

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Marcelo Andrade Chagas

**Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga
Metal-Ligante em Complexo de Rutênio(II) e suas Interações com
Cisteína, Glutathiona e Guanina**

Belo Horizonte

2014

UFMG/ICEx/DQ.1007^a
D.547^a

Marcelo Andrade Chagas

**Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga
Metal-Ligante em Complexo de Rutênio(II) e suas Interações com
Cisteína, Glutathiona e Guanina**

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

Belo Horizonte

2014

C426e Chagas, Marcelo Andrade
2014 Efeitos do solvente em transições de transferência
~ de carga metal-ligante em complexo de rutênio(II) e
suas interações com cisteína, glutathione e guanina
[manuscrito] / Marcelo Andrade Chagas. 2014.
[viii], 96 f. : il.

Orientador: Willian Ricardo Rocha.

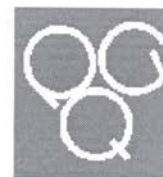
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

Inclui anexos.

1. Físico-Química - Teses 2. Funcionais de

UFMG


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@.qui.ufmg.br



**"Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga Metal-Ligante
em Complexo de Rutênio(II) e suas Interações com Cisteína, Glutamina e
Guanina"**

Marcelo Andrade Chagas

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador
UFMG


Prof. Dalva Ester da Costa Ferreira
UFVJM


Prof. Wagner Batista de Almeida
UFMG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2014.

Para as pessoas com quem pude conviver nessa vida, em especial, à minha família, bem maior, e refugio certo para tudo...!!!

Esta dissertação foi desenvolvida sob a orientação do

Prof. Dr. Willian Ricardo Rocha

“O valor das coisas não está no tempo
que elas duram, mas na intensidade
com que acontecem. Por isso existem
momentos inesquecíveis, coisas
inexplicáveis e pessoas
incomparáveis”.

-Fernando Pessoa

Sumário

Agradecimentos.....	i
Abreviações.....	ii
Índice de Figuras.....	iv
Índice de Tabelas.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii

Capítulo 1: Introdução Geral

1.1 – Introdução.....	1
1.2 – Motivação.....	7
1.3 – Referências Bibliográficas.....	10

Capítulo 2: Fundamentos Teóricos

2.1 – Introdução.....	13
2.2 – Teoria do Funcional de Densidade – DFT.....	15
2.2.2 – Fundamentos da Teoria do Funcional de Densidade - DFT.....	15
2.2.3 – Teoremas de Hohenberg e Kohn – HK.....	17

2.2.3.1 – Primeiro Teorema.....	19
2.2.3.2 – Segundo Teorema.....	19
2.3 – Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo - TDDFT.....	22
2.3.2 – Fundamentos da Teoria do Funcional de Dependente do Tempo.....	24
2.4 – O Método do Potencial de Fragmento Efetivo – EFP.....	29
2.4.2 – Fundamentos do Método do Potencial de Fragmento Efetivo – EFP....	31
2.5 – O Método de Solvente Contínuo.....	35
2.5.2 - Modelos Contínuos.....	36
2.6 - Referências Bibliográficas.....	40

Capítulo 3: Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga Metal-Ligante (MLCT) no Complexo de Rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pirazina}]^{2+}$

3.1 – Introdução.....	43
3.2 – Detalhes Computacionais.....	45
3.3 – Aspectos Estruturais do Complexo.....	49
3.4 – Aspectos da Solvatação do Complexo.....	53
3.5 – Espectro Eletrônico em Fase Gás do Complexo.....	56
3.6 – Espectro Eletrônico em Fase Condensada do Complexo.....	58
3.7 – Decomposição da Energia de Interação QM/EFP do Complexo.....	61
3.8 – Dinâmica Molecular Quântica QM/EFP/MD do Complexo.....	63
3.9 – Conclusões.....	69
3.10 - Referências Bibliográficas.....	71

Capítulo 4: Interação do Complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$ com Biomoléculas e Nucleobase do ADN: Estudo Teórico por DFT

4.1 – Introdução.....	73
4.2 – Detalhes Computacionais.....	78
4.3 – Resultados e Discussões.....	82
4.3.1 – Detalhes Geométricos.....	82
4.3.2 – Análise Energética da Inclusão do Meio Solvente.....	87
4.4 – Conclusões.....	90
4.5 - Referências Bibliográficas.....	92

Capítulo 5: Considerações Finais e Perspectivas

5.1 – Análise Geral.....	94
--------------------------	----

Apêndice: <i>Participação em Eventos Referente ao Período</i>	96
---	----

Agradecimentos

- ✓ **A Deus, Ser Supremo e meu guia;**
- ✓ **Aos meus familiares: Silvio, Aparecida e Lucilda, obrigado; por quem busco crescer para termos uma vida melhor;**
- ✓ **Aos meus colegas e amigos da UFMG pelas discussões prazerosas e perspectivas futuras em comum;**
- ✓ **Aos meus colegas do LQCMM, que me auxiliaram em momentos importantes: Dalva, Júlio; Em especial ao meu colega e amigo Charles Martins pela cumplicidade e amizade ao longo destes anos;**
- ✓ **A todos os demais companheiros de laboratório: Mauro, Matheus, Roberta, Isabel, Leonardo, Luiz, Eufrásia, com os quais tive a honra de conviver durante a realização de meu trabalho;**
- ✓ **Ao Prof. Willian R. Rocha pela oportunidade, confiança, paciência e amizade durante meus trabalhos de iniciação científica e mestrado no LQCMM;**
- ✓ **Aos professores da UFMG, que direta e indiretamente contribuíram para minha formação;**
- ✓ **A minha querida Daniele S. Gomes pelos momentos inesquecíveis ao longo desta jornada e pelas perspectivas futuras em buscarmos juntos a felicidade, carinho e compreensão;**
- ✓ **Ao CNPQ, pela bolsa e a FAPEMIG pelos recursos financeiros.**

Abreviações

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

BP: Funcional de Becke e Perdew.

B3LYP: Funcional Híbrido de Becke, Lee, Yang e Parr.

CC: Coupled Cluster.

CI: Interação de Configurações.

COSMO: Conductor-Like Screening Model.

DFT: Density Functional Theory.

DMA: Distributed Multipolar Analysis.

EFP: Effective Fragment Potential.

GGA: Generalized Gradient Approximation.

GSH: Glutaciona.

GVB: Generalized Valence Bond.

GSSG: Glutaciona Reduzida.

HK: Hohenberg-Kohn.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

KS: Kohn-Sham.

KS-SCF: Kohn-Sham Self Consistent Field.

LJ: Lennard-Jones.

LMO: Localized Molecular Orbital.

LSDA: Local Spin-Density Approximation.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

MC: Monte Carlo.

MD: Dinâmica Molecular.

MLCT: Transferência de Carga Metal Ligante.

MM: Mecânica Molecular.

MP_n: Móller-Pleset.

NAMI-A: New Anti-tumour Metastasis Inhibitor-A.

PBE0: Funcional de Correlação de Perdew, Burke e Ernzerhof.

PCM: Polarizable Continuum Model.

PYZ: Pirazina.

QM/MM: Mecânica Quântica/ Mecânica Molecular.

SCF: Self Consistent Field.

S-MC/MQ: Sequencial Monte Carlo/ Mecânica Quântica.

TC: Transferência de Carga.

TDDFT: Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo.

TF: Thomas-Fermi.

TFD: Thomas-Fermi-Dirac.

TIP3P: Tree Sites Transferable Intermolecular Potential.

TPSSh: Funcional de Correlação de Tao, Perdew, Staroverov e Scuseria.

UFF: Campo de Força Universal.

UV/Vis: Radiação no ultravioleta-visível.

ZORA: Zero-Order Regular Approximation.

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Domínio das inter-relações dos complexos de metais de transição como ingredientes para materiais farmacológicos e catalisadores.....	03
Figura 2.1 - Apresentação esquemática ilustrando a divisão do sistema na metodologia híbrida QM/MM.....	30
Figura 2.2 - Representação dos pontos de expansão DMA (<i>Distributed Multipolar Analysis</i>), para a molécula de água EFP1.....	32
Figura 2.3 - O dipolo da molécula polariza o dielétrico que, por sua vez, produz um campo de reação que atua de volta no soluto. Na figura tem-se: ao centro o soluto dentro de sua cavidade e ao entorno o contínuo dielétrico.....	37
Figura 3.1 - Estrutura geométrica otimizada para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ em fase gás no nível de cálculo DFT/BP/Def2-TZVP.....	49
Figura 3.2 - Função de distribuição radial do rutênio com átomos de oxigênio das moléculas de água para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$	54
Figura 3.3 - Representação da estrutura do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ otimizada DFT solvatado por 115 moléculas de água.....	55
Figura 3.4 - Representação dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO através de superfícies limites para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ no nível de cálculo DFT/TPSSH/EFP.....	58
Figura 3.5 - Comprimentos de onda para a transição de carga MLCT durante o curso da simulação QM/EFP/MD.....	65
Figura 3.6 - Histograma da probabilidade de frequência de transições de carga MLCT para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ solvatado por 115 moléculas de água pelo formalismo EFP... 66	
Figura 4.1 - Estruturas das formas reduzida GSH (A) e oxidada, GSSG (B), da Glutaciona existindo no pH fisiológico.....	75
Figura 4.2 - Estrutura dos alvos biológicos cisteína (Cys), glutaciona (GSH), guanina (nos sítios de coordenação N3 e N7), estudados via reação com o complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$	78
Figura 4.3 - Esquema para a reação de ativação de complexos de Rutênio (II) monoclora, formação de monoaquo e substituição por X (X = Cys, GSH, G N7 e G N3).....	79

Figura 4.4 - Estruturas estendida e circular da GSH, respectivamente, utilizadas para a formação dos adutos de S com o complexo de Ru(II).....**80**

Figura 4.5 - Esquema do ciclo termodinâmico proposto para a descrição do processo de solvatação dos adutos.....**81**

Figura 4.6 - Estruturas otimizadas no nível de teoria DFT para os adutos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com L = Cys e GSH (linear e circular) utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e pseudopotencial e função de base LANL2DZ para o Ru.....**84**

Figura 4.7 - Estruturas otimizadas no nível de teoria DFT para os adutos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com L = GN7 e GN3 utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e pseudopotencial e função de base LANL2DZ para o Ru.....**85**

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 - Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação clássica de Monte Carlo (q_i em unidade de carga elementar, ϵ_i em kcal.mol ⁻¹ e σ_i em Å).....	49
Tabela 3.2 - Valores dos parâmetros estruturais do complexo [Ru(NH ₃) ₅ pyz] ²⁺ apresentados pela otimização (ver Figura 3.1), Dinâmica Molecular e experimentais obtidos por difração de raio-x *[24].....	52
Tabela 3.3 - Resultados TDDFT para a transição MLCT do complexo [Ru(NH ₃) ₅ pyz] ²⁺ em fase gás.....	56
Tabela 3.4 - Efeito do solvente no espectro de [Ru(NH ₃) ₅ pyz] ²⁺ para a banda de transição eletrônica MLCT obtidos pelas configurações oriundas da simulação MC.....	59
Tabela 3.5 - Comparação da decomposição da energia de interação QM/EFP do complexo [Ru(NH ₃) ₅ pyz] ²⁺ para a função de onda do estado fundamental dos cinco clusters soluto-água EFP (em kcal/mol).....	61
Tabela 3.6 - Comparação da energia de decomposição QM/EFP (kcal/mol), para o sistema [Ru(NH ₃) ₅ pyz] ²⁺ com 115 moléculas de água EFP.....	66
Tabela 4.1 - Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível DFT para os adultos [Ru(NH ₃) ₄ (pyz)L] ²⁺ com L = Cys, GSH, GN7 e GN3 utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e LANL2DZ para o Ru (Figuras 3 e 4).....	86
Tabela 4.2 - Variação da energia livre de Gibbs de solução ($\Delta G_{(solução)}$)* para as reações de formação dos adultos [Ru(NH ₃) ₄ (pyz)L] ²⁺ com L = Cys, GSH, GN7 e GN3.....	89

RESUMO

Nesta dissertação realizou-se, em sua primeira parte, um estudo teórico sobre o efeito do solvente sobre a estrutura e espectro UV/Vis no complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{L}]^{2+}$ (L = pirazina, pyz), empregando-se às simulações híbridas Monte Carlo/ Mecânica Quântica no formalismo S-MC/MQ, e Dinâmica Molecular Quântica, no formalismo DFT/EFP/MD. O espectro eletrônico foi avaliado, estudando-se a banda de transferência de carga metal-ligante (MLCT), utilizando a Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TDDFT), e empregando-se o método do Potencial de Fragmento Efetivo (EFP) para descrever os efeitos do solvente. Na segunda parte do trabalho, a interação de Ru(II) com os alvos biológicos cisteína (Cys), glutathiona (GSH) e Guanina foi avaliada usando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT). A energia livre de Gibbs do processo de interação em solução ($\Delta G_{\text{sol.}}$), foi obtida usando o modelo contínuo do solvente (PCM). A energia de excitação para a banda de transição MLCT, calculada em fase gasosa, apresenta o valor de 3,45 eV (360 nm), que é subestimado em comparação com o valor experimental de 2,64 eV (470 nm). O efeito do solvente no espectro UV/Vis, através da dinâmica molecular quântica, forneceu o valor de 3.01 ± 0.20 eV (413 ± 20 nm), evidenciando o forte efeito solvatocrômico sobre o complexo de Ru(II). Conseguimos, também, avaliar teoricamente, competições intermoleculares envolvendo os alvos biológicos GSH, Cys e guanina pelo complexo de Ru(II). Os processos são espontâneos termodinamicamente, exceto, para o aduto formado pelo complexo de rutênio e o sítio de coordenação N3 da guanina.

Palavras-chave: Teoria do Funcional de Densidade, Efeito Solvente, Transferência de Carga Metal-Ligante, Complexos de Rutênio.

Abstract

In this dissertation a theoretical study of the solvent effects on the structural and spectroscopic properties of the ruthenium complex $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{L}]^{2+}$ (L = pyrazine, pyz), was carried out, employing the hybrid Monte Carlo/Quantum Mechanics simulations in the S-MC/MQ formalism, and Quantum Molecular Dynamics, in DFT/EFP/MD formalism. The electronic spectrum was evaluated by studying the Metal-to-Ligand Charge Transfer (MLCT) band using the Time-Dependent Density Functional Theory (TDDFT) and employing the Effective Fragment Method (EFP) to describe the solvent effects. In the second part of the work, the interaction of the Ru(II) compound with its possible biological targets cysteine (Cys), glutathione (GSH) and guanine was investigated using the Density Functional Theory (DFT). The Gibbs free energy of the interaction process in solution (ΔG_{sol}), was obtained using the Polarizable Continuum Model (PCM) to describe the solvent. The excitation energy for the MLCT transition band calculated in the gas phase shows the value of 3,45 eV (360 nm), which is underestimated in comparison with the experimental value 2,64 eV (470 nm). Including the solvent effects the value obtained was 3.01 ± 0.20 eV (413 ± 20 nm), confirming the strong solvatochromic effect on Ru(II) complex.. We also managed to theoretically evaluate the intermolecular competitions between GSH, GSH and the nucleobase guanine. The coordination processes are thermodynamically spontaneous, except for the adduct formed between the complex and the N3 coordination site of guanine.

Keywords: Density Functional Theory, Solvent Effects, Charge Transfer Metal-Ligand, Ruthenium Complexes.

Capítulo 1: Introdução Geral

1.1 - Introdução

Partindo-se do princípio que os organismos vivos tem-se beneficiado e aproveitado das propriedades essenciais incorporadas pela evolução natural ao fazer uso de íons metálicos, foram surgindo questões como: íons metálicos podem ser incorporados a drogas como fármacos? Compostos de coordenação são agentes potenciais, baseados na química de coordenação, para aplicações medicinais? [1]. Nas últimas décadas consideráveis esforços foram direcionados para o entendimento do planejamento racional e síntese de compostos contendo íons metálicos com potenciais aplicações nos diferentes campos da ciência [2]. A introdução intencional de qualquer espécie química contendo íons metálicos em um organismo vivo tem por finalidade algum princípio terapêutico ou de diagnóstico, e sendo a vida humana constantemente ameaçada por diversos tipos de doenças, a pesquisa para o desenvolvimento de agentes com potenciais aplicações clínicas consome tempo, recursos financeiros e estruturais, sendo, que para cumprir este desafio, necessita-se ainda de várias abordagens multidisciplinares que formam a base do planejamento racional de drogas [3]. A pesquisa sobre a interação de íons metálicos com moléculas biológicas são temas importantes para o entendimento básico de propriedades químicas e físicas em áreas afins como reações bioquímicas, implantes biomédicos, catálise e compostos com interesse farmacêutico [4]. Neste sentido a química de coordenação de compostos inorgânicos em processos bioquímicos envolvem mecanismos de ação complexos, que dependem da natureza do íon metálico, seu estado de oxidação, o tipo e o número de ligantes, sendo

estes alguns dos parâmetros críticos que influenciam a atividade biológica de complexos metálicos [5].

Embora o entendimento dos mecanismos de ação de substâncias metálicas no organismo seja relativamente recente, seu uso em medicina, remonta há milhares de anos atrás. O médico suíço Theophrastus Paracelsus (1493 – 1541), que revolucionou o conceito de medicina prática ao estabelecer que cada doença tinha sua própria etiologia, manipulava e usava medicamentos com a utilização de mercúrio [6]. O ouro surgiu sendo usado como agente terapêutico na medicina chinesa e árabe a aproximadamente 3000 a.C., não tanto por sua natureza preciosa, mas como um elixir para a boa vida, pois culturalmente acreditavam que um metal nobre traria benefícios ao organismo humano [7], com propriedades para beneficiar a saúde. Entretanto, foram nos últimos 100 anos, que o uso de “medicamentos inorgânicos” foi desenvolvido de forma racional, como no início de 1900 com o complexo $K[Au(CN)_2]$ sendo usado para a tuberculose, compostos de antimônio (Sb) para a leishmaniose e sais de ouro com atividades antibacterianas [1]. Diante destas evidências e novas perspectivas, foram desenvolvidas novas drogas, ampliando-se o arsenal terapêutico, subsidiadas pelas propriedades exclusivas dos íons metálicos [6].

A química bioinorgânica medicinal moderna está intrinsecamente associada a um forte caráter interdisciplinar possuindo abordagens sobre conceitos de áreas como: biofísica, biologia molecular, bioquímica, clínica médica, físico-química, fisiologia, neurobiologia, patologia, química biológica, química inorgânica, química orgânica e química quântica [8]. Neste contexto, a química inorgânica biológica, teve seu surgimento com os trabalhos do bacteriologista alemão Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908, por sua pesquisa em imunologia, hematologia e quimioterapia sobre compostos contendo cobalto, cloro e amônia, e Alfred Werner, prêmio Nobel de Química em 1913, o primeiro químico inorgânico laureado [6]. O caráter trans-, multi-, e interdisciplinar, onde todas as partes são fundamentais, pode ser ratificado com a atribuição do prêmio Nobel, em 1987, a Cram, Lehn e Pedersen, ao estabelecerem as bases dos processos de reconhecimento

molecular relacionadas às interações droga-receptor, com associação direta a química medicinal [8].

O interesse na descoberta de novos complexos de metais de transição para serem utilizados em áreas da química verde, química fina, e enfatizando aqui a química medicinal (Figura 1), está relacionado com o fato destes compostos apresentarem um amplo espectro de propriedades terapêuticas como anti-inflamatórios, antiartríticos, antibacterianos, antifúngicos, e por movimentarem bilhões de euros na indústria [9]. Associado a isto, está o interesse nas características estruturais e eletrônicas destes elementos inorgânicos de ocorrência natural como metalofármacos [7].

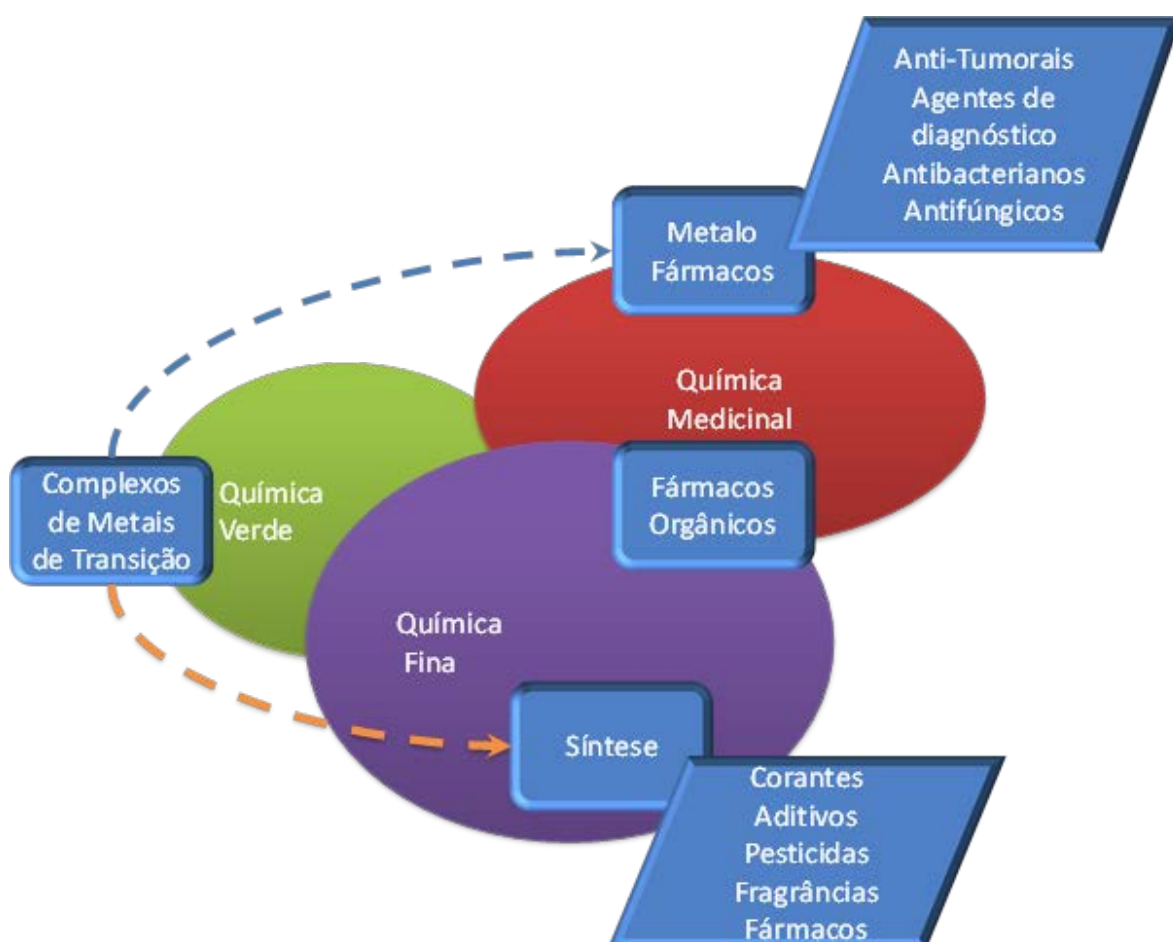


Figura 1.1: Domínio das inter-relações dos complexos de metais de transição como precursores para materiais farmacológicos e catalisadores [9].

O sucesso desencadeado pela incorporação nas práticas médicas e na clínica de compostos inorgânicos foi alavancado através da descoberta, quase de forma acidental das atividades antitumorais do complexo *cis*[(diaminodicloro)platina(II)], $cis[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, o denominado “cisplatina” por Rosenberg e colaboradores em 1965. Com a sistematização do uso da cisplatina na clínica médica iniciou-se uma corrida científica para a obtenção de novos compostos com menor toxicidade e maior seletividade sobre as células alvo em relação às células normais, conduzindo a descoberta de importantes fármacos [10]. A cisplatina atuando como agente antineoplásico no organismo entra na membrana celular devido ao seu coeficiente de partição ($\log P_{ow}$) de -21,9, associado à colaboração de transportadores de cobre, situados na membrana citoplasmática de mamíferos com mecanismo de ação ainda não esclarecido. Sua atividade fisiológica está relacionada com a formação de ligações cruzadas covalentes com o ADN (ácido desoxirribonucleico), as quais geram significativa distorção na estrutura helicoidal, provocando inibição em sua replicação e transcrição [7]. Como é recorrente em qualquer fármaco, o uso na clínica médica da cisplatina, provoca vários efeitos secundários ao paciente, como náusea, mucosite, anemia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, resistência intrínseca ou adquirida, dentre outros que restringem a viabilidade de sua aplicação [11].

A partir de 1978 teve-se uma corrida científica para a obtenção de novos compostos com melhor atividade antitumoral, menor toxicidade e maior gama de uso, sobretudo em relação às células resistentes a platina. Estas novas exigências levaram a formulação de novos complexos de platina, entre os quais podemos citar: carboplatina (possui menor efeito nefrotóxico podendo ser administrada em doses maiores), nedaplatina, oxaloplatina, os quais se encontram disponíveis para o tratamento de diversos tipos de câncer [10]. Mesmo com o aumento nas taxas de sobrevivência advindas do uso destes medicamentos antineoplásicos e atividades de prevenção, muitos tipos de câncer ainda não possuem tratamento eficaz. Entretanto, muito empenho tem sido dedicado na obtenção de novos agentes terapêuticos do tipo metalodrogas envolvendo complexos de íons metálicos

dos elementos de transição, em particular atenção temos os estudos relacionados aos compostos de rutênio [5].

A extensa química de coordenação do rutênio o potencializa nestas aplicações acima citadas, uma vez que vários estados de oxidação Ru(II), Ru(III) e Ru(IV) são possíveis de serem manipulados em condições fisiológicas [12]. O crescente interesse na química biológica de complexos de rutênio associa-se, por exemplo, aos bons resultados clínicos das propriedades antimetastáticas investigadas em estudos clínicos de fase I para os compostos (HIm)-[*trans*-Ru(III)Cl₄(Im)(DMSO)] (NAMI-A) e (HInd)[*trans*-Ru(III)Cl₄(Ind)₂] (KP1019) relatadas na literatura [5]. Outros complexos de rutênio com ligantes nitrogenados heterocíclicos, aminas, etc., também apresentam interações com nucleobases do ADN, com muitas evidências experimentais, indicando a preferência de Ru(II) e Ru(III), pela ligação ao sítio ativo N7 da guanina, embora a ligação a adenina e citosina possam, também, ocorrer [13, 14].

Uma proposta de explicação do mecanismo de ação destes compostos antitumorais de rutênio (II/III) está relacionada com a hipótese de ativação por redução, que sugere a atuação dos complexos de Ru(III) como pró-drogas que são ativadas por redução *in vivo*, para se coordenar mais facilmente com biomoléculas [14]. Como um dos possíveis agentes redutores presentes em meio celular capaz de interagir e reduzir compostos de Ru(III) e outros metais temos a Glutathione (GSH), que é um tripeptídeo (γ -Glu-Cys-Gly) não proteico, contendo o grupo tiol, mais abundante no meio intracelular [15].

Devido ao grande interesse para a bioquímica, e outras aplicações tecnológicas, muito progresso foi obtido na síntese e caracterização de complexos de Ru(II)/Ru(III) com ligantes nitrogenados [16]. Estes complexos têm sido utilizados, por exemplo, como agentes antitumorais, compostos envolvidos em terapia fotodinâmica, compostos que atuam na liberação controlada de óxido nítrico no organismo, compostos sensibilizadores para a conversão de energia solar [17]. Entretanto, várias questões relacionadas com o efeito dos ligantes em torno da esfera de coordenação do metal como: indução da atividade esperada,

reatividade, seletividade, mobilidade, efeito do meio solvente sobre a estabilidade e propriedades espectroscópicas destes complexos, interação com as biomoléculas e seus sítios alvos no organismo humano permanecem em aberto [14, 18].

O estudo teórico destes processos envolvendo a mecânica quântica (métodos *ab initio*, semi-empírico, teoria do funcional de densidade,...) e mecânica clássica (dinâmica clássica determinística - campos de força, e Monte Carlo – amostragem randômica) fornecem valiosas contribuições para a elucidação da estrutura molecular, sendo implementados e bastante difundidos nas últimas décadas [19]. Sob um ponto de vista teórico, o estudo de processos reativos envolvendo compostos organometálicos e complexos metálicos em solução é hoje uma área de fronteira dentro da Química Teórica/Computacional.

Devido a isto, e aliado ao crescente interesse sobre o planejamento molecular baseado em computador, as simulações químicas embasadas em descrições tridimensionais, podem ser usadas em diversas situações como: química combinatória, diversidade molecular, correlações estrutura-propriedade, planejamento de síntese farmacológica, etc., [8]. Portanto, a simulação computacional e seus aspectos teóricos da físico-química, são utilizados para corroborar os experimentos, muitas vezes trazendo informações alternativas. Neste sinergismo, entre a teoria formal e os resultados experimentais, com inferências à biologia molecular e à biologia estrutural, as simulações computacionais em sistemas de interesse químico e biológico apresenta-se como uma alternativa viável e central na pesquisa moderna [19].

Diante destes aspectos, a modelagem computacional sobre o fenômeno de solvatação (efeito do solvente), atinge desde aplicações em química sintética à processos de importância crucial em áreas da bioquímica e desenvolvimento de fármacos, com recursos acessíveis para descrever a natureza de íons e complexos metálicos em solução [20].

O objetivo geral desta dissertação foi o de estudar e melhor entender como o fenômeno de solvatação influencia as propriedades estruturais e espectroscópicas de compostos de rutênio, os quais geralmente exibem intensas bandas de transferência de carga metal ligante (MLCT – *metal ligand charge transfer*). Não menos importante, também, teve o objetivo de descrever a termodinâmica de solvatação e interação de complexos de rutênio com os alvos biológicos cisteína (Cys), glutathiona (GSH) e guanina (nos sítios N3 e N7).

Na primeira parte desta dissertação realizou-se um estudo teórico sobre o efeito do solvente no complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{L}]^{2+}$ (L = pirazina, pyz), empregando-se às simulações híbridas Monte Carlo/ Mecânica Quântica no formalismo S-MC/MQ [21-22-23], e Dinâmica Molecular Quântica [24], no formalismo DFT/EFP/MD [25]. O espectro eletrônico foi avaliado utilizando-se a Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TDDFT) [26-27-28]. Na segunda parte do trabalho, a interação com os alvos biológicos foi avaliada, obtendo-se a energia livre de Gibbs do processo de interação em solução ($\Delta G_{\text{sol.}}$), utilizando modelo contínuo do solvente para incluir o efeito do meio e como nível de cálculo a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *density functional theory*) [29].

1.2 – Motivação

Apesar do progresso na síntese e caracterização de complexos metálicos de Ru(II)/Ru(III) com atividade antitumoral e com propriedades fotofísicas importantes [30], o entendimento detalhado (fundamental) de várias questões como, por exemplo, o efeito dos ligantes em torno da esfera de coordenação do metal na indução da atividade esperada, o efeito do meio solvente sobre a estabilidade, reatividade e propriedades espectroscópicas destes complexos, a interação com biomoléculas alvo no organismo permanecem em aberto. Acreditamos que o estudo teórico destes processos, possa auxiliar na análise e

interpretação de dados experimentais, fornecendo algumas vezes informações alternativas, que não são possíveis de serem acessíveis experimentalmente [19, 20].

Sob o ponto de vista teórico, o estudo de processos reativos envolvendo compostos organometálicos e complexos metálicos em solução é hoje uma área de fronteira dentro da Química Teórica/Computacional. Entretanto, o estudo teórico destes processos envolvendo metais de transição em solução apresentam inúmeros desafios e peculiaridades metodológicas [31-32-33-34-35], como por exemplo:

- a) A presença de metais de transição (que possuem elevado número atômico, orbitais d, f, etc.), nestes compostos faz com que efeitos relativísticos (usualmente não levados em consideração no tratamento teórico de sistemas orgânicos), sejam devidamente tratados;
- b) O sinergismo presente nas ligações M-L (doação e retrodoação de densidade eletrônica), requer o uso de métodos que levem em consideração efeitos de correlação eletrônica dinâmica, que demandam um elevado custo computacional;
- c) Para os processos de interesse neste trabalho, que ocorrem em solução, metodologias foram aplicadas com o intuito de avaliar o efeito do meio solvente, o que no caso dos compostos de rutênio e outros metais de transição, implica no desenvolvimento de potenciais de interação intermoleculares visando o estudo mecânico-estatístico (Monte Carlo ou Dinâmica Molecular), clássico ou através de dinâmica quântica.

No capítulo 2 encontra-se uma abordagem sucinta dos métodos teóricos DFT, TDDFT, modelo de solvente EFP e modelos contínuos de solvente como COSMO e PCM utilizados nesta dissertação. No capítulo 3 estudou-se o efeito do meio solvente sobre os aspectos estruturais e espectroscópicos do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ e no capítulo 4 o processo de interação em solução do complexo de rutênio

$[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$ com os alvos biológicos cisteína, glutatona e guanina. Por fim, apresentamos no capítulo 5 considerações finais e perspectivas futuras.

1.3 – Referências Bibliográficas

- [1] Orvig, C.; Abrams, M. J., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 9.
- [2] Lago, A. B.; Amoedo, A.; Carballo, R.; Martínez, E. G.; López, E. M. V., *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 10076.
- [3] Mandal, S.; Moudgil, M.; Mandal, S. K., *Eur. J. Pharmacol.*, **2009**, 625, 90.
- [4] Shankar, R.; Kolandaivel, P.; Kumar, L. S., *Inorg. Chim. Act.*, **2012**, 387, 125.
- [5] Caruso, F.; Rossi, M.; Benson, A.; Opazo, C.; Freedman, D.; Monti, E.; Gariboldi, M. B.; Shaulky, J.; Marchetti, R.; Pettinari, C., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1072.
- [6] Beraldo, H., *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, **2005**, 6, 4.
- [7] Benite, A. M. C.; Machado, S. P.; Barreiro, E. J., *Revista Eletrônica de Farmácia*, **2007**, 2, 131.
- [8] Montanari, C. A., *Quím. Nova*, **2000**, 23, 1.
- [9] Pereira, M. M.; Moreno, M. J. M., *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, **2010**, 119, 35.
- [10] Rodrigues, M. A.; Ruggiero, R.; Guerra, W., *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, **2009**, 115, 25.
- [11] Aguilar, C. M., *Desenvolvimento e Aplicação de Metodologias Teóricas para o Estudo de Processos de Interesse Biológico Envolvendo Complexos de Rutênio em Solução*. Tese Doutorado - Departamento de Química, UFMG, Belo Horizonte, **2012**.
- [12] Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Zelewsky, V. A., *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 84, 85.
- [13] Wang, F.; Chen, H.; Parkinson, J. A.; Murdoch, P. D. S.; Sadler, P. J., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 4509.
- [14] Besker, N.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N., *J. Phys. Chem.*, **2007**, 111, 9955.
- [15] Krezel, A.; Bal, W., *Bioinorg. Chem. Applications*, **2004**, 2, 293.
- [16] Clarke, M. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 69.

- [17] Mestroni, G.; Alessio, E.; Sava, G.; Pacor, S.; Coluccia, M.; Boccarelli, A., *Met. Based Drugs*, **1991**, 1, 41.
- [18] Aguilar, C. M.; Rocha, W. R.; Almeida, W. B., *Aplicação de metodologias teóricas para o estudo do processo de solvatação e espectroscopia eletrônica de íons de metais de transição em solução*. **2008**. viii, 92 f.: Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química.
- [19] Morgon, N. H., *Quim. Nova*, **2001**, 24, 676.
- [20] Eisberg, R.; Resnick, R., *Física Quântica. Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas*. Ed. Campus, **1979**, Brasil.
- [20] Pliego Jr., J. R.; *Quim. Nova*, **2006**, 29, 53.
- [21] Gress, M.E.; Creutz, C.; Quicksall, C.O., *Inorg. Chem.*, **1981**, 20, 1522.
- [22] Zhang, L. T.; Ondrechen, M. J., *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, 226, 43.
- [23] Broo, A., *Chemical Physics*, **1993**, 174, 127.
- [24] Vianna, J. D. M.; Fazzio, A.; Canuto, S., *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos – Simulação Computacional*, Livraria da Física, São Paulo, **2004**.
- [25] Gordon, M.S.; Freitag, M.A.; Bandyopadhyay, P.; Jensen, J.H.; Kairys, J.; Stevens, W.J., *The J. Phys. Chem.*, **2001**, 2, 105.
- [26] Stramann, R. E.; Scuseria, G. E.; Frisch, M. J., *J. Chem. Phys.*, **1998**, 109, 8218.
- [27] Bauernschmitt, R.; Ahlrichs, R., *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 256, 454.
- [28] Casida, M. E.; Jamorski, C.; Casida, K. C.; Salahub, D. R.; *J. Chem. Phys.*, **1998**, 108, 4439.
- [29] Parr, R. G.; Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, **1989**.
- [30] Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Zelewsky, V.A.; *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 84, 85.

[31] *The Challenge of d and f electrons-Theory and Computation*, ACS Symposium series 394, American Chemical Society, Washington, DC, **1989**. Veillard, A., Ed., Reidel Publishing, Dordrecht.

[32] Veillard, A., *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 743.

[33] *Metal-Ligand Interactions: Structure and Reactivity*, Russo, N. and Salahub, , Eds., Proceedings of the NATO Advanced Study Institute, Cetraro, Italy, **1994**.

[34] Musaev, D. G.; Morokuma, K., *Adv. Chem. Phys.*, **1996**, XCV, 61.

[35] Thematic Issue on "Computational Transition Metal Chemistry", *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2.

Capítulo 2: Fundamentos Teóricos

2.1– Introdução

A modelagem molecular emprega formalismos matemáticos e aproximações físicas, ao construírem-se modelos numéricos para explorar as estruturas e propriedades de moléculas e materiais [1], sendo implementados nos códigos dos programas de química molecular e quântica computacionais. As metodologias vão desde os métodos mais rigorosos e, portanto, computacionalmente mais caros, conhecidos como métodos de primeiros princípios *ab initio*, até os menos custosos computacionalmente, e eventualmente menos detalhados, conhecidos como “métodos semi-empíricos”. Os semi-empíricos usam funções aproximadas ou “efetivas” para descrever as forças entre as partículas, enquanto os *ab initio* são baseados na solução da equação de Schrödinger do sistema. No entanto, cálculos *ab initio*, para sistemas reacionais de interesse prático, que possuem um número elevado de átomos, continuam praticamente proibitivos. Neste sentido, para o tratamento de sistemas com dezenas de milhares de átomos, podemos empregar os métodos semi-empíricos. Portanto, ao definirmos a metodologia a ser utilizada em um determinado estudo, deve-se ter em mente os recursos computacionais acessíveis, e a necessidade ou não, de se tratar um sistema em um nível elevado de teoria.

Estes métodos, geralmente, adotam o procedimento do campo autoconsistente (SCF – *self-consistent field*) [2], no qual uma suposição inicial sobre a combinação linear dos orbitais atômicos é sucessivamente refinada até que a solução não se altere mais após a repetição de um ciclo de cálculo. O tipo mais comum de cálculo *ab initio* é baseado no

método de Hartree-Fock (HF) [2], no qual um elétron sofre o efeito de outros, como sendo um potencial médio (uma distribuição contínua de carga), aplicado às repulsões eletrônicas. Métodos convencionais utilizados para se tratar a correlação eletrônica, usualmente chamados de métodos pós-HF são, por exemplo: a teoria de perturbação de Møller-Pleset (MP_n , onde n é a ordem da correção) [3], o método da ligação de valência generalizado (GVB) [4-5], o campo autoconsistente multiconfiguracional (MCSCF) [6], a interação de configuração (CI) [7-10] e a teoria de “coupled cluster” (CC) [11-13].

Nas últimas décadas a teoria do funcional de densidade (DFT - *density functional theory*), se tornou uma alternativa aos métodos *ab initio* tradicionais, por se constituir um método bastante interessante para a área de estrutura eletrônica, onde a energia total é expressa em termos da densidade eletrônica total $\rho = |\psi|^2$ em vez da função de onda ψ [14-20]. Quando a equação de Schrödinger é expressa em termos de ρ , ela se torna um conjunto de equações chamadas de equações de Kohn-Sham [21], as quais são resolvidas iterativamente, partindo-se de uma estimativa inicial e continuando-se até que sejam autoconsistentes. A teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TDDFT – *time-dependent density-functional theory*), como possível derivação, é usada para descrever propriedades eletrônicas de estados excitados. Seu uso tornou-se generalizado a partir de estudos fotoquímicos, em virtude da razoável precisão e baixo custo computacional. Combinando-se a aproximação TDDFT, com o método de solvente explícito EFP, pode-se tratar efeitos do meio solvente sobre propriedades estruturais e transições eletrônicas verticais [22].

Os aspectos fundamentais dos métodos teóricos DFT, TDDFT e EFP, que foram extensivamente utilizados nesta dissertação, estão discutidos neste capítulo de forma sucinta. Para informações adicionais o leitor interessado pode recorrer às referências bibliográficas contidas ao longo do texto, bem como a outras fontes na literatura correlata.

2.2 – Teoria do Funcional de Densidade – DFT

2.2.1 – Introdução

A grandeza fundamental na DFT é a densidade eletrônica, $\rho(r)$, que descreve a distribuição de carga em uma molécula. Ela deve ser adotada como o “observável” mecânico-quântico. O uso da densidade eletrônica, $\rho(r)$, como variável básica na descrição de um sistema eletrônico remonta o início do século XX, quando Drude aplicou a teoria dos gases a um metal, considerando como um gás homogêneo de elétrons, para desenvolver a sua teoria sobre condução térmica e elétrica [23]. A densidade eletrônica, $\rho(r)$, como variável básica foi rigorosamente legitimada com a publicação de dois teoremas por Hohenberg e Kohn, os quais fornecem os fundamentos da teoria do funcional de densidade moderna. Eles apresentam uma reformulação da mecânica quântica, que não utiliza funções de onda [23]. Por este formalismo a solução exata da equação de Schrödinger de N elétrons e $3N$ variáveis para a função de onda (excluindo-se o spin) é escrita e resolvida como um problema onde o objeto de fundamentação reside na densidade eletrônica total $\rho(r)$ do sistema [24]. Assim, a energia para o estado fundamental é mínima para a densidade exata, seguindo o princípio variacional.

2.2.2 – Fundamentos da Teoria do Funcional da Densidade – DFT

Anteriormente a implementação e o funcionamento, nos códigos de química quântica, da Teoria do Funcional da Densidade, trabalhos desenvolvidos de forma

independente por Thomas (1927) e Fermi (1928), consideravam todos os termos componentes da energia como função de $\rho(r)$. Esta prévia formulação ficou conhecida como aproximação do Funcional de Thomas-Fermi (TF). Estruturado sob artifícios estatísticos aproximava a distribuição de um gás de elétrons para compor o funcional da energia.

A energia total como funcional da densidade $E[\rho]$ pelo modelo de TF pode ser escrita na forma:

$$E[\rho] = \lambda \int \rho^{5/3} d^3r - e \int \rho v_N d^3r - \frac{1}{2} e^2 \int \rho v_e d^3r + U_{NN} \quad (2.1)$$

sendo $\lambda = (3h^2/10m)(3/8\pi)^{2/3}$, v_N é o potencial de interação nuclear e v_e é o potencial devido a interação dos elétrons. Os quatro termos da direita na expressão, correspondem, respectivamente, à energia cinética dos elétrons, a energia de interação elétron-núcleo, a energia de interação elétron-elétron ou termo de Hartree e o termo U_{NN} a energia de interação núcleo-núcleo. Esse modelo foi melhorado por Dirac para incluir, em adição, a energia de troca (termo de *exchange*) para um gás de elétrons [25]. De maneira que podemos reescrever o funcional de energia $E[\rho]$ de Thomas-Fermi-Dirac (TFD) na forma:

$$E[\rho] = \lambda \int \rho^{5/3} d^3r - e \int \rho v_N d^3r - \frac{1}{2} e^2 \int \rho v_e d^3r + U_{NN} - \frac{3}{4} e^2 \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3} d^3r \quad (2.2)$$

Entretanto, mesmo reproduzindo e sendo capaz de explicar muitas propriedades a teoria de TFD é insuficiente e simples para elucidar a estrutura quântica de camadas dos átomos ou ligações químicas. Para contornar este problema e ampliar sua gama de uso, Hohenberg e Kohn em 1964, publicaram dois teoremas alicerçando as bases da Teoria do

Funcional da Densidade, ao tornar o uso da densidade eletrônica $\rho(r)$ entidade de variável básica para o formalismo e fundamentos da DFT [23].

2.2.3 – Teoremas de Hohenberg e Kohn – (HK)

Para tratamos um sistema constituído por M núcleos e N elétrons – na aproximação de Born-Oppenheimer – segundo o trabalho original de Hohenberg e Kohn [26], definimos um Hamiltoniano não relativístico, em unidades atômicas, na forma:

$$\hat{H}_{BO} = -\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{i<j}^N \sum_j^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{B<A}^M \sum_A^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (2.3)$$

sendo que i e j representam elétrons; A e B os núcleos atômicos; r_i e R_A , as coordenadas, respectivamente, do elétron i e do núcleo A ; e Z_A o número atômico do átomo A . Nesta equação os termos do lado direito são: o primeiro termo o operador energia cinética \hat{T} , o segundo termo o potencial externo \hat{U} , o terceiro termo o operador de repulsão elétron-elétron \hat{V}_e , que inclui a repulsão Coulombiana e os termos não-clássicos (troca e correlação) e o quarto termo o operador da repulsão nuclear \hat{E}_{rep} . O termo do potencial externo \hat{U} relacionado aos elétrons, devido à influência às cargas dos núcleos Z_A , segue na forma:

$$\hat{U} = \sum_i^N \sum_A^M -\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} = \sum_i^N v(r_i) \quad (2.4)$$

A densidade eletrônica pode ser expressa pela equação:

$$\rho(r) = \int \dots \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (2.5)$$

onde $\psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$ representa a solução para o estado fundamental do Hamiltoniano da equação (2.3).

Logo a energia total, tratando-se a princípio estados não degenerados, pode ser apresentada por:

$$E_0 = \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \hat{H}_{BO} \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N = \langle \psi | \hat{H}_{BO} | \psi \rangle \quad (2.6)$$

Da equação 2.4 o termo \hat{U} , conhecido como o potencial externo, pode ser substituído na equação (2.6). Com isso, devido a propriedades de seus correspondentes operadores, o potencial externo pode ser separado dos termos considerados “universais”, em um funcional trivial da densidade eletrônica. Logo a energia total pode ser definida por:

$$E_0 = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \psi \rangle + \int \rho(r) v(r) dr \quad (2.7)$$

O primeiro termo na equação 2.7 define o *funcional universal* $F(\rho)$, que é válido e pode ser aplicado a todos os sistemas eletrônicos, uma vez que não dependem do potencial externo. O segundo termo da expressão 2.7 depende do sistema em questão. Desta forma o número de elétrons, N, e o potencial externo sob o qual estes se deslocam, determinam totalmente o Hamiltoniano do sistema de muitos elétrons.

2.2.3.1 – Primeiro Teorema

O potencial externo \hat{U} sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(r)$.

Por exemplo, pode-se determinar um observável físico atribuído a um operador \hat{O} da seguinte forma:

$$O = \langle \psi | \hat{O} | \psi \rangle = O[\rho(r)] \quad (2.8)$$

2.2.3.2 – Segundo Teorema

A energia do estado fundamental $E_0[\rho]$ é mínima para a densidade $\rho(r)$ exata,

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{V}_e | \psi \rangle \quad (2.9)$$

Maiores detalhes e provas destes dois teoremas estão discutidos e apresentados nas referências [23-25-26].

Em seu trabalho Hohenberg e Kohn demonstraram que os observáveis mecânico-quânticos, quantidades físicas que podem ser medidas sobre um sistema, são determinadas unicamente por $\rho(r)$, constituindo-se em funcionais da densidade. Porém em seu formalismo a DFT exibe a existência dos funcionais, não expressando sua forma analítica exata segundo HK. Este problema foi contornado em 1965, por Kohn e Sham [21], ao proporem um método para obter-se o funcional da energia exato – o método KS - que subsidiam a possibilidade de realizarmos cálculos DFT. Nesta metodologia considera-se um sistema de elétrons não interagentes com densidade $\rho(r)$, de modo a representarem a densidade do estado fundamental do sistema de elétrons que interagem. Deste modo,

trataram o problema da formulação variacional da DFT que reside na atribuição imprecisa do funcional de energia cinética $T(\rho)$. Kohn e Sham observando o fato de que as interações de Coulomb são de longo alcance [23-25], manipularam a equação (2.7), tornando explícita a repulsão elétron-elétron presente no *funcional universal* $F(\rho)$ e definiu-se uma nova função universal $G[\rho]$, tal que:

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r)v(r)dr \quad (2.10)$$

de forma que o funcional $G[\rho]$ pode ser escrito na forma:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.11)$$

Nesta definição, o termo $T_s[\rho]$ equivale ao funcional de energia cinética do sistema de referência de partículas não interagentes e o termo $E_{xc}(\rho)$ inclui, além da energia de *exchange* e energia de correlação (não-clássicos) de um sistema interagente com densidade $\rho(r)$, a contribuição para a correção da parte residual da energia cinética, $T[\rho] - T_s[\rho]$, sendo $T(\rho)$ o funcional de energia cinética exata para este sistema de elétrons que interagem explicitamente entre si. Contudo, a fórmula funcional exata para $E_{xc}(\rho)$ não é trivial, e nem mesmo conhecida. Considerando, a *v-representatividade* e *N-representatividade*, da densidade eletrônica, Kohn e Sham, apresentaram uma estratégia para o cálculo de estrutura eletrônica de sistemas constituídos de muitos corpos empregando $\rho(r)$.

Nas equações de KS utiliza-se um sistema fictício de referência, constituído de elétrons não-interagentes, usando no Hamiltoniano equação (2.12), um potencial local

efetivo, $v_{ef}(r)$, equação (2.13), obtido minimizando-se a equação (2.10). Impõem-se a restrição de que as funções de onda de um elétron sejam ortonormais, assim sendo, $\langle \psi_i^{KS} | \psi_i^{KS} \rangle = \delta_{ij}$. A priori estas funções de onda (ψ^{KS}), são obtidas utilizando-se a mesma aproximação empregada no método de Hartree-Fock. Resolvendo-se a equação de Schrödinger de um elétron (2.14), portanto, obtêm-se os orbitais Kohn-Sham (KS) [27]. As seguintes equações exemplificam partes destas etapas:

$$H^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(r) \quad (2.12)$$

$$v_{ef}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r_1)}{|r-r_1|} dr_1 + v_{xc}(r) \quad (2.13)$$

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef} \right) \psi_i^{KS} = \varepsilon_i \psi_i^{KS} \quad (2.14)$$

onde tem-se na equação (2.13) a derivada funcional da energia de troca-correlação, representada pelo termo:

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (2.15)$$

Através desta metodologia as equações (2.13), (2.14) e (2.15) ilustram o método autoconsistente – KS-SCF (*Kohn-Sham – Self Consistent Field*). A expressão (2.14) é conhecida como equação de Kohn-Sham (KS) e a equação (2.13) o potencial efetivo de Kohn-Sham. O processo de usar a densidade eletrônica $\rho(r)$ como variável básica nas equações KS, tal qual no método de Hartree-Fock, fornecem equações de um elétron,

resolvidas interativamente, tratando sistemas de muitos elétrons. Entretanto, no método KS, a princípio as equações são exatas, pois carregam totalmente informações sobre os efeitos de correlação eletrônica, e suas soluções asseguram a resolução exata do problema variacional da DFT. Contudo, na metodologia KS as equações serão exatas mediante o fato do termo de troca-correlação for exato. Nota-se que para obtermos o potencial de Kohn-Sham, antes se escolhe o funcional de exchange-correlação, $E_{xc}[\rho]$. Sua estrutura é desconhecida e não existe uma maneira sistemática para sua construção nem mesmo tratamento de melhorá-lo. Todavia, existem várias aproximações para a determinação do funcional de troca-correlação como: Aproximação da Densidade de *Spin* Local (LSDA – *Local Spin-Density Approximation*), Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – *Generalized Gradient Approximation*), funcionais híbridos e meta-GGA [23-25-27].

É importante salientar que diferente dos métodos como Hartree-Fock e seus descendentes, que buscam aproximar o Hamiltoniano e/ou a função de onda (expansão em funções de base, etc.), a DFT é em princípio uma teoria exata. Não importa o problema de não conseguirmos escrever o funcional de troca-correlação, mas que uma vez definido a teoria é consistente. Assim, temos que o método HF é aproximado, mas suas equações são exatas, enquanto que na DFT o método é exato, mas as equações são aproximadas.

2.3 – Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo – TDDFT

2.3.1 – Introdução

A busca por informações necessárias com a finalidade de simular espectros eletrônicos, por exemplo, tanto de compostos orgânicos como inorgânicos se faz uma tarefa árdua que impõem vários problemas teóricos e computacionais. Geralmente, os sistemas escolhidos para estudo são grandes (*de muitos átomos*), e tem-se à necessidade de se tomar cuidadosamente os conjuntos de bases atômicas a serem utilizadas, pois é necessário descrever vários estados excitados, que muitas vezes estão próximos entre si e que são eventualmente de origem e características diferentes (*de valência, Rydberg, ou transferência de carga, por exemplo*). Assim, para a obtenção de resultados precisos se faz necessário que todos os elétrons de valência sejam correlacionados. Portanto, recomendam-se termos para nosso uso metodologias teóricas computacionais, que sejam capazes de tratar, concomitantemente, os vários tipos de estados excitados, contudo sem favorecer a descrição de um tipo em relação a outros.

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT), tem-se mostrado para muitas áreas da química, tais como a Inorgânica, Orgânica, Organometálica, etc., uma ferramenta poderosa para o estudo de propriedades a nível atômico-molecular. Segundo seu emprego no método Kohn-Sham, temos uma maneira de obtermos informações do estado fundamental de sistemas atômicos, moleculares e sólidos. Ao substituir o problema da interação de muitos elétrons, para um sistema de referência não-interagente de uma única partícula, temos a possibilidade deste ser resolvido mais rapidamente [28]. Após o sucesso computacional da DFT em descrever sistemas moleculares grandes e suas propriedades do estado fundamental, seu formalismo foi expandido para estados eletrônicos excitados e com

dependência temporal, através da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT – *Time-Dependent Density Theory Functional*) [29].

Apresentando, recentemente, de enorme popularidade em química quântica a TDDFT, com formalismo sólido e completo, tornou-se uma ferramenta para extrairmos energias de estados eletrônicos excitados. Os cálculos TDDFT envolvendo transições eletrônicas são baseados, por exemplo, em fenômenos da resposta linear da densidade de elétrons do estado fundamental, frente a um campo óptico fraco oscilante, dependente do tempo [30-31]. As bases formais para a construção de uma teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TDDFT), foram estabelecidas no trabalho de Runge e Gross [32], sendo embasados pela validade dos teoremas de Hohenberg e Kohn. A versão de Casida [33] para a resposta linear, concernente a esta metodologia, é um instrumento muito conveniente para os cálculos destes estados energéticos da matéria [34].

Mediante sua formulação geral, em princípio a TDDFT é aplicável a todos os estados excitados, independentemente de suas multiplicidades de spin e sem restrições de simetria. Ressalta-se que nenhum procedimento universal existe e/ou é pré-estabelecido, para os diferentes tipos de sistemas químicos e transições eletrônicas, sendo, portanto, necessário que utilizemos diferentes funcionais de troca e correlação [30].

No seguinte tópico apresentamos os fundamentos teóricos pertinentes ao estabelecimento da TDDFT de forma sucinta e concernentes a presente dissertação.

2.3.2 – Fundamentos da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo – TDDFT

A TDDFT aplica-se a mesma filosofia de problemas dependentes do tempo, como suas versões antecedentes dependentes do tempo de Thomas-Fermi e Hartree-Fock [31]. Substitui-se a complicada equação de Schrödinger eletrônica de muitos corpos, por um

conjunto de equações dependentes do tempo de uma única partícula, cujos orbitais originam-se da densidade dependente do tempo $n[r,t]$. Isto pode ser aplicado porque o Teorema de Runge e Gross demonstra que para um dado sistema inicial, a função de onda, a estrutura das partículas, e interação, para uma dada densidade inicial dependente do tempo $n[r,t]$, surge da ação de um único potencial externo dependente do tempo $v_{ext}(r,t)$ [29]. Desta forma define-se as equações de Kohn e Sham dependentes do tempo, que descrevem N partículas não-interagentes pelo potencial de Kohn-Sham, mas que produzem a mesma densidade $n[r,t]$ do sistema dependente do tempo interagente inicial [29-32].

As proposições enumeradas acima podem ser relacionadas, se considerarmos as seguintes equações iniciais, propostas para a resolução KS dependente do tempo, baseados nos fundamentos do Teorema de Runge e Gross. O problema reside em resolver a equação de Schrödinger dependente do tempo, na forma:

$$i \frac{\partial}{\partial t} |\psi(\{r\}, t)\rangle = H(\{r\}, t) |\psi(\{r\}, t)\rangle \quad (2.16)$$

dados que $H(\{r\}, t) = T(\{r\}) + W(\{r\}) + V_{ext}(\{r\}, t)$. Com os termos relativos aos potenciais sendo apresentados por:

$$W(\{r\}) = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{|r_i r_j|} \quad (2.17)$$

e

$$V_{ext}(\{r\}, t) = \sum_{i=1}^N v_{ext}(r_i, t) \quad (2.18)$$

Onde a equação (2.17) representa o potencial de Hartree, e a equação (2.18) contém todos os termos associados à repulsão de troca e correlação. Assim, podemos expressar segundo

Runge e Gross [32], que: “Dado um sistema de elétrons representando um dado estado inicial $|\Phi(t_0)\rangle$, existe uma relação biunívoca entre o potencial externo dependente do tempo $v_{ext}(rt)$ e a densidade eletrônica dependente do tempo $n[rt]$.” Para isto temos as seguintes considerações a seguir: (I) que dois diferentes potenciais não são equivalentes por não mais que uma simples constante dependente apenas de t , ou seja, $v'_{ext}(r,t) = v_{ext}(r,t) + c(t)$, e que estes potenciais sejam expansíveis em séries de Taylor em torno de t_0 ; (II) evoluem-se as densidades de correntes oriundas de potenciais não equivalentes $v'_{ext}(r,t)$ e $v_{ext}(r,t)$, e usando-se a equação de continuidade prova-se o teorema mostrando que estes levam a densidades de correntes diferentes; (III) prova-se por absurdo, pois não tem-se uma receita prévia para a forma do funcional, somente sabe-se de sua existência [22-32].

O presente formalismo permite previsões para uma enorme variedade de fenômenos que, eventualmente, podem ser agrupados e classificados em três grupos diferentes, a saber: regimes não perturbativos, em sistemas de laser de modo intenso, nos quais a teoria de perturbação falha; regimes de resposta linear (ou de ordens superiores), que produzem resposta óptica habitual e transições eletrônicas; regimes de volta para o estado fundamental, nos quais a teoria de flutuação e dissociação produz estados fundamentais aproximados pelo tratamento TDDFT de excitações [29].

A aplicação bem sucedida da DFT estacionária levou o interesse para o tratamento de problemas dependentes do tempo em termos de funcionais da densidade eletrônica [31]. Para obterem-se as energias e forças de oscilador de transições eletrônicas para a TDDFT trata-se uma molécula como sendo submetida a uma perturbação dependente do tempo oriunda de uma oscilação elétrica provocada pelo campo da luz incidente. A densidade de elétrons torna-se, então, dependente do tempo, segundo a forma:

$$\rho(r,t) = \sum_{i=1}^n n_i |\phi_i(r,t)|^2 \quad (2.19)$$

Os cálculos via TDDFT são embasados e melhores expressos pela Teoria da Resposta Linear, segundo a qual as mudanças provocadas na densidade de elétrons podem ser interpretadas como proporcionais às variações do campo externo. O comportamento de uma molécula pode então ser descrito, sob influência de um campo dependente do tempo, por um conjunto de equações de Kohn-Sham dependentes do tempo [30], na forma:

$$i \frac{\partial \varphi_j(\vec{r}, t)}{\partial t} = \left[-\frac{\nabla^2}{2} + v_s[n](\vec{r}, t) \right] \varphi_j(\vec{r}, t) \quad (2.20)$$

nesta forma de apresentação da equação (2.16), temos que na equação (2.20) $v_s[n](\vec{r}, t)$, representa a perturbação externa dependente do tempo, ou seja, o campo eletromagnético da luz incidente, que oscila com uma frequência ν . O potencial de troca-correlação $V_{xc}[n](\vec{r}, t)$, embutido neste termo, é idêntico ao implementado no método KS para a DFT estacionária. A solução da equação (2.20) fornece a densidade de elétrons dependente do tempo, a partir da qual obtemos uma polarizabilidade dependente da frequência $\alpha(\nu)$. Esta pode ser expandida em termos das energias de transição eletrônica (denotada n) e temos suas correspondentes forças de osciladores f_n , na forma:

$$\alpha(\nu) = \frac{4\pi^2 e^2}{m_e} \sum_n \frac{f_n}{(\nu_n - \nu_0)^2 - \nu^2} = \frac{\hbar^2 e^2}{m_e} \sum_n \frac{f_n}{(E_n - E_0)^2 - E^2} \quad (2.21)$$

A soma é realizada sobre todos os espaços ativos de estados eletrônicos excitados. Sendo E_0 e E_n as energias, respectivamente, do estado de mais baixa energia e/ou fundamental e do i -ésimo estado eletrônico excitado. As energias de transição, obtidas pela diferença entre estes termos, representa as origens desta transição, e são nesta função

regiões de descontinuidade, que aparecem toda vez que a luz incidente corresponde, igualmente, a energia de excitação. A força do oscilador é apresentada segundo a equação:

$$f_n = \left(\frac{4\pi m_e}{3e^2 \hbar} \right) \nu_n |\mu_n|^2 = \left(\frac{2m_e}{3e^2 \hbar^2} \right) E_n |\mu_n|^2 \quad (2.22)$$

Onde μ_n é o momento de dipolo de transição. A força do oscilador determina o favorecimento da transição ao representar a intensidade da banda de absorção. Sendo a intensidade da transição eletrônica correspondente favorecida pela magnitude de μ_n . Para um maior esclarecimento sobre o tema sugerimos as referências [29-30, 32-33].

2.4 – O Método do Potencial de Fragmento Efetivo - EFP

2.4.1 – Introdução

O foco primordial de cálculos mecânico-quânticos está relacionado ao desenvolvimento e aplicações, de aproximações, que descrevam o comportamento de propriedades individuais de espécies atômicas, moleculares, sólidos, etc. No entanto, estes procedimentos nem sempre abrangiam sistemas coletivos de interesse (efeitos de solvatação, catálise homogênea, atividade enzimática, etc). Uma extensa linha de pesquisa centrou-se, então, no desenvolvimento de algoritmos computacionais, para a descrição destes sistemas. Estes foram implementados nos programas de química quântica computacionais, para o estudo de sistemas mais complexos de interesse. Dois métodos alternativos, que vem descrevendo bem valores experimentais, envolvendo sistemas em fase condensada, são o modelo contínuo polarizável (PCM), introduzido por Tomasi e colaboradores [35], e o método de potencial de fragmento efetivo (EFP – *Effective Fragment Potential*), proposto por Gordon e colaboradores [36], além dos métodos discretos [37].

O método EFP surge como uma alternativa viável, aos métodos contínuos e discretos, ao tratar explicitamente efeitos do solvente sobre propriedades do soluto. Neste método a molécula do solvente é representada por um fragmento efetivo (EF – *effective fragment*), onde seus parâmetros são determinados uma única vez, através de cálculos de primeiros princípios *ab initio*. O método original EFP1 foi desenvolvido, especificamente, para o solvente água, enquanto, sua versão EFP2 é aplicável a outras moléculas [28].

Por estas metodologias ilustramos o interesse químico, pelo efeito do meio solvente sobre o soluto, em propriedades estruturais, espectroscópicas, reacionais, etc., que são sensíveis a suas interações e natureza. Para a descrição de sistemas, por estes métodos alternativos, tem-se sua implementação e aplicação em métodos híbridos, que combinam

mecânica quântica (QM) e mecânica clássica ou molecular (MM), os chamados métodos QM/MM Figura 2.1. Esta abordagem é significativa, pois a descrição de um sistema molecular em solução é um tratamento dispendioso computacionalmente. Portanto, para sistemas em fase condensada o estudo através destas formulações, aproximadas, encurta o tempo de simulação, mas com significativo sucesso [34].

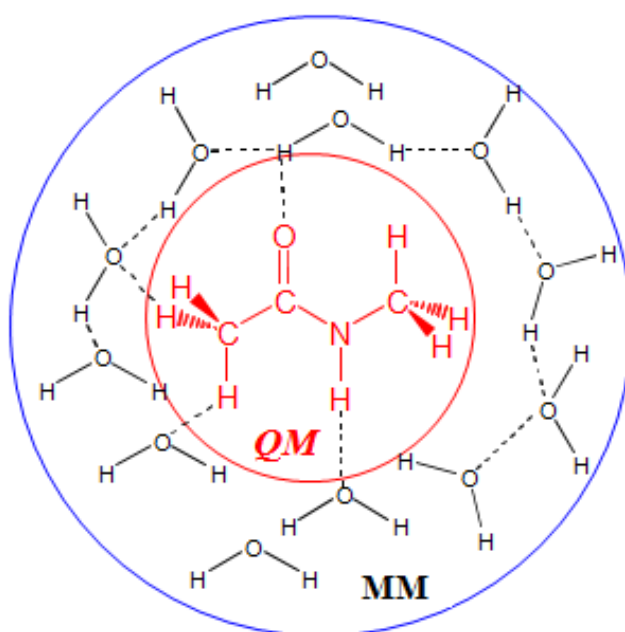


Figura 2.1: Apresentação esquemática ilustrando a divisão do sistema na metodologia híbrida QM/MM.

Em geral, para a eficácia dos resultados teóricos, dependemos dos métodos de aproximação disponíveis e dos recursos e desenvolvimentos computacionais. À medida que, estes e aqueles, vão se aperfeiçoando, sistemas de interesse mais complexos e cada vez maiores vão se tornando acessíveis e candidatos para estudos por simulação quântica. A abordagem QM/MM, em suas vertentes convencional e sequencial, desponta como estratégias dessas metodologias híbridas. Neste sentido, o método EFP pode interagir com a região QM, seguindo a filosofia dos métodos híbridos, no entanto, não apresentando em sua formulação a necessidade de parâmetros empíricos presentes na mecânica molecular.

2.4.2 – Fundamentos do Método do Potencial de Fragmento Efetivo

– EFP

O método EFP, que foi tomado como referência de metodologia, no estudo apresentado no capítulo 3 desta dissertação, é caracterizado por particionar o sistema em duas regiões. A região composta pelo soluto (QM), onde se usa nível de cálculo totalmente mecânico-quântico e a região do solvente, onde as moléculas são tratadas explicitamente por fragmentos (EFPs), descritos por um potencial elétrico (\hat{V}) adicionado ao Hamiltoniano da região mecânico-quântica. O Hamiltoniano do sistema inteiro é descrito por

$$\hat{H}_{Total} = \hat{H}_{QM} + \hat{V} \quad (2.23)$$

segundo o qual \hat{H}_{QM} descreve a parte quântica e \hat{V} representa o potencial efetivo devido aos fragmentos EFP. O potencial, \hat{V} , contém três termos descrevendo: (i) interações de Coulomb entre moléculas solvente-solvente e soluto-solvente QM; (ii) polarização ou interação de indução entre moléculas do solvente e moléculas do solvente com a parte do soluto QM, e (iii) repulsão de carga, transferência de carga, e outros termos que não são levados em conta nos dois primeiros termos. Para a μ -ésima molécula do solvente, tem-se o potencial na forma:

$$V_{el}(\mu, s) = \sum_{k=1}^K V_k^{Elec}(\mu, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{Pol}(\mu, s) + \sum_{m=1}^M V_m^{Rep}(\mu, s) \quad (2.24)$$

onde s representa as coordenadas eletrônicas. Os três termos no método EFP representam, respectivamente, (1) interações de Coulomb, obtidas por uma expansão utilizando a análise

multipolar distribuída (DMA), (2) polarização ou interação de indução representando polarizabilidades que são calculadas de forma auto-consistente e (3) repulsão de troca, transferência de carga e outras energias que não são levados em conta nos dois primeiros termos. Os dois primeiros termos na equação (2.24) são obtidos mediante cálculos QM de moléculas isoladas, enquanto o último é determinado por um procedimento de ajuste [28].

Para a molécula de água, na metodologia EFP1, a expansão da interação de Coulomb, primeiro termo na equação (2.24) é realizada através de momentos até octopolos. A expansão do número de pontos, índice K no somatório da equação (2.24), é igual a 5, onde cada centro nuclear e cada ponto médio de ligação, são escolhidos para ser um ponto da expansão como demonstrado na Figura 2.2.

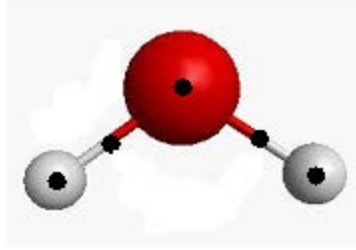


Figura 2.2: Representação dos pontos de expansão DMA (*Distributed Multipolar Analysis*), para a molécula de água EFP1.

Na presente implementação, a expansão de cada ponto K estendida até octopolos, pode ser obtida através de uma série de Taylor do potencial eletrostático, na forma de:

$$V_k^{Elec}(\mu, s) = \frac{q_k(\mu)q_s}{r_{sk}} - \sum_a^{x,y,z} \mu_a^k(\mu)F_a(r_{sk}) - \frac{1}{3} \sum_{a,b}^{x,y,z} \Theta_{ab}^k(\mu)F_{ab}(r_{sk}) - \frac{1}{15} \sum_{a,b,c}^{x,y,z} \Omega_{abc}^k(\mu)F_{abc}(r_{sk}) \quad (2.25)$$

onde q , μ , Θ e Ω representam a carga, dipolo, quadrupolo e octopolo, respectivamente, e F_a , F_{ab} e F_{abc} correspondem ao campo elétrico do soluto, gradiente do campo elétrico e a hessiana do campo elétrico do soluto. Desta forma interagem: a carga do fragmento com o

potencial elétrico da região *ab initio*, o dipolo do fragmento com o campo elétrico da região *ab initio*, o quadrupolo do fragmento com o gradiente do campo elétrico da região *ab initio*, e o octopolo do fragmento com a hessiana do campo elétrico da região *ab initio*.

A polarização ou interação de indução, segundo termo na equação (2.24), é tratada com o uso do modelo auto-consistente, empregando o modelo de tensores polarizabilidade de orbitais moleculares localizados (LMO – *Localized Molecular orbitais*). Para a molécula de água $L = 5$, tendo-se cinco LMOs na forma:

$$V_l^{Pol}(\mu) = - \sum_{a,b}^{x,y,z} F_a(r_l) \alpha_{ab}^l(\mu) \langle F_b(r_l) \rangle \quad (2.26)$$

onde F_b é o campo elétrico da região QM, e α_{ab}^l representa o componente do tensor polarizabilidade das moléculas do fragmento calculado no l -ésimo orbital molecular localizado. O último termo da equação (2.24) representa a repulsão de troca e transferência de carga, os quais não são contabilizados nas partes de Coulomb e de polarização. A interação entre as partes *ab initio* e os fragmentos é descrita no Hamiltoniano, pelo termo de um elétron, que assume a forma de uma função gaussiana:

$$V_m^{Rep}(\mu, s) = \sum_j^J \beta_{m,j}(\mu) e^{-\alpha_{m,j}(\mu) r_{m,s}^2} \quad (2.27)$$

onde m contém o número de espécies interagentes, α e β são parâmetros escolhidos. Os coeficientes e expoentes da funções gaussianas são obtidos mediante procedimento de ajuste [38]. Para as interações de repulsão de troca fragmento-fragmento usa-se apenas uma função exponencial ao invés de funções gaussianas. Assim, descreve-se a dependência angular da contribuição relacionada com a transferência de carga, expandindo-se a função, nos centros dos átomos e no centro de massa da molécula de fragmento.

Deste modo, a energia restante da parte *ab initio* de repulsão de troca da região QM é obtido na forma:

$$E_{restante} = E_{total} - E_{ele} - E_{pol} \quad (2.28)$$

ou seja, pela subtração das energias eletrostática e de polarização da energia total. Pela aproximação EFP, consegue-se, acompanhar e incluir o efeito do solvente nas estruturas e energias de espécies presentes no curso de coordenadas de reação, e tem sido aplicada com sucesso para estudos em solução.

2.5 – O Método de Solvente Contínuo

2.5.1 – Introdução

O crescente desenvolvimento computacional permitiu, nas últimas décadas, realizarem-se previsões teóricas em diversos campos da ciência. Este fato contribuiu para se colocar em prática muitas teorias que necessitavam deste aumento de performance e robustez no tratamento de dados em diversas linhas de pesquisa. Neste quadro encontra-se grande parte da química quântica moderna. Estes avanços permitiram o aumento da interação entre químicos teóricos e experimentais nas diversas áreas da química, como por exemplo, para o planejamento racional de fármacos. Tais fatores refletem-se na qualidade dos resultados calculados sobre propriedades moleculares (comparáveis à previsão química), corroborando resultados experimentais [39].

Este forte desenvolvimento sobre cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, por exemplo, permitiu a investigação de uma série de propriedades atômico moleculares de interesse, como: estrutura molecular, análise conformacional, espectroscopia eletrônica, etc., por tratamento teórico envolvendo cálculos de primeiros princípios [40]. Em paralelo a estes acontecimentos desenvolveu-se a modelagem computacional do fenômeno de solvatação ao investigar-se a influência do meio solvente sobre processos químicos. Em vias de fato, o interesse sobre o entendimento detalhado, necessário, por sistemas solvatados extrapola aplicações, que vão desde a química sintética a áreas de enorme importância, como a bioquímica e desenvolvimento de fármacos [40].

Neste cenário de crescentes possibilidades, para se tratar estes variados sistemas, surgiram diferentes tipos de metodologias para a modelagem do meio solvente. Podemos agrupar a maioria destes diferentes métodos, por exemplo, em: 1) métodos baseados na descrição contínua do solvente; 2) métodos baseados na descrição atomística do solvente, os modelos discretos; e 3) métodos que tratam o solvente de modo explícito, como o modelo

EFP, descrito na sessão 2.4 desta dissertação. Dentre estas abordagens têm se destacado em descrever o processo termodinâmico de solvatação os modelos contínuos como COSMO e PCM, pelos bons resultados apresentados e pela praticidade em serem usados, sendo atrativos computacionalmente. Uma revisão interessante sobre esta metodologia encontra-se no trabalho de Pliego [40], no qual se encontra uma descrição física e matemática de fácil compreensão do modelo.

A seguir expomos uma breve síntese das ideias centrais destes métodos contínuos utilizados nesta dissertação, principalmente, no capítulo 4 ao se descrever a termodinâmica de soltação de interações do complexo de rutênio(II) com cisteína (Cys), glutathiona (GSH) e guanina nos sítios de coordenação N3 e N7, respectivamente.

2.5.2 - Modelos Contínuos

Os trabalhos de Born [41], Kirkwood [42] e Onsager [43], são os precursores dos modelos contínuos nos quais o solvente é tratado como um material dielétrico, caracterizado por parâmetros macroscópicos, como a constante dielétrica do meio ϵ . Estes modelos baseiam-se na equação de Poisson, que faz relação entre a distribuição de cargas ρ , o potencial eletrostático ϕ e a constante dielétrica ϵ , na forma:

$$\nabla^2 \phi(r) = -\frac{4\pi\rho(r)}{\epsilon} \quad (2.29)$$

Onde nesses modelos, tem-se que o soluto (ou molécula de interesse) é imerso em uma cavidade ($X = 1$) circundada por um dielétrico de constante ϵ . Na figura 2.3 tem-se a representação de um dielétrico de cavidade esférica de raio a , na qual se encontra uma

molécula cuja distribuição de cargas é representada pelo momento de dipolo μ , que é polarizado pelo campo elétrico desse dipolo.

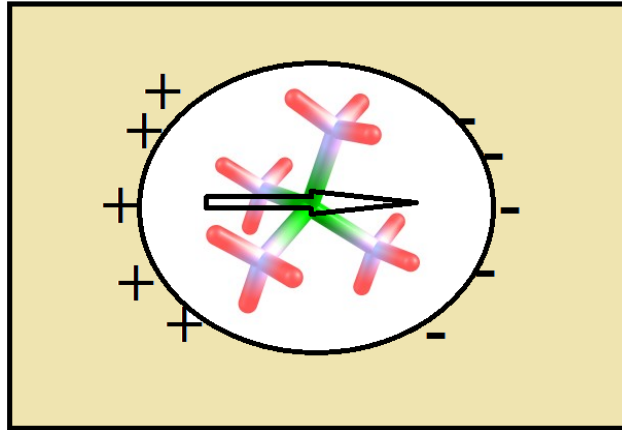


Figura 2.3: O dipolo da molécula polariza o dielétrico que, por sua vez, produz um campo de reação que atua de volta no soluto. Na figura tem-se: ao centro o soluto dentro de sua cavidade e ao entorno o contínuo dielétrico.

Um sistema dielétrico de cavidade esférica de raio a , no qual se encontra uma molécula cuja separação de cargas segue o momento de dipolo μ , é polarizado pelo campo elétrico desse dipolo conforme se mostra na figura 2.3. Como efeito resultante surge o campo de reação dado pela equação

$$R = \frac{2(\varepsilon - 1)}{2\varepsilon + 1} \frac{\mu}{a^3} \quad (2.30)$$

Considerando um sistema real, onde uma molécula do soluto está imersa em um solvente (água), temos: as moléculas de água movimentam-se ao entorno do soluto, interagindo por forças intermoleculares. Estas forças se manifestam de forma eletrostática (incluindo polarização), dispersão e repulsão de troca. Nestes modelos nos quais o solvente é tratado como um contínuo dielétrico, as forças eletrostáticas são descritas por este

contínuo. As demais interações o são descritas através de modelos empíricos ou o são por abordagens também aproximadas [44], não descritas aqui. Sendo que as forças eletrostáticas são, usualmente, mais relevante para se tratar e descrever o efeito do solvente [40].

O ponto interessante dos modelos contínuos tem relação com o tratamento estritamente quântico para a interação soluto-solvente sem aumentar o número de elétrons explícitos. Com isso, tem-se que o potencial de interação contém um termo adicional que depende do campo de reação. De forma que ao acrescentar este termo ao hamiltoniano e usando a aproximação de Hartree-Fock, tem-se:

$$\left\{ F_i - \left[\frac{2(\varepsilon - 1)}{2\varepsilon + 1} \right] \frac{1}{a^3} \langle \psi | \mu | \psi \rangle^2 \right\} \chi_i = e_i \chi_i \quad (2.31)$$

sendo XXX os orbitais moleculares. O termo adicional que aparece ao operador de Fock depende do momento de dipolo do soluto (e certamente de outros momentos), que por sua vez depende da função de onda total ψ do sistema. Desta maneira obtém-se um ciclo extra de autoconsistência referido como um Campo de Reação Autoconsistente (SCRF).

O modelo mais usado como método contínuo de solvente dentre os que utilizam este tipo de cavidade é o modelo contínuo polarizável (PCM), desenvolvido por Tomasi e colaboradores [45]. Neste utiliza-se raios de van der Waals acrescidos de aproximadamente 20% para se desenhar a cavidade. Por conseguinte, uma maneira alternativa recentemente foi desenvolvida ao considerar o efeito do meio, não mais como um dielétrico, mas como um condutor, de tal maneira que no equilíbrio, o potencial dentro do meio é nulo e cargas-imagem se concentram na superfície da cavidade. Este modelo é o COSMO (*Conductor-like Screening Model*) criado por Klamt e Schüürmann [46].

Na abordagem PCM, a cavidade molecular é descrita por esferas sobrepostas, sendo uma para cada átomo, cujo raio dependerá da natureza do átomo. Obtém-se o

potencial eletrostático gerado pelo dielétrico utilizando-se o método de cargas aparentes, sendo que a densidade eletrônica é determinada por cálculos de primeiros princípios *ab initio*, de tal maneira que a polarização do soluto é incluída. Temos então que a distribuição de cargas do soluto é contínua mostrando-se bem realista. Em associação a estes fatos tem-se ainda além da utilidade dos modelos contínuos, sua grande vantagem que é apresentar um baixo custo computacional.

2.6 – Referências Bibliográficas

- [1] Eisberg, R.; Resnick R., *“Física Quântica. Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas”*, Ed. Campus, **1979**, Brasil.
- [2] Levine, I. N., *“Quantum Chemistry”*, Prentice-Hall International, Inc., **1991**, USA.
- [3] Møller, C.; Plesset, M. S., *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618.
- [4] Goldard, W. A.; Dunning, T. H.; Hunt, W. J.; Hay J. P., *Acc. Chem. Res.*, **1973**, 6, 368.
- [5] Brobowicz, F. W.; Goddard III, W. A., *Methods of Electronic Structure Theory*, H.F. Schaefer III (editor), Plenum, **1977**, Vol. 4, p.79.
- [6] Shepard, R.. The Multiconfiguration Self-Consistent Field Method. *Advances in Chemical Physics; Ab Initio Methods In Quantum Chemistry – II*; Lawley, K.P.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, England, **1987**.
- [7] Szabo, A.; Ostlund, N.S., *Modern Quantum Chemistry: An Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Macmillan, New York, **1982**.
- [8] Siegbahn, P.E.M., *Lectures Notes in Quantum Chemistry I*, editor B. O. Roos, Springer-Verlag, Berlin, **1992**, p.255-294.
- [9] Jensen, F.; Wiley, J., [*Introduction to Computational Chemistry*](#), **1999**.
- [10] Shavitt, I., *Methods of Electronic Structure Theory*, editor H.F. Schaefer III, Plenum, New York, **1977**, p.189 .
- [11] Coster, F., *Nuclear Phys.*, **1958**, 7, 421.
- [12] Kümmel, H.; Lührmann, K.H.; Zabolitzki, J.G., *Phys.*, **1978**, 14, 35.
- [13] Cížec, J., *J.Chem. Phys.*, **1966**, 45, 4256; *Adv. Chem. Phys.*, **1969** 14, 35.
- [14] Ziegler, T. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 651.
- [15] Morgon, N. H.; Custodio, R. *Quím. Nova*, **1995**, 18, 44.
- [16] Kohn, W.; Becke, A.D.; Parr, R.G. *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 12974.
- [17] Chermette, H. *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 180, 699.
- [18] Duarte, H. A. *Quím. Nova*, **2001**, 24, 501.

- [19] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793.
- [20] Ziegler, T.; Autschbach, J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2695.
- [21] Kohn, W.; Sham, L.J. *Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.
- [22] Yoo, S.; Zahariev, F.; Sok, S.; Gordon, M. S., *The J. Chem. Phys.*, **2008**, 129, 144112.
- [23] Morgon, N. H.; Coutinho, K., *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Livraria da Física: São Paulo, **2007**.
- [24] Head-Gordon, M., *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 13213.
- [25] Vianna, J. D. M.; Fazzio, A.; Canuto, S., *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos – Simulação Computacional*, Livraria da Física, São Paulo, **2004**.
- [26] Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, B864.
- [27] Parr, R. G.; Yang, W., *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1989 ed.; Oxford University Press, New York, **1989**, Vol. 16.
- [28] Burke, K.; Werschnik, J.; Gross, E. K. U., *The J. Chem. Phys.*, **2005**, 123, 062206.
- [29] Gordon, M. S.; Zahariev, F.; Slipchenko, L. V.; Minezawa, N.; Defusco, A., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 2184.
- [30] Junior, A. S; Zalis, S., *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 258.
- [31] Aguilár, C. M.; Rocha, W. R.; Almeida, W. B. , *Aplicação de metodologias teóricas para o estudo do processo de solvatação e espectroscopia eletrônica de íons de metais de transição em solução*. **2008**. viii, 92 f.: Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química.
- [32] Runge, E.; Gross, E. K. U., *Phys. Rev. Lett.*, **1984**, 25, 12.
- [33] Casida, M. E., *Recent Advances in Density Functional Methods* (World Scientific, Singapore, **1995**); Casida, M. E., *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory, Theoretical and Computational Chemistry* (Elsevier, Amsterdam, **1996**).
- [34] Yoo, S.; Zahariev, F.; Sok, S.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **2008**, 129, 144112.
- [35] Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., *Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117.

- [36] Gordon, M. S., Freitag, M. A., Bandyopadhyay, P., Jensen, J. H., Kairys, J., Stevens, W. J., *J. Phys. Chem.*, **2001**, 2, 105.
- [37] Warshel, A., *J. Phys. Chem.*, **1979**, 83, 1640.
- [38] Adamovic, I.; Freitag, M. A.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 6725.
- [39] Morgon, N. H., *Quim. Nova*, **2001**, 24, 676.
- [40] Pliego Jr., J. R., *Quim. Nova*, **2006**, 29, 53.
- [41] Born, M., *Z. Phys.*, **1920**, 1, 45.
- [42] Kirkwood, J. G., *J. Chem. Phys.*, **1934**, 2, 351.
- [43] Onsager, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1486.
- [44] Pliego Jr., J. R., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, 16, 227.
- [45] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., *Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117.
- [46] Klamt, A.; Schüürmann, G., *J. Chem. Soc. Perkins Trans.*, **1993**, 2, 799.

Capítulo 3: Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga Metal-Ligante (MLCT) no Complexo de Rutênio $[Ru(NH_3)_5(\text{pirazina})]^{2+}$

3.1– Introdução

A química dos elementos metálicos, para uso medicinal, está vinculada historicamente a influência de algumas circunstâncias eventuais observadas, que levaram a descobertas ao acaso. No entanto, hoje em dia já é bem difundida a importância da estrutura e reatividade de complexos contendo metais, que não se encontram presentes nos sistemas biológicos, como, por exemplo, Pt, Au, Ru e Bi. Um desafio que está na fronteira do entendimento a nível molecular, está relacionado com a determinação do mecanismo de ação destas substâncias, uma vez que a droga administrada, eventualmente, pode vir a não ser a mesma espécie que interage no sítio biológico alvo. Este fato é bem característico de complexos metálicos, os quais são mais propensos a sofrerem reações de hidrólise, com consequente substituição de ligantes, em comparação a compostos orgânicos [1].

A busca por informações sobre os mecanismos de ação destes compostos e suas interações a nível molecular é hoje um campo de estudo para a química teórica, através de abordagens que podem vir a ajudar na interpretação de resultados experimentais e/ou orientarem o trabalho experimentalista para o planejamento racional de novos fármacos [2], por exemplo, avaliando-se a influência do meio solvente através de simulações computacionais.

Nesta perspectiva, compostos de coordenação contendo metais de transição são da maior relevância para a indústria farmacêutica e, em um sentido mais amplo, para a química fina, química verde, etc.. Surgindo como potenciais agentes antitumorais mais usados, os complexos destes metais, apresentam um espectro de propriedades terapêuticas

mais interessantes, como por exemplo, menor toxicidade [3]. A biodisponibilidade destas substâncias é o que determina seu impacto bioquímico. A química bioinorgânica busca o entendimento do caráter multidisciplinar destes sistemas complexos, para o desenvolvimento de novas drogas e ampliação do arsenal terapêutico. Promovida por se beneficiar de propriedades que são exclusivas pela presença de íons metálicos, tais como: suas características eletrônicas, seus múltiplos estados de oxidação e seus comportamentos frente a campos magnéticos em determinados casos [4].

A extensa química de coordenação do rutênio o potencializa para várias destas aplicações, tais como seu uso em dispositivos eletrônicos e fotossensores [5], atividade antitumoral, catálise homogênea, dentre outras. Uma característica muito importante destes compostos está relacionada a uma forte transição de carga metal-ligante (MLCT), que ocorre em complexos de rutênio com ligantes piridínicos e pirazínicos, na região do espectro visível. Estas transições são mais observadas quando se tem complexos de Rutênio com ligantes que possuem orbitais π^* de baixa energia, especialmente ligantes aromáticos. A transição ocorre em baixa energia e aparece no espectro visível se o íon metálico estiver em um estado de oxidação baixo, quando então os seus orbitais d estão relativamente próximos em energia dos orbitais vazios dos ligantes. O caráter TC é mais freqüentemente identificado (e diferenciado das transições $\pi^* \leftarrow \pi$ nos ligantes), observando-se o efeito de solvatocronismo [6], relacionado com a variação da freqüência de transição com a mudança na permissividade do solvente. O comportamento fotoquímico de vários complexos de rutênio tem sido estudado. Por exemplo, o efeito fosforescente encontrado no $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ onde ocorre o decaimento radiativo de um estado de multiplicidade diferente daquela do estado fundamental. É um processo proibido por spin e, conseqüentemente, é lento.

Apesar de ter alcançado relativo progresso na síntese e caracterização de complexos metálicos de Ru(II)/Ru(III) com atividade antitumoral e com propriedades fotofísicas importantes, o entendimento detalhado (fundamental) de várias questões como, por exemplo, o efeito dos ligantes em torno da esfera de coordenação do metal na indução

da atividade esperada, o efeito do meio solvente sobre a estabilidade, reatividade e propriedades espectroscópicas destes complexos, a interação com as biomoléculas alvo do organismo permanecem em aberto. Acreditamos que o estudo teórico destes processos possa fornecer valiosas contribuições.

Neste capítulo avaliamos o efeito do meio solvente sobre as transições eletrônicas de transferência de carga metal-ligante (MLCT), no complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{L}]^{2+}$ (L = pirazina, pyz), empregando-se as simulações: Monte Carlo/ Mecânica Quântica [7-8-9], no formalismo S-MC/MQ e Dinâmica Molecular Quântica, no formalismo QM/EFP/MD, sendo o solvente tratado pelo método de fragmento de potencial efetivo (EFP) [10], e cálculos adicionais foram realizados utilizando métodos contínuos de solvente COSMO e PCM.

3.2 - Detalhes Computacionais

A estrutura do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ Figura 3.1 (sessão 3.3) foi otimizada em fase gasosa empregando-se o funcional Becke-Perdew (BP) [11-12], bases Ahlrichs Def2-TZVP e auxiliares TZVP/J para a parte de Coulomb [13-14]. Efeitos escalares relativísticos, para o átomo de rutênio, foram tratados através da aproximação Zero Order Relativistic Approximation - ZORA [15-16] utilizando o programa ORCA [17]. Para avaliarmos as transições de transferência de carga Metal-Ligante (MLCT) sobre este complexo, primeiramente, foi feito um estudo sistemático com vários funcionais de troca correlação. Funcionais puros, híbridos, e meta-GGA [18], foram testados e os espectros eletrônicos UV/Vis, avaliados com a aproximação TD-DFT em fase gasosa. O efeito do meio solvente foi avaliado via estes funcionais testados utilizando o modelo contínuo de solvente COSMO [38]. Para avaliarmos o efeito do solvente definimos as configurações iniciais para a formação do cluster líquido (complexo + H_2O EFP), pelo formalismo sequencial (S-MC/MQ), usando a simulação clássica de Monte Carlo, como rotina computacional implementada no programa DICE [19]. O sistema formado para o complexo de rutênio foi estudado em

solução via simulação clássica utilizando o *ensemble* isotérmico-isovolumétrico (*NVT*) em $T = 298\text{K}$. Na descrição do sistema em fase líquida empregamos o potencial intermolecular $U(r_{ij})$ de Lennard-Jones (LJ) com o potencial de Coulomb:

$$U(r_{ij}) = 4 \sum_i \sum_j \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1)$$

onde para cada átomo i tem-se que ε_i e σ_i são os parâmetros de LJ e q_i é a carga do sítio i e as regras de combinação $\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_i \varepsilon_j)^{1/2}$ e $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)$, são empregados. Os conjuntos de parâmetros intermoleculares usados na simulação estão relacionados na Tabela 3.1. Os parâmetros para o íon Ru^{2+} [20] são obtidos pelo procedimento de modificação do potencial de Lennard-Jones 6-12 usado para o campo de força UFF [21]. As moléculas de água foram descritas por parâmetros intermoleculares TIP3P [22] com dados estruturais EFP (Fragment Effective Potential) [10].

Tabela 3.1: Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação clássica de Monte Carlo (q_i em unidade de carga elementar, ε_i em kcal.mol⁻¹ e σ_i em Å).

Espécies	Átomos	q_i	ε_i	σ_i
H ₂ O ^a	O	-0,820	0,155	3,165
	H	0,410	0,000	0,000
[Ru(NH ₃) ₅ L] ²⁺ ^b	Ru	0,84605	0,056	2,639733
	N	-0,658	0,210	3,360
	H	0,28505	0,000	0,000
	C	0,086	0,105	3,851

^a Potencial intermolecular TIP3P [22]. ^b Parâmetros OPLS [23] usados para os átomos de N, H e C, com as cargas calculadas usando o procedimento CHPLPG [24] no nível de teoria B3LYP/LANL2DZ. Parâmetros para o rutênio foram obtidos da ref.[20]. L = Pirazina (pyz).

Analisando a função de distribuição radial entre o átomo de rutênio e o átomo de oxigênio da água, Figura 3.2, evidencia-se a formação de uma nítida primeira camada de solvatação entre, aproximadamente, 4 e 6 Å ao entorno do complexo de rutênio. Entre 6 e 9 Å uma segunda camada de solvatação, e a distâncias superiores a 9 Å o líquido perde sua estruturação. O primeiro pico com máximo a 4.9 Å define a primeira camada de solvatação com 20 moléculas de água. Pela inexistência de máximos definidos para uma segunda camada de hidratação subdividimos a região com distâncias entre 6 Å e 9 Å obtendo-se clusters com 42 e 115 moléculas de água solvatando o complexo de rutênio. Definimos, também, uma camada final de hidratação perfazendo configurações solvatadas por 200 moléculas de água, sendo em todos os casos, tratadas pelo formalismo EFP. Obtendo-se o número de moléculas de água para ser incluído nos clusters para os cálculos QM/EFP. Posteriormente, o espectro de absorção do composto foi obtido, dentro do formalismo QM/EFP, utilizando a abordagem TDDFT [25], usando o funcional de troca correlação TPSSh [18] para o soluto na parte QM e incluiu-se o efeito do solvente explicitamente pelas

moléculas de água nos cálculos pelo método EFP. Realizamos uma análise da decomposição da energia de interação QM/EFP, em termos de componentes fisicamente significativas, utilizando o procedimento proposto por Gordon e colaboradores, para a função de onda do estado fundamental do sistema [26].

Para estudar propriedades termodinâmicas, estruturais, espectroscópicas, etc., do nosso sistema líquido, complexo de rutênio e H₂O EFP, com um maior tratamento estatístico, em relação ao número de configurações, realizamos numa segunda parte deste trabalho uma Dinâmica Molecular Quântica [27]. Dentro do formalismo QM/EFP/MD a dinâmica molecular foi empregada, para o estudo das dependências temporais de propriedades a nível molecular, envolvendo um cluster contendo o complexo de rutênio e 115 moléculas de água (tratadas como fragmentos EFP). Para esta parte tomamos uma configuração intermediária, dentre as geradas para este cluster, advinda da simulação clássica de MC. Utilizou-se para a DM o funcional B3LYP [11, 28] com: um tempo total de simulação de 10 ps, 10.000 passos de integração para as equações de movimento utilizando o algoritmo de Verlet [29], *ensemble* microcanônico NVT a 300K, caixa cúbica de 100 Angstroms de lado e raio de corte de 8 Angstrom. As configurações foram salvas a cada 10 fs e a cada 20 fs as configurações foram selecionadas, de onde obtivemos 500 configurações, para os cálculos dos espectros eletrônicos, via o formalismo TDDFT, utilizando o funcional TPSSh. Terminados os cálculos usando o formalismo EFP averiguamos a influência do meio solvente sobre as transições MLCT via PCM [46]. Os referidos cálculos de espectros eletrônicos UV/Vis e DM foram realizados utilizando o programa GAMESS US [44].

3.3 – Aspectos Estruturais do Complexo

Dentro do formalismo da *aproximação de Born-Oppenheimer* [30], ao resolver a equação de Schrödinger eletrônica para as diferentes configurações nucleares obteve-se a estrutura otimizada em fase gás no nível de teoria DFT/BP/Def2-TZVP. Este funcional foi utilizado por descrever valores de parâmetros geométricos com significativo acordo aos valores experimentais determinados por difração de raio-x [31]. A estrutura otimizada teve suas coordenadas xyz utilizadas nos cálculos de simulação clássica pelo Método de Monte Carlo, de espectros eletrônicos referentes aos cálculos TDDFT das configurações obtidas da simulação MC e como configuração inicial para a geometria do complexo solvatado por fragmentos de H₂O EFP na simulação DM. Apresentamos na Figura 3.1 a estrutura otimizada do complexo de rutênio em fase gás e na Tabela 3.2 os dados coletados referentes a este procedimento de otimização e das médias dos valores estruturais relacionados a simulação por DM na presença de 115 moléculas do solvente H₂O EFP.

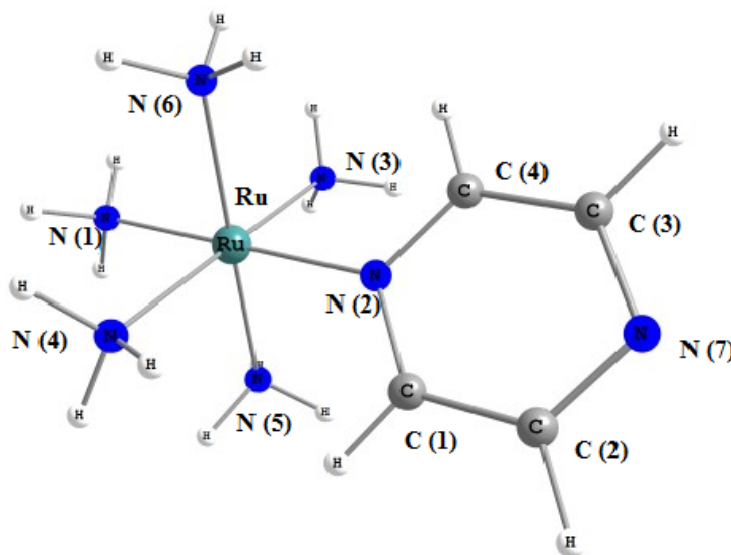


Figura 3.1: Estrutura geométrica otimizada para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ em fase gasosa no nível de cálculo DFT/BP/Def2-TZVP.

Os seis átomos de nitrogênio na primeira esfera de coordenação do íon metálico de Ru^{2+} apresentam uma organização pseudo-octaédrica, conforme análise da Figura 3.1, dados organizados na Tabela 3.2 e valores experimentais [31]. Pode-se atribuir ao complexo uma simetria aproximada do grupo pontual C_{2v} (simetria local), quando negligência-se a presença dos átomos de hidrogênio dos ligantes amino [32]. Através da análise dos dados fornecidos pela otimização em fase gás e da simulação MD, na presença do solvente, podemos observar que o complexo apresenta uma geometria não regular (diferentes comprimentos de ligação ao entorno do metal), portanto, distorcida. A ligação Ru-pyz é a mais curta dentre as ligações que compõem a primeira esfera de coordenação ao centro metálico o que corrobora os valores experimentais, tanto pelo valor da otimização quanto pelo valor médio fornecido pela simulação MD. Sendo que em complexos correlatos do tipo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{L}]^{2+}$ a distância de ligação ao sítio L de coordenação apresenta uma tendência em assumir menores comprimentos de ligação em comparação aos outros ligantes equatoriais e axiais ao centro de coordenação do rutênio [33]. Uma constatação interessante relaciona-se ao ângulo formado por N(2)-Ru-N(1) (ver Figura 3.1 e Tabela 3.2), que durante o tempo de simulação apresenta uma tendência em descrever uma inclinação, da ligação do átomo de rutênio ao anel de pirazina, em contraste com o valor experimental. A maioria das diferenças entre a estrutura oriunda dos dados cristalográficos e as estruturas simuladas estão dentro dos desvios dos comprimentos de ligação e ângulos no cristal [33]. Pela mesma análise observa-se que a ligação Ru- N_{trans} ao anel de pirazina apresenta a maior distância de ligação, em relação aos demais ligantes que integram a coordenação ao átomo de rutênio. Ressalta-se que 500 configurações foram escritas e salvas durante o tempo de dinâmica de 10 ps, sendo que 35 tipos diferentes de informações entre comprimentos de ligação e ângulos foram visitados dando um total de 17.500 dados estruturais, e sobre a soma de cada valor de comprimento de ligação e ângulos relativos ao complexo, foram tomadas as médias dos valores da Dinâmica Molecular apresentados na Tabela 3.2. Em geral, a estrutura obtida em fase gasosa, para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$, representa uma média

dos valores obtidos em solução, via simulação por dinâmica molecular quântica. Em virtude disso, ao realizarmos os cálculos de espectros eletrônicos UV/Vis, constatamos que quando a estrutura em fase gás, se equivale a média dos valores em solução, descreve-se bem o efeito do meio solvente via modelo contínuo PCM, como será mostrado nas sessões seguintes.

Tabela 3.2: Valores dos parâmetros estruturais do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ apresentados pela otimização (ver Figura 3.1), Dinâmica Molecular e experimentais obtidos por difração de raio-x.

Distâncias de Ligação Å												
	Ru-N(1)	Ru-N(2)	Ru-N(3)	Ru-N(4)	Ru-N(5)	Ru-N(6)	N(2)-C(1)	C(1)-C(2)	C(2)-N(7)	N(7)-C(3)	C(3)-C(4)	C(4)-N(2)
Fase Gasosa	2,189	2,039	2,150	2,148	2,147	2,151	1,366	1,394	1,340	1,339	1,394	1,366
Dinâmica Molecular	2,173±0,039	2,012±0,042	2,151±0,044	2,156±0,042	2,158±0,046	2,158±0,041	1,36±0,02	1,38±0,02	1,34±0,02	1,34±0,02	1,38±0,02	1,36±0,02
Experimental *	2,166 (7)	2,006 (6)	2,149 (7)	2,165 (6)	2,145 (6)	2,151 (6)	1,38 (1)	1,37 (1)	1,38 (1)	1,34 (1)	1,38 (1)	1,36 (1)
Ângulos /Graus												
	N(2)-Ru-N(5)	N(2)-Ru-N(6)	N(2)-Ru-N(1)	N(2)-Ru-N(3)	N(2)-Ru-N(4)	N(5)-Ru-N(6)	N(5)-Ru-N(1)	N(5)-Ru-N(3)	N(5)-Ru-N(4)	N(6)-Ru-N(1)	N(6)-Ru-N(3)	N(6)-Ru-N(4)
Fase Gasosa	89,7	89,6	179,8	89,7	89,6	179,3	90,1	89,0	91,0	90,6	91,0	89,0
Dinâmica Molecular	90,2±2,9	92,4±3,4	174,9±2,5	90,6±2,9	92,5±3,0	173,6±2,9	88,0±3,3	89,8±3,7	90,2±3,9	88,6±3,6	89,5±3,3	89,6±3,2
Experimental *	91,7 (4)	91,2 (4)	179,0 (5)	91,9 (3)	90,7 (2)	177,1 (3)	89,2 (4)	89,6 (4)	90,4 (4)	88,0 (4)	90,5 (4)	89,4 (4)
Ângulos /Graus												
	N(3)-Ru-N(1)	N(1)-Ru-N(4)	N(3)-Ru-N(4)	C(1)-N(2)-C(4)	C(2)-N(7)-C(3)	N(2)-C(1)-C(2)	C(1)-C(2)-N(7)	C(4)-C(3)-N(7)	N(2)-C(4)-C(3)	Ru-N(2)-C(1)	Ru-N(2)-C(4)	
Fase Gasosa	90,2	90,5	179,3	114,4	115,5	122,1	122,9	122,9	122,1	122,8	122,8	
Dinâmica Molecular	89,1±3,2	87,2±3,4	173,9±2,7	114,4±1,9	114,6±1,9	121,6±2,0	122,8±2,1	122,6±2,0	121,7±2,1	122,1±2,9	122,4±3,0	
Experimental *	88,6 (3)	88,7 (3)	177,3 (3)	114,1 (7)	115,6 (8)	123,0 (9)	121,7 (9)	122,8 (9)	122,8 (9)	123,5 (6)	122,4 (6)	

*Retirado da ref. [31].

3.4 – Aspectos da Solvatação do Complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$

Com o intuito de investigar o efeito do solvente no espectro eletrônico UV/Vis do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ estudamos nesta parte do trabalho a sua solvatação. Geramos algumas configurações mais estáveis do solvente, através do Método de Monte Carlo implementado no programa DICE [19]. A simulação foi feita no *ensemble* NVT, o sistema constituído de uma molécula do complexo e 999 moléculas de H_2O a temperatura e pressão padrão. No estágio de termalização utilizou-se 60.000 passos de MC e para a obtenção das médias no equilíbrio 100.000 passos de MC foram empregados. Após a simulação, o número de moléculas de água e configurações a serem utilizadas, foram obtidas através da análise da $g(r)$ e o intervalo de correlação. Definindo-se camadas de solvatação ao entorno do complexo, e dentro do formalismo S-MC/MQ, analisamos o espectro eletrônico pelas configurações geradas, para o sistema líquido soluto-solvente, obtidas da simulação clássica de MC. Para esta etapa tomamos as coordenadas da estrutura otimizada em fase gás com o funcional BP, e através dos parâmetros listados na Tabela 3.1 realizamos a simulação clássica de MC.

Considerando-se os aspectos relacionados à obtenção de configurações energeticamente descorrelacionadas, pelo processo estatístico Markoviano [34], usamos um intervalo de correlação de 400 passos de MC, sobre o qual foram geradas 125 configurações pela simulação, obtendo-se, assim, a construção da estrutura do sistema solvatado. Através da função de distribuição radial (RDF) de pares $g(r)$, entre o centro de massa do soluto e as moléculas do solvente, e da integração da área sob esta curva, definimos o número de moléculas de água que formariam as camadas de solvatação pela análise da Figura 3.2.

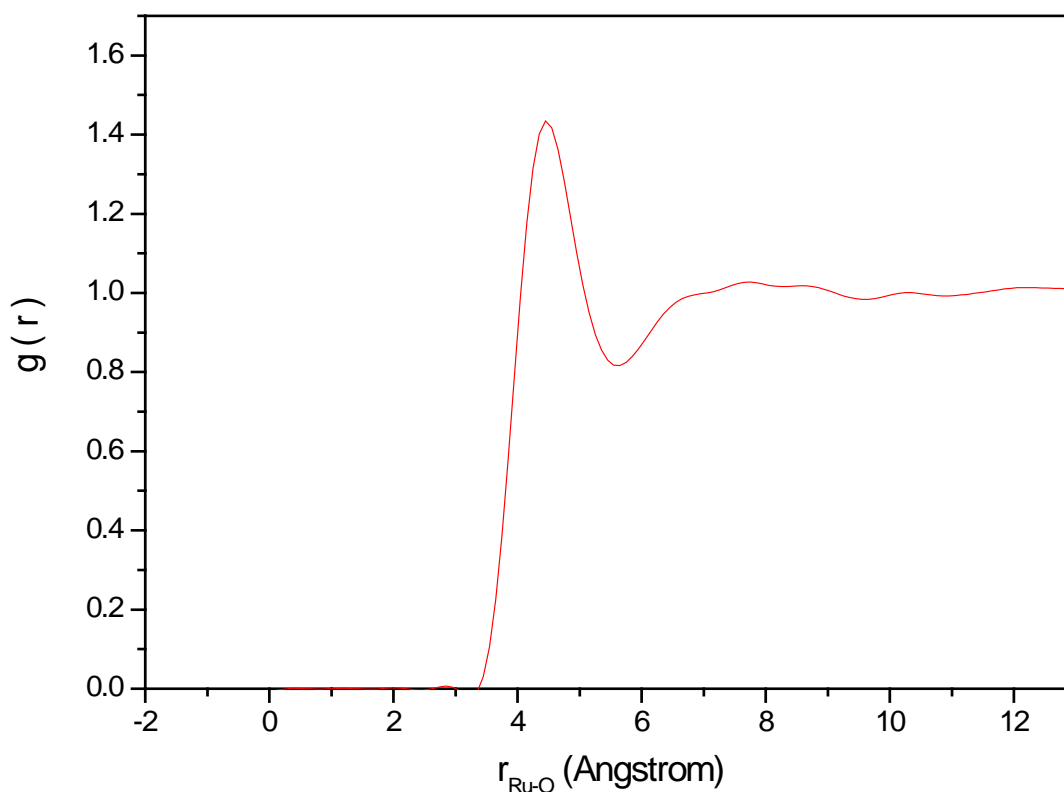


Figura 3.2: Função de distribuição radial do rutênio com átomos de oxigênio das moléculas de água para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$.

A função de distribuição radial evidencia a formação de uma nítida primeira camada de solvatação entre, aproximadamente, 4 e 6 Å ao entorno do complexo de rutênio. Entre 6 e 9 Å uma segunda camada de solvatação, e a distâncias superiores a 9 Å o líquido perde sua estruturação. Seguindo-se critérios de condições de contorno, para as configurações acessíveis, considerando-se o intervalo de correlação, gerou-se a sequência Markoviana de configurações descorrelacionadas com os números de moléculas de água escritas, formando as camadas de solvatação estudadas pelo programa ORDER. O primeiro pico com máximo a 4.9 Å define a primeira camada de solvatação com 20 moléculas de água. Nesta primeira esfera de solvatação analisamos o efeito das moléculas de água que realizam ligações de hidrogênio. Consideramos critérios para a formação de ligações de

hidrogênio com distância entre o próton-doador (D) para o próton-aceitador (A) de $R_{D-A} \leq 3.2$ Å, ângulo $\Theta_{A-HD} \leq 30^\circ$ e de energia de ligação ≥ 0.0 kcal.mol⁻¹ [35-36]. Entre todas as configurações visitadas pela simulação clássica, computamos 618 ligações de hidrogênio, com uma média de 6,5 ligações de hidrogênio por cada configuração. Pela inexistência de máximos definidos para uma segunda camada de hidratação subdividimos a região com distâncias entre 6 Å e 9 Å obtendo-se clusters com 42 e 115 moléculas de água solvatando o complexo de rutênio. definimos, também, uma camada final de hidratação perfazendo configurações solvatadas por 200 moléculas de água, sendo em todos os casos, tratadas pelo formalismo EFP. Terminada a busca pelas configurações descorrelacionadas para nosso sistema de interesse iniciamos o estudo espectroscópico UV/Vis, conforme apresentado nas discussões seguintes, pelo formalismo TDDFT. Uma ilustração dos clusters estudados mostrando as moléculas de água solvatando o complexo encontra-se na Figura 3.4 relacionada ao sistema formado pelo complexo de rutênio e 42 fragmentos de água EFP.

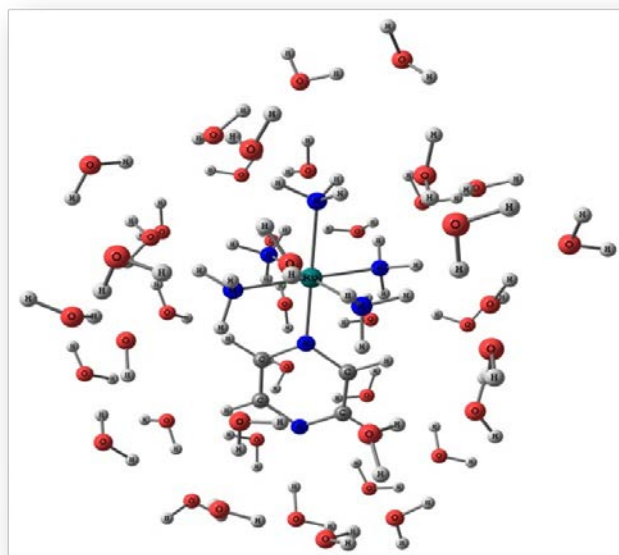


Figura 3.3: Representação da estrutura do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ otimizada DFT solvatado por 42 moléculas de água.

3.5 – Espectro Eletrônico em Fase Gás do Complexo

$[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$

Uma propriedade intrínseca de complexos de rutênio com ligantes nitrogenados está relacionada com uma forte transição de transferência de carga metal-ligante (MLCT), envolvendo orbitais d do metal e orbital π^* do ligante. Estas transições são mais observadas quando se tem complexos de rutênio com ligantes que possuem orbitais π^* de baixa energia, especialmente ligantes aromáticos, sendo mais frequentemente identificadas observando-se o efeito de solvato-cromismo [36]. Neste trabalho tem-se interesse, particularmente, por estas transições em virtude de localizarem-se na região espectral do visível e exibirem alta intensidade. Apresentamos na Tabela 3.3 o comportamento da banda de transição MLCT para o complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ (na ausência de solvente), em relação aos funcionais de troca correlação testados e os dados experimentais.

Tabela 3.3: Resultados TDDFT para a transição MLCT do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ em fase gás.

Espectro TDDFT para o Complexo de Ru(II)		
Funcional	$\lambda_{\text{máx.}}$ (nm)	fosc. (u.a)
B3LYP	330.2	0.23688
	[376.2]	[0.30278]
PBE0	320.6	0.22683
	[370.4]	[0.32145]
TPSSh	359.3	0.181559
	[370.5]	[0.36244]
B2PLYP	381.1	0.13804
	[468.4]	[0.12639]
Experimental*	470	—

*Retirado de ref. [37]. Valores entre colchetes referentes a testes utilizando o modelo de solvente COSMO [38].

Ford e colaboradores conduzindo estudos experimentais do espectro eletrônico UV/Vis relataram uma intensa banda de absorção de transferência de carga metal-ligante (MLCT), com amplitude máxima em 470 nm, relacionada ao complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ [37]. Segundo este trabalho esta banda apresenta múltiplos componentes, por exemplo, polarização z, transição entre orbitais ligantes do metal e antiligantes do ligante, verticais do tipo $\pi^* \leftarrow t_{2g}$. Os espectros eletrônicos apresentados na Tabela 3.3 foram calculados, utilizando-se a estrutura otimizada DFT/BP, pela aproximação TDDFT como nível de teoria e empregando-se 10 estados excitados como espaço ativo, uma vez que testes com 20 não demonstraram mudanças significativas no espectro. Pela análise da Tabela 3.3 observamos que os funcionais testados descrevem o espectro eletrônico em fase gás com uma flutuação entre os valores calculados. Ao incluirmos o efeito solvente pelo método COSMO verifica-se uma tendência para um valor superestimado pelo funcional B2PLYP em relação aos outros utilizados. Isto pode decorrer do fato deste utilizar entre seus termos energia MP2. Desta forma, apesar do bom resultado este funcional não foi utilizado, sendo que também ele demanda um maior custo computacional, outra restrição para com o tempo de resposta que estávamos precisando. São os funcionais B3LYP, PBE0 e mais recentemente o funcional TPSSh, os modelos para descrever o termo de troca e correlação, mais usados por nosso grupo de pesquisa, devido aos bons resultados apresentados em trabalhos anteriores [39-40-41]. Pelo melhor resultado encontrado em fase gasosa, escolhemos o funcional meta-GGA TPSSh, para seguir com os estudos TDDFT ao incluirmos o modelo de solvente pelo método EFP. O funcional B3LYP foi utilizado na parte de dinâmica molecular quântica uma vez que, no momento em que estávamos realizando o trabalho, este era o funcional implementado para processos deste tipo de dinâmica no programa GAMESS US.

3.6 – Espectro Eletrônico em Fase Condensada do Complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$

Numa tentativa inicial de estudarmos os efeitos do meio solvente no espectro eletrônico do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ utilizamos configurações obtidas de uma simulação clássica de MC. Pela metodologia descrita na sessão 3.4, configurações formando clusters soluto-solvente com estruturas de solvatação constituídas por camadas de hidratação de diferentes tamanhos foram obtidas. Este clusters foram utilizados nos cálculos adicionais dos deslocamentos provocados pelo meio solvente nas energias de excitação MLCT (efeito solvatocrômico). Cinco clusters rutênio-água diferentes foram considerados como mostrado na Tabela 3.4, e para cada cluster inicialmente 125 configurações foram utilizadas para os cálculos TDDFT/EFP. Os orbitais envolvidos na transição MLCT do complexo são mostrados na Figura 3.4 e as energias de excitação computados ao nível de teoria TPSSh/EFP, bem como os espectros obtidos são apresentados na Tabela 3.4, para os diferentes tamanhos de sistemas estudados.

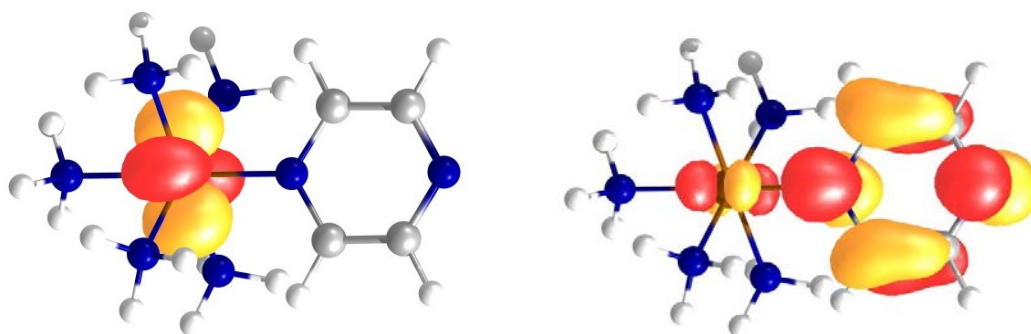


Figura 3.4: Representação dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO através de superfícies limites para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ no nível de cálculo DFT/TPSSh/EFP.

Ao realizarmos os referidos cálculos TDDFT observamos que para todos os cinco sistemas estudados algumas configurações obtidas não tiveram seus cálculos de espectro terminados com êxito. Verificamos que nos inputs destas configurações de alguma forma algumas moléculas de água tiveram suas coordenadas xyz duplicadas. Com isto ao rodar os cálculos o programa encontrava este erro na parte final e parava de rodar (o cálculo “caía”). Assim, encontramos o problema de não podermos tratar todos os clusters dentro do mesmo domínio estatístico de 125 configurações. Diante deste fato realizamos, numa segunda parte deste trabalho, uma Dinâmica Molecular Quântica [27], dentro do formalismo QM/EFP/MD pela escolha de uma configuração inicial dentre as apresentadas pelo complexo de rutênio solvatado por 115 moléculas de água EFP, conforme mostrado nas sessões seguintes. Contudo, ainda assim, torna-se relevante a discussão dos resultados encontrados obtidos dentro do formalismo S-MC/MQ pela análise da Tabela 3.4.

Tabela 3.4: Efeito do solvente no espectro de $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ para a banda de transição eletrônica MLCT obtidos pelas configurações oriundas da simulação MC.

	Ligações de Hidrogênio	1ª Camada de Solvatação	2ª Camada de Solvatação	3ª Camada de Solvatação	4ª Camada de Solvatação
Moléculas de Água	6,5	20	42	115	200
ΔE (solv. - gás)/eV	0,24	-0,27	-0,31	-0,39	-0,42
ΔE (solv. - exp.)/eV	0,57	0,55	0,50	0,43	0,39
Energia Média/eV	$3,21 \pm 0,05$	$3,19 \pm 0,07$	$3,14 \pm 0,06$	$3,07 \pm 0,04$	$3,03 \pm 0,03$
λ Médio/nm	387 ± 6	390 ± 8	395 ± 7	405 ± 5	410 ± 4

As transições encontradas e mostradas na Tabela 3.4 foram descritas pelo uso do funcional de troca e correlação TPSSh mediante estudo prévio em espectros em fase gás (vide sessão 3.5). A energia de excitação para a transição MLCT calculada em fase gasosa apresenta o valor de 3,45 eV (360 nm), que é subestimado em comparação com o valor experimental de 2,64 eV (470 nm) [37] . O termo ΔE na Tabela 3.4 refere-se a diferença de

energias de interação entre o sistema em fase líquida e gasosa, e a diferença de energias de interação entre os valores calculados e os dados experimentais, respectivamente. Pela análise da tabela verifica-se que a princípio temos pela diferença de energia entre o sistema condensado e a fase gasosa um deslocamento para o azul. À medida que, aumenta-se o número de moléculas de água observa-se o efeito de deslocamento solvatocrômico para o vermelho. Com isto, constata-se, a necessidade da inclusão do meio solvente em estudos de espectros eletrônicos, pois a investigação somente em fase gasosa pode indicar interpretações erradas. Observa-se, também, que com o aumento do número de moléculas de água nas camadas de solvatação, ocorre um deslocamento da banda de transição MLCT no sentido do valor experimental (maior comprimento de onda, menor energia). Entretanto, pela análise dos resultados observamos que os incrementos passam a ser menores para os efeitos de solvatação de longo alcance. Através da observação dos resultados mostrados na Tabela 3.4, constata-se a não necessidade de inclusão de um número significativo de moléculas de água, para já descrevermos o efeito provocado pelo meio solvente. Destacamos, por exemplo, o efeito provocado no deslocamento da banda espectral pela influência das moléculas de água que participam de ligações de hidrogênio. É importante notar que estas interações intermoleculares presentes contribuem em grande parte para o deslocamento solvatocrômico (aproximadamente 27 nm do valor em fase gás). Tal efeito é provocado por um número muito pequeno de moléculas de água e, em sentido não semelhante, a inclusão de moléculas de água adicionais (até 200 moléculas de água), não é suficiente para descrever o valor experimental. Fato que nossa melhor estimativa da energia de excitação da banda de transição MLCT ainda é de em torno de 60 nm em desacordo com o valor experimental [37]. Este resultado sugere que alguns outros efeitos dinâmicos podem desempenhar um papel importante neste processo de solvatação. Tais efeitos dinâmicos são apresentados a partir da sessão 3.8 da presente dissertação.

3.7 – Decomposição da Energia de Interação QM/EFP do Complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$

Como procedimento alternativo, além de tratar o solvente explicitamente e descrever interações soluto-solvente como ligações de hidrogênio, analisamos nossos clusters de estudo decompondo a energia de interação DFT/EFP. Realizamos uma análise da decomposição da energia total de interação, sobre cada configuração solvatada, em termos de componentes fisicamente significativas como electrostáticos, polarização, dispersão, etc., utilizando o procedimento proposto por Gordon e colaboradores, para a função de onda do estado fundamental do sistema [26]. A Tabela 3.5 mostra a decomposição da energia de interação DFT/EFP .

Tabela 3.5: Decomposição da energia de interação QM/EFP do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ para a função de onda do estado fundamental dos cinco clusters soluto-água EFP (em kcal/mol).

Energia (kcal/mol)	Lig. Hidrogênio	1ª Camada	2ª Camada	3ª Camada	4ª Camada
Electrostática	-94,84 [-14,59]	-144,75 [-7,24]	-180,14 [-4,29]	-233,97 [-2,03]	-258,95 [-1,29]
Indução do Solute	-183,81 [-28,28]	-292,96 [-14,65]	-231,87 [-5,52]	-187,37 [-1,63]	-155,98 [-0,78]
Indução do Fragmento	-9,80 [-1,51]	-19,93 [-1,00]	-53,48 [-1,27]	-174,78 [-1,52]	-332,70 [-1,66]
Fragmento-Fragmento					
Elet. + Remanescentes	1,15 [0,18]	-29,17 [-1,46]	-154,94 [-3,69]	-674,38 [-5,86]	-1355,32 [-6,78]
Interação Total	-241,11	-431,75	-567,44	-1219,49	-2051,86

Valores entre colchetes relacionados a contribuição média por molécula de água, de cada cluster soluto-água, com respectivamente, 6,5, 20, 42, 115 e 200 moléculas de água, das que fazem ligações de hidrogênio a 4ª Camada de solvatação.

Podemos, assim, capturar e analisar os efeitos do solvente nos estados eletrônicos pelo método TDDFT. Por esta metodologia observamos na parte MM do sistema, efeitos

físicos, como o de polarização e indução, os quais podem mudar e influenciar intensamente as transições eletrônicas por transferência de carga [43]. Como pode ser visto, da análise da Tabela 3.5, para um dado cluster os termos electrostáticos e de indução são os principais componentes para a interação soluto – solvente. Observa-se que com o aumento do cluster, estes termos aumentam em magnitude, aumentando em aditividade ao fato de mais moléculas de água serem inseridas nas camadas de solvatação. O termo electrostático assume valores de energia cada vez menores ao tomar-se camadas de solvatação externas maiores. O mesmo efeito é observado para o termo de indução do fragmento. No entanto, observamos que o efeito sobre o termo de indução do soluto, já energeticamente negativo com a presença das moléculas de água que realizam ligações de hidrogênio, torna-se mais favorável (valor de energia mais baixo, maior estabilidade), com a inserção da primeira camada de hidratação, para posteriormente decrescer por efeitos de longo alcance nas demais camadas de solvatação estudadas.

Nossos resultados demonstram a eficácia do método EFP, para a inclusão de efeitos do solvente de modo explícito, e a possibilidade de computarmos a contribuição de cada termo energético com a equipartição da energia DFT/EFP. Trata-se de uma abordagem alternativa para prever e interpretar propriedades eletrônicas intensificadas por efeitos do solvente. O método permite a inclusão de polarizabilidade auto-consistente ao conferir ao solvente resposta a mudanças da densidade de elétrons do soluto no estado excitado, aqui não calculado, e para o estado fundamental de energia [26].

3.8 – Dinâmica Molecular Quântica QM/EFP/MD do Complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$

Para obtermos a amostragem das configurações descorrelacionadas utilizadas em nosso estudo empregamos, na parte inicial deste trabalho, a simulação clássica de Monte Carlo (MC). Conforme já discutido na sessão 3.6 não obtivemos êxito nas configurações visitadas ao longo da simulação para nossos clusters de estudo. Realizamos como parte seguinte, uma dinâmica molecular quântica, pelo formalismo QM/EFP/MD utilizando o programa GAMESS-US [44], já utilizado na obtenção dos espectros eletrônicos da configuração da simulação MC. Tal artifício foi empregado para obtermos uma amostragem maior de configurações para os cálculos das médias realizados sobre os resultados dos espectros obtidos via TDDFT e levarmos em conta fatores dinâmicos. Escolhemos para o estudo da dinâmica uma configuração inicial, de forma aleatória, entre as obtidas para o complexo de rutênio, solvatado por 115 moléculas de água, tratadas como solvente EFP. A escolha deste sistema de esfera de hidratação do complexo seguiu os seguintes princípios: se observarmos na Tabela 3.4 o valor do comprimento de onda médio (λ médio) obtido dos cálculos TDDFT forneceram o resultado de 404.67 ± 4.89 nm para a banda de transferência de carga MLCT. Para obtermos um deslocamento de pouco mais de 5 nm, na banda de transição, necessitaríamos quase que dobrar o número de moléculas de água a serem incluídas por configuração (200 moléculas de água). Isto provocaria um aumento do custo computacional, uma vez que, as simulações clássicas de MC são mais rápidas que as simulações por DM quânticas. Pelo custo de diminuirmos o deslocamento no espectro eletrônico obtido, em torno de 10 nm, poderíamos ter escolhido o sistema solvatado, por exemplo, por 42 moléculas de água, o que eventualmente diminuiria o tempo de realização da dinâmica, possivelmente, quase pela metade. No entanto, em simulação computacional,

temos sempre que observar o propósito de trabalharmos com o maior sistema de interesse procurando o menor custo e tempo de resposta computacional.

Previamente já foram apresentados e discutidos na sessão 3.3 e na Tabela 3.2 aspectos relacionados à estrutura do complexo de rutênio na presença do meio solvente pela simulação MD. Os resultados apresentados indicam pela análise das informações que a estrutura otimizada em fase gás persiste, com seus comprimentos e ângulos de ligação, de forma praticamente inalterada, em solução, dentro do tempo da simulação por MD. Isto demonstra uma estabilidade estrutural geral do complexo, em meio solvente, mantendo e reproduzindo as informações cristalográficas [31].

Obtemos, após o término da simulação MD de 10 ps, o total de uma amostragem de 500 configurações visitadas salvas em intervalos de 10 fs da dinâmica. A variação da banda de transição MLCT, ao longo da simulação, caracterizado em termos do comprimento de onda (λ em nm) dos espectros eletrônicos de cada configuração calculados via TDDFT, são apresentados na Figura 3.5, onde empregamos o funcional de troca e correlação TPSSh. Esta propriedade mostrada, em dependência com o tempo de simulação, evidencia a relação das transições de transferência de carga MLCT acessíveis em fase condensada, em comparação ao valor obtido em fase gás (linha tracejada em preto).

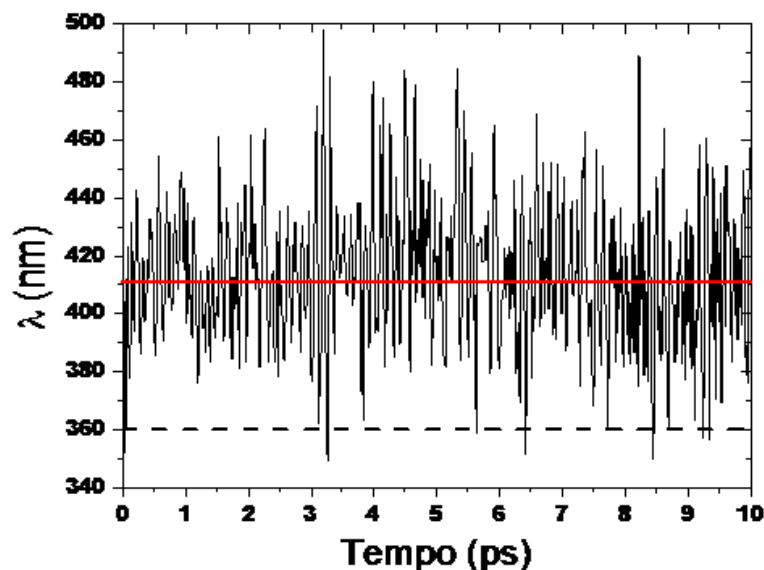


Figura 3.5: Comprimentos de onda para a transição de carga MLCT durante o curso da simulação QM/EFP/MD. Valor médio, em fase condensada, destacado pela linha sólida em vermelho.

Visualiza-se pela análise da Figura 3.5 o efeito do solvente ao longo da simulação. Comparando com o valor obtido para a configuração em fase gasosa, observamos os efeitos, no espectro eletrônico, provocados por mudanças nas interações soluto-solvente. O efeito do solvente no espectro UV/Vis, computado pela média das 500 configurações advindas da dinâmica molecular quântica, forneceu o valor de 3.01 ± 0.20 eV (413 ± 20 nm) para a banda de transferência de carga MLCT, sendo avaliado em fase gasosa por 3.45 eV (360 nm), em comparação com o valor experimental de 2.64 eV (470 nm) [37]. Cálculo utilizando o modelo contínuo de solvente PCM sobre a estrutura do soluto forneceu o valor de 3,01 eV (413 nm), de forma não esperada, para a banda de transição MLCT. Constatamos, em virtude disso, que quando a estrutura em fase gás, se equivale a média dos valores em solução, podemos descrever bem o efeito do meio solvente via modelo contínuo PCM. As variações mostradas em torno do valor médio (linha sólida vermelha na

Figura 3.5) indicam os incrementos causados pelas interações moleculares em fase condensada. A distribuição da população de configurações visitadas ao longo da simulação DM é apresentada na Figura 3.6. para os espectros UV/Vis. Indica a distribuição das transições de transferência de carga MLCT para o complexo de rutênio solvatado por 115 moléculas de água.

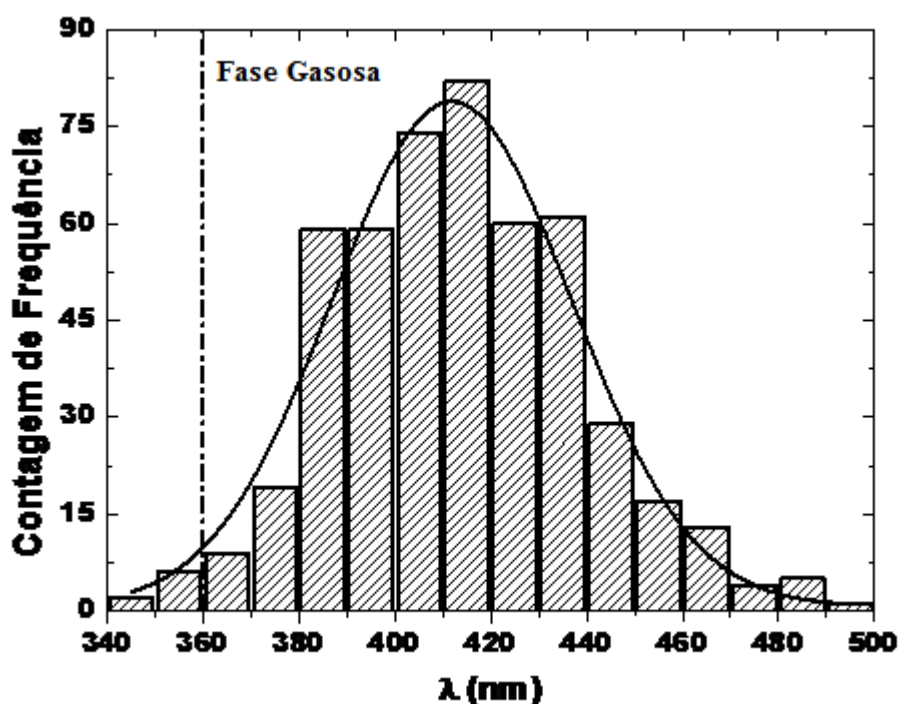


Figura 3.6: Histograma da distribuição de frequências de transições de carga MLCT, para o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$, solvatado por 115 moléculas de água pelo formalismo EFP.

Comparando o valor médio apresentado na dinâmica molecular quântica em relação ao obtido pela simulação MC, observamos um incremento no deslocamento solvatocrômico avaliado em cerca de 10 nm para a banda MLCT. A descrição de nosso sistema de estudo apresentou uma relativa melhora, contudo a custo de uma maior demanda por tempo computacional. Através da análise do histograma constatamos que a

maioria das configurações visitadas na simulação MD sofrem influência significativa na banda de transferência de carga MLCT pela presença do meio solvente. Evidencia-se, assim, a característica de compostos de Ru(II) relacionadas a suas propriedades espectroscópicas, especialmente, a capacidade de transferência de carga em transições eletrônicas [45].

A interpretação para uma melhor descrição, de estados e transições eletrônicas, mediante interações soluto-solvente, envolvem o relaxamento da composição eletrônica e alterações geométricas do soluto que são dinâmicas em meio condensado. Ressaltamos a possibilidade da simulação QM/EFP/MD, como uma ferramenta poderosa, a ser empregada para descrever e monitorar o relaxamento da estrutura eletrônica do soluto e interações com o solvente [27]. A performance da simulação, por esta metodologia, resulta na possibilidade de conferirmos a influência dos termos energéticos advindos da equipartição da energia QM/EFP, como apresentado na sessão 3.7 para as configurações oriundas da simulação clássica MC. A Tabela 3.6 mostra a equipartição da energia de interação advinda da decomposição QM/EFP, para o complexo de rutênio solvatado por 115 moléculas de água, para as configurações da simulação MD e MC.

Tabela 3.6: Comparação da energia de decomposição QM/EFP (kcal/mol), para o sistema $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ com 115 moléculas de água EFP.

Decomposição da Energia de interação / kcal·mol ⁻¹	115 moléculas de água simulação MD	115 moléculas de água simulação MC
Electrostática	-300,39 [-2,61]	-233,97 [-2,03]
Indução do soluto	-51,63 [-0,45]	-187,87 [-1,63]
Indução do fragmento	-403,17 [-3,51]	-174,78 [-1,52]
Fragmento-Fragmento Elet. + Remanescentes	-955,63 [-8,31]	-674,38 [-5,86]
Interação total	-1624,33	-1219,49

Valores entre colchetes relacionados a contribuição média por molécula de água, de cada cluster soluto-água.

Os resultados apresentados na Tabela 3.6 mostram maiores contribuições dos termos energéticos para a interação QM/EFP obtidos via simulação MD. A exceção, o termo para a indução do soluto, apresenta um valor energeticamente menor. As diferenças estão relacionadas com a relaxação da estrutura nuclear na DM não presente via simulação MC. A abordagem TDDFT/EFP em simulações MD demonstra ser uma promissora aproximação para o estudo de espectros eletrônicos em solução, sendo a inclusão de interações soluto-solvente desejável, com a utilização do modelo de solvente explícito EFP [26]. A modelagem molecular foi utilizada neste trabalho para descrever as transições de transferência de carga MLCT no complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ verificando-se o efeito solvatocrômico.

3.9 – Conclusões

Estudos de simulação clássica Monte Carlo (MC) e Dinâmica Molecular Quântica (MD), pelos formalismos S-MC/MQ e QM/EFP/MD, respectivamente, foram realizados neste trabalho. Descrevemos o efeito do meio solvente no espectro eletrônico UV/Vis do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$ ao calcularmos, via TDDFT, o deslocamento solvatocrômico para a banda de transferência de carga MLCT. Os resultados apresentados na Tabela 3.2 indicam um excelente desempenho de nossa metodologia para a otimização da estrutura do complexo de Ru(II). Observamos que durante a simulação MD as informações geométricas obtidas representam, dentro do erro experimental, os dados cristalográficos do complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{pyz}]^{2+}$, que já são uma média dos obtidos em solução. O efeito do solvente no espectro UV/Vis, computado pela média das 500 configurações advindas da dinâmica molecular quântica, forneceu o valor de 3.01 ± 0.20 eV (413 ± 20 nm) para a banda de transferência de carga MLCT, sendo avaliado em fase gasosa por 3.45 eV (360 nm), em comparação com o valor experimental de 2.64 eV (470 nm) [37]. Cálculo utilizando o modelo contínuo de solvente PCM sobre a estrutura do soluto forneceu o valor de 3,01 eV (413 nm), de forma não esperada, para a banda de transição MLCT. Constatamos, em virtude disso, que quando a estrutura em fase gás, se equivale a média dos valores em solução, podemos descrever bem o efeito do meio solvente via modelo contínuo PCM. O método EFP demonstra ser uma aproximação viável para a inclusão de efeitos do solvente de modo explícito. Através da análise dos espectros eletrônicos calculados, relacionados na Tabela 3.4 e discutidos nesta dissertação, podemos inferir a possibilidade de descrevermos efeitos de curto e longo alcance em meio solvente. As componentes eletrostáticas e de polarização soluto-solvente contribuem mais para a estabilização do complexo em solução pelos resultados apresentados pela decomposição da energia de interação QM/EFP. Ambas as técnicas de simulação, MC e MD, fornecem uma maneira eficaz e elegante para tratarmos efeitos do meio solvente, e de termos acesso a informações atômico-moleculares

relativas à extensão e formação de camadas de solvatação pelo solvente no entorno de um soluto.

3.10 – Referências Bibliográficas

- [1] Shriver, D.; Atkins, P., *Química Inorgânica*, Porto Alegre: Bookman, **2008**.
- [2] Gossens, C.; Tavernelli, I.; Rothlisberger, U., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 11888.
- [3] Pereira, M. M.; Moreno, M. J. M., *Bol. Soc. Port. Quím.*, **2010**, 119, 35.
- [4] Beraldo, H., *Quím. Nov. Esc.*, **2005**, 6, 4.
- [5] Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Zelewesky, V.A.; *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 84, 85.
- [6] Curtis, J.C.; Sullivan, B.P.; Meyer, T.J., *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 224.
- [7] Gao, J.; Freindorf, M., *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 3182; Y. Mo e J. Gao, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 3012.
- [8] Eichinger, M.; Tavan, P.; Hutter, J.; Parrinello, M., *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 10452.
- [9] Röhrig, U. F.; Frank, I.; Hutter, J.; Laio, A.; VandeVondele, J.; Rothlisberger, U., *ChePhysChem*, **2003**, 4, 1177.
- [10] Gordon, M. S., Freitag, M. A., Bandyopadhyay, P., Jensen, J. H., Kairys, J., Stevens, W. J., *J. Phys. Chem.*, **2001**, 2, 105.
- [11] Becke, A. D., *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098.
- [12] Perdew, J.P., *Phys. Rev. B*, **1986**, 33, 8822; *Phys. Rev. B*, **1986**, 38, 7406.
- [13] Weigend, F.; Ahlrichs, R., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7, 3297.
- [14] Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A., *Annual Rev. Phys. Chem.*, **1999**, 50, 221.
- [15] Van Lenthe, E.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G., *J. Chem. Phys.*, **1993**, 99, 4597.
- [16] Van Leeuwen, R.; Van Lenthe, E.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G., *Int. J. Quant. Chem.*, **1996**, 57, 281.
- [17] Neese, F., *ORCA – An Ab Initio, Density Functional and Semiempirical Electronic Structure Package*, Version 2.9, Universität Bonn, **2011**.
- [18] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.*, **2003**, 119, 12129.

- [19] Coutinho, K.; Canuto, S., *DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation*, University of São Paulo, São Paulo, **1997**.
- [20] Aguilár, C. M.; Rocha, W. R.; Almeida, W. B. , *Aplicação de metodologias teóricas para o estudo do processo de solvatação e espectroscopia eletrônica de íons de metais de transição em solução*. **2008**. viii, 92 f.: Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química.
- [21] Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard III, W.A.; Skiff, W.M., *J. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10024.
- [22] Jorgensen, W.L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J.D.; Impey, R.W.; Klein, M., *J. Chem. Phys.*, **1983**, 79, 926.
- [23] Jorgensen, W.L.; Madura, J.D.; Swenson, C.J., *J Am.Chem.Soc.*, **1984**, 106, 6638.
- [24] Breneman, C.M.; Wiberg, K.B., *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 361.
- [25] Marques, M. A. L., et al., *Time-Dependent Density Functional Theory*, Lect. Notes Phys., 706, Berlin Heidelberg, **2006**.
- [26] Gordon, M. S.; Zahariev, F.; Slipchenko, L. V.; Minezawa, N.; Defusco, A., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 2184.
- [27] Vianna, J. D. M.; Fazzio, A.; Canuto, S., *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos – Simulação Computacional*, Livraria da Física, São Paulo, **2004**.
- [28] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., *Phys. Rev. B*, **1998**, 37, 785.
- [29] L. Verlet, L., *Phys. Rev.*, **1967**, 159, 98.
- [30] Hehre, W. J.; Random, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A., “*Ab Initio Molecular Orbital Theory*”, John Wiley & Sons, USA, **1986**.
- [31] Gress, M.E.; Creutz, C.; Quicksall, C.O., *Inorg. Chem.*, **1981**, 20, 1522.
- [32] Zhang, L. T.; Ondrechen, M. J., *Inorg. Chim. Act.*, **1994**, 226, 43.
- [33] Broo, A., *Chem. Phys.*, **1993**, 174, 127.
- [34] Chung, K. L., *Markov Chains with Stationary State Probability*, Vol. 1, Springer, Heidelberg, **1960**.

- [35] Georg, H. C.; Coutinho, K.; Canuto, S., *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 34507.
- [36] Curtis, J.C.; Sullivan, B.P.; Meyer, T.J., *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 224.
- [37] Ford, P.C., Rudd, De F.P., Gaunder, R. and Taube, H., *J. Am. Chem.* **1969**, 90, 1187.
- [38] A. Klamt, A.; and G. Schüürmann, G., *COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient*, *J. Chem. Soc., Perk. Trans.*, **1993**, 2, 799.
- [39] Aguilar, C. M.; Almeida, W. B. D.; Rocha, W. R., *Chemical Physics Letters*, **2007**, 449, 144.
- [40] Aguilar, C. M.; Rocha, W. R., *J. Phys. Chem. B*, **2011**, 115, 2030.
- [41] Aguilar, C. M.; Rocha, W. R., *Inorg. Chim. Act.*, **2013**, 408, 18.
- [42] Morgon, N. H.; Coutinho, K., *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Livraria da Física: São Paulo, **2007**.
- [43] Yoo, S.; Zahariev, F.; Sok, S.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **2008**, 129, 144112.
- [44] Schimidt, M.W.; Baldrige, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S.J.; Windus, T.L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. J., *Comput. Chem.* **1993**, 14, 1347.
- [45] Ramírez, C. L.; Pegoraro, C. N.; Filevich, O.; Bruttomeso, A.; Etchenique, R.; Parise, A. R., *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 1261.
- [46] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., *Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117.

Capítulo 4: Interações do complexo $[Ru(NH_3)_4(H_2O)(pyz)]^{2+}$ com biomoléculas e nucleobase do ADN: Estudo Teórico por DFT

4.1 – Introdução

Como um dos possíveis agentes redutores presentes em meio celular capaz de interagir e reduzir metais, a Glutathione (GSH), é o tripeptídeo (γ -Glu-Cys-Gly) não proteico, contendo o grupo tiol, mais abundante no meio intracelular [1]. A inter-relação entre a glutathione em sua estrutura reduzida (GSH) e os mecanismos de defesa favorece o estresse oxidativo. A variação de seus níveis na corrente sanguínea bem como suas alterações e de enzimas envolvidas em seu ciclo metabólico, ocasionam lesões e disfunções ao ADN, o que implicam em atividades pré-mutagênicas [2]. Entretanto, este tripeptídeo encontrado em altas concentrações, estritamente em células de organismos aeróbicos, apresenta potencialidade para o desenvolvimento de agentes terapêuticos candidatos a fármacos e sua associação para a inibição de patologias [3].

As especificidades de interesse a GSH vão desde as suas qualidades desintoxicantes de importância crucial para a homeostase, a aspectos de ação fisiológica que podem fornecer maior resistência à radioterapia e a quimioterapia [4]. A glutathione caracteriza-se por ser o principal antioxidante solúvel em compartimentos celulares atuando como agente anti-radicalar sendo um centro doador de hidrogênio [5]. Vários dos processos envolvendo a GSH envolvem o grupo sulfidril (SH), facilmente polarizável, o que o torna um excelente nucleófilo, para a interação com substâncias químicas eletrofílicas, sendo esta tendência de doar elétrons a outras espécies o fator responsável pela GSH ser um bom agente redutor [3].

Pelo conhecimento já bem difundido da presença em células cancerosas de uma maior concentração de GSH em relação a células saudáveis, sendo que mais de 90% na forma reduzida e uma quantia inferior a 10% na forma oxidada de dissulfeto (GSSG) temos que um aumento nos níveis de GSH em relação ao de GSSG (Figura 1), é um indicativo de estresse oxidativo, o qual pode conduzir a apoptoses [6].

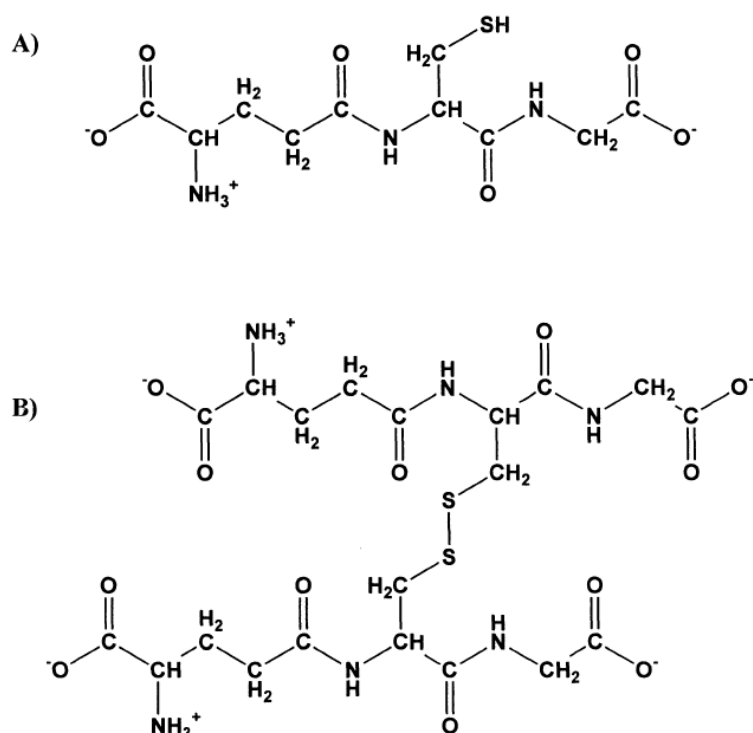


Figura 4.1: Estruturas das formas reduzida GSH (A) e oxidada, GSSG (B), da Glutathiona existindo no pH fisiológico.

Estudos recentes [7] sobre a competição de compostos de platina-aminas com ligantes que possuem átomos de enxofre doadores de elétrons e nucleobases do ADN tem demonstrado, que o deslocamento de um ligante tioéter (S) ocorre preferencialmente pelo sítio N7 da base guanina e não a partir de tiolatos ou sítios de N7 da adenina. Em seu percurso até o alvo biológico final os complexos de platina interage com inúmeras biomoléculas, como as que contêm resíduos de metionina e cisteína. Já no sangue onde a

droga de platina é administrada, ligantes com átomos de enxofre doadores encontram-se acessíveis para a cinética e termodinâmica de reações de competição, as quais são responsáveis pelos efeitos adversos destes agentes terapêuticos e de sua diminuição de disponibilidade para suas células alvo. Estas evidências culminaram no desenvolvimento dos chamados “agentes de proteção”, que visavam reduzir os efeitos secundários, contudo, sem diminuir sua atividade antitumoral. Incluem-se entre estes compostos de enxofre nucleofílicos a GSH [7]. Tais fenômenos de interação com biomoléculas sulfuradas estão associados aos aspectos negativos citados, mas podem então ser contrabalanceados com efeitos positivos (capazes de entrega de espécies ativas para as células e/ou como reservatório final de fármaco) [8]. Uma melhor compreensão sobre estes processos poderá permitir o planejamento racional de novas drogas [7].

Numa tentativa para o desenvolvimento de novas drogas anticâncer, a base de metais de transição, com atividades complementares aos compostos de platina, seguiu-se a investigação sobre vários complexos de rutênio com potencialidades antitumorais. Evidências experimentais, para Ru(II) e Ru(III), indicam preferência de ligação ao sítio N7 da guanina no ADN, sendo importante indicativo para a elucidação mecanística de ação e atividade para as drogas a base de rutênio. Estes compostos de rutênio parecem ser ativados por redução em meio celular, onde se acredita que agentes redutores como a glutathione favorecem a presença de Ru(II) em relação a Ru(III), podendo estes funcionar como pró-drogas ao ser ativados *in vivo* disponibilizando aqueles para a coordenação a biomoléculas no ADN, pois a menor carga sobre o átomo de rutênio resultaria em complexos mais lábeis do que estes de Ru(III) [9].

A base para a interação de complexos de rutênio passa a princípio, por um fator, que foi explorado para o planejamento racional destes complexos, trata-se da diferença de concentração de íons cloreto [Cl⁻], no plasma sanguíneo e no citoplasma das células [6, 10, 11]. Esta diferença faz com que os complexos de rutênio, ao possuir o ligante cloreto coordenado, sofram ativação por hidrólise no interior das células cancerígenas, a partir

deste processo segue-se reações de substituição por biomoléculas e/ou nucleobases [12]. Baseados na especificidade de alguns complexos de rutênio pelo fato de serem mais ativos em ambientes com baixo teor de oxigênio, observado em tumores, torna-se um desafio o entendimento das interações da GSH com íons de rutênio em compartimentos celulares sob estas condições [13], onde devido ao estresse oxidativo pode ser encontrada maiores concentrações de GSH [6].

Estudos recentes mostraram que complexos do tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ formam adultos com nucleobases do ADN, podendo sofrer competição por biomoléculas com átomos de enxofre doadores de elétrons, no caso o tripeptídeo GSH, com a diferença dos complexos formados não serem inativados como acontece no caso das ligações com complexos de platina [14]. Tais evidências são indicativas do favorecimento, por este tipo de competição, de um caminho alternativo para o deslocamento da ligação GS-Ru pela Guanina-N7 [8], ao propiciar uma via de ação sem resistência cruzada como as drogas de cisplatina, e uma substancial vantagem clínica [14].

O estudo da cinética e termodinâmica de reação em fase gasosa e em solução para compostos de rutênio, até a formação de adultos Ru-ADN, são temas importantes para o planejamento de futuros agentes terapêuticos, e possui grande potencial uma vez que a reformulação de estruturas pode levar a elaboração de compostos com atividades melhoradas, sendo que as abordagens computacionais auxiliam ao explorar e racionalizar os resultados experimentais, ou direcionar possíveis estudos sobre tais sistemas [15].

Neste trabalho nos ocupamos em descrever a termodinâmica de solvatação do complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$ com os alvos biológicos cisteína (Cys), glutatona (GSH), guanina (nos sítios de coordenação N3 e N7) (Figura 2), através de ciclos termodinâmicos, determinando-se a energia livre do processo em solução aquosa no nível de teoria DFT [16].

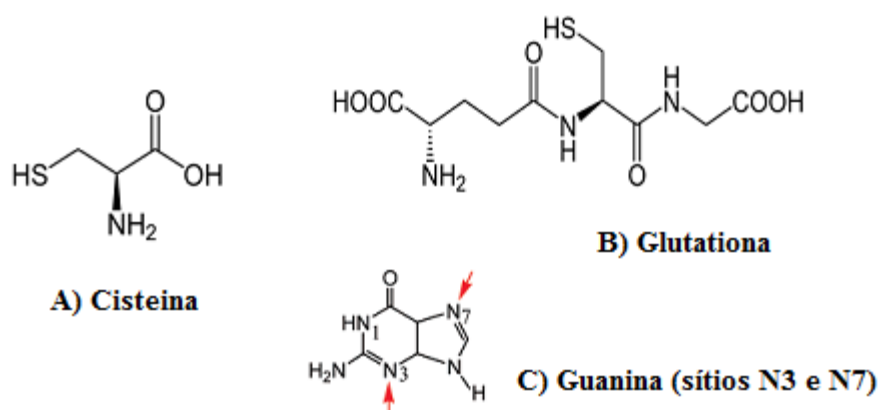
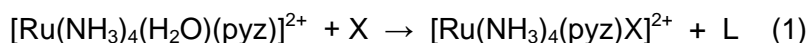


Figura 4.2: Estrutura dos alvos biológicos cisteína (Cys), glutathiona (GSH), guanina (nos sítios de coordenação N3 e N7), estudados via reação com o complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$.

4.2 - Detalhes Computacionais

No presente estudo avaliou-se teoricamente o complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$, que pode ser obtido através de ativação por reações de hidratação do composto $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}(\text{pyz})]^+$, como já bem difundido para substâncias correlatas na literatura e detalhado na Figura 4.3 [17, 9]. A estrutura geral proposta para as reações consideradas seguem a interação dos complexos hidrolisados de rutênio conforme a seguinte equação química genérica:



Pela equação 1 temos a representação para a formação de adutos do tipo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{X}]^{2+}$ [onde se X = cisteína (Cys), glutathiona (GSH), L = H_3O^+ e se X = guanina nos sítios G N7 e G N3, L = H_2O], pela substituição do ligante aquo (H_2O). Nestes adutos avaliamos o potencial de competição, para a reação termodinamicamente mais favorável, obtendo-se a energia livre de solvatação de solução ($\Delta G_{\text{solv.}}$), para a formação de ligações

com biomoléculas doadoras de elétrons por átomos de enxofre (S), e a ligação ao sítio guanina-N7, já bem caracterizada pela preferencial ligação por compostos de Ru(II) [18, 19, 20, 21].

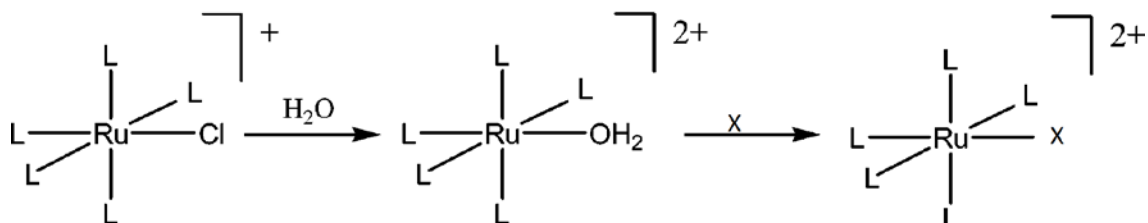


Figura 4.3: Esquema para a reação de ativação de complexos de Rutênio (II) monoclora, formação de monoaquo e substituição por X (X = Cys, GSH, G N7 e G N3).

Neste estudo, todos os cálculos foram realizados utilizando-se a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) [16], utilizando o programa GAUSSIAN 09 [22]. Empregamos o funcional híbrido de gradiente generalizado meta-GGA TPSSh [23], para descrever a energia de troca correlação no nível de teoria DFT. O Pseudopotencial de Hay e Waldt (LANL2DZ) [24], foi empregado para o tratamento dos elétrons internos do caroço (1s, 2s, 2p, 3s, 3p e 3d), para o átomo de Ru, e os elétrons de valência (4s, 4p, 4d, e 5s), foram incluídos explicitamente nos cálculos, utilizando o conjunto de base associada LANL2DZ do tipo duplo- ζ . O complexo de rutênio $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})(\text{pyz})]^{2+}$ foi tratado no estado singleto de camada fechada. Para os demais átomos (C, N, H, O e S) presentes nos ligantes isolados e quando ligados ao centro metálico do rutênio foi empregada a função de base 6-31G(d,p) [25], para os cálculos de otimização das estruturas. Aplicou-se o mesmo nível de teoria para os cálculos de frequências vibracionais (para correções térmicas e busca por frequências não imaginárias), para obter-se a energia de ponto zero, usando-se as estruturas advindas dos cálculos de otimização DFT.

Em nosso trabalho o interesse maior encontra-se entre os adutos formados por Ru-GN7 e Ru-GS. A GSH já teve seu espaço conformacional bem explorado por simulações computacionais e trabalhos experimentais [5, 26, 27, 28, 29], sendo mostrado que sua estrutura é bem flexível e não apresenta uma forte preferência conformacional em qualquer pH. Por isso, adotamos para estudo uma forma estendida [27], e outra circular obtida por uma simulação realizada no programa TINKER [30] (Figura 4.4).

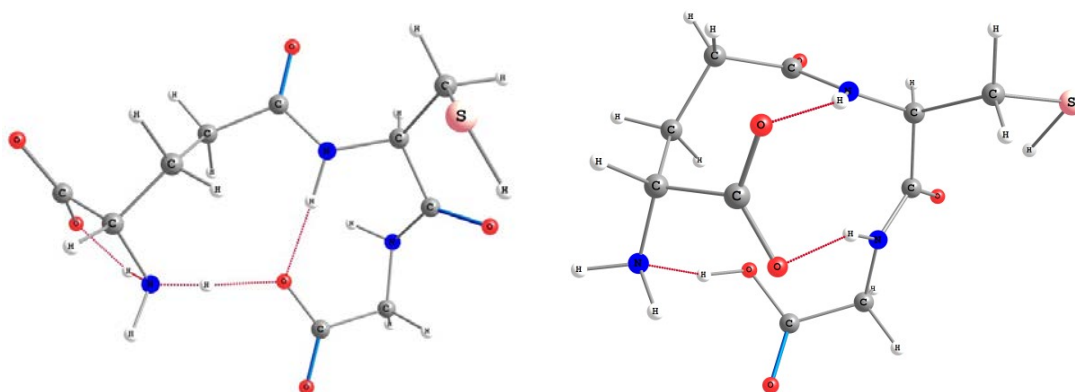


Figura 4.4: Estruturas estendida e circular da GSH, respectivamente, utilizadas para a formação dos adutos de S com o complexo de Ru(II).

Os cálculos foram realizados em fase gasosa, e para avaliar-se o efeito do meio solvente foi usada à aproximação do modelo contínuo implícito PCM, o qual permite um tratamento puramente quântico da interação soluto-solvente [31], opção utilizada para o cálculo do ΔG_{sol} tomando o ciclo termodinâmico proposto conforme mostrado na Figura 4.5. A cavidade do soluto foi construída utilizando-se raios do campo de força UFF [32], e para os compostos nos quais tem-se o átomo de Ru usou-se o valor adicional de 2.3 para o raio de Van der Waals, e o valor padrão da constante dielétrica (ϵ) de $\epsilon = 78,3553$ para a água.

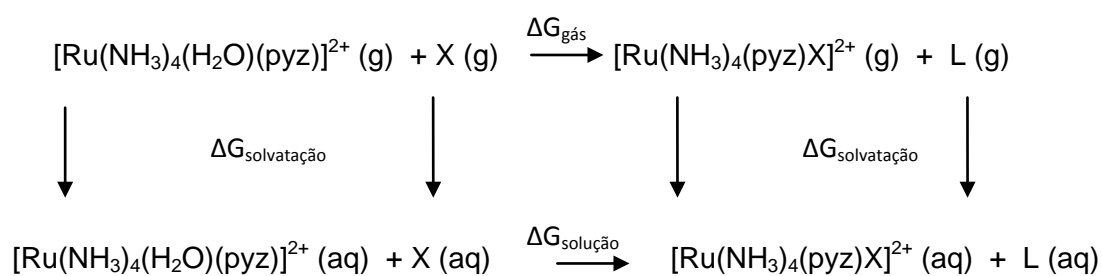


Figura 4.5: Esquema do ciclo termodinâmico proposto para a descrição do processo de solvatação dos adultos. Onde se X = cisteína (Cys), glutathiona (GSH), L = H₃O⁺ e se X = guanina nos sítios G N7 e G N3, L = H₂O.

Através do qual, temos:

$$\Delta G_{\text{solução}} = \Delta G_{\text{gás}} + \Delta(\Delta G_{\text{solvatação}}) \quad (2)$$

em que:

$\Delta G_{\text{solução}}$ = variação da energia livre de Gibbs da reação em solução.

$\Delta G_{\text{gás}}$ = variação da energia livre de Gibbs da reação em fase gasosa.

$\Delta G_{\text{solvatação}}$ = energia livre de Gibbs envolvida na solvatação da espécie.

4.3 - Resultados e Discussões

4.3.1 - Detalhes Geométricos

As geometrias das substâncias utilizadas no ciclo termodinâmico proposto, conforme exposto pela figura 4.5, foram otimizadas em fase gás. Utilizamos como nível de teoria a DFT empregando o funcional híbrido meta-GGA TPSSh. Este foi escolhido em virtude de fornecer valores de parâmetros geométricos com uma boa aproximação com valores experimentais [33]. As figuras 4.6 e 4.7 nos mostram as estruturas otimizadas para os adutos formados $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com L = Cys, GSH, GN7 e GN3 tendo em vista as estruturas coordenadas via Ru-S e Ru-G. Os dados geométricos obtidos estão relacionados na tabela 4.1. Pela análise destes valores em fase gás, observamos que as espécies coordenadas ao centro metálico conferem a este sítio uma forma geométrica pseudooctaédrica, distorcida e não regular. Resultados experimentais relatam a preferência de complexos de Ru(II) e Ru(III), pela ligação ao sítio ativo N7 da guanina [34, 35]. Nossos resultados corroboram, esta perspectiva esperada, ao indicarem um menor comprimento para a ligação Ru-GN7 em relação à ligação Ru-GN3. Esta evidencia sugere e reforça ser mais favorável a ligação de complexos de rutênio a este sítio da base purínica do ADN. A ocorrência de ligações de hidrogênio entre o grupo carbonil da guanina e ligantes amônia, com orientação favorável no plano equatorial do complexo metálico, são uma provável evidência da maior estabilização da ligação ao sítio N7 desta nucleobase. A competição entre a base guanina e as espécies Cys e GSH, com átomos de S doadores de elétrons, por complexos de rutênio (II) [8, 14] foi investigada e os parâmetros geométricos obtidos encontram-se, também, listados na tabela 4.1. A interação com a cisteína foi realizada para termos um protótipo de prováveis mudanças ao estudarmos a coordenação via GSH, uma vez que este aminoácido faz parte de sua estrutura. Visto que a GSH já teve seu espaço conformacional bem explorado por simulações computacionais e trabalhos experimentais [5, 26, 27, 28, 29] realizamos as otimizações para este tripeptídeo a partir de uma conformação

em pH fisiológico [27] dentre outras estudadas por Fujiwara et al [36] e York et al [37]. Ao analisarmos os resultados para estes adutos observa-se que o comprimento da ligação Ru-S varia muito pouco em fase gasosa. No entanto, nota-se uma considerável variação no ângulo de ligação C-S-Ru de 114° a 122°, da cisteína a glutathiona coordenadas, respectivamente, o que pode propiciar um desempendimento estérico sobre o átomo de S nas espécies Ru-GSH, tornando-o um pouco mais susceptível a reações de substituição de ligantes neste sítio de coordenação do metal. As estruturas dos adutos otimizadas DFT foram reotimizadas na presença do meio solvente via aproximação PCM. Os valores obtidos foram relacionados na tabela 4.1 entre colchetes. Nota-se, de maneira geral, uma diminuição da maioria dos comprimentos de ligação e uma distorção dos ângulos de ligação considerados, ficando subtendido que esta reorganização deve-se a influência da inclusão do meio solvente. Quanto à ligação Ru-S nota-se, em todos os casos, um ligeiro aumento da distância de ligação, e uma diminuição no ângulo de ligação C-S-Ru para a cisteína e para a estrutura Ru-GSH_(linear), no entanto, mantendo-se ligeiramente maior para Ru-GSH_(circular). Em relação à ligação do complexo de rutênio (II) a nucleobase purínica observa-se uma diminuição do comprimento de ligação tanto para Ru-GN7 quanto para Ru-GN3. Estes aspectos relacionados a influência do meio solvente no processo de competição por bases do ADN e espécies contendo a ligação sulfidril (SH) requerem posteriores estudos teóricos e experimentais, uma vez que a formação de espécies oxidadas de GSH podem ter como fontes doadoras de átomos de oxigênio as moléculas de água [8].

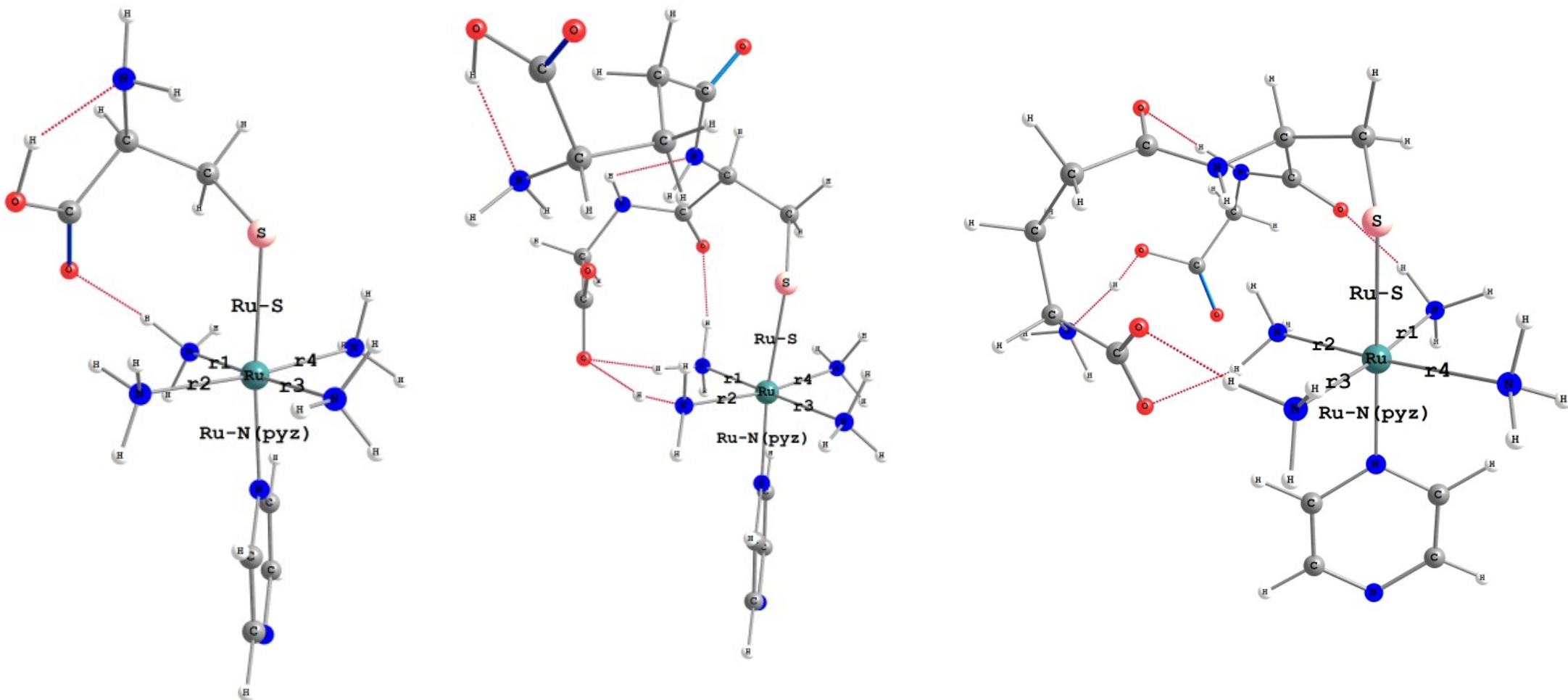


Figura 4.6: Estruturas otimizadas no nível de teoria DFT para os adutos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com $\text{L} = \text{Cys}$ e GSH (linear e circular) utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e pseudopotencial e função de base LANL2DZ para o Ru.

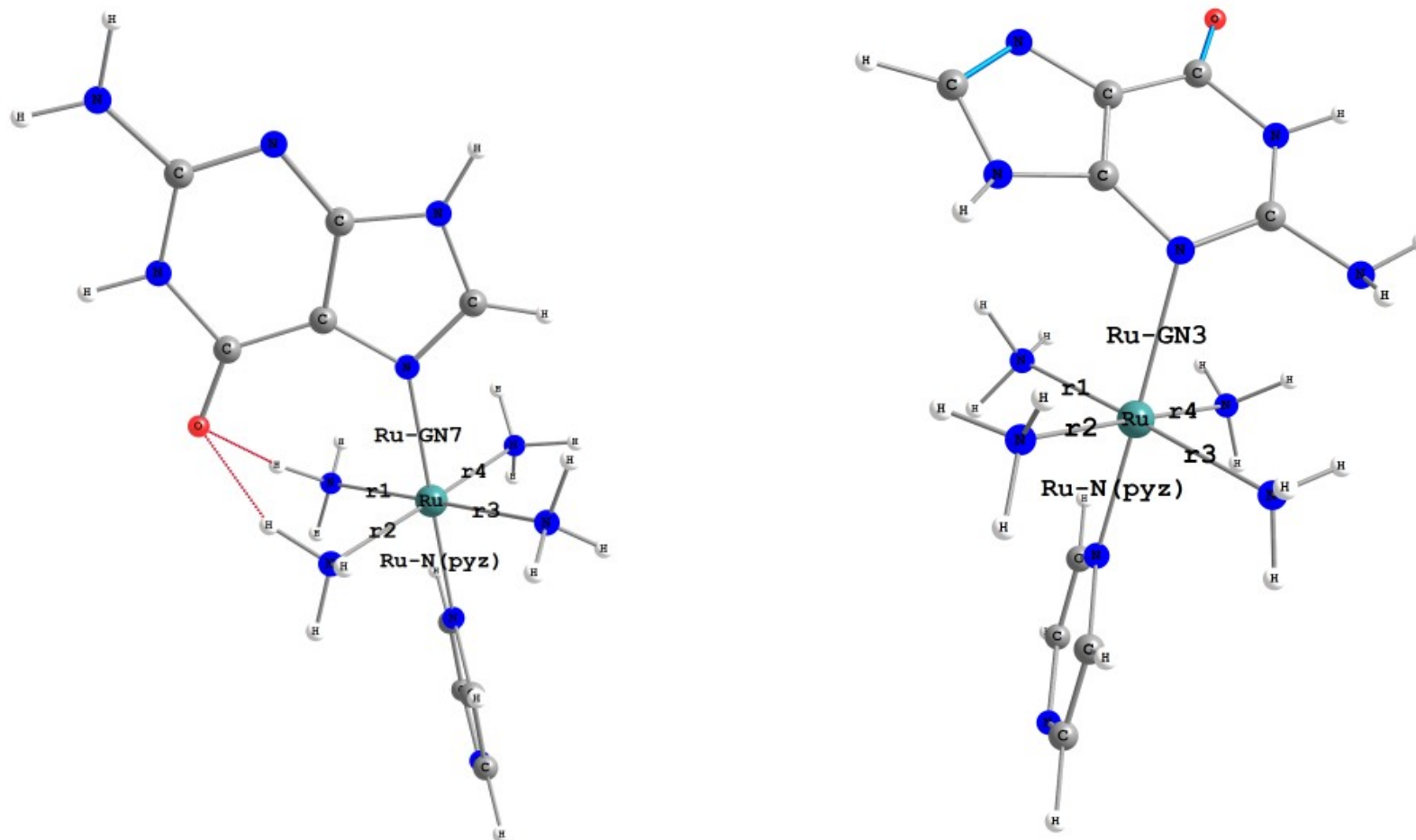


Figura 4.7: Estruturas otimizadas no nível de teoria DFT para os adutos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com $\text{L} = \text{GN7}$ e GN3 utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e pseudopotencial e função de base LANL2DZ para o Ru.

Tabela 4.1: Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível DFT para os adutos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com $\text{L} = \text{Cys}$, GSH , GN7 e GN3 utilizando o funcional TPSSh e funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e LANL2DZ para o Ru (Figuras 4.6 e 4.7).

	Ru-Cys	Ru-GSH _(linear)	Ru-GSH _(circular)	Ru-GN7	Ru-GN3
Ru-S ou Ru-G	2,438 [2,457]	2,432 [2,450]	2,456 [2,470]	2,157 [2,144]	2,303 [2,217]
Ru-N(py _z)	2,081 [2,049]	2,056 [2,039]	2,059 [2,051]	2,090 [2,049]	2,073 [2,072]
r1	2,152 [2,149]	2,133 [2,151]	2,159 [2,154]	2,160 [2,151]	2,175 [2,161]
r2	2,157 [2,152]	2,152 [2,157]	2,128 [2,162]	2,156 [2,150]	2,183 [2,170]
r3	2,182 [2,163]	2,189 [2,160]	2,154 [2,155]	2,182 [2,157]	2,175 [2,174]
r4	2,167 [2,150]	2,172 [2,158]	2,185 [2,150]	2,186 [2,159]	2,163 [2,165]
∠ S-Ru-N(py _z) ou ∠ G-Ru-N(py _z)	173,9 [174,9]	170,6 [174,3]	172,5 [174,0]	179,5 [178,6]	175,6 [178,4]
∠ S-Ru-r1 ou ∠ G-Ru-r1	95,2 [94,7]	99,7 [95,0]	92,5 [93,8]	89,8 [89,6]	87,6 [89,8]
∠ S-Ru-r2 ou ∠ G-Ru-r1	90,0 [89,5]	86,3 [89,2]	94,8 [85,5]	90,9 [91,2]	93,0 [90,3]
∠ S-Ru-r3 ou ∠ G-Ru-r1	82,2 [84,4]	78,9 [84,4]	83,4 [84,6]	89,3 [89,4]	94,5 [92,6]
∠ S-Ru-r4 ou ∠ G-Ru-r4	84,5 [87,1]	87,4 [89,6]	81,2 [92,5]	88,7 [87,4]	87,3 [89,5]
∠ C-S-Ru	114,0 [112,6]	122,0 [112,3]	118,6 [117,0]	---	---

Comprimentos de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.

Valores entre colchetes obtidos fazendo-se otimização da estrutura na presença do solvente, dentro da aproximação PCM, com o raio da cavidade molecular obtido através do campo de força UFF. Ru-GSH_(linear) forma estendida [27], e Ru-GSH_(circular) forma circular obtida por uma simulação realizada no programa TINKER [30].

py_z = Pirazina

4.3.2 - Análise Energética da Inclusão do Meio Solvente

A variação da energia livre de Gibbs em solução ($\Delta G_{(\text{solução})}$), para as reações analisadas neste trabalho, foi obtida levando-se em consideração o ciclo termodinâmico da figura 4.5. Cálculos de frequência vibracional no ponto, com estruturas otimizadas DFT, foram realizados no mesmo nível de teoria empregado nas otimizações dos reagentes e produtos das reações químicas supra citadas, obtendo-se a correção térmica para a energia de ponto zero, com a qual analisamos a variação da energia livre de Gibbs em fase gasosa ($\Delta G_{(\text{gás})}$). O efeito do meio solvente incluído pela aproximação do solvente implícito PCM forneceu os valores listados na tabela 4.2, os quais foram calculados pela equação 2. Nas reações de formação dos adutos de Cys e GSH ressaltamos que a ligação sulfidrílica dos grupos tióis foi considerada protonada nas espécies reagentes. Pela análise da tabela 4.2 observamos que a variação da energia de Gibbs em fase gás é energeticamente favorável praticamente a todos os adutos, exceto para o aduto de Ru-GN3, sobre o qual nosso resultado e estudos teóricos anteriores com complexos correlatos de rutênio (II) já indicam ser desfavorável esta ligação [9]. Observa-se que a variação líquida para as reações com os dois sítios ativos da nucleobase purínica do ADN fornece uma variação para a energia livre de Gibbs de solução como um processo espontâneo em solução em relação à interação com o sítio da guanina N7 e, novamente desfavorável para a ligação ao sítio GN3. Em relação aos adutos, nos quais temos a formação das ligações Ru-S, nota-se pela análise dos resultados que tanto em fase gás quanto em solução a variação da energia livre de Gibbs reacional é favorável sendo o processo espontâneo termodinamicamente. Ressalta-se ainda a grande diferença em relação ao ΔG de solução para os adutos de cisteína e glutatona, sendo estes energeticamente mais favoráveis. Reavaliando a figura 4.6 podemos perceber que a formação de ligações de hidrogênio do grupo carboxilato do resíduo de glicina e do oxigênio da carbonila do resíduo central de cisteína com amônias equatoriais ao

centro metálico podem estar influenciando no processo reacional global. Estudos realizados, por Frasca e colaboradores, descrevem que a diferença nas concentrações entre GSH e Ru pode influenciar na coordenação ao ADN [13]. Podemos aqui inferir pelos nossos resultados que a variação da energia livre de Gibbs em solução sofre influencia da conformação adotada pelo ligante GS ao redor da esfera de coordenação do centro metálico de Ru(II), podendo competir em relação ao sítio GN7 da nucleobase do ADN pelo complexo de rutênio (II), uma vez que suas variações de energias livre de Gibbs de solução são praticamente da mesma grandeza (diferença de $-3,39 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Por esta análise pode-se ainda observar a possibilidade pela outra conformação estudada da variação da energia livre de Gibbs de solução ser mais favorável para a formação do aduto Ru-GSH em relação a sua coordenação a nucleobase do ADN (diferença de $-28,58 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Ressalta-se ainda o valor negativo do $\Delta\Delta G_{(\text{solvatação})}$ para o aduto Ru-GN7, em relação aos demais descrito via PCM, contrariando dados da literatura nos quais tem-se, geralmente, valores positivos. Por conseguinte, avaliamos por nosso estudo que a formação das interações para a formação dos sistemas adutos de complexos de rutênio (II) de interesse podem ser alvo de competições intermoleculares, sendo os processos espontâneos termodinamicamente, e dependentes de conformações dos ligantes substituintes sobre a esfera de coordenação do centro metálico.

Tabela 4.2: Variação da energia livre de Gibbs de solução ($\Delta G_{\text{(solução)}}$)* para as reações de formação dos adultos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{L}]^{2+}$ com L = Cys, GSH, GN7 e GN3.

	Ru-Cys	Ru-GSH _(linear)	Ru-GSH _(circular)	Ru-GN7	Ru-GN3
$\Delta G_{\text{(gás)}}$	-18,39	-74,83	-92,57	-41,45	6,25
$\Delta\Delta G_{\text{(solvatação)}}$	16,79	24,22	13,38	-12,55	10,18
$\Delta G_{\text{(solução)}}$	-1,54	-50,61	-79,18	-54,00	16,43

*Valores em kcal.mol⁻¹

Estruturas otimizadas em nível de teoria DFT com o funcional TPSSh, funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de H, C, N, O e S e LANL2DZ como pseudopotencial e função de base para o átomo de Ru.

Efeito do solvente com cálculos no ponto incluído via PCM.

4.4 - Conclusões

Neste estudo avaliamos, através de ciclos termodinâmicos, a variação da energia livre de Gibbs em solução para a formação dos adutos de $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{pyz})\text{X}]^{2+}$ [onde X = cisteína (Cys), glutathiona (GSH), guanina nos sítios G N7 e G N3 descritos pela equação da reação 1. Pela análise dos resultados estruturais verificamos uma tendência para o aumento da ligação Ru-S da fase gasosa, para o sistemas adutos de Ru-Cys e Ru-GSH em solução. Observa-se também um desimpedimento estérico sobre o átomo de S ao se visualizar o ângulo de ligação C-S-Ru o qual varia de 114° a 122° em fase gás e de 112° a aproximadamente 117° com a inserção do meio solvente.

Descreve-se na literatura uma proposta de ciclo de reações sobre este sítio de coordenação em complexos de rutênio (II) em que a ligação Ru-GS sofre um processo de oxidação [8]. Tal possibilidade indica uma provável rota para o deslocamento da ligação S na glutathiona pela nucleobase GN7 do ADN. Acredita-se que moléculas de água possam atuar como doadores de átomos de oxigênio nesta via de reação. Com isso esta mudança estrutural na ligação Ru-S, formando o complexo sulfenato do tipo Ru-SOG, antes de uma nova ligação química ao ADN, podem ser indícios de favorecimento ao processo de oxidação.

Avaliamos pela extensão da variação da energia livre de Gibbs em solução que ambas as coordenações e formação dos adutos de Ru-GSH e Ru-GN7 são favoráveis termodinamicamente. Nesta perspectiva ressaltamos que uma provável competição entre a glutathiona e a nucleobase do ADN pela substituição ao centro metálico de rutênio ao deslocar a molécula de água pode ocorrer, pois ambas as reações são energeticamente espontâneas. No entanto percebemos que ao variar a conformação do ligante GS no sítio de coordenação do rutênio, verifica-se um maior favorecimento para a reação de formação do aduto Ru-GSH. Conseguimos então avaliar teoricamente competições intermoleculares de GSH e pela nucleobase guanina pelo complexo de Ru(II), sendo os processos espontâneos

termodinamicamente, exceto para o aduto Ru-GN3, e dependentes de conformações da glutathiona. Estudos posteriores envolvendo simulações de dinâmica quântica poderão substanciar nossas proposições.

4.5 - Referências Bibliográficas

- [1] Krezel, A.; Bal, W., *Bioinorg. Chem. Applications*, **2004**, 2, 293.
- [2] Júnior, L. R.; Hoehr, N. F.; Vellasco, A. P.; Kubota, L. T., *Quim. Nova*, **2001**, 24, 112.
- [3] Huber, P. C.; Almeida, W. P.; Fátima, A., *Quim. Nova*, **2008**, 31, 1170.
- [4] Njalsson, N., *Cell. Mol. Life Sci.*, **2005**, 62, 1938.
- [5] Fiser, B.; Szori, M.; Jójárt, B; Izsák, R.; Csizmadia, I.; Viskolcz, B., *J. Phys. Chem. B*, **2011**, 115, 11269.
- [6] Giannini, F.; Süss-Fink, G.; Furrer, J., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 10552.
- [7] Reedijk, J., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2499.
- [8] Wang, F.; Xu, J.; Habtermarian, A.; Bella, J.; Sadler, P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17734.
- [9] Besker, N.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N., *J. Phys. Chem. B*, **2007**, 111, 9955.
- [10] Renfrew, A.; Phillips, A. D.; Tapavcza, E.; Scopelliti, R.; Rothlisberger, U.; Dyson, P. J., *Organometallics*, **2009**, 28, 5061.
- [11] Wang, F.; Chen, H.; Parsons, S.; Oswald, I. D. H.; Davidson, J. E.; Sadler, P. J., *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 5810.
- [12] Futera, Z.; Klenko, J.; Sponer, J. E.; Sponer, J.; Burda, J. V.; *J. Comput Chem.*, **2009**, 30, 1758.
- [13] Frasca, D. R.; Clarke, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 8523.
- [14] Wang, F.; Xu, J.; Wu, K.; Weidt, S. K.; Mackay, C. L.; Langridge-Smith, P. R. R.; Sadler, P. J., *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 3188.
- [15] Gossens, C.; Tavernelli, I.; Rothlisberger, U., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 11888.
- [16] Parr, R. G.; Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, **1989**.
- [17] Wang, F.; Chen, H.; Parkinson, J. A.; Murdoch, P. D. S.; Sadler, P. J., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 17.

- [18] Brabec, V.; Novakova, O., *Drug Res. Upd.*, **2006**, 9, 111.
- [19] Novakova, O.; Kasparkova, J.; Vrana, O.; Van Vlbriet, P. M.; Reedijk, J.; Brabec, V., *Biochemistry*, **1995**, 34, 12369.
- [20] MacNamara, M.; Clarke, M., *J. Inorg. Chim. Acta*, **1992**, 195, 175.
- [21] Gallori, E.; Vettori, C.; Alessio, E.; Vilchez, F. G.; Vilaplana, R.; Orioli, P.; Casini, A.; Messori, L., *Arch. Biochem. Biophys*, **2000**, 376, 156.
- [22] Frisch, M. J. et al., *GAUSSIAN 09* (RevisionD.01), Gaussian Inv., Pittsburg, PA, **2009**.
- [23] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.*, **2003**, 119, 12129.
- [24] Hay, P. J.; Wadt, W. R., *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 270.
- [25] Petersson, G. A.; Tensfeldt, T. G.; Junior, J. A. M., *J. Chem. Phys.*, **1991**, 94, 6091.
- [26] Zhang, R.; Zeng, W.; Meng, X.; Huang, J.; Wu, W., *Chemical Physics*, **2012**, 405, 130.
- [27] Lampela, O.; Juffer, A. H.; Rauk, A., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 9208.
- [28] Zhang, R.; Wu, W.; Luo, S., *J. Solution Chem.*, **2011**, 40, 1784.
- [29] Belcastro, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M., *J. Inorg. Biochem.*, **2009**, 103, 50.
- [30] Ponder, J. W.; Richards, F. M.; *J. Comput. Chem.*, **1987**, 8, 1016.
- [31] Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J., *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 255, 327.
- [32] Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10024.
- [33] Ferreira, D. E. C.; De Almeida, W. B.; Neves, A.; Rocha, W. R., *Comput. and Theor. Chem.*, **2012**, 979, 89.
- [34] Wang, F.; Chen, H.; Parkinson, J. A.; Murdoch, P. D. S.; Sadler, P. J., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 4509.
- [35] Besker, N.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N., *J. Phys. Chem.*, **2007**, 111, 9955.
- [36] Fujiwara, S.; Formicka-Kozlowski, G.; Kozlowski, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 3131.
- [37] York, M. J.; Beilhartz, G. R.; Kuchel, P. W., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1987**, 29, 638.

Capítulo 5: Considerações Finais e Perspectivas

5.1 – Análise Geral

Neste trabalho tive a oportunidade de desenvolver, um pouco mais, meus conhecimentos relacionados à Química Teórica Computacional. Utilizando metodologias de simulação, adquiri habilidades de como construir a estrutura de sistemas químicos de interesse em fase condensada. Tais recursos possibilitaram-me aplicar ferramentas sofisticadas a nível teórico-molecular, para obter e interpretar propriedades estruturais, eletrônicas, energéticas e espectroscópicas de compostos de coordenação e suas interações com alvos biológicos de interesse.

Para isto, passei por todas as etapas, que são concernentes ao trabalho de um químico teórico computacional. Como uma das primeiras atividades, ainda na iniciação científica, tive que obter informações sobre as atividades operacionais em ambiente de programação Linux, no qual os códigos de química quântica são instalados. Posteriormente, ao ter-se determinado o sistema de estudo, passei pelas etapas de construção dos inputs, otimização de geometrias, cálculos de frequência vibracionais, etc., e emprego de formalismo de solvatação, para investigarem-se efeitos do solvente sobre espectros eletrônicos UV-Vis e obter-se energias livres de Gibbs de solvatação através do uso de ciclos termodinâmicos.

Para investigar os efeitos procurados tive a oportunidade de fazer inúmeras recorrências às literaturas correspondentes, que me proporcionaram fixação de conceitos adquiridos durante a graduação em licenciatura em química e nas disciplinas da pós-

graduação, bem como fornecer outros, extraclasse de aula, fundamentais para o estudo contínuo em pesquisa.

Desta forma estudei a interação de compostos de constante interesse medicinal e suas vias de ação em meio líquido e de interação com sistemas biológicos. Todos estes aspectos, que não se encontra meios para descrever aqui, me incentivaram para meus trabalhos futuros, para buscar maiores esclarecimentos ao investigar sistemas biológicos maiores e de profundo e constante interesse da comunidade científica internacional.

Como uma proposta de trabalho futuro, temos como perspectiva, estudar teoricamente os processos de oxidação e redução envolvendo complexos de rutênio(III). Investigaremos a influência para catalisar a formação de ligações dissulfeto S-S em suas formas de existência de Ru(II)/Ru(III), com interações sobre possíveis alvos biológicos, favorecidos por este processo de oxi-redução. Em maior extensão, para meu doutoramento, continuar a investigar e modelar a influência do meio solvente sobre sistemas enzimáticos e supra-moleculares. Para estes fins pretendo estudar de maneira profunda os formalismos teóricos, com suas capacidades e limitações, para investigar estes sistemas usando a química computacional.

APÊNDICE:
Participação em Eventos Referente ao Período
02/2012 – 02/2014

i) **XXXVIII Congresso of Theoretical Chemists of Latim Expression, apresentação de poster** – Natal, RN, Dezembro de 2012.

Título: “Solvent Effects on the Metal to Ligand Charge Transfer Transitions in Ruthenium Complexes.”

Autores: Chagas, M. A., Rocha, W. R.

ii) **XXVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, apresentação de pôster** – São João del – Rei, MG, Novembro de 2013.

Título: “Efeitos do Solvente em Transições de Transferência de Carga Metal-Ligante em Compostos de Rutênio.”

Autores: Chagas, M. A., Rocha, W. R.