível observar que não há ligações de hidrogênio sobre o grupo NO. .... | 48 |
| Figura 4-12: Diagrama de orbitais moleculares para o $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singleto. ....                                                                                                                                                                                                       | 51 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 4-13: Orbitais HOMO e LUMO do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singlete em fase gasosa.                                                                                                                                                                      | 52 |
| Figura 4-14: Orbitais HOMO e LUMO do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singlete, com PCM. ....                                                                                                                                                                       | 53 |
| Figura 4-15: Orbitais HOMO e LUMO do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singlete, com EFP + PCM. OBS: Os EFP's não são mostrados na imagem para melhor visualização. ....                                                                                             | 53 |
| Figura 4-16: Orbitais HOMO e LUMO do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singlete, com moléculas de água tratadas quanticamente + PCM. OBS: Apenas as moléculas de água com alguma contribuição aos OM's são mostradas na imagem para melhor visualização. ....        | 54 |
| Figura 4-17: Valores da transição MLCT para diferentes ângulos Ru-N-O. ....                                                                                                                                                                                                            | 55 |
| Figura 4-18: Gráfico da carga parcial atômica por valor do ângulo diedro Ru-N-O. O asterisco após o símbolo atômico representa em qual átomo a carga está sendo monitorada. ....                                                                                                       | 56 |
| Figura 4-19: Estrutura inicial utilizada como entrada do procedimento de SCAN para formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ . ....                                                                                                                              | 57 |
| Figura 4-20: Esquema de superfícies de energia potenciais para (I) uma reação adiabática ocorrendo somente no estado fundamental; (II) uma reação não adiabática envolvendo uma mudança no estado eletrônico e; (III) uma reação envolvendo várias mudanças no estado eletrônico. .... | 59 |
| Figura 4-21: SEP para formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ . ....                                                                                                                                                                                           | 60 |
| Figura 4-22: SCAN para o estado singlete e tripleto da formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ em fase gasosa. ....                                                                                                                                            | 61 |
| Figura 4-23: SCAN para o estado singlete e tripleto da formação do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ utilizando-se a aproximação COSMO para o solvente. ....                                                                                                         | 61 |
| Figura 4-24: Estados de transição do $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ singlete (à esq.) e tripleto (à dir.). Valores das distâncias de ligação em Å. ....                                                                                                                    | 63 |
| Figura 4-25: Gráfico da densidade de spin pela distância de ligação Ru-NO, para os três átomos envolvidos no complexo de Ru(III). ....                                                                                                                                                 | 64 |
| Figura 4-26: Superfícies de potencial para os dois estados de spin em relação a variação do ângulo Ru-N-O para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ . ....                                                                                                            | 65 |
| Figura 4-27: Estrutura do ponto MECP entre os estados singlete e tripleto do $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ . As distâncias de ligação são dadas em Å e os ângulos em graus. ....                                                                                          | 66 |
| Figura 4-28: Representação das possibilidades da reação $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6 + \text{NO} \rightarrow \text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO} + \text{NH}_3$ . ....                                                                                                                      | 67 |

# Lista de Tabelas

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 4-1: Energia total relativa para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{n+}$ .....                                             | 35 |
| Tabela 4-2: Energia total relativa para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{n+}$ . ....                                   | 35 |
| Tabela 4-3: Parâmetros estruturais calculados para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{x+}$ em fase gasosa .....          | 36 |
| Tabela 4-4: Parâmetros estruturais calculados para o $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ (singleto) em fase gasosa e solução..... | 37 |
| Tabela 4-5: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ .....                               | 43 |
| Tabela 4-6: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{NO})]^{3+}$ singleto. ....           | 44 |
| Tabela 4-7: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{NO})]^{3+}$ tripleto. ....           | 45 |
| Tabela 4-8: Análise das ligações de hidrogênio ocorrentes nos complexos de Ru(III). ....                                                 | 47 |
| Tabela 4-9: Dados espectroscópicos do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ .....                                          | 51 |

# Conteúdo

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| <b>AGRADECIMENTOS</b>                     | <b>I</b>   |
| <b>RESUMO</b>                             | <b>III</b> |
| <b>ABSTRACT</b>                           | <b>IV</b>  |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b>                   | <b>V</b>   |
| <b>LISTA DE TABELAS</b>                   | <b>VII</b> |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                       | <b>1</b>   |
| 1.1 Objetivos                             | 4          |
| <b>2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE</b> | <b>6</b>   |
| 2.1 Introdução                            | 6          |
| 2.2 Os Teoremas de Hohenberg- Kohn        | 7          |
| 2.3 A Energia DFT                         | 9          |
| 2.4 As equações de Kohn-Sham              | 11         |
| 2.5 Aproximação da Densidade Local        | 12         |
| 2.6 Aproximação do Gradiente Generalizado | 13         |
| <b>3 MÉTODOS DE SOLVATAÇÃO</b>            | <b>15</b>  |
| 3.1 Introdução                            | 15         |
| 3.2 Modelos Contínuos de Solvatação       | 16         |
| 3.2.1. Introdução                         | 16         |
| 3.2.2. Teorização                         | 17         |
| 3.2.3. Exemplos de Modelos                | 18         |
|                                           | viii       |

|            |                                                                      |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.3</b> | <b>EFP - Método do Fragmento de Potencial Efetivo</b>                | <b>19</b> |
| 3.3.1.     | Introdução                                                           | 19        |
| 3.3.2.     | Distribuição em multipolos                                           | 20        |
| 3.3.3.     | Penetração de Cargas                                                 | 22        |
| 3.3.4.     | Interações Interfragmentos                                           | 22        |
| 3.3.5.     | Polarização                                                          | 23        |
| 3.3.6.     | Interações ortogonais de troca                                       | 27        |
| 3.3.7.     | Potenciais repulsivos efetivos                                       | 28        |
| <b>4</b>   | <b>COMPLEXOS DE RUTÊNIO-AMINA COM ÓXIDO NÍTRICO</b>                  | <b>30</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Introdução</b>                                                    | <b>30</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Estrutura Eletrônica dos Complexos de Rutênio</b>                 | <b>31</b> |
| 4.2.1.     | Metodologia                                                          | 31        |
| 4.2.2.     | Resultados e Discussão                                               | 31        |
| <b>4.3</b> | <b>Estrutura Eletrônica do Óxido Nítrico</b>                         | <b>38</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Solvatação dos Complexos e Análise das Ligações de Hidrogênio</b> | <b>41</b> |
| 4.4.1.     | Metodologia                                                          | 41        |
| 4.4.2.     | Resultados e Discussão                                               | 43        |
| <b>4.5</b> | <b>Espectros Eletrônicos</b>                                         | <b>49</b> |
| 4.5.1.     | Metodologia                                                          | 49        |
| 4.5.2.     | Resultados e Discussão                                               | 50        |
| <b>4.6</b> | <b>Estudos Reacionais</b>                                            | <b>57</b> |
| 4.6.1.     | Metodologia                                                          | 57        |
| 4.6.2.     | Resultados e Discussão                                               | 59        |
| <b>5</b>   | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                          | <b>68</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Conclusões Gerais</b>                                             | <b>68</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Perspectivas</b>                                                  | <b>69</b> |
| <b>6</b>   | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                    | <b>70</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de interesse químico e biológico, que nos últimos anos tem estimulado a comunidade científica, principalmente por suas possíveis aplicações terapêuticas [1-3]. A importância da bioquímica do óxido nítrico está principalmente relacionada com a sua participação em vários processos fisiológicos [3] como, por exemplo: a modulação da resposta imune e endócrina, controle cardiovascular, regulação da pressão arterial, atividade neurotransmissora, indução de apoptose celular, inibição do crescimento tumoral e destruição de parasitas intracelulares e no sistema respiratório, participando do controle da perfusão pulmonar e da bronco dilatação [1-7]. A importância destes achados sobre o NO fez com que esta molécula fosse escolhida como "molécula do ano" em 1992, e rendeu em 1998, o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina a J. Louis Ignarro, Robert F. Furchgott e Murad Ferid por suas pesquisas acerca de sua ação vasodilatadora [8]. Um exemplo de ação direta do óxido nítrico pode ser observado no tratamento da hipóxia. A hipóxia é um estado de baixa oxigenação de tecidos celulares e deve ser considerada em várias situações clínicas como nos tratamentos contra o câncer. Células submetidas a essa condição podem se tornar resistentes a ambos os tratamentos rádio e quimioterápicos [9]. Alguns estudos demonstraram que a liberação de NO em células hipóxicas pode aumentar significativamente a efetividade da radio e quimioterapia [10].

Apesar das ações terapêuticas do NO, vários problemas relacionados à sua alta concentração no organismo também são conhecidos. Dessa forma, dependendo da concentração e do local de produção do NO, efeitos ambíguos podem ocorrer:

i) Uma produção de alta concentração de NO, como a que se segue após a expressão da enzima iNOS (óxido nítrico sintase induzível), pode influenciar negativamente na função cardíaca. No tecido cardíaco humano, por exemplo, existe uma correlação entre o aumento na expressão de iNOS e a insuficiência cardíaca [11];

ii) A concentração intracelular de NO deve ser mantida baixa para que não ocorra reações paralelas como a oxidação deste, gerando não o íon nitrosênio ( $\text{NO}^+$ ), mas espécies

radicais altamente reativas de óxido de nitrogênio (ERONs) [12], originando um estresse oxidativo que pode desnaturar macromoléculas; como a oxidação de ácidos nucleicos, determinando quebra da fita de DNA; peroxidação de lipídeos e oxidação de proteínas, impedindo processos enzimáticos;

iii) O NO pode ligar-se ao citocromo P450, e quando em alta concentração inibir esta enzima, provocando diversos efeitos colaterais ao organismo [13];

iv) O óxido nítrico também pode competir de maneira reversível com o oxigênio pelo sítio de ligação da enzima citocromo c oxidase, durante o processo de respiração celular. Em altas concentrações, também pode-se combinar com o superóxido ( $O_2^-$ ) gerando espécies de oxigênio reativas, muitas das quais estão envolvidas na toxicidade mitocondrial e na morte celular [14], [15].

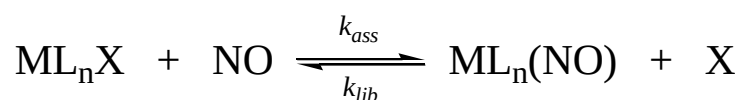
Devido ao importante papel fisiológico do NO e os problemas relacionados com a sua indevida concentração no organismo, como exposto acima, atualmente existe um grande interesse no desenvolvimento de sistemas que possam captar/liberar NO de forma controlada. Neste contexto, as reações do óxido nítrico com complexos metálicos são de particular interesse, uma vez que centros metálicos, como o grupo heme, são conhecidos alvos de reação com o NO [6]. A estratégia de obtenção de complexos metálicos para a liberação/captação controlada de NO no organismo já é conhecida a bastante tempo. Por exemplo, o composto nitroprussiato de sódio,  $Na_2[Fe(CN)_5(NO)] \cdot 2H_2O$  [1], é utilizado a muitos anos como vasodilatador para diminuir a pressão sanguínea de forma rápida liberando NO *in situ* [16-18].

Metalofármacos cujo centro metálico é o rutênio, possuem boa aplicação como captadores/liberadores de NO, o que já está bem fundamentado na literatura, principalmente por apresentarem baixa toxicidade e maior estabilidade [19], [20]. Isto se deve em parte à semelhança das propriedades físico-químicas deste metal com as do ferro. O rutênio está na mesma coluna, encontrando-se logo após o ferro no quadro periódico, possuindo, portanto, propriedades químicas semelhantes às deste. Lembrando ainda que a toxicidade do metal também está relacionada com seus estados de oxidação, pode-se afirmar que outro fator de

baixa toxicidade do rutênio é sua habilidade de atingir vários estados de oxidação (II, III e IV) em meio fisiológico [2].

Os complexos de rutênio II tendem a ser biologicamente mais ativos do que os de rutênio III [21], [22], entretanto, a maioria dos compostos de rutênio desenvolvidos e conhecidos estão na sua forma Ru(III). Graças a isso, no planejamento de novas drogas baseadas nesse metal, é comum a utilização de uma redução *in vivo* do Ru(III) a Ru(II) como forma de ativação do complexo, para posterior liberação de NO. Assim, é fundamental a redução do fragmento  $M^{n+}NO^+$  a  $M^{n+}NO^0$  no meio biológico, para complexos metálicos doadores de óxido nítrico. Alguns estudos [22-24] mostraram que complexos de rutênio com ligantes amônia, são bons candidatos a doadores de NO e podem ser reduzidos por vários agentes redutores comumente presentes no meio biológico, como o NADH, as flavoenzimas FADH<sub>2</sub> e FMNH<sub>2</sub>, além de proteínas ferro-sulfuradas. Entretanto, investigações teóricas dessas reações de oxidação e da interação entre os complexos metálicos e os agentes biológicos ainda não foram realizadas com profundidade, visando o melhor entendimento dos mecanismos físico-químicos envolvidos nesses sistemas.

Levando-se em consideração o que foi exposto anteriormente, percebe-se que o entendimento do mecanismo de formação destes complexos metálicos com o NO, bem como a investigação da natureza da ligação Metal-NO é de fundamental importância para o conhecimento dos fatores responsáveis pela liberação/captação desta molécula no organismo. Entretanto, esta não é uma tarefa trivial, tendo em vista que o óxido nítrico é uma espécie paramagnética, com um elétron desemparelhado e, os metais de transição envolvidos na coordenação podem apresentar diferentes multiplicidades de spin, podendo originar diferentes complexos metálicos. Adicionalmente, o grupo nitrosila pode se coordenar ao centro metálico como NO<sup>+</sup>, NO<sup>•</sup> ou NO<sup>-</sup>, de forma  $\eta^1$  (pelo N ou pelo O) ou  $\eta^2$  (pelo N e pelo O). De maneira geral, o processo de captação/liberação de NO por complexos metálicos pode ser entendido conforme mostrado no esquema 1.



Esquema 1: processo geral de captação e liberação do NO por complexos metálicos.

A constante de associação,  $k_{ass}$ , está relacionada com os processos de captação do NO e a constante de liberação,  $k_{lib}$ , está relacionada com a liberação de NO. O balanço entre estas constantes é fundamental para entendermos o papel que estes complexos irão exercer no meio biológico. As constantes de formação e de liberação de vários complexos de rutênio em diferentes estados de oxidação já são conhecidas através de estudos cinéticos [25]. Entretanto, a correlação entre a natureza da ligação, efeito de diferentes sítios metálicos substituindo o rutênio e a natureza dos ligantes sobre os parâmetros cinéticos, assim como a estabilidade termodinâmica dos complexos ainda não é conhecida.

Nesta dissertação abordaremos vários aspectos da interação entre o rutênio e o ligante NO. Serão estudadas as estruturas eletrônicas de alguns complexos de rutênio e amônia, aspectos de solvatação e reações com o óxido nítrico. O capítulo 2 abordará os aspectos mais relevantes da Teoria do Funcional da Densidade, o principal método de estrutura eletrônica utilizado neste trabalho. Em seguida, no capítulo 3, será descrito um pouco da teoria por trás dos métodos de solvatação utilizados no trabalho. Por fim, o capítulo 4 apresentará os resultados da pesquisa e a discussão desses, seguido das considerações finais e perspectivas no capítulo 5.

## **1.1 Objetivos**

Tendo em vista o que foi exposto anteriormente, e a falta de conhecimentos teóricos acerca de complexos metálicos de rutênio com óxido nítrico, o objetivo desse trabalho é o aprofundamento teórico nas questões que cerceiam a formação e a natureza da ligação Ru-NO. Pretendemos abordar de maneira detalhada aspectos fundamentais desse sistema, como as reações de formação de complexos de Ru-NO e a avaliação da contribuição do meio solvente nessas reações, visto que o meio fisiológico é solvatado por água. Também será estudada as estruturas eletrônicas desses complexos, visando se conhecer a interferência de cada uma delas na formação dos produtos.

Sabe-se à grande importância da criação de medicamentos capazes de liberar/capturar óxido nítrico com segurança e eficiência, entretanto a ciência ainda não foi

capaz de torna-los uma realidade bem fundamentada. Esperamos que os estudos aqui desenvolvidos e todos os que ainda serão realizados, sejam capaz de fornecer valiosas informações acerca desse sistema, de forma que facilite aos experimentalistas o desenvolvimento de tais compostos capazes de controlar a concentração de NO no meio fisiológico, bem como outros aspectos da sua natureza química.

## 2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

### 2.1 Introdução

Em 1925 o físico austríaco Erwin Schroedinger deu o passo inicial para o desenvolvimento da mecânica quântica moderna ao propor a famosa equação que atualmente carrega o seu nome. A equação de Schroedinger é fundamental na mecânica quântica e descreve o estado de um sistema dinâmico [26].

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(r,t)}{\partial t} = \hat{H} \Psi(r,t) \quad 2.1$$

Em que  $\Psi(r, t)$  é a função de onda total do sistema e  $H$  o seu hamiltoniano. Para potenciais independentes do tempo, podemos separar as variáveis espaciais e temporais e a equação se torna:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad 2.2$$

Que é a equação de Schroedinger independente do tempo, em que  $E$  é a energia total do sistema. Entretanto essa equação atualmente só possui solução exata para átomos hidrogenóides [26]. Diante desse problema, físicos, químicos e matemáticos vem desenvolvendo formas aproximadas da solução da equação de Schroedinger para sistemas mais complexos desde a sua proposição.

Na química computacional, vários métodos foram desenvolvidos ao longo das últimas décadas a fim de permitir o cálculo da estrutura eletrônica de átomos e moléculas por meio de programação em computador. Um dos pioneiros foi o método de Hartree-Fock (HF), desenvolvido para determinar a função de onda e energia de um sistema quântico estacionário de vários corpos [27]. O método Hartree-Fock assume que a equação de onda de um sistema de  $N$  partículas pode ser aproximada por um único determinante de Slater (para o caso de férmions) de  $N$  spin-orbitais. As equações de Hartree e Fock são resolvidas de um modo iterativo chamado de campo auto consistente (SCF – *Self-Consistent Field*), em que a

energia do sistema é modificada em cada iteração até que a energia mínima seja atingida, dentro de um critério de convergência estabelecido, seguindo-se o princípio variacional [27].

Afim de melhorar os resultados obtidos pelo método Hartree-Fock, o mais simples método *ab initio* de cálculo de estrutura eletrônica, outros níveis de teoria foram desenvolvidos. Três dos mais bem sucedidos são a Teoria de Perturbação de *Møller–Plesset* (MPn), o *Coupled Cluster* (CC) e o *Configuration Interaction* (CI). Esses métodos incluem a correlação eletrônica que, no método de Hartree-Fock, é tratada de forma média e, portanto, geram melhores resultados, levando a melhores descrições das propriedades eletrônicas de um sistema [27]. Entretanto, há um preço a se pagar. Esses métodos, que também são baseados no cálculo da função de onda do sistema, possuem um elevado custo computacional, tornando-os inviáveis para maioria dos cálculos de sistemas com muitos átomos.

Em 1964, o norte-americano Walter Kohn publicou juntamente com seu aluno Pierre Hohenberg, um artigo em que apresentavam uma reformulação da mecânica quântica baseada, não em funções de onda, mas na densidade eletrônica. A densidade, normalmente representada por  $\rho(\vec{r})$ , mede a probabilidade de se encontrar um elétron em um ponto de coordenada  $\vec{r}$ . O único problema a seguir seria como determinar na prática a densidade eletrônica para um sistema real? A solução também veio em um artigo de Kohn, dessa vez com Lu Sham, e assim formaram a base da Teoria do Funcional da Densidade (*DFT*), que inovou principalmente por trazer ótimos resultados, superiores ao método Hartree-Fock, mas sem aumentar significativamente o custo computacional.

## 2.2 Os Teoremas de Hohenberg- Kohn

A base para a DFT é a prova feita por Hohenberg e Kohn [28] de que a energia do estado fundamental pode ser completamente determinada pela densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ , ou seja, existe uma correspondência de um para um entre a densidade eletrônica do sistema e a sua energia.

Na mecânica quântica convencional, a densidade eletrônica é dada pelo quadrado da função de onda integrada nas  $N - 1$  coordenadas eletrônicas e a função é determinada pela

solução da equação de Schroedinger. Para um sistema com  $M$  núcleos e  $N$  elétrons, o operador Hamiltoniano eletrônico pode ser escrito como:

$$\hat{H}_e = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|}. \quad 2.3$$

O primeiro termo corresponde a energia cinética eletrônica, o segundo a interação núcleo-elétron, o terceiro a interação elétron-elétron e o quarto a núcleo-núcleo. A aproximação de Born-Oppenheimer assume que o movimento do núcleo atômico pode ser separado do movimento dos elétrons, pois a velocidade do núcleo é muito menor que da parte eletrônica e pode ser negligenciada. Tendo em vista essa aproximação, o último termo pode ser considerado uma constante. Portanto, o operador Hamiltoniano é unicamente determinado pelo número de elétrons e o potencial,  $V_{ne}$ , criado pelos núcleos. Assim, a função de onda, a densidade eletrônica e a energia do estado fundamental serão dadas exclusivamente por essas quantidades.

Assumimos agora a existência de dois diferentes potenciais externos (que podem ser produzidos pelos núcleos),  $V_{ext}$  e  $V'_{ext}$ , resultando na mesma densidade eletrônica  $\rho$ . Dois potenciais diferentes implicam em dois diferentes operadores Hamiltonianos,  $\hat{H}$  e  $\hat{H}'$ , e duas diferentes funções de onda do estado fundamental,  $\Psi$  e  $\Psi'$ . Tomando  $\Psi'$  como uma função de onda aproximada para o operador  $\hat{H}$  e utilizando-se o princípio variacional temos:

$$\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle > E_0 \quad 2.4$$

Somando-se e subtraindo  $\langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle$  do lado esquerdo da equação.

$$\begin{aligned} \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle &> E_0 \\ E'_0 + \langle \Psi' | V_{ext} - V'_{ext} | \Psi' \rangle &> E_0 \\ E'_0 + \int \rho(r) (V_{ext} - V'_{ext}) dr &> E_0 \end{aligned} \quad 2.5$$

Similarmente, tomando-se  $\Psi$  como uma função aproximada de  $\hat{H}'$  tem-se

$$\begin{aligned} E_0 + \int \rho(r) (V'_{ext} - V_{ext}) dr &> E'_0 \\ E_0 - \int \rho(r) (V_{ext} - V'_{ext}) dr &> E'_0 \end{aligned} \quad 2.6$$

Somando-se as inequações 2.5 e 2.6 chega-se ao seguinte resultado

$$E'_0 + E_0 > E'_0 + E_0 \quad 2.7$$

A expressão 2.7 é obviamente falsa, mostrando que a suposição inicial é falsa, logo, para o estado fundamental, existe uma correspondência entre a densidade eletrônica e o potencial nuclear que também leva a uma correspondência entre o operador Hamiltoniano e a energia. Podemos assim dizer que a energia é um funcional da densidade eletrônica  $E(\rho)$ .

Utilizando-se a densidade eletrônica como parâmetro, existe um princípio variacional análogo ao conhecido na mecânica ondulatória [28], nomeado de segundo teorema de Kohn-Hohenberg. Dado uma densidade eletrônica aproximada à densidade exata do estado fundamental,  $\rho'$ , positiva e definida ao longo de todo o espaço que integra os  $N$  elétrons do sistema, tal que

$$\int \rho'(r) dr = N \quad 2.8$$

A energia dada por essa densidade eletrônica será um limite superior ao da energia exata do estado fundamental.

$$E_0[\rho'] \geq E_0[\rho] \quad 2.9$$

## 2.3 A Energia DFT

A densidade eletrônica é o quadrado da função de onda integrada nas  $N - 1$  coordenadas eletrônicas, e ela depende somente de três coordenadas espaciais, independentemente do número de elétrons no sistema. Entretanto, cada densidade leva a diferentes energias do estado fundamental e, o funcional que conecta essas duas grandezas não é conhecido. O objetivo da DFT é então estabelecer funcionais capazes de conectar a densidade eletrônica e a energia.

Comparando-se com a abordagem da mecânica ondulatória, parece evidente que o funcional da energia deve ser dividido em três partes: a energia cinética,  $T[\rho]$ , a atração elétron-núcleo,  $E_{ne}[\rho]$  e a repulsão elétron-elétron,  $E_{ee}[\rho]$ , (a repulsão núcleo-núcleo é desconsiderada pela aproximação de Born-Oppenheimer).

Tomando como referência a equação de energia do método Hartree-Fock [29], o termo  $E_{ee}[\rho]$  pode ser dividido em duas partes, uma de Coulomb,  $J[\rho]$ , e uma de troca  $K[\rho]$ , que incluem implicitamente as energias de correlação. Os funcionais  $E_{ne}[\rho]$  e  $J[\rho]$  podem ser dados pelas suas expressões clássicas, em que o fator  $\frac{1}{2}$  em  $J[\rho]$  permite a integração ao longo de todo o espaço para ambas variáveis.

$$E_{ne}[\rho] = \sum_a \int \frac{Z_a \rho(r)}{|R_a - r|} dr \quad 2.10$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr' \quad 2.11$$

A base para o uso do método DFT na química computacional surgiu com a introdução de orbitais por Kohn e Sham [30]. A ideia básica do formalismo de Kohn-Sham (KS) é dividir o funcional da energia cinética em dois, uma parte que possa ser calculada exatamente e um segundo termo de correção.

Assumindo que o operador Hamiltoniano segue a seguinte forma com  $0 \leq \lambda \leq 1$ .

$$H_\lambda = T + V_{ext}(\lambda) + \lambda V_{ee} \quad 2.12$$

O operador  $V_{ext}$  é igual ao  $V_{ee}$  para  $\lambda = 1$ . Para valores intermediários de  $\lambda$  entretanto, assume-se que o potencial externo  $V_{ext}(\lambda)$  é ajustado de forma que a mesma densidade seja obtida tanto para  $\lambda = 1$  (sistema real) quanto para  $\lambda = 0$  (sistema hipotético com elétrons não interagentes). Para o caso  $\lambda = 0$ , a solução exata da equação de Schroedinger é dada por um determinante de Slater composto por orbitais moleculares,  $\phi_i$ , para os quais o funcional da energia cinética exata é dado por

$$T_S = \sum_{i=1}^N \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \phi_i \right\rangle \quad 2.13$$

Para o caso  $\lambda = 1$ , o sistema possui elétrons interagentes e a equação 2.13 é apenas uma aproximação da energia cinética real.

Como a matriz de densidade não é conhecida, o valor aproximado é escrito em termos do conjunto de orbitais de um elétron como

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2 \quad 2.14$$

Portanto, a chave para a teoria de Kohn-Sham é o cálculo da energia cinética assumindo-se elétrons não-interagentes (da mesma forma que no método de Hartree-Fock) da equação 2.13. Apesar dos elétrons interagirem entre si na realidade, a aproximação feita para a energia cinética corresponde a aproximadamente 99% do valor correto e, por isso, é bem coerente. A energia cinética omissa é incluída em um termo de troca-correlação ( $E_{xc}$ ) e a energia geral da DFT pode ser expressa como

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad 2.15$$

Aproximando-se  $E_{DFT}$  da energia exata, a expressão 2.15 pode ser tomada como a definição da  $E_{xc}$ , tendo-se

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad 2.16$$

O primeiro termo em parênteses em 2.16 pode ser considerado como a energia cinética de correlação, enquanto o segundo inclui ambas energias de correlação, a potencial e a de troca.

## 2.4 As equações de Kohn-Sham

O atrativo da DFT reside no fato de que somente a densidade total necessita ser considerada para os cálculos. Entretanto, para calcular a energia cinética com precisão suficiente, os orbitais devem ser reintroduzidos. Todavia, a DFT possui um custo computacional semelhante ao da teoria de HF, mas com a possibilidade de produzir resultados muito mais precisos.

O problema na DFT consiste em encontrar formulações adequadas para o termo de troca-correlação. Assumindo-se que esse termo exista, há o requerimento de que possamos encontrar um conjunto de orbitais ortogonais que minimizem a energia. Como os funcionais  $J[\rho]$  e  $E_{xc}[\rho]$  dependem da densidade total, a determinação dos orbitais deve envolver uma sequência iterativa. Uma das possibilidades é utilizar o método de Lagrange, analogamente ao que é feito na teoria de Hartree-Fock [29].

$$L[\rho] = E_{DFT}[\rho] - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} [\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}] \quad 2.17$$

em que  $\delta_{ij}$  é o delta de Kronecker e  $\lambda_{ij}$  o multiplicador de Lagrange. Deseja-se que a variação de  $L$  seja 0 (mínimo) e gere um conjunto de equações envolvendo operadores de um elétron ( $h_{KS}$ ) similar ao operador de Fock na mecânica ondulatória. Assim,

$$\begin{aligned} h_{KS} \phi_i &= \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \phi_j \\ h_{KS} &= -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{ef} \\ V_{ef}(r) &= V_{ne}(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{xc}(r). \end{aligned} \quad 2.18$$

O potencial efetivo,  $V_{ef}(r)$ , é a soma dos termos do potencial de coulomb entre elétrons e núcleos, do potencial de coulomb entre elétrons apenas e do potencial de troca-correlação. Para simplificar a resolução das equações, podemos escolher uma transformação unitária que produza uma matriz do multiplicador de Lagrange diagonal, produzindo um conjunto de orbitais de Kohn-Sham canônicos. O resultado produz equações com pseudo autovalores conhecidos como equações de Kohn-Sham.

$$h_{KS} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad 2.19$$

Os multiplicadores de Lagrange podem ser associados com as energias dos orbitais moleculares e, a energia do orbital HOMO, é o potencial de ionização, de acordo com o teorema de Koopman. Entretanto, isso só é verdade se o funcional de troca-correlação for exato. Como para cálculos realistas esse não é o caso, as energias dos orbitais de KS não possuem o mesmo significado das energias de HF, mas podem ser determinadas por métodos numéricos de forma semelhante a este último.

## 2.5 Aproximação da Densidade Local

É comum separar-se a energia de troca-correlação em duas partes, um termo puramente de troca ( $E_x$ ), e outro de correlação ( $E_c$ ), embora não se saiba se essa suposição é totalmente correta. Na Aproximação da Densidade Local (LDA – *Local Density Approximation*),

assume-se que localmente a densidade eletrônica pode ser tratada como a de um gás uniforme de elétrons. Essa é a aproximação mais simples para o funcional de troca-correlação e funciona bem para sistemas em que a densidade eletrônica não tem uma variação muito brusca em uma região pequena. As energias são escritas em termos da densidade de energia (energia por partícula),  $\varepsilon_x$  e  $\varepsilon_c$ , de forma que

$$E_{xc}^{LDA} = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_x p(r)dr + \int \rho(r)\varepsilon_c p(r)dr. \quad 2.20$$

A energia de troca para um gás uniforme de elétrons é conhecida analiticamente, e é dada pela equação de Dirac.

$$E_x^{LDA}[\rho] = -C_x \int \rho^{\frac{4}{3}}(r)dr \quad 2.21$$

Em que  $C_x = \frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}}$ . A densidade de energia  $\varepsilon_x$  é então dada por

$$\varepsilon_x^{LDA}[\rho] = -C_x \rho^{\frac{1}{3}} \quad 2.22$$

Essas expressões são para o caso restrito, em que não há polarização e nem diferença entre as quantidades de spin  $\alpha$  e  $\beta$ . Para o caso mais geral, chamado de Aproximação Local da Densidade de Spin (LSDA – *Local Spin Density Approximation*), a formulação permanece basicamente a mesma, exceto pela densidade eletrônica (e consequentemente a energia) que é separada nas duas partes de spin.

$$E_x[\rho] = E_x^\alpha[\rho] + E_x^\beta[\rho] \quad 2.23$$

## 2.6 Aproximação do Gradiente Generalizado

Melhorias em relação a aproximação LSDA necessitam considerar um gás de elétron não uniforme. Uma maneira de prosseguir nessa direção é considerar a dependência da energia de troca-correlação não apenas na densidade, mas também em suas derivadas. Funcionais que seguem essa linha usam a chamada Aproximação Generalizada do Gradiente (GGA – *Generalized Gradient Approximation*), e a energia de troca-correlação pode ser representada por

$$E_{xc}^{GGA} = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}^{GGA}[\rho(r), |\nabla(r)|] dr \quad 2.24$$

Vários funcionais GGA foram desenvolvidos com diversas expressões para  $E_{xc}^{GGA}$ , dentre os mais famosos estão o BLYP [31], PW91 [32] e o PBE [33].

Além da aproximação GGA, existem os funcionais *meta*-GGA. Esses incluem não só o gradiente da densidade eletrônica na formulação da energia de troca-correlação, como também o seu Laplaciano (segunda derivada). Um bom exemplo de funcional *meta*-GGA é o TPSS [34].

## 3 MÉTODOS DE SOLVATAÇÃO

### 3.1 Introdução

Grande parte dos processos químicos ocorre em solução, superfícies ou em sítios ativos de enzimas. Portanto, existe um grande esforço no desenvolvimento de métodos de química computacional baseados em mecânica quântica que possibilitem o estudo da dinâmica de sistemas em fase condensada.

Métodos de avaliação dos efeitos do solvente podem ser divididos basicamente em dois tipos: aqueles que descrevem individualmente as moléculas do solvente e aqueles em que o solvente é tratado como um meio contínuo. Também existe a possibilidade de combinações dos dois métodos, por exemplo, tratando-se individualmente as moléculas de solvente da primeira camada de solvatação e utilizando no resto o modelo contínuo [35].

O efeito do solvente pode ser dividido em duas grandes partes: efeitos de “curto alcance”, como ligações de hidrogênio ou interações solvente-íon e efeitos de “longo alcance”, que envolvem polarização do solvente. A parte de longo alcance geralmente é responsável por criar uma constante dielétrica macroscópica diferente de 1, enquanto a parte de curto alcance está concentrada principalmente na primeira esfera de solvatação.

Neste capítulo, primeiramente será feita uma pequena abordagem, mais generalizada, sobre os métodos contínuos de solvatação, que são conhecidos há mais tempo e existem em grande número. Em seguida, o método EFP (*Effective Fragment Potential*) será discorrido em um maior detalhamento, visto que é relativamente mais novo, menos conhecido, além de possuir vários elementos gerais que também são aplicados nos métodos contínuos.

## 3.2 Modelos Contínuos de Solvatação

### 3.2.1. Introdução

Os modelos Reaction Field [36], [37] (campo de reação em tradução literal) consideram o solvente como um meio uniforme, polarizável, e de constante dielétrica  $\epsilon$ . O soluto S, é localizado em uma cavidade de forma definida no meio, como mostrado na Figura 3-1.

A criação da cavidade no meio tem um custo energético (energia de cavitação), e deve ser contabilizada. Incluindo-se também as interações eletrostáticas e de dispersão soluto-solvente, a energia livre de solvatação pode ser escrita como:

$$\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G_{\text{cavidade}} + \Delta G_{\text{dispersão}} + \Delta G_{\text{eletrostática}} \quad 3.1$$

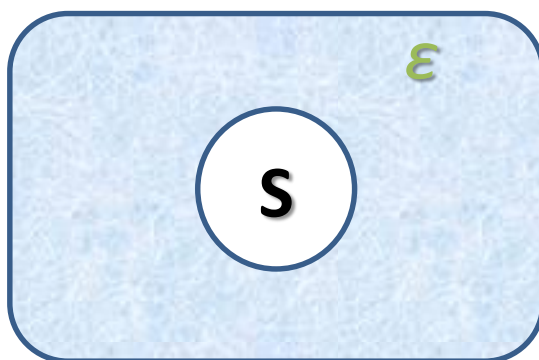


Figura 3-1: Exemplo de Modelo Reaction Field.

Existem várias abordagens para os métodos *Reaction Field*, elas se diferenciam basicamente em cinco aspectos [29].

- 1) A definição do tamanho e formato da cavidade.
- 2) A contribuição da dispersão.
- 3) Como a distribuição de carga em S é representada.
- 4) A descrição do soluto S, seja clássica (mecânica molecular) ou quanticamente (métodos semi-empíricos ou *ab initio*).
- 5) Como o meio dielétrico é descrito.

### 3.2.2. Teorização

A forma mais simples de cavidade é uma esfera, que tem a vantagem de permitir o cálculo analítico das interações eletrostáticas entre S e o meio dielétrico. Modelos mais realísticos empregam cavidades moleculares, geradas, por exemplo, interligando-se esferas centradas em cada núcleo. Outra maneira é definir a cavidade atômica como um fator do raio de *van der Waals*, gerando uma superfície de *van der Waals*. Essa superfície pode ter pequenos “buracos”, em que é impossível a entrada de moléculas do solvente e, portanto, uma descrição mais apropriada seria a da superfície percorrida por uma esfera ao rolar sobre o volume determinado. Isso é conhecido como Área Acessível do Solvente (SAS), e está ilustrada na Figura 3-2 [35], [38].

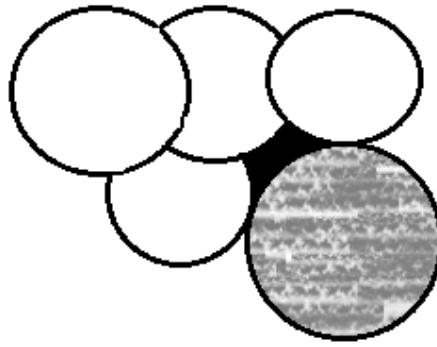


*Figura 3-2: Em superfícies geradas pela superposição de esferas de van der Waals, haverá áreas (fundo preto) não acessíveis pelo solvente (esfera manchada).*

O meio dielétrico geralmente é definido como possuindo uma constante de valor  $\epsilon$ , mas para diferentes propósitos, pode-se modificar a constante de forma que dependa da distância ao soluto, por exemplo. A densidade de carga na superfície da cavidade,  $\sigma(r_s)$ , é dada por termos eletrostáticos padrões em relação a constante dielétrica, e o campo elétrico perpendicular à superfície (**A**) gerada pela distribuição de carga dentro da cavidade.

$$4\pi\epsilon\sigma(r_A) = (\epsilon - 1)\mathbf{A}(r_A) \quad 3.2$$

Para cavidades esféricas e elipsoidais, a equação 3.2 possui solução analítica. Para o caso de cavidades modeladas, é necessário que a resolução seja feita numericamente. Assim

que  $r_A$  é determinado, o potencial associado é adicionado como um termo extra no operador Hamiltoniano do soluto.

$$H = H_0 + V_\sigma$$

$$V_\sigma(r) = \int \frac{\sigma(r_A)}{|r - r_A|} dr_A \quad 3.3$$

O potencial da superfície carregada,  $V_\sigma$ , é dado pela distribuição de cargas moleculares de acordo com a equação 3.2 e, como entra no Hamiltoniano, influencia na função de onda e o procedimento é, portanto, iterativo.

O mais simples modelo *Reaction Field* é o de uma cavidade esférica em que apenas os momentos de dipolos são levados em conta. Para esse sistema, com uma carga de rede  $q$ , e uma cavidade de raio  $a$ , a diferença de energia entre o vácuo e o meio com a constante dielétrica  $\varepsilon$  pode ser dada por [39]

$$\Delta G_{el} = -\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \frac{q^2}{2a} \quad 3.4$$

### 3.2.3. Exemplos de Modelos

Dentre vários modelos de solvatação contínua, dois foram usados nesse trabalho. O PCM (*Polarizable Continuum Model*) [40], emprega uma cavidade formada pela união de esferas centradas em cada átomo. Existe uma descrição detalhada do potencial eletrostático na superfície das esferas e a parametrização das contribuições da cavidade e da dispersão baseada na área superficial. O procedimento computacional divide a superfície em pequenos pedaços chamados *tesserae* (equivalente a pequenas peças de um mosaico), cada um possuindo uma diferente carga superficial aparente, refletindo o campo elétrico do soluto e de outros *tesserae*. Essas cargas superficiais promovem a “modelagem do solvente” no PCM, e contribuem para a energia e o gradiente do soluto.

No COSMO (*Conductor-like Screening Model*) [41], o meio é modelado como um condutor ao invés de um material dielétrico, afim de se estabelecer as condições de contorno iniciais. Posteriormente, correções são feitas para o comportamento dielétrico. O modelo emprega cavidades moleculares modeladas, em que possíveis “fendas e bolsos” são removidos em um procedimento semelhante ao discutido anteriormente e ilustrado na Figura

3-2. Os potenciais eletrostáticos das esferas são então determinados a partir das cargas atômicas parciais. O COSMO foi originalmente implementado para métodos semi-empíricos, mas recentemente tem sido usado em conexão com métodos *ab initio*.

### 3.3 EFP - Método do Fragmento de Potencial Efetivo

#### 3.3.1. Introdução

A ideia básica por trás do EFP (Effective Fragment Potential Method) [42], [43] é a de substituir a parte quimicamente inerte de um sistema por fragmentos de potenciais (EFP's) enquanto cálculos *ab initio* são realizados para a parcela quimicamente ativa. Por inerte, entende-se que nenhum processo de quebra ou formação de ligações covalentes ocorre. A região inerte ou espectadora, consiste em um ou mais fragmentos que interagem com a parte *ab initio*, interferindo em sua função de onda, por meio de interações não-ligantes.

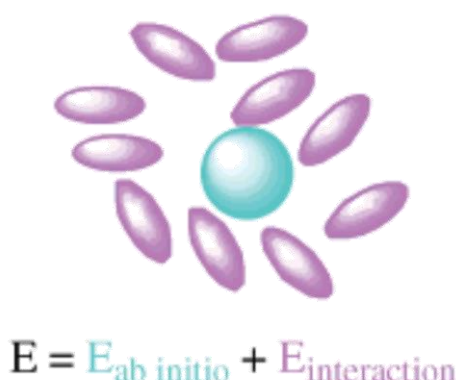


Figura 3-3: Exemplo de modelo EFP. A energia total é contabilizada como a soma das energias da parte ativa (*ab initio*) e de interação.

Um simples exemplo de uma região ativa pode ser uma molécula de um soluto qualquer, cercada de um meio solvente que representa a região espectadora. Cada molécula discreta do solvente é representada por um único fragmento de potencial, em contraste aos modelos contínuos de solvatação. Esses potenciais são baseados em mecânica quântica e são aplicados ao cálculo da estrutura eletrônica da parcela ativa do sistema, possibilitando o modelamento mais realístico de sistemas de elevado tamanho em fase condensada.

O método EFP inicia a partir do Hamiltoniano *ab initio* para o soluto, que pode ser uma simples molécula ou um grupo de moléculas reagentes. As moléculas de solvente então são tratadas adicionando seus efeitos aos termos de um elétron do Hamiltoniano *ab initio*. Atualmente, o modelo não inclui correlação dinâmica, então, esses termos de um elétron representam três tipos de interação, de Coulomb, polarização e energia de troca. A equação final para o Hamiltoniano fica:

$$H = H_{AR} + V_{EFP} \quad 3.5$$

em que  $H_{AR}$  é o Hamiltoniano que descreve a parte *ab initio* do sistema e  $V_{EFP}$  é um potencial representado por três termos de um elétron e definido por

$$V_{EFP}(i, s) = \sum_{k=1}^K V_k^{ele}(i, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{pol}(i, s) + \sum_{j=1}^J V_j^{exc}(i, s). \quad 3.6$$

Os termos a direita da equação são o potencial eletrostático, de polarização e de troca, respectivamente, para o  $i$ -ésimo fragmento espectador, em que  $s$  corresponde as coordenadas eletrônicas. As interações intermoleculares remanescentes que não são contabilizadas na aproximação EFP são a de dispersão, transferência de carga e outras interações de ordens mais elevadas.

### 3.3.2. Distribuição em multipolos

A interação eletrostática entre duas moléculas polares frequentemente domina a energia de interação total e uma grande parte da anisotropia da superfície de energia de interação. Os modelos mais simples de inclusão das perturbações eletrostáticas externas nos cálculos quânticos, derivam do fracionamento de cargas centradas nos átomos do sistema. Entretanto, devido à grande magnitude e distância de alcance dessas interações, uma representação mais robusta é utilizada no método EFP.

A mais comum é a expansão em multipolos e, especificamente, a análise de distribuição multipolar (DMA – Distribute Multipole Analysis), proposta por Stone [44]. Essa distribuição, pode ser aplicada a qualquer densidade molecular expandida em produtos de funções Gaussianas primitivas e não é restrito às funções de onda Hartree-Fock. O modelo

DMA, o qual não será abordado com profundidade neste trabalho, consiste em um conjunto arbitrário de centros em que são definidos elementos da matriz de densidade molecular. Cada produto de funções Gaussianas da densidade é expandido em multipolos em torno do ponto de expansão do DMA mais próximo da origem. Para melhoria da convergência, os centros são escolhidos tais que a densidade é estritamente localizada e esférica em torno desses. Bons resultados são obtidos quando os pontos de expansão se situam nos centros atômicos e na metade dos comprimentos das ligações químicas.

A interação eletrostática entre distribuições eletrônicas de uma molécula ativa do sistema e uma molécula espectadora, pode ser avaliada pela função de onda quântica por:

$$E_{AE}^{coul} = - \int \Psi_A^*(i) V_E^{coul}(i) \Psi_A(i) dr_i, \quad 3.7$$

em que

$$V_E^{coul} = - \int \Psi_S^*(j) \frac{1}{r_{ij}}(i) \Psi_S(j) dr_j, \quad 3.8$$

sendo  $\Psi_A$  a função de onda da molécula ativa e  $\Psi_S$  da molécula espectadora. Caso a distribuição de carga do espectador seja expandida em multipolos a partir de um ponto de expansão C, e essa molécula e a molécula ativa não se sobrepuserem, o operador de Coulomb pode ser reescrito na forma

$$\begin{aligned} V_E^{coul}(i) = & \sum_{x'}^{x,y,z} \left[ \frac{N_E}{r_{iC}} \mu_{x'}^E F_{x'}(r_{iC}) \right] \\ & - \frac{1}{3} \sum_{x'x''}^{x,y,z} [\Theta_{x'x''}^E F'_{x'x''}(r_{iC})] \\ & - \frac{1}{15} \sum_{x'x''x'''}^{x,y,z} [\Omega_{x'x''x'''}^E F''_{x'x''x'''}(r_{iC})] - \dots, \end{aligned} \quad 3.9$$

No qual  $N_E$  é o número de elétrons total,  $\mu$ ,  $\Theta$  e  $\Omega$  são os momentos de dipolo, quadrupolo e octapolo, respectivamente, dos fragmentos de potencial.  $F$ ,  $F'$  e  $F''$  são operadores do campo elétrico, gradiente e da hessiana no ponto C.

### 3.3.3. Penetração de Cargas

A expansão em distribuição multipolar de um potencial eletrostático molecular converge apenas para grandes distâncias da molécula. Para regiões mais próximas, a contribuição eletrônica do potencial é afetada pela penetração na densidade eletrônica molecular. À medida que uma carga penetra a densidade eletrônica de uma molécula, interações com o seu núcleo começam a aparecer devido à redução do efeito de blindagem. Para um átomo neutro, o potencial eletrostático total de interação, a uma distância  $r$  do núcleo incluindo efeitos de penetração de carga, pode ser representado por

$$V^{coul}(r) = \frac{Z}{r} - \phi^{pen}(r) \frac{Z}{r} \quad 3.10$$

Em que  $Z$  é o número atômico e  $\phi^{pen}(r)$  é um multiplicador, dependente da posição, que reduz a contribuição eletrônica a distâncias curtas. O primeiro termo da equação 3.10, é a contribuição nuclear e é exato em qualquer distância para um núcleo pontual. O segundo termo é a contribuição eletrônica e deve ser igual a contribuição nuclear a medida que  $r$  aproxima do infinito, para átomos neutros.

Uma boa maneira de incluir esses efeitos no EFP é multiplicar cada expansão DMA por uma função exponencial de amortecimentos, na forma:

$$\phi_k^{pen} = 1 - c_k e^{-a_k r^2}. \quad 3.11$$

A função Gaussiana é escolhida para simplificação das integrais requeridas para o cálculo de energia. Os coeficientes e os expoentes para cada centro da expansão multipolar são otimizados fazendo-se um ajuste entre o potencial exato da parte *ab initio* de uma molécula protótipo. Dessa forma, o método DMA reproduz os potenciais *ab initio* no método EFP com erros menores que 5% para distâncias de *Van der Waals*.

### 3.3.4. Interações Interfragmentos

Se mais de um fragmento é usado, a energia eletrostática entre eles deve ser incluída no modelo. Como os fragmentos espectadores são modelados pela expansão multipolar, interações clássicas entre os multipolos podem ser usadas como uma maneira consistente com o resto do modelo. Como exemplo, as cargas pontuais, dipolos, quadrupolos e octopolos

de cada fragmento interagirão entre si. Para essa contabilização da energia são necessárias funções amortecedoras que levem em consideração a penetração de cargas. Essas funções tem o papel de “espalhar a carga” ao longo das distribuições Gaussianas, e a interação total é calculada integrando-se ao longo de todas as distribuições.

### 3.3.5. Polarização

No método EFP, a polarização das moléculas ativas pelo campo elétrico das espectadoras ocorre pela inclusão dos potenciais perturbativos do DMA no Hamiltoniano ativo. Para modelar essa polarização, um conjunto de polarizabilidades das moléculas espectadoras são colocadas para interagir com o campo elétrico da parte ativa do sistema. O momento induzido desse resultado é então adicionado no Hamiltoniano e então repolariza a função de onda da molécula ativa. Esse processo ocorre iterativamente até a auto consistência (self-consistency). Atualmente no método, apenas os dipolos são contabilizados.

Para o método EFP, é usado um modelo de distribuição de polarizabilidade baseado nas ligações químicas e pares de elétrons não-ligantes, obtidos dos Orbitais Moleculares Localizados (OML) de cálculos de campo finito (*finite-field*) Hartree-Fock. Quatro cálculos SCF (self-consistent field) são realizados: um com as perturbações externas e três com um pequeno e uniforme termo de campo dipolar adicionado ao Hamiltoniano de um elétron.

Para uma molécula de camada fechada, o momento de dipolo induzido total (a diferença entre o dipolo com e sem o campo perturbativo) pode ser escrito como a soma dos componentes dos OML's.

$$\vec{\mu} = -2 \sum_i [\langle \chi'_i | \vec{r} | \chi'_i \rangle - \langle \chi_i^0 | \vec{r} | \chi_i^0 \rangle], \quad 3.12$$

em que  $\chi_i^0$  e  $\chi'_i$  correspondem a parte não-perturbada e perturbada dos OML's respectivamente. Um elemento do tensor de polarizabilidade é relacionado com o momento induzido por

$$a_{xx'} = \lim_{F_{x'} \rightarrow 0} \frac{\mu_x}{F_{x'}}, \quad 3.13$$

Em que  $F$  é o campo aplicado e  $x$  e  $x'$  referem aos componentes cartesianos dos respectivos vetores. Quando a expansão em 3.12 é substituída por  $\mu$  na equação 3.13, é obtido a decomposição da polarizabilidade total em contribuições dos OML:

$$\begin{aligned} a_{xx'} &= \sum_i a_{xx'}^i, \\ &= -2 \sum_i \lim_{F_{x'} \rightarrow 0} \left[ \frac{\langle \chi_i' | \vec{r} | \chi_i' \rangle - \langle \chi_i^0 | \vec{r} | \chi_i^0 \rangle}{F_{x'}} \right]. \end{aligned} \quad 3.14$$

É importante ressaltar que enquanto o tensor de polarizabilidade de uma molécula é simétrico, o mesmo não é necessariamente verdade para os tensores dos OML individuais, portanto, os nove componentes dos tensores devem ser usados nos cálculos de polarizabilidade. Para simplificação, o modelo da polarizabilidade linear é utilizado (a dipolo induzido é assumido como uma função linear do campo aplicado), de forma que

$$\vec{\mu}_i = \tilde{\alpha}_i \vec{F}_i. \quad 3.15$$

Na equação 3.15,  $\vec{\mu}_i$  é o vetor do dipolo induzido no ponto  $i$ ,  $\vec{F}_i$  é o vetor do campo elétrico também no ponto  $i$ , e  $\tilde{\alpha}_i$  o tensor de polarizabilidade correspondente. Nas implementações atuais do método EFP, o número de dipolos incluídos em cada molécula de solvente é determinado pelo seu número de orbitais de valência. Um dipolo induzido é colocado no centroide de cada orbital molecular localizado da camada de valência. Assim, se o solvente for a água, quatro dipolos induzidos são incluídos em cada fragmento do solvente.

Para apenas uma molécula dos fragmentos (solvente), a mudança na energia total do sistema provocada pela polarização é

$$E_{pol} = E_{int} + E_{sol}, \quad 3.16$$

$E_{int}$  é a energia devido a interação do momento de dipolo induzido na molécula de solvente com o campo,

$$E_{int} = - \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{ai}, \quad 3.17$$

em que  $\vec{F}_i^{ai}$  é o campo elétrico no ponto  $i$  da parte *ab initio* do sistema;  $E_{sol}$  é a energia requerida para que o dipolo seja induzido na molécula de solvente e é

$$E_{sol} = \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{ai}, \quad 3.18$$

Quando o modelo de polarizabilidade linear (eq. 3.15) é usado. Assim, a energia de polarização total será

$$\begin{aligned} E_{pol} &= - \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{ai} + \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{ai} = - \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{ai} \\ &= \frac{1}{2} \sum_i (\tilde{\alpha}_i \vec{F}_i^{ai}) \vec{F}_i^{ai}. \end{aligned} \quad 3.19$$

O campo da parte *ab initio* pode ser descrito por

$$\vec{F}_i^{ai} = \vec{F}_i^{nuc} + \vec{F}_i^{ele} = \vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle, \quad 3.20$$

sendo  $\vec{F}_i^{nuc}$  o campo criado pelo núcleo da parte *ab initio*,  $\vec{F}_i^{ele}$  a contribuição eletrônica da parte *ab initio* para o campo,  $\vec{f}_i^{el}$  o operador de campo elétrico e  $\psi$  a função de onda eletrônica. Portanto, a energia de polarização pode ser escrita como,

$$E_{pol} = \frac{1}{2} \sum_i [\tilde{\alpha}_i (\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle)] \cdot (\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle). \quad 3.21$$

A contribuição da energia de polarização do solvente para o operador de Fock no procedimento quântico de SCF pode ser determinada pelo método variacional. Primeiro forma-se o funcional

$$L = E_0 - \frac{1}{2} \sum_i [\tilde{\alpha}_i (\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle)] \cdot (\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle) - W(\langle \psi | \psi \rangle - 1), \quad 3.22$$

em que  $E_0$  é o valor esperado do operador  $H_0$ ,

$$E_0 = \langle \psi | H_0 | \psi \rangle, \quad 3.23$$

Com  $H_0$  sendo o operador Hamiltoniano para a parte *ab initio* incluindo a contribuição eletrostática e repulsão de troca do modelo EFP. Variando-se a equação 3.22 com respeito aos parâmetros da função de onda

$$\begin{aligned}
\delta L &= \delta E_0 - \frac{1}{2} \sum_i [(\tilde{a}_i + \tilde{a}_i^T)(\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle)] \cdot \delta \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle - W \delta \langle \psi | \psi \rangle \\
&= \delta \langle \psi | H_0 | \psi \rangle - \frac{1}{2} \sum_i [(\tilde{a}_i + \tilde{a}_i^T)(\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle)] \\
&\quad \cdot \langle \delta \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle - W \langle \delta \psi | \psi \rangle + cc = 0,
\end{aligned} \tag{3.24}$$

Em que o sobrescrito  $T$  denota a matriz transposta e  $cc$  indica o Hermitiano conjugado da expressão anterior. A partir de 3.24, pode-se obter a equação de Schrödinger para o estado  $|\psi\rangle$

$$\left( H_0 - \frac{1}{2} \sum_i [(\tilde{a}_i + \tilde{a}_i^T)(\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle)] \vec{f}_i^{el} \right) |\psi\rangle = W |\psi\rangle \tag{3.25}$$

Ou

$$\left( H_0 - \frac{1}{2} \sum_i (\vec{\mu}_i + \vec{\mu}_i^\dagger) \vec{f}_i^{el} \right) |\psi\rangle = W |\psi\rangle \tag{3.26}$$

Em que

$$\vec{\mu}_i^\dagger = \tilde{a}_i^T \vec{F}_i. \tag{3.27}$$

A energia quântica pode ser então calculada:

$$\begin{aligned}
W &= \langle \psi | \left( H_0 - \frac{1}{2} \sum_i (\vec{\mu}_i + \vec{\mu}_i^\dagger) \vec{f}_i^{el} \right) | \psi \rangle \\
&= E_0 - \frac{1}{2} \sum_i (\vec{\mu}_i + \vec{\mu}_i^\dagger) \cdot \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle.
\end{aligned} \tag{3.28}$$

E a energia total do sistema é obtida somando-se  $E_{pol}$  a  $E_0$ ,

$$\begin{aligned}
E &= E_0 - \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \cdot (\vec{F}_i^{nuc} + \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle) \\
&= E_0 - \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{nuc} + \vec{\mu}_i \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle \\
&= W - \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i \vec{F}_i^{nuc} + \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i^\dagger \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle.
\end{aligned} \tag{3.29}$$

O último termo na expressão final 3.29 corresponde a correção da energia da mecânica quântica,  $W$ , que é necessária para a obtenção da energia total correta.

Nas iterações SCF para as funções de onda do espaço ativo, o momento de dipolo induzido é avaliado utilizando os valores presentes do campo elétrico desse espaço, que são atualizados após cada iteração. Assim, os dipolos induzidos são consistentes com a função de onda do espaço ativo com um pequeno ou nenhum custo computacional adicional.

Calculando-se os dipolos induzidos a partir da eq. 3.17, não há nenhum acoplamento com o momento induzido nas moléculas espectadoras, já que os tensores de polarizabilidade são determinados exclusivamente pelos cálculos Hartree-Fock. Essa afirmação é rigorosa para um campo dipolar perturbativo uniforme, mas é uma aproximação para sistemas com várias moléculas espectadoras. Quando vários fragmentos fazem parte do sistema, o momento de dipolo induzido em cada molécula depende do campo elétrico dos outros fragmentos assim como da parte ativa. A polarização descrita anteriormente vale para o caso de um fragmento, quando mais fragmentos são incluídos no sistema, a polarização espectador-espectador deve ser iterada até a auto consistência. Embora não será mostrado aqui, a energia de polarização obtida quando se considera a existência de várias moléculas espectadoras é obtida de forma análoga ao caso do fragmento único. Considerações adicionais devem ser feitas, como a inclusão da energia de polarização total dos fragmentos e a soma das interações de polarização dos fragmentos par a par. Assim, a energia total de um sistema com vários fragmentos iguais é obtida na forma

$$E = W - \frac{1}{2} \sum_i \vec{\mu}_i (\vec{F}_i^{nuc} + \vec{F}_i^{efp}) + \frac{1}{2} \sum_i (\vec{\mu}_i^\dagger - \vec{\mu}_i') \cdot \langle \psi | \vec{f}_i^{el} | \psi \rangle, \quad 3.30$$

com  $\vec{F}_i^{efp}$  o campo polarizável em  $i$  devido aos multipolos estáticos dos outros fragmentos e,

$$\vec{\mu}_i' = \tilde{\alpha}_i^T \vec{F}_i^\mu, \quad 3.31$$

Em que  $\vec{F}_i^\mu = \sum_j \vec{F}_i^{\mu j}$  é o campo em  $i$  provocado pelos dipolos induzidos  $j$ 's de todos os outros fragmentos diferentes de  $i$ .

### 3.3.6. Interações ortogonais de troca

Fortes repulsões entre moléculas de camada fechada ocorrem quando as densidades de carga entre elas se interpenetram na presença de interações eletrostáticas atrativas ou repulsivas. Esse fenômeno, que não possui nenhum análogo clássico é comumente conhecido

como interação ortogonal de troca. O efeito dominante é o de que a densidade de carga na região de superposição é reduzida abaixo da soma das densidades dos sistemas não perturbados, mas é aumentada em outra região.

Se a função de onda de uma supermolécula,  $\psi_{AS}$ , para duas moléculas de camada fechada, A e S, é definida como o produto simples das funções de onda moleculares ortogonalizadas, então a interação de troca ortogonal entre A e S pode ser definida como

$$E_{AS}^{exo} = \left[ \frac{\langle \hat{A}\psi_A\psi_S | H | \hat{A}\psi_A\psi_S \rangle}{\langle \hat{A}\psi_A\psi_S | \hat{A}\psi_A\psi_S \rangle} - E_A - E_S \right] - E_{AS}^{coul}, \quad 3.32$$

Em que  $\hat{A}$  é o operador de antissimetria, o termo entre colchetes é a interação *Heitler-London* e  $E_{AS}^{coul}$  é a interação coulombiana definida em 3.7. O valor numérico de  $E_{AS}^{coul}$  é dependente da orientação das duas moléculas mas independe do método de ortogonalização. Com essa definição pode-se calcular diretamente a interação de repulsão de troca entre duas funções de onda moleculares.

### 3.3.7. Potenciais repulsivos efetivos

No método EFP, a interação ortogonal de troca,  $E_{AS}^{exo}$ , é modelada por simples potenciais repulsivos,  $V^{rep}$ , que são centrados em pontos específicos das moléculas-fragmento efetivas, e incluídos no Hamiltoniano de um elétron da molécula ativa. Esse potencial é desenvolvido de forma que reproduza a energia de interação quântica total entre a molécula ativa e os fragmentos efetivos.

O modelo mais simples de interação repulsiva entre as moléculas ativa e as moléculas efetivas é

$$E_{AS}^{rep} = \langle \psi_A | V_S^{rep} | \psi_A \rangle, \quad 3.33$$

em que  $V_S^{rep}$  é o operador local de um elétron, posicionado no fragmento efetivo.

A forma funcional de  $V_S^{rep}$  e o método usado para otimizar os parâmetros dependem da definição de  $E_{AS}^{rep}$ . Em geral,  $E_{AS}^{rep}$  é tomado como  $E_{AS}^{exo}$  (eq. 3.32), que é avaliado utilizando a função de onda não perturbada da molécula ativa e da espectadora. Um exemplo de escolha

para  $V_S^{rep}$ , é a combinação linear de funções Gaussianas, centradas no núcleo dos átomos do fragmento efetivo:

$$V_S^{rep} = \sum_{i=1}^N \sum_{k=l}^{k_{max}} c_{ik} G_{ik}(r_i), \quad 3.34$$

em que  $N$  é o número de núcleos atômicos na molécula-fragmento e  $G$  é uma Gaussiana esférica simples,  $e^{(-\alpha r^2)}$ .

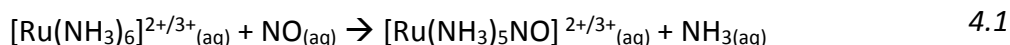
Os expoentes das Gaussianas,  $\alpha_{ik}$ , e os coeficientes lineares  $c_{ik}$ , na equação 3.34 podem ser otimizados para melhor o melhor ajuste de  $E_{AS}^{rep}$  em  $E_{AS}^{exo}$  para uma variedade de geometrias interagentes entre  $A$  e  $S$ . Para moléculas ativas e/ou fragmentos efetivos complexos, parâmetros podem ser otimizado em grupos funcionais para protótipos menores, e em seguida o potencial repulsivo total é tomado como a soma dos potenciais de cada grupo funcional.

Uma ferramenta importante que atualmente é implementada no método EFP, mas não será discutida nesse trabalho, é a otimização de geometria. Nela, é permitido a qualquer fragmento de solvente rodar e transladar no espaço ao redor do soluto, mantendo-se fixa sua geometria interna. A energia total do sistema é então calculada e um processo iterativo se inicia até que a configuração menos energética seja alcançada.

## 4 COMPLEXOS DE RUTÊNIO-AMINA COM ÓXIDO NÍTRICO

### 4.1 Introdução

Neste capítulo inicia-se a parte dos estudos da natureza de ligação Ru-NO. Como visto anteriormente, o rutênio é um metal com excelente potencial para metalofármaco, pois tem baixa toxicidade ao passo que apresenta uma química extensa e variada [25]. A reação escolhida como foco é a de formação do  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+/3+}$  a partir do deslocamento de uma ligante amônia no complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+/3+}$ . Esse complexo foi escolhido por ser relativamente simples, bem representativo e já apresentar alguns estudos experimentais cinéticos e termodinâmicos na literatura [25], [45], [46]. A reação que ocorre no processo pode ser representada pela equação 4.1.



Pode-se perceber que o rutênio foi usado em dois estados de oxidação, II e III, e todas as outras moléculas sejam nos produtos ou reagentes são neutras. Como veremos a seguir, as estruturas dos produtos e reagentes foram determinadas pelo método DFT tanto em fase gasosa quanto em solução, resultando nos parâmetros estruturais e energias eletrônicas. Apesar dos compostos envolvidos na reação serem relativamente simples, ver-se-á adiante, que o processo como um todo tem grau de complexidade teórico relativamente elevado.

## 4.2 Estrutura Eletrônica dos Complexos de Rutênio

### 4.2.1. Metodologia

A determinação das estruturas de mínimo e dos estados de transição foram feitas no nível DFT de cálculo utilizando-se o funcional meta-GGA *TPSSH* [47]. Estudos recentes [48], [49] mostraram que esse funcional em conjunto com bases do tipo Def2-TZVP fornece excelentes resultados estruturais e espectroscópicos, descrevendo diferenças de energias menores que  $30\text{ cm}^{-1}$  entre estados eletrônicos de compostos heterobimetálicos [50]. Para o metal (Rutênio), foi utilizada a base *cc-pwCVTZ-PP* [51], triplo zeta, com função difusa, de polarização e pseudopotencial. Para os ametais, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio, a base foi a *aug-cc-pVDZ* [52], também com valência duplo zeta e função difusa. Os cálculos foram feitos no programa *Gamess 2013* [53]. Para os compostos no estado singleto o formalismo seguido foi o do Hartree-Fock Restrito (RHF) enquanto o irrestrito (UHF) foi usado para os de camada aberta.

O solvente foi incluído de duas formas, a primeira utilizando-se apenas a metodologia do PCM e uma segunda em que o soluto foi cercado de fragmentos EFP, correspondentes as moléculas de água, até a segunda camada de solvatação, e as interações de longas distâncias com o solvente foram incluídas com o uso do PCM. A primeira camada de solvatação foi determinada escolhendo-se uma estrutura gerada no cálculo de Monte Carlo do programa *Dice* [54]. A função de distribuição radial de pares entre o centro de massa do complexo e o centro de massa das águas,  $g_{\text{cm-cm}}(r)$ , forneceu a primeira camada de solvatação do soluto, que consiste em aproximadamente 18 moléculas de água, número esse utilizado para os cálculos com o tratamento quântico e EFP das águas.

### 4.2.2. Resultados e Discussão

Pela Teoria do Campo Cristalino, o complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ , octaédrico, possui duas possibilidades de spin, tendo em vista que o seu metal é  $d^6$ . Caso o complexo seja de spin baixo e campo forte, o composto será diamagnético e, portanto, singleto. Caso o campo seja fraco e o complexo de spin alto, haverá 4 elétrons desemparelhados e tem-se um quinteto. Como o

rutênio é um metal do 5º período e a amônia um ligante de campo intermediário, espera-se que o complexo diamagnético seja mais estável. E de fato, de acordo com os cálculos, o singleto (fase gasosa) é mais estável do que o sexteto em mais de 50 kcal mol<sup>-1</sup>, comparando-se a energia eletrônica total. Por isso, a possibilidade de partir-se de um composto com 4 elétrons desemparelhados foi descartada. No complexo de rutênio III, [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>, pelo mesmo raciocínio, as estruturas possíveis são duplete ou sexteto, em que o primeiro se mostrou muito mais estável que o segundo.

No caso dos complexos com o ligante nitrosila, [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>NO]<sup>2+</sup> e [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>NO]<sup>3+</sup>, o primeiro tem três possibilidades de spin, duplete, quarteto e sexteto, sendo o duplete a mais estável, seguido pelo sexteto, e por fim o quarteto, que não convergiu. Para o segundo, os cálculos indicaram a possibilidade de também três configurações de spin. O singleto e o tripleto com energias relativamente próximas, e o hepteto, em que não foi possível obter a convergência do ciclo SCF. Visto que o estado triplete não é muito mais elevado em energia que o estado fundamental, ele também foi considerado como possível produto reacional, assim, a reação possivelmente leva ao cruzamento de duas superfícies de energia potencial de diferentes spins. O diagrama de orbitais moleculares aproximados dos orbitais d do metal e  $\pi^*$  do NO (quando for o caso) para cada complexo podem ser encontrados nas figuras 4.1-4.4 para uma melhor visualização. Os estados em que não foi possível atingir convergência do ciclo SCF não foram mostrados.

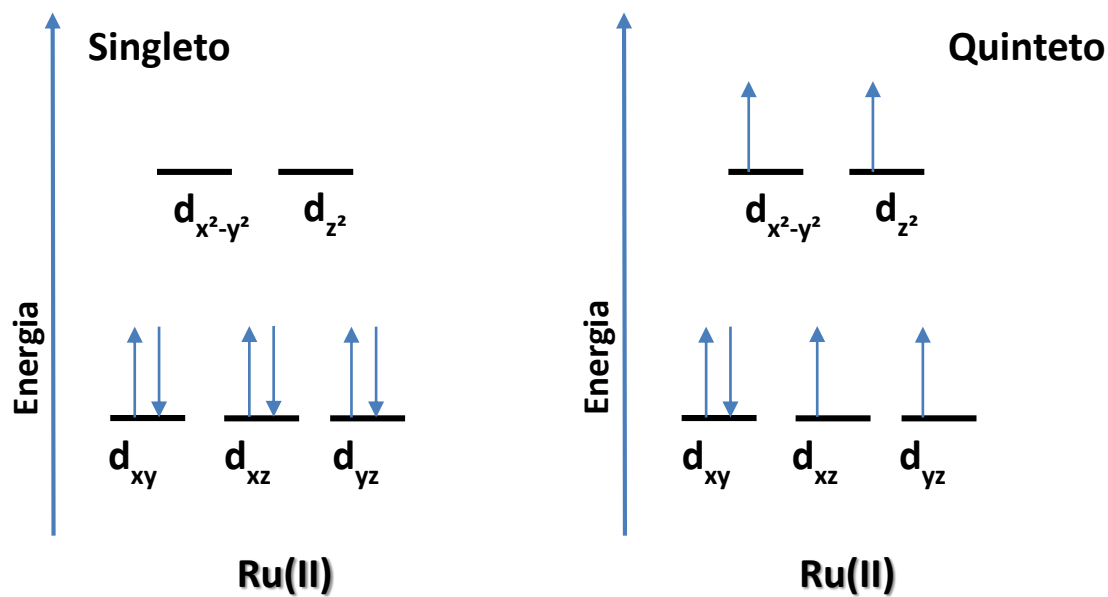


Figura 4-1: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis para o  $[Ru(NH_3)_6]^{2+}$ , o singlete e o quinteto.

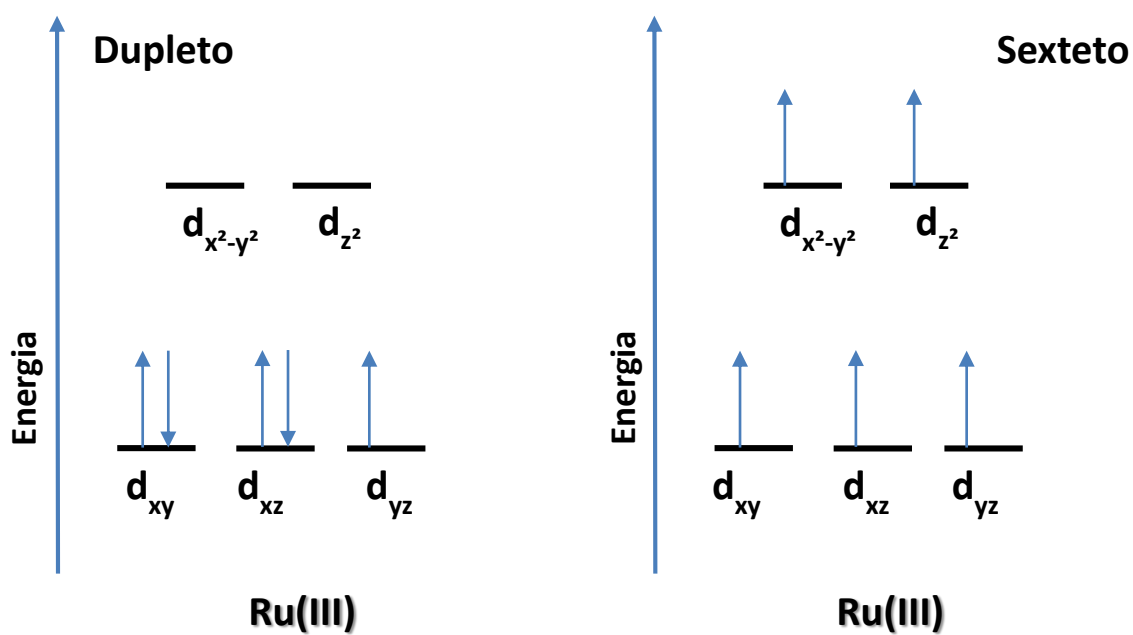


Figura 4-2: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis para o  $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$ , o duplete e o sexteto.

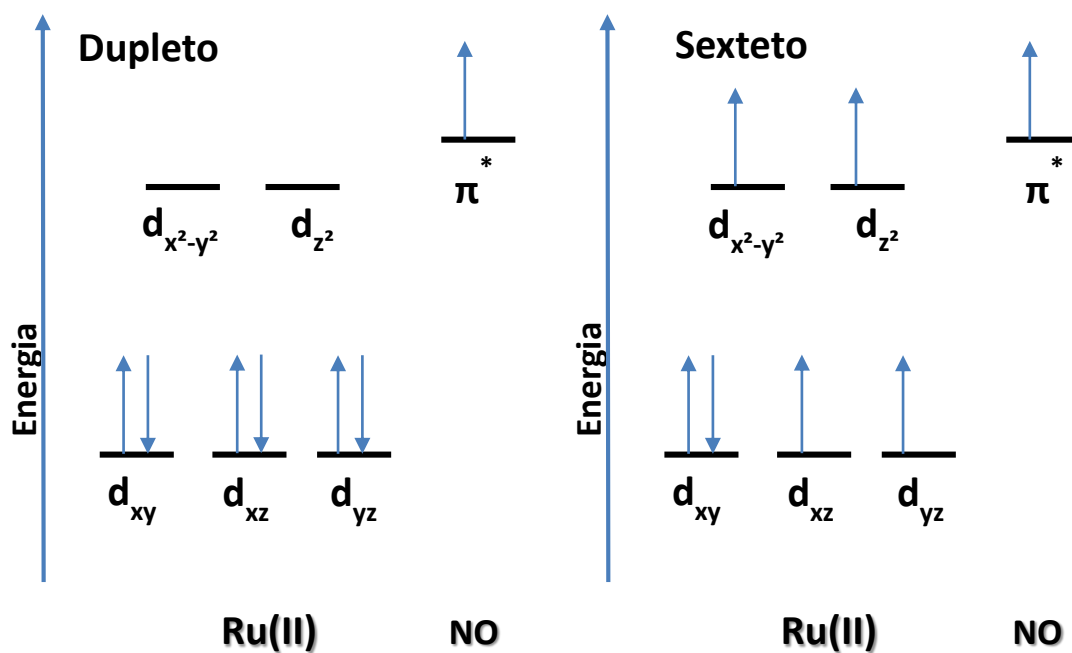


Figura 4-3: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis do  $[Ru(NH_3)_5NO]^{2+}$ , o dupletto e o sexteto.

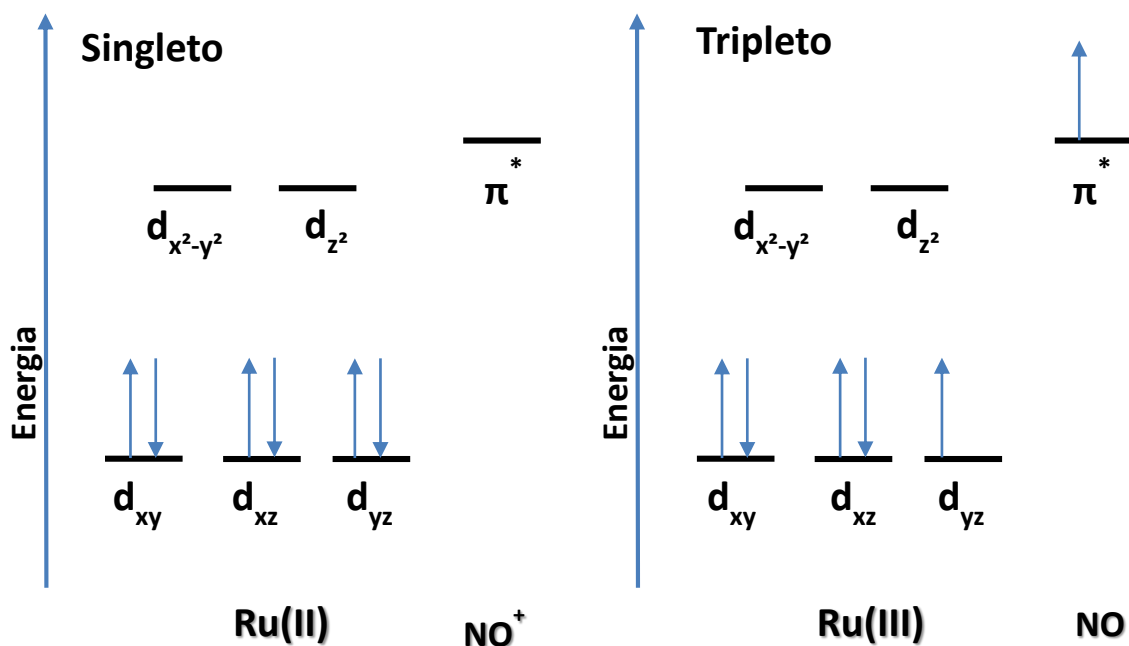


Figura 4-4: Diagrama de orbitais para dois dos estados eletrônicos possíveis do  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ , o singletto (coordenação formal  $Ru^II NO^+$ ) e o tripletto.

A Tabela 4-1 contém um resumo dos estados de spin para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{n+}$ , suas energias relativas e configurações de spin, enquanto a Tabela 4-2 contém esses dados para os complexos da forma  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{n+}$ .

Tabela 4-1: Energia total relativa para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{n+}$ .

|                  | Estrutura                         | Multiplicidade de Spin | Energia Total Relativa (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
| $\text{Ru}^{3+}$ | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ | 1                      | 0                                                |
|                  | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ | 5                      | 49,43                                            |
| $\text{Ru}^{2+}$ | $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  | 2                      | 0                                                |
|                  | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ | 6                      | 57,55                                            |

Tabela 4-2: Energia total relativa para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{n+}$ .

|                  | Estrutura                                  | Multiplicidade de Spin | Energia Total Relativa (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|------------------|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
| $\text{Ru}^{3+}$ | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ | 2                      | 0                                                |
|                  | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ | 6                      | 594,1                                            |
| $\text{Ru}^{2+}$ | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ | 1                      | 0                                                |
|                  | $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ | 3                      | 39,23                                            |

Os parâmetros estruturais (distâncias e ângulos de ligação) mais importantes dos complexos nitrosilados podem ser vistos na Tabela 4-3. Como é possível observar, os complexos com carga 3+ possuem menores comprimentos de ligação, isso é esperado já que uma maior carga positiva no metal permite uma aproximação mais eficaz da nuvem eletrônica dos ligantes, gerando ligações mais curtas.

Tabela 4-3: Parâmetros estruturais calculados para os complexos  $[Ru(NH_3)_5NO]^{x+}$  em fase gasosa

| Parâmetro <sup>a</sup>                                    | $[Ru(NH_3)_5NO]^{2+}$<br>(Duplete) | $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$<br>(Singleto) | $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$<br>(Tripleto) |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| r(Ru-NO)                                                  | 1,856                              | 1,773                               | 1,976                               |
| r(N-O)                                                    | 1,180                              | 1,131                               | 1,149                               |
| r(Ru-(NH <sub>3</sub> ) <sub>ax.</sub> )                  | 2,251                              | 2,169                               | 2,210                               |
| r(Ru-(NH <sub>3</sub> ) <sub>eq.</sub> ) <sub>media</sub> | 2,166                              | 2,170                               | 2,162                               |
| ∠ Ru-N-O                                                  | 140,1                              | 179,4                               | 138,5                               |

<sup>a</sup> As distâncias de ligação se encontram em Å e os ângulos em graus.

A mais perceptível diferença estrutural está no ângulo Ru-N-O, que é quase linear para a estrutura singleto (179,36°), mas é consideravelmente torcido (138,52°) no estado tripleto e no composto de Ru(II) (140,1°). Esse efeito de torção (*bending*), que também causa o alongamento da ligação, ocorre quando a retrodoação é menos importante [55] e será discutido na seção 4.3. As estruturas de menor energia calculadas para os complexos metálicos são mostradas na Figura 4-5 e Figura 4-6.

A fim de verificar se os resultados estruturais estão adequados, comparou-se os dados obtidos do  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  com os experimentais. Esse é o único dos complexos que possui tais dados disponíveis na literatura. Os resultados estão mostrados na tabela 4-4. Como pode ser visto, os resultados estão em satisfatório acordo com a literatura. Deve-se manter em vista, entretanto, que a comparação é feita entre dois diferentes estados físicos e os dados estruturais da fase em solução correspondem aproximadamente a uma média dos valores entre as fases gasosa e sólida. Percebe-se que o cálculo utilizando EFPs demonstra o quanto esse método é mais eficiente que o PCM sozinho, ao obter os valores dos parâmetros estruturais mais próximos da média esperada entre as fases gasosa e sólida.

Tabela 4-4: Parâmetros estruturais calculados para o  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  (singleto) em fase gasosa e solução.

| Parâmetro <sup>a</sup>     | Calculado   |               |                   | Experimental <sup>b</sup> |
|----------------------------|-------------|---------------|-------------------|---------------------------|
|                            | Fase Gasosa | Solução (PCM) | Solução (EFP+PCM) |                           |
| $r(Ru-NO)$                 | 1,773       | 1,759         | 1,736             | 1,770(9)                  |
| $r(N-O)$                   | 1,131       | 1,135         | 1,149             | 1,172(14)                 |
| $r(Ru-(NH_3)_{ax.})$       | 2,169       | 2,126         | 2,121             | 2,017(11)                 |
| $r(Ru-(NH_3)_{eq.})_{avg}$ | 2,170       | 2,129         | 2,125             | 2,092(8)                  |
| $\angle Ru-N-O$            | 179,4       | 178,1         | 174,8             | 172,8(9)                  |

<sup>a</sup> As distâncias de ligação se encontram em Å e os ângulos em graus.

<sup>b</sup> Valores obtidos por cristalografia de raios-x no estado sólido [56].

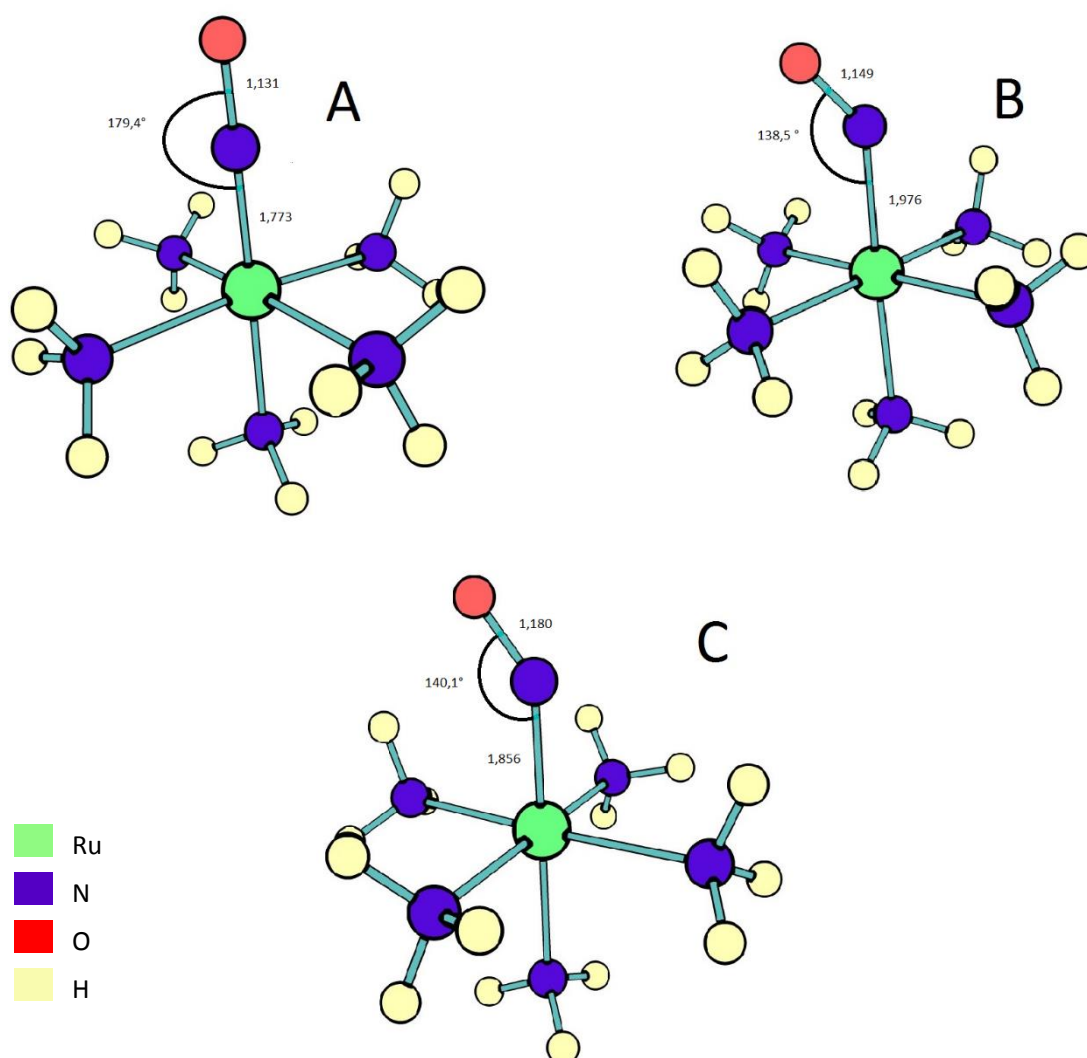


Figura 4-5: Estruturas de mínimo para os complexos metálicos **A-**  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  (singleto), **B-**  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  (triplete) e **C-**  $[Ru(NH_3)_5NO]^{2+}$  em fase gasosa.

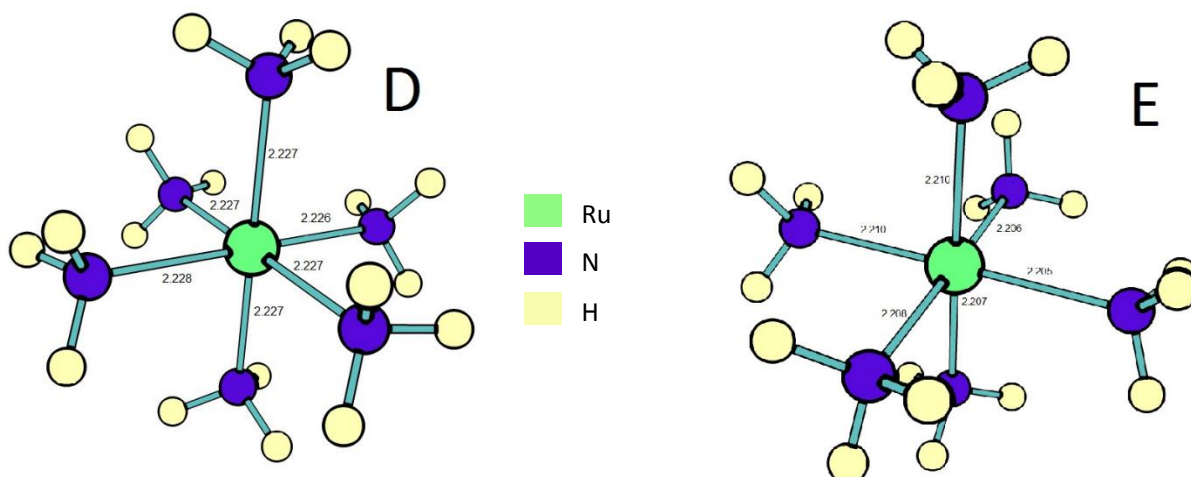


Figura 4-6: Estruturas de mínimo para os complexos  $[Ru(NH_3)_6]^{2+}$  (D) e  $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$  (E) em fase gasosa.

Os resultados nos permite concluir que, dos complexos de rutênio(II), para o  $[Ru(NH_3)_6]^{2+}$  o estado fundamental é singlete enquanto o duplete ocorre no  $[Ru(NH_3)_5NO]^{2+}$ . Nos complexos de Ru(III), o reagente de partida  $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$  aparece no estado duplete, enquanto o produto possui dois estados de spin plausíveis, o singlete e tripleto. O  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete deve ser o estado fundamental do produto formado, já que é o de menor energia, entretanto, como os reagentes possuem multiplicidade de spin diferente dos produtos, a reação deve acontecer com um cruzamento de spin, que será comentado mais à frente.

Comparando-se os parâmetros estruturais calculados com os valores experimentais disponíveis na literatura, o funcional TPSSh com as bases escolhidas tiveram bons resultados, que são melhorados quando inclui-se o efeito do solvente através da metodologia EFP e PCM.

### 4.3 Estrutura Eletrônica do Óxido Nítrico

O óxido nítrico, monóxido de nitrogênio ou NO, é um conhecido ligante na química de coordenação. É uma molécula neutra e, devido ao número ímpar de elétrons no átomo de nitrogênio, possui um elétron desemparelhado, tornando-o um radical. Geralmente, coordena-se pelo par de elétrons não ligantes do nitrogênio, mas em alguns casos também pode coordenar-se pelo oxigênio [57].

Utilizando-se o programa Gamess-2013 e Orca 3.0.1, foi calculada a estrutura eletrônica da molécula de NO. O nível de teoria e as bases foram as mesmas que serão descritas com mais detalhes na seção 4.2. Os resultados serão analisados a seguir.

O diagrama de orbitais moleculares para o NO pode ser visto na Figura 4-7. Nota-se que o elétron desemparelhado se encontra em um orbital  $\pi^*$ , sendo este o orbital SOMO (orbital HOMO preenchido apenas por um elétron desemparelhado) da molécula. Esse orbital contém uma contribuição de 35% do oxigênio e 65% do nitrogênio, portanto, o elétron desemparelhado se encontra mais próximo do átomo de N. O próximo orbital ocupado de maior energia, ou HOMO -1, é o orbital sigma ligante decorrente principalmente da interação frontal entre os orbitais  $p_z$  de cada átomo. Ele tem contribuição de 61% do nitrogênio e 39% do oxigênio, e por isso, o par de elétrons mais externo está mais próximo do nitrogênio e a coordenação sigma com o rutênio será feita através desse átomo.

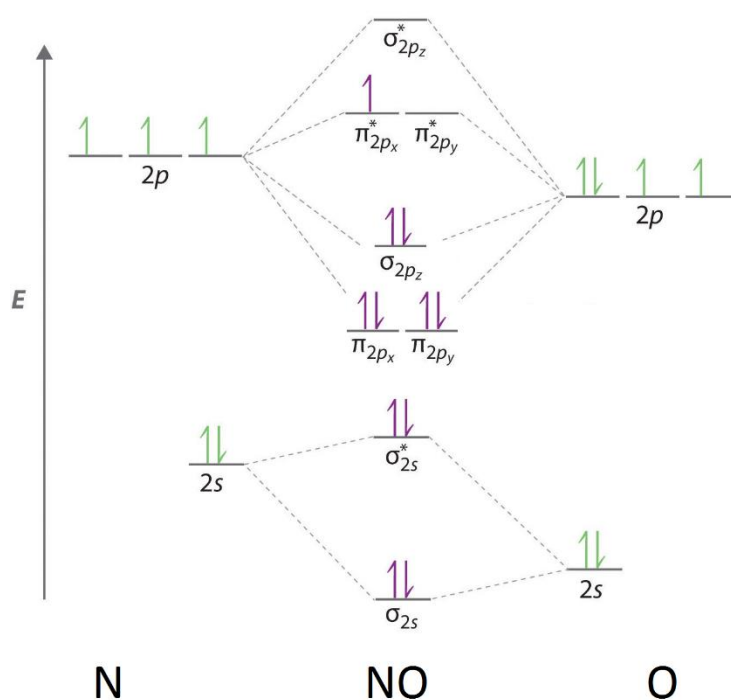


Figura 4-7: Diagrama de OM's para a molécula NO.

O nitrogênio do NO possui hibridação  $sp^2$ , que pode ser confirmada pelo mapa de densidade de spin mostrado na Figura 4-8. As áreas azuis indicam a presença de elétrons (elétron no caso) desemparelhados, e se encontram a  $120^\circ$  relativos à ligação N-O, e sobre o

átomo de nitrogênio. Os pares de elétrons não ligantes também se encontram a  $120^\circ$  da ligação em ambos átomos, indicando que tanto o oxigênio quanto o nitrogênio possuem hibridação  $sp^2$ . Logo, a molécula contém uma ligação dupla entre os dois átomos e um elétron desemparelhado isolado, situado na região dos pares não ligantes do nitrogênio.

Assim, espera-se que a presença desse elétron desemparelhado resulte em uma coordenação não linear, com um ângulo próximo a  $120^\circ$ , como é o caso do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$  e do  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$  tripleto. Para o caso do produto de rutênio(III) singleto, no processo reacional, esse elétron deve ser transferido para o rutênio, através de uma transferência de carga ligante-metal, emparelhando-se no orbital semipreenchido deste. Com a transferência de carga e o orbital antiligante vazio, o NO, agora formalmente  $\text{NO}^+$ , o nitrogênio passa de uma hibridação  $sp^2$  para uma  $sp$ , coordenando-se assim linearmente ao metal. Esse processo de transferência também será discutido nas seções seguintes do trabalho.

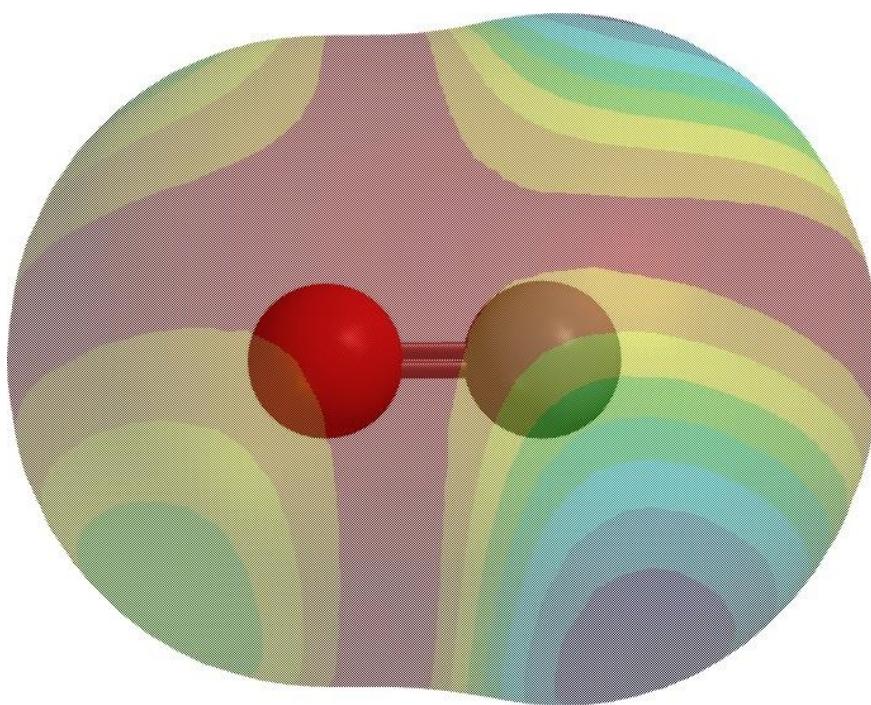


*Figura 4-8: Mapa de densidade de spin para o NO com o átomo de nitrogênio à dir. e o de oxigênio à esq. Áreas azuis indicam a presença de elétrons desemparelhados, e as verdes de pares de elétrons não ligantes.*

Na Figura 4-9 é possível visualizar o orbital SOMO do óxido nítrico, que se assemelha com o mapa de spin e também indica a hibridação  $sp^2$  da molécula neutra.

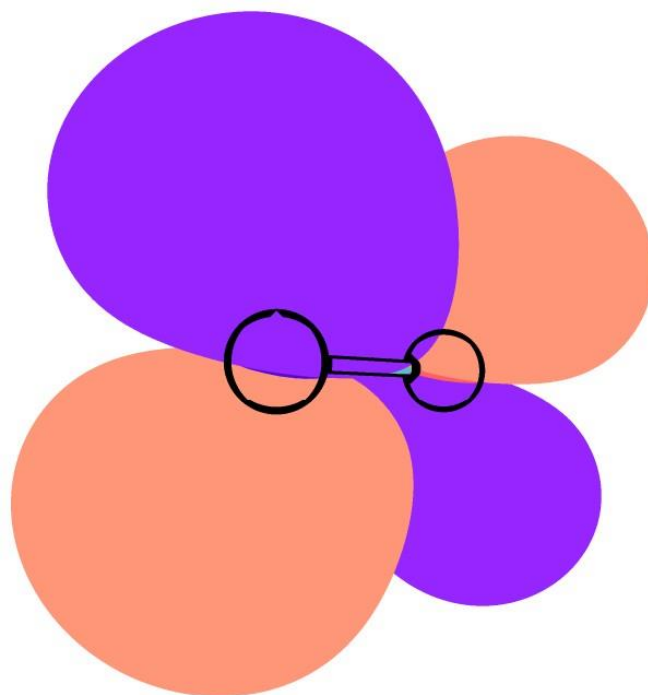


*Figura 4-9: Orbital HOMO do NO. Nitrogênio à esq. e oxigênio à dir.*

## **4.4 Solvatação dos Complexos e Análise das Ligações de Hidrogênio**

### **4.4.1. Metodologia**

Uma vez que os compostos de Ru-NO podem ser utilizados para liberação controlada de NO no organismo, é de fundamental importância conhecermos o comportamento dos mesmo em água, que é o solvente biológico. Desta forma, foi feito um estudo da solvatação dos complexos em água, visando entender e quantificar as interações intermoleculares estabelecidas com o meio solvente, bem como compreender como as estruturas com diferentes estados eletrônicos interagem com o solvente. Este estudo foi realizado utilizando-se o método de Monte Carlo com algoritmo de Metrópolis implementado no programa *DICE* [56].

Neste programa, a simulação é feita considerando-se uma molécula de soluto rodeada por uma quantidade arbitrária de moléculas de solvente em uma caixa cúbica de tamanho definido pelo usuário. Tanto o solvente quanto o soluto permanecem com estruturas internas rígidas, sendo contabilizado apenas as interações intermoleculares. Tais interações são

calculadas a partir das somas dos potenciais de Coulomb e Lennard Jones, representados pela equação

$$U(r_{ij}) = 4 \sum_i^N \sum_j^M \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad 4.2$$

Em que  $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$ ;  $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$ ;  $\epsilon_i$  e  $\sigma_i$  são os parâmetros de Lennard Jones e são obtidos da literatura para uso no cálculo.  $q_i$  é a carga no sítio  $i$ . Para líquidos atômicos,  $\epsilon$  e  $\sigma$  podem ser interpretados como a energia de ligação e a distância para a energia potencial zero ( $U(\sigma) = 0$ ), respectivamente. As cargas atômicas foram obtidas do cálculo de otimização de estrutura de cada complexo.

Após gerar a configuração inicial da caixa e determinar as interações envolvidas em todo o sistema, o programa progride com mais passos, gerando mais configurações aleatórias a partir do método de Monte Carlo. Cada uma das novas configurações tem então sua energia calculada e o processo segue até que o número total de passos determinados pelo usuário seja obtido. Desse total de passos, geralmente na casa das dezenas de milhares, escolhe-se um intervalo em que as configurações devem ser salvas para análise. Para maiores detalhes na teoria e metodologia do programa, que é relativamente extensa, consultar a referência [58].

O sistema escolhido consistiu em uma caixa cúbica, em que o tamanho é ajustado pela densidade da água, com 500 moléculas, sendo 1 de soluto e 499 de água, a uma temperatura de 298K. O número de passos de Monte Carlo foi 80000, com um total de 200 configurações salvas. Para termalização, foram escolhidos 50000 mil passos de MC, em que uma configuração era salva a cada 100 passos, a temperatura de 298K e pressão de 1atm. O ensemble utilizado foi o NVT.

Após a simulação, as análises estruturais foram realizadas através da função de distribuição radial de pares (RDF),  $g(r)$ , e a natureza e magnitude das interações intermoleculares foram avaliadas nas configurações salvas ao longo da simulação.

#### 4.4.2. Resultados e Discussão

Nas tabelas de Tabela 4-5 a Tabela 4-7 é possível ver os parâmetros de Lennard-Jones utilizados nas simulações para cada um dos complexos.

*Tabela 4-5: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo  $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$ .*

| Átomo                | Tipo | q (a.u.) | $\sigma$ (Å) | $\epsilon$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|----------------------|------|----------|--------------|--------------------------------------|
| Ru                   | 1    | 1,208    | 0,056        | 2,6397                               |
| N                    | 2    | -0,866   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 3    | 0,382    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 3    | 0,394    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 3    | 0,397    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 4    | -0,834   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 5    | 0,379    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,380    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,389    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 6    | -0,973   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 7    | 0,413    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,420    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,414    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 8    | -0,904   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 9    | 0,387    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,400    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,406    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 10   | -0,877   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 11   | 0,393    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,391    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,397    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 12   | -0,896   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 13   | 0,395    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,395    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,404    | 0,000        | 0,0000                               |
| O (H <sub>2</sub> O) | 1    | -0,834   | 0,152        | 3,1507                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 2    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 3    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |

Tabela 4-6: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo  $[Ru(NH_3)_5(NO)]^{3+}$  singlete.

| Átomo                | Tipo | q (a.u.) | $\sigma$ (Å) | $\epsilon$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|----------------------|------|----------|--------------|--------------------------------------|
| Ru                   | 1    | 0,724    | 0,056        | 2,6397                               |
| N                    | 2    | 0,228    | 0,210        | 3,3600                               |
| O                    | 3    | 0,076    | 0,210        | 2,9600                               |
| N                    | 4    | -0,672   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 5    | 0,350    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,359    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,369    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 6    | -0,863   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 7    | 0,409    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,410    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,402    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 8    | -0,770   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 9    | 0,378    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,384    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,386    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 10   | -0,480   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 11   | 0,310    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,318    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,327    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 12   | -0,898   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 13   | 0,422    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,411    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,414    | 0,000        | 0,0000                               |
| O (H <sub>2</sub> O) | 1    | -0,834   | 0,152        | 3,1507                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 2    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 3    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |

Tabela 4-7: Parâmetros de Lennard-Jones para os átomos do complexo  $[Ru(NH_3)_5(NO)]^{3+}$  tripleto.

| Átomo                | Tipo | q (a.u.) | $\sigma$ (Å) | $\epsilon$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|----------------------|------|----------|--------------|--------------------------------------|
| Ru                   | 1    | 0,876    | 0,056        | 2,6397                               |
| N                    | 2    | 0,123    | 0,210        | 3,3600                               |
| O                    | 3    | 0,026    | 0,210        | 2,9600                               |
| N                    | 4    | -0,707   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 5    | 0,377    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,384    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 5    | 0,372    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 6    | -0,767   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 7    | 0,392    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,372    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 7    | 0,392    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 8    | -0,711   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 9    | 0,381    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,362    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 9    | 0,389    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 10   | -0,709   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 11   | 0,361    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,349    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 11   | 0,369    | 0,000        | 0,0000                               |
| N                    | 12   | -0,878   | 0,210        | 3,3600                               |
| H                    | 13   | 0,431    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,421    | 0,000        | 0,0000                               |
| H                    | 13   | 0,387    | 0,000        | 0,0000                               |
| O (H <sub>2</sub> O) | 1    | -0,834   | 0,152        | 3,1507                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 2    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |
| H (H <sub>2</sub> O) | 3    | 0,417    | 0,000        | 0,0000                               |

Na Figura 4-10 pode-se observar a função de distribuição radial de pares, envolvendo o sítio metálico e o oxigênio da água, para cada um dos complexos analisados. É possível perceber que as três funções são muito semelhantes, e a primeira camada de solvatação, representada pelo primeiro pico, pode ser considerada a mesma para todos os complexos. A distância monitorada na RDF foi a distância entre o centro de massa do átomo de rutênio e o

centro de massa do oxigênio das moléculas de água, portanto, a primeira camada de solvatação se encontra a uma distância de até 5,4 Å aproximadamente, para todos os complexos. O número médio de moléculas de solvente contidas na primeira camada de solvatação é dado pela integral da função entre as distâncias do primeiro pico, e é aproximadamente 18, para todos os complexos. Ainda pela Figura 4-10, a segunda camada de solvatação, correspondente ao segundo pico, se estende até uma distância de 8 Å, com um total médio de 67 moléculas de água. A partir daí, pode-se considerar que o restante das interações com o solvente é de longa distância.

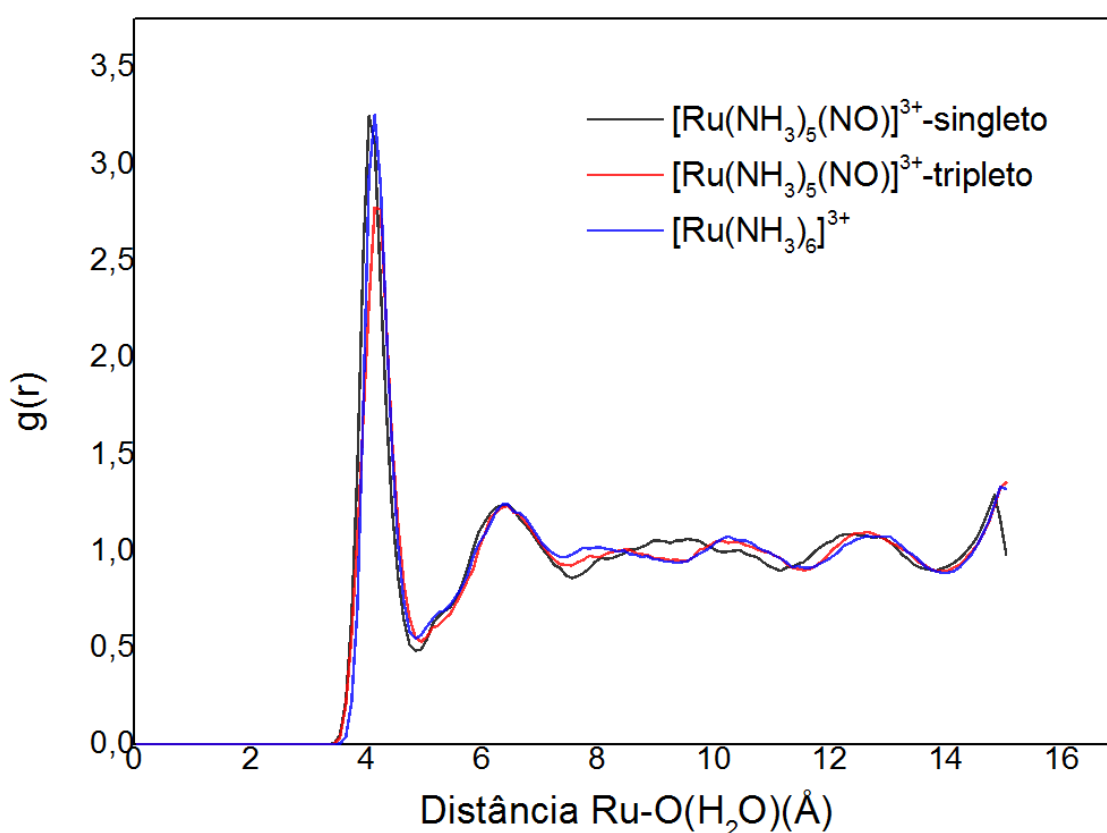


Figura 4-10: RDF dos complexos de Ru(III) entre o rutênio e o oxigênio do solvente. O primeiro pico corresponde a primeira camada de solvatação, enquanto a integral corresponde ao número de moléculas de solventes, em média, contida na camada.

Para o complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ , foi encontrada uma média de aproximadamente 14 ligações de hidrogênio por molécula de soluto, o que leva a quase uma ligação de hidrogênio com o solvente para cada um dos átomos hidrogênios da molécula. Esse número é muito expressivo, e mostra a capacidade do complexo de interagir com a água e a importância da

inclusão dessas no estudo da reação. Além disso, verifica-se que a energia média de cada ligação de hidrogênio para todos os compostos está em torno de 20 kcal mol<sup>-1</sup>, um número muito elevado. Isso ocorre porque o átomo de nitrogênio das amônias está ligado ao metal, doando densidade eletrônica para este e consequentemente sofrendo de uma maior deficiência de elétrons. Assim, o átomo de N retira mais densidade da ligação N-H deixando o átomo de hidrogênio com maior carga parcial positiva, e, portanto, mais disponível e propenso a realizar ligações de hidrogênio.

A troca de um ligante amônia por um NO faz com que o número de ligações de hidrogênio diminua em aproximadamente 2 por molécula, como pode ser visto na Tabela 4-8. Na Figura 4-11, é visível que essa diminuição é decorrente da incapacidade do grupo NO em formar tais interações.

É possível observar que devido a pequena diferença estrutural entre os três compostos de Ru(III), a variação nas interações de hidrogênio é muito pequena, seja na quantidade ou na força da interação. Isso ainda é mais observável entre o complexo singlete e tripleto, que diferem basicamente no tamanho do ângulo Ru-N-O. Entretanto, essa parte da molécula não participa de ligações de hidrogênio.

*Tabela 4-8: Análise das ligações de hidrogênio ocorrentes nos complexos de Ru(III).*

| Complexo                                                        | Energia Média de Cada Ligação de Hidrogênio (kcal mol <sup>-1</sup> ) | Número Médio de Ligações de Hidrogênio por Molécula |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>              | -19,3                                                                 | 13,6                                                |
| [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> NO] <sup>3+</sup> (singlete) | -20,0                                                                 | 11,7                                                |
| [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> NO] <sup>3+</sup> (triplete) | -19,6                                                                 | 12                                                  |

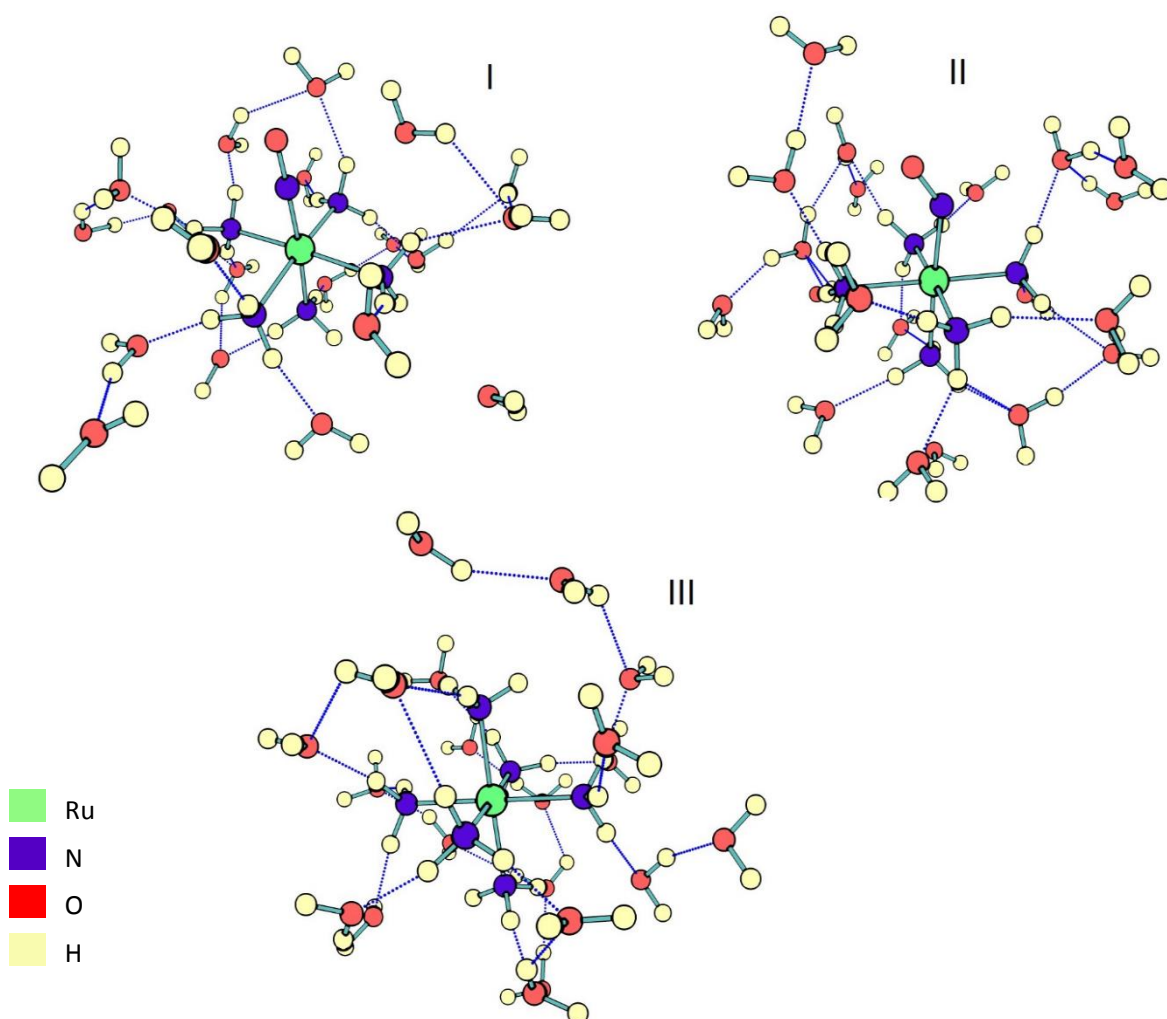


Figura 4-11: Configurações aleatórias de Monte Carlo para os complexos: (I)  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ -singleto, (II)  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ -triplete e (III)  $[Ru(NH_3)_6]^{3+}$ . É possível observar que não há ligações de hidrogênio sobre o grupo NO.

Podemos concluir a partir dos resultados apresentados que os complexos de rutênio analisados possuem uma grande capacidade de interação com a água. Um exemplo é a segunda camada de solvatação, em que ainda há significativas interações de curta distância, e contempla 67 moléculas de solvente, um número bastante expressivo. Outro fato são as numerosas e efetivas ligações de hidrogênio formadas pelo complexo com a água e, provavelmente, com outros solventes próticos. Isso se deve principalmente aos numerosos grupos  $NH_3$ , que são capazes de realizar um número próximo de três ligações de hidrogênio por molécula de amônia presente.

O grupo nitrosila, uma vez coordenado, não realiza ligações de hidrogênio com a água. Esse fato faz com que o elétron desemparelhado sobre o NO possa realizar reações com outros grupos.

A forte interação dos complexos em água faz com que no estudo das reações envolvendo esses complexos em solução aquosa, as moléculas de água devem ser incluídas explicitamente no cálculo. A energia das ligações de hidrogênio também sugere a possibilidade da existência de reações de protonação dos ligantes  $\text{NH}_3$  coordenados, bem como reações de troca de ligantes com o solvente.

## 4.5 Espectros Eletrônicos

### 4.5.1. Metodologia

Os espectros eletrônicos dos complexos de rutênio com óxido nítrico foram calculados com o objetivo de se avaliar o efeito do solvente nas transições eletrônicas, em especial sobre a banda de transferência de carga metal-ligante (*MLCT*), já reportada experimentalmente na literatura [24]. Para o cálculo, foi utilizado o nível da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) implementado no programa *Gamess-2013*. O número de excitações foi de 50, número esse escolhido quando se notou que um aumento no número de excitações, não gerava variações significativas nos espectros.

Os espectros teóricos foram calculados de quatro diferentes maneiras. O primeiro cálculo foi feito em fase gasosa. No segundo o método PCM foi o único utilizado para inclusão dos efeitos do solvente sobre o espectro. Para o terceiro, o soluto foi cercado de fragmentos EFP correspondentes às moléculas de água até a segunda camada de solvatação, e as interações com o solvente a longas distâncias foram incluídas também com o uso do PCM. O último método obedeceu às mesmas diretrizes do anterior, com exceção dos fragmentos EFP que foram substituídos por moléculas de água tratadas quanticamente pelo mesmo nível de cálculo do soluto. A primeira camada de solvatação foi determinada escolhendo-se uma estrutura gerada na simulação de Monte Carlo e utilizando-se a análise das RDFs descritas anteriormente. Foram explicitadas 18 moléculas de água, número esse utilizado para os cálculos com o tratamento quântico e EFP das águas.

Apenas o complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$  estado singleto teve seu espectro eletrônico com inclusão do solvente avaliado, devido às limitações do programa, em que a determinação dos estados excitados com PCM ou EFP só pode ser feita para determinantes de referência de camada fechada. O funcional e as bases utilizadas também são as mesmas da seção 4.2.1.

#### 4.5.2. Resultados e Discussão

O espectro eletrônico do composto  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$  apresenta duas bandas principais [24], [45], uma em 460nm, de baixa intensidade, corresponde à transição ( $\lambda_1$ ), HOMO $\rightarrow$ LUMO,  $^1\text{A}_1 \rightarrow ^3\text{T}_1, ^3\text{T}_2$  e MLCT  $t_2 \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ . A segunda banda, de 300 nm, corresponde a transição ( $\lambda_2$ )  $^1\text{A}_1 \rightarrow ^3\text{A}_1, ^3\text{E}_1$ , ou d-d. Ainda segundo a literatura [24], o orbital HOMO do complexo, corresponde em maioria ao orbital  $d_{x^2-y^2}$  do rutênio, enquanto o LUMO está primariamente ligado ao nitrosila, mas contém 28% de contribuição do Ru.

Na Tabela 4-9, pode-se observar os dados espectroscópicos calculados das duas transições mencionadas para cada um dos modelos de solvatação. Pode-se observar que o solvente provoca um deslocamento batocrômico na transição  $t_2 \rightarrow \pi^*(\text{NO})$  do complexo. Isso é esperado, já que a interação com o solvente causa uma diminuição na energia do orbital antiligante da nitrosila, reduzindo a energia (consequentemente a frequência) de transição. No caso da transição d-d, o solvente parece provocar o efeito contrário, um deslocamento hipsocrômico. A utilização unicamente do método PCM para determinação das bandas espectrais não se mostrou muito eficiente, apesar de trazer os dados da fase gasosa mais próximos do valor experimental em solução, o erro ainda é grande, e a alteração não é tão significativa para a transição  $\lambda_2$ . O método de solvatação *ab initio* + PCM se mostrou o mais preciso nos cálculos, com um erro menor do que 10% para a transição  $\lambda_1$  em relação aos dados experimentais, e menor do que 5% para a transição  $\lambda_2$ . Entretanto, os resultados obtidos com o conjunto EFP + PCM estão muito próximos daqueles utilizando a metodologia *ab initio*, fazendo com que esse método seja mais eficiente, devido ao seu custo computacional significativamente menor. Provavelmente resultados ainda melhores seriam obtidos incluindo-se a segunda camada de solvatação no método EFP. A Figura 4-12 contém a representação dos orbitais moleculares do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$  na forma de diagrama e melhor ilustra as contribuições do metal e do ligante para cada um dos orbitais do complexo, assim como a população eletrônica.

Tabela 4-9: Dados espectroscópicos do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ .

| Método                 | $\lambda_1$ (nm) | $\lambda_2$ (nm) |
|------------------------|------------------|------------------|
| Fase Gasosa            | 395              | 315              |
| PCM                    | 410              | 314              |
| EFP + PCM              | 423              | 288              |
| <i>Ab initio</i> + PCM | 427              | 290              |
| Experimental [45]      | 460              | 300              |

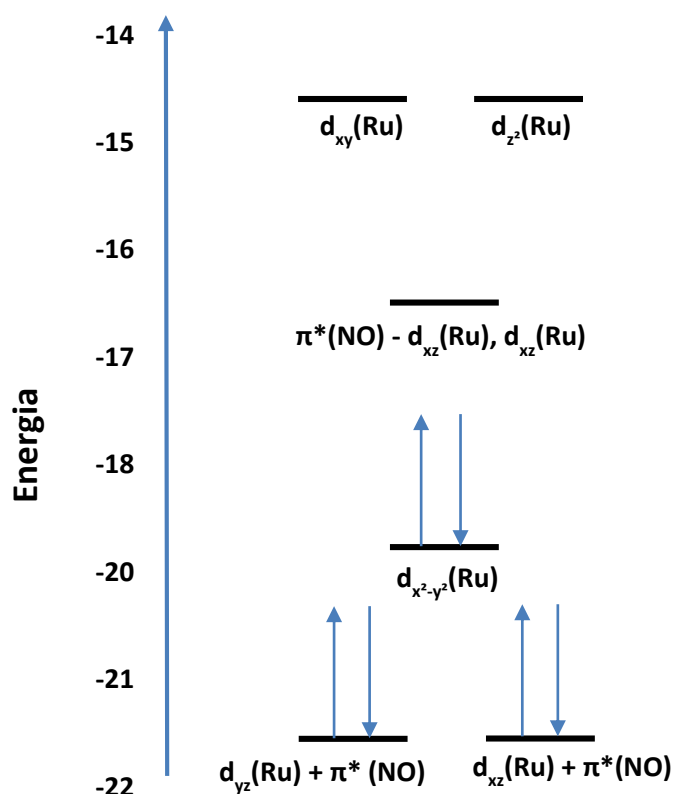


Figura 4-12: Diagrama de orbitais moleculares para o  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete.

A Figura 4-13, Figura 4-14, Figura 4-15 e Figura 4-16 mostram os orbitais envolvidos na transição principal do complexo, para cada um dos métodos de cálculo dos espectros. É possível observar que a forma e posicionamento dos orbitais em cada figura tem uma diferença pouco acentuada uns em relação aos outros, o que é de se esperar, visto que apenas o tratamento do solvente é alterado em cada uma delas. Pode-se ver pelas superfícies (tamanho e posicionamento), que a maior contribuição para o orbital HOMO no complexo é

do metal, enquanto que no LUMO a maior contribuição é do NO. Isso condiz com a premissa de que a transição principal HOMO→LUMO é uma transferência de carga metal-ligante, já reportada na literatura.

Também é possível verificar nas imagens, que o orbital HOMO é basicamente o orbital  $d_{x^2-y^2}$  do rutênio, em concordância com a literatura. A contribuição de 28% do metal para o LUMO e o posicionamento central desse orbital em relação a nitrosila também pode ser confirmado.

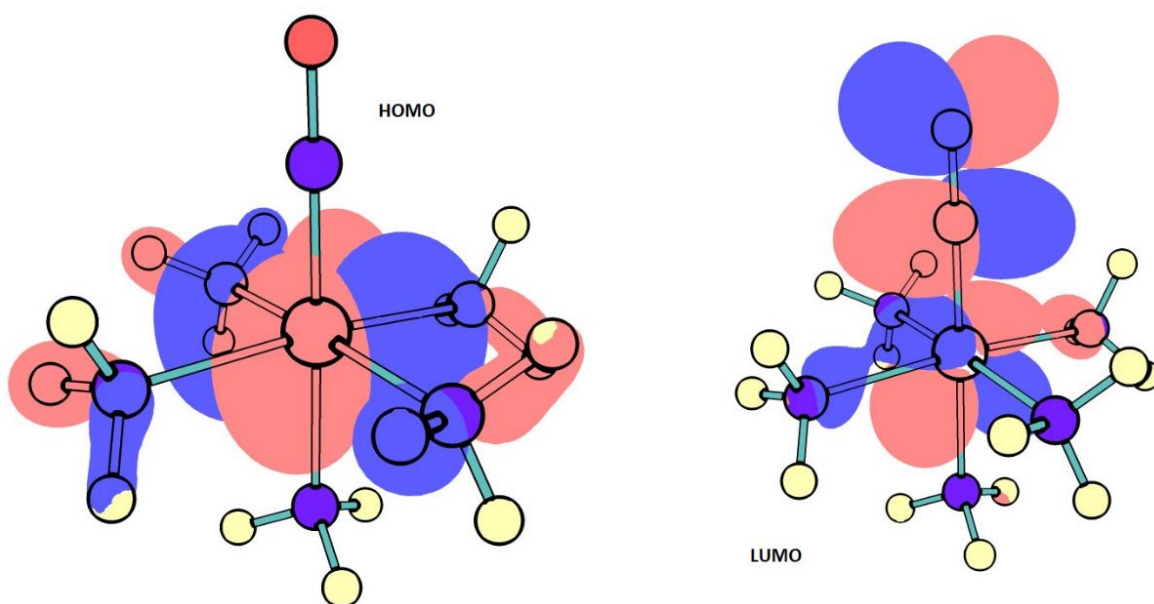


Figura 4-13: Orbitais HOMO e LUMO do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete em fase gasosa.

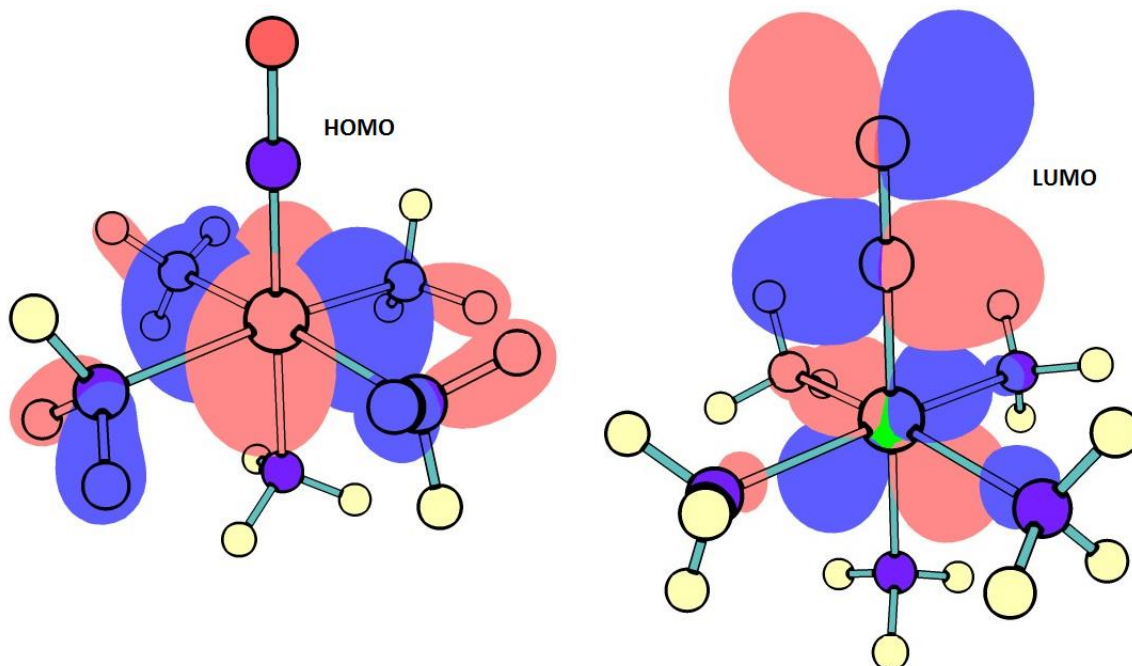


Figura 4-14: Orbitais HOMO e LUMO do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete, com PCM.

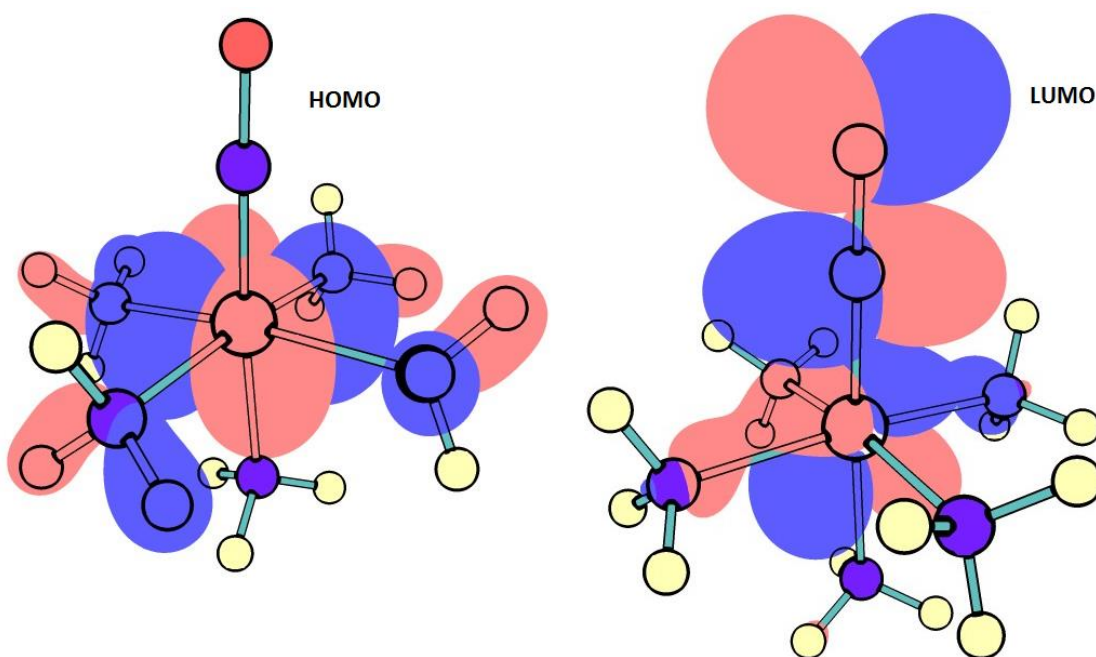


Figura 4-15: Orbitais HOMO e LUMO do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete, com EFP + PCM. OBS: Os EFP's não são mostrados na imagem para melhor visualização.

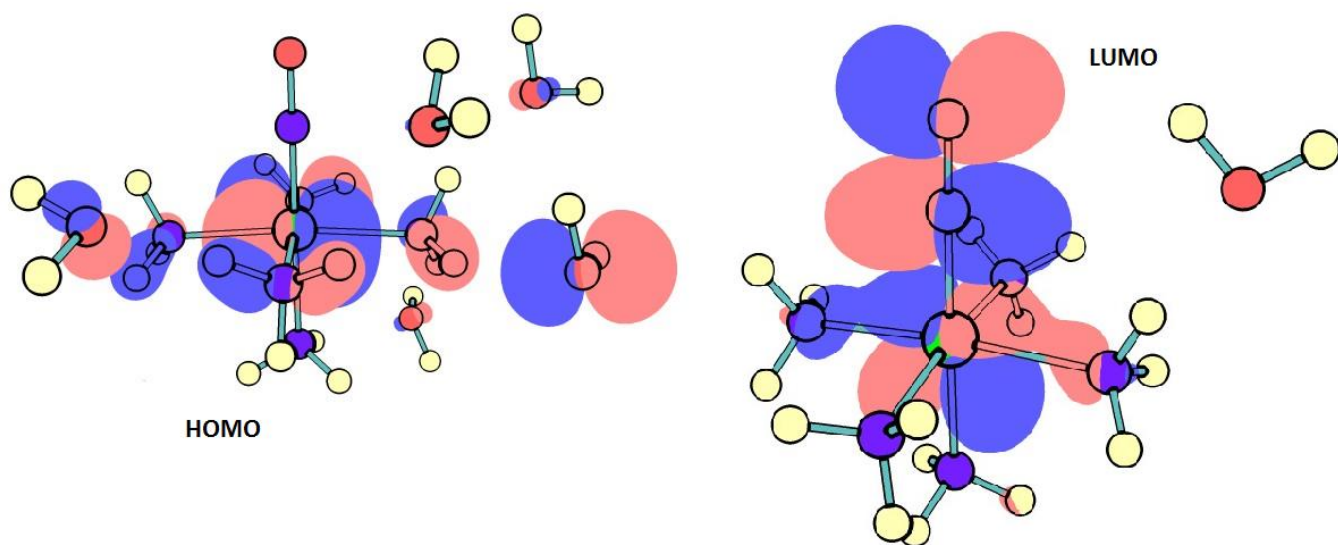


*Figura 4-16: Orbitais HOMO e LUMO do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singleto, com moléculas de água tratadas quanticamente + PCM. OBS: Apenas as moléculas de água com alguma contribuição aos OM's são mostradas na imagem para melhor visualização.*

Na Figura 4-17 tem-se o resultado do monitoramento da energia de transição HOMO-LUMO (MLCT) para o complexo  $[Ru(NH_3)_5(NO)]^{3+}$  singleto. Pode-se verificar que à medida que o ângulo aumenta, a energia, e, portanto a separação dos orbitais HOMO e LUMO também aumenta. Isso ocorre porque a superposição dos orbitais do nitrogênio e do rutênio se torna mais efetiva, diminuindo a energia dos orbitais ligantes e aumentando a dos antiligantes, que é o caso do orbital LUMO.

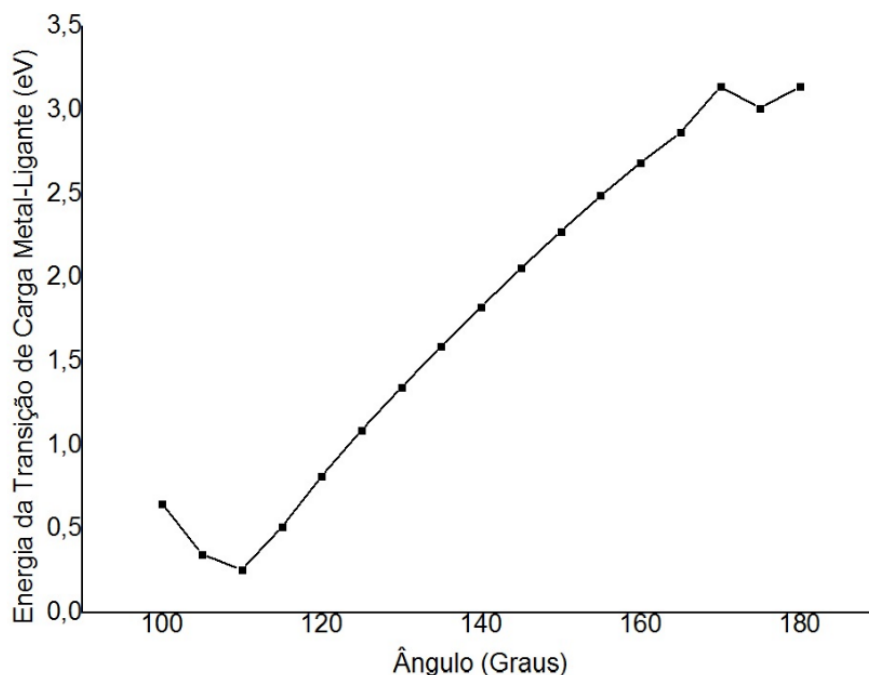


Figura 4-17: Valores da transição MLCT para diferentes ângulos Ru-N-O.

Na figura Figura 4-18 pode-se observar a variação da carga parcial nos átomos envolvidos na ligação Ru-NO, de acordo com o ângulo diedro formado por rutênio, nitrogênio e oxigênio. Analisando o gráfico, vê-se que para ângulos pequenos, a carga parcial positiva do Ru diminui e do N aumenta, isso ocorre porque à medida que o nitrogênio se aproxima mais eficientemente do rutênio, ele doa densidade eletrônica para o metal através da ligação frontal  $\sigma$ , promovida pelo par de elétrons não ligantes do N. Além da ligação  $\sigma$ , no complexo também está presente uma forte retrodoação  $\pi$  metal  $\rightarrow$  ligante, característica de complexos metálicos com o ligante NO. Nesse fenômeno, orbitais  $d$  do metal doam densidade eletrônica para o NO através de seu orbital  $\pi$  antiligante. Pode-se verificar pelo gráfico que, a partir de certo ponto, a direção da variação da carga muda, com o rutênio aumentando sua carga parcial positiva e uma diminuição ocorrendo no nitrogênio. Esse fato decorre exatamente dessa retrodoação, que se torna mais pronunciada quando a superposição entre os orbitais do metal e do ligante é mais efetiva, ou seja, para ângulos mais próximos da linearidade.

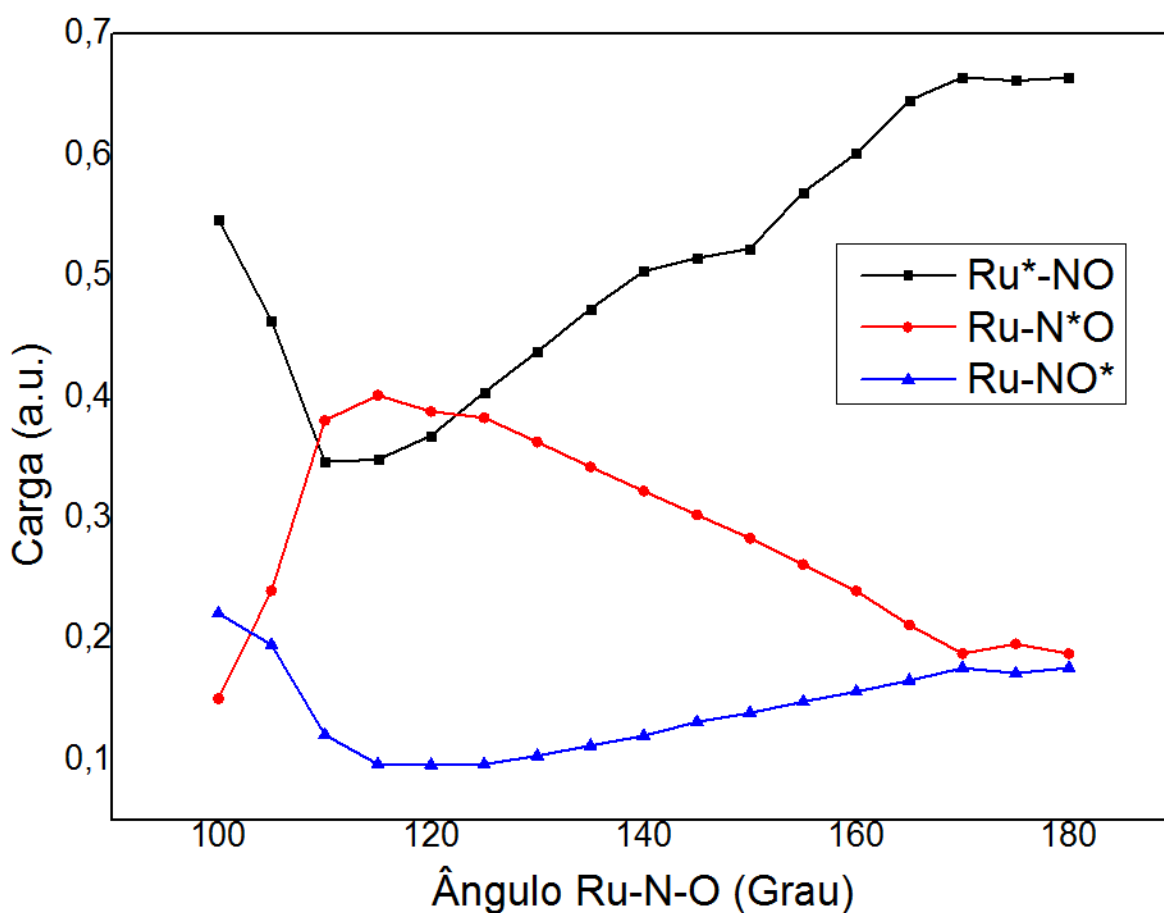


Figura 4-18: Gráfico da carga parcial atômica por valor do ângulo diedro Ru-N-O. O asterisco após o símbolo atômico representa em qual átomo a carga está sendo monitorada.

Utilizando-se a metodologia TD-DFT com o funcional TPSSh foi possível determinar as transições ocorrentes no complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$  com boa proximidade aos valores experimentais. O método de solvatação EFP em conjunto com o PCM se mostrou o mais eficiente na relação custo computacional x exatidão, obtendo bons valores para as bandas espectrais principais, bem próximos do tratamento completamente quântico das moléculas de água.

A banda MLCT foi confirmada pela forma dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, e a energia de sua transição. O deslocamento batocrômico provocado pelo solvente também é evidência de que essa é uma transferência de carga metal-ligante  $d(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ . As contribuições dos orbitais HOMO e LUMO calculadas condizem com os valores encontrados na literatura.

## 4.6 Estudos Reacionais

### 4.6.1. Metodologia

Com o intuito de se obter o perfil energético para as reações de formação dos complexos Ru-NO através das reações de troca de ligante  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{n+} + \text{NO} \rightarrow [\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{n+} + \text{NH}_3$ , a técnica de se obter o caminho de reação de menor energia (*minimum energy reaction path*) foi utilizada na construção das superfícies de energia potencial (SEP) das reações de troca de ligantes. Neste procedimento, conhecido como **SCAN**, a molécula de NO é colocada a certa distância do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{n+}$ . A distância Ru-NO é então movida em intervalos fixos e, em cada ponto, a distância Ru-NO é mantida fixa e todos os demais graus de liberdade são otimizados. A distância Ru-NO varia de 3,6 a 1,6 Å em intervalos de 0,08 Å. Para ilustração, a Figura 4-19 mostra a estrutura inicial utilizada para a reação de formação do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ .

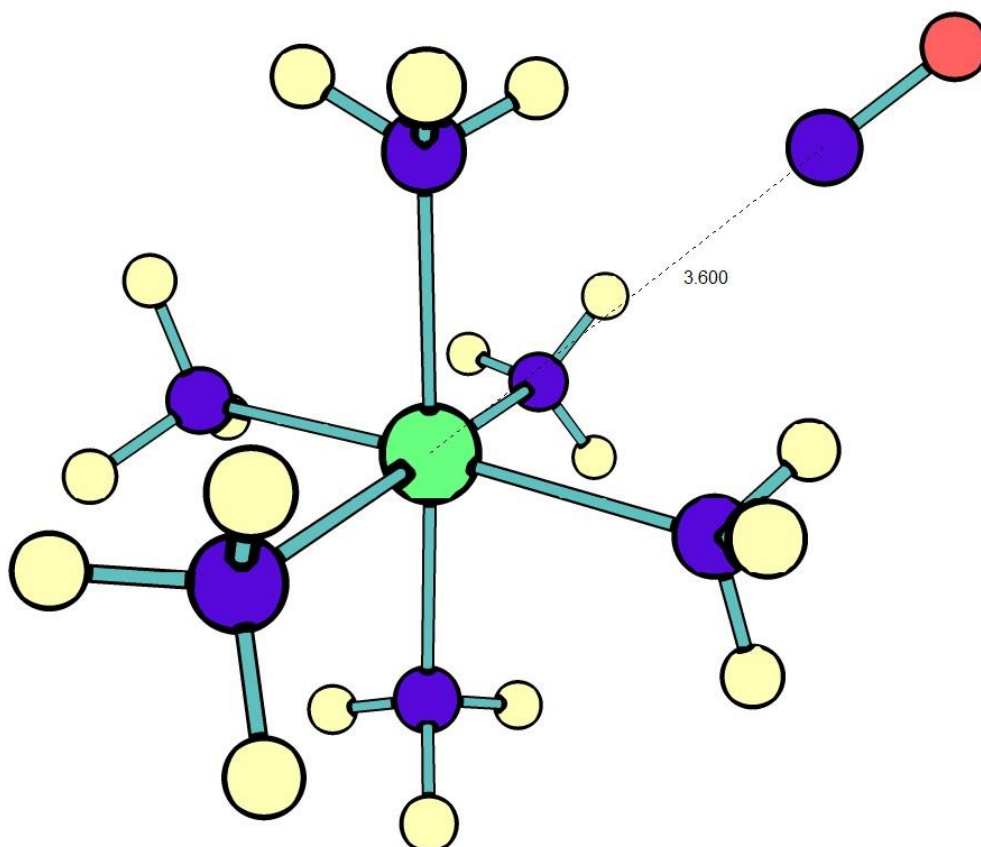


Figura 4-19: Estrutura inicial utilizada como entrada do procedimento de SCAN para formação do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$ .

As otimizações em cada ponto do SCAN foram feitas no nível DFT, utilizando-se o funcional TPSSh e a base *aug-tzvp* para todos os átomos. As superfícies de energia potencial foram avaliadas para cada um dos estados de spin do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ , em fase gasosa, e em solução, com a aproximação COSMO, mencionada anteriormente, para a inclusão dos efeitos do solvente. A partir dessas curvas, o ponto de máximo foi selecionado para tentativa de obtenção do estado de transição da reação.

Tendo em vista que o produto da reação,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ , pode existir nos estados singleto e tripleto, sendo o singleto o mais estável, fez-se também um levantamento das superfícies de energia potencial conectadas aos dois estados eletrônicos. Neste caso as SEPs foram construídas variando-se o ângulo Ru-N-O de 100 a 180 graus. Além da energia, foram monitoradas as cargas atômicas e as densidades de spin. Esses cálculos também foram realizados no nível DFT com o funcional TPSSh, mas no programa *Gamess 2013*. As bases utilizadas foram as mesmas descritas na seção 4.2.1.

Uma vez que a reação começa em um estado eletrônico e termina em um estado eletrônico diferente, ocorre um processo não adiabático envolvendo esses dois estados eletrônicos e, portanto, ocorrendo o cruzamento de superfícies. Desta forma fez-se necessário a obtenção da estrutura molecular de menor energia envolvida no cruzamento das superfícies. Esta estrutura, é conhecida como *MECP* (*Minimum Energy Crossing Point*).

O *MECP* pode ser localizado eficientemente utilizando-se métodos de otimização baseado no cálculo do gradiente [59], [60], contando que sejam calculados a energia e o gradiente das duas superfícies de energia potencial nas vizinhanças do *MECP*. O *MECP*, é um mínimo em um subespaço do potencial completo das superfícies de energia, as quais dependem de  $3N-6$  graus de liberdade nuclear enquanto a intersecção entre elas possui  $3N-7$  graus de liberdade. É possível que existam vários mínimos entre essas curvas que se interceptam, portanto, vários *MECPs*. Assim, é necessário fazer otimizações de geometria de várias estruturas iniciais afim de se encontrar todos os *MECPs* relevantes para a reação. Esse processo é análogo ao que ocorre com estados de transição, esses se encontram ao longo do cume que separa produtos de reagentes e também possuem  $3N-7$  graus de liberdade. Assim

como podem existir vários estados de transição, em uma mesma reação podem existir vários *MECPs* [60]. A Figura 4-20 mostra um esquema de como um ou vários *MECPs* podem ser encontrados em uma determinada reação. Para tentar determinar o *MECP* da reação em estudo, partiu-se da estrutura encontrada no ponto de intersecção entre as duas curvas geradas pelo procedimento de SCAN ao longo da variação do ângulo descrito anteriormente. O programa utilizado foi o *Gamess 2013* e as mesmas configurações descritas na seção 4.2.1 foram usadas.

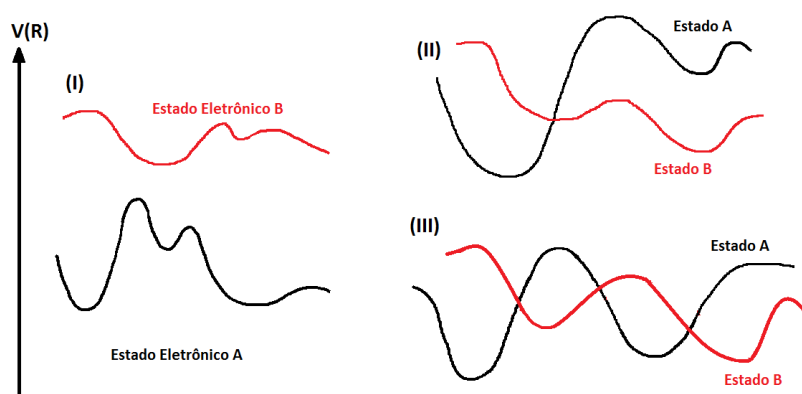


Figura 4-20: Esquema de superfícies de energia potenciais para (I) uma reação adiabática ocorrendo somente no estado fundamental; (II) uma reação não adiabática envolvendo uma mudança no estado eletrônico e; (III) uma reação envolvendo várias mudanças no estado eletrônico.

#### 4.6.2. Resultados e Discussão

A Figura 4-21 mostra a SEP que representa o caminho de reação para formação do  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$  (duplete) a partir do  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$  e NO em fase gasosa. Neste caso reagentes e produtos possuem somente um elétron desemparelhado e, portanto, reagem ao longo de uma SEP com multiplicidade de spin igual a 2 (duplete). Nota-se que o mínimo de energia na SEP se encontra entre 1,8 e 1,9 Å, o que condiz com o cálculo de otimização (1,856 Å). A barreira energética (eletrônica apenas) para a reação é de aproximadamente 30 kcal mol<sup>-1</sup>. Na literatura não há informações de  $\Delta G^\ddagger$  ou  $\Delta H^\ddagger$  para essa reação com Ru(II). O complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{2+}$  formado é fortemente estabilizado e, a barreira para o processo contrário (liberação de NO) é de aproximadamente 50 kcal mol<sup>-1</sup>, isto é, 70% a mais do que a barreira do processo direto.

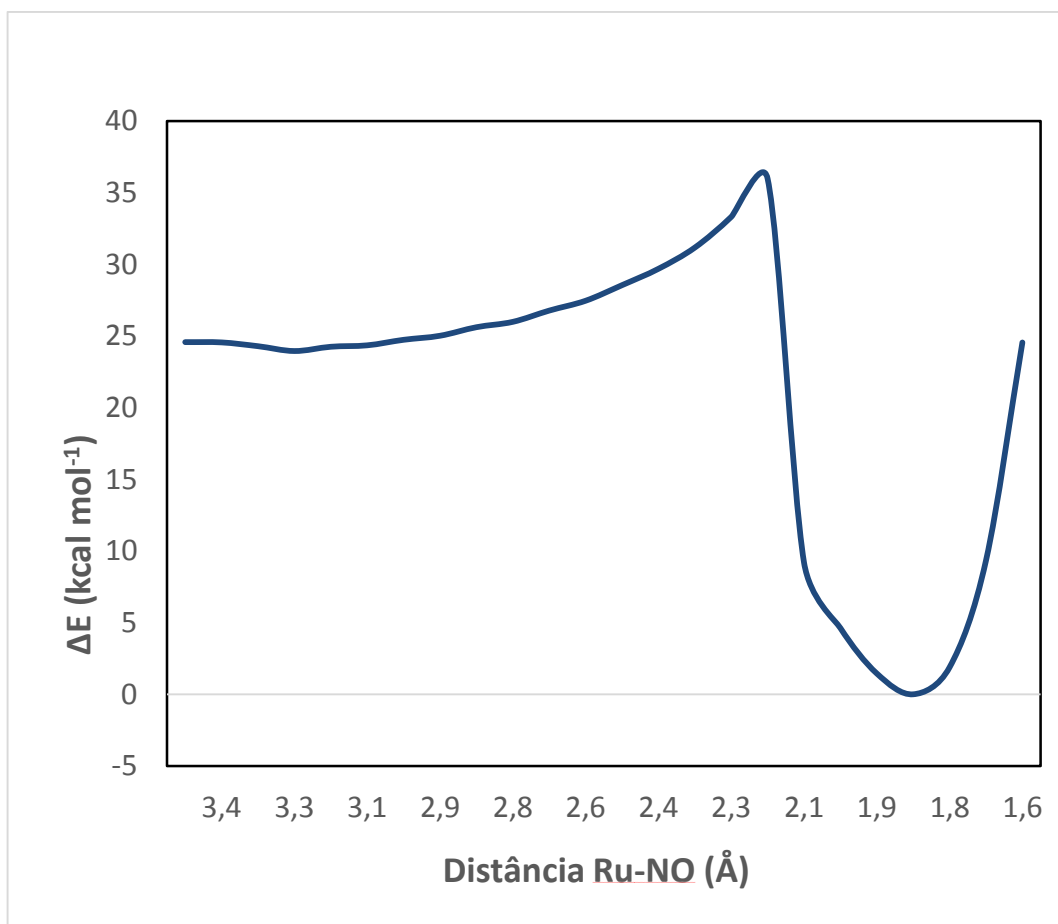


Figura 4-21: SEP para formação do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{2+}$ .

A Figura 4-22 e a Figura 4-23, mostram as SEPs para a reação de formação do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ , nos estados singleto e tripleto, em fase gasosa e em solução, respectivamente. Um resultado peculiar é de que em fase gasosa, o produto tripleto é mais estável que o singleto, enquanto que em solução, o inverso acontece. Tendo em vista que os dados experimentais foram obtidos para a reação em solução aquosa, os cálculos corresponderam a literatura [25] em relação ao produto mais estável nessa fase.

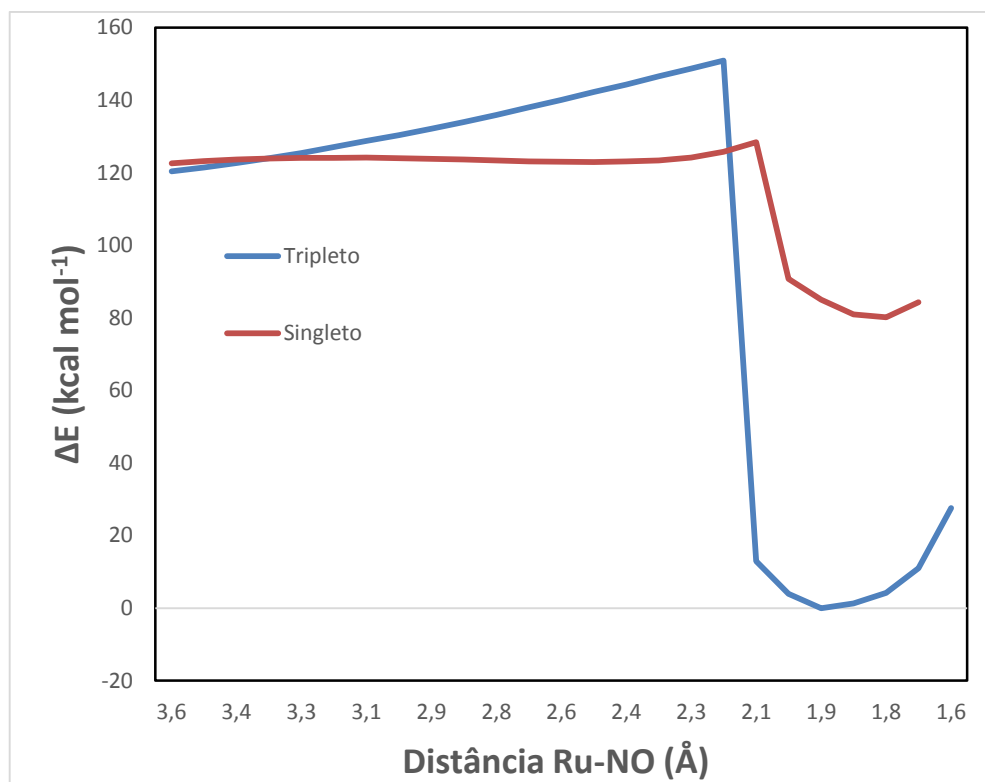


Figura 4-22: SCAN para o estado singlete e tripleto da formação do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  em fase gasosa.

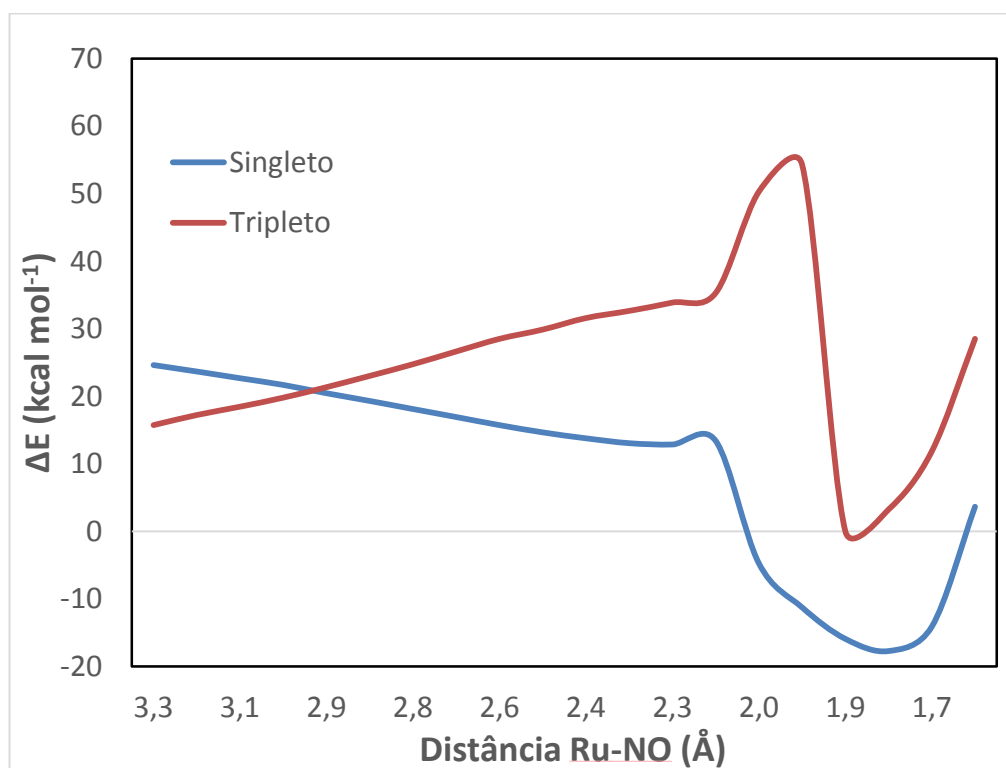


Figura 4-23: SCAN para o estado singlete e tripleto da formação do complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  utilizando-se a aproximação COSMO para o solvente.

Pode-se observar que em ambos gráficos, as SEPs dos dois estados de spin se cruzam, indicando que há um ponto em que os estados singleto e tripleto do produto possuem a mesma energia. Esse ponto é o *MECP* e indica que pode haver uma mudança no estado de spin da reação [60]. Essas mudanças obedecem duas regras principais [60]: 1) a mudança de estado de spin sem que ocorra mudança na conectividade dos átomos, ou cruzamento de spin, é fácil e rápida, ao menos quando exotérmica; 2) as reações envolvendo mudança no estado de spin e mudanças na conectividade dos átomos tendem a preferir etapas mecanísticas em que os passos de cruzamento de spin se alternam em quebras e formações de ligações permitidas por spin. A partir dessas informações, uma explicação que podemos dar para o fato de que na Figura 4-23 a reação ao longo do caminho singleto ocorre sem barreira de energia, é de que o estado inicial dos reagentes é tripleto, com um elétron desemparelhado no  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  e outro desemparelhado no NO. A medida que o NO se aproxima do metal, ocorre uma transição de spin, em que ocorre o emparelhamento entre os elétrons desemparelhados do NO e do rutênio. Observando-se a barreira de energia para a reação, em que esse fenômeno ocorre, no gráfico, temos algo em torno de  $7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , que é próximo da entalpia de ativação da reação obtida experimentalmente [61] ( $\Delta H^\ddagger = 9,80 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Claro que para uma comparação melhor, deve-se incluir as correções térmicas para a transformação da energia eletrônica em energia livre/entalpia. Para melhor sustentar essa conclusão, mais adiante será abordado o cálculo do *MECP*, que é uma das características de uma reação em que ocorre o cruzamento de spin.

A partir das SEPs, foi possível inferir uma estrutura próxima ao estado de transição da reação. Essa estrutura foi escolhida como a de máxima energia, da curva SEP (Figura 4-22) do estado singleto. A estrutura de transição encontrada após o cálculo foi analisada e, apenas uma frequência de vibração imaginária foi obtida ( $5745,64i \text{ cm}^{-1}$ ), como esperado para um estado de transição. Observou-se que a frequência imaginária possui movimentos relativos ao grupo de entrada, NO, e outras três aminas que se distanciaram do rutênio com a aproximação do novo ligante. A estrutura do estado de transição pode ser observada na Figura 4-24. Verificando a estrutura do estado de transição, e o movimento dos átomos envolvidos na frequência imaginária, é possível inferir que à medida que ocorre a entrada do óxido nítrico

no complexo, os três grupos de amins mais próximos do NO iniciam uma movimentação de distanciamento do metal central. Assim, no estado de transição, existe a possibilidade de que quaisquer uma das três amins sejam substituídas pelo NO. O comprimento médio de ligação Ru-NH<sub>3</sub> dessas três amins foi de 2,24 Å, enquanto o comprimento de ligação no produto é de cerca de 2,17 Å. Como também pode ser visto na Figura 4-24, o estado de transição corresponde a um mecanismo associativo (sete ligantes), o que está de acordo com os dados experimentais disponíveis na literatura [45].

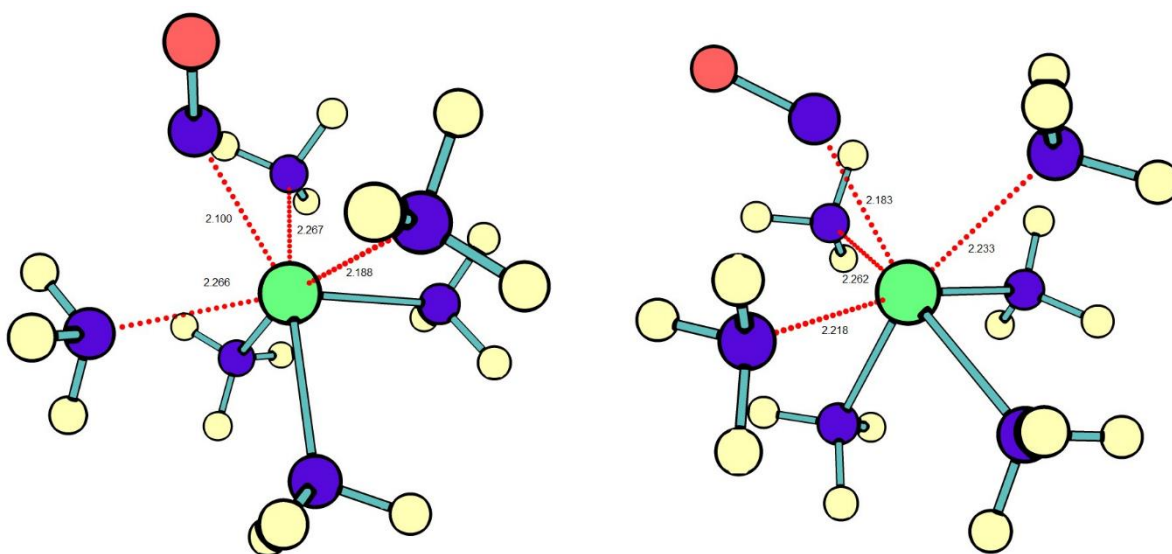


Figura 4-24: Estados de transição do  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$  singlete (à esq.) e tripleto (à dir.). Valores das distâncias de ligação em Å.

A densidade de spin também foi monitorada para o metal e os átomos do ligante NO durante o procedimento de SCAN ao longo da ligação no complexo de Ru(III). É possível observar que próximo ao estado de transição ocorre uma brusca queda na densidade de spin dos três átomos. Como eles são os únicos átomos envolvidos na densidade eletrônica de elétrons desemparelhados, temos que a densidade de spin total da molécula diminui consideravelmente. Esse é um outro indício da tendência dos reagentes tripletos em formar um produto singlete com uma transição de spin no meio do caminho reacional.

A Figura 4-25 mostra a densidade de spin para o complexo de rutênio III monitorada ao longo da distância de ligação Ru-NO. Observa-se que logo após o estado de transição (entre

2,2 e 2,0 Å) da formação do complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO}]^{3+}$ , a densidade de spin cai para todos os átomos, indicando a tendência no emparelhamento entre os elétrons do rutênio e do NO.

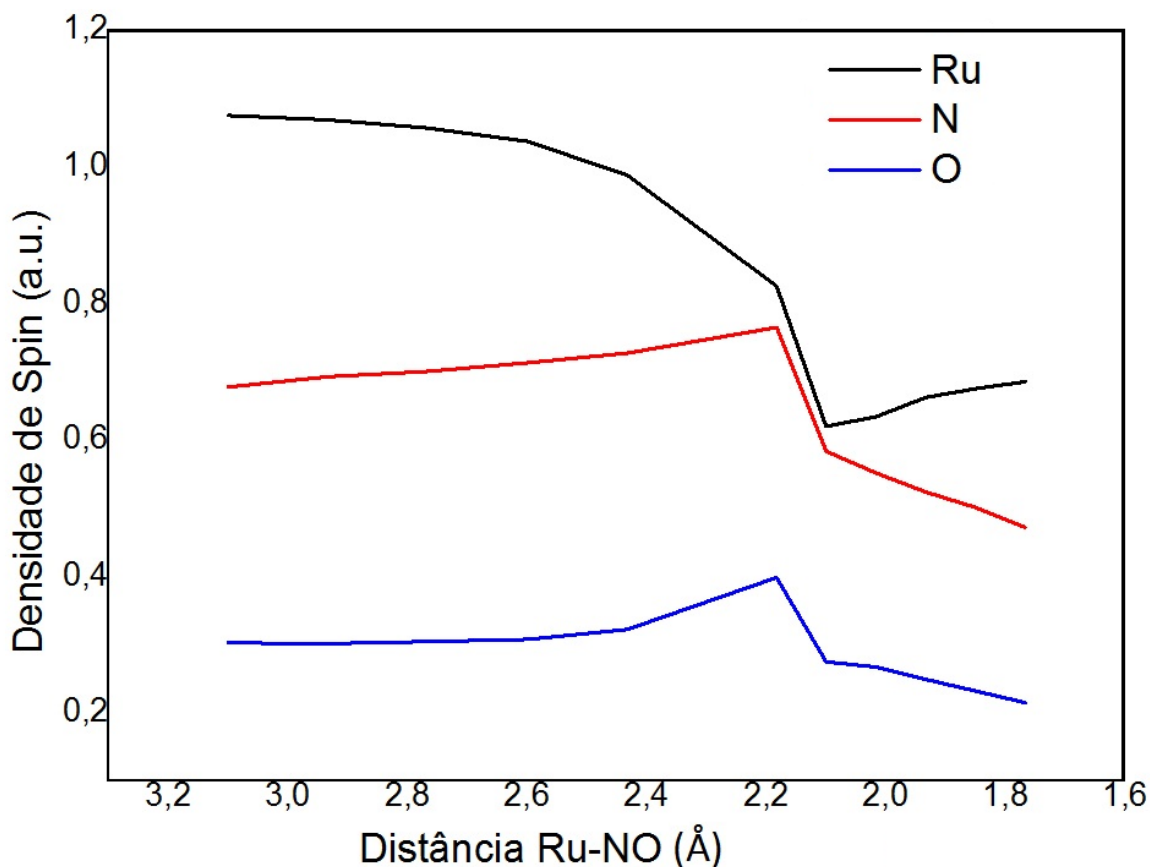


Figura 4-25: Gráfico da densidade de spin pela distância de ligação Ru-NO, para os três átomos envolvidos no complexo de Ru(III).

A seguir, temos a SEP angular, que pode ser visto na Figura 4-26. A leitura das curvas permite observar que para ângulos menores, o estado tripleto é o mais estável, o que é esperado, já que em sua estrutura otimizada, o ângulo diedro Ru-N-O é de  $138,1^\circ$  enquanto na estrutura singleto, o mínimo ocorre para um ângulo quase linear. Também pode-se verificar a concordância entre os ângulos nos pontos de mínimo de energia das SEPs, e as estruturas otimizadas encontradas anteriormente.

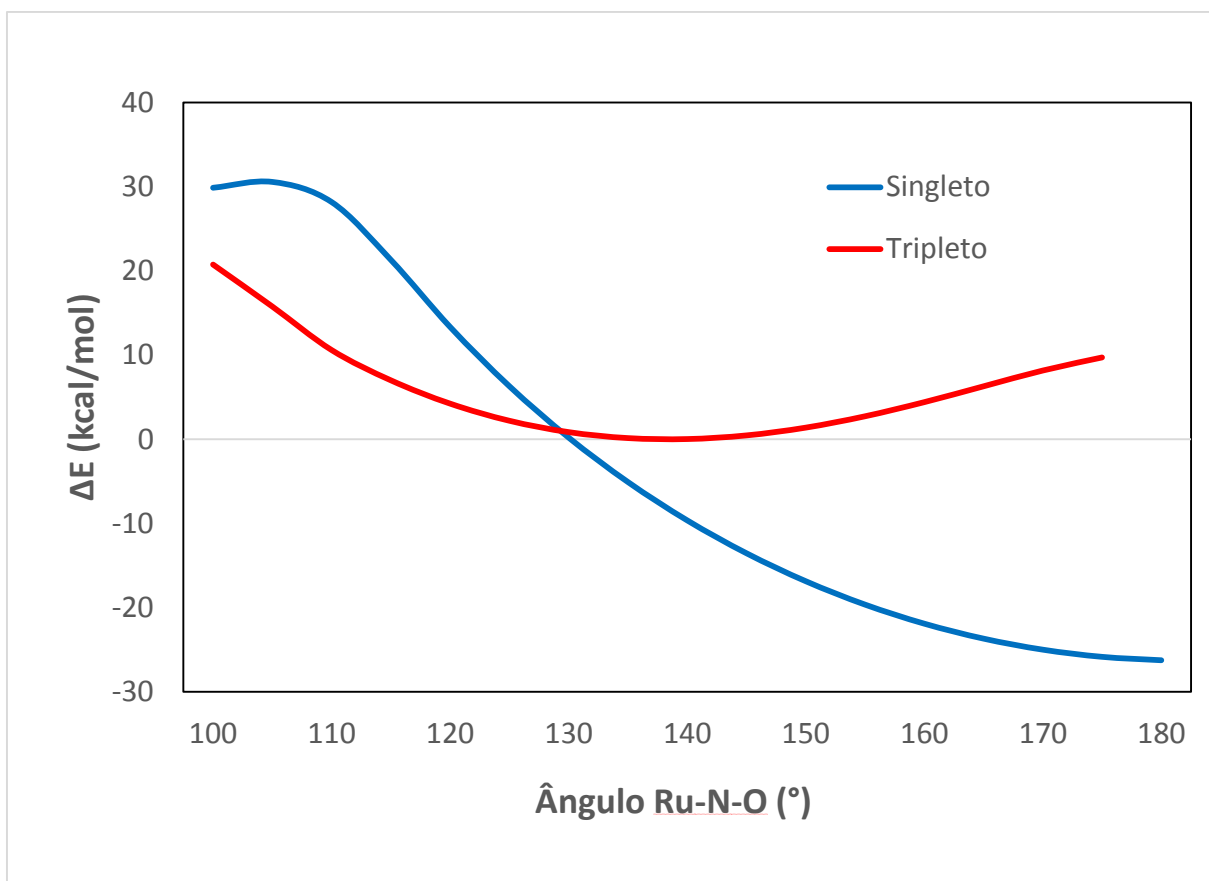


Figura 4-26: Superfícies de potencial para os dois estados de spin em relação a variação do ângulo Ru-N-O para o complexo  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ .

Um dos fatos mais importantes observados nas curvas da Figura 4-26, é o cruzamento das superfícies de spin, que dá mais uma indicação da existência de um *MECP*, o qual deve ocorrer em uma estrutura com um ângulo Ru-N-O entre 130 e 140°. De fato, esse ponto foi encontrado em um cálculo no programa *Gamess*, utilizando-se a metodologia descrita anteriormente, e sua estrutura, assim como a enumeração de seus parâmetros estruturais mais relevantes, pode ser vista na Figura 4-27.

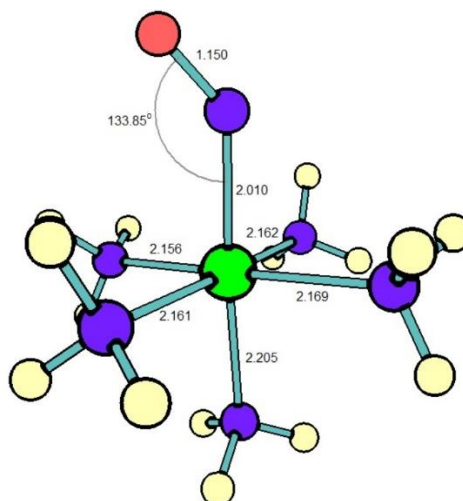


Figura 4-27: Estrutura do ponto MECP entre os estados singlete e tripleto do  $[Ru(NH_3)_5NO]^{3+}$ . As distâncias de ligação são dadas em Å e os ângulos em graus.

A partir dos cálculos das SEPs, foi possível determinar o formato das superfícies de potencial da reação para os compostos de rutênio (II) e (III). No caso do Ru(III), as curvas em fase gasosa revelaram um produto tripleto mais estável. Quando o solvente é incluído, o produto final mais estável é o singlete, concordando com a literatura [25]. Também analisando-se as SEPs, o estado de transição da reação foi determinado a partir da estrutura de máxima energia na região de formação da ligação Ru-NO.

As superfícies de energia potencial para os complexos de Ru(III) revelaram um provável cruzamento de spin entre os estados singlete e tripleto. Esse cruzamento foi também verificado no SCAN angular, permitindo a determinação da estrutura do MECP. Essa estrutura e esse tipo de análise são até o momento não existem na literatura.

A Figura 4-28 esquematiza as principais possibilidades de estado eletrônico e estado de oxidação do rutênio para as superfícies de potencial estudadas.

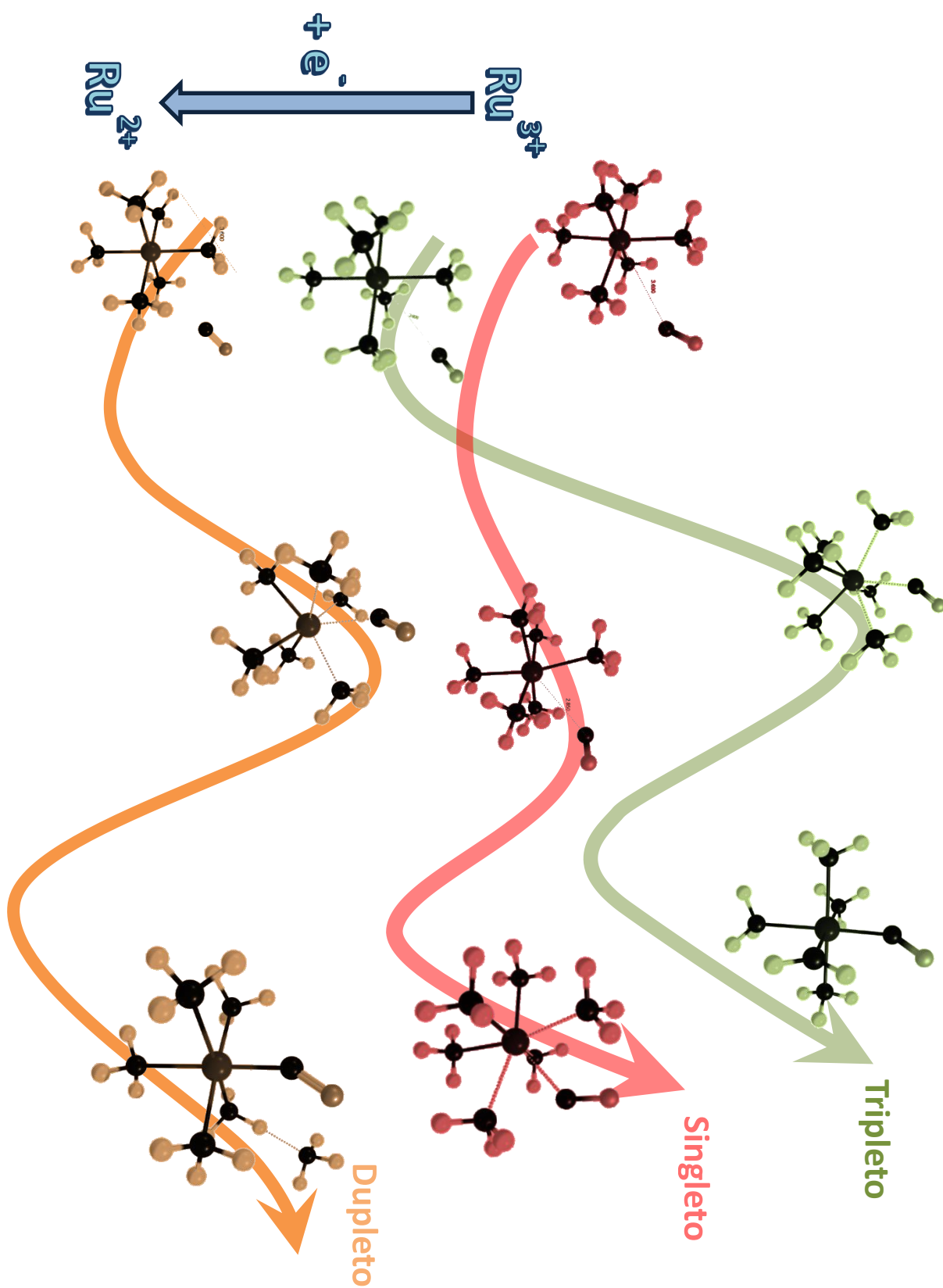


Figura 4-28: Representação das possibilidades da reação  $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6 + \text{NO} \rightarrow \text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{NO} + \text{NH}_3$ .

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, além das análises e da metodologia serem completamente teóricas, apesar de feitas comparações a resultados experimentais, o foco e direcionamento do também foi mais teórico. Procuramos realizar uma investigação a partir de conceitos básicos da física e da química, os quais são, no entanto, peças inestimáveis para construção de ideias mais abrangentes. Os detalhes foram sempre tratados com cuidado e empenho pois, no menor deles, pode residir descobertas valiosas, mesmo que não pareçam tão fascinantes a princípio.

Devido ao crescimento exponencial da ciência nas últimas décadas, e até séculos, hoje nos deparamos com uma sociedade cada vez mais ávida por resultados imediatos, que tenham consequências claramente visíveis e práticas a curto prazo. Nesse raciocínio, muitas vezes nos perdemos desses conceitos básicos e podemos nos tornar máquinas de repetição. Reproduzimos conteúdos há muito conhecidos, voltamos ao empirismo de eras e focamos apenas no resultado final. Muitos tópicos são mais eficientes funcionando dessa maneira, e essa fórmula não é só bem sucedida, como é essencial. Entretanto, em muitas das vezes nas quais esse sucesso não é tão evidente, o erro pode estar no começo, nos pequenos conceitos, em minúsculos detalhes que deixamos escapar.

Dessa forma, esse trabalho objetivou encontrar detalhes, sobre diversos aspectos, que podem ajudar o entendimento da interação do rutênio com o ligante NO. Esses detalhes podem ser chaves para um dos principais objetivos em relação a esse ligante na biofísica e bioquímica atual, o desenvolvimento de compostos capazes de controlar a sua concentração no meio fisiológico, e o ainda maior entendimento do seu papel neste.

### 5.1 Conclusões Gerais

Vimos aqui que a formação da ligação Ru-NO pode ser complexa, pois envolve, entre outros, elétrons desemparelhados, trocas de spin e reagentes radicalares. Para o caso dos

complexos com  $\text{NH}_3$ , as interações com o solvente são fortíssimas, o que pode dificultar uma possível aproximação do grupo NO do metal em fases aquosas, como no meio fisiológico.

A coordenação do óxido nítrico ao rutênio é também muito favorável, indicando que uma grande barreira energética deve ser superada, para que ocorra o processo inverso, de liberação. Alguns estudos [22] indicam que a forma mais provável de ocorrência dessa liberação é por meio da oxidação, promovida por agentes oxidantes do meio biológico como o NADH, o  $\text{FADH}_2$  e a glutatona.

Outro fator ainda desconhecido é como uma possível saída de NO do complexo metálico se dará. Observamos que sua captura ocorre na sua forma radicalar, mas será possível sua liberação sobre as mesmas condições? Ou ainda mais, será que a espécie  $\text{NO}^\bullet$  é estável tempo suficiente para que as reações ocorram sobre as condições desejadas?

De forma geral, esse trabalho mostrou que o DFT associado a um ou mais métodos de inclusão do solvente gera bons resultados para o modelo de sistema em estudo, entretanto, algumas falhas são encontradas, como a dificuldade de se entender os processos que podem envolver troca de spin.

## 5.2 Perspectivas

Apesar do trabalho ter dado alguns resultados sobre a ligação do óxido nítrico com o rutênio, inúmeras questões continuam não compreendidas. Como por exemplo a influência de diferentes metais nos complexos, se diferentes ligantes acarretariam em uma outra forma do NO se coordenar ao metal, ou se o mecanismo de captura/liberação seria alterado. Também não se sabe muito acerca da interação dos complexos de Ru-NO com o meio biológico e seus agentes químicos.

Todas essas, e várias outras dúvidas pretendem ser exploradas no LQCMM e nos trabalhos que ainda estarão por vir, com o objetivo de criar cada vez mais conhecimento e metodologias sobre o assunto, que possivelmente ajudarão experimentalistas no desenvolvimento de novos compostos que serão úteis a sociedade.

## 6 Referências Bibliográficas

- [1] M. J. Clarke and J. B. Gaul, "Chemistry relevant to the biological effects of nitric oxide and metallonitrosyls," *Struct. Bonding*, vol. 81, pp. 147-181, 1993.
- [2] M. J. Clarke, "Ruthenium metallopharmaceuticals," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 236, pp. 209-233, 2003.
- [3] L. J. Ignarro e F. M. , Nitric Oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications, California: Academic Press, 1995.
- [4] Z. Altaany, Y. Ju, G. Yang and R. Wang, "The coordination of S-sulfhydration, S-nitrosylation, and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide," *Sci. Signal*, vol. 7, 2014.
- [5] Z. Tonzetich, L. McQuade e S. Lippard, "Detecting and understanding the roles of nitric oxide in biology," *Inorg. Chem.*, vol. 49, pp. 6338-6348, 2010.
- [6] L. E. Goodrich, F. Paulat, V. K. K. Praneeth e N. Lehnert, "Electronic Structure of Heme-Nitrosyls and Its Significance for Nitric Oxide Reactivity, Sensing, Transport, and Toxicity in Biological Systems; Inorganic Chemistry," *Inorg. Chem.*, vol. 49, pp. 6293-6316, 2010.
- [7] N. Lehnert e R. W. Scheidt, "Preface for the Inorganic Chemistry Forum: The Coordination Chemistry of Nitric Oxide and Its Significance for Metabolism, Signaling, and Toxicity in Biology," *Inorg. Chem.*, vol. 49, pp. 6223-6225, 2010.
- [8] [Online] [Acesso em Janeiro 2014]. Available:  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1998](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998)

- [9] D. M. Brizel, S. P. Scully, J. M. Harrelson, L. J. Layfield, J. M. Bean, L. R. Prosnitz e M. W. Dewhirst, "Tumor Oxygenation Predicts for the Likelihood of Distant Metastases in Human Soft Tissue Sarcoma," *Cancer Research*, pp. 941-943, 1996.
- [10] P. Workman e I. J. Stratford, "The experimental development of bioreductive drugs and their role in cancer therapy," *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 12, pp. 73-82, 1996.
- [11] G. A. Haywood, P. S. Tsao e H. E. von der Leyen, "Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure," *Circulation*, vol. 93, pp. 1087-1094, 1996.
- [12] D. A. Wink, K. M. Miranda, G. E. M, B. M. J, M. B. Grisham, J. Fukuto, M. Feelisch e B. Mayer, *The Chemical Biology of Nitric Oxide. Balancing Nitric Oxide with Oxidative and Nitro-sative Stress*, Berlin: Springer, 2000.
- [13] D. A. Wink, Y. Osawa, J. F. Darbyshire, C. R. Jones, S. C. Eshenaur e R. W. Nims, "Inhibition of cytochromes P450 by nitric oxide and a nitric oxide-releasing agent," vol. 300, pp. 115-123, 1993.
- [14] M. W. J. Cleeter, J. M. Cooper, V. M. Darley-Usmar, S. Moncada e A. H. V. Schapira, "Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide: implications for neurodegenerative diseases," *FEBS letters*, vol. 345, pp. 50-54, 1994.
- [15] S. Moncada e J. D. Erusalimsky, "Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis?," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 3, pp. 214-220, 2002.
- [16] S. P. Fricker, "Ruthenium, Nitric Oxide and Disease," *Platinum Metals Rev.*, nº 4, p. 150, 1995.
- [17] S. P. Fricker, E. Slade, N. A. Powell, O. J. Vaughan, G. R. Henderson, B. A. Murrer, I. L. Megson, S. R. Bisland e F. N. Flitney, "Ruthenium complexes as nitric oxide scavengers: a potential therapeutic approach to nitric oxide-mediated diseases," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 122, pp. 1441-1449, 1997.

- [18] Y. Chen, M. A. Sweetland e R. E. Shepherd, "A reversible NO complex of FeII(TIM): an S=1/2 FeNO7 nitrosyl," *Inorg. Chim. Acta*, vol. 260, pp. 163-172, 1997.
- [19] S. S. Borges, C. U. Davanzo, E. E. Castellano, J. Z-Schpector, S. C. Silva e D. W. Franco, "Ruthenium Nitrosyl Complexes with N-Heterocyclic Ligands," *Inorg. Chem.*, vol. 37, pp. 2670-2677, 1998.
- [20] M. G. Gomes, C. U. Davanzo, S. C. Silva, L. G. F. Lopes, P. S. Santos e D. W. Franco, "Cis e Trans-Nitrosiltetraammineruthenium(II). Spectral and Electrochemical Properties and Reactivity," *J. Chem. Soc.*, vol. 94, pp. 601-607, 1998.
- [21] C. S. Allardyce e P. J. Dyson, "Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects," *Platinum Metals Rev.*, vol. 45, p. 62, 2001.
- [22] J. C. Toledo Jr, L. G. de F Lopes, A. A. Alvez, L. P. da Silva e D. W. Franco, "Release of NO by a nitrosyl complex upon activation by the mitochondrial reducing power," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 89, pp. 267-271, 2002.
- [23] J. Toledo, H. A. S. Silva, M. Mori, V. Camargo, J. Ademir, M. Bertotti e D. W. Franco, "Ruthenium Tetraammines as a Model of Nitric Oxide Donor Compounds," *Eur. J. Inorg. Chem.*, pp. 1879-1885, 2004.
- [24] S. I. Gorelsky, S. C. da Silva, A. B. P. Lever e D. W. Franco, "Electronic spectra of trans-[Ru(NH3)4(L)NO]3+/2+ complexes," *Inorg. Chim. Acta*, pp. 698-708, 2000.
- [25] P. C. Ford e L. E. Laverman, "Reaction mechanisms relevant to the formation of iron and ruthenium nitric oxide complexes," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 249, pp. 391-403, 2005.
- [26] I. N. Levine, *Modern Quantum Chemistry*, New Jersey: Englewood Cliffs, 1991.
- [27] A. Szabo e N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, New York: Mineola, 1996.
- [28] P. Hohenberg e W. Kohn, "Inhomogeneous Electron Gas," *Physical Review*, vol. 136, pp. B864-B871, 1964.

- [29] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, New York: Wiley, 1998, p. 61.
- [30] W. Kohn e L. J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects," *Physical Review*, vol. 140, p. A1133, 1965.
- [31] C. Lee, W. Yang e R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Phys. Rev. B*, vol. 37, pp. 785-789, 1988.
- [32] J. P. Perdew, *Electronic Structure of Solids*, Berlin: Akademie Verlag, 1991.
- [33] J. P. Perdew , K. Burke e M. Ernzerhof, "Generalized gradient approximation made simple," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 78, p. 1396, 1996.
- [34] J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov e G. E. Scuseria, "Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 91, p. 146401, 2003.
- [35] Cramer C J e Truhlar D G, "Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics," *Chem. Rev.*, vol. 99, pp. 2161-2200, 1999.
- [36] J. Tomasi e M. Persico, "Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent," *Chem. Rev.*, pp. 2027-2094, 1994.
- [37] J. Tomasi, B. Mennucci e R. Cammi, "Quantum Mechanical Continuum Solvation Models," *Chem. Rev.*, vol. 105, pp. 2999-3093, 2005.
- [38] C. J. Fennel e K. A. Dill, "Physical Modeling of Aqueous Solvation," *J. Stat. Phys.*, vol. 145, pp. 209-226, 2011.
- [39] M. Born, *Z. Physik*, vol. 1, p. 45, 1920.
- [40] H. Li, C. S. Pomelli e H. J. Jensen, "Continuum solvation of large molecules described by QM/MM: a semi-iterative implementation of the PCM/EFP interface," *Theor. Chem. Acc.*, vol. 109, pp. 71-84, 2003.

- [41] A. Klamt e G. Schüürmannt, "COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient," *J. Chem. Soc.*, pp. 799-805, 1993.
- [42] P. N. Day, J. H. Jensen, M. S. Gordon, S. P. Webb, J. S. Walter, M. Krauss, D. Garmer, H. Basch e D. Cohen, "An effective fragment method for modeling solvent effects in quantum mechanical calculations," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 105, pp. 1968-1986, 1996.
- [43] M. S. Gordon, M. A. Freitag, P. Bandyopadhyay, J. H. Jensen, V. Kairys e W. J. Stevens, "The Effective Fragment Potential Method: A QM-Based MM Approach to Modeling Environmental Effects in Chemistry," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 105, pp. 293-307, 2001.
- [44] A. J. Stone, "Distributed Multipole Analysis, or How to Describe a Molecular Charge Distribution," *Chem. Phys. Letters*, vol. 83, pp. 223-239, 1981.
- [45] J. N. Armor, H. A. Scheidegger e H. Taube, "A Bimolecular Mechanism for Substitution," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, pp. 5928-5929, 1968.
- [46] P. C. Ford, J. R. Kuempel e H. Taube, "The Acid-Catalyzed Aquation of Hexaamineruthenium(II) and Pentaaminepyridineruthenium(II) Complex Ions," *Journal of the American Chemical Society*, pp. 1976-1983, 1968.
- [47] V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao e J. P. Perdew, "Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes," *J. Chem. Phys*, vol. 119, p. 12129, 2003.
- [48] D. E. C. Ferreira, W. B. de Almeida, A. Neves e W. R. Rocha, "Broken symmetry density functional study of biomimetic models for Purple Acid Phosphatases of the type Fe(III)–M(II) (M = Fe, Cu, Ni, Co and Mn)," *Comp. Theor. Chem.*, vol. 979, pp. 89-95, 2012.

- [49] J. C. S. da Silva e R. W. Rocha, "C-H bond activation of methane in aqueous solution: A hybrid quantum mechanical/effective fragment potential study," *J. Comput. Chem.*, vol. 32, pp. 3383-3392, 2011.
- [50] D. E. C. Ferreira, B. P. D. Florentino, W. R. Rocha e F. Nome, "Quantum Mechanical/Effective Fragment Potential (QM/EFP) Study of Phosphate Monoester Aminolysis in Aqueous Solution," *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, p. 14831–14836, 2009.
- [51] K. A. Peterson, D. Figgen, M. Dolg e H. Stoll, "Energy-consistent Relativistic Pseudopotentials and Correlation Consistent Basis Sets for the 4d Elements  $\gamma$ -Pd," *J. Chem. Phys.*, vol. 126, 2007.
- [52] T. H. Dunning Jr., "Gaussian Basis Sets for Use in Correlated Molecular Calculations. I. The Atoms Boron Through Neon and Hydrogen," *J. Chem. Phys.*, vol. 90, pp. 1007-1023, 1989.
- [53] M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis e J. A. Montgomery, "General Atomic and Molecular Electronic Structure System," *J. Comput. Chem.*, vol. 14, pp. 1347-1363, 1993.
- [54] K. Coutinho e S. Canuto, Dice: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation, University of São Paulo, 1997.
- [55] J. H. Enemark e R. D. Feltham, "Principles of structure, bonding, and reactivity for metal nitrosyl complexes," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 13, pp. 339-406, 1974.
- [56] F. Bottomley, "Reinvestigation of the Crystal and Molecular Structures of Pentaamminenitrosylruthenium Trichloride Hydrate and trans-Tetraamminehydroxynitrosylruthenium Dichloride," *JCS Dalton*, pp. 1600-1605, 1974.
- [57] J. E. Huheey, Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity, 4th ed., Dorling Kindersley Pvt Ltd, 2008.

- [58] K. Coutinho, "Método Monte Carlo Aplicado à Simulação de Líquidos," em *Livro de Resumos da VII Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica*, 2000, pp. 48-76.
- [59] J. N. Harvey, M. Aschi, H. Schwarz e W. Koch, "The singlet and triplet states of phenyl cation. A hybrid approach for locating minimum energy crossing points between non-interacting potential energy surfaces," *Theor. Chem. Accts.*, vol. 99, pp. 95-99, 1998.
- [60] J. N. Harvey, "Spin-forbidden reactions: computational insight into mechanisms and kinetics," *WIREs Comput. Mol. Sci.*, vol. 4, pp. 1-14, 2014.
- [61] A. Czap e R. van Eldik, "The unusually fast reactions between ruthenium(III)-ammine complexes and NO revisited," *Dalton Trans.*, pp. 665-671, 2003.