

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

Esther Regina Silva Paz

**INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA DA REAÇÃO DE
ALQUENILAÇÃO C–H E DESENVOLVIMENTO
DE SENSORES FLUORESCENTES PARA ÍONS
BISSULFITO: Uma Abordagem Computacional**

Belo Horizonte

2025

UFMG/ICEx/DQ. 1.638

D. 891

Esther Regina Silva Paz

**INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA DA REAÇÃO DE
ALQUENILAÇÃO C–H E DESENVOLVIMENTO
DE SENSORES FLUORESCENTES PARA ÍONS
BISSULFITO: Uma Abordagem Computacional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof.º Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior

Coorientador: Prof.º Dr. Willian Ricardo Rocha

Belo Horizonte

2025

Ficha Catalográfica

P348i
2025
D Paz, Esther Regina Silva.
Investigação mecanística da reação de alquenação C-H e desenvolvimento de sensores fluorescentes para íons bissulfito [manuscrito]: uma abordagem computacional / Esther Regina Silva Paz. 2025.
148 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.
Coorientador: Willian Ricardo Rocha.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Bibliografia: f. 109-130.
Anexos: f. 131-148.

1. Físico-química – Teses. 2. Funcionais de densidade – Teses. 3. Quinona – Teses. 4. Biotecnologia – Teses. 5. Detectores – Teses. 6. Fluorescência – Teses. 7. Imidazóis – Teses. 8. Raios X – Difração – Teses. 9. Ligação de hidrogênio – Teses. 10. Chagas, Doença de – Teses. 11. Mecânica quântica – Teses. 12. Catalisadores de metais de transição – Teses. I. Silva Júnior, Eufrânio Nunes da, Orientador. II. Rocha, Willian Ricardo, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG
Programa de Pós-Graduação em Química
Departamento de Química - ICEX



"Investigação Mecanística da Reação de Alquenilação C-H e Desenvolvimento de Sensores Fluorescentes Para Íons Bissulfito: Uma Abordagem Computacional"

Esther Regina Silva Paz

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador
UFMG

Prof. Willian Ricardo Rocha - Coorientador
UFMG

Prof. Jarbas Magalhães Resende
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima
UFMG

Belo Horizonte, 06 de fevereiro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Eufranio Nunes da Silva Junior, Professor do Magistério Superior**, em 09/02/2025, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Willian Ricardo Rocha, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 17/02/2025, às 10:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2025, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jarbas Magalhaes Resende, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2025, às 11:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3939442** e o código CRC **AB4C725F**.

Dedico este trabalho a todos aqueles que, de alguma forma, me ajudaram a encontrar um referencial neste universo de novas descobertas.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos com um sincero "muito obrigada" a todos que compartilharam seus conhecimentos comigo, pois este trabalho foi construído com o auxílio de muitas pessoas e incontáveis palavras seriam necessárias para expressar minha gratidão.

Ao meu orientador, Professor Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior, agradeço pelo incentivo e pela confiança depositada em mim desde os primeiros anos de minha graduação. Seu apoio foi fundamental para a construção desta dissertação.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Willian R. Rocha, agradeço por ter aceito o desafio e me acolhido em seu laboratório. Sem a sua orientação, este projeto não teria se concretizado.

Ao Professor Dr. Felipe Fantuzzi, agradeço pela colaboração inestimável. Sua paciência e atenção foram essenciais para que os obstáculos fossem superados!

Ao Me. Cauê P. Souza, agradeço pela disposição e auxílio na execução dos cálculos computacionais e discussão dos aspectos teóricos deste trabalho.

Agradeço a todos os professores do Departamento de Química da UFMG que contribuíram para minha formação, com um agradecimento especial aos membros do colegiado e às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Química da UFMG pela constante colaboração.

À Aline Bozzi, Mariana Yoshinaga e Rodrigo Malheiros, agradeço pela contribuição fundamental neste trabalho. Vocês me guiaram por esta nova estrada e nada teria sido possível sem o auxílio de cada um!

Aos meus amigos do Laboratório de Química Sintética e Heterocíclica: Emilay Baessa, Renata Almeida, Eduardo Guimarães, Ícaro Bozzi, Mateus Pena, Luana Machado, Joyce Oliveira, Dandara Borges, Daiane Barbosa e Bruna Fonseca, agradeço por todo apoio e amizade durante os últimos anos.

Aos meus amigos do Laboratório de Estudos Computacionais em Sistemas Moleculares ($\langle e|Cs|Mo \rangle^{Lab}$): Sandy Veríssimo, Hercules Pereira, Mariana Correia e Nader Gonçalves, agradeço pela companhia diária e por partilharem suas experiências comigo.

Aos meus amigos e companheiros de mestrado, Gustavo Moreira, Herick Ribeiro e Luan Ramalho, agradeço por termos percorrido essa jornada juntos. Sem a parceria de vocês, tudo teria sido mais difícil!

À Laura Figueroa e Gabriela Graça, agradeço por todas as lágrimas e risadas compartilhadas. Vocês são um presente precioso que a vida me deu!

Ao José Tavares, agradeço por estar ao meu lado, especialmente nos momentos mais

difíceis desta jornada. Você iluminou minha vida!

À minha prima, Aryel Paz, e às minhas madrinhas, Natália Paz e Nélia Paz, agradeço por manterem firme sua confiança em mim e por sempre acreditarem que eu seria capaz de alcançar meus objetivos.

À minha irmã, Nicole Paz, meu maior orgulho e principal inspiração para seguir adiante, e aos meus pais, Maria do Carmo e Nerison Paz, agradeço por me incentivarem a prosseguir e a enfrentar as adversidades da vida com coragem e perseverança.

À banca examinadora, agradeço por terem aceito o convite para contribuírem com este trabalho.

Por fim, agradeço aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPEMIG e INCT pelo apoio financeiro e pela bolsa concedida, bem como ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFMG (PPGQUI-UFMG) e à Julius-Maximilians-Universität Würzburg pelo suporte computacional fornecido para a realização deste projeto.

*"O medo agora é que meu novo modo não faça sentido? [...] Terei que correr o sagrado
risco do acaso. E substituir o destino pela probabilidade."*

- Clarice Lispector, A Paixão Segundo G. H.

RESUMO

Esta dissertação descreve duas abordagens computacionais fundamentadas na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o objetivo de investigar a aplicação de derivados quinoidais na síntese de substratos para reações *click* do tipo SuFEx (*Sulfur(VI) Fluoride Exchange*) e o desenvolvimento de sensores fluorescentes para a detecção de íons bissulfito. A primeira parte aborda a elucidação do mecanismo de alquenação C–H de uma 1,4-naftoquinona mono-metilada, com o grupo Fluoreto de Etenossulfonila (FES), visando obter um substrato adequado para a reação SuFEx. Para isso, foram realizados cálculos baseados na Teoria do Estado de Transição (TST), com o intuito de identificar o perfil energético e propor um ciclo catalítico para essa transformação. Além disso, um processo de *benchmark* foi conduzido para avaliar os perfis energéticos obtidos com nove funcionais da densidade, distribuídos em sete classes distintas, em comparação com os dados obtidos com o método de referência, *Coupled Cluster* (CC). Os resultados indicaram que o funcional GGA híbrido PBE0, selecionado para descrever o mecanismo proposto, é adequado para o estudo computacional de catálises por complexos organometálicos de rutênio. A segunda parte descreve os estudos fotofísicos, baseados na Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT), realizados com três imidazóis derivados da β -lapachona, com o objetivo de avaliar as possíveis alterações em seus perfis de fluorescência como resposta à detecção do íon bissulfito. Foram obtidas as geometrias otimizadas dos estados fundamentais (S_0) e excitados (S_1 , T_1 e T_2), bem como a energia eletrônica dos compostos investigados. Além disso, calcularam-se as constantes de fluorescência, a partir do coeficiente de Einstein, e as constantes de cruzamento intersistema, utilizando a regra de ouro de Fermi e a teoria de Marcus. Os resultados sugerem que as diferenças experimentais observadas nos perfis de emissão de fluorescência dos três compostos após interação com o analito não podem ser justificadas exclusivamente pelo desfavorecimento do processo de transferência de carga intramolecular (ICT). Além disso, para um dos regioisômeros, foi identificada a possibilidade de desativação radiativa por meio do fenômeno de fosforescência. Os dois compostos que apresentaram alterações na fluorescência ao reagirem com o bissulfito foram considerados adequados para aplicação potencial como sensores desse íon. Entretanto, o lapimidazol que não exibiu alterações no perfil de emissão após a interação com o íon-alvo não se mostrou adequado para a mesma aplicação.

PALAVRAS-CHAVE: DFT; quinonas; ativação C–H; alquenação C–H; SuFEx; fotofísica; ICT; bissulfito.

ABSTRACT

This work describes two computational approaches based on Density Functional Theory (DFT), aimed at investigating the application of quinoidal derivatives in the synthesis of substrates for SuFEx (Sulfur(VI) Fluoride Exchange) click-type reactions and in the development of fluorescent sensors for bisulfite ion detection. The first part addresses the elucidation of the C–H alkenylation mechanism of 1,4-naphthoquinone mono-methylated with the Ethenesulfonyl Fluoride (FES) group, aiming to obtain a suitable substrate for SuFEx reactions. Transition State Theory (TST) based calculations were performed to identify the energy profile and propose a catalytic cycle for this transformation. Furthermore, a benchmark process was conducted to assess the energy profiles obtained using nine density functionals, distributed into seven distinct classes, and compared with results obtained from the reference method, Coupled Cluster (CC). The results indicated that the hybrid GGA PBE0 functional, chosen to describe the proposed mechanism, is suitable for computational studies of catalysis by ruthenium organometallic complexes. The second part describes the photophysical studies based on Time-Dependent Density Functional Theory (TD-DFT), conducted with three imidazole derivatives of β -lapachone, to evaluate possible changes in their fluorescence profiles in response to bisulfite ion detection. Optimized geometries of the ground states (S_0) and excited states (S_1 , T_1 , and T_2), as well as the electronic energy of the investigated compounds, were obtained. Additionally, fluorescence constants, derived from the Einstein coefficient, and intersystem crossing constants were calculated using Fermi's Golden Rule and Marcus theory. The results suggest that the experimental differences observed in the fluorescence emission profiles of the three compounds after interaction with the analyte cannot be exclusively explained by the unfavorable intramolecular charge transfer (ICT) process. Moreover, for one of the regioisomers, the possibility of radiative deactivation via phosphorescence was identified. The two compounds that exhibited fluorescence changes upon reacting with bisulfite were considered suitable for potential sensor applications. However, the lapimidazole which did not show emission profile changes after interaction with the target ion was not deemed appropriate for the same application.

KEYWORDS: DFT; quinones; C–H activation; C–H alkenylation; SuFEx; photophysics; ICT; bisulfite.

LISTA DE FIGURAS

1	Valores de energia de dissociação de ligações C–H em kJ.mol^{-1} de hidrocarbonetos comuns. Adaptado da ref. [4].	24
2	Interações entre orbitais de fronteira para a ativação C–H: (A) ambifílica; (B) eletrofílica; e (C) nucleofílica. Adaptado da ref. [8].	25
3	Classificação das quinonas de acordo com o sistema aromático.	29
4	Lausona (11), isolada da <i>Lawsonia inermis</i> , Juglona (12), isolada da <i>Juglans nigra</i> e Lapachol (13), isolado da <i>Tabebuia avellanedae</i>	30
5	(A) Nomenclatura e numeração usual dos anéis das 1,4-naftoquinonas; (B) Exemplos de modificações estruturais no anel B realizadas através da adição de Michael; (C) Metodologia geral para funcionalização do anel B através de reações de oxidação; (D) Metodologia geral para funcionalização do anel B através de múltiplas etapas sintéticas; (E) Representação da ativação C–H através da coordenação do metal de transição à carbonila.	31
6	Estruturas químicas do Benznidazol (18) e Nifurtimox (19).	35
7	Exemplos de 1,4-naftoquinonas com atividade tripanocida superior ao Benznidazol (19) obtidas por da Silva Júnior e colaboradores. Valores de $\text{CI}_{50}/24\text{h}$ em μM para a forma tripomastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i> (T. cruzi). Adaptado das refs. [47, 68].	36
8	Representação do caminho de energia mínima (MEP) obtido através dos métodos NEB e PEB para reação $\text{AB} \rightarrow \text{BC}$ em função da distância entre A–B e B–C. Adaptado da ref. [99].	41
9	Estruturas do ácido acético AcOH , do reagente FES , do substrato 36 e do catalisador A' , otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	46
10	Estruturas propostas para os intermediários A , B e C , otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	47
11	Estruturas propostas para os intermediários D , E e F , otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	47
12	Estado de transição (TS1) e caminho de energia mínima (MEP) obtido <i>via</i> IRC para a etapa de ativação C–H da ligação $\text{C}_5\text{–H}$ da menadi-ona (36). A estrutura do TS1 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	49

13	Estado de transição (TS2) e caminho de energia mínima (MEP) obtido <i>via</i> IRC para a etapa de inserção de alceno (FES) ao sítio da ativação C ₅ –H da menadiona (36). A estrutura do TS2 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	49
14	Estado de transição (TS3) e caminho de energia mínima (MEP) obtido <i>via</i> IRC para a etapa β -eliminação de hidreto e restauração da dupla ligação do grupo FES . A estrutura do TS3 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	50
15	Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (36). As energias foram obtidas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE), a partir das estruturas otimizadas em PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).	51
16	Ciclo catalítico proposto para a reação de alquenilação C–H da menadiona (36) com o grupo FES	52
17	Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (36). As energias foram obtidas através dos funcionais GGA híbridos B3LYP e PBE0, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	54
18	Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (36). As energias foram obtidas através dos funcionais GGA PBE e BP86, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	55
19	Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (36). As energias foram obtidas através do funcional meta-GGA M06L e meta- Generalized Gradient Approximation (GGA) híbrido M06, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	57
20	Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (36). As energias foram obtidas através dos funcionais ω B97X-D3 (híbrido separado por distância), ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) e B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa), relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	58
21	Representação do diagrama de Jablonsky, onde S_0 é o estado singlete fundamental, S_1 e S_2 são os estados singlete excitados e T_1 é primeiro estado tripleto. Adaptado da ref. [171].	63

22	(A) Espectros de absorção e (B) espectros de emissão de fluorescência do composto 43 conforme o aumento da concentração de bissulfito em solução. (Solução de 40% acetonitrila:água e tampão de citrato/fosfato em pH 5,0). Reproduzido, com permissão, da ref. [163]. <i>Copyright</i> 2024 Elsevier.	68
23	Diagrama de energia do cruzamento entre (A) as superfícies de energia potencial dos reagentes e produtos solvatados, e (B) os estados eletrônicos S_1 e T_n , de acordo com a teoria de Marcus, onde $\mathbf{r}_i$ e $\mathbf{r}_f$ são as geometrias de equilíbrio. Adaptado das refs. [187, 188].	73
24	Estrutura dos compostos 43 e 44 otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	78
25	Estrutura dos compostos 46 e 48 otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	82
26	Estrutura dos compostos 47 e 49 otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	85
27	Espectro de absorção experimental do lapimidazol 47 em metanol.	88
28	Espectros de absorção o lapimidazol 47 simulados através do método RHF-CI, com excitações simples (S) e duplas (D), no modelo CPCM(CH ₃ OH).	88
29	A) e B) Espectros de absorção do lapimidazol 47 , simulados através do método TD-DFT com nove funcionais da densidade, no modelo CPCM(CH ₃ OH).	89
30	Sobreposição dos espectros de absorção simulado (obtido no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(CH ₃ OH)) e experimental do lapimidazol 47	90
31	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 43 no modelo CPCM(40% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	91
32	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 44 no modelo CPCM(40% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	91
33	Energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ dos lapimidazóis: A) 43 e 44 ; B) 46 e 48 ; e C) 47 e 49 , obtidas no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(% ACN:H ₂ O).	92
34	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 46 no modelo CPCM(30% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	93

35	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 48 no modelo CPCM(30% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	93
36	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 47 no modelo CPCM(20% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	94
37	Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 49 no modelo CPCM(20% ACN:H ₂ O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.	95
38	Espectros de absorção e de emissão de fluorescência dos compostos A) 46 e B) 48 , conforme a titulação de íons HSO_3^- de 0 à 10 equivalentes (equiv.).	98
39	Proporções das excitações locais (LE) e transferências de carga intramolecular (ICT) entre a porção doadora (D) e aceptora (A) nos estados S_0 e S_1 dos lapimidazóis 43 , 46 e 48 , e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , 44 , 47 e 49	100
40	Separação de carga entre a porção doadora (D) e aceptora (A) nos estados S_0 e S_1 dos lapimidazóis 43 , 46 e 48 , e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , 44 , 47 e 49	101
41	Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol 43 e de seu produto de adição nucleofílica 44 , obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(40% ACN:H ₂ O).	102
42	Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol 46 e de seu produto de adição nucleofílica 48 , obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(30% ACN:H ₂ O).	103
43	Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol 47 e de seu produto de adição nucleofílica 49 , obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(20% ACN:H ₂ O).	103
44	Ilustração do teorema de Runge-Gross. Adaptado da ref. [211].	140
45	Ilustração do teorema de van Leuween. Adaptado da ref. [211].	141
46	Ilustração da teoria da resposta linear. Adaptado da ref. [211].	144
47	Curva de energia potencial (V) <i>versus</i> distância interatômica ($\mathbf{r}_{AB}$) para uma molécula diatômica AB , onde $\mathbf{r}_{eq}$ é a distância de equilíbrio da ligação.	145
48	Curva de energia potencial (V) <i>versus</i> coordenada reacional e demais coordenadas perpendiculares. Adaptado da ref. [215].	146

LISTA DE ESQUEMAS

1	Ativação de ligação C–H como ferramenta para funcionalização direta de moléculas orgânicas. Adaptado da ref. [8].	25
2	Classes de mecanismos comumente propostos na literatura para a ativação de ligação C–H. Adaptado da ref. [11].	27
3	Representação geral do direcionamento- <i>orto</i> da ativação C–H por meio da coordenação do metal de transição ao grupo diretor. Adaptado da ref. [11].	28
4	Mecanismo geral para ativação de ligação C–H catalisada por metais de transição. Adaptada da ref. [16].	28
5	Redução das naftoquinonas produzindo o radical semiquinonas (NQ ^{•-}) e o ânion hidroquinona (NQ ²⁻). Adaptado da ref. [31].	30
6	Exemplos de funcionalização direta do anel A de 1,4-naftoquinonas <i>via</i> ativação de ligação C–H catalisada por metais de transição desenvolvidos por da Silva Júnior e colaboradores. Adaptado da ref. [51].	32
7	Síntese da β -lapachona (17) a partir do lapachol (13). Adaptado da ref. [55].	32
8	Metodologia geral de Debus-Radziszewski para obtenção de imidazóis. Adaptado da ref. [56].	33
9	Reação de geral cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC). Adaptado da ref. [74].	36
10	Mecanismo geral da reação <i>click</i> do tipo SuFEx. Adaptado da ref. [81]. . .	37
11	Exemplos de uso da alquenação C–H e do reagente de acoplamento FES (29) como ferramentas para obtenção de precursores de reações <i>click</i> do tipo SuFEx. Adaptado da ref. [86].	38
12	Estratégia de alquenação C–H em derivados de 1,4-naftoquinonas para síntese de reagente bioativos da reação SuFEx, desenvolvida por da Silva Júnior e colaboradores em 2024, e o exemplo de aplicação sintética na menadiona (36). Adaptado da ref. [95].	39
13	Mecanismo geral da Transferência de Carga Intramolecular (Intramolecular Charge Transfer (ICT)). Adaptado das refs. [167, 175].	64
14	Deteção do ânion HSO ₃ ⁻ pelo sensor 38 , por meio da interrupção da Transferência de Carga Intramolecular (ICT). Adaptado de ref.[176]. . . .	65
15	Mecanismo da Emissão Induzida por Agregação (Aggregation-Induced Emission (AIE)). Adaptado da ref. [167].	65
16	Deteção do ânion HSO ₃ ⁻ pelo sensor 40 , através do mecanismo de Emissão Induzida por Agregação (AIE). Adaptado da ref. [178].	66

17	Síntese do lapimidazol 43 a partir da β -lapachona (17) e do tereftalaldeído (42).	67
18	Detecção do ânion HSO_3^- pelo sensor 43 , através do interrompimento da Transferência de Carga Intramolecular (ICT).	68
19	Estratégia sintética de anelação C–H/N–H, <i>via</i> ativação de ligação C–H, do lapimidazol 43 com o difenilacetileno (45), formando os regioisômeros 46 e 47	69
20	Adição nucleofílica de íons HSO_3^- aos regioisômeros 46 e 47 , formando os respectivos adutos 48 e 49	69
21	Interdependência das variáveis básicas da DFT. Adaptado da ref. [144]. . .	135
22	Procedimento autoconsistente de Kohn-Sham. Adaptado da ref. [144]. . .	138
23	Densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r}, t)$, obtida através dos mapas gerados pelo potencial externo, $v(\mathbf{r}, t)$, sendo $\mathcal{R}$ o operador densidade eletrônica. Adaptado da ref. [211].	140

LISTA DE TABELAS

2	Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (36) com o grupo FES , calculadas pelos funcionais GGA híbridos B3LYP e PBE0, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	54
3	Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (36), calculadas pelos funcionais GGA PBE e BP86, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	55
4	Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol ⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (36), calculadas pelo funcional meta-GGA M06L e meta- GGA híbrido M06, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	56
5	Energias livres de Gibbs (ΔG , kcal.mol ⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (36), calculadas pelos funcionais ω B97X-D3 (híbrido separado por distância), ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) e B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa), relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.	57
6	Desvio padrão (σ) calculado para os funcionais da densidade utilizados no <i>benchmark</i> do perfil energético da reação de alquenação C–H da menadiona (36), comparado aos valores de referência obtidos pelo método CC.	59
1	Índices de refração e constante dielétrica dos solventes acetonitrila, água e metanol, puros.	75
2	Índices de refração e constante dielétrica para as diferentes proporções da mistura de acetonitrila e água.	75
3	Parâmetros estruturais de 43 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	79
4	Parâmetros estruturais de 44 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	80
5	Parâmetros estruturais de 43 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(40% ACN:H ₂ O).	81
6	Parâmetros estruturais de 44 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(40% ACN:H ₂ O).	81

7	Parâmetros estruturais de 46 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	82
8	Parâmetros estruturais de 48 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	83
9	Parâmetros estruturais de 46 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(30% ACN:H ₂ O).	84
10	Parâmetros estruturais de 48 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(30% ACN:H ₂ O).	84
11	Parâmetros estruturais de 47 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	85
12	Parâmetros estruturais de 49 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH ₃ OH).	86
13	Parâmetros estruturais de 47 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(20% ACN:H ₂ O).	86
14	Parâmetros estruturais de 49 obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(20% ACN:H ₂ O).	87
15	Comprimento de onda de absorção máxima (nm) e energia (eV), simulados através do método RHF-CI, para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 47 no modelo CPCM(CH ₃ OH).	87
16	Comprimento de onda máximo e energia de absorção, simulados através do método TD-DFT com nove funcionais da densidade, para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto 47 no modelo CPCM(CH ₃ OH).	90
17	Parâmetros calculados envolvidos no decaimento radiativo <i>via</i> fluorescência dos lapimidazóis 43 , 46 e 48 e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO ₃ ⁻ , 44 , 48 e 49	96
18	Parâmetros calculados envolvidos nos cruzamentos intersistema dos lapimidazóis 43 , 46 e 48 e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO ₃ ⁻ , 44 , 48 e 49	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D_0	Energia de Dissociação de Ligação.
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i> .
1,2-NQ	1,2-naftoquinona.
1,4-NQ	1,4-naftoquinona.
AIE	<i>Aggregation-Induced Emission</i> .
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
AO	Adição Oxidativa.
BIES	<i>Base-Assisted Internal Electrophilic Substitution</i> .
BO	Born-Oppenheimer.
Bz	Benzonidazol.
CC	<i>Coupled Cluster</i> .
CI ₅₀	Concentração Inibitória Média.
CNS	Conselho Nacional de Saúde.
CPCM	<i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i> .
CuAAC	<i>Copper(I)-Catalized Azide-Alkyne Cycloaddition</i> .
DFT	<i>Density Functional Theory</i> .
DLPNO	<i>Domain-based Local Pair Natural Orbital</i> .
DTN	Doença Tropical Negligenciada.
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio.
FES	Fluoreto de Etenossulfonila.
fosc	Força do Oscilador.
GD	Grupos Diretores.
GF	Grupos Funcionais.
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i> .
HF	Hartree-Fock.

HK	Hohenberg-Kohn.
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital.</i>
HPAO	Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos Oxigenados.
ICT	<i>Intramolecular Charge Transfer.</i>
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate.</i>
ISC	<i>Intersystem Crossing.</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry.</i>
KS	Kohn-Sham.
KS-SCF	<i>Kohn-Sham Self Consistent Field.</i>
LE	<i>Local Excitation.</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital.</i>
MEP	<i>Minimum Energy Path.</i>
ML- σ	Metátese da Ligação- σ .
MT	Metais de Transição.
NEB	<i>Nudged Elastic Band.</i>
Nfx	Nifurtimox.
NTO	<i>Natural Transition Orbital.</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PEB	<i>Plain Elastic Band.</i>
PES	<i>Potencial Energy Surface.</i>
RA	Reagente de Acoplamento.
RG	Runge-Gross.
RHF-CI	<i>Restricted Hartree-Fock Interaction Configurations.</i>
RMC	Reação Multicomponente.
SE	Substituição Eletrofílica.
SOC	<i>Spin-Orbit Coupling.</i>
SuFEx	<i>Sulfur(VI) Fluoride Exchange.</i>
TC	Transferência de Carga.
TD-DFT	<i>Time Dependent Density Functional Theory.</i>

TDA	<i>Tamm-Dancoff Approximation.</i>
TDKS	<i>Time-Dependent Kohn-Sham.</i>
TDSE	<i>Time-Dependent Schrödinger Equation.</i>
TISE	<i>Time-Independent Schrödinger Equation.</i>
TS	<i>Transition State.</i>
TST	<i>Transition State Theory.</i>
WFT	<i>Wave Fuction Theory.</i>

Sumário

1	Introdução	24
1.1	Ativação C–H	24
1.1.1	Ativação C–H Catalisada por Metais de Transição	25
1.2	Quinonas	29
1.2.1	1,4-naftoquinonas: Versatilidade Sintética e Aplicação Biotecnológica	30
2	Estudo Mecanístico da Reação de Alquenilação C–H como Ferramenta para Obtenção de Substratos Bioativos da Reação SuFEx	34
2.1	Introdução	34
2.1.1	Doença de Chagas	34
2.1.2	<i>Sulfur(VI) Fluoride Exchange</i> - SuFEx	35
2.2	Objetivos	39
2.3	Aspectos Teóricos	40
2.3.1	<i>Nudged Elastic Band</i> (NEB)	40
2.3.2	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> (IRC)	42
2.4	Metodologia	43
2.4.1	Metodologia Computacional	43
2.5	Resultados e Discussão	45
2.5.1	Estrutura dos Reagentes e Intermediários	45
2.5.2	Mecanismo Proposto para a Alquenilação C–H da Menadiona	48
2.5.3	<i>Benchmark</i> do Mecanismo de Alquenilação C–H da Menadiona	53
2.6	Conclusão	59
2.7	Perspectivas Futuras	60
3	Aplicação de Métodos DFT e TD-DFT no Estudo Teórico de Sensores Fluorescentes para Íons Bissulfito	61
3.1	Introdução	61
3.1.1	Agentes Sulfitantes	61
3.1.2	Compostos Fluorescentes no Sensoriamento de Íons	62
3.1.3	Sensores Lapimidazólicos para Detecção de Íons Bissulfito	66
3.2	Objetivos	70
3.3	Aspectos Teóricos	70
3.3.1	Dcaimento Radiativo	70
3.3.2	Cruzamento Intersistema	71

3.4	Metodologia	73
3.4.1	Metodologia Computacional	73
3.5	Resultados e Discussão	77
3.5.1	Parâmetros Estruturais	77
3.5.2	<i>Benchmark</i>	87
3.5.3	Fotofísica	96
3.6	Conclusão	104
3.7	Perspectivas Futuras	106
4	Conclusão	108
	REFERÊNCIAS	109
	ANEXO A – Fundamentação Teórica	131
A.1	Mecânica Quântica Elementar	131
A.2	Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	134
A.2.1	Fundamentos da DFT	134
A.2.2	Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)	139
A.2.3	Teoria da Resposta Linear	143
A.3	Teoria do Estado de Transição (TST)	144
A.3.1	Superfície de Energia Potencial (PES) e a Definição do Estado de Transição (TS)	144
A.3.2	Formulação Cinética e Termodinâmica da Teoria do Estado de Transição	146

Capítulo 1

Introdução

1.1 Ativação C–H

Modificações estruturais em moléculas orgânicas são realizadas através de processos de clivagem, migração, substituição e/ou adição, os quais visam formar novas espécies. Em consonância com parâmetros cinéticos favoráveis, tais transformações são possíveis devido à suscetibilidade reacional de ligações químicas ativas, isto é, relativamente energéticas ou instáveis [1]. Por outro lado, ligações inertes e estáveis são consideradas inativas frente aos métodos de transformação estrutural. Neste contexto, o termo "ativação" refere-se ao aumento da reatividade de uma ligação com objetivo de torná-la mais fraca, possibilitando reações químicas neste sítio [2].

Ligações- σ C–H são exemplos de ligações não ativas, principalmente devido à sua baixa polaridade e aos altos valores de **Energia de Dissociação de Ligação (D_0)** (Figura 1) [3, 4]. Contudo, uma vez que estão presentes na maioria das moléculas orgânicas, o desenvolvimento de metodologias que possibilitem a ativação e transformação seletiva, eficiente e previsível de uma ligação C–H específica permitiria a obtenção de inúmeros compostos de interesse para as mais diversas áreas da química [5].

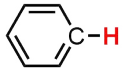
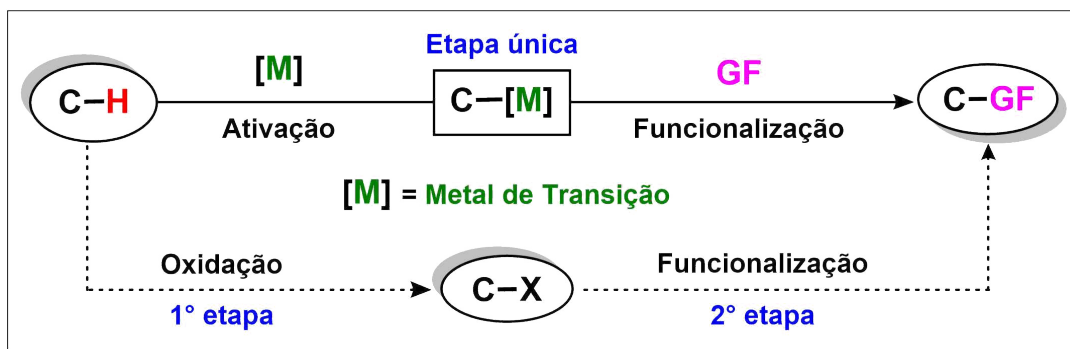
Ligação C–H	C(sp)	C(sp ²) _{aromático}	C(sp ²)	C(sp ³) _{1°}	C(sp ³) _{2°}	C(sp ³) _{3°}
Estrutura	$\text{H} \equiv \text{C} - \text{H}$		$\text{H}_2\text{C} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{H}$	$\text{H}_3\text{C} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{H}$	$\text{H}_3\text{C} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{H}$	$\text{H}_3\text{C} - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{H}$
D_0 (kJ.mol ⁻¹)	$D_0 = 523,4$	$D_0 = 431,0$	$D_0 = 427,0$	$D_0 = 410,4$	$D_0 = 395,4$	$D_0 = 381,0$

Figura 1: Valores de energia de dissociação de ligações C–H em kJ.mol⁻¹ de hidrocarbonetos comuns. Adaptado da ref. [4].

Assim, a ativação C–H catalisada por complexos de **Metais de Transição (MT)** surgiu no século XX como uma etapa mecanística capaz de promover a clivagem direta (sem oxidação prévia) da ligação- σ C–H [6]. Posteriormente, foi demonstrado que ligações entre o átomo de carbono e outros elementos, ou **Grupos Funcionais (GF)**, podem ser formadas através de processos conhecidos como Funcionalização C–H (**Esquema 1**) [7, 8].



Esquema 1: Ativação de ligação C-H como ferramenta para funcionalização direta de moléculas orgânicas. Adaptado da ref. [8].

1.1.1 Ativação C-H Catalisada por Metais de Transição

1.1.1.1 Aspectos Eletrônicos e Estruturais

A ativação da ligação C-H envolve a **Transferência de Carga (TC)** de um orbital d_π do MT para o orbital σ^* da ligação C-H coordenada a ele (**TC reversa**), bem como a transferência de carga do orbital σ preenchido desta ligação para um orbital d_σ vazio do MT (**TC direta**) [9]. Ambas as interações entre os orbitais de fronteira contribuem para o enfraquecimento e subsequente quebra da ligação C-H (**Figura 2A**). No entanto, dependendo do centro metálico e dos ligantes presentes no catalisador, uma das direções da **TC** pode, ou não, ser energeticamente dominante na formação do estado de transição que leva à clivagem desta ligação [10].

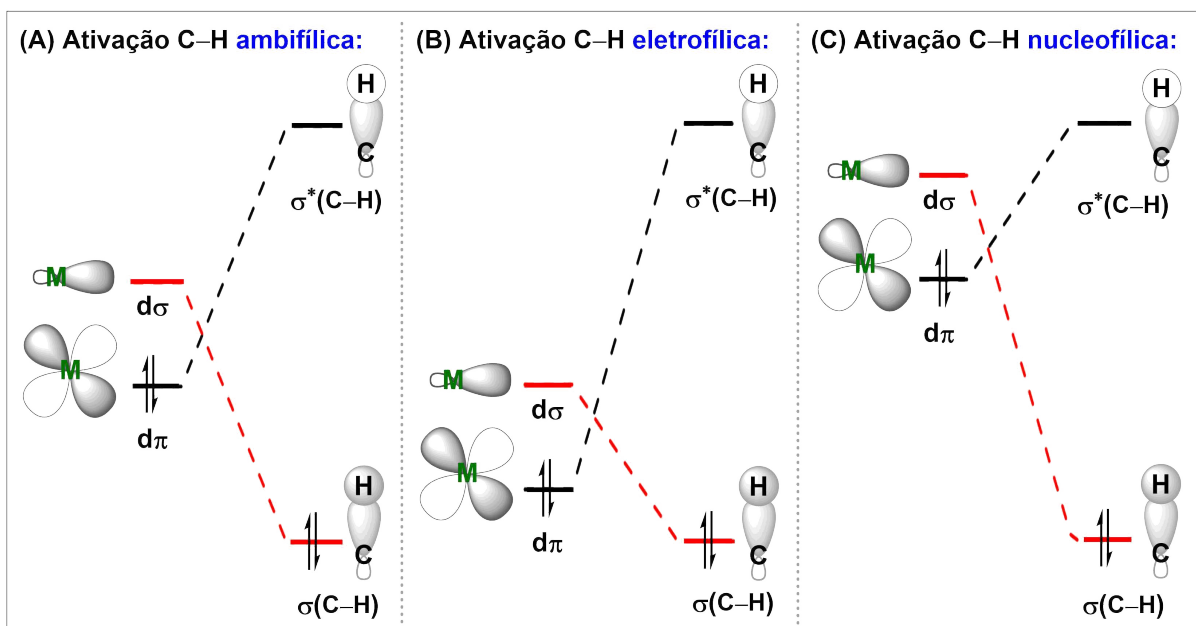


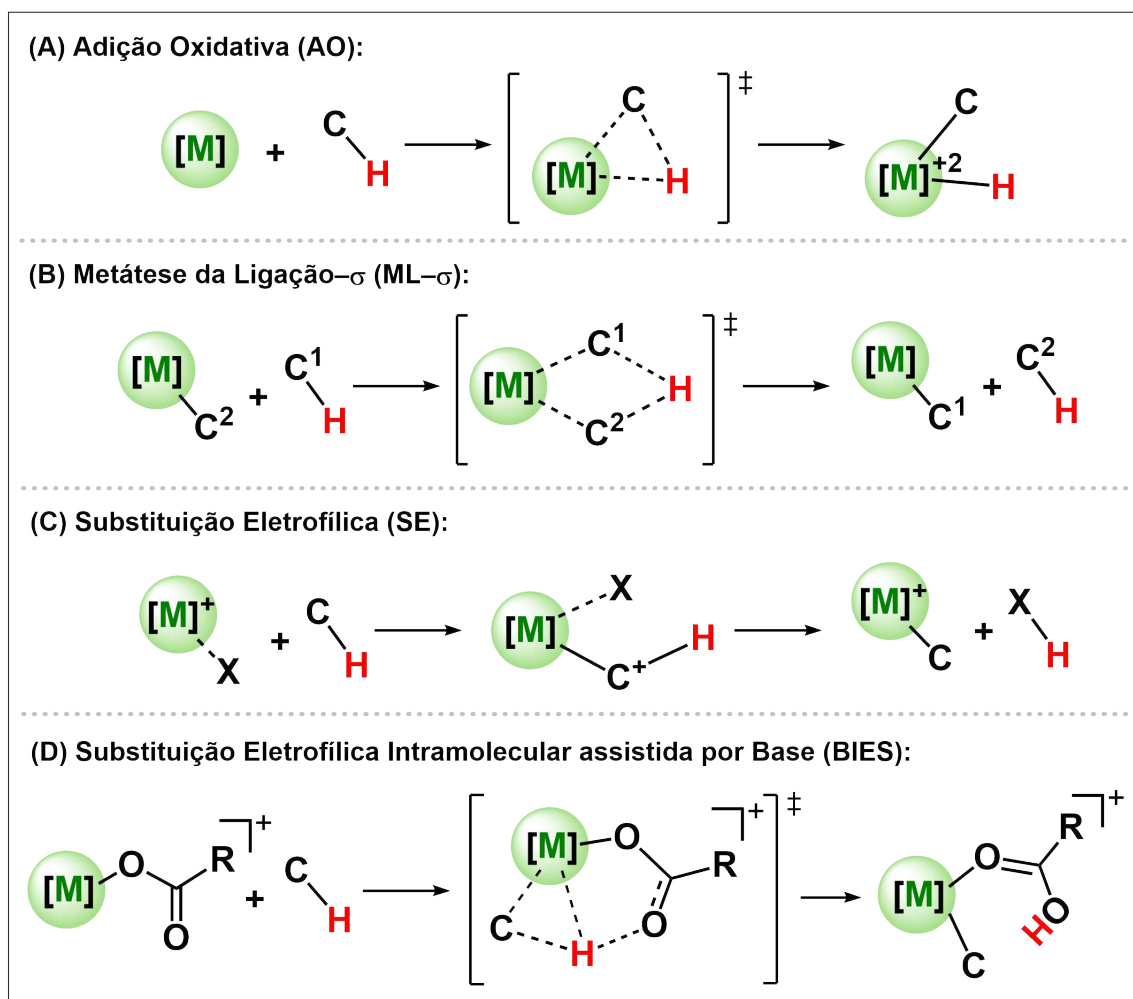
Figura 2: Interações entre orbitais de fronteira para a ativação C-H: (A) ambifílica; (B) eletrofílica; e (C) nucleofílica. Adaptado da ref. [8].

Como exemplo, **MT** tardios, elétron-deficientes e em altos estados de oxidação, como Pd^{II} , Pt^{II} , Rh^{III} , Ir^{III} e Ru^{II} , devem possuir elétrons d_π e d_σ de baixa energia. Neste caso, ao interagirem com a ligação C–H, a **TC** reversa predomina, caracterizando a ativação C–H eletrofílica (**Figura 2B**). Em contrapartida, **MT** ricos em elétrons, como Ir^{I} , Rh^{I} , W^{II} e Sc^{III} , devem possuir elétrons d_π e d_σ de alta energia e a interação dominante entre os orbitais de fronteira será a **TC** direta, caracterizando a ativação C–H nucleofílica (**Figura 2C**) [8].

Considerando estas classificações, a etapa de ativação C–H é tradicionalmente dividida em três classes de mecanismos (**Esquema 2**) [8]:

- (a) **Adição Oxidativa (AO)**: Ocorre *via* ativação C–H nucleofílica, onde **MT** tardios, ricos em elétrons e pouco oxidados se coordenam através da forte retrodoação dos elétrons d_π para o orbital $\sigma_{\text{C-H}}^*$, resultando numa interação sinérgica que promove a clivagem homolítica da ligação C–H e a oxidação do centro metálico (**Esquema 2A**) [11, 12].
- (b) **Metátese da Ligação- σ (ML- σ)**: Em geral, reações de metátese de ligação- σ ocorrem com **MT** elétron-deficientes, *via* quebra e formação simultânea de duas ligações- σ . Esse processo é comumente reconhecido como uma forma de ativação C–H nucleofílica, caracterizado por um mecanismo concertado que envolve a formação de um metalociclo de quatro membros no estado de transição, sem alterar o estado de oxidação do metal (**Esquema 2B**) [11, 13].
- (c) **Substituição Eletrofílica (SE)**: Ocorre *via* ativação C–H eletrofílica, frequentemente na presença de **MT** tardios e elétron-deficientes, por meio da forte doação dos elétrons no orbital $\sigma_{\text{C-H}}$ para o orbital vazio d_σ do **MT**, e da fraca retrodoação dos elétrons d_π para o orbital $\sigma_{\text{C-H}}^*$. Em seguida, há a clivagem heterolítica da ligação C–H e um próton é abstraído por um ânion externo (**Esquema 2C**) [8, 11].

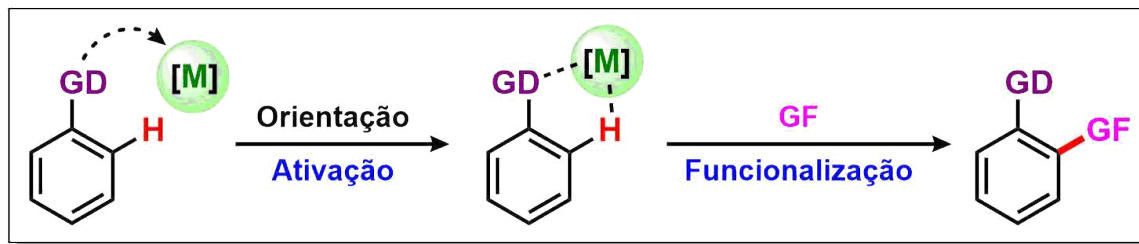
Entre as classes mencionadas, destacam-se as variações da **SE** que envolvem mecanismos concertados de abstração intramolecular do átomo de hidrogênio presente na ligação C–H, mediada por um heteroátomo pertencente a um ligante do catalisador. A substituição eletrofílica intramolecular assistida por base, **Base-Assisted Internal Electrophilic Substitution (BIES)**, constitui um exemplo relevante dessa variação da ativação eletrofílica, na qual a retirada do próton em substratos ricos em elétrons é assistida por um grupo carboxila ligado a um **MT** elétron-deficiente (**Esquema 2D**) [8, 11].



Esquema 2: Classes de mecanismos comumente propostos na literatura para a ativação de ligação C-H. Adaptado da ref. [11].

Além dos aspectos eletrônicos discutidos, a abundância de ligações C-H em compostos orgânicos compromete significativamente a regioseletividade em reações que envolvem sua ativação [14]. Uma abordagem eficaz para contornar esse desafio consiste em induzir a seletividade por meio da coordenação prévia do centro metálico a grupos básicos da molécula, conhecidos como **Grupos Diretores (GD)**, que aproximam o catalisador do sítio da ativação C-H.

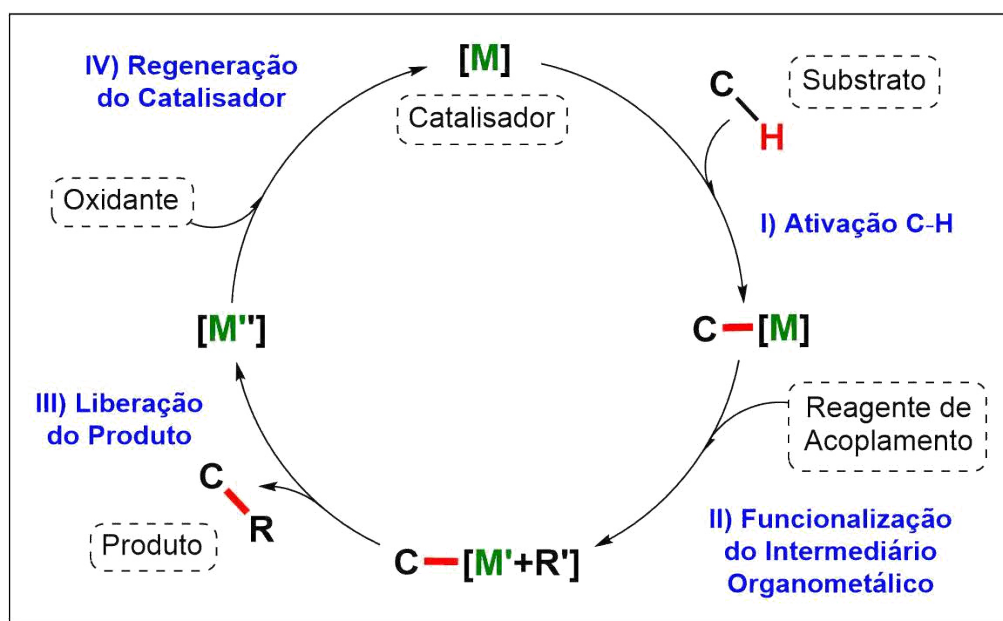
Em geral, os **GDs** contêm heteroátomos responsáveis por interligar o **MT** ao substrato, formando um intermediário ciclometalado com parâmetros cinéticos e termodinâmicos adequados. Um exemplo amplamente empregado dessa estratégia é o direcionamento-*orto* da ativação C-H, conforme ilustrado no **Esquema 3** [15].



Esquema 3: Representação geral do direcionamento-*orto* da ativação C-H por meio da coordenação do metal de transição ao grupo diretor. Adaptado da ref. [11].

1.1.1.2 Mecanismo Geral de Ativação e Funcionalização C-H Catalisada por Metais de Transição

Embora a ativação da ligação C-H seja a etapa crucial para modificações estruturais diretas em compostos orgânicos, a conversão completa dessa ligação em uma nova funcionalidade, por meio da reação com um **Reagente de Acoplamento (RA)** adequado, segue quatro etapas mecanísticas principais: I) ativação da ligação C-H; II) funcionalização do intermediário organometálico; III) liberação do produto; e, quando aplicável, IV) regeneração da espécie cataliticamente ativa (**Esquema 4**) [16].



Esquema 4: Mecanismo geral para ativação de ligação C-H catalisada por metais de transição. Adaptada da ref. [16].

A implementação dessa abordagem reduz drasticamente a necessidade de modificações prévias dos precursores, aumentando a eficiência atômica e promovendo maior sustentabilidade nos processos sintéticos. Além disso, essa estratégia é especialmente vantajosa na síntese de compostos com potencial aplicação biotecnológica, onde a economia de etapas e a precisão na formação de ligações específicas são fundamentais [17]. Em especial, destaca-se

o vasto escopo de reações que permitem a formação de ligações C–C a partir da ativação de ligações C–H, incluindo alquenação [18], anelação [19], arilação [20], alquilação [21], entre outras transformações químicas [22, 23].

1.2 Quinonas

De acordo com a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), quinonas são compostos orgânicos definidos por uma estrutura de dienona cíclica totalmente conjugada [24], onde os grupamentos carbonila presentes no anel insaturado podem estar posicionados em *orto*- (1,2 ou 9,10) ou *para*- (1,4 ou 9,10). Essas substâncias pertencem à classe dos **Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos Oxigenados (HPAO)** e são nomeadas com base no esqueleto carbônico, que se relaciona ao sistema aromático de referência, conforme ilustrado na **Figura 3** [25].

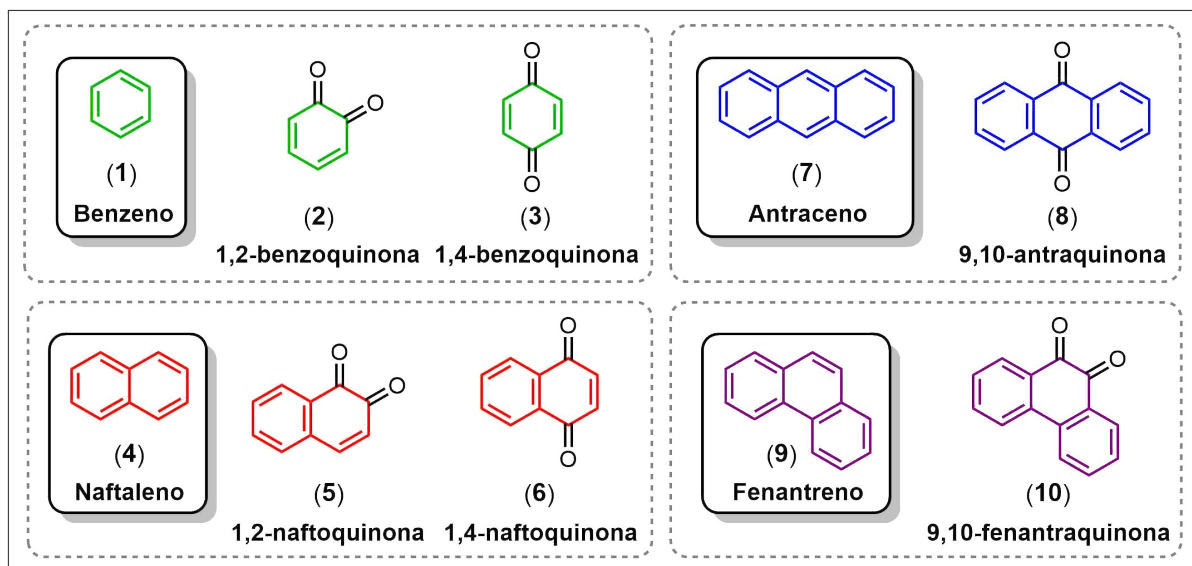


Figura 3: Classificação das quinonas de acordo com o sistema aromático.

As quinonas ocorrem naturalmente em plantas, fungos, bactérias e no reino animal, incluindo os seres humanos, onde desempenham papéis essenciais nos processos de respiração celular [26]. Entre elas, as 1,4-naftoquinonas (6) são particularmente notáveis e estão presentes em uma variedade de espécies botânicas [27]. Exemplos de grande relevância estão ilustrados na **Figura 4** e incluem a lausona (11), encontrada nas folhas da planta arbustiva *Lawsonia inermis*, denominada henna [28]; a juglona (12), extraída do córtex e das folhas de árvores do gênero *Juglans*, as nogueiras [29]; e o lapachol (13), isolado do cerne da *Tabebuia avellanedae*, popularmente conhecida como ipê-roxo [30].

Neste trabalho, os compostos de interesse são a **1,4-naftoquinona (1,4-NQ) (6)** e seus derivados obtidos a partir do lapachol (13).

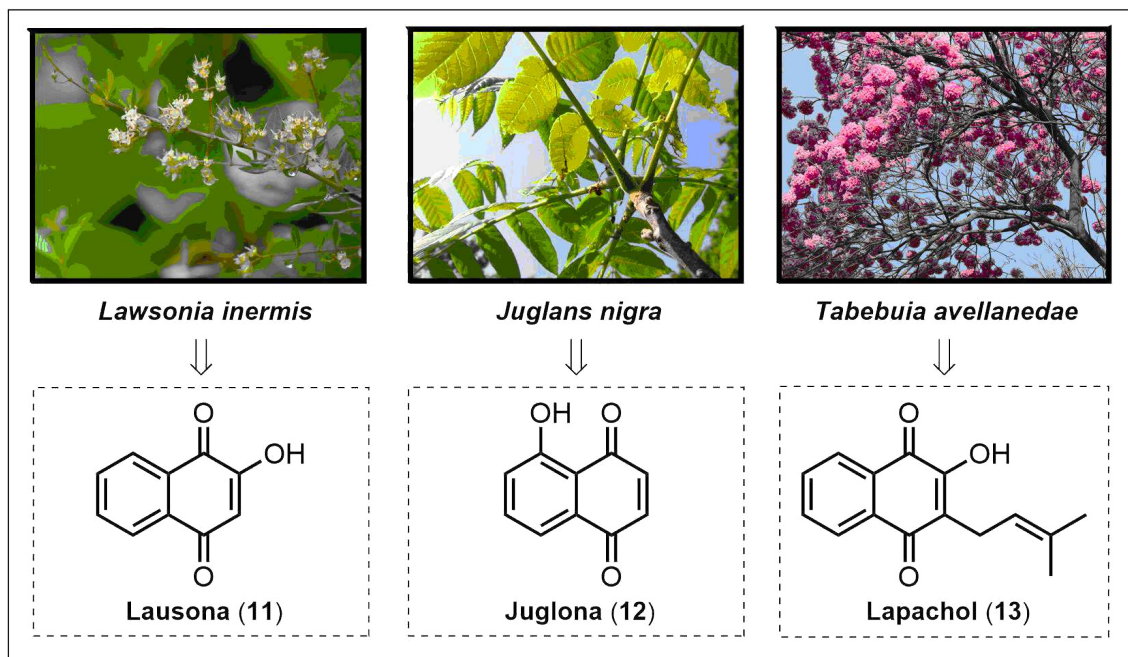
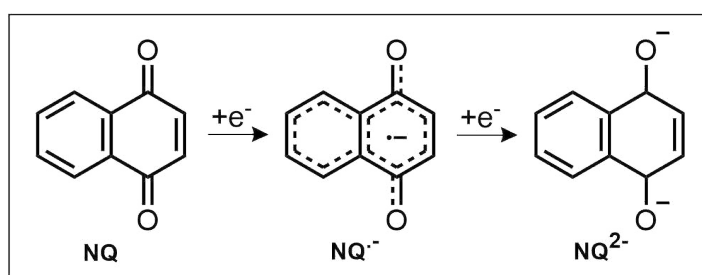


Figura 4: Lausona (11), isolada da *Lawsonia inermis*, Juglona (12), isolada da *Juglans nigra* e Lapachol (13), isolado da *Tabebuia avellanedae*.

1.2.1 1,4-naftoquinonas: Versatilidade Sintética e Aplicação Biotecnológica

As propriedades redox das naftoquinonas são especialmente significativas devido à sua capacidade de aceitar um ou dois elétrons, formando o ânion-radical correspondente ($\text{NQ}^{\cdot-}$) e o ânion hidroquinona (NQ^{2-}) (**Esquema 5**), que podem ser modulados por substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel naftoquinonidal, influenciando diretamente sua reatividade [31].



Esquema 5: Redução das naftoquinonas produzindo o radical semiquinonas ($\text{NQ}^{\cdot-}$) e o ânion hidroquinona (NQ^{2-}). Adaptado da ref. [31].

Nesse contexto, um dos objetivos na síntese orgânica contemporânea é o desenvolvimento de novos compostos que preservem o núcleo estrutural redox das 1,4-NQs, visando otimizar suas propriedades farmacológicas, como atividades antitumorais e antivirais [32], anti-inflamatórias e antialérgicas [33], antifúngicas [34], antibacterianas [35], antimaláricas

[36] e antiprotozoárias [37]. Além disso, as **1,4-NQs** são amplamente valorizadas como intermediários sintéticos para a produção de diversos compostos com aplicações tecnológicas, incluindo seu uso em eletroquímica [38] e como materiais fluorescentes [39].

1.2.1.1 Funcionalização de 1,4-naftoquinonas

Ao longo dos anos, vários grupos de pesquisa têm direcionado seus esforços para a síntese e funcionalização dos anéis A e B das naftoquinonas (**Figura 5A**), visando aumentar sua eficiência nas mais diversas áreas de aplicação [40]. Modificações no anel B podem ser realizadas empregando variações das reações de adição de Michael [41]. A **Figura 5B** apresenta alguns exemplos de derivados sulfurados (**14**) [42], oxigenados (**15**) [43] e nitrogenados (**16**) [44], obtidos através dessa abordagem. Em contraste, as modificações no anel benzenóide (ou anel A), que possui quatro ligações C–H classicamente desativadas, geralmente requerem a pré-funcionalização do sistema quinoidal mediante reações de oxidação [45], ou por meio de rotas sintéticas que envolvem múltiplas etapas [46], como ilustrado nas **Figura 5C** e **Figura 5D**, respectivamente.

Portanto, estratégias de ativação de ligação C–H para a funcionalização direta do anel A das **1,4-NQs**, a partir da coordenação do **MT** a um dos grupos carbonila (**Figura 5E**), têm sido amplamente exploradas.

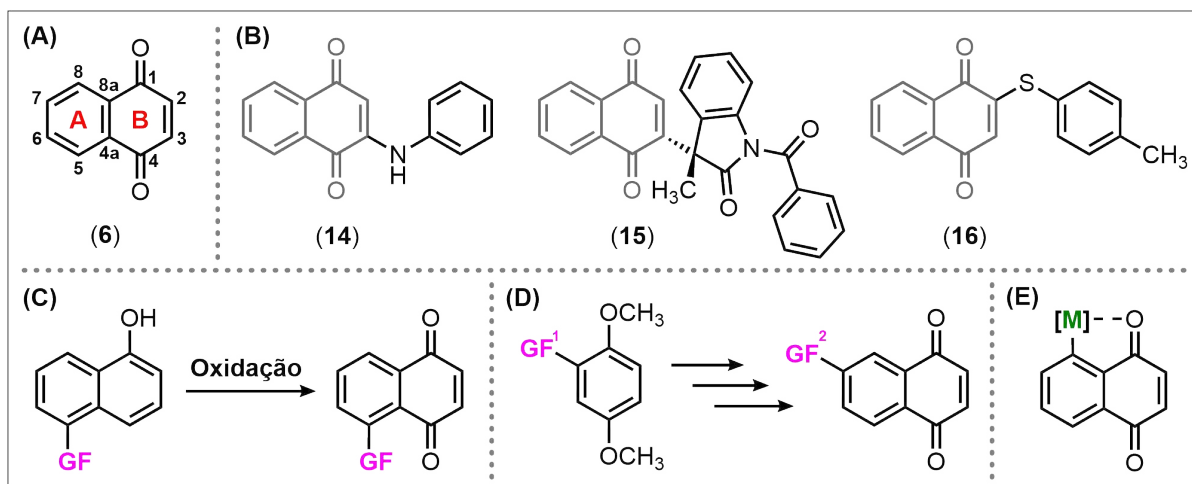
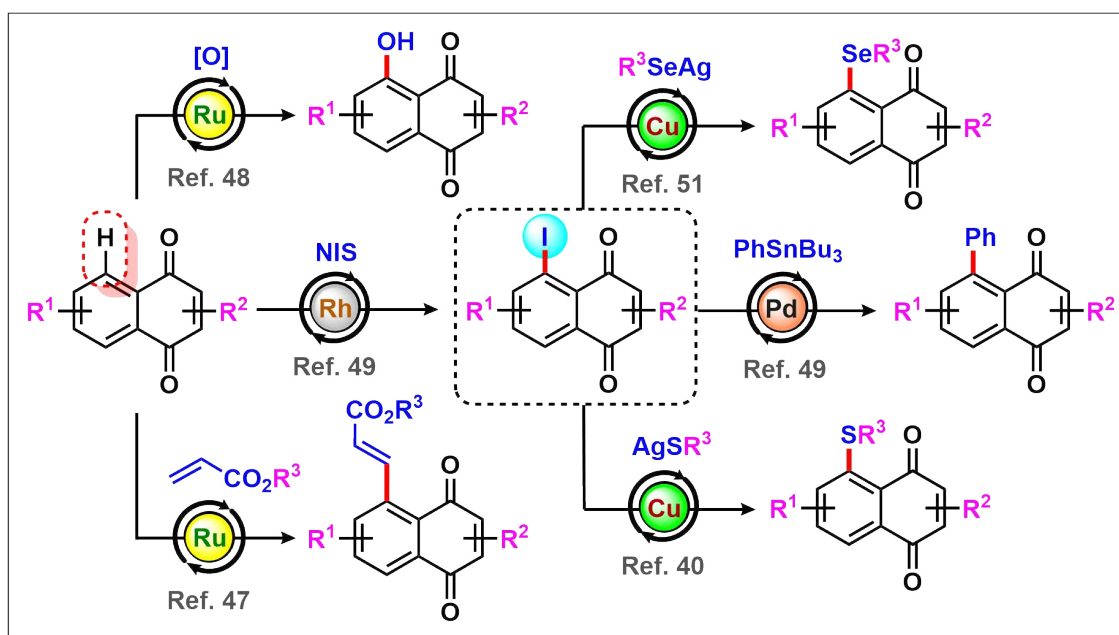


Figura 5: (A) Nomenclatura e numeração usual dos anéis das 1,4-naftoquinonas; (B) Exemplos de modificações estruturais no anel B realizadas através da adição de Michael; (C) Metodologia geral para funcionalização do anel B através de reações de oxidação; (D) Metodologia geral para funcionalização do anel B através de múltiplas etapas sintéticas; (E) Representação da ativação C–H através da coordenação do metal de transição à carbonila.

Na última década, da Silva Júnior e colaboradores comprovaram a eficiência e versatilidade da ativação C–H para funcionalização direta do anel A de **1,4-NQs**. O **Esquema 6** ilustra exemplos de alquenação [47], hidroxilação [48] e iodação da ligação C₅–H naturalmente desativada [49, 50]. Ademais, esta última estratégia expande o escopo de

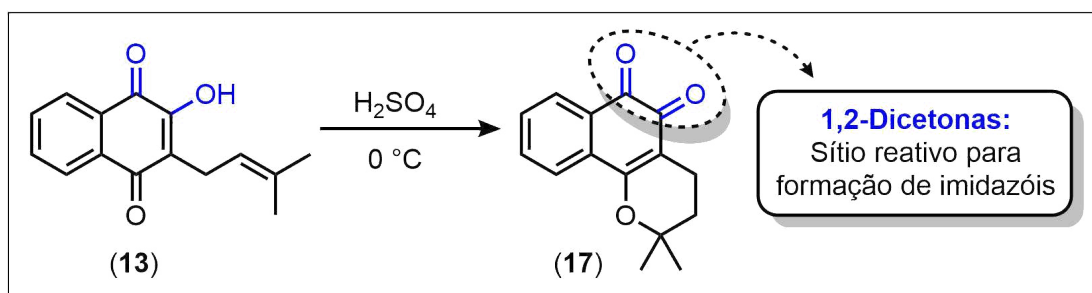
modificações no anel benzenóide, permitindo a conversão do halogênio em grupos selenados [51], sulfurados [40] e o acoplamento cruzado de grupos arila [49, 52].



Esquema 6: Exemplos de funcionalização direta do anel A de 1,4-naftoquinonas *via* ativação de ligação C-H catalisada por metais de transição desenvolvidos por da Silva Júnior e colaboradores. Adaptado da ref. [51].

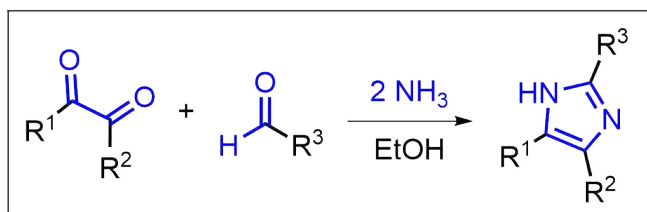
1.2.1.2 Obtenção da β -lapachona a partir do Lapachol

Como mencionado, o lapachol (**13**) é uma **1,4-NQ** natural, facilmente extraída da serragem de diversas espécies de ipê, cujo potencial sintético tem sido estudado ao longo dos anos [53]. Um exemplo clássico e de grande importância é a obtenção regioseletiva da β -lapachona (**17**), descrita pela primeira vez no fim do século XIX, pelo químico Samuel Hooker [54]. Esse processo envolve a geração de uma **1,2-naftoquinona (1,2-NQ)** a partir da ciclização do lapachol na presença de ácido sulfúrico concentrado, de acordo com o **Esquema 7** [55].



Esquema 7: Síntese da β -lapachona (**17**) a partir do lapachol (**13**). Adaptado da ref. [55].

A conversão do núcleo quinoidal para a formação do grupo 1,2-dicetônico torna (17) um intermediário-chave, altamente reativo e propenso a transformações químicas subsequentes. Uma transformação de particular relevância para este trabalho é a formação de anéis imidazólicos por meio da metodologia de Debus-Radziszewski, que envolve a condensação de compostos 1,2-dicarbonílicos com aldeídos na presença de amônia (**Esquema 8**) [56].



Esquema 8: Metodologia geral de Debus-Radziszewski para obtenção de imidazóis. Adaptado da ref. [56].

Tal metodologia é um exemplo de **Reação Multicomponente (RMC)**, caracterizada pela utilização de três ou mais reagentes de partida para formação de um produto final que possui todos, ou a maior parte, dos átomos de carbono presentes em seus precursores [56]. Eficiente, econômica e versátil, esse tipo de reação permite a obtenção de compostos que viabilizam modificações estruturais de grande relevância sintética [57].

Diante desse contexto, este trabalho tem como objetivo investigar duas abordagens distintas baseadas na ativação de ligações C–H para o desenvolvimento de derivados de 1,4-naftoquinonas com diferentes aplicações. A primeira abordagem concentra-se na obtenção de substratos bioativos, explorando modificações estruturais que possam influenciar suas propriedades biológicas. A segunda abordagem envolve a síntese de compostos fluorescentes, com foco na avaliação de seu potencial como sensores seletivos para íons em solução. Dessa forma, este estudo não apenas contribui para o avanço das metodologias sintéticas envolvendo sistemas quinoidais, mas também aprofunda a compreensão de suas propriedades estruturais e eletrônicas, ampliando suas possíveis aplicações em diferentes áreas da química.

Capítulo 2

Estudo Mecanístico da Reação de Alquenação C–H como Ferramenta para Obtenção de Substratos Bioativos da Reação SuFEx

A primeira parte deste trabalho tem como objetivo aplicar uma abordagem computacional detalhada, baseada na Teoria do Funcional da Densidade, *Density Functional Theory* (DFT), e na Teoria do Estado de Transição, *Transition State Theory* (TST), para investigar o mecanismo da reação de alquenação C–H em derivados de 1,4-naftoquinona, visando a obtenção de substratos suscetíveis às reações *click* do tipo *Sulfur(VI) Fluoride Exchange* (SuFEx), com potencial atividade contra o parasita *T. cruzi*.

2.1 Introdução

2.1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas é classificada como uma **Doença Tropical Negligenciada** (DTN), causada pelo protozoário parasita *T. cruzi* [58]. Segundo a **Organização Mundial da Saúde** (OMS), essa enfermidade é descrita como "silenciosa e silenciada", pois a maioria dos indivíduos infectados não apresenta sintomas evidentes e a atenção limitada dos órgãos de saúde pública contribui para a escassez de informações e iniciativas de controle efetivas [59]. Por estar intrinsecamente relacionada a condições de vida precárias, esta doença afeta predominantemente populações em situação de vulnerabilidade econômica, resultando em impactos físicos, psicológicos e sociais [60].

O **Benzonidazol** (Bz) (18) é considerado o medicamento de primeira linha no tratamento da doença de Chagas, especialmente em pacientes com infecções recentes (**Figura 6**) [61]. No entanto, seu uso está associado a uma série de efeitos colaterais, incluindo febre, dores musculares e edema generalizado [62]. Outra alternativa terapêutica é o **Nifurtimox** (Nfx) (19), que, apesar de sua alta taxa de efetividade, também apresenta uma gama de efeitos colaterais (**Figura 6**) [63].

Paralelamente, sabe-se que no ambiente intracelular, o ciclo de oxidação-redução dos sistemas quinoidais (**Esquema 5**) pode promover a geração de **Espécies Reativas de**

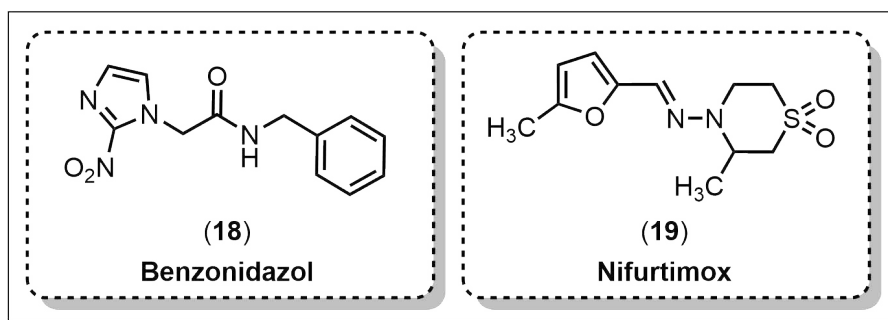


Figura 6: Estruturas químicas do Benznidazol (18) e Nifurtimox (19).

Oxigênio (EROs), como o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($HO\cdot$) [64]. Essas espécies são capazes de induzir estresse oxidativo nas células infectadas, desencadeando processos de necrose, apoptose, ou mecanismos de morte celular com característica de ambos [65]. Paralelamente, ensaios biológicos *in vitro* indicaram que o mecanismo de geração de **EROs** está diretamente relacionado à atividade tripanocida das quinonas [66]. Nesse contexto, compostos derivados de **1,4-NQs** destacam-se por seu expressivo potencial farmacológico no tratamento da doença de Chagas.

2.1.1.1 Atividade Tripanocida de 1,4-naftoquinonas

A fim de avaliar a atividade biológica de compostos testados, utiliza-se o parâmetro conhecido como **Concentração Inibitória Média (CI_{50})**, que corresponde à dose (em μM) capaz de matar 50% dos parasitos nas culturas infectadas, geralmente após 24 horas de exposição [67]. A **Figura 7** apresenta alguns derivados de **1,4-NQs** sintetizados por da Silva Júnior e colaboradores, cujo valor de CI_{50} é inferior ao do medicamento de referência (19), que possui $CI_{50} = 103.6 \mu M$ contra a forma infectante, tripomastigota, do *T. cruzi* [47, 68].

Destaca-se que todos os derivados obtidos foram preparados por metodologias de ativação de ligação C–H previamente mencionadas, apresentando uma variedade de padrões de funcionalização. Diante disso, torna-se particularmente relevante explorar novas abordagens que possam ampliar o escopo de **1,4-NQs** bioativas.

2.1.2 Sulfur(VI) Fluoride Exchange - SuFEx

2.1.2.1 Reações Click: Desenvolvimento e Primeira Geração

Em 2001, o químico Karl Barry Sharpless introduziu o termo "*click*" para descrever processos químicos, termodinamicamente favoráveis, que permitem a obtenção de substâncias de interesse por meio da junção de pequenos grupos moleculares [69]. Para que uma reação seja classificada como *click*, ela deve ser rápida, estereoespecífica, ter amplo

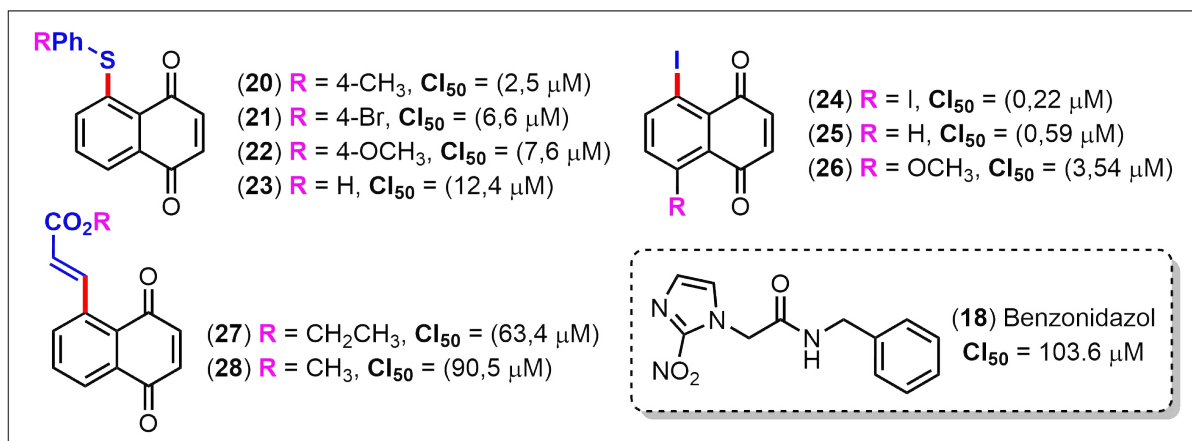
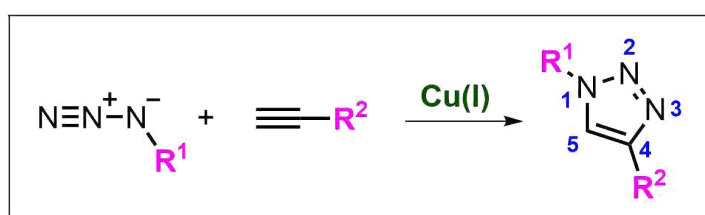


Figura 7: Exemplos de 1,4-naftoquinonas com atividade tripanocida superior ao Benzonidazol (19) obtidas por da Silva Júnior e colaboradores. Valores de $Cl_{50}/24\text{h}$ em μM para a forma tripomastigota do *T. cruzi*. Adaptado das refs. [47, 68].

escopo, proporcionar altos rendimentos e gerar subprodutos inofensivos, que possam ser facilmente isolados. Além disso, essas reações devem ocorrer sob condições experimentais simples, utilizando reagentes acessíveis e, quando necessário, solventes não tóxicos [70].

As cicloadições 1,3-dipolares entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisadas por cobre(I), *Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC)*, são classicamente conhecidas como a primeira geração de reações *click*, e promovem a formação regioespecífica de triazóis 1,4-dissubstituídos sem a quebra de ligações- σ (Esquema 9) [70, 71]. Além da estereoespecificidade, um dos principais avanços dessa metodologia foi o uso de Cu^{I} como catalisador, aumentando a velocidade de reação em até sete vezes quando comparado aos métodos previamente descritos para a síntese de triazóis [72, 73].



Esquema 9: Reação de geral cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC). Adaptado da ref. [74].

Deste modo, tendo em vista as condições reacionais brandas e a facilidade de obtenção dos materiais de partida, a química-*click* tornou-se uma das abordagens mais eficientes e versáteis para conectar covalentemente duas moléculas, permitindo o uso de uma ampla gama de grupos funcionais [74].

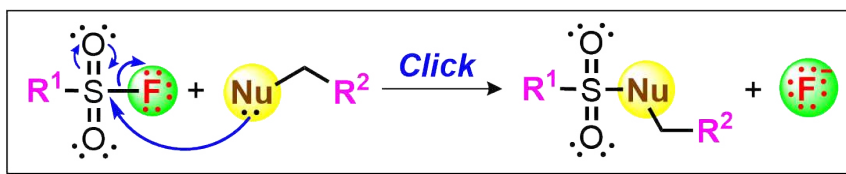
2.1.2.2 Reações *Click*: Segunda Geração

Dada a praticidade e o amplo escopo de aplicação das **CuAAC**, Sharpless e colaboradores descreveram, em 2014, uma nova geração de reações *click*, denominada "Troca de Fluoreto de Enxofre(VI)", ou **Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx)** [75].

Embora a química dos fluoretos organossulfurados tenha se originado em meados do século XIX, foi apenas após os anos 1920 que o interesse pelas propriedades termodinâmicas e cinéticas das ligações $S^{VI}-F$ começou a crescer [76]. A estabilidade e reatividade singulares desses compostos são sustentadas, principalmente, por cinco fatores: I) resistência à redução; II) estabilidade termodinâmica; III) reações restritas ao átomo de enxofre; IV) interação F—H com propriedades únicas; e V) presença de grupos funcionais intimamente associados. Esses fatores conferem ao grupo $-SO_2F$ alta passividade e seletividade ao processo de troca do fluoreto, além da possibilidade de ligação tanto a grupos aromáticos quanto alifáticos [75].

Os aspectos mencionados também desempenham um papel importante para emprego de substâncias contendo o grupo $-SO_2F$ no campo da química medicinal. Em particular, os fluoretos de sulfonila têm se destacado como inibidores covalentes de proteínas [77] e sondas biológicas eficazes [78]. Logo, a incorporação desse grupo funcional em compostos orgânicos tem sido explorada devido à sua robustez em condições fisiológicas, o que resulta na geração de moléculas com um vasto escopo de aplicações terapêuticas [79].

Nesse contexto, fundamentadas nos princípios da química-*click*, as **SuFEx** surgem como uma ferramenta sintética versátil, com capacidade de formar novas conexões moleculares a partir de uma metodologia simples, proporcionando altos rendimentos e apresentando grande tolerância a uma variedade de grupos funcionais e condições reacionais [80]. O **Esquema 10** apresenta o mecanismo geral da reação *click* do tipo **SuFEx**, no qual ocorre um ataque nucleofílico ao átomo de enxofre, com a saída do fluoreto, formando um produto funcionalizado [81].



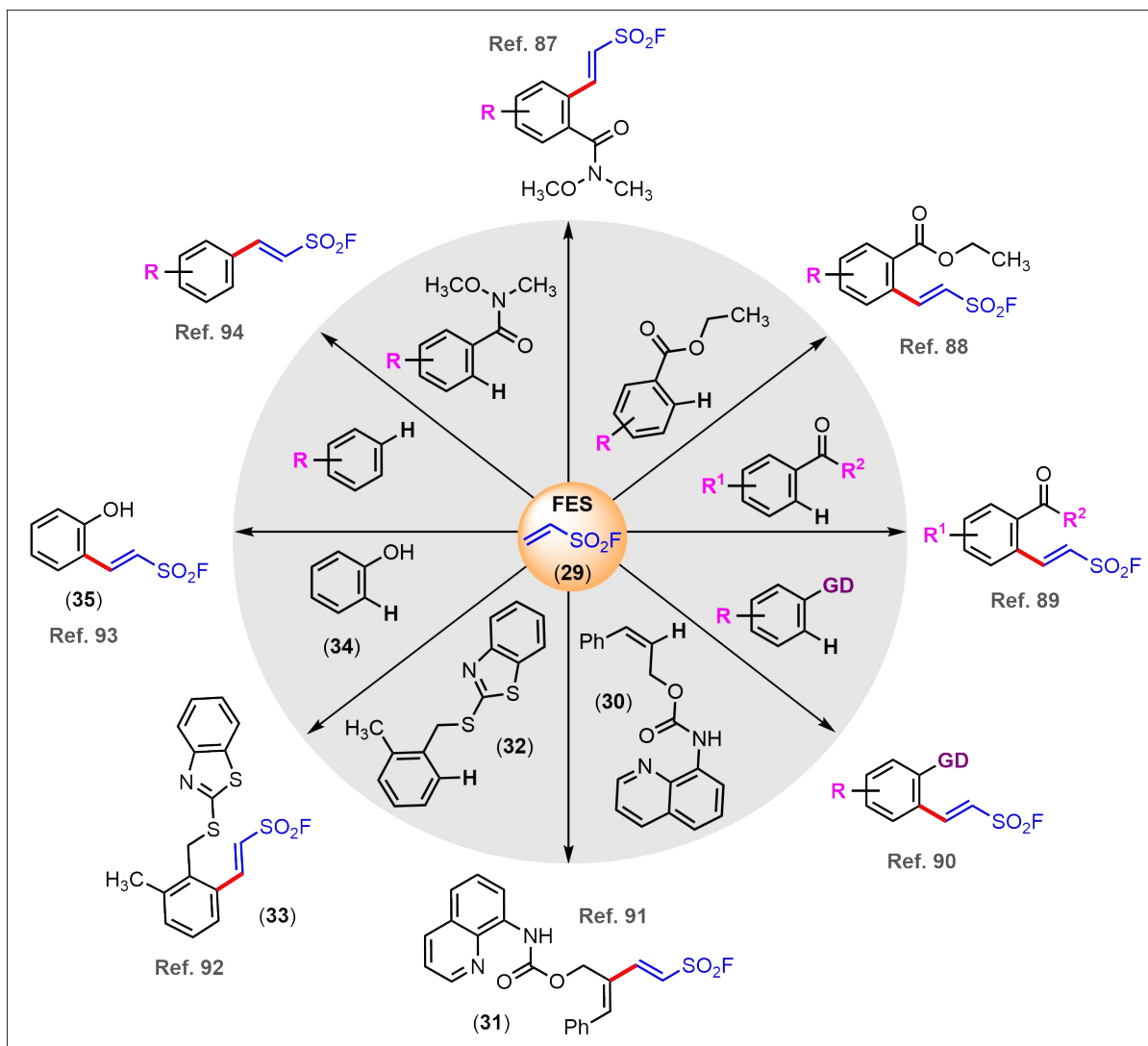
Esquema 10: Mecanismo geral da reação *click* do tipo SuFEx. Adaptado da ref. [81].

2.1.2.3 Alquenilação C—H como Ferramenta para Obtenção de Substratos da Reação SuFEx

A alquenilação C—H constitui uma estratégia de modificação estrutural direta que visa a inserção de uma olefina em um sítio de ligação C—H previamente ativado. Nos últimos anos, várias metodologias foram desenvolvidas, a fim de possibilitar a síntese de inúmeros

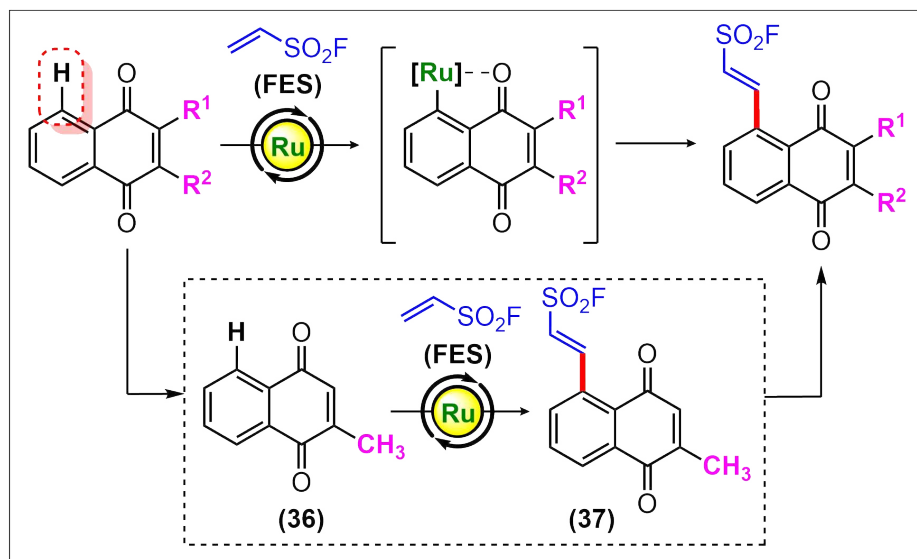
compostos contendo grupos alcenos [82–85]. No campo de preparação de substratos para as reações SuFEx, o **Fluoreto de Etenossulfonila (FES) (29)** destaca-se como um **Reagente de Acoplamento (RA)** para a inserção do grupo fluoreto de sulfonila em moléculas orgânicas [86].

O **Esquema 11** apresenta exemplos recentemente descritos na literatura de alquênulações C–H catalisadas por **MTs**, realizadas por meio do acoplamento com o grupo **FES** [87–94].



Esquema 11: Exemplos de uso da alquênulação C–H e do reagente de acoplamento **FES (29)** como ferramentas para obtenção de precursores de reações *click* do tipo SuFEx. Adaptado da ref. [86].

No campo da química de quinonas, em 2024, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma estratégia inovadora para a introdução do reagente **FES** em derivados de **1,4-NQs**, utilizando um catalisador organometálico de Ru^{II} , a fim de obter precursores para reações do tipo **SuFEx**.(Esquema 12) [95].



Esquema 12: Estratégia de alqueni a o C H em derivados de 1,4-naftoquinonas para síntese de reagente bioativos da reação SuFEx, desenvolvida por da Silva Júnior e colaboradores em 2024, e o exemplo de aplicação s ntetica na menadiona (**36**). Adaptado da ref. [95].

Dada a gama de metodologias desenvolvidas, estudos computacionais baseados na **DFT** foram realizados visando aprofundar a compreensão dos processos de alqueni a o C H [91, 96 98]. No entanto, embora o perfil mecanístico dessa transformação tenha sido investigado para alguns compostos, o caminho reacional para formação de substratos da reação **SuFEx** a partir de **1,4-NQs** ainda não foi elucidado.

2.2 Objetivos

Objetivo Geral

O objetivo geral deste capítulo é elucidar o mecanismo da reação de alqueni a o C H da menadiona (**36**) com o grupo **FES** (**29**), catalisada por um complexo organometálico de rutênio.

Objetivos Específicos

A fim de alcançar o objetivo central, a estratégia utilizada consiste em:

- I. Identificar e otimizar as estruturas dos intermediários reacionais e dos estados de transição que os conectam;
- II. Realizar um processo de *benchmark* para validar o perfil mecanístico obtido e investigar a adequação das diferentes abordagens da **DFT** na descrição da reação de alqueni a o C H do composto **36**.

2.3 Aspectos Teóricos

2.3.1 *Nudged Elastic Band* (NEB)

Um procedimento fundamental e rotineiro em química computacional é a determinação de trajetórias reacionais por meio da busca de pontos estacionários (máximos, mínimos e pontos de sela) na superfície de energia potencial, **Potencial Energy Surface** (PES). O caminho de energia mínima que conecta reagentes e produtos, **Minimum Energy Path** (MEP), define a coordenada de reação, e o ponto de maior energia ao longo deste caminho corresponde à barreira de ativação associada ao estado de transição, **Transition State** (TS) [99].

Historicamente, o uso do gradiente do potencial (∇V) e da matriz Hessiana (Hs) provou ser uma abordagem precisa para a identificação de pontos críticos nas superfícies de energia potencial (PES). Entretanto, por serem propriedades locais do sistema, precisam ser recalculados ao longo dos passos da trajetória, tornando o processo computacionalmente custoso. Nesse contexto, surgem métodos alternativos que evitam o uso direto da Hs , oferecendo uma solução mais eficiente para encontrar o MEP. Um desses métodos, conhecido como "dois pontos", baseia-se na conexão entre duas configurações (os estados inicial e final da reação). O método **Nudged Elastic Band** (NEB) pertence à subclasse de métodos de "dois pontos" denominada "cadeia de imagens", e se destaca pela eficiência no cálculo dos caminhos de reação [99].

No método "cadeia de imagens" uma sequência de pontos (imagens) é construída entre os extremos (pontos do reagente e do produto). Considera-se que tais imagens estão conectadas por molas de comprimento de equilíbrio nulo, submetidas ao potencial $V(\mathbf{R})$ da PES, e que a função potencial do sistema (S), que descreve a interação entre os pontos, pode ser expressa como:

$$S^{PEB}(\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_{P-1}) = \sum_{i=0}^P V(\mathbf{R}_i) + \sum_{i=0}^P \frac{Pk}{2} (\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_{i-1}) \quad (2.1)$$

onde $\mathbf{R}_i$ é a coordenada da imagem i ao longo do caminho de reação (sendo $i = 0$ a imagem do reagente e $i = P$ a imagem do produto) e k é a constante de força da mola. Assim, a fim de encontrar o MEP, faz-se a minimização da **Equação 2.1** com relação às imagens intermediárias, mantendo as imagens das extremidades, $\mathbf{R}_0$ e $\mathbf{R}_P$, fixas. Este processo refere-se ao método de banda elástica simples, **Plain Elastic Band** (PEB). No entanto, o PEB apresenta alguns problemas: (I) a componente da força elástica, que é perpendicular ao caminho de reação, tende a "puxar" as imagens para fora do MEP, estimando erroneamente a energia do ponto de sela (**Figura 8A**, curva pontilhada); e (II) a componente da força $\nabla V(\mathbf{R}_i)$, paralela à trajetória, tende a "deslizar" as imagens em direção aos mínimos nas extremidades do caminho, reduzindo a resolução do MEP na

região de maior importância (proximidades do **TS**) (**Figura 8B**, curva pontilhada) [99].

O método **NEB** contorna esses obstáculos através da projeção das forças em suas componentes paralelas e perpendiculares [100]. Nesta descrição, a força resultante (F_i^0) em cada imagem i é dada por:

$$F_i^0 = -(\nabla V(\mathbf{R}_i) - \nabla V(\mathbf{R}_i) \cdot \tau_{\parallel} \tau_{\parallel}) + F_i^{el} \cdot \tau_{\parallel} \tau_{\parallel} \quad (2.2)$$

onde $F_i^{el} \cdot \tau_{\parallel} \tau_{\parallel}$ representa a projeção da força elástica F_i^{el} na direção tangente ao **MEP**, garantindo que as imagens estejam alinhadas ao longo da trajetória desejada, sem desviar do caminho de energia mínima. Ademais, a expressão $(\nabla V(\mathbf{R}_i) - \nabla V(\mathbf{R}_i) \cdot \tau_{\parallel} \tau_{\parallel})$ garante que somente as componentes perpendiculares da força $\nabla V(\mathbf{R}_i)$ afetem as imagens, posicionando-as corretamente no **MEP** [99].

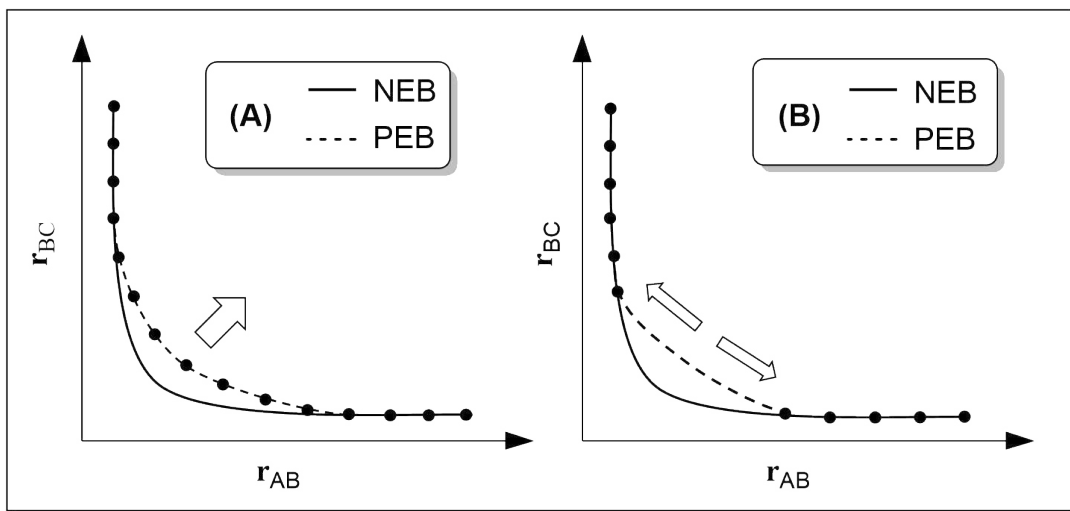


Figura 8: Representação do caminho de energia mínima (MEP) obtido através dos métodos NEB e PEB para reação $AB \rightarrow BC$ em função da distância entre A–B e B–C. Adaptado da ref. [99].

No entanto, dependendo do perfil topográfico da **PES**, a ausência da componente perpendicular de F_i^{el} pode dificultar a convergência das imagens ao longo da trajetória desejada. Para solucionar esse problema, utiliza-se uma função moduladora $f(\phi)$, que varia de 0, quando segmentos adjacentes formam um ângulo de 180° , até 1, quando formam um ângulo reto (90°) entre si. Assim, a força total atuando sobre uma imagem i no método **NEB** torna-se [99]:

$$F_i^{NEB} = F_i^0 + f(\phi)(F_i^{el} - F_i^{el} \cdot \tau_{\parallel} \tau_{\parallel}) \quad (2.3)$$

Com essa abordagem, o **NEB** é capaz de determinar com alta precisão o **MEP** de uma reação (**Figura 8A e B**, curva preenchida) [99]. Entretanto, a variante **NEB-TS** expande sua aplicação na busca por estados de transição. Nesse processo, as geometrias mínimas dos reagentes e produtos são utilizadas para construir um **MEP** com critérios

de convergência menos rigorosos. Posteriormente, a matriz Hessiana é empregada para avaliar as estruturas na região de maior energia ao longo da trajetória [101].

2.3.2 *Intrinsic Reaction Coordinate (IRC)*

Em 1970, o químico Kenichi Fukui propôs a ideia central do formalismo da coordenada intrínseca de reação, *Intrinsic Reaction Coordinate (IRC)* [102]. Um dos principais objetivos desta abordagem é determinar, de forma inequívoca, o caminho de reação que conecta mínimos estáveis da **PES** (reagentes, intermediários e produtos) ao **TS** [103]. Em alguns textos, a **IRC** é considerada sinônimo do **MEP**. No entanto, no contexto da química computacional, o cálculo da **IRC** é geralmente utilizado como uma forma específica de se obter o caminho de energia mínima. Um procedimento comum, por exemplo, é utilizar um método para a obtenção do **MEP**, como o **NEB**, e, em seguida, realizar cálculos de **IRC** para verificar se a estrutura do **TS** conecta corretamente os reagentes aos produtos [104].

A abordagem básica da **IRC** é baseada nas equações de movimento nuclear clássicas:

$$\frac{d}{dt}(m_\alpha \dot{x}_\alpha) = -\frac{\partial V}{\partial x_\alpha} \quad (2.4)$$

onde $\alpha = 1, 2, 3, \dots$ são os núcleos que compõem o sistema, m_α é a massa do núcleo, x_α é a coordenada do núcleo no eixo x , $\dot{x}_\alpha = dx_\alpha/dt$ é a velocidade do núcleo em relação ao eixo x e V é a energia potencial. Considerando que o movimento nuclear ocorre com uma velocidade infinitesimal, em um intervalo curto de tempo, a **Equação 2.4** pode ser integrada:

$$m_\alpha \dot{x}_\alpha = -\frac{\partial V}{\partial x_\alpha} t + C \quad (2.5)$$

Logo, sob a suposição de que os núcleos iniciam seu movimento com velocidade nula, isto é, $\dot{x}_\alpha = 0$ no instante $t = 0$, a constante de integração C também deve ser zero. Dessa forma, torna-se possível obter as equações do movimento para todas as coordenadas cartesianas:

$$-t dt = \frac{m_\alpha dx_\alpha}{\partial V / \partial x_\alpha} = \frac{m_\alpha dy_\alpha}{\partial V / \partial y_\alpha} = \frac{m_\alpha dz_\alpha}{\partial V / \partial z_\alpha} \quad (2.6)$$

A definição $C = 0$ demonstra que o movimento dos núcleos começa de forma gradual, com pequenas variações que dependem apenas do tempo e da força obtida através do gradiente do potencial. Esse comportamento é considerado "intrínseco" ao sistema, pois depende exclusivamente das forças internas [103].

A **Equação 2.6** é chamada de "equação **IRC**" e representa um conjunto de diferenciais, as quais possuem um número infinito de soluções possíveis. No entanto, a solução específica que corresponde à **IRC** pode ser obtida ao calcular numericamente o gradiente do potencial a partir do **TS**. Esse processo permite traçar, de forma incremental, os pontos vizinhos

ao longo da direção determinada pela equação **IRC**, resultando na trajetória reacional adequada [103].

O processo de plotar a **IRC** para uma reação química foi denominado por Fukui e Kato como "ergodografia de reação" [105] e a variação de energia ao longo da curva determina o perfil da barreira de energia associada ao **TS** [103].

2.4 Metodologia

Os resultados apresentados neste capítulo são de natureza exclusivamente teórica, tendo sido obtidos por meio de cálculos computacionais fundamentados nas teorias **DFT** e **TST**. Os dados descritos a seguir foram publicados ao longo do desenvolvimento desta dissertação e estão disponíveis na referência [95].

2.4.1 Metodologia Computacional

As estruturas tridimensionais dos intermediários da reação de alquenação C–H foram inicialmente construídas na interface gráfica do *software* Chemcraft, versão 1.8 [106], a fim de obter as coordenadas espaciais (x, y, z) dos átomos de cada sistema, estabelecendo um ponto de partida para os cálculos de otimização geométrica. A elaboração desses intermediários baseou-se no mecanismo previamente proposto por nosso grupo de pesquisa [107] e em estudos mecanísticos disponíveis na literatura [108, 109], devido à similaridade entre os substratos e catalisadores utilizados. Por outro lado, a estrutura inicial do produto da reação (**37**) foi obtida diretamente por difração de raios X de monocristal.

Todos os cálculos descritos a seguir foram conduzidos utilizando o *software* de química quântica ORCA, versão 5.0.3 [110, 111]. As imagens em 3D das estruturas otimizadas foram obtidas com o programa CYLview, versão 1.0 [112].

2.4.1.1 Otimização de Geometria e Cálculo das Energias Eletrônicas

As otimizações de geometria de todos os intermediários, reagentes, catalisador e produto propostos foram realizadas utilizando o funcional híbrido PBE0 [113, 114]. Este funcional foi escolhido por ter sido empregado anteriormente em trabalhos do nosso grupo de pesquisa envolvendo catalisadores organometálicos de rutênio e ródio [115, 116]. Além disso, foi utilizado o conjunto de funções de base def2-SVP de Ahlrichs para todos os átomos, com exceção do átomo de Ru, para o qual foi utilizado o conjunto de funções de base def2-TZVP de Ahlrichs [117]. Tal combinação de conjuntos de funções de base de será referida ao longo desta discussão como "bs1". Esses cálculos incluíram a correção de dispersão D3 de Grimme [118] com amortecimento Becke-Johnson (BJ) [119]. A aproximação RI-J (*Resolution-of-the-Identity*) foi empregada para acelerar as integrais de Coulomb, enquanto o algoritmo COSX (*Chain-of-Spheres Exchange*) foi usado na integração numérica dos

termos de troca **Hartree-Fock (HF)** [120], com o conjunto de funções de base auxiliar def2/J [121].

Cálculos de frequências vibracionais analíticas foram realizados ao fim de cada otimização com objetivo de confirmar a identidades dos pontos críticos da **PES** e obtenção dos parâmetros termodinâmicos (à temperatura de 298,15 K e pressão de 1,00 atm). A geometria otimizada dos estados de transição (**TS**) foi identificada pela presença de apenas uma frequência vibracional imaginária (autovalor negativo).

Para simular o efeito do solvente, foi aplicado o modelo de solvatação implícita do tipo **Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM)**. [122] O 1,2-dicloroetano (DCE) foi escolhido como solvente para as otimizações, uma vez que foi utilizado na síntese do composto **37**. No entanto, como este solvente não está diretamente implementado no programa ORCA, versão 5.0.3, foi preciso especificar manualmente o índice de refração $\eta = 1,44$ e a constante dielétrica $\varepsilon = 10,36$ correspondentes ao DCE. Deste modo, durante a discussão deste capítulo, o nível de teoria adotado para a otimização das geometrias será referido como PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

Os cálculos de energia no ponto foram realizados utilizando o conjunto de funções de base def2-TZVPP de Ahlrichs [117], no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE) para todos os átomos. Essa abordagem, que inclui funções adicionais de polarização, permitiu uma representação mais precisa das energias eletrônicas dos intermediários e estados de transição. Tal modificação é essencial para o cálculo da energia livre de Gibbs de cada etapa do mecanismo.

Por fim, foi aplicada a correção de concentração $\Delta G^{0 \rightarrow *} = RT \ln(24,46) = 1,89$ kcal.mol⁻¹ para a energia livre de Gibbs de todas as estruturas otimizadas a fim de ajustar o valores da fase gasosa a 1,00 atm (ΔG^0) para uma concentração padrão da fase condensada a 1 mol.L⁻¹ (ΔG^*). Esse ajuste garante uma representação mais precisa das etapas associativas/dissociativas da reação [123–125].

2.4.1.2 Obtenção dos Estados de Transição

A busca pelos estados de transição (**TS**) foi realizada com o objetivo de determinar o **MEP** da reação de alquenilação C–H da menadiona (**36**). Para isso, utilizou-se o método **NEB–TS** como estratégia de avaliação da **PES**. Este procedimento envolveu a geração de quinze imagens intermediárias e empregou o Hamiltoniano GFN2-xTB [126, 127], um modelo semiempírico parametrizado, desenvolvido por Grimme e colaboradores, para reduzir o custo computacional associado aos cálculos de estrutura eletrônica e energias de interação em sistemas moleculares. Durante a otimização, as estruturas equivalentes aos reagentes e produtos de cada etapa foram mantidas fixas.

Em seguida, os estados de transição foram submetidos à análise de **IRC** com o objetivo de verificar se as estruturas identificadas conectavam corretamente os intermediários envolvidos em cada etapa da reação.

2.4.1.3 *Benchmark* do Mecanismo Proposto para a Alquenilação C–H da Menadiona

Após a obtenção do **MEP** da reação de alquenilação C–H do substrato **36** com uso do funcional PBE0, foi realizado um processo de *benchmark*, calculando-se as energias eletrônicas (no ponto) de todas as espécies otimizadas utilizando (além do PBE0) oito funcionais da densidade, divididos em sete classes, sendo quatro delas baseadas na aproximação do gradiente generalizado, **GGA**: BP86 e PBE (**GGA**) [128–130]; B3LYP (**GGA** híbrido, tal como o PBE0) [131, 132]; M06L (meta-**GGA**) [133]; M06 (meta-**GGA** híbrido) [134]; ω B97X-D3 (híbrido separado por distância) [135–137]; B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa) [138]; e ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) [139]. Este processo teve como objetivo avaliar o perfil energético do mecanismo elucidado sob diferentes abordagens da **DFT**.

Além disso, foram realizados cálculos de energia eletrônica no ponto aplicando o método baseado em função de onda *Coupled Cluster* (**CC**) [140–142], com excitações simples e duplas (CCSD) e utilizando a aproximação *Domain-based Local Pair Natural Orbital* (**DLPNO**) [143], a fim de reduzir o custo computacional sem comprometer a precisão dos resultados. Tal método foi empregado para representar o perfil energético de referência do **MEP** devido à sua capacidade de descrever a correlação eletrônica de maneira sistemática e eficiente [144]. A correção de concentração $\Delta G^{0 \rightarrow *}$, previamente mencionada, também foi aplicada no *benchmark*.

Por fim, foi calculado o desvio padrão (σ) entre os resultados obtidos com os funcionais da densidade e o método **CC**, através da seguinte equação:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \mu)^2}{N}} \quad (2.7)$$

onde x_i representa o valor de ΔG do intermediário, ou **TS**, i calculado pelo funcional da densidade correspondente, μ é o valor de referência de ΔG obtido pelo método **CC** e N é o número total de etapas que compõem o **MEP**.

2.5 Resultados e Discussão

2.5.1 Estrutura dos Reagentes e Intermediários

Inicialmente, as estruturas dos intermediários do mecanismo de alquenilação C–H da menadiona (**36**) foram propostas a partir de estudos previamente publicados que elucidaram esta reação em diferentes substratos, utilizando o mesmo pré-catalisador organometálico de Ru^{II}: dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutênio(II), [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ [108, 109, 145]. Neste contexto, foram otimizadas as estruturas apresentadas na **Figura 9**, que correspondem ao ácido acético (**AcOH**), ao reagente **FES** (**29**), ao substrato **36** e ao catalisador **A'**, que

é formado após a clivagem do pré-catalisador. A fim de simplificar a representação das estruturas intermediárias, o ligante *p*-cimeno será identificado como **L**.

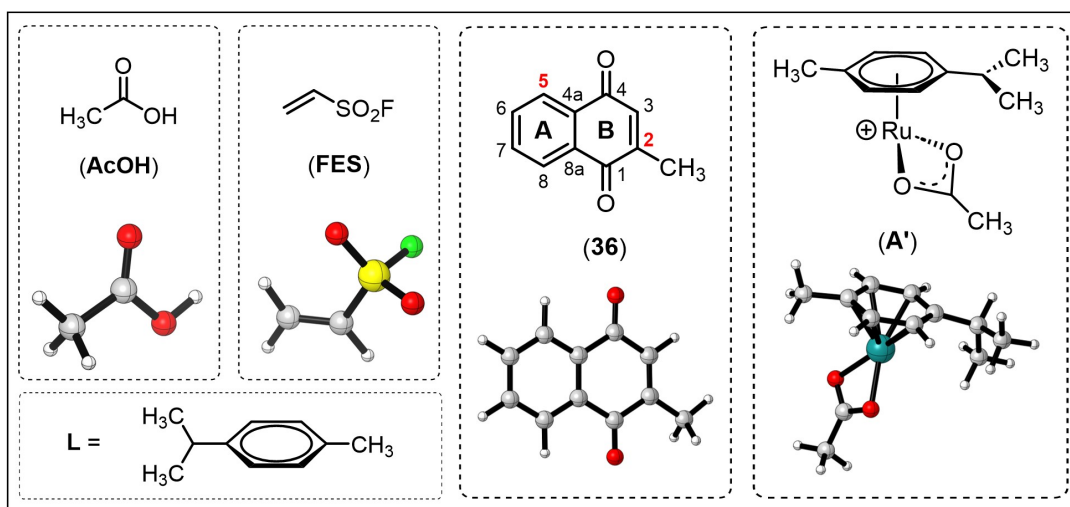


Figura 9: Estruturas do ácido acético **AcOH**, do reagente **FES**, do substrato **36** e do catalisador **A'**, otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

De acordo com a literatura, as espécies **FES**, **36** e **A'**, estão presentes no meio reacional desde o início do processo de síntese, pois constituem as espécies reativas do ciclo catalítico. Em contrapartida, o ácido acético (**AcOH**) desempenha um papel essencial na etapa de inserção do alceno ao sítio da ligação C–H ativada. Nesse processo, o átomo de rutênio coordena-se ao **FES** após a liberação do **AcOH**, que ocorre na etapa de ativação da ligação C₅–H no anel benzenóide (anel A) da menadiona (**36**) [107, 145, 146].

Baseado no que foi discutido anteriormente para o mecanismo geral de ativação de ligações C–H catalisada por metais de transição (**Esquema 4**), os perfis energéticos descritos na literatura comumente dividem a reação de alquenação C–H em três etapas: I) ativação da ligação C–H; II) inserção do grupo alceno; e III) β -eliminação de hidreto [108, 109]. Deste modo, foram otimizadas as estruturas **A**, **B** e **C**, ilustradas na **Figura 10**, que correspondem aos intermediários envolvidos na etapa de ativação C–H (**A** e **B**) e na etapa de inserção do reagente **FES** (**C**). Em seguida, foram otimizadas as estruturas **D**, **E** e **F** (**Figura 11**), associadas à etapa de inserção do reagente **FES** (**D**) e à β -eliminação de hidreto (**E** e **F**) [145, 147].

Em todas as espécies intermediárias, o centro metálico (Ru) apresenta estado de oxidação +1. No pré-catalisador ($[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$), o estado de oxidação do **MT** é +2, devido à coordenação ao ligante η_6 -*p*-cimeno (neutro), a um átomo de cloro (carga -1) e a dois átomos de cloro em ponte (carga total -1). A espécie cataliticamente ativa (**A'**) é formada *in situ* pela clivagem das ligações Ru–Cl, promovida pelo sal hexafluoroantimoniato de prata (AgSbF_6). A rápida interação entre a prata (Ag^I) e os íons Cl^- do catalisador dimérico resulta na precipitação de AgCl e na formação do complexo catiônico monomérico (**A'**) [145].

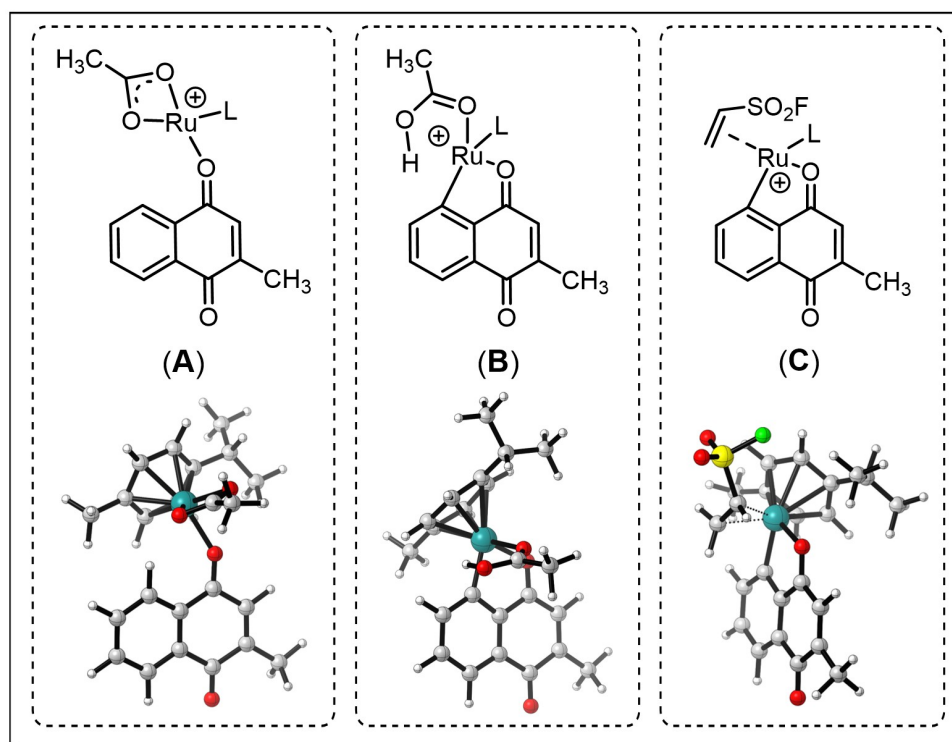


Figura 10: Estruturas propostas para os intermediários A, B e C, otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

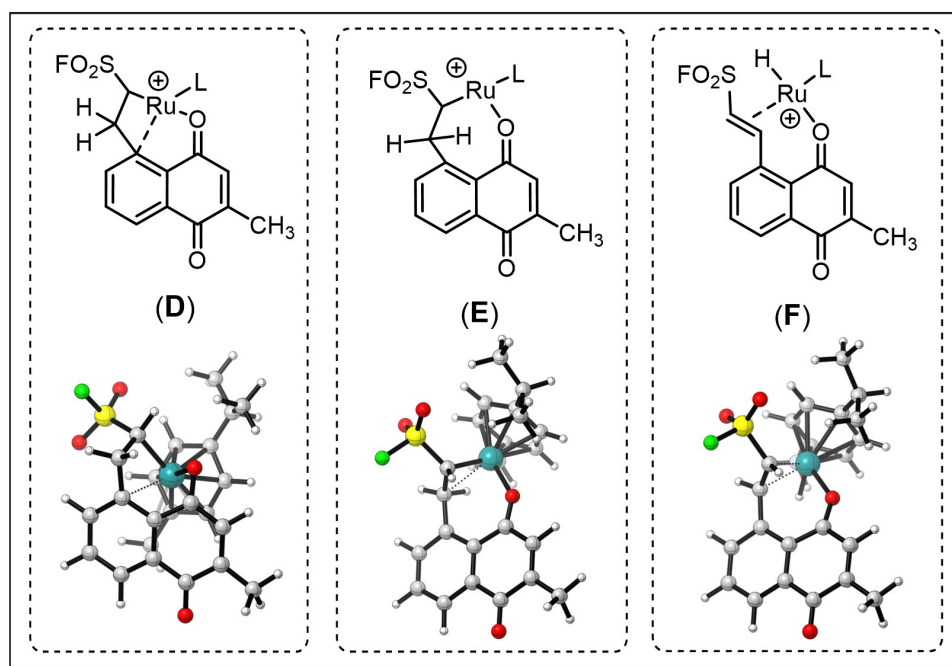


Figura 11: Estruturas propostas para os intermediários D, E e F, otimizadas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

O ligante η^3 -carboxilato, presente na espécie **A'**, desempenha um papel essencial na etapa de ativação C–H, principalmente em mecanismos de substituição eletrofílica assistida por base (**BIES**). Além disso, destaca-se que o complexo catiônico monomérico,

elétron-deficiente, interage de modo eficiente com grupos direcionadores de coordenação fraca, como as carbonilas na estrutura das **1,4-NQs** [148, 149].

2.5.2 Mecanismo Proposto para a Alquenilação C–H da Menadiona

2.5.2.1 Obtenção dos Estados de Transição

Após a otimização das estruturas propostas para as espécies envolvidas na reação de alquenilação C–H da menadiona (**36**) com o grupo **FES**, iniciou-se a busca pelos estados de transição (**TS**) que conectam os intermediários de cada etapa descrita na literatura. Por meio do método **NEB–TS**, utilizando o modelo GFN2-xTB, avaliou-se a superfície de energia potencial (**PES**) e identificou-se a estrutura de **TS1**, caracterizada por uma frequência vibracional imaginária ($\nu_{TS1} = -643,22 \text{ cm}^{-1}$). A **Figura 12** exibe a curva correspondente à coordenada intrínseca de reação (**IRC**) que conecta os mínimos estáveis **A** e **B**, relacionados à etapa de ativação da ligação C₅–H na espécie **A**. A variação de energia ao longo deste caminho de energia mínima (**MEP**) define o perfil da barreira energética associada ao **TS**. Observa-se o máximo pronunciado nesta representação, reforçando que a estrutura **TS1** é um estado de transição que interliga diretamente o reagente (**A**) ao produto (**B**).

Do mesmo modo, foi conduzida a busca pelo estado de transição correspondente à etapa de inserção do grupo **FES** no sítio previamente ativado da ligação C₅–H. A **Figura 13** apresenta a estrutura de **TS2**, caracterizada por uma frequência vibracional imaginária ($\nu_{TS2} = -262,30 \text{ cm}^{-1}$), acompanhada da **IRC**, que confirma a conexão entre os dois mínimos estáveis, **C** e **D**, através da geometria de transição encontrada.

Finalmente, foi identificado o estado de transição associado à etapa de β -eliminação de hidreto, etapa essencial para a regeneração da ligação dupla no grupo **FES** previamente incorporado à estrutura da menadiona (**36**). Aplicando a metodologia descrita, obteve-se a estrutura de **TS3**, representada na **Figura 14**, caracterizada por uma frequência vibracional imaginária ($\nu_{TS3} = -448,38 \text{ cm}^{-1}$). A análise da curva da **IRC** confirmou que **TS3** conecta diretamente os intermediários **E** e **F**, validando o **MEP** dessa etapa.

A estrutura dos estados de transição conectando os intermediários **B–C** e **D–E** não foi o foco principal deste estudo. Tais etapas envolvem processos secundários, como aproximação do alceno (**FES**), liberação de **AcOH** e reorganização do metalociclo formado em **D**, que não representam etapas-chave no mecanismo proposto. Além disso, as tentativas de localização destes **TS** não foram bem sucedidas até o momento, pois o método **NEB–TS** convergiu para os pontos fixos (reagente ou produto) ao invés das imagens de transição desejadas. Esse comportamento sugere a presença de um estado de transição de baixa energia, o que indicaria sua menor relevância na descrição do mecanismo. Essa observação dá suporte à estratégia de não dedicar esforços adicionais à localização desses estados,

priorizando etapas que impactam diretamente o entendimento do processo proposto.

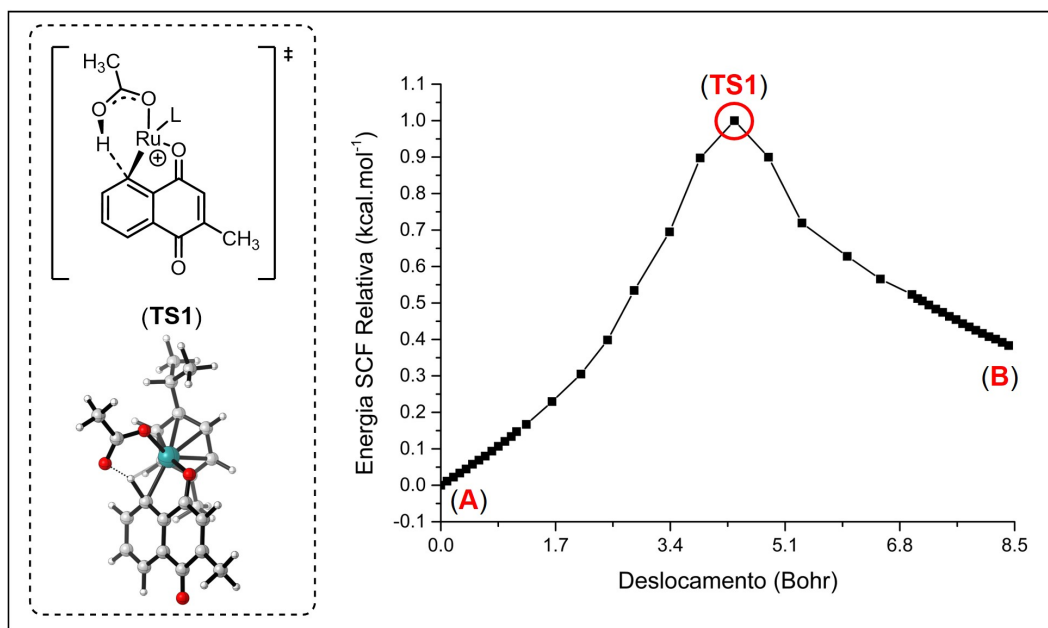


Figura 12: Estado de transição (TS1) e caminho de energia mínima (MEP) obtido *via* IRC para a etapa de ativação C–H da ligação C₅–H da menadiona (**36**). A estrutura do TS1 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

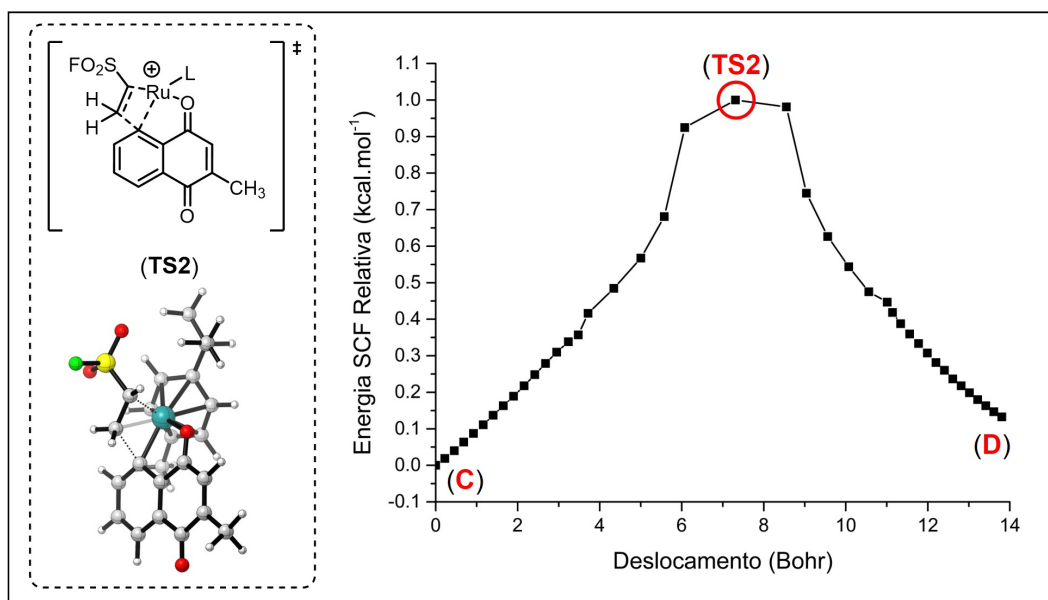


Figura 13: Estado de transição (TS2) e caminho de energia mínima (MEP) obtido *via* IRC para a etapa de inserção de alceno (FES) ao sítio da ativação C₅–H da menadiona (**36**). A estrutura do TS2 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

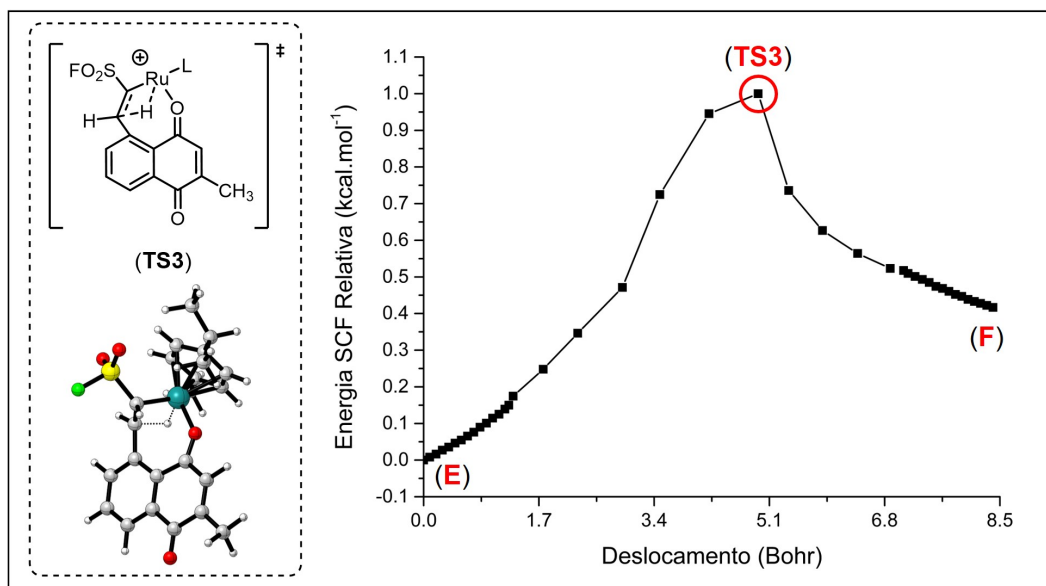


Figura 14: Estado de transição (**TS3**) e caminho de energia mínima (MEP) obtido *via* IRC para a etapa β -eliminação de hidreto e restauração da dupla ligação do grupo **FES**. A estrutura do TS3 foi otimizada no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

2.5.2.2 Proposta Mecanística

A partir da otimização das espécies intermediárias e da identificação dos estados de transição que conectam as etapas principais descritas na literatura, foi construído o perfil energético do mecanismo proposto (**Figura 15**). Esse perfil foi obtido a partir do cálculo das energias livres de Gibbs (ΔG), incluindo a correção de concentração ($\Delta G^{0 \rightarrow *}$). A **Figura 15** apresenta os valores de energia para cada intermediário e **TS**, normalizados em relação à espécie **A**, que foi definida como referência (0,0 kcal.mol⁻¹).

O caminho de reação é iniciado com a coordenação do composto **36** à espécie cataliticamente ativa $[\text{Ru}(\text{OAc})(p\text{-cimen})]^+$ (**A'**), por meio do oxigênio carbonílico da **1,4-NQ** mono-metilada, resultando na formação do intermediário **A**. Essa estrutura tem a conformação adequada para ativação da ligação C₅–H, que ocorre através de um estado de transição composto por um anel de seis membros (**TS1**), com uma barreira de energia de $\Delta G^\ddagger = +15,3$ kcal.mol⁻¹, resultando no intermediário **B** ($\Delta G = +1,1$ kcal.mol⁻¹). Conforme citado anteriormente, observa-se que a etapa de ativação ocorre por meio da Substituição Eletrofílica Assistida por Base (**BIES**). Neste mecanismo, a abstração do átomo de hidrogênio do substrato **36**, rico em elétrons, é facilitada pela presença de um grupo carboxila coordenado a um **MT** eletrofílico (Ru^{+2}) [149].

Posteriormente, a aproximação endergônica do fluoreto de etenossulfonila (**FES**) em **B** gera o intermediário **C** ($\Delta G = +6,4$ kcal.mol⁻¹), que se transforma no intermediário **D** ($\Delta G = +4,5$ kcal.mol⁻¹) *via* inserção migratória. Essa etapa passa por um estado de transição (**TS2**) com barreira energética de $\Delta G^\ddagger = +11,4$ kcal.mol⁻¹.

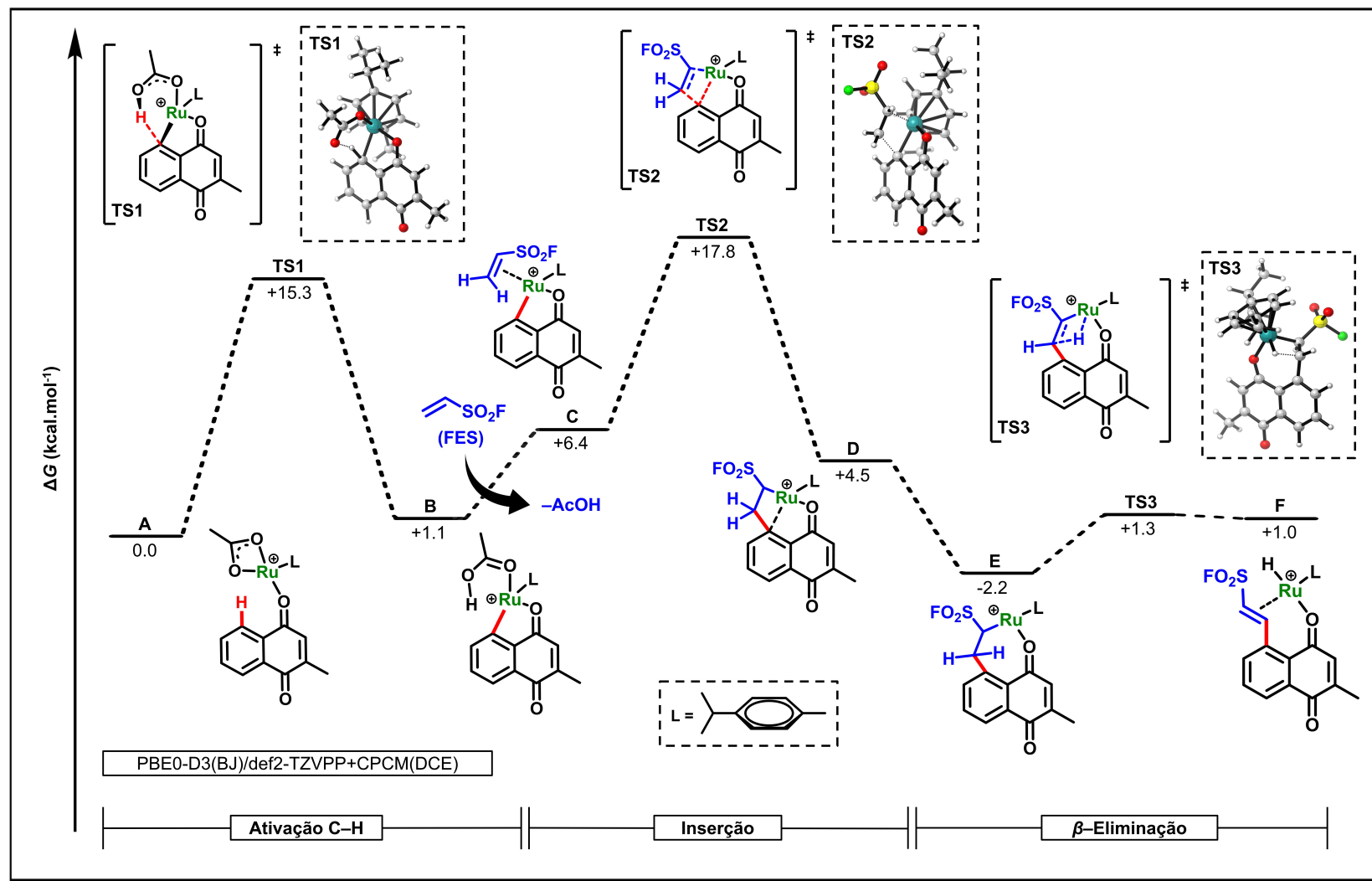


Figura 15: Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol^{-1}) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalação C–H da menadiona (**36**). As energias foram obtidas no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE), a partir das estruturas otimizadas em PBE0-D3(BJ)/bs1+CPCM(DCE).

Destaca-se que, no intermediário **D**, foi observada uma distância Ru–C₅ de 2,452 Å, que é quase 1,35 Å mais curta do que a soma dos raios de van der Waals para os átomos de rutênio (2,10 Å) e carbono (1,70 Å) [150, 151].

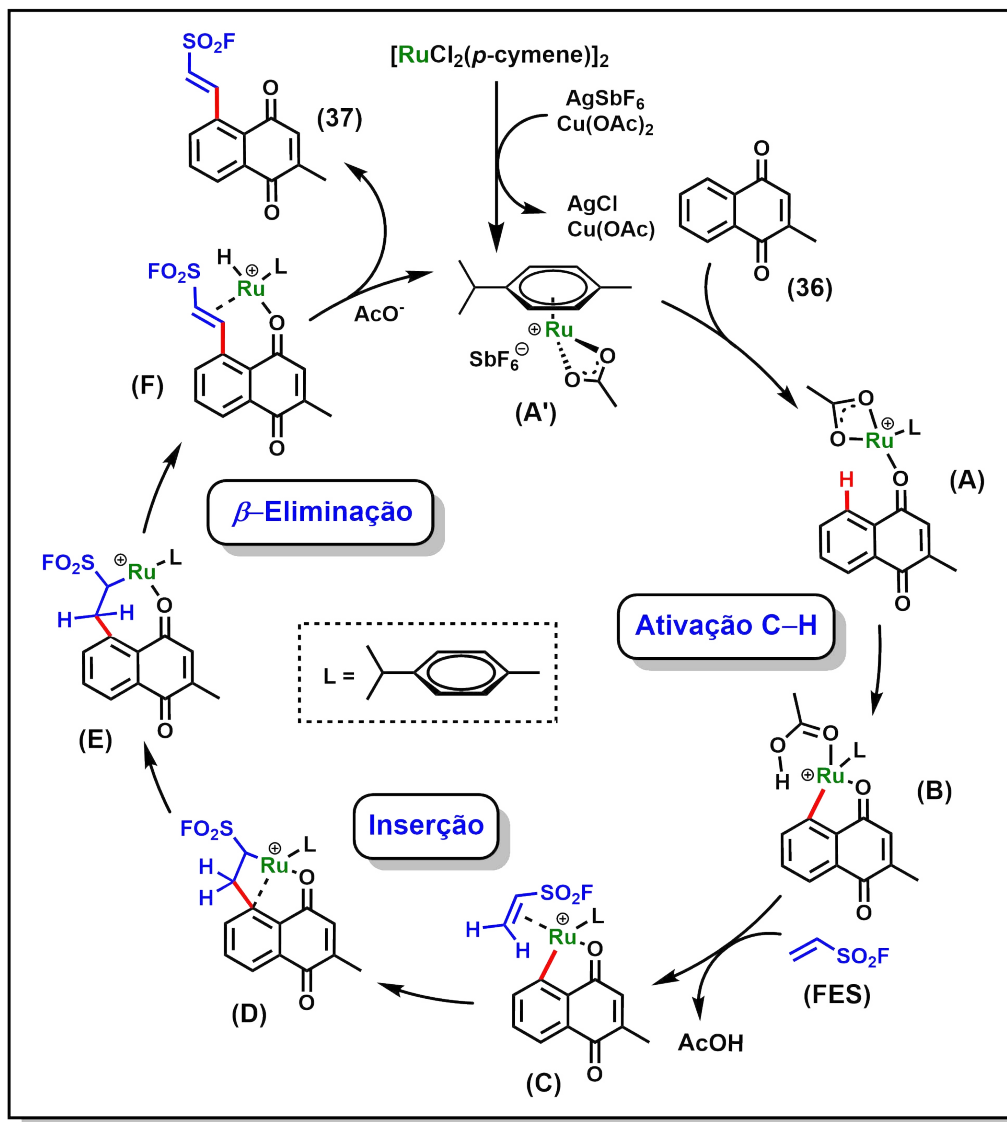


Figura 16: Ciclo catalítico proposto para a reação de alquenação C–H da menadiona (36) com o grupo FES.

Em seguida, um processo de mudança conformacional, com a consequente quebra da interação Ru–C₅, promove a formação do metalociclo (rutenacilo) de sete membros presente no intermediário **E** ($\Delta G = -2,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Por fim, a espécie **E** sofre β -eliminação de hidreto, que ocorre *via* o estado de transição **TS3** ($\Delta G^\ddagger = +5,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$), resultando no hidreto de rutênio **F** ($\Delta G = +1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$). O produto desejado (**37**) é formado após a liberação do hidreto de rutênio do intermediário **F**, concomitante à regeneração do catalisador.

A ativação da ligação C₅–H configura-se como a etapa determinante do mecanismo reacional, devido à sua barreira energética mais elevada ($\Delta G_{TS1}^\ddagger = +15,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Em

contrapartida, as etapas subsequentes apresentam barreiras energéticas inferiores ($\Delta G_{TS2}^\ddagger = +11,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{TS3}^\ddagger = +3,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$), sugerindo que, uma vez superada a etapa inicial, o restante do processo torna-se termodinamicamente viável.

Os resultados obtidos corroboram os dados descritos na literatura para os mecanismos de alquenação C–H catalisada por **MT** [107, 109, 145, 146, 149], e ciclo catalítico proposto para a reação envolvendo o derivado quinoidal **36** está ilustrado na **Figura 16**, destacando-se as três etapas principais e os intermediários envolvidos no processo global.

2.5.3 *Benchmark* do Mecanismo de Alquenação C–H da Menadiona

Com o objetivo de avaliar a adequação de diferentes funcionais da densidade na descrição do mecanismo de alquenação C–H do composto **36** com o grupo **FES**, foi conduzido um processo de *benchmark*, utilizando o método CC como referência. Conforme discutido previamente, o funcional **GGA** híbrido PBE0 é amplamente empregado na elucidação de mecanismos reacionais envolvendo complexos organometálicos de rutênio como catalisadores [152, 153].

De acordo com a metodologia descrita, a energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol^{-1}) para cada espécie envolvida no ciclo catalítico foi inicialmente calculada utilizando o método **Coupled Cluster** (CC) e o valor de ΔG_{CC} do intermediário **A** foi adotado como zero ($0,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) para fins de normalização. Esse procedimento é análogo àquele aplicado no mecanismo elucidado no nível de teoria PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE) e foi replicado, no *benchmark*, para os resultados obtidos com o método **DFT**.

Inicialmente, a **Tabela 2** apresenta as energias calculadas a partir dos funcionais **GGA** híbridos B3LYP e PBE0, em relação aos valores de referência obtidos pelo método CC. A **Figura 17**, por sua vez, ilustra a correlação entre estes resultados. Verifica-se que o funcional PBE0 reproduz satisfatoriamente o perfil energético CC. Além disso, a ativação da ligação C₅–H permanece sendo a etapa determinante do mecanismo investigado ($\Delta G_{TS1,B3LYP}^\ddagger = +17,48 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta G_{TS1,PBE0}^\ddagger = +15,32 \text{ kcal.mol}^{-1}$), de acordo com a referência ($\Delta G_{TS1,CC}^\ddagger = +21,12 \text{ kcal.mol}^{-1}$). As demais etapas apresentaram comportamento similar, com exceção da diferença no ΔG da conversão do intermediário **B** em **C**, que é menos acentuada no perfil calculado com o funcional B3LYP em comparação ao perfil calculado pelo funcional PBE0 e pelo método CC.

Ambos os funcionais **GGA** híbridos possuem contribuições semelhantes do cálculo de troca **Hartree-Fock** (HF) (% *HF exchange*) no funcional de troca e correlação (*xc*): B3LYP incorpora 20% de troca **HF**, enquanto PBE0 incorpora 25%. Essa componente de troca **HF** é exata, e a proximidade nas porcentagens implementadas em ambos os funcionais explica, em parte, a semelhança observada nos perfis energéticos gerados por eles [154].

Tabela 2: Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (**36**) com o grupo **FES**, calculadas pelos funcionais GGA híbridos B3LYP e PBE0, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Espécie/Funcional ΔG (kcal.mol ⁻¹)	B3LYP	PBE0	Referência (CC)
Intermediário A	0,00	0,00	0,00
TS1	17,48	15,32	21,12
Intermediário B	3,14	1,06	3,14
Intermediário C	4,04	6,60	7,31
TS2	19,12	17,89	20,90
Intermediário D	7,23	4,58	4,39
Intermediário E	-0,50	-2,12	-1,36
TS3	2,78	1,38	3,65
Intermediário F	1,45	1,14	2,47

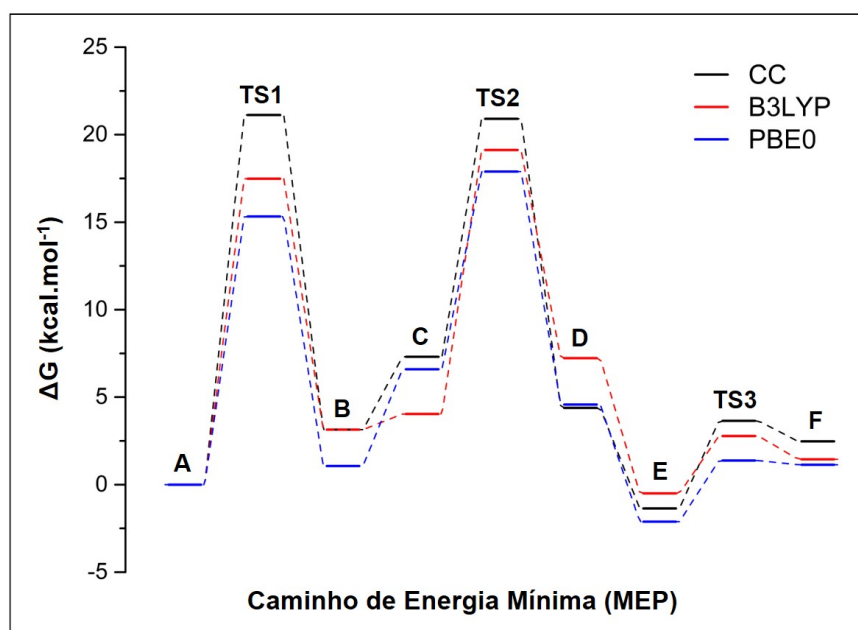


Figura 17: Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenação C–H da menadiona (**36**). As energias foram obtidas através dos funcionais GGA híbridos B3LYP e PBE0, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Neste contexto, a **Tabela 3** e a **Figura 18** apresentam os valores de energia livre de Gibbs calculados a partir dos funcionais **GGA** PBE e BP86, em relação aos dados de referência. Através da análise destes resultados, observam-se divergências consideráveis entre os perfis energéticos obtidos *via* **DFT**. Ao contrário do que foi observado para os funcionais **GGA** híbridos (B3LYP e PBE0), nota-se que a etapa determinante, com a maior barreira de ativação, é a inserção do grupo **FES** ($\Delta G_{TS1/TS2,PBE}^\ddagger = +11,46/+12,22$

kcal.mol^{-1} e $\Delta G_{TS1/TS2, BP86}^\ddagger = +9,96/+12,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$), em contraposição ao perfil obtido pelo método **CC** ($\Delta G_{TS1/TS2, CC}^\ddagger = +21,12/+13,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Tabela 3: Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol^{-1}) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (**36**), calculadas pelos funcionais GGA PBE e BP86, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Espécie/Funcional ΔG (kcal.mol^{-1})	PBE	BP86	Referência (CC)
Intermediário A	0,00	0,00	0,00
TS1	11,45	9,96	21,12
Intermediário B	0,66	-0,76	3,14
Intermediário C	-1,45	-4,57	7,31
TS2	10,77	7,95	20,90
Intermediário D	1,82	-1,98	4,39
Intermediário E	-5,53	-7,14	-1,36
TS3	-4,36	-6,26	3,65
Intermediário F	-5,07	-7,30	2,47

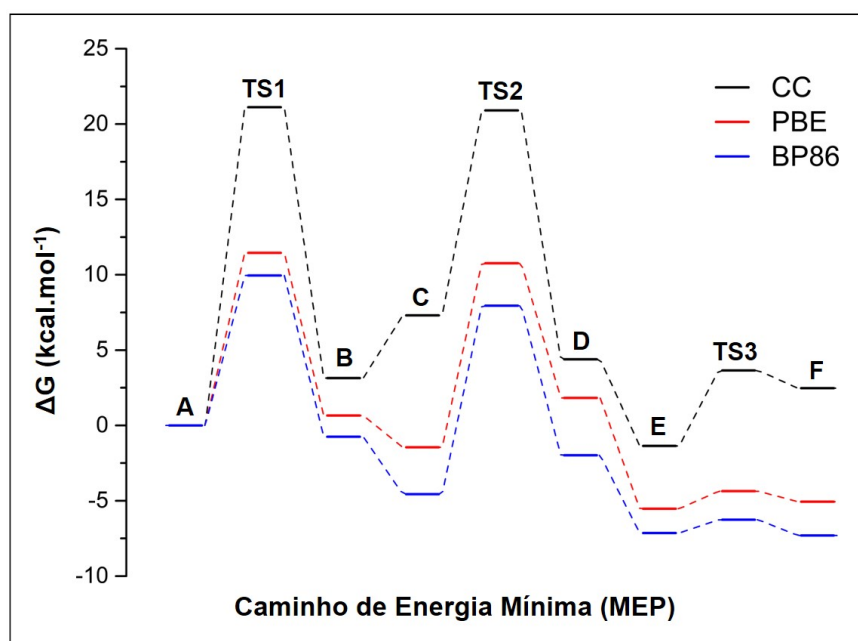


Figura 18: Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol^{-1}) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenação C–H da menadiona (**36**). As energias foram obtidas através dos funcionais GGA PBE e BP86, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Além disso, o processo de transformação do intermediário **B** em **C**, caracterizado como uma etapa endergônica no perfil energético de referência (representado pelo aumento de ΔG_{CC} na direção **B** $\rightarrow$ **C**), é descrito como exergônico nos perfis obtidos pelos funcionais

GGA (indicado pela diminuição de $\Delta G_{PBE,BP86}$ na direção **B** $\rightarrow$ **C**). Esse comportamento exergônico já foi relatado na literatura para reações de alquenação C–H e sugere que o processo associado à aproximação do grupo **FES** e à subsequente liberação de uma molécula de **AcOH** é termodinamicamente favorável [96, 109, 155]. Entretanto, o método de referência adotado neste estudo confirma a natureza endergônica dessa transformação. Ressalta-se, ainda, que os funcionais PBE e BP86, sendo **GGA** puros, não incorporam nenhuma porcentagem de troca **HF** em sua formulação [154].

A fim de avaliar os funcionais meta-**GGA** de Minnesota, M06 e M06L, a **Tabela 4** apresenta os valores de energia livre de Gibbs calculados, comparando-os com os dados de referência. A **Figura 19** ilustra a boa concordância entre os perfis energéticos do método **CC** e do funcional M06. Destaca-se que, em ambas as abordagens **DFT**, a ativação da ligação C₅–H é identificada como etapa determinante. No entanto, as energias obtidas com o funcional meta-**GGA** puro M06L (0% de troca **HF**) distanciam-se consideravelmente dos valores de referência em comparação com o funcional híbrido M06 (27% de troca **HF**).

Tabela 4: Energias livres de Gibbs (ΔG , em kcal.mol⁻¹) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (**36**), calculadas pelo funcional meta-GGA M06L e meta-**GGA** híbrido M06, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Espécie/Funcional ΔG (kcal.mol ⁻¹)	M06	M06L	Referência (CC)
Intermediário A	0,00	0,00	0,00
TS1	21,21	23,07	21,12
Intermediário B	4,56	10,23	3,14
Intermediário C	6,89	14,20	7,31
TS2	16,79	25,46	20,90
Intermediário D	4,31	13,41	4,39
Intermediário E	-1,74	6,38	-1,36
TS3	3,81	12,07	3,65
Intermediário F	3,60	11,64	2,47

Por fim, foi investigada a adequação dos funcionais ω B97X-D3 (híbrido separado por distância), ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) e B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa) para a reprodução do ΔG_{CC} . A **Tabela 5** apresenta os resultados dos cálculos de energia livre de Gibbs das espécies envolvidas no mecanismo proposto, enquanto a **Figura 20** ilustra os respectivos perfis energéticos.

Observa-se inicialmente uma boa correspondência entre os valores de ΔG obtidos pelo funcional ω B97X-D3 e os dados de referência (**CC**). Em todos os três funcionais avaliados, a ativação da ligação C₅–H se mantém como a etapa determinante do ciclo catalítico, conforme indicado pela referência ($\Delta G_{TS1,\omega B97X-D3}^\ddagger = +21,48$ kcal.mol⁻¹, $\Delta G_{TS1,\omega B2PLYP}^\ddagger = +17,35$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta G_{TS1,B2PLYP}^\ddagger = +17,39$ kcal.mol⁻¹). Contudo, para os funcionais

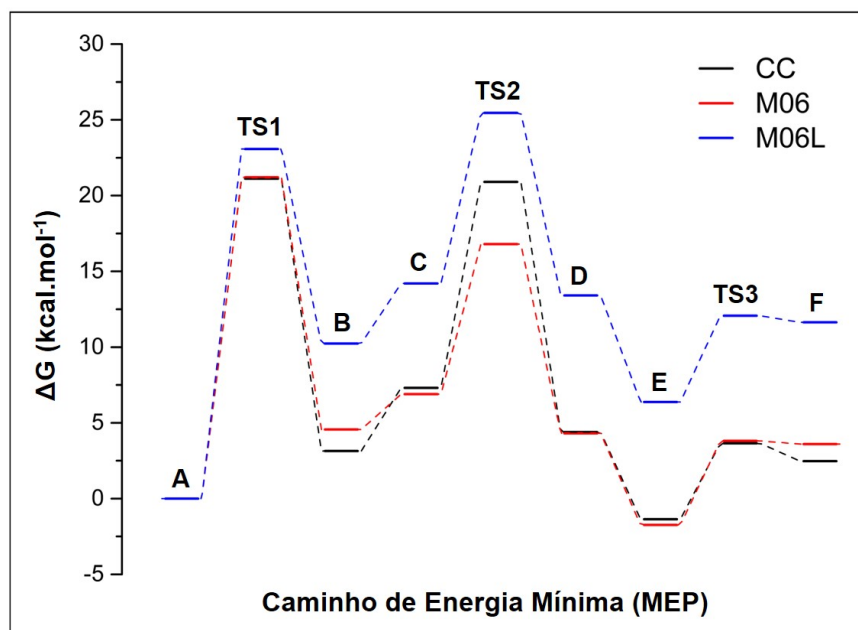


Figura 19: Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol^{-1}) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenalinação C–H da menadiona (**36**). As energias foram obtidas através do funcional meta-GGA M06L e meta-GGA híbrido M06, relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Tabela 5: Energias livres de Gibbs (ΔG , kcal.mol^{-1}) das espécies da proposta mecanística da alquenação C–H da menadiona (**36**), calculadas pelos funcionais ω B97X-D3 (híbrido separado por distância), ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) e B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa), relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Espécie/Funcional ΔG (kcal.mol^{-1})	ω B97X-D3	ω B2PLYP	B2PLYP	Referência (CC)
Intermediário A	0,00	0,00	0,00	0,00
TS1	21,48	17,35	17,39	21,12
Intermediário B	5,66	0,08	0,74	3,14
Intermediário C	9,75	-1,07	0,23	7,31
TS2	22,21	12,31	15,45	20,90
Intermediário D	7,92	-5,56	0,98	4,39
Intermediário E	-0,74	-10,21	-4,12	-1,36
TS3	4,73	-6,46	-1,97	3,65
Intermediário F	4,59	-7,30	-3,46	2,47

duplo híbridos ω B2PLYP e B2PLYP, mais uma vez se verifica a inversão termodinâmica no processo de aproximação do grupo **FES** e liberação da molécula de **AcOH**. Considerando que o método **CC** descreve esta etapa como endergônica, conclui-se que tais funcionais não modelaram apropriadamente a transformação do intermediário **B** em **C**. Além disso, a divergência energética observada no perfil de B2PLYP e, em maior grau, no perfil de ω B2PLYP, reforça a inadequação dessas abordagens da **DFT** para descrever o mecanismo

de alquenação C–H da menadiona (**36**).

Os funcionais ω B97X-D3, ω B2PLYP e B2PLYP incluem uma porcentagem de troca **HF** superior a 20%. Todavia, embora os funcionais ω B97X-D3 e ω B2PLYP incorporem correções de longo alcance (ω), as semelhanças entre a formulação dos funcionais duplos híbridos (ω B2PLYP e B2PLYP) são mais marcantes. Tal proximidade explica, em parte, a maior convergência entre os perfis energéticos obtidos com estes funcionais, em comparação com o perfil gerado pelo funcional híbrido separado por distância, ω B97X-D3 [154, 156].

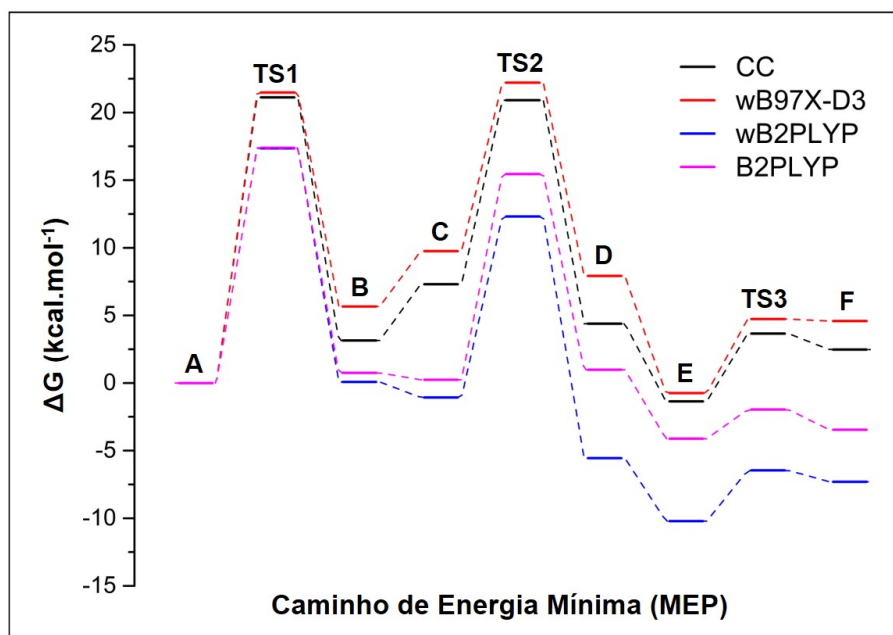


Figura 20: Perfis de energia livre de Gibbs (ΔG , em kcal.mol⁻¹) calculados para o caminho de energia mínima (MEP) da reação de alquenação C–H da menadiona (**36**). As energias foram obtidas através dos funcionais ω B97X-D3 (híbrido separado por distância), ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) e B2PLYP (duplo híbrido com correção perturbativa), relativas aos valores de referência obtidos pelo método CC.

A **Tabela 6** apresenta os valores do desvio padrão (σ) calculados para os nove funcionais da densidade avaliados no processo de *benchmark*, em relação aos resultados do método **CC**. Como observado, os funcionais BP86 ($\sigma = 8,92$) e ω B2PLYP ($\sigma = 7,76$) apresentaram as maiores divergências em relação à referência, seguidos por PBE ($\sigma = 6,86$), M06L ($\sigma = 6,82$) e B2PLYP ($\sigma = 4,54$). Os funcionais **GGA** híbridos PBE0 e B3LYP, por sua vez, demonstraram desvios moderados em relação ao **CC** ($\sigma = 2,47$ e $2,05$, respectivamente). Finalmente, conforme ilustrado nas **Figura 19** e **Figura 20**, o funcional meta-**GGA** híbrido M06 ($\sigma = 1,51$) e o funcional híbrido separado por distância ω B97X-D3 ($\sigma = 1,90$) exibiram maior proximidade com o perfil energético de referência, reforçando sua precisão na representação do mecanismo proposto.

Apesar do desvio padrão moderado, os resultados apresentados na **Tabela 6** confirmam que o nível de teoria PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE), empregado para a elucidação do mecanismo de alquenação C–H da menadiona (**36**) com o grupo **FES**,

Tabela 6: Desvio padrão (σ) calculado para os funcionais da densidade utilizados no *benchmark* do perfil energético da reação de alquenação C–H da menadiona (**36**), comparado aos valores de referência obtidos pelo método CC.

Funcional	Desvio Padrão (σ) (kcal.mol ⁻¹)
PBE0	2,47
B3LYP	2,05
PBE	6,86
BP86	8,92
M06	1,51
M06L	6,82
ω B97X-D3	1,90
ω B2PLYP	7,76
B2PLYP	4,54
Referência (CC)	0,00

é adequado. Estes resultados reforçam a justificativa de uso do funcional **GGA** híbrido PBE0 na descrição de perfis reacionais envolvendo complexos organometálicos de rutênio, evidenciando sua capacidade de fornecer uma representação confiável dos aspectos termodinâmicos do sistema estudado.

2.6 Conclusão

Neste trabalho, foram realizados cálculos fundamentados na Teoria do Funcional da Densidade (**DFT**) e na Teoria do Estado de Transição (**TST**) para investigar o mecanismo da reação de alquenação C–H da **1,4-NQ** mono-metilada (**36**) com o grupo **Fluoreto de Etenossulfonila (FES)** (**29**).

As espécies envolvidas no processo reacional foram propostas com base em dados previamente reportados na literatura para reações análogas, mediadas por catalisadores organometálicos de rutênio. A partir dos intermediários, foram identificados os estados de transição correspondentes às três etapas fundamentais do mecanismo e os resultados de **IRC** confirmaram que as estruturas conectam corretamente reagentes e produtos. Como esperado, a etapa determinante foi a ativação da ligação C–H, com uma barreira de ativação de $\Delta G_{TS1}^\ddagger = +15,32$ kcal.mol⁻¹, que ocorre por meio do mecanismo de Substituição Eletrofílica Assistida por Base (**BIES**), identificado pela coordenação do grupo carboxila a um centro metálico eletronicamente deficiente (Ru⁺²). As etapas subsequentes apresentaram barreiras de ativação menos significativas ($\Delta G_{TS2}^\ddagger = +11,39$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta G_{TS3}^\ddagger = +3,49$ kcal.mol⁻¹).

Por fim, através do processo de *benchmark*, constatou-se que, embora o funcional **GGA** híbrido PBE0 não apresentasse o menor desvio padrão entre os funcionais avaliados, o nível de teoria empregado na descrição do mecanismo de alquenação C–H de **36** (PBE0-D3(BJ)/def2-TZVPP+CPCM(DCE)) reproduziu adequadamente o perfil energético de referência, obtido *via* cálculos de energia eletrônica com o método **Coupled Cluster** (CC). Em contrapartida, os funcionais **GGA** BP86 e o funcional duplo híbrido ω B2PLYP exibiram desvios consideráveis em relação à referência, enquanto os funcionais M06 (meta-**GGA** híbrido) e ω B97X-D3 (híbrido separado por distância) destacaram-se por reproduzirem com maior fidelidade o padrão energético CC.

Os resultados descritos neste trabalho, com exceção do *benchmark*, foram publicados em Agosto de 2024, na revista *Chemistry–An Asian Journal*:

- Joyce C. de Oliveira, Breno U. Abreu, Esther R. S. Paz, Renata G. Almeida, João Honorato, Cauê P. Souza, Felipe Fantuzzi, Victor F. S. Ramos, Rubem F. S. Menna-Barreto, Maria H. Araujo, Guilherme A. M. Jardim* and Eufrânio N. da Silva Júnior*. SuFEx–Functionalized Quinones *via* Ruthenium-Catalyzed C–H Alkenylation: A Potential Building Block for Bioactivity Valorization. *Chem. Asian J.*, **2024** [95].

2.7 Perspectivas Futuras

No contexto da publicação parcial dos resultados deste trabalho em 2024, torna-se necessário complementar a literatura com os dados gerados pelo *benchmark*, a fim de ampliar a discussão e contribuir para o entendimento do mecanismo investigado.

Além disso, destaca-se a aprovação do projeto internacional *Naphthoquinoidal Compounds for Bioimaging and Innovations Against Neglected Diseases in Brazil and Sierra Leone* (NUBIAN), que será desenvolvido nos próximos anos em colaboração com a Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil), a University of Kent (Reino Unido) e o grupo do Dr. Sulaiman Lakoh, em Serra Leoa. Este projeto busca expandir os estudos experimentais e teóricos voltados ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento da doença de Chagas. Desta forma, um de seus objetivos centrais será aprofundar a investigação de sistemas quinoidais funcionalizados com o grupo **FES** e avaliar sua aplicação nas reações *click* do tipo **SuFEx**, considerando a relevância dos resultados biológicos recentemente obtidos por nosso grupo de pesquisa.

Capítulo 3

Aplicação de Métodos DFT e TD-DFT no Estudo Teórico de Sensores Fluorescentes para Íons Bissulfito

A segunda parte deste trabalho busca avaliar e justificar teoricamente os resultados experimentais de sensoriamento de íons bissulfito (HSO_3^-) por três compostos imidazólicos fluorescentes, derivados do lapachol (**13**), utilizando abordagens da Teoria do Funcional da Densidade (**DFT**) e da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo, *Time Dependent Density Functional Theory* (**TD-DFT**).

3.1 Introdução

3.1.1 Agentes Sulfitantes

Diversas transformações químicas envolvem mecanismos de geração e consumo de ânions. Esses íons estão amplamente distribuídos em sistemas biológicos e ecológicos, desempenhando funções essenciais no controle homeostático e na promoção do bem-estar dos seres vivos [157]. Como exemplo, os sulfitos, que incluem o dióxido de enxofre (SO_2) e seus ânions derivados dos sais de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{+2}), são amplamente utilizados na indústria alimentícia como conservantes, principalmente devido à sua atividade antimicrobiana e à capacidade de inibir enzimas [158, 159]. Conhecidos como agentes sulfitantes, essas espécies também possuem aplicações relevantes nos setores farmacêutico e medicinal, onde são utilizadas para manter a estabilidade e a potência de medicamentos [160].

A resolução nº 740, de 9 de agosto de 2022, publicada pela **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, autoriza o uso de aditivos alimentares em diversas categorias de produtos. Neste documento, estabelece-se que o limite máximo para o uso de agentes sulfitantes em bebidas alcoólicas fermentadas, com exceção de vinhos e cervejas, é de 350 mg.kg^{-1} , em função do dióxido de enxofre (SO_2) residual. Para açúcares, o limite máximo é de 15 mg.kg^{-1} [161]. No entanto, resoluções prévias do **Conselho Nacional de Saúde (CNS)** já regulamentavam a utilização dessas espécies em uma variedade de

consumíveis [162].

Apesar das restrições estabelecidas pelos órgãos de controle, o uso inadequado ou em concentrações elevadas do dióxido de enxofre e dos sais de sulfito podem comprometer as funções homeostáticas do organismo. Em seres humanos, agentes sulfitantes estão associados a reações de intolerância, como anafilaxia, urticária, angioedema, hipotensão arterial, náusea, irritação gástrica, cefaleia, distúrbios comportamentais, erupções cutâneas, diarreia, entre outros efeitos tóxicos [162]. Nesse contexto, o desenvolvimento de métodos seletivos, acessíveis e de resposta rápida para a detecção de pequenas quantidades de ânions derivados de sais de sulfito é essencial para o controle de qualidade de alimentos e medicamentos, além de contribuir para a investigação dos processos fisiológicos que desencadeiam reações de intolerância e para o diagnóstico e tratamento dos indivíduos afetados [163].

3.1.2 Compostos Fluorescentes no Sensoriamento de Íons

Ao longo dos anos, métodos para a detecção de íons, como a espectroscopia de absorção atômica (AAS) [164], espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), [165] e técnicas eletroquímicas [166], destacaram-se por sua alta sensibilidade e especificidade. No entanto, sua aplicação é limitada pela complexidade operacional, alto custo e desafios associados à preparação de amostras [167]. Sensores fluorescentes, neste contexto, destacam-se como uma alternativa promissora para a identificação e quantificação seletiva de ânions em diversas matrizes, devido à sua praticidade, eficiência e alta relação custo-benefício [168]. Estes compostos indicam a presença de determinado alvo iônico através de um sinal de fluorescência, possibilitando análises imediatas e *in situ* [167].

3.1.2.1 Fotofísica

Para compreender o processo de detecção e resposta por fluorescência, é necessário entender o que são e como se manifestam os fenômenos fotofísicos que ocorrem nos sistemas moleculares. O diagrama de Jablonski, ilustrado na **Figura 21**, representa os processos radiativos e não radiativos que podem ocorrer entre os estados fundamentais e excitados de uma molécula [169]. Após a irradiação com um comprimento de onda apropriado, a molécula, inicialmente no estado S_0 , absorve energia e é excitada para estados eletrônicos superiores, como S_1 e S_2 . A partir desse ponto, inicia-se a desativação para estados de menor energia. Os mecanismos de decaimento envolvem uma série de eventos concorrentes, nos quais dois tipos de desativação intramolecular são possíveis: os decaimentos radiativos e não radiativos [170, 171].

Os processos não radiativos caracterizam-se pela perda da energia absorvida sem a emissão de fótons e podem ocorrer por meio da relaxação vibracional, na qual a geometria do sistema relaxa dentro da mesma **PES**; da conversão interna, onde o decaimento ocorre

entre estados eletrônicos com a mesma multiplicidade de spin (como $S \rightarrow S$ e $T \rightarrow T$); e do cruzamento intersistema, **Intersystem Crossing (ISC)**, que envolve a alteração da multiplicidade de spin do estado eletrônico durante a transição não radiativa ($S \rightarrow T$) [171].

Por outro lado, a perda de energia por meio da emissão espontânea de fótons caracteriza os fenômenos radiativos de luminescência, subdivididos em fluorescência e fosforescência conforme o tipo de estado excitado a partir do qual a radiação é emitida. Na fluorescência, a emissão ocorre a partir da transição entre dois estados de mesma multiplicidade de spin ($S \rightarrow S$). Em contraste, na fosforescência, as transições ocorrem entre estados de multiplicidades de spin distintas ($T \rightarrow S$) [171]. Além destas características, em 1950, o físico-químico Michael Kasha formulou que, em um estado fundamental de camada eletrônica fechada, tanto a fluorescência quanto a fosforescência se originam dos respectivos estados singlete e tripleto de menor energia (isto é, $S_1 \rightarrow S_0$ e $T_1 \rightarrow S_0$, respectivamente). Tais princípios constituem a chamada regra de Kasha [172, 173].

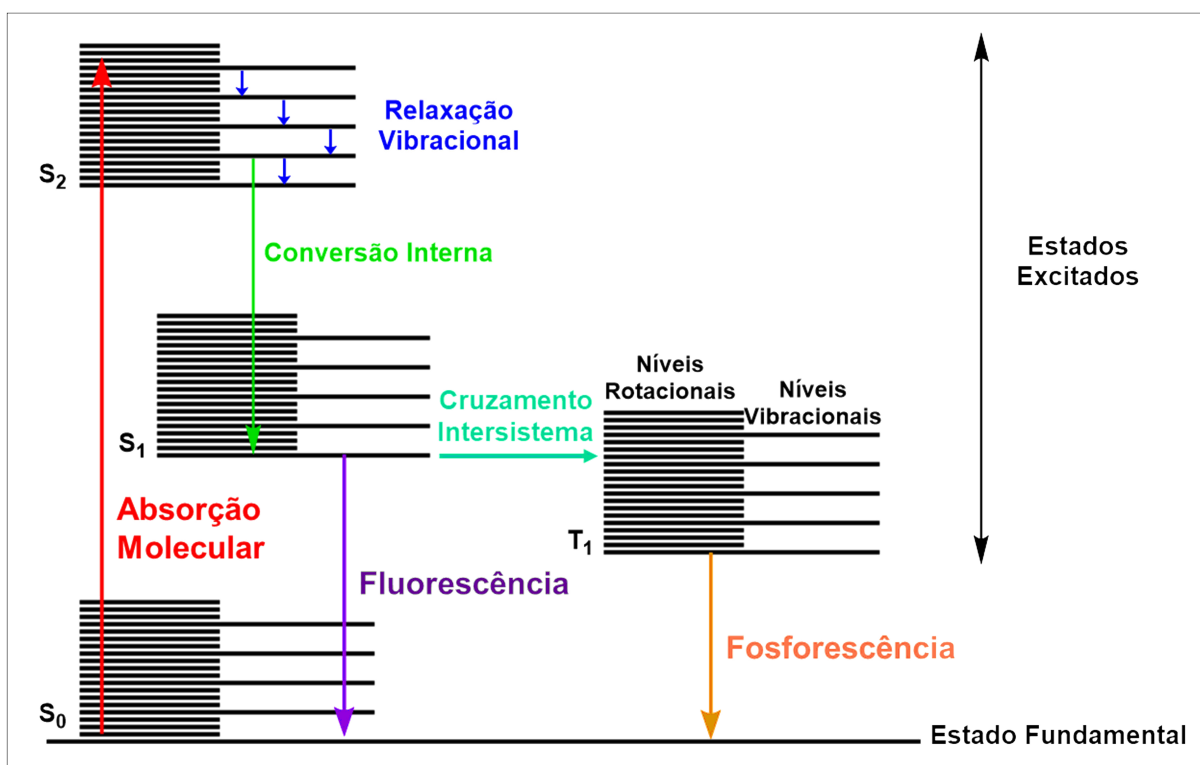


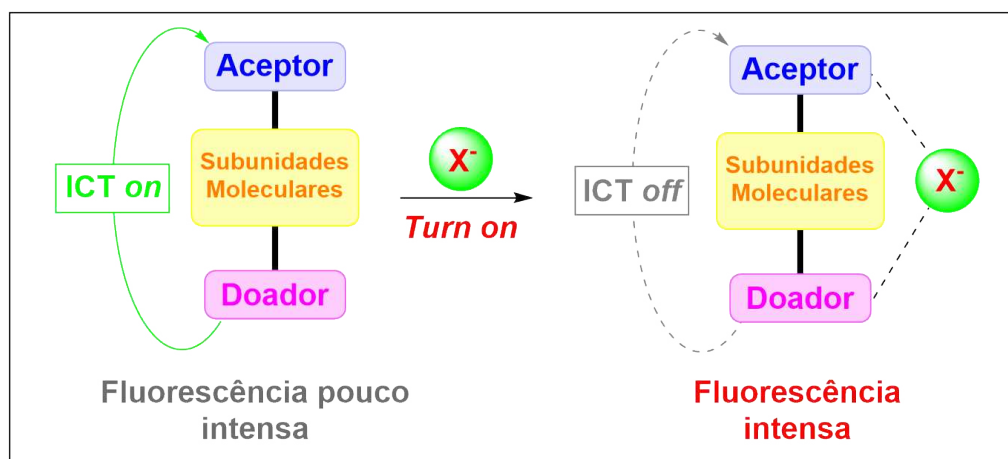
Figura 21: Representação do diagrama de Jablonsky, onde S_0 é o estado singlete fundamental, S_1 e S_2 são os estados singlete excitados e T_1 é primeiro estado tripleto. Adaptado da ref. [171].

3.1.2.2 Mecanismos de Detecção

Sob a ótica das mudanças que ocorrem nos sistemas moleculares durante o processo de detecção de íons, sensores fluorescentes comumente atuam com base em modos específicos

de transferência de carga e/ou emissão induzida, podendo ou não alterar covalentemente sua estrutura atômica no sensoriamento [163]. Para a detecção específica de ânions, destacam-se dois mecanismos: a Transferência de Carga Intramolecular, **Intramolecular Charge Transfer (ICT)** e a Emissão Induzida por Agregação, **Aggregation-Induced Emission (AIE)**, cada um oferecendo vantagens distintas de acordo com as características do ânion e as condições do meio [167, 171, 174].

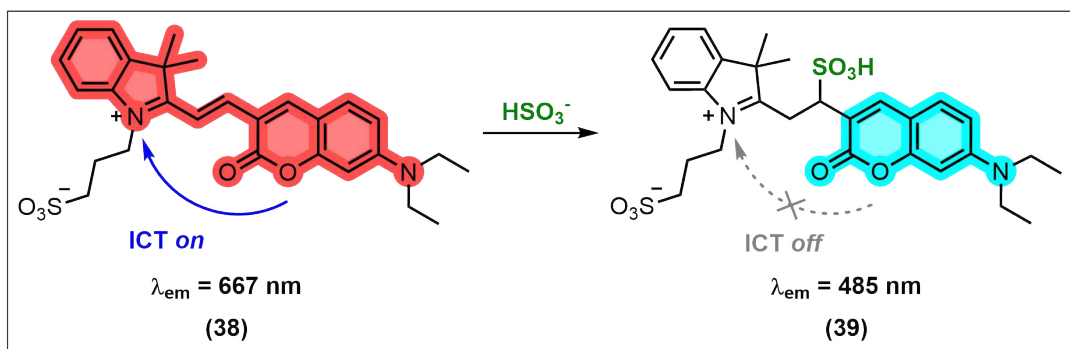
No mecanismo de Transferência de Carga Intramolecular, **ICT**, a estrutura do sensor deve ser formada por uma porção doadora e uma porção aceptora de elétrons. Juntas, essas unidades criam um sistema eletrônico denominado "*push-pull*". Após a fotoexcitação, ocorre a transferência de elétrons da porção doadora para a porção aceptora. No entanto, ao interagir com o íon-alvo, o sensor sofre alterações no efeito "*push-pull*", o que pode intensificar ou reduzir a transferência de carga intramolecular. Essas mudanças promovem variações no espectro de fluorescência original do composto, o que sinaliza a detecção do íon [167].



Esquema 13: Mecanismo geral da Transferência de Carga Intramolecular (ICT). Adaptado das refs. [167, 175].

O **Esquema 13** apresenta um exemplo de detecção de ânions *via ICT*, onde, após a interação com o analito, a transferência de carga entre as unidades doadora e aceptora é interrompida. Esse efeito é conhecido como "*turn-on*", pois, com o rompimento da **ICT**, ocorre um aumento na intensidade de fluorescência.

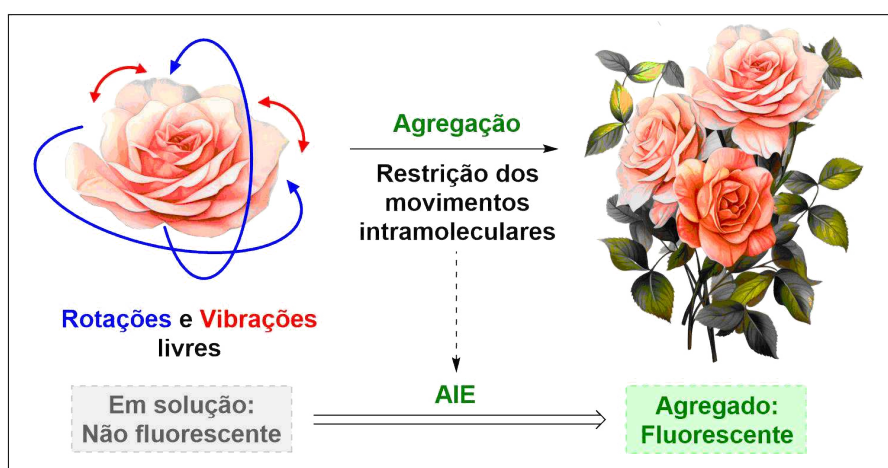
Como exemplo, em 2015, Zhang e colaboradores desenvolveram um sensor fluorescente para a detecção de ânions bissulfito em alimentos e amostras biológicas. O sensor **38** inicialmente fluoresce *via ICT* com comprimento de onda máximo de emissão $\lambda_{em} = 667$ nm, na região do vermelho. No entanto, ao entrar em contato com íons HSO_3^- , ocorre uma reação de adição nucleofílica à olefina em **38**, formando o composto **39** e interrompendo o mecanismo de transferência de carga (**Esquema 14**). Deste modo, a detecção do analito é sinalizada com a alteração do comprimento de onda de emissão, que se desloca para a região do azul ($\lambda_{em} = 485$ nm) [176].



Esquema 14: Detecção do ânion HSO_3^- pelo sensor **38**, por meio da interrupção da Transferência de Carga Intramolecular (ICT). Adaptado de ref.[176].

No mecanismo de Emissão Induzida por Agregação (**AIE**), a fluorescência é amplificada pela restrição dos movimentos de rotação e vibração intramoleculares nos estados excitados, resultante da formação de agregados moleculares favorecida pelo meio. Moléculas com propriedades de **AIE** comumente apresentam baixa emissão em solução, onde esses movimentos permanecem livres; entretanto, a intensidade de fluorescência aumenta significativamente conforme ocorre a agregação. No contexto de sensoriamento de íons, a sinalização da detecção baseia-se no aumento de fluorescência provocado pela agregação induzida pela interação com o analito em um meio apropriado [167, 177].

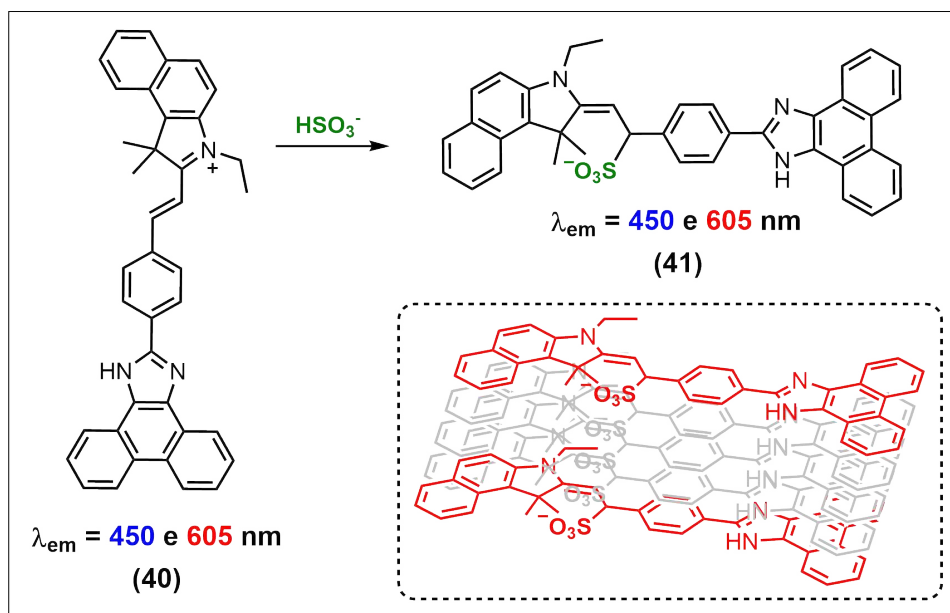
O **Esquema 15** representa o mecanismo de **AIE**, no qual uma molécula em solução (rosa) possui rotações e vibrações livres. No entanto, em um meio apropriado, ocorre a agregação molecular (buquê de rosas), com consequente restrição dos movimentos intramoleculares. Neste exemplo, a liberdade de movimento faz com que não haja emissão de fluorescência, ao passo que a formação de agregados resulta em fluorescência intensa.



Esquema 15: Mecanismo da Emissão Induzida por Agregação (**AIE**). Adaptado da ref. [167].

A aplicação da **AIE** na detecção de íons bissulfito em ambiente fisiológico foi estudada por Yin e colaboradores, em 2019. O sensor **40** inicialmente fluoresce com baixa intensidade

em dois comprimentos de onda de emissão $\lambda_{em} = 405$ nm e 605 nm, nas regiões do azul e laranja, respectivamente. Porém, o composto **40** possui uma ligação dupla carbono-carbono que possibilita a adição nucleofílica do íon HSO_3^- , formando **41**. Esta transformação química leva ao aumento da intensidade de fluorescência nas duas bandas do espectro de emissão (**Esquema 16**).[178]



Esquema 16: Detecção do ânion HSO_3^- pelo sensor **40**, através do mecanismo de Emissão Induzida por Agregação (AIE). Adaptado da ref. [178].

De acordo com os autores, o sinal de fluorescência em 450 nm pode ser atribuído à quebra da conjugação- π após a adição do íon bissulfito, por outro lado, a intensificação da fluorescência em 605 nm pode ser atribuída à agregação de **41**, induzida pelo mesmo ânion [178].

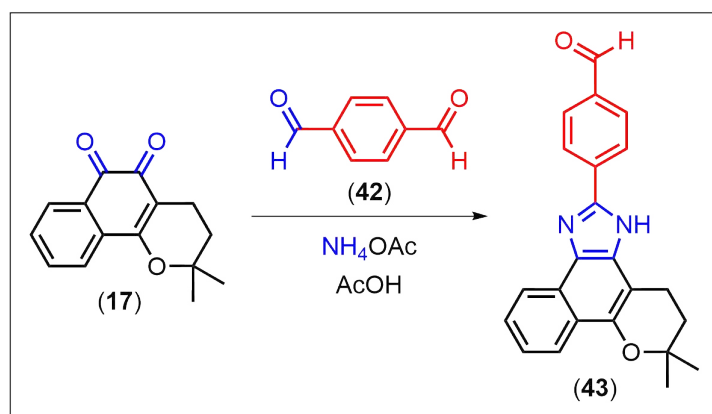
3.1.3 Sensores Lapimidazólicos para Detecção de Íons Bissulfito

Azóis são compostos cíclicos caracterizados por um anel de cinco membros que contém um átomo de nitrogênio, além de pelo menos um outro heteroátomo em sua estrutura. Dentro desta categoria, os imidazóis formam uma subclasse distinta, caracterizada pela presença de um grupo N-H no anel heterocíclico [179]. O núcleo imidazólico, presente em substâncias naturais e sintéticas, pode ser obtido através da **Reação Multicomponente (RMC)** de Debus-Radziszewski (**Esquema 8**) [56]. Particularmente, a síntese de imidazóis a partir da β -lapachona (**17**) origina compostos conhecidos como "lapimidazóis", cujas estruturas podem ser modificadas para gerar uma gama de derivados [180].

Além do interesse sintético, os lapimidazóis destacam-se por suas propriedades fotofísicas. Por possuírem uma estrutura planar e extensa conjugação- π , esses compostos exibem fluorescência intensa na região do visível. Tais características, aliadas às amplas possibi-

lidades de modificação estrutural, possibilitam ajustes precisos no perfil do espectro de emissão dos lapimidazóis. Como consequência, esses compostos tornam-se particularmente valiosos para monitorar variações de pH e polaridade, sendo aplicados como sondas em ambientes fisiológicos e em matrizes complexas, como amostras de alimentos e bebidas [180, 181].

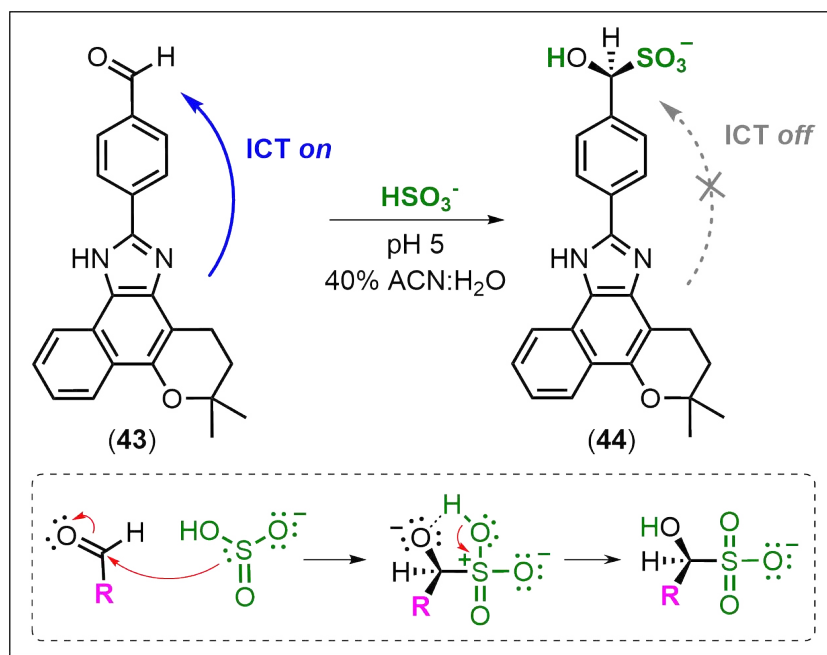
Neste contexto, em 2017, o grupo de pesquisa de da Silva Júnior desenvolveu um sensor lapimidazólico fluorescente para o bioimagem de mitocôndrias [181]. O composto **43** foi obtido através da anelação da porção 1,2-dicarbonílica da β -lapachona (**17**) com o tereftaldeído (**42**), na presença de acetato de amônio e ácido acético (**Esquema 17**).



Esquema 17: Síntese do lapimidazol **43** a partir da β -lapachona (**17**) e do tereftaldeído (**42**).

Por conter uma carbonila eletrofílica, o lapimidazol **43** é suscetível à reação de adição quando em contato com um nucleófilo. A fim de explorar esta característica, em 2023, o grupo de da Silva Júnior relatou a aplicação de **43** para detecção de íons bissulfito. Neste trabalho foi proposto, através de experimentos e estudos computacionais, que a emissão de fluorescência de **43** é promovida pela ICT entre a porção doadora (anel naftalênico) e a porção aceptora (grupo aldeído). No entanto, em uma solução de 40% acetonitrila/água e tampão de citrato/fosfato em pH 5 contendo íons HSO_3^- , ocorre o ataque nucleofílico de um par de elétrons não ligantes do átomo de enxofre ao carbono eletrofílico do grupo carbonila. Em seguida, o átomo de enxofre carregado positivamente facilita a transferência de próton que gera o produto. A modificação estrutural do grupo aceptor desfavorece o mecanismo de transferência de carga e, consequentemente, resulta no efeito "turn off" que sinaliza a presença do analito. O **Esquema 18** ilustra o processo de detecção do íon bissulfito pelo sensor **43**, bem como o mecanismo de adição nucleofílica à carbonila, investigado *via* simulações de dinâmica molecular *ab initio* [163, 179].

A **Figura 22** apresenta a mudança dos comprimentos de onda máximos de absorção e emissão de fluorescência do composto **43** conforme aumenta a concentração de íons bissulfito em solução. Na **Figura 22A**, observam-se dois processos concomitantes: a diminuição da banda de absorção em torno de 400 nm e o aumento da absorção em 350



Esquema 18: Detecção do ânion HSO_3^- pelo sensor **43**, através do interrompimento da Transferência de Carga Intramolecular (ICT).

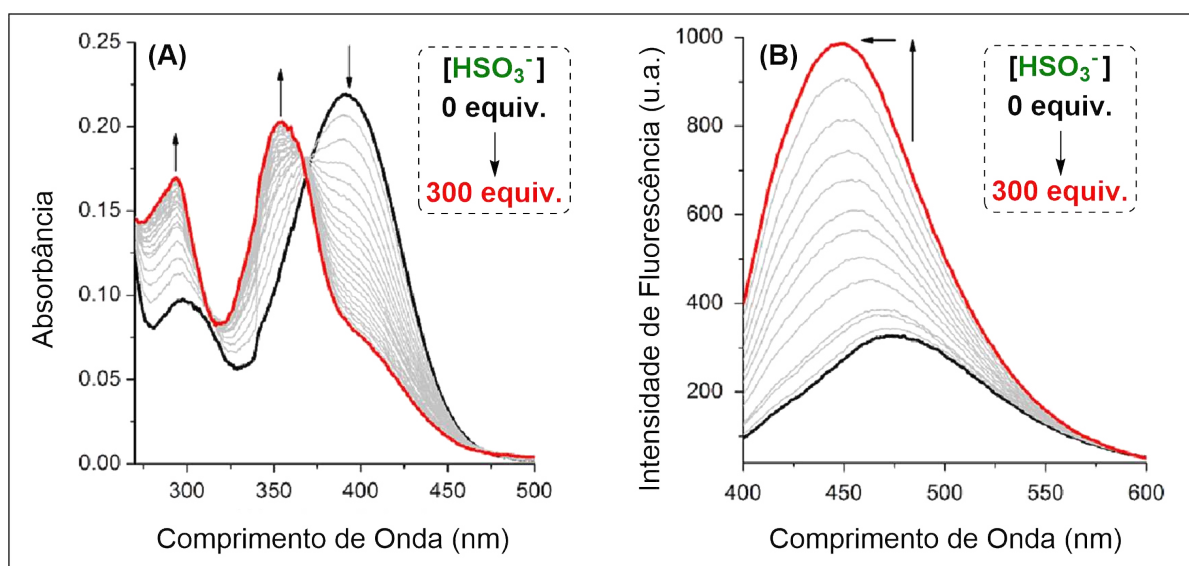
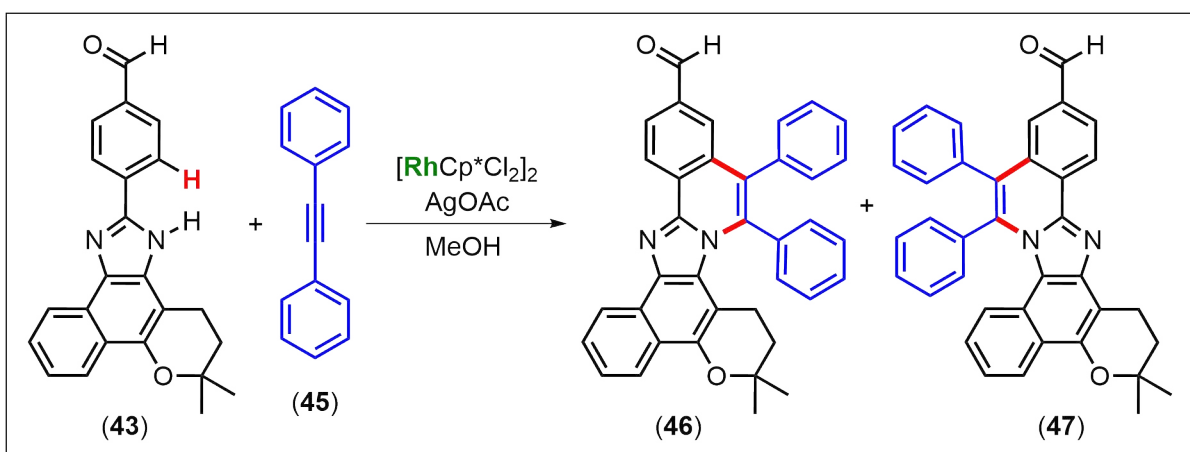


Figura 22: (A) Espectros de absorção e (B) espectros de emissão de fluorescência do composto **43** conforme o aumento da concentração de bissulfito em solução. (Solução de 40% acetonitrila:água e tampão de citrato/fosfato em pH 5,0). Reproduzido, com permissão, da ref. [163]. Copyright 2024 Elsevier.

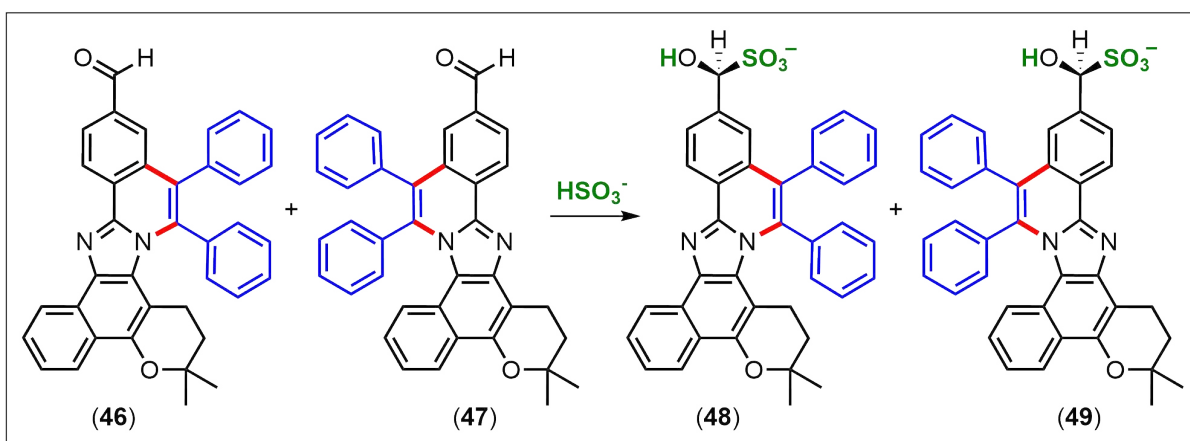
nm, devido à diminuição da conjugação- π em **44**. Além disso, um ponto isobéstico bem definido foi observado em torno de 375 nm, indicando a formação de uma nova espécie (**44**). A **Figura 22B**, por sua vez, apresenta a modificação do perfil de fluorescência do lapimidazol com a adição de íons HSO_3^- . Inicialmente, o composto **43** possui fluorescência pouco intensa em torno de 475 nm. Após reagir com o ânion-alvo, a ICT é desfavorecida e ocorre o deslocamento gradual do máximo de emissão para aproximadamente 450 nm,

com aumento concomitante da intensidade de fluorescência [163].

Considerando os resultados promissores obtidos com o sensor **43**, o grupo de da Silva Júnior propôs modificações estruturais nesse composto com o objetivo de aprimorar suas propriedades fotofísicas. Para isso, foi empregada uma metodologia de ativação C–H, previamente desenvolvida pelo mesmo grupo, para a anelação C–H/N–H de derivados lapimidazólicos com difenilacetileno (**45**), utilizando catálise homogênea com ródio [115]. Essa estratégia resultou na formação de dois regioisômeros (**46** e **47**), ambos contendo o grupo aldeído, passível de reagir *via* adição de analitos nucleofílicos (**Esquema 19**).



Esquema 19: Estratégia sintética de anelação C–H/N–H, *via* ativação de ligação C–H, do lapimidazol **43** com o difenilacetileno (**45**), formando os regioisômeros **46** e **47**.



Esquema 20: Adição nucleofílica de íons HSO_3^- aos regioisômeros **46** e **47**, formando os respectivos adutos **48** e **49**.

Atualmente, nosso grupo de pesquisa tem conduzido estudos fotofísicos para avaliar a aplicação dos compostos **46** e **47** como sensores seletivos de ânions HSO_3^- (**Esquema 20**). Entretanto, visando aprofundar a compreensão dos aspectos eletrônicos e estruturais dos regioisômeros, tornou-se essencial o uso de métodos computacionais. Assim, utilizando ferramentas de cálculo **DFT** e **TD-DFT**, buscamos oferecer uma descrição mais detalhada

e robusta dos sistemas moleculares selecionados, promovendo maior sinergia entre os resultados teóricos e experimentais.

3.2 Objetivos

3.2.0.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste capítulo é estudar a fotofísica dos sistemas lapimidazólicos (43), (46) e (47) e seus produtos de adição nucleofílica (44), (48) e (49), visando suas aplicações como sensores fluorescentes para íons bissulfito.

3.2.0.2 Objetivos Específicos

A fim de alcançar o objetivo central, a estratégia utilizada consiste em:

- I. Realizar um *benchmark* para encontrar o método de cálculo que melhor representa as energias dos estados eletrônicos fundamentais e excitados dos lapimidazóis;
- II. Avaliar as propriedades fotofísicas dos lapimidazóis através da caracterização dos estados eletrônicos fundamentais e excitados, cálculo das constantes de fluorescência e cálculo das constantes de cruzamento intersistema.

3.3 Aspectos Teóricos

3.3.1 Decaimento Radiativo

Matematicamente, a taxa de decaimento radiativo para a emissão espontânea de um estado inicial excitado (m) para um estado final fundamental (n), pode ser determinada através de um processo cinético de primeira ordem [182]:

$$\frac{dN_m}{dt} = -N_m A_{m \rightarrow n} \quad (3.1)$$

onde N_m é a população eletrônica do estado inicial excitado, N_n é a população eletrônica do estado final fundamental e $A_{m \rightarrow n}$ é o denominado coeficiente de Einstein. Este coeficiente pode ser relacionado com o momento de dipolo elétrico da transição $m \rightarrow n$ ($\mu_{m \rightarrow n}$) através da equação [182]:

$$A_{m \rightarrow n} = k_F = \frac{(E_n - E_m)^3}{3\varepsilon_0 \pi \hbar^4 c^3} |\mu_{m \rightarrow n}|^2 \quad (3.2)$$

sendo E_n a energia do estado final fundamental, E_m a energia do estado inicial excitado, ε_0 a constante dielétrica do vácuo, $\hbar$ a constante de Planck reduzida e c a velocidade da luz no vácuo.

O coeficiente de Einstein ($A_{m \rightarrow n}$) é comumente interpretado como a constante relacionada à taxa de fluorescência (k_F) do sistema. Neste caso, o momento de dipolo elétrico está associado à transição entre os estados $m = S_1$ e $n = S_0$, sendo obtido através da transição vertical $\langle S_1 | \mu | S_0 \rangle$, calculada na geometria otimizada do estado excitado S_1 .

3.3.2 Cruzamento Intersistema

3.3.2.1 Regra de Ouro de Fermi

Na teoria quântica, as taxas de transição entre estados eletrônicos podem ser determinadas ao considerar que tal mudança de estados é provocada pela atuação de um termo perturbativo no Hamiltoniano. Deste modo, assumindo que o tempo de observação é relativamente maior que o período associado à frequência de transição, é possível derivar a fórmula que descreve a taxa $k_{i \rightarrow f}$ de transferência energética de um estado inicial i para um estado final f , conhecida como a Regra de Ouro de Fermi [183, 184]:

$$k_{i \rightarrow f} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle f | \mathcal{H}' | i \rangle|^2 \rho(E_f) \quad (3.3)$$

onde $\hbar$ é a constante de Planck reduzida, $\mathcal{H}'$ é o operador Hamiltoniano perturbado e $\rho(E_f)$ representa o número de estados por unidade de energia ao redor de E_f que estão disponíveis para que a transição ocorra [183].

No contexto do cálculo da taxa de cruzamento intersistema, **Intersystem Crossing (ISC)**, do estado singlete excitado S_1 (considerando a regra de Kasha) para um estado tripleto excitado T_n , o operador $\mathcal{H}'$ é substituído pelo Hamiltoniano de acoplamento spin-órbita, **Spin-Orbit Coupling (SOC)**, uma vez que transições $S_m \rightarrow T_n$ são proibidas por conservação de spin [184]:

$$k_{ISC} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle T_n | \mathcal{H}_{SOC} | S_1 \rangle|^2 \rho_{FC} \quad (3.4)$$

onde $|\langle T_n | \mathcal{H}_{SOC} | S_1 \rangle|$ representa o elemento da matriz de acoplamento **SOC** entre os estados eletrônicos S_1 e T_n , e ρ_{FC} é a densidade ponderada de estados roto-vibacionais de Franck-Condon, obtida através da Teoria de Marcus [184].

3.3.2.2 Teoria de Marcus

Originalmente desenvolvida para investigar reações de transferência eletrônica entre íons e moléculas em solução [185], após a introdução de uma abordagem *quantum*-mecânica, a teoria de Marcus possibilitou o cálculo da taxa de cruzamento entre dois estados eletrônicos. Assim, de forma análoga à **Equação 3.4**, o químico Rudolph Marcus inicialmente propôs que a constante de transferência de elétrons entre reagentes e produtos (k_{RP}), em uma reação química solvatada, pode ser expressa como [186]:

$$k_{RP} = \frac{2\pi}{\hbar} \mathcal{H}_{RP}^2 (FC) \quad (3.5)$$

onde $\mathcal{H}_{RP}$ é o elemento da matriz que descreve o acoplamento entre o estado eletrônico dos reagentes (R) e o dos produtos (P) (**Figura 23A**), e (FC) corresponde ao termo de Franck-Condon ponderado pelos fatores de Boltzmann, que quantifica a sobreposição entre os estados vibracionais e de solvatação de R e P em uma reação [187].

Dado que as coordenadas da camada interna de solvatação são tratadas de modo quântico (como osciladores harmônicos), enquanto o movimento do solvente fora dessa camada de coordenação interna é abordado de forma clássica, a **Equação 3.5** pode ser reformulada [186, 187]:

$$k = \frac{2\pi}{\hbar} \mathcal{H}_{RP}^2 \sum_{v_r, v_p} (FC)_v p(v_r) \quad (3.6)$$

em que $(FC)_v$ representa o termo de Franck-Condon para um conjunto específico de níveis quânticos vibracionais dos reagentes (v_r) e dos produtos (v_p), e a função $p(v_r)$ corresponde à probabilidade, no equilíbrio, de encontrar o sistema no estado vibracional (v_r). Todavia, quando algumas frequências vibracionais v_i do termo $(FC)_v$ são relativamente pequenas, isto é, satisfazem $h\nu_i/2k_B T \leq 1$ e não sofrem alteração durante a reação, a **Equação 3.6** é reescrita como [187]:

$$k = \frac{2\pi}{\hbar} \mathcal{H}_{RP}^2 \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda_M k_B T}} \exp \left[-\frac{(\Delta G^0 + \lambda_M)^2}{4\pi\lambda_M k_B T} \right] \quad (3.7)$$

onde, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura em kelvin, ΔG^0 é a variação da energia livre de Gibbs do processo de transferência e λ_M é a energia de reorganização de Marcus. Representada na **Figura 23**, λ_M é definida como a energia necessária para reorganizar tanto as estruturas internas de R e P quanto o ambiente (solvente) onde ocorre a transição eletrônica [188].

No entanto, como comentado anteriormente, a natureza do processo descrito por Marcus permite aplicar a formulação desta teoria às transferências energéticas intramoleculares. Assim, ao estabelecer uma equivalência do processo reacional com o cruzamento intersistema entre os estados S_1 e T_n , obtém-se o diagrama representado na **Figura 23B**, onde $\Delta G^0 = \Delta E^0$ (energia adiabática) e, matematicamente, K torna-se K_{ISC} :

$$K_{ISC} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle T_n | \mathcal{H}_{SOC} | S_1 \rangle|^2 \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda_M k_B T}} \exp \left[-\frac{(\Delta E^0 + \lambda_M)^2}{4\pi\lambda_M k_B T} \right] \quad (3.8)$$

sendo, de acordo com a **Equação 3.4**:

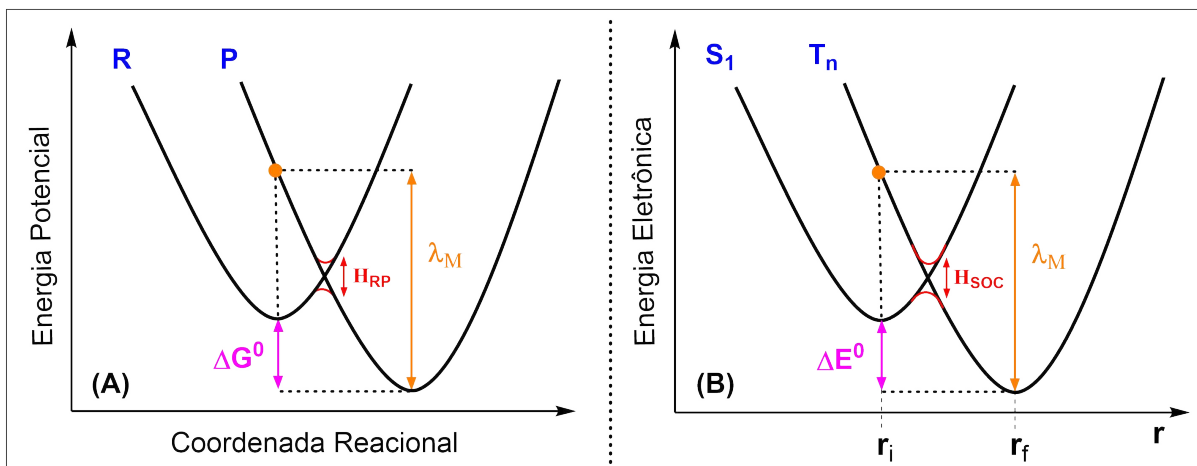


Figura 23: Diagrama de energia do cruzamento entre (A) as superfícies de energia potencial dos reagentes e produtos solvatados, e (B) os estados eletrônicos S_1 e T_n , de acordo com a teoria de Marcus, onde r_i e r_f são as geometrias de equilíbrio. Adaptado das refs. [187, 188].

$$\rho_{FC} = \frac{1}{\sqrt{4\pi\lambda_M k_B T}} \exp \left[-\frac{(\Delta E^0 + \lambda_M)^2}{4\pi\lambda_M k_B T} \right] \quad (3.9)$$

Neste sentido, o valor de λ_M pode ser calculado a partir da seguinte aproximação:

$$\lambda_M = T_n@S_1 - T_n@T_n \quad (3.10)$$

onde $T_n@S_1$ é a energia do estado tripleto T_n na geometria otimizada do estado singlete S_1 e $T_n@T_n$ é a energia do estado tripleto T_n na geometria otimizada do próprio estado T_n .

3.4 Metodologia

Os resultados apresentados neste capítulo, embora comparados com dados experimentais previamente obtidos em nosso grupo de pesquisa, são de natureza puramente teórica e foram obtidos por meio de cálculos computacionais baseados nas teorias **DFT** e **TD-DFT**.

3.4.1 Metodologia Computacional

Inicialmente, as estruturas tridimensionais dos compostos **43**, **44**, **46**, **48** e **49** foram construídas na interface gráfica do *software* Chemcraft, versão 1.8 [106], com o objetivo de obter as coordenadas espaciais (x, y, z) dos átomos de cada sistema e estabelecer um ponto de partida para os cálculos de otimização geométrica. A estrutura inicial do composto **47**, por sua vez, foi obtida diretamente por difração de raios X de monocristal.

A fim de contextualizar as escolhas metodológicas realizadas neste trabalho, é necessário esclarecer dois pontos principais: I) todos os dados referentes aos compostos **43** e **44** foram recalculados e comparados aos espectros experimentais com base no artigo "Imidazole-

based optical sensors as a platform for bisulfite sensing and BSA/HSA interaction study. An experimental and theoretical investigation" (ref.[163]), publicado por nosso grupo de pesquisa em 2023; e II) as escolhas de solvente e as comparações referentes aos compostos **46**, **47**, **48** e **49** foram baseadas em experimentos prévios, ainda não publicados por nosso grupo de pesquisa.

Todos os cálculos descritos a seguir foram conduzidos utilizando o *software* de química quântica ORCA, versão 5.0.3 [110, 111]. Ademais, todos os orbitais foram gerados pelo *software* IBOView, versão 2015.04.27 [189], renderizados como isossuperfícies contendo 50% da densidade eletrônica total. As análises gráficas de densidade das transições foram realizadas no software TheoDRE, versão 3.2 [190].

3.4.1.1 Otimização de Geometria e Cálculo de Frequência Vibracional para o Estado Fundamental

As otimizações de geometria e os cálculos de frequências vibracionais numéricas para o estado fundamental (S_0) de todos os lapimidazóis foram realizados utilizando o funcional híbrido B3LYP [131, 132] e o conjunto de funções de base def2-SVP de Ahlrichs para todos os átomos [117]. Esses cálculos incluíram a correção de dispersão D3 de Grimme [118], com amortecimento Becke-Johnson (BJ) [119]. A aproximação RI-J (*Resolution of Identity*) foi empregada para acelerar as integrais de Coulomb, enquanto o algoritmo COSX (*Chain-of-Spheres Exchange*) foi usado na integração numérica dos termos de troca **Hartree-Fock (HF)** [120], com o conjunto de funções de base auxiliar def2/J [121]. Para simular o efeito do solvente, foi aplicado o modelo de solvatação implícita do tipo **Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM)** [122].

O processo de otimização visa determinar a geometria tridimensional correspondente a um mínimo local na **PES** do estado fundamental dos lapimidazóis, bem como calcular os modos normais e as energias vibracionais associadas às suas estruturas. Durante a discussão deste capítulo, o nível de teoria adotado para a otimização das geometrias no estado fundamental será referido como B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(solvente).

O metanol (CH_3OH) foi escolhido como solvente inicial para as otimizações geométricas, uma vez que foi utilizado na síntese dos compostos **46** e **47**. Assim, todas as seis estruturas foram otimizadas neste solvente, visando à comparação dos resultados. Contudo, devido à baixa solubilidade experimental dos lapimidazóis em meio aquoso, tornou-se necessária a adição de um co-solvente orgânico, com relativa miscibilidade em água, a fim de viabilizar o contato dos potenciais sensores com os íons HSO_3^- . Dessa forma, os experimentos de detecção foram realizados em soluções com diferentes proporções de acetonitrila (ACN) e água. Para os compostos **43** e **44**, a proporção foi de 40% ACN:H₂O. Já para os derivados anelados, as proporções utilizadas foram de 30% ACN:H₂O para **46** e **48**, e 20% ACN:H₂O para **47** e **49**.

Como as misturas de solventes não estão diretamente implementadas no programa

ORCA-5.0.3, ao contrário do metanol, foi preciso especificar manualmente os índices de refração (η) e as constantes dielétricas (ε) correspondentes. A **Tabela 1**, apresenta os parâmetros dos solventes acetonitrila, água e metanol, puros.

Tabela 1: Índices de refração e constante dielétrica dos solventes acetonitrila, água e metanol, puros.

Solvente	Índice de Refração (η)	Constante Dielétrica (ε)
Acetonitrila	1,34	36,60
Água	1,33	80,40
Metanol	1,33	32,63

Devido à semelhança entre os valores de η para acetonitrila e água, utilizou-se $\eta = 1,33$ em todas as proporções da mistura ACN:H₂O. Por outro lado, a constante dielétrica (ε) de cada mistura foi calculada com base na seguinte aproximação linear [191]:

$$\varepsilon_m = \sum_{i=1}^n x_i \varepsilon_{p,i} \quad (3.11)$$

onde $\varepsilon_{p,i}$ são as constantes dielétricas dos componentes puros, x_i é a fração molar de cada componente, n é o número total de componentes e ε_m é a constante dielétrica da mistura de solventes. Como resultado desta aproximação, foram implementados os valores de η e ε apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Índices de refração e constante dielétrica para as diferentes proporções da mistura de acetonitrila e água.

% ACN:H ₂ O	Índice de Refração (η)	Constante Dielétrica (ε)
20 %	1,33	73,21
30 %	1,33	69,36
40 %	1,33	65,34

3.4.1.2 Otimização de Geometria e Cálculo de Frequência Vibracional para os Estados Excitados

As otimizações geométricas e os cálculos de frequências vibracionais numéricas para os estados excitados (S_1 , T_1 e T_2) foram realizados de maneira semelhante ao procedimento descrito para o estado fundamental, utilizando, entretanto, a teoria **TD-DFT** para determinar a geometria tridimensional correspondente a um mínimo local na **PES** desses estados. Assim, o nível de teoria adotado neste capítulo para a otimização das geometrias excitadas também será referido como B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(solvente). Os solventes empregados para a otimização das geometrias foram os mesmos utilizados no estado fundamental (CH₃OH e %ACN:H₂O).

3.4.1.3 *Benchmark* para Obtenção das Energias Eletrônicas

O termo *benchmark* refere-se ao processo de determinação da abordagem que proporciona a razão mais favorável entre precisão e eficiência do método de cálculo utilizado [192]. Considerando que os sistemas moleculares estudados neste capítulo são similares, optou-se por realizar o processo de *benchmark* utilizando apenas a geometria otimizada do estado S_0 do composto **47**. Com essa estrutura, foram testados o método de Interação de Configurações, *Restricted Hartree-Fock Interaction Configurations* (RHF-CI), e o método **TD-DFT**. Para todos os cálculos de *benchmark*, foi empregada a solvatação implícita **CPCM**, sendo metanol o solvente, e o método mais adequado foi selecionado com base na melhor representação do espectro de absorção experimental do lapimidazol **47**.

Os espectros de absorção no método **RHF-CI** foram obtidos usando excitações simples (RHF-CIS) [193], e excitações simples com correção perturbativa (D) para incorporar efeitos de correlação eletrônica das excitações duplas (RHF-CIS(D)) [194]. Esses cálculos foram realizados com os conjuntos de funções de base def2-SVP, def2-TZVP e def2-TZVP(-f) de Ahlrichs para todos os átomos, a fim de avaliar o impacto do tamanho da base na representação do espectro experimental [117].

No método **TD-DFT**, foram testados nove funcionais divididos em oito classes, cinco delas baseadas na aproximação do gradiente generalizado, **GGA**: PBE (**GGA**) [128]; B3LYP (**GGA** híbrido) [131, 132]; M06 (meta-**GGA** híbrido) [134]; TPSS (meta-**GGA**) [195]; TPSSh (meta-**GGA** híbrido) [196]; ω B2PLYP (duplo híbrido separado por distância) [139]; ω B97X-D3 e CAM-B3LYP (híbrido separado por distância) [135–137, 197]; e SCS-PBE-QIDH (duplo híbrido com correções de spin e escalonamento de spin oposto) [198]. Os cálculos **TD-DFT** foram realizados com o conjunto de funções de base def2-TZVP de Ahlrichs para todos os átomos [117]. Esta escolha se baseou nos resultados obtidos com o método **RHF-CI**, que indicaram que o conjunto def2-TZVP ofereceu a melhor correspondência com os dados experimentais de absorção e menor custo computacional relativo. O funcional SCS-PBE-QIDH foi testado devido ao seu desempenho prévio na descrição computacional do composto **43** [163]. Para aplicação deste funcional, foi necessária a utilização do conjunto de funções de base auxiliar def2-TZVP/C [199], em função dos cálculos de correlação. Além disso, foi avaliada a adequação da aproximação de *Tamm-Dancoff Approximation* (TDA) na estimativa da energia dos estados excitados com esse funcional [200].

Ao final do *benchmark*, determinou-se que o método **TD-DFT** com o funcional SCS-PBE-QIDH foi o mais adequado para representar o espectro de absorção experimental do lapimidazol **47**. Assim, o cálculo da energia eletrônica no ponto (isto é, sem otimização de geometria) para os estados S_0 e S_1 de todos os compostos estudados neste capítulo foi realizado no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(CH₃OH).

3.4.1.4 Acoplamento Spin-Órbita, Energia de Reorganização de Marcus e Constante de Cruzamento Intersistema

Para a investigação do fenômeno de cruzamento intersistema nos lapimidazóis, os valores de ΔE foram calculados a partir da diferença de energia adiabática entre as geometrias de equilíbrio dos estados envolvidos na transição $S_1 \rightarrow T_n$, conforme ilustrado na **Figura 23**. Neste estudo, foram realizadas análises de acoplamento para as transições $S_1 \rightarrow T_1$ e $S_1 \rightarrow T_2$.

Primeiramente, para a obtenção das energias de reorganização de Marcus (λ_M) foram realizados cálculos no ponto para os estados T_1 e T_2 em suas próprias geometrias de equilíbrio ($T_1@T_1$ e $T_2@T_2$) e na geometria de equilíbrio de S_1 ($T_1@S_1$ e $T_2@S_1$), empregando o nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(% ACN:H₂O). Posteriormente, a constante de cruzamento intersistema (K_{ISC}) foi calculada através da **Equação 3.8**.

Devido à incompatibilidade encontrada no uso do funcional SCS-PBE-QIDH para os cálculos de acoplamento spin-órbita ($|\langle T_n | \mathcal{H}_{SOC} | S_1 \rangle|$) no *software* ORCA-5.0.3, optou-se por utilizar o nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(%ACN:H₂O) em todos os cálculos necessários para obtenção de k_{ISC} .

3.4.1.5 Constante de Fluorescência

A constante de fluorescência (k_F) foi determinada a partir do coeficiente de Einstein ($A_{m \rightarrow n}$), definido pela **Equação 3.2**.

Conforme mencionado na metodologia de *benchmark*, as energias dos estados singleto S_0 e S_1 foram calculadas no ponto usando o nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(CH₃OH). No entanto, devido à incompatibilidade encontrada no cálculo do acoplamento spin-órbita, optou-se por calcular as energias dos estados envolvidos no fenômeno de fluorescência com o nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(%ACN:H₂O), como foi feito para a constante de cruzamento intersistema. Essa escolha é justificada pela necessidade de comparação entre as duas constantes durante a análise dos canais de desativação dos estados excitados dos lapimidazóis, o que requer abordagens semelhantes.

3.5 Resultados e Discussão

3.5.1 Parâmetros Estruturais

A fim de distinguir os diferentes estados eletrônicos de uma molécula, é essencial analisar parâmetros e propriedades estruturais, como distâncias e ângulos de ligação, ângulos diedros e o momento de dipolo elétrico. Nesse contexto, a **Figura 24**, **Figura 25** e **Figura 26**, ilustram as estruturas dos compostos **43** e **44**, **46** e **48**, e **47** e **49**, respectivamente, com a numeração atômica destacada a fim de facilitar a discussão. De

forma complementar, as propriedades e parâmetros estruturais das geometrias otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH) estão apresentados nas **Tabela 3**, **Tabela 4**, **Tabela 7**, **Tabela 8**, **Tabela 11** e **Tabela 12**. Por sua vez, as **Tabela 5**, **Tabela 6**, **Tabela 9**, **Tabela 10**, **Tabela 13** e a **Tabela 14** apresentam os parâmetros correspondentes às geometrias otimizadas no mesmo nível de teoria, mas em diferentes proporções de acetonitrila e água, de acordo com o modelo CPCM(% ACN:H₂O). Nestas tabelas, os comprimentos de ligação são apresentados em angstroms (Å), os ângulos diedros são apresentados em graus (°) e os momentos de dipolo elétrico são apresentados em debye (D).

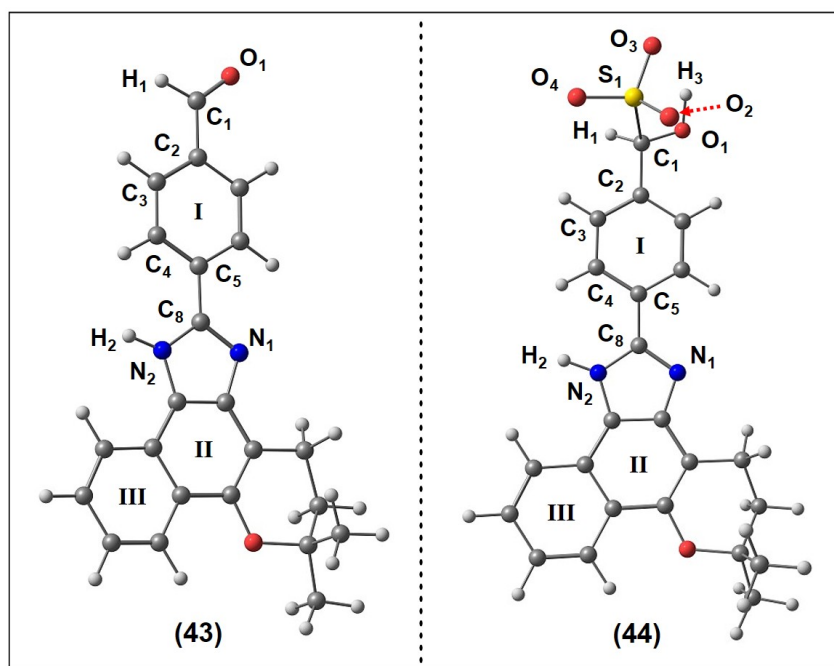


Figura 24: Estrutura dos compostos **43** e **44** otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Inicialmente, os dados da **Tabela 3** mostram que os parâmetros estruturais apresentam pequenas alterações entre o estado fundamental (S_0) e os estados excitados (S_1 , T_1 e T_2). As principais variações concentram-se nas ligações C–C do anel aromático I e nas C–N do anel imidazólico, indicando que a estrutura do lapimidazol é bastante rígida nas condições de otimização. A pequena variação observada nos momentos de dipolo elétrico sugere a ocorrência de excitações locais, **Local Excitation (LE)**, com ligeiro caráter de transferência de carga intramolecular (**ICT**). Esse resultado, a princípio, contradiz o trabalho previamente publicado por nosso grupo de pesquisa, no qual foram reportadas variações de até 7 D entre os valores de μ_{S_0} e μ_{S_1} [163]. Neste artigo, os momentos de dipolo foram descritos pelo método de baseado em função de onda **Coupled Cluster (CC)** [140–142], utilizando o nível de teoria STEOM-DLPNO-CCSD, que oferece maior precisão, mas demanda elevado custo computacional. Neste contexto, é importante ressaltar que

os aspectos de transferência de carga discutidos a seguir serão referentes aos resultados obtidos através do método **TD-DFT**.

Tabela 3: Parâmetros estruturais de **43** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,21	1,21	1,24	1,22
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,44	1,44	1,48
C ₅ –C ₈ (Å)	1,46	1,44	1,41	1,46
N ₁ –C ₈ (Å)	1,33	1,33	1,36	1,32
N ₂ –C ₈ (Å)	1,37	1,41	1,41	1,38
N ₂ –H ₂ (Å)	1,01	1,01	1,01	1,01
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-179,81	-179,96	-179,79	-179,80
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	-179,56	-179,69	-179,86	-179,66
μ (D)	5,75	6,87	7,37	5,78

A análise dos dados do composto **44** (**Tabela 4**), do mesmo modo, demonstra que as maiores variações estruturais permanecem concentradas nas ligações C–C do anel aromático I e nas ligações C–N do anel imidazólico. Com a adição nucleofílica do íon HSO₃[–] ao carbono C₁, a geometria em torno desse átomo muda de trigonal planar para tetraédrica, e o comprimento da ligação C₁–O₁ aumenta de (em média) 1,22 Å (ligação dupla carbonílica) para (em média) 1,40 Å (ligação simples C–O). As três ligações S–O do grupo SO₃[–], por sua vez, apresentam comprimentos semelhantes (1,49 - 1,50 Å) e intermediários em relação aos valores experimentais das ligações duplas no SO₃ trigonal planar (1,42 Å) e as ligações simples no H₂SO₄ tetraédrico (1,57 Å).^[201, 202] Isso ocorre porque o átomo de enxofre, conectado ao carbono C₁, apresenta uma carga negativa distribuída (por ressonância) entre os três átomos de oxigênio. Observa-se, ainda, uma ligação de hidrogênio O₃–H₃–O₁ com comprimento em torno de 2 Å, compatível com dados da literatura para interações do tipo C–S–O...H–O–C ^[203].

O ângulo diedro O₁–C₁–C₂–C₃ apresenta desvios de até 25° em relação aos 180° característicos da geometria trigonal planar do grupo aldeído ligado a um anel benzênico (benzaldeído). Paralelamente, o ângulo diedro S₁–C₁–C₂–C₃ mostra uma tendência à perpendicularidade em relação ao plano do anel aromático I, indicando a ocorrência de reorientações na posição relativa das subestruturas (grupo -OH e grupo -SO₃[–]) conforme o estado eletrônico. Além disso, a inversão nos sinais dos ângulos diedros C₄–C₅–C₈–N₁ reflete mudanças na disposição dos planos do anel aromático I e do anel imidazólico entre os estados excitados e fundamental, particularmente em relação à orientação dos átomos C₄ e N₁ ao longo do eixo C₅–C₈. Por fim, as variações ínfimas nos momentos de dipolo elétrico dos estados eletrônicos de **44** sugerem o predomínio de transferências de caráter local. Tal resultado condiz com os dados reportados previamente, nos quais a reação com o íon HSO₃[–] desfavorece a ocorrência do mecanismo de **ICT** ^[163].

Tabela 4: Parâmetros estruturais de **44** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,48	1,49	1,49
C ₅ –C ₈ (Å)	1,46	1,42	1,40	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,33	1,35	1,38	1,35
N ₂ –C ₈ (Å)	1,37	1,42	1,42	1,41
N ₂ –H ₂ (Å)	1,01	1,01	1,01	1,01
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,89	1,88	1,88
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,51	1,51	1,51
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,04	2,02	2,01	2,01
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-161,99	-155,85	-159,64	-158,62
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	177,90	-179,72	179,51	178,18
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	78,36	84,79	80,87	81,72
μ (D)	30,37	30,96	30,67	31,26

De modo geral, considerando a baixa amplitude de variação nos momentos de dipolo entre os estados eletrônicos dos compostos **43** e **44**, é esperado que o aumento da constante dielétrica do solvente não resulte em mudanças expressivas na geometria. Essa hipótese é confirmada pelos dados apresentados na **Tabela 5** e na **Tabela 6**, obtidos a partir da otimização estrutural dos lapimidazóis no modelo CPCM(40% ACN:H₂O), uma vez que são similares aos dados que foram obtidos no modelo CPCM(CH₃OH).

O próximo passo envolve a discussão dos dados obtidos para os produtos da anelação C–H/N–H do lapimidazol **43** com o difenilacetileno **45**.

Ao analisar os parâmetros estruturais do composto **46** na **Tabela 7**, observa-se que os comprimentos de ligação apresentam pequenas alterações, indicando que esta estrutura é relativamente rígida. Destacam-se as ligações C₁–C₂, C₅–C₈ e N₁–C₈, que variam ligeiramente entre o estado fundamental e os estados excitados, provavelmente em razão da extensa conjugação- π e aromaticidade presente no sistema molecular.

O ângulo diedro O₁–C₁–C₂–C₃ é semelhante para todos os estados eletrônicos, enquanto o ângulo C₆–C₅–C₈–N₁ apresenta valores positivos e negativos, o que indica alterações na orientação dos átomos C₆ e N₁ em relação ao eixo C₅–C₈. Por outro lado, os diedros C₆–C₉–C₁₁–C₁₂ e C₉–C₁₀–C₁₇–C₁₈ demonstram que os anéis aromáticos oriundos do difenilacetileno (**45**) não são completamente perpendiculares ao eixo C₉–C₁₀, e sofrem grandes distorções nos estados excitados. Destaca-se, como exemplo, o ângulo C₉–C₁₀–C₁₇–C₁₈, cujo valor aumenta na sequência $S_0 < S_1 < T_1 < T_2$. Tais mudanças estão relacionadas às redistribuições eletrônicas que ocorrem em função do estado excitado

Tabela 5: Parâmetros estruturais de **43** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(40% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,22	1,25	1,24	1,22
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,44	1,44	1,48
C ₅ –C ₈ (Å)	1,46	1,44	1,41	1,46
N ₁ –C ₈ (Å)	1,33	1,33	1,36	1,32
N ₂ –C ₈ (Å)	1,37	1,41	1,41	1,38
N ₂ –H ₂ (Å)	1,01	1,01	1,01	1,01
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-179,82	-179,97	-179,88	-179,81
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	-179,62	-179,70	-179,78	-179,58
μ (D)	5,79	6,93	7,43	5,82

Tabela 6: Parâmetros estruturais de **44** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(40% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,48	1,49	1,49
C ₅ –C ₈ (Å)	1,46	1,42	1,40	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,33	1,35	1,38	1,35
N ₂ –C ₈ (Å)	1,37	1,42	1,42	1,41
N ₂ –H ₂ (Å)	1,01	1,01	1,01	1,01
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,88	1,88	1,88
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,51	1,51	1,51
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,04	2,04	2,01	1,98
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-161,90	-152,30	-159,33	-167,12
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	177,72	179,75	179,43	177,94
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	78,44	88,15	81,17	72,84
μ (D)	30,49	31,65	30,83	31,16

e são corroboradas pelas variações observadas nos momentos de dipolo elétrico. Como citado anteriormente para o composto **43**, as alterações nos valores de μ entre o estado fundamental e os estados excitados de **46** indicam que existe influência tanto de **LE** quanto de **ICT** nas transições eletrônicas.

A **Tabela 8** apresenta os valores obtidos para o produto de adição nucleofílica do íon HSO₃[–] ao composto **46**. Semelhante ao comportamento do lapimidazol **44**, não foram identificadas grandes alterações nos comprimentos de ligação de **48** após a reação com o bissulfito. Destacam-se, contudo, as variações nas ligações C₅–C₈ e N₁–C₈, relacionadas à

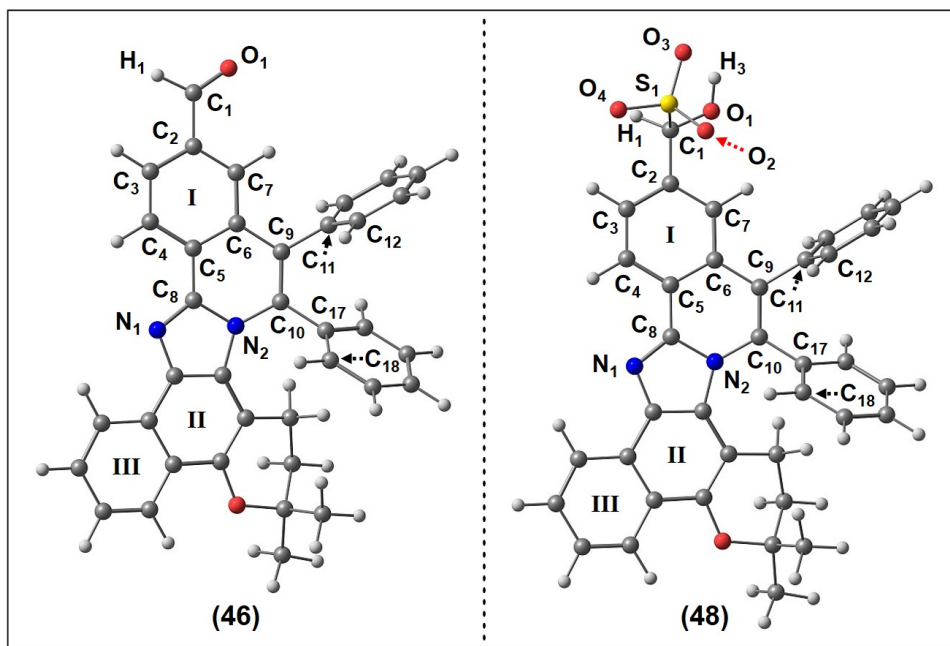


Figura 25: Estrutura dos compostos **46** e **48** otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Tabela 7: Parâmetros estruturais de **46** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,22	1,24	1,24	1,23
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,45	1,44	1,46
C ₅ –C ₈ (Å)	1,43	1,41	1,39	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,35	1,37	1,34
N ₂ –C ₈ (Å)	1,41	1,40	1,41	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,40	1,40	1,38
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	179,68	179,85	179,89	179,87
C ₆ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,48	179,91	-179,70	-176,79
C ₆ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	97,99	100,46	100,05	99,15
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	118,34	120,27	120,99	125,62
μ (D)	6,94	8,24	8,53	7,62

extensão da conjugação- π neste sistema. Ademais, foi observado o mesmo padrão discutido anteriormente para as ligações S–O e para a ligação de hidrogênio O₃–H₃–O₁ no composto **44**. Para os ângulos diedros O₁–C₁–C₂–C₃ e S₁–C₁–C₂–C₃, que refletem a relação entre os planos dos átomos S₁ e O₁ (ligados ao C₁) e o anel aromático I, observaram-se desvios de até $\pm 10^\circ$ entre as estruturas nos estados S_0 , S_1 , T_1 e T_2 . Os sinais opostos desses ângulos sugerem diferentes orientações dos planos O₁–C₁–C₂ e S₁–C₁–C₂ em relação ao plano C₁–C₂–C₃, evidenciando distorções estruturais nos diferentes estados eletrônicos. Além disso, os ângulos diedros C₆–C₉–C₁₁–C₁₂ e C₉–C₁₀–C₁₇–C₁₈, formados pelos

anéis aromáticos provenientes do difenilacetileno (**45**), também apresentam distorções significativas nos estados excitados.

Apesar das características citadas, o momento de dipolo elétrico não apresenta grandes alterações entre os estados eletrônicos, sugerindo, novamente, o desfavorecimento do mecanismo de **ICT** e o aumento do caráter de **LE** após a reação de adição nucleofílica com o analito.

Tabela 8: Parâmetros estruturais de **48** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,50	1,49	1,50
C ₅ –C ₈ (Å)	1,44	1,42	1,41	1,44
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,36	1,36	1,36
N ₂ –C ₈ (Å)	1,41	1,38	1,41	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,42	1,40	1,39
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,88	1,87	1,87
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,51	1,50	1,50
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,06	1,99	2,07	2,03
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-160,79	163,57	164,49	158,33
C ₆ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,27	-169,69	179,56	179,48
C ₆ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	99,06	74,15	105,48	106,52
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	118,21	134,39	121,96	122,29
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	79,91	-76,65	-98,00	-82,08
μ (D)	33,54	33,72	33,71	33,84

Conforme discutido para as estruturas **43** e **44**, considerando a amplitude das variações dos momentos de dipolo entre os estados excitados dos compostos **46** e **48**, supõe-se que o aumento da constante dielétrica do solvente não causará grandes alterações na otimização de geometria. De fato, como observado na **Tabela 9** e na **Tabela 10**, os parâmetros e o momento de dipolo elétrico para as estruturas **46** e **48** otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(30% ACN:H₂O) são similares àqueles obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Finalmente, a **Tabela 11** e a **Tabela 12** apresentam as propriedades e parâmetros estruturais dos compostos **47** e **49** otimizadas no modelo CPCM(CH₃OH). De modo semelhante ao que foi observado para o regioisômero **46** e seu produto de adição nucleofílica do íon HSO₃⁻ (**48**), não há grandes variações nos comprimentos de ligação, exceto por pequenas alterações associadas à aromaticidade e conjugação- π nessas moléculas. Quanto aos ângulos diedros, o composto **49** apresenta as maiores diferenças, especialmente nos

Tabela 9: Parâmetros estruturais de **46** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(30% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,22	1,24	1,24	1,23
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,45	1,44	1,46
C ₅ –C ₈ (Å)	1,44	1,41	1,39	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,35	1,37	1,34
N ₂ –C ₈ (Å)	1,41	1,40	1,40	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,40	1,40	1,38
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	179,70	179,82	179,88	179,88
C ₆ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,46	179,88	-179,72	-176,76
C ₆ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	97,93	100,41	100,00	98,88
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	118,29	120,22	120,96	125,64
μ (D)	6,98	8,31	8,61	7,67

Tabela 10: Parâmetros estruturais de **48** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(30% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,50	1,49	1,50
C ₅ –C ₈ (Å)	1,44	1,42	1,41	1,44
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,36	1,36	1,34
N ₂ –C ₈ (Å)	1,41	1,37	1,41	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,42	1,40	1,39
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,88	1,87	1,87
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,06	1,99	2,05	2,03
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-160,62	-162,62	157,72	158,48
C ₆ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,27	-163,46	178,42	179,53
C ₆ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	99,18	57,36	102,42	106,23
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	118,28	140,13	119,62	122,35
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	80,08	77,90	-82,72	-81,92
μ (D)	33,75	33,53	33,93	34,06

ângulos C₄–C₉–C₁₁–C₁₂ e C₉–C₁₀–C₁₇–C₁₈, que refletem a distorção dos planos dos anéis aromáticos derivados do difenilacetileno (**45**) em relação ao plano do lapimidazol (**43**). No estado S_0 , os ângulos formados por estes anéis aromáticos são de -75,58° e -57,02°, enquanto, no estado T_1 , a distorção atinge o máximo de -142,11° e -22,31°, respectivamente. Neste caso, os anéis tendem a planaridade (0° ou 180°) em relação aos eixos formados pelas ligações C₄–C₉ e C₉–C₁₀.

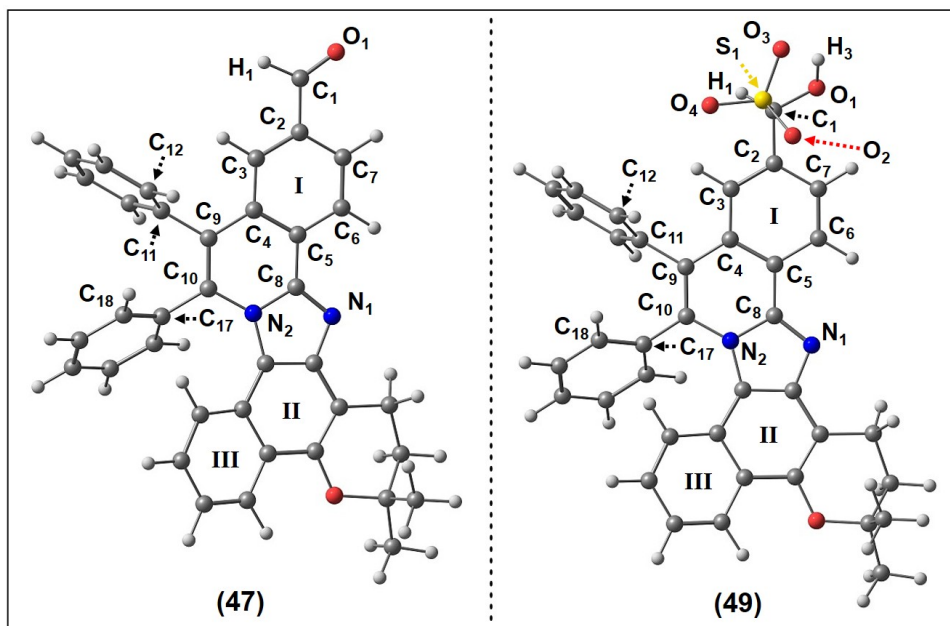


Figura 26: Estrutura dos compostos **47** e **49** otimizadas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Tabela 11: Parâmetros estruturais de **47** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,22	1,25	1,24	1,24
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,44	1,44	1,45
C ₅ –C ₈ (Å)	1,43	1,42	1,39	1,41
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,32	1,36	1,32
N ₂ –C ₈ (Å)	1,41	1,43	1,42	1,43
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,41	1,41	1,40
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-179,65	-179,38	-179,33	-179,41
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	178,60	178,97	179,90	179,87
C ₄ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	-78,82	-78,18	-78,64	-76,62
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	-57,58	-57,06	-55,79	-54,52
μ (D)	6,17	7,43	7,38	7,66

Os momentos de dipolo elétrico seguem o mesmo padrão observado anteriormente. Ou seja, as variações de μ entre o estado fundamental e os estados excitados no lapimidazol **47** sugerem a ocorrência da ICT. Por outro lado, a semelhança dos valores de μ entre os estados eletrônicos de **49** indica que a adição nucleofílica do íon HSO₃[–] favorece o caráter de LE.

Em relação às estruturas de **47** e **49** otimizadas na mistura de acetonitrila e água, verifica-se, pela análise da **Tabela 13** e da **Tabela 14**, que o aumento da constante dielétrica não resultou em grandes alterações na geometria.

Tabela 12: Parâmetros estruturais de **49** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(CH₃OH).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50
C ₅ –C ₈ (Å)	1,43	1,43	1,46	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,34	1,32	1,33
N ₂ –C ₈ (Å)	1,40	1,40	1,39	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,44	1,41	1,41
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,87	1,87	1,87
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,01	2,01	2,04	2,03
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-162,96	-166,22	-167,95	-162,32
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,06	-161,26	-163,18	-178,01
C ₄ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	-75,58	-126,03	-142,11	-74,88
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	-57,02	-32,68	-22,31	-50,94
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	77,56	73,75	72,23	77,96
μ (D)	30,01	29,67	29,51	30,44

Tabela 13: Parâmetros estruturais de **47** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(20% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,22	1,24	1,24	1,24
C ₁ –H ₁ (Å)	1,12	1,12	1,12	1,12
C ₁ –C ₂ (Å)	1,48	1,44	1,44	1,44
C ₅ –C ₈ (Å)	1,43	1,42	1,39	1,41
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,32	1,36	1,33
N ₂ –C ₈ (Å)	1,40	1,43	1,42	1,43
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,41	1,41	1,39
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-179,65	-179,38	-179,33	-179,42
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	178,58	178,94	179,88	179,80
C ₄ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	-78,87	-78,23	-78,71	-76,77
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	-57,61	-57,07	-55,79	-54,64
μ (D)	6,02	7,48	7,44	7,69

Tabela 14: Parâmetros estruturais de **49** obtidos no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-SVP+CPCM(20% ACN:H₂O).

Parâmetro	S_0	S_1	T_1	T_2
C ₁ –O ₁ (Å)	1,40	1,40	1,40	1,40
C ₁ –H ₁ (Å)	1,11	1,11	1,11	1,11
C ₁ –C ₂ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50
C ₅ –C ₈ (Å)	1,43	1,43	1,46	1,43
N ₁ –C ₈ (Å)	1,32	1,33	1,32	1,33
N ₂ –C ₈ (Å)	1,40	1,40	1,38	1,40
N ₂ –C ₁₀ (Å)	1,41	1,44	1,41	1,41
S ₁ –C ₁ (Å)	1,87	1,87	1,86	1,87
S ₁ –O ₂ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
S ₁ –O ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50
S ₁ –O ₄ (Å)	1,49	1,49	1,49	1,49
O ₁ –H ₃ (Å)	0,98	0,98	0,98	0,98
O ₃ –H ₃ (Å)	2,02	2,01	2,04	2,05
O ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	-163,13	-161,43	-167,89	-165,44
C ₄ –C ₅ –C ₈ –N ₁ (°)	179,02	-169,89	-163,15	-178,94
C ₄ –C ₉ –C ₁₁ –C ₁₂ (°)	-75,58	-98,12	-141,71	-75,41
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₇ –C ₁₈ (°)	-56,96	-45,03	-22,39	-51,70
S ₁ –C ₁ –C ₂ –C ₃ (°)	77,38	78,74	72,27	74,47
μ (D)	30,15	30,84	30,01	30,92

3.5.2 *Benchmark*

O processo de *benchmark* foi iniciado com um estudo comparativo de cálculos no ponto, empregando o método **RHF-CI** e as metodologias testadas incluíram excitações simples (CIS), correções perturbativas de excitações duplas (CIS(D)) e conjuntos de funções de base de Ahlrichs (def2-SVP, def2-TVZP e def2-TZVP(-f)). A **Figura 27** apresenta o espectro experimental em metanol, com máximo de absorção próximo da região do visível ($\lambda_{\text{máx}}$) em 395 nanômetros (nm) ou 3,14 elétron-volts (eV), correspondente à transição $S_0 \rightarrow S_1$. A **Figura 28**, por sua vez, apresenta os espectros simulados pelos métodos CIS e CIS(D) para o composto **47**, enquanto a **Tabela 15** lista os comprimentos de onda e as energias correspondentes ao máximo de absorção para a transição $S_0 \rightarrow S_1$.

Tabela 15: Comprimento de onda de absorção máxima (nm) e energia (eV), simulados através do método RHF-CI, para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **47** no modelo CPCM(CH₃OH).

Método/Base	def2-SVP		def2-TZVP		def2-TZVP(-f)	
	λ (nm)	E (eV)	λ (nm)	E (eV)	λ (nm)	E (eV)
CIS	291,4	4,26	299,2	4,14	299,3	4,14
CIS(D)	369,1	3,36	391,5	3,17	390,0	3,18

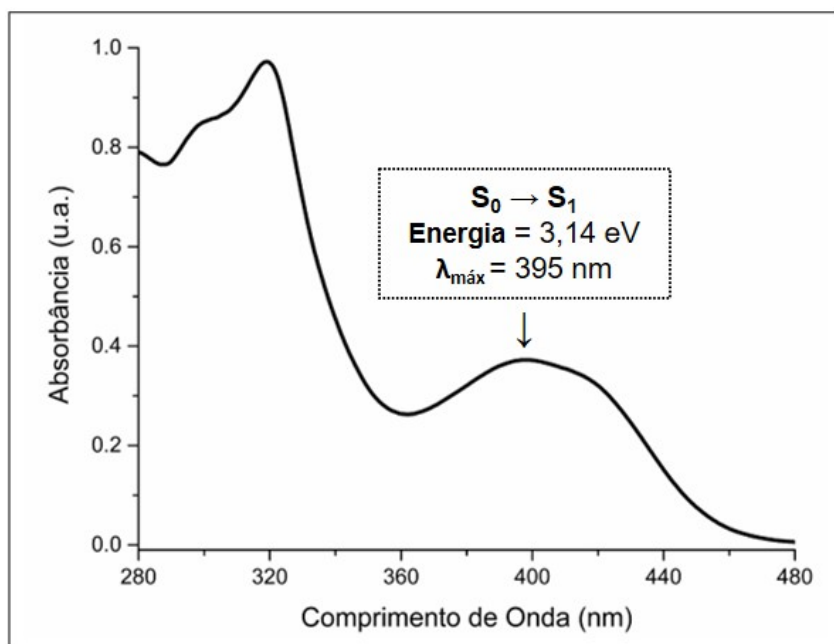


Figura 27: Espectro de absorção experimental do lapimidazol **47** em metanol.

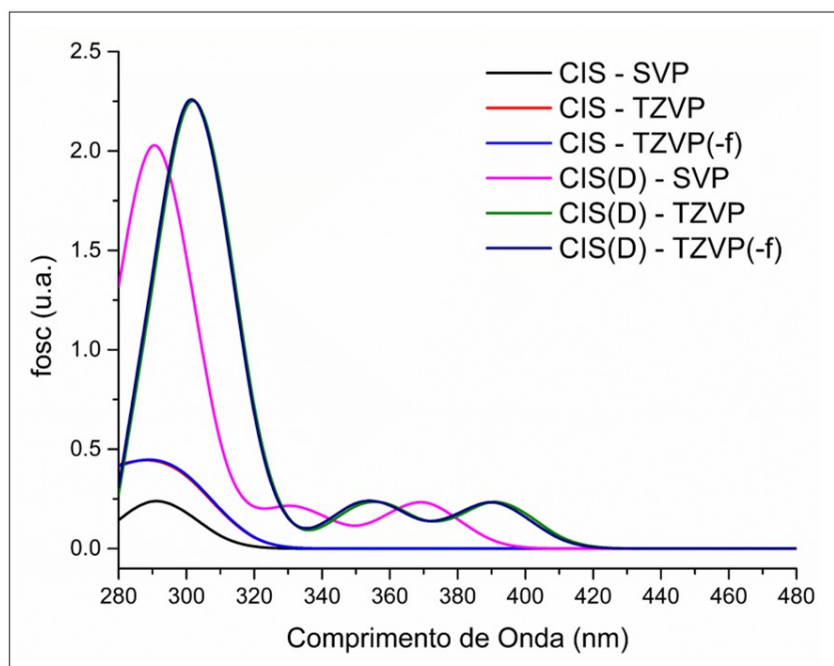


Figura 28: Espectros de absorção o lapimidazol **47** simulados através do método RHF-CI, com excitações simples (S) e duplas (D), no modelo CPCM(CH₃OH).

Observa-se que a inclusão de excitações duplas *via* CIS(D) resultou em uma melhor concordância entre os dados teóricos e o espectro experimental, especialmente ao utilizar os conjuntos de base *triple-zeta*. Considerando o alargamento da banda de absorção experimental, os resultados obtidos com CIS(D) com os conjuntos def2-TZVP e def2-TZVP(-f) foram satisfatórios, representando adequadamente a banda de interesse. Contudo, optou-se pelo uso do conjunto de funções de base def2-TVZP para os cálculos **TD-DFT**,

pois apresentou custo computacional similar aos dos cálculos realizados com o conjunto def2-TZVP(-f).

Realizou-se, em seguida, um estudo comparativo utilizando o método **TD-DFT** com nove funcionais da densidade, a fim de identificar aquele que melhor reproduz o espectro de absorção experimental do composto **47**. A **Figura 29A** e B ilustra os espectros de absorção simulados em termos de **Força do Oscilador (fosc)**, que reflete a probabilidade de transição eletrônica na presença de um campo elétrico [204], e a **Tabela 16** apresenta os comprimentos de onda máximo e as energias associadas à transição $S_0 \rightarrow S_1$. Utilizando o conjunto de funções de base def2-TZVP, os resultados indicaram que o funcional SCS-PBE-QIDH apresentou maior concordância com os dados experimentais.

Ao avaliar os dados obtidos, observa-se que, embora os cálculos CIS(D)/def2-TZVP(-f) e CIS(D)/def2-TZVP apresentem desvios de apenas 0,04 eV e 0,03 eV, respectivamente, em relação ao valor experimental, o método **TD-DFT** com o funcional SCS-PBE-QIDH demonstrou uma precisão satisfatória (desvio de 0,09 eV). Ademais, considerando que os compostos **43** e **44** já haviam sido investigados utilizando este método [163], optou-se por empregar a **TD-DFT** nos estudos subsequentes.

A **Figura 30** ilustra a sobreposição entre o espectro experimental e o espectro simulado pelo funcional SCS-PBE-QIDH, reforçando a adequação entre os dados, apesar do alargamento das bandas experimentais. Nesse contexto, o desacordo observado nos resultados dos demais funcionais pode ser atribuído à ausência de correções perturbativas, que estão implementada no funcional SCS-PBE-QIDH.

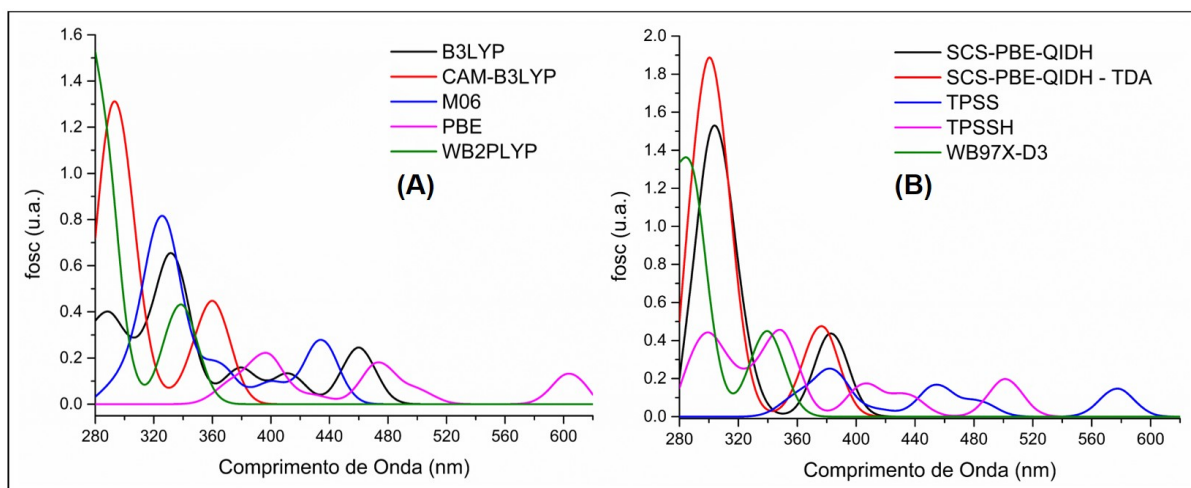


Figura 29: A) e B) Espectros de absorção do lapimidazol **47**, simulados através do método TD-DFT com nove funcionais da densidade, no modelo CPCM(CH₃OH).

Tabela 16: Comprimento de onda máximo e energia de absorção, simulados através do método TD-DFT com nove funcionais da densidade, para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **47** no modelo CPCM(CH₃OH).

Funcional	λ_{max} (nm)	E (eV)
B3LYP	459,9	2,70
CAM-B3LYP	361,5	3,43
M06	434,4	2,85
PBE	603,8	2,05
ω B2PLYP	341,0	3,64
ω B97X-D3	340,3	3,64
TPSS	577,1	2,15
TPSSH	501,4	2,47
SCS-PBE-QIDH	383,6	3,23
SCS-PBE-QIDH - TDA	377,3	3,29
Experimental	395,0	3,14

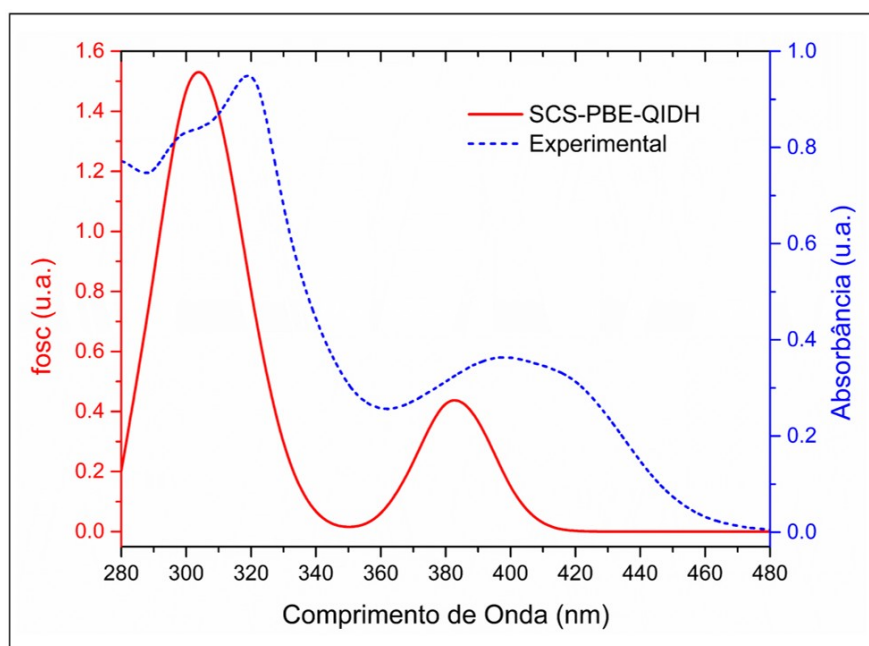


Figura 30: Sobreposição dos espectros de absorção simulado (obtido no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(CH₃OH)) e experimental do lapimidazol **47**

3.5.2.1 NTOs da Transição $S_0 \rightarrow S_1$ dos Lapimidazóis

Após o processo de *benchmark*, foram analisados os orbitais naturais de transição, **Natural Transition Orbitals** (NTOs), envolvidos na transição vertical $S_0 \rightarrow S_1$ para os compostos **43**, **44**, **46**, **47**, **48** e **49**. Tais orbitais foram obtidos no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(% ACN:H₂O). Devido à semelhança entre os **NTOs**

e os orbitais moleculares de fronteira dos compostos analisados, foi adotada a nomenclatura convencional dos mesmos nas discussões desta seção. Além disso, contribuições inferiores a 2% não foram consideradas nesta análise e as isossuperfícies dos orbitais foram representadas com 50% da densidade eletrônica total.

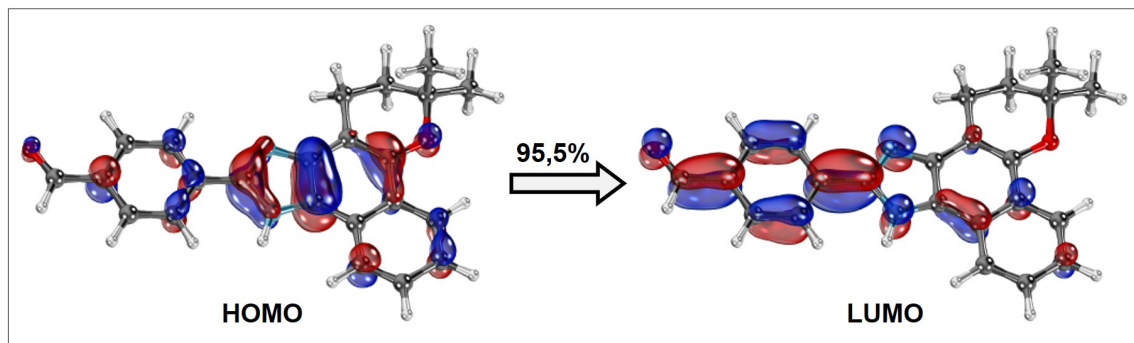


Figura 31: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **43** no modelo CPCM(40% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

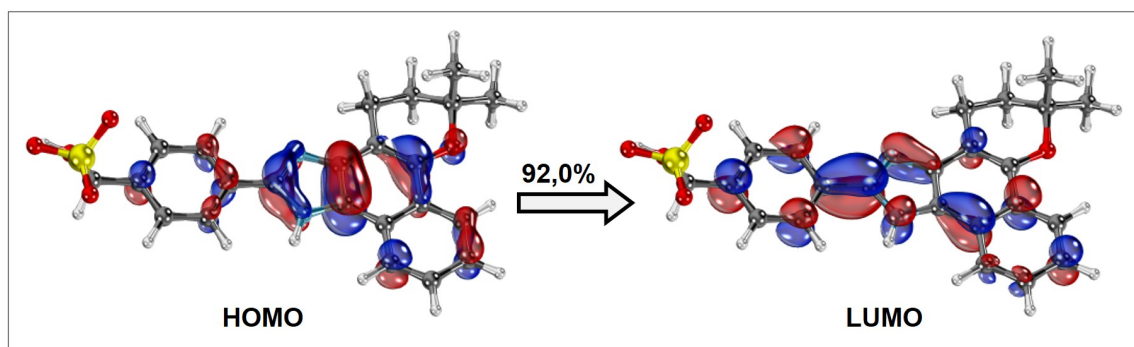


Figura 32: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **44** no modelo CPCM(40% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

A **Figura 31** mostra os NTOs para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **43**. Foram obtidos resultados consistentes com o trabalho previamente publicado por nosso grupo de pesquisa [163], no qual o orbital molecular ocupado de maior energia, *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), é majoritariamente composto por orbitais π localizados nos anéis aromáticos II, III e no anel imidazólico, e o orbital não-ocupado de menor energia, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO), é composto por orbitais com caráter π^* na região do anel aromático I e orbitais n (não-ligantes) no oxigênio do grupo aldeído e nos átomos de nitrogênio. Tais características sugerem a ocorrência de transferência de carga entre duas porções do sistema molecular, sendo a região do HOMO a porção doadora (D) e a região do LUMO a porção aceptora (A). Esses orbitais, intimamente relacionados com o mecanismo de ICT, contribuem 95,5% para transição $S_0 \rightarrow S_1$ e estão atribuídos à transferência $\pi \rightarrow \pi^*$.

Em contraste, a **Figura 32** apresenta os orbitais moleculares associados à mesma transição no produto de adição nucleofílica do íon HSO_3^- (**44**). Após a reação, o **HOMO** mantém seu caráter, enquanto o **LUMO** torna-se mais deslocalizado, abrangendo a porção doadora da molécula ao invés de permanecer restrito às proximidades do anel aromático I. Este resultado corrobora, qualitativamente, com a proposta de desfavorecimento da **ICT** após a adição nucleofílica, uma vez que a transição passa a apresentar um maior caráter de excitação local **LE**.

Em seguida, foi realizada uma análise das energias dos orbitais de fronteira dos compostos **43** e **44**. De acordo com a **Figura 33A**, houveram mudanças sutis no **HOMO**, em contraste com um aumento considerável de energia no **LUMO** após a reação com o bissulfito. A diferença de energia **HOMO-LUMO** é um parâmetro comumente utilizado na determinação da estabilidade cinética de moléculas. Valores elevados desta diferença indicam maior estabilidade e, portanto, menor reatividade química dos compostos [163, 205].

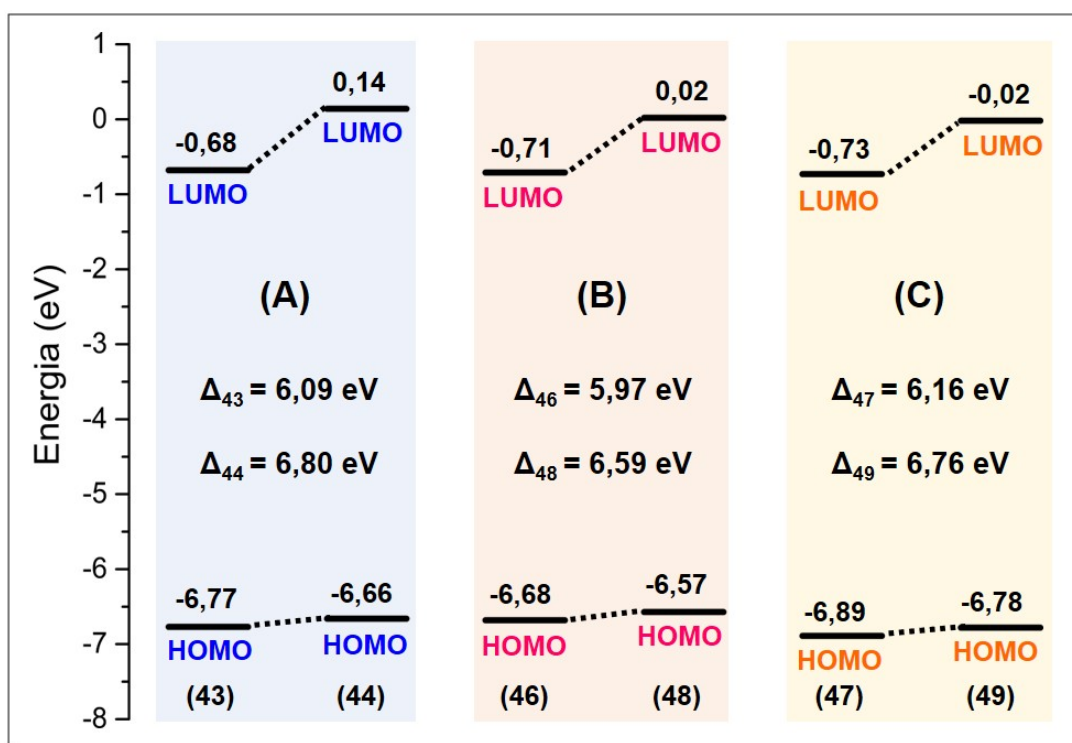


Figura 33: Energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ dos lapimidazóis: A) **43** e **44**; B) **46** e **48**; e C) **47** e **49**, obtidas no nível de teoria SCS-PBE-QIDH/def2-TZVP+CPCM(% ACN:H₂O).

Em relação aos produtos da anelação C–H/N–H, a **Figura 34** ilustra os **NTOs** que representam 92,5% da transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **46**. Assim como observado anteriormente, o **HOMO** é composto, em sua maioria, por orbitais π localizados no anel aromático II e no anel imidazólico, enquanto o **LUMO** é formado por orbitais π^* concentrados no anel aromático I e orbitais n no oxigênio do grupo aldeído e nos átomos de

nitrogênios. Novamente, esses orbitais estão atribuídos à transferência $\pi \rightarrow \pi^*$ e indicam a ocorrência de ICT neste sistema.

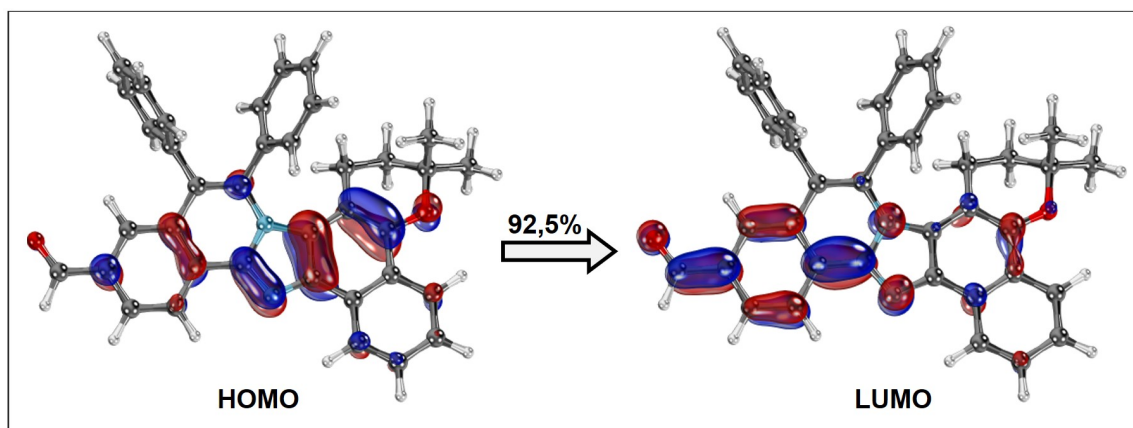


Figura 34: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **46** no modelo CPCM(30% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

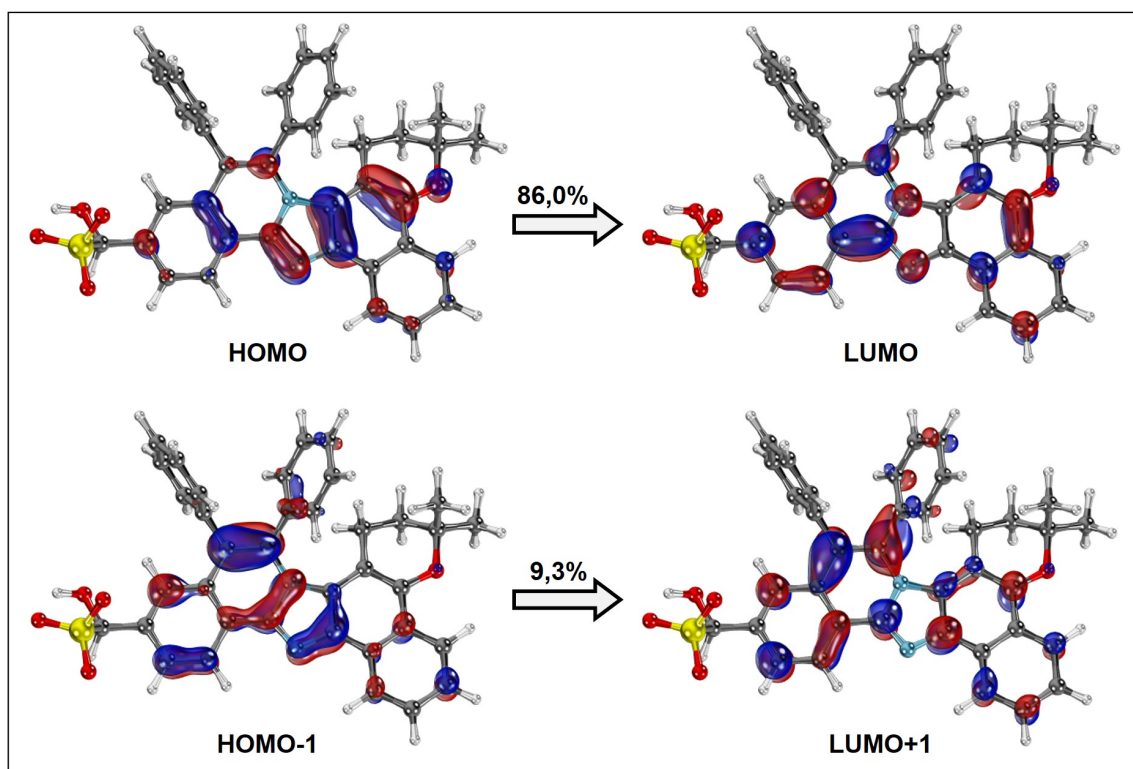


Figura 35: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **48** no modelo CPCM(30% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

Por outro lado, a **Figura 35** apresenta os NTOs que contribuem 86,0% para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ no composto **48**, correspondentes à transferência de carga **HOMO** $\rightarrow$ **LUMO**. Também são exibidos os orbitais equivalentes ao **HOMO-1** e ao **LUMO+1**, responsáveis por 9,3% da mesma transição. Diferentemente do composto **46**, observa-se

que os orbitais associados aos produtos da adição nucleofílica do íon HSO_3^- apresentam maiores contribuições dos anéis aromáticos derivados do difenilacetileno (**45**). Ademais, a maior distribuição dos orbitais moleculares na estrutura, principalmente no **LUMO**, condiz com a expectativa de desfavorecimento do mecanismo de **ICT** após a reação de **46** com o bissulfito, aumentando o caráter de excitação local **LE**.

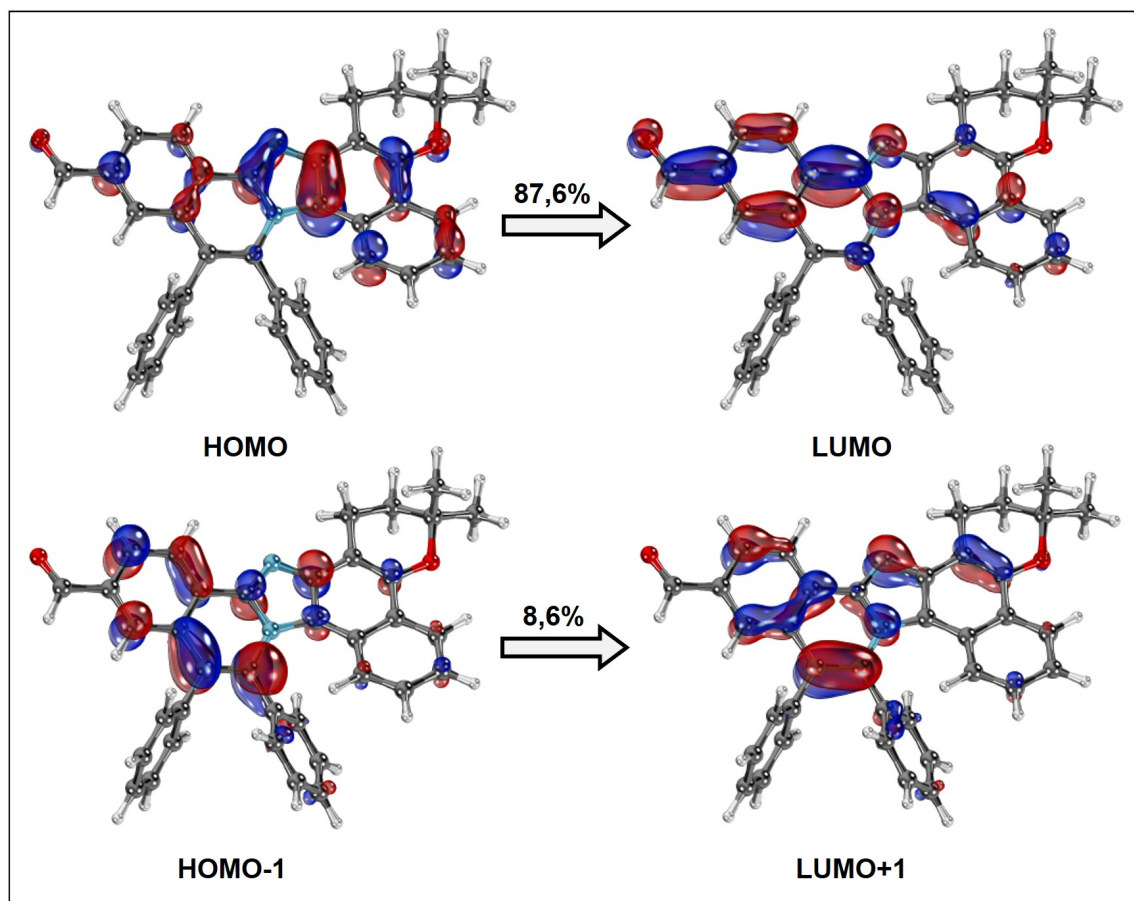


Figura 36: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **47** no modelo CPCM(20% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

A **Figura 33B** apresenta as diferenças de energia **HOMO-LUMO** para os compostos **46** e **48**. Verifica-se o mesmo comportamento observado para os lapimidazóis não anelados (**43** e **44**): o **HOMO** de ambas as espécies é similar, enquanto o **LUMO** apresenta uma diferença energética significativa. Esses resultados reforçam que a adição nucleofílica do íon HSO_3^- ao grupo aldeído aumenta a estabilidade cinética do composto, tornando-o menos reativo.

Por fim, foram analisados os **NTOs** associados à transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **47**. A **Figura 36** apresenta os orbitais de fronteira, além dos orbitais **HOMO-1** e **LUMO+1**, que contribuem 87,6% e 8,6%, respectivamente, para a transição. Os orbitais de fronteira possuem as mesmas características de distribuição observadas para os orbitais correspondentes do regioisômero **46**, enquanto o **HOMO-1** e o **LUMO+1** encontram-se

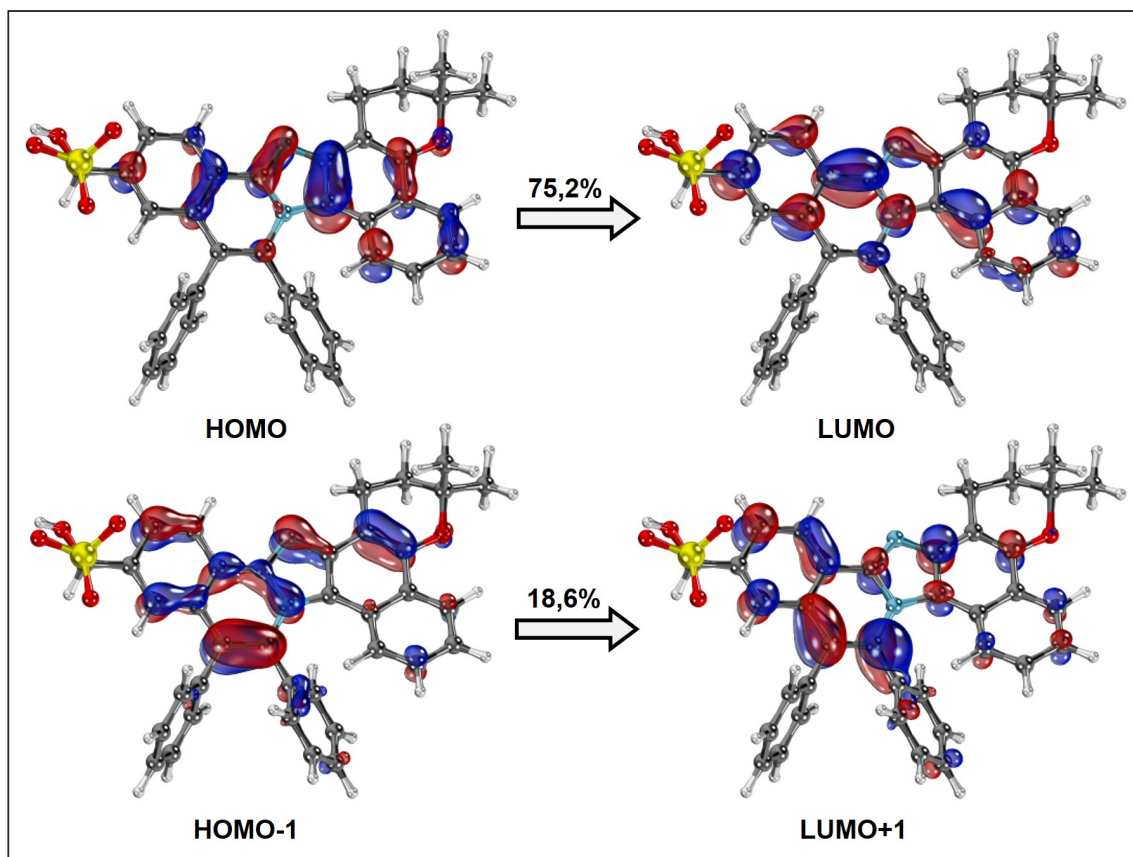


Figura 37: Orbitais naturais de transição (NTOs) envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ do composto **49** no modelo CPCM(20% ACN:H₂O). As isossuperfícies apresentam 50% da densidade total e as cores azul e vermelho indicam as fases positiva e negativa dos orbitais, respectivamente.

mais concentrados na região do anel aromático I e do anel imidazólico. Tais orbitais também estão atribuídos à transferência $\pi \rightarrow \pi^*$. Do mesmo modo, a **Figura 37** apresenta os NTOs do produto de adição nucleofílica **49**. Observa-se a maior deslocalização dos orbitais moleculares, o que eleva o caráter de **LE** ao passo que desfavorece o mecanismo de **ICT**. Além disso, comparado aos demais lapimidazóis, há uma redução na contribuição dos orbitais **HOMO** e **LUMO**, acompanhada pelo aumento na relevância dos orbitais **HOMO-1** e **LUMO+1**.

A **Figura 33C** apresenta as diferenças de energia dos orbitais de fronteira para os lapimidazóis **47** e **49**. Após a adição nucleofílica do íon HSO_3^- , a energia do **HOMO** permanece similar, enquanto a do **LUMO** aumenta consideravelmente. Esse comportamento reafirma que a reação com o bissulfito reduz sua reatividade dos compostos. Comparando as diferenças de energia **HOMO-LUMO** dos pares **43-44** (**Figura 33A**), **46-48** (**Figura 33B**) e **47-49** (**Figura 33C**), verifica-se a maior estabilidade global de **47**, sugerindo um ligeiro desfavorecimento da adição nucleofílica neste composto.

3.5.3 Fotofísica

3.5.3.1 Constante de Fluorescência

Considerando a regra de Kasha, os cálculos da constante de fluorescência (k_F) foram realizados para a transição $S_1 \rightarrow S_0$. Os orbitais moleculares envolvidos nesse processo são similares àqueles apresentados para a excitação $S_0 \rightarrow S_1$.

Portanto, utilizando a **Equação 3.2**, foram obtidos os valores das constantes (k_F) bem como os tempos de vida de fluorescência (τ_F) para todos os pares de lapimidazol–produto de adição nucleofílica. Além destes dados, foram apresentados na **Tabela 17** os valores da diferença de energia entre os estados S_0 e S_1 ($\Delta E_{S_1-S_0}$), o comprimento de onda máximo de emissão (λ_{em}), a força do oscilador (fosc) e o quadrado do momento de dipolo elétrico (μ^2) da transição.

Tabela 17: Parâmetros calculados envolvidos no decaimento radiativo *via* fluorescência dos lapimidazóis **43**, **46** e **48** e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , **44**, **48** e **49**.

Parâmetros/Composto	43	44	46	48	47	49
$\Delta E_{S_1-S_0}(\text{eV})$	2,75	3,10	2,20	2,84	2,31	2,49
λ_{em} (nm)	450,2	399,4	562,4	437,0	535,9	497,0
fosc (u.a.)	0,91	0,96	0,55	0,11	0,29	0,14
$\mu_{S_0 \rightarrow S_1}^2$ (u.a.) ²	8,90	9,68	10,19	1,66	5,20	2,25
k_F (s ⁻¹)	$2,22 \cdot 10^9$	$5,15 \cdot 10^9$	$2,68 \cdot 10^9$	$9,69 \cdot 10^7$	$8,09 \cdot 10^8$	$2,31 \cdot 10^8$
τ_F (ns)	0,45	0,19	0,37	16,1	1,24	4,32

Analisando os resultados obtidos para o par **43–44**, nota-se que a adição nucleofílica do íon HSO_3^- aumenta em aproximadamente 232% o valor da constante de fluorescência (de $2,22 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$ para $5,15 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$), ao passo que reduz seu tempo de vida à menos da metade (de 0,45 ns para 0,19 ns). A diferença de energia entre os estados eletrônicos S_1 e S_0 aumenta com a reação que ocorre no grupo aldeído, consequentemente, o comprimento de onda máximo de emissão diminui. Este resultado era esperado, uma vez que a **Figura 33A** destacou o aumento no $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ após a reação de **43** com o analito. Ademais, a introdução do bissulfito na estrutura promove o aumento do momento de dipolo elétrico e da força do oscilador desta transição, indicando que a banda de emissão $S_1 \rightarrow S_0$ torna-se mais intensa. Estas mudanças foram observadas previamente por nosso grupo de pesquisa no espectro de emissão experimental do composto **43**, conforme a adição de íons bissulfito na solução (**Figura 22B**). No espectro experimental, o aumento de equivalentes do analito desloca o máximo de emissão de 475 nm para 450 nm, concomitante ao aumento da intensidade de fluorescência (efeito "turn-on"). Tais observações são atribuídas ao desfavorecimento do mecanismo de **ICT** no composto **44** [163].

Por outro lado, a adição nucleofílica no lapimidazol **46** apresenta tendência contrária: a constante de fluorescência diminui drasticamente para apenas 3,6% do seu valor inicial (de $2,68 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$ para $9,69 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$), enquanto o tempo de vida aumenta cerca de 43 vezes. Além disso, observa-se uma grande redução momento de dipolo elétrico e na força do oscilador para a transição, sugerindo a banda de emissão $S_1 \rightarrow S_0$ de **48** é consideravelmente menos intensa quando comparada ao composto **46**. Novamente, nota-se o aumento na diferença de energia entre os estados eletrônicos S_1 e S_0 após a adição nucleofílica. Como resultado, o comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência diminui 125 nm. Este resultado era esperado, dado que a **Figura 33B** também demonstrou o aumento no $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ após a reação de **46** com o bissulfito.

A adição nucleofílica no lapimidazol **47**, por sua vez, apresenta a mesma tendência observada para **46**, no entanto, em menor magnitude: a constante de fluorescência diminui para 28,6% do seu valor inicial (de $8,09 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ para $2,31 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$), enquanto o tempo de vida aumenta cerca de 4 vezes. Também observa-se a redução no momento de dipolo elétrico e na força do oscilador para a transição $S_1 \rightarrow S_0$, indicando que a banda de emissão de **49** é menos intensa quando comparada ao composto **47**. Ademais, ocorre um ligeiro aumento na diferença de energia entre os estados eletrônicos S_1 e S_0 após a adição nucleofílica. Consequentemente, o comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência diminui em apenas 39 nm. Novamente, este resultado era esperado, dado que a **Figura 33B** também demonstrou o aumento no $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ após a reação de **47** com o bissulfito.

Em termos experimentais, a **Figura 38A** apresenta o resultado obtido por nosso grupo de pesquisa, mas ainda não publicado, para o perfil de absorção e de emissão de fluorescência do composto **46**. Nestes espectros, nota-se que o aumento da concentração de íons HSO_3^- em solução resulta no deslocamento do comprimento de onda máximo (λ_{max}), tanto de absorção quando de emissão. No espectro de absorção, o λ_{max} varia de 440 nm para 395 nm na presença de 10 equivalentes de íons bissulfito; já no espectro de emissão, o comprimento de onda varia de aproximadamente 552 nm para 539 nm sob as mesmas condições. Este comportamento está de acordo com a diminuição da ICT, uma vez que o estado excitado **LE** possui energia superior ao estado excitado ICT e o aumento do $\Delta E_{S_1 \rightarrow S_0}$ resulta no deslocamento hipsocrômico (para o azul). No entanto, ao contrário do que foi observado para o composto **43**, a reação com o analito promove o efeito "turn-off" da fluorescência, sinalizando a detecção do íon-alvo por meio do *quenching*, ou extinção, da fluorescência. Apesar do comportamento pouco comum, a diminuição da intensidade de fluorescência como resposta ao desfavorecimento do mecanismo de ICT é relatada na literatura [206, 207]. Por fim, de acordo com os resultados teóricos, uma nova banda de emissão deve surgir próximo a 436 nm. Contudo, provavelmente devido ao baixo valor do momento de dipolo elétrico e da força do oscilador para a nova transição, ela não foi observada experimentalmente.

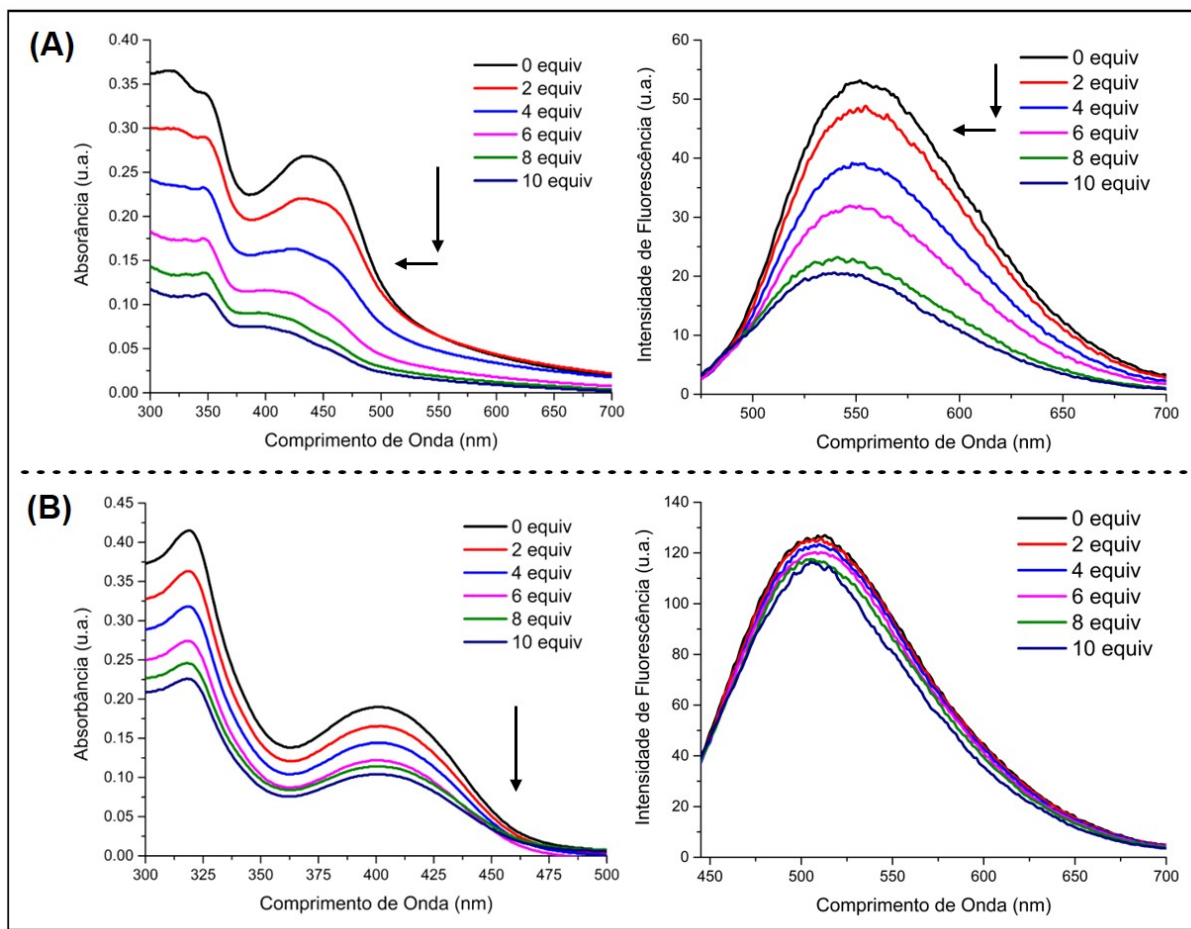


Figura 38: Espectros de absorção e de emissão de fluorescência dos compostos A) **46** e B) **48**, conforme a titulação de íons HSO_3^- de 0 à 10 equivalentes (equiv.).

A **Figura 38B**, por sua vez, apresenta o resultado experimental obtido para o composto **47**. No espectro de absorção, não são observadas variações no λ_{max} e, para todas as concentrações do analito, este comprimento de onda fica em torno de 400 nm. Ademais, ao contrário do que foi observado para o lapimidazol **46**, nota-se que o aumento de equivalentes de íons HSO_3^- na solução não causa grandes alterações na intensidade de fluorescência e λ_{max} de emissão, que permanece próximo à 508 nm independente da concentração de bissulfito no meio. De acordo com os resultados teóricos, uma nova banda de emissão deve surgir próximo à 497 nm. No entanto, tal como foi observado para **46**, provavelmente devido ao baixo valor de momento de dipolo elétrico e da força do oscilador, ou por estar localizada muito próxima ao máximo de emissão inicial, essa transição não foi identificada experimentalmente ou encontra-se sobreposta pela banda de emissão de **46**.

É importante ressaltar que os comprimentos de onda de excitação (λ_{exc}) foram determinados a partir do máximo de absorção experimental dos compostos **48** e **49**, nas respectivas misturas de acetonitrila e água. Neste trabalho, os valores referentes aos eixos de intensidade de fluorescência não são comparáveis, uma vez que os experimentos foram realizados com fendas de excitação e emissão distintas. Ademais, todos os dados experimentais foram

obtidos com soluções de concentração na faixa de 10^{-4} mol.L $^{-1}$. Esta concentração foi um limitante para as análises dos lapimidazóis **46** e **48**, dado que, conforme a variação da concentração, foram observados desvios consideráveis no comprimento de onda máximo de emissão. Isto sugere a influência do mecanismo de **AIE**, em conjunto com a **ICT**, na fluorescência destes sistemas moleculares em solução.

Considerando os dados de variação de dipolo elétrico e a análise qualitativa dos **NTOs**, a princípio, o mesmo padrão foi obtido para todos os lapimidazóis. Ou seja, não era esperado o comportamento distinto observado nos espectros experimentais. Tendo em vista esse cenário, foi realizada uma análise de densidade de transição, a fim de quantificar o processo de transferência de carga nos compostos **43**, **46** e **48**, e o desfavorecimento da **ICT** nos produtos de adição nucleofílica, **44**, **47** e **49**. A **Figura 39** apresenta os resultados do caráter das transições $S_0 \rightarrow S_1$ (Gráfico A) e $S_1 \rightarrow S_0$ (Gráfico B). Nesta análise, foram avaliadas as possibilidades de transições locais (**LE**) e de transferência de carga intramolecular (**ICT**) entre a porção doadora (D) e aceptora (A) dos lapimidazóis. Como esperado, o caráter $ICT_{A \rightarrow D}$ é o menor entre as possibilidades, uma vez que apresenta orientação contrária à tendência da transferência de carga intramolecular (que, quimicamente, possui o sentido $\delta^+ \rightarrow \delta^-$). De modo geral, observa-se que, para todos os pares lapimidazol–produto de adição nucleofílica, a reação com o íon HSO_3^- reflete o decaimento do caráter de **ICT** e aumento do caráter de **LE**. Em outras palavras, este resultado sugere que a redução do caráter de **ICT** promove os comportamentos distintos observados nas intensidades de fluorescência do composto **44** e dos produtos de anelação C–H/N–H, **48** e **49**. Logo, é plausível considerar que as diferenças nos espectros de emissão não sejam justificadas unicamente pela redução da **ICT**, e que outros fenômenos (como, por exemplo, a **AIE**) possam estar atuando para a alteração dos perfis de sinalização da interação com o íon-alvo.

A fim de corroborar tais resultados, a **Figura 40** ilustra a distribuição de carga nas porções doadora (D) e aceptora (A) de todos os lapimidazóis nos estados eletrônicos S_0 e S_1 . Nota-se que as regiões A e D representam de forma adequada as cargas parciais δ^+ e δ^- , respectivamente. Porém, como citado anteriormente, enquanto os compostos **43**, **46** e **48** são neutros, os produtos de adição nucleofílica, **44**, **47** e **49**, possuem carga negativa.

De modo geral, salvo as distinções intrínsecas de distribuição de carga entre os sistemas moleculares, observa-se o mesmo padrão de variação de distribuição de carga entre S_1 e S_0 nos compostos **43**, **46** e **48** e em seus produtos de adição nucleofílica do íon HSO_3^- , **44**, **47** e **49**. Portanto, estes resultados também indicam que o desfavorecimento da **ICT** ocorre em todos os lapimidazóis após a reação com o analito, e que as diferenças experimentais observadas entre as respostas de intensidade de fluorescência podem não serem diretamente relacionadas à alteração do caráter da transição.

Neste momento, algumas considerações podem ser feitas. Primeiramente, os compostos **43** e **46** sinalizam a detecção do íon-alvo a partir de uma resposta imediata na fluorescência.

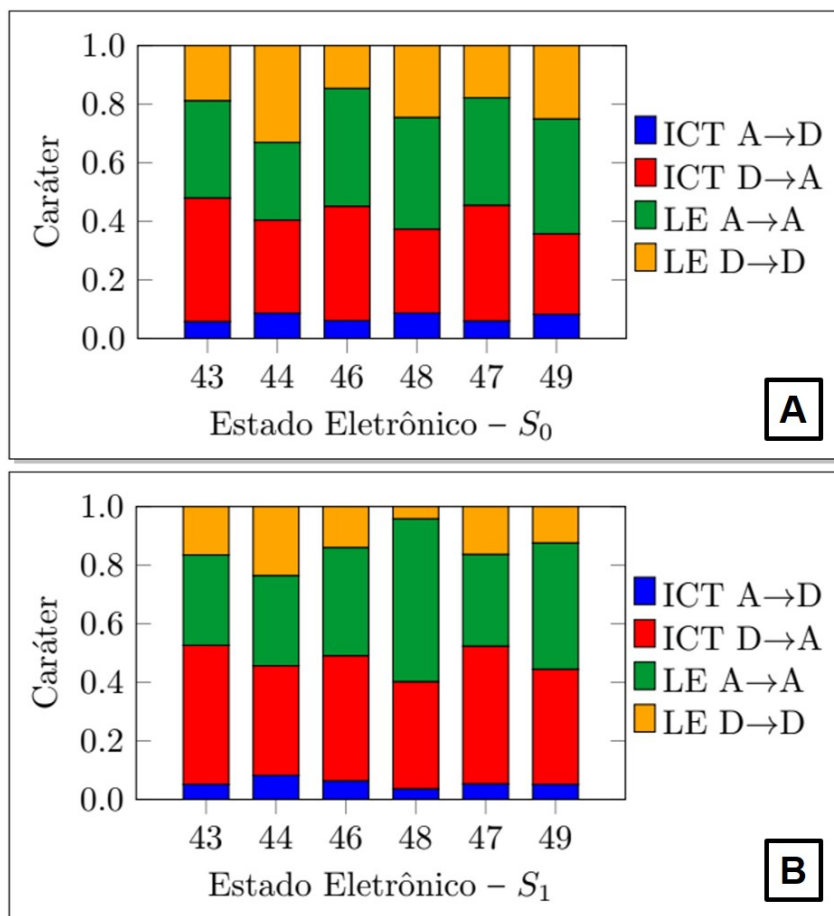


Figura 39: Proporções das excitações locais (LE) e transferências de carga intramolecular (ICT) entre a porção doadora (D) e aceptora (A) nos estados S_0 e S_1 dos lapimidazóis **43**, **46** e **48**, e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , **44**, **47** e **49**.

Todavia, o aumento do caráter de **LE** promove o aumento da intensidade da emissão no composto **44**, enquanto leva ao *quenching* de fluorescência no composto **48**. O deslocamento hipsocrômico observado nos dois casos é congruente com o desfavorecimento da **ICT**, mas o efeito na intensidade também pode estar relacionado a outros fenômenos, como a **AIE**. Além disso, os dados teóricos de constante de fluorescência (k_F) corroboraram os dados experimentais para os casos dos pares **43–44** e **46–48**. Contudo, uma vez que não foi visualizada nenhuma alteração significativa nos espectros de titulação de bissulfito na solução de **47**, novos aspectos devem ser avaliados.

Como exemplo, considerando a natureza dos dados experimentais, os resultados observados na **Figura 38B** podem estar relacionados a: I) influência de outros mecanismos que alteram o perfil de emissão do par **47–49**. Há indícios da agregação destes sistemas moleculares em solução, no entanto, não foram realizados experimentos com foco no esclarecimento da influência da **AIE** no processo de detecção do íon-alvo; II) presença de impurezas nas soluções de NaHSO_3^- e do composto **47** utilizadas nas titulações. Recentemente, o grupo de pesquisa de Wu e colaboradores demonstrou que o perfil observado para a emissão radiativa de um éster alquilborano estava relacionado com a impureza

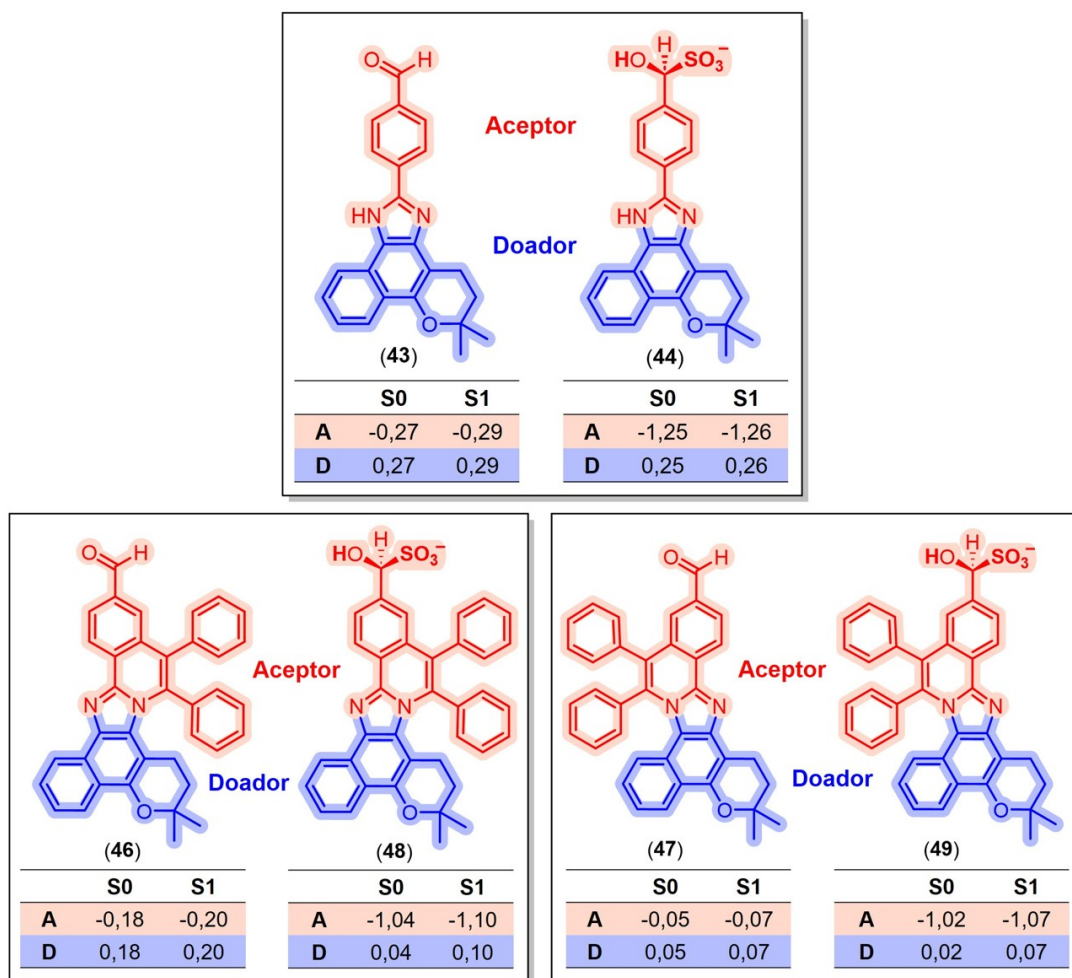


Figura 40: Separação de carga entre a porção doadora (D) e aceptora (A) nos estados S_0 e S_1 dos lapimidazóis **43**, **46** e **48**, e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , **44**, **47** e **49**.

presente na amostra [208]; e/ou à III) não ocorrência da reação de adição nucleofílica. Dado que não foram observados desvios no comprimento de onda máximo de absorção, nem alterações no perfil de emissão do composto **47** após a adição dos íons HSO_3^- , é plausível supor que os espectros obtidos estejam relacionado apenas à absorção e à emissão de **47** sob variações em sua concentração, devido à diluição causada pela adição da solução aquosa de bissulfito de sódio. Deste modo, torna-se necessária a repetição dos ensaios experimentais, com maior acurácia e precisão analítica, a fim de garantir a confiabilidade e a reprodutibilidade dos resultados.

3.5.3.2 Constante de Cruzamento Intersistema

Os cálculos das constantes de cruzamento intersistema (k_{ISC}) foram realizados a partir da **Equação 3.8**, utilizando a regra de ouro de Fermi e a teoria de Marcus aplicada aos estados eletrônicos S_1 e T_n . A **Figura 41**, **Figura 42** e a **Figura 43** apresentam as energias dos estados excitados, em relação ao estado fundamental (S_0), para os pares

43–44, **46–48** e **47–49**, respectivamente. Nestas figuras, observa-se que os estados tripletos T_1 e T_2 encontram-se sempre abaixo do nível de energia do estado S_1 . Além disso, para todos os casos, a reação com o íon HSO_3^- eleva a energia de S_1 , distanciando-o dos tripletos.

Considerando que um cruzamento intersistema efetivo ocorre entre o primeiro estado singlete excitado e os estados tripletos que possuam energia semelhante ou ligeiramente inferior, foram avaliadas as possibilidades de cruzamento $S_1 \rightarrow T_1$ e $S_1 \rightarrow T_2$. É importante destacar que, com exceção do composto **43**, nenhum dos estados T_2 possui energia compatível com S_1 , desfavorecendo a ocorrência da transferência de energia. No entanto, devido ao elevado custo computacional, até o momento da escrita deste trabalho os estados T_3 ainda não haviam sido obtidos.

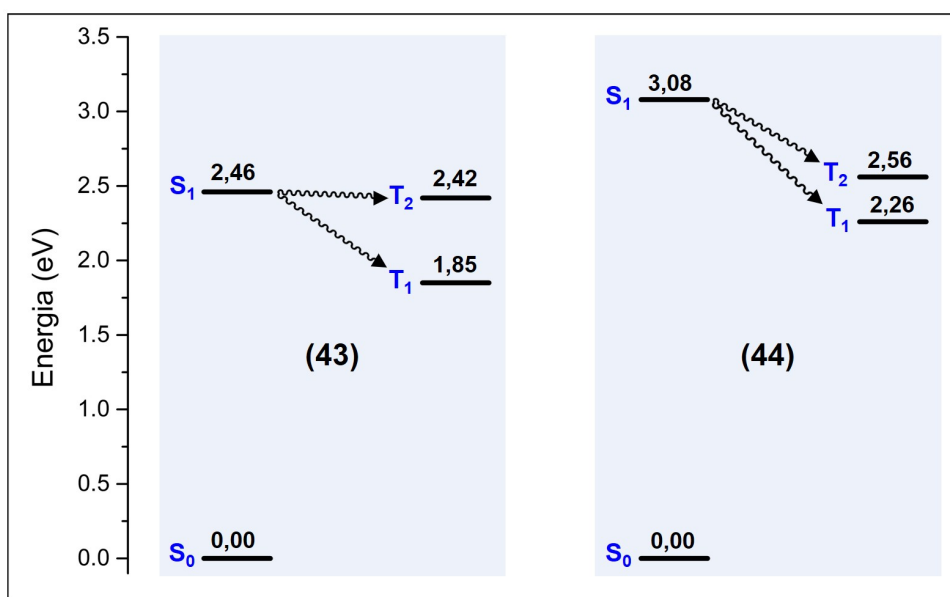


Figura 41: Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol **43** e de seu produto de adição nucleofílica **44**, obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(40% ACN:H₂O).

A **Tabela 18** apresenta os valores da diferença de energia entre os estados $S_1 - T_1$ e $S_1 - T_2$ ($\Delta E_{S_1-T_1}$ e $\Delta E_{S_1-T_2}$), a energia de reorganização de Marcus (λ_M), a densidade ponderada de estados roto-vibracionais de Franck-Condon (ρ_{FC}) e as constante de cruzamento intersistema (k_{ISC}) para as transferências individuais e total. Para fins de comparação, a constante de fluorescência (apresentada inicialmente na **Tabela 17**) também foi adicionada à tabela.

Analisando os resultados obtidos, nota-se que, como esperado, o cruzamento entre S_1 e T_1 não é favorável devido à grande diferença de energia entre estes estados. Assim, em termos práticos, todos os valores de k_{ISC} são equivalentes a zero. Por outro lado, mesmo possuindo valores de ΔE consideravelmente elevados, os cálculos indicam que os cruzamentos entre S_1 e T_2 são mais favorecidos. Logo, a k_{ISC} total corresponde unicamente

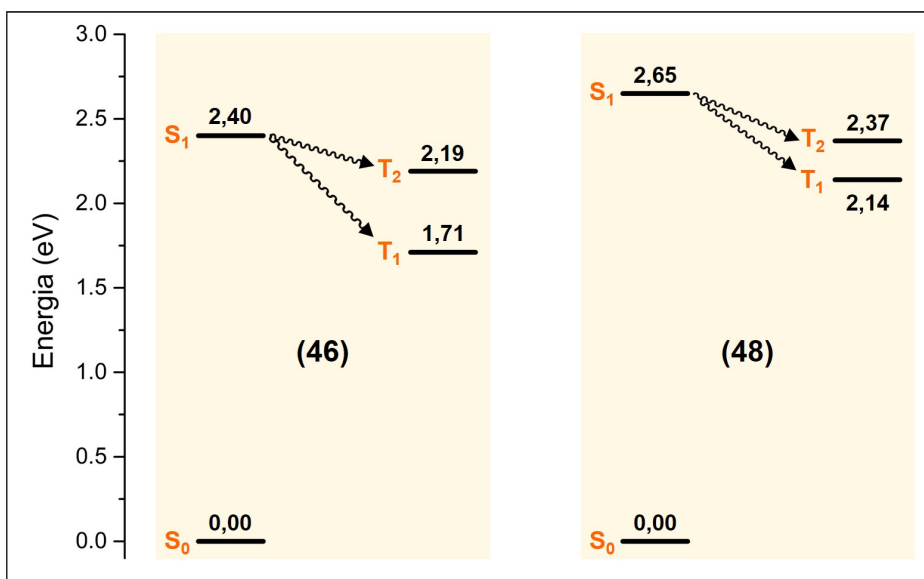


Figura 42: Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol **46** e de seu produto de adição nucleofílica **48**, obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(30% ACN:H₂O).

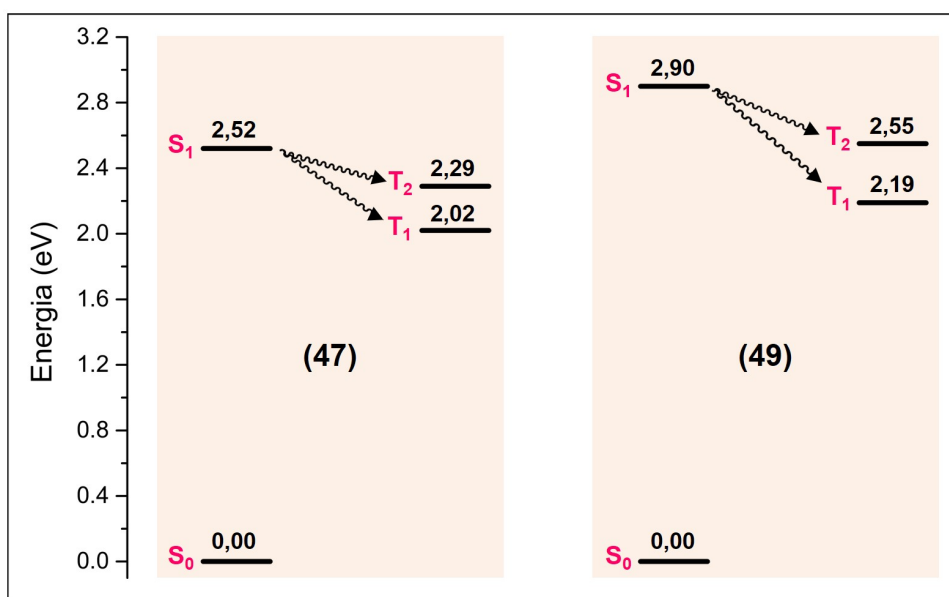


Figura 43: Energia relativa do estado singlete (S_1) e dos estados tripletos (T_1 e T_2) do lapimidazol **47** e de seu produto de adição nucleofílica **49**, obtidas no nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP+CPCM(20% ACN:H₂O).

à transferência de energia $S_1 \rightarrow T_2$.

Como mencionado, era esperado que a adição nucleofílica dos íons bissulfito resultasse no decaimento do cruzamento intersistema, já que foi observado um aumento no ΔE entre S_1 e T_2 após a reação. A exceção ocorre para o par **46–48**, cujos valores de k_{ISC} são semelhantes para ambos os compostos.

Por fim, ao comparar as constantes k_F e k_{ISC} total dos lapimidazóis, nota-se que a

fluorescência é o fenômeno de desativação radiativa mais favorável para os compostos estudados. Contudo, o produto de adição nucleofílica **48** possui valores similares para ambas as constantes, sugerindo a existência de outro canal de desativação da molécula: a fosforescência. Tal possibilidade reitera a necessidade de obtenção e avaliação de T_3 , uma vez que este estado pode ser energeticamente compatível com o estado S_1 e favorecer ainda mais o cruzamento intersistema.

Tabela 18: Parâmetros calculados envolvidos nos cruzamentos intersistema dos lapimidazóis **43**, **46** e **48** e seus produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- , **44**, **48** e **49**.

Cruzamento $S_1 \rightarrow T_1$						
Parâmetros/Composto	43	44	46	48	47	49
$\Delta E_{S_1-T_1}$ (eV)	-0,611	-0,831	-0,692	-0,511	-0,502	-0,709
SOC (cm^{-1})	0,024	0,062	0,104	0,234	0,059	0,344
λ_M (eV)	0,060	0,042	0,043	-0,040	0,055	0,022
ρ_{FC} (eV^{-1})	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000
k_{ISC} (s^{-1})	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000	~0,000
Cruzamento $S_1 \rightarrow T_2$						
Parâmetros/Composto	43	44	46	48	47	49
$\Delta E_{S_1-T_2}$ (eV)	-0,045	-0,530	-0,205	-0,284	-0,231	-0,351
SOC (cm^{-1})	0,102	0,114	0,347	0,365	0,237	0,277
λ_M (eV)	0,203	0,175	0,360	0,448	0,136	0,078
ρ_{FC} (eV^{-1})	1,173	0,004	1,523	1,460	2,478	0,001
k_{ISC} (s^{-1})	$1,79 \cdot 10^6$	$7,41 \cdot 10^3$	$2,69 \cdot 10^7$	$2,85 \cdot 10^7$	$2,05 \cdot 10^7$	$6,76 \cdot 10^3$
k_{ISC} total (s^{-1})	$1,79 \cdot 10^6$	$7,41 \cdot 10^3$	$2,69 \cdot 10^7$	$2,85 \cdot 10^7$	$2,05 \cdot 10^7$	$6,76 \cdot 10^3$
k_F (s^{-1})	$2,22 \cdot 10^9$	$5,15 \cdot 10^9$	$2,68 \cdot 10^9$	$9,69 \cdot 10^7$	$8,09 \cdot 10^8$	$2,31 \cdot 10^8$

3.6 Conclusão

Neste trabalho, foram realizados estudos teóricos fundamentados na Teoria do Funcional da Densidade (**DFT**) e na Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (**TD-DFT**) para investigar a fotofísica de três sistemas imidazólicos (**43**, **46** e **48**). Esses compostos, derivados da β -lapachona (**17**), foram avaliados quanto ao potencial de aplicação como sensores fluorescentes de íons bissulfito (HSO_3^-). As investigações incluíram cálculos de otimização de geometria, um processo de *benchmark* para seleção do método mais apropriado para descrição dos estados excitados, análise dos **NTOs** e determinação das constantes de fluorescência e cruzamento intersistema para os lapimidazóis e seus respectivos produtos de adição nucleofílica do analito (**44**, **47** e **49**).

Comparativamente, os parâmetros estruturais dos compostos análogos, obtidos com o funcional **GGA** híbrido B3LYP, não apresentaram mudanças significativas entre o estado fundamental (S_0) e os estados excitados (S_1 , T_1 e T_2), devido à rigidez do sistema de anéis aromáticos II e III fundidos. Por outro lado, observou-se um ligeiro aumento nos momentos de dipolo elétrico nos estados excitados dos lapimidazóis contendo o grupo aldeído (**43**, **46** e **48**). Para os produtos de adição nucleofílica dos íons HSO_3^- (**44**, **47** e **49**), o momento de dipolo elétrico manteve-se similar. A princípio, as alterações em μ foram atribuídas às distintas distribuições de carga entre os estados, parcialmente relacionadas à transferência de carga intramolecular (**ICT**), de acordo com os resultados previamente publicados para o par **43–44** (ref. [163]).

Através do processo de *benchmark*, verificou-se que o método **RHF-CI** com excitações simples e correções perturbativas de excitações duplas (CIS(D)), utilizando o conjunto de funções de base def2-TZVP de Ahlrichs, descreveu adequadamente o espectro de absorção experimental, com desvio de apenas 0,03 eV. Em comparação, o funcional duplo híbrido SCS-PBE-QIDH, no âmbito do método **TD-DFT**, apresentou concordância razoável, com desvio de 0,09 eV. Considerando a razão entre custo computacional e a reprodutibilidade dos dados experimentais, bem como os resultados previamente reportados (ref. [163]), optou-se pelo uso do método **TD-DFT** e do funcional SCS-PBE-QIDH, com o conjunto de funções de base def2-TZVP, para as análises dos orbitais. Além disso, foi empregado o modelo de solvatação implícita do tipo **CPCM**, com as respectivas misturas dos solventes acetonitrila e água.

A análise qualitativa dos **NTOs** envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$ corroborou a ocorrência do mecanismo de **ICT** nos lapimidazóis contendo o grupo aldeído (**43**, **46** e **48**), uma vez que os orbitais de fronteira **HOMO** e **LUMO**, que contribuem em maior porcentagem para a transição, estão localizados em regiões distintas do sistema molecular. Entretanto, após a adição nucleofílica dos íons HSO_3^- (**44**, **47** e **49**), verificou-se uma tendência de deslocalização desses orbitais ao longo da estrutura. As transições foram caracterizadas como $\pi \rightarrow \pi^*$.

As constantes de fluorescência (k_F) foram calculadas através do coeficiente de Einstein ($A_{m \rightarrow n}$). Com base nessa abordagem, os resultados obtidos demonstraram congruência com os dados experimentais para os pares **43–44** e **46–48**. No primeiro caso, observou-se um aumento na intensidade de fluorescência, acompanhado por um deslocamento hipsocrômico (para o azul) com a titulação de íons bissulfito na solução. No segundo caso, a adição nucleofílica do íon-alvo ao grupo aldeído resultou na redução da intensidade de fluorescência, também acompanhada por um deslocamento hipsocrômico na banda de emissão. Entretanto, para o par **47–49**, as alterações no espectro de emissão experimental foram pouco expressivas, embora os cálculos teóricos sugiram a redução na intensidade de fluorescência.

De acordo com o estudo previamente publicado para o par **43–44** (ref. [163]), o

aumento da intensidade de fluorescência (efeito "*turn-on*") e o deslocamento da banda de emissão foram associados ao desfavorecimento do mecanismo de **ICT**. No entanto, as análises do caráter das transições $S_0 \rightarrow S_1$ e $S_1 \rightarrow S_0$, bem como das distribuições de carga entre as porções doadora e aceptora dos compostos, indicaram que a diminuição do caráter de **ICT** pode resultar em respostas distintas na intensidade de fluorescência dos produtos de adição nucleofílica **44** e **48**. Além disso, considerando os indícios de agregação dos sistemas moleculares em solução, é provável que as diferenças observadas nos perfis de emissão estejam relacionadas a outros efeitos eletrônicos ou a possíveis erros experimentais.

As constantes de cruzamento intersistema, por sua vez, foram determinadas combinando a regra de ouro de Fermi e a teoria de Marcus. Como esperado, os valores calculados para o cruzamento $S_1 \rightarrow T_1$ foram equivalente à zero, uma vez que o estado T_1 apresenta energia significativamente inferior à do estado S_1 . Por outro lado, os cruzamentos $S_1 \rightarrow T_2$ indicaram que a reação com o íon HSO_3^- reduz o valor da constante para os pares **43-44** e **47-49**, enquanto para o par **46-48**, não foram observadas alterações significativas na magnitude de k_{ISC} .

De forma geral, o principal canal de desativação radiativa para todos os seis compostos estudados é a fluorescência. No entanto, para o lapimidazol **48**, a semelhança entre os valores de k_F e k_{ISC} sugeriu que a fosforescência pode atuar como mecanismo alternativo de desativação do sistema.

Por fim, no contexto da aplicação dos lapimidazóis como sensores para íons bissulfito, os resultados experimentais previamente obtidos para o composto **43** (ref. [163]) confirmaram sua adequação para esta finalidade. Em relação aos produtos de anelação C–H/N–H, conclui-se que, embora o comportamento observado tenha sido diferente do esperado, o composto **46** demonstrou ser eficaz no sensoriamento do analito, sinalizando sua detecção através do *quenching* (extinção) da fluorescência. Em contrapartida, o lapimidazol **47**, que não apresentou alterações no perfil de emissão de fluorescência ao entrar em contato com o íon HSO_3^- , não se mostrou adequado para a mesma aplicação.

3.7 Perspectivas Futuras

Com base nos resultados obtidos e na perspectiva de publicação, faz-se necessário expandir os estudos teóricos quantitativos no que se refere à tendência contrária observada nas intensidades de fluorescência dos compostos **44** e **48**. Considerando que o mecanismo de **ICT** é influenciado pela natureza química do solvente, cálculos com solvatação explícita podem ampliar a compreensão deste efeito. Além disso, investigar a dinâmica de interação entre os íons HSO_3^- e os lapimidazóis pode esclarecer os comportamentos distintos observados nos produtos de anelação C–H/N–H, em particular, no par **47-49**. Quanto às constantes de cruzamento intersistema, é essencial a obtenção dos estados eletrônicos T_3 para todos os sistemas, a fim de avaliar seu nível energético e as possibilidades de

cruzamento $S_1 \rightarrow T_3$.

No âmbito experimental, novos ensaios de titulação de íons bissulfito são necessários, levando em conta fatores como o fenômeno de agregação (**AIE**) e as possíveis impurezas presentes nas soluções. Ademais, estudos de fosforescência tornam-se essenciais para a avaliação da competição entre os canais de decaimento radiativo nos sistemas moleculares estudados, especialmente no composto **48**.

Capítulo 4

Conclusão

Em suma, os resultados apresentados e discutidos nesta dissertação demonstram a aplicabilidade da Teoria do Funcional da Densidade (**DFT**) no estudo de derivados de 1,4-naftoquinonas, abrangendo desde a elucidação de processos de ativação de ligação C–H até a caracterização de propriedades estruturais e eletrônicas de compostos obtidos por essas transformações.

Além de corroborar os dados experimentais reportados na literatura, a abordagem teórica permitiu uma análise detalhada da reatividade dos sistemas quinoidais, possibilitando a descrição dos mecanismos envolvidos na alquenação C–H e na síntese de substratos para reações **SuFEx**, além do estudo das propriedades fotofísicas de imidazóis derivados da β -lapachona. Os cálculos computacionais forneceram informações sobre a estabilidade dos compostos avaliados e, no caso dos estudos fotofísicos, viabilizaram a identificação dos estados excitados e a determinação de parâmetros fundamentais, como as constantes de fluorescência e de cruzamento intersistema.

O conjunto dessas análises reforça a importância da química teórica na elucidação de mecanismos de reação e na previsão de propriedades moleculares, evidenciando sua relevância para a investigação de processos catalíticos e fenômenos fotofísicos. Ademais, este trabalho não apenas valida modelos previamente estabelecidos, mas também apresenta resultados inéditos, ampliando o conhecimento científico e abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de sistemas orgânicos com aplicações sintéticas e tecnológicas.

REFERÊNCIAS

- [1] F. d. Azambuja e C. R. D. Correia, “O desafio da ativação das ligações C-H em síntese orgânica”, *Química Nova*, 2011, **34**, 1779–1790, DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011001000011>.
- [2] A. E. Shilov e G. B. Shul’pin, “Activation of C- H bonds by metal complexes”, *Chemical Reviews*, 1997, **97**, 2879–2932, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr9411886>.
- [3] P. W. Atkins, J. De Paula e J. Keeler, *Atkins’ physical chemistry*, Oxford university press, 2023.
- [4] J. A. Dean, *Lange’s handbook of chemistry*, McGraw-Hill Professional, 1999.
- [5] J. Wencel-Delord e F. Glorius, “C–H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules”, *Nature chemistry*, 2013, **5**, 369–375, DOI: <https://doi.org/10.1038/nchem.1607>.
- [6] R. H. Crabtree, “Introduction to selective functionalization of C- H bonds”, *Chemical reviews*, 2010, **110**, 575–575, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900388d>.
- [7] K. M. Altus e J. A. Love, “The continuum of carbon–hydrogen (C–H) activation mechanisms and terminology”, *Communications Chemistry*, 2021, **4**, 173, DOI: <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00611-1>.
- [8] F. Roudesly, J. Oble e G. Poli, “Metal-catalyzed CH activation/functionalization: The fundamentals”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2017, **426**, 275–296, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.06.020>.
- [9] D. H. Ess, W. A. Goddard III e R. A. Periana, “Electrophilic, ambiphilic, and nucleophilic C- H bond activation: Understanding the electronic continuum of C- H bond activation through transition-state and reaction pathway interaction energy decompositions”, *Organometallics*, 2010, **29**, 6459–6472, DOI: <https://doi.org/10.1021/om100879y>.
- [10] R. H. Crabtree, M. F. Mellea, J. M. Mihelcic e J. M. Quirk, “Alkane dehydrogenation by iridium complexes”, *Journal of the American Chemical Society*, 1982, **104**, 107–113, DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00365a021>.
- [11] R. L. Carvalho, G. G. Dias, C. L. Pereira, P. Ghosh, D. Maiti e E. N. d. Silva, “A catalysis guide focusing on C–H activation processes”, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2021, **32**, 917–952, DOI: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210025>.

- [12] Z. Lin, “Current understanding of the σ -bond metathesis reactions of $\text{LnMR} + \text{R-H}$ $\text{LnMR} + \text{R-H}$ ”, *Coordination chemistry reviews*, 2007, **251**, 2280–2291, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.006>.
- [13] J. A. Labinger e J. E. Bercaw, “Understanding and exploiting C–H bond activation”, *Nature*, 2002, **417**, 507–514, DOI: <https://doi.org/10.1038/417507a>.
- [14] K. Godula e D. Sames, “CH bond functionalization in complex organic synthesis”, *Science*, 2006, **312**, 67–72, DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1114731>.
- [15] K. Murali, L. A. Machado, R. L. Carvalho, L. F. Pedrosa, R. Mukherjee, E. N. Da Silva Júnior e D. Maiti, “Decoding directing groups and their pivotal role in C–H activation”, *Chemistry–A European Journal*, 2021, **27**, 12453–12508, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202101004>.
- [16] T Gensch, M. Hopkinson, F Glorius e J Wencel-Delord, “Mild metal-catalyzed C–H activation: examples and concepts”, *Chemical Society Reviews*, 2016, **45**, 2900–2936, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CS00075D>.
- [17] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts et al., “C–H activation”, *Nature Reviews Methods Primers*, 2021, **1**, 43, DOI: <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00041-2>.
- [18] J.-H. Zhao, L. Zheng, J.-Y. Zou, S.-Y. Zhang, H.-C. Shen, Y. Wu e P. Wang, “Construction of Si-Stereogenic Silanols by Palladium-Catalyzed Enantioselective C–H Alkenylation”, *Angewandte Chemie International Edition*, 2024, **63**, e202402612, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202402612>.
- [19] S. Naharwal, N. Dinkar Kharat, K. Bajaj, S. S. Panda e R. Sakhuja, “Rhodium-Catalyzed Functionalization and Annulation of N-Aryl Phthalazinediones with Allyl Alcohols”, *Chemistry–An Asian Journal*, 2024, e202400711, DOI: <https://doi.org/10.1002/asia.202400711>.
- [20] Z. Cheng, J. Zhang, C. Li, X. Li, P. Chen e G. Liu, “Copper-Catalyzed sp^2 C–H Arylation and Alkynylation of Allenes via Hydrogen Atom Abstraction”, *Journal of the American Chemical Society*, 2024, **146**, 24689–24698, DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.4c09324>.
- [21] M. Xiong, Z. Yan, S.-C. Chen, J. Tang, F. Yang e D. Xing, “Iridium-Catalyzed Regiodivergent Atroposelective C–H Alkylation of Heterobiaryls with Alkenes”, *ACS Catalysis*, 2024, **14**, 7243–7255, DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.4c00519>.

- [22] V. Ritleng, C. Sirlin e M. Pfeffer, “Ru-, Rh-, and Pd-catalyzed C- C bond formation involving C- H activation and addition on unsaturated substrates: reactions and mechanistic aspects”, *Chemical Reviews*, 2002, **102**, 1731–1770, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr0104330>.
- [23] D. A. Colby, R. G. Bergman e J. A. Ellman, “Rhodium-catalyzed C- C bond formation via heteroatom-directed C- H bond activation”, *Chemical Reviews*, 2010, **110**, 624–655, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900005n>.
- [24] “Quinones - IUPAC Gold Book”, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1351/goldbook.Q05015>.
- [25] E. T. Sousa, W. A. Lopes e J. B. d. Andrade, “Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera”, *Química Nova*, 2016, **39**, 486–495, DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160034>.
- [26] R. H. Thomson, *Naturally occurring quinones*, by R.H. Thomson, Academic Press, 1971, p. 734.
- [27] H.-Y. Qiu, P.-F. Wang, H.-Y. Lin, C.-Y. Tang, H.-L. Zhu e Y.-H. Yang, “Naphthoquinones: A continuing source for discovery of therapeutic antineoplastic agents”, *Chemical biology & drug design*, 2018, **91**, 681–690, DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13141>.
- [28] M. A. Hanif, H. Nawaz, M. M. Khan e H. J. Byrne, *Medicinal Plants of South Asia: Novel Sources for Drug Discovery*, Elsevier, 2019.
- [29] N.-K. Denaxa, A. Tsafouros e P. A. Roussos, Role of phenolic compounds in adventitious root formation, em *Environmental, Physiological and Chemical Controls of Adventitious Rooting in Cuttings*, Elsevier, 2022, pp. 251–288.
- [30] *Monografia Da Espécie Tabebuia Avellanadae (Ipê Roxo)*, Monografia, Ministério da Saúde e Anvisa, 2015.
- [31] L Ramos-Peralta, L. López-López, S. Silva-Belmares, A Zugasti-Cruz, R Rodríguez-Herrera e C. Aguilar-González, Naphthoquinone: bioactivity and green synthesis, em *The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs*, Formatex Research Center Bandajos, Spain, 2015.
- [32] V. K. Tandon, R. B. Chhor, R. V. Singh, S. Rai e D. B. Yadav, “Design, synthesis and evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents”, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2004, **14**, 1079–1083, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.01.002>.

- [33] J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee e S.-C. Kuo, “Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1, 4-naphthoquinone derivatives”, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 1997, **5**, 2111–2120, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(97\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(97)00133-8).
- [34] P. G. Ferreira, C. D. Nicoletti, L. P. Borba-Santos, F. C. Silva, S. Rozental e V. F. Ferreira, “The antifungal activity of naphthoquinones: An integrative review”, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2018, **90**, 1187–1214, DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170815>.
- [35] V. K. Tandon, D. B. Yadav, R. V. Singh, M. Vaish, A. K. Chaturvedi e P. K. Shukla, “Synthesis and biological evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antibacterial and antiviral agents”, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2005, **15**, 3463–3466, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.075>.
- [36] V. F. de Andrade-Neto, M. O. Goulart, J. F. da Silva Filho, M. J. Da Silva, F. Maria do Carmo, A. V. Pinto, M. G. Zalis, L. H. Carvalho e A. U. Kretli, “Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo”, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2004, **14**, 1145–1149, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.069>.
- [37] N. Sperandeo, M. Brinon e R. Brun, “Synthesis, antiprotozoal and cytotoxic activities of new N-(3, 4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1, 2-naphthoquinone-4-amino derivatives”, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 431–435, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.03.003>.
- [38] L. A. Shundrin, I. G. Irtegov, N. V. Vasilieva e I. A. Khalfina, “Benzoquinone and naphthoquinone based redox-active labels for electrochemical detection of modified oligonucleotides on Au electrodes”, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**, 392–395, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.035>.
- [39] Y. Nural, E. Karasu, E. Keleş, B. Aydıner, N. Seferoğlu, Ç. Efeoğlu, E. Şahin e Z. Seferoğlu, “Synthesis of novel acylthioureas bearing naphthoquinone moiety as dual sensor for high-performance naked-eye colorimetric and fluorescence detection of CN- and F- ions and its application in water and food samples”, *Dyes and Pigments*, 2022, **198**, 110006, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.110006>.
- [40] G. A. Jardim, W. X. Oliveira, R. P. de Freitas, R. F. Menna-Barreto, T. L. Silva, M. O. Goulart e E. N. da Silva Junior, “Direct sequential C–H iodination/organoylthiolation for the benzenoid A-ring modification of quinonoid deactivated systems: a new protocol for potent trypanocidal quinones”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, **16**, 1686–1691, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8OB00196K>.

- [41] B. Hosamani, M. F. Ribeiro, E. N. da Silva Júnior e I. N. Namboothiri, “Catalytic asymmetric reactions and synthesis of quinones”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, **14**, 6913–6931, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6OB01119E>.
- [42] F.-L. Zeng, X.-L. Chen, S.-Q. He, K. Sun, Y. Liu, R. Fu, L.-B. Qu, Y.-F. Zhao e B. Yu, “Copper-catalyzed one-pot three-component thioamination of 1, 4-naphthoquinone”, *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, **6**, 1476–1480, DOI: <https://doi.org/10.1039/C9QO00091G>.
- [43] X. Zhang, Y.-H. Chen e B. Tan, “Organocatalytic enantioselective transformations involving quinone derivatives as reaction partners”, *Tetrahedron Letters*, 2018, **59**, 473–486, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.12.055>.
- [44] Y. Wang, S. Zhu e L.-H. Zou, “Recent advances in direct functionalization of quinones”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, **2019**, 2179–2201, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900028>.
- [45] R. L. de Carvalho, G. A. Jardim, A. C. Santos, M. H. Araujo, W. X. Oliveira, A. C. S. Bombaça, R. F. Menna-Barreto, E. Gopi, E. Gravel, E. Doris et al., “Combination of Aryl Diselenides/Hydrogen Peroxide and Carbon-Nanotube/Rhodium Nanohybrids for Naphthol Oxidation: An Efficient Route towards Trypanocidal Quinones”, *Chemistry—A European Journal*, 2018, **24**, 15227–15235, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201802773>.
- [46] D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, G. Seely, P. Liddell, D. Barrett, L. O. Harding, X. C. Ma, S.-J. Lee e F. Gao, *A carotenoid-porphyrin-diquinone tetrad: synthesis, electrochemistry and photoinitiated electron transfer*, 1989, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85157-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85157-7).
- [47] G. G. Dias, T. A. d. Nascimento, A. K. de Almeida, A. C. S. Bombaça, R. F. Menna-Barreto, C. Jacob, S. Warratz, E. N. da Silva Júnior e L. Ackermann, “Ruthenium (II)-Catalyzed C–H Alkenylation of Quinones: Diversity-Oriented Strategy for Trypanocidal Compounds”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, **2019**, 2344–2353, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900004>.
- [48] G. G. Dias, T. Rogge, R. Kuniyil, C. Jacob, R. F. Menna-Barreto, E. N. da Silva Júnior e L. Ackermann, “Ruthenium-catalyzed C–H oxygenation of quinones by weak O-coordination for potent trypanocidal agents”, *Chemical Communications*, 2018, **54**, 12840–12843, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CC07572G>.
- [49] G. A. Jardim, E. N. da Silva Júnior e J. F. Bower, “Overcoming naphthoquinone deactivation: Rhodium-catalyzed C-5 selective C–H iodination as a gateway to functionalized derivatives”, *Chemical Science*, 2016, **7**, 3780–3784, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6SC00302H>.

- [50] G. A. Jardim, J. F. Bower e E. N. da Silva Junior, “Rh-Catalyzed Reactions of 1, 4-Benzoquinones with Electrophiles: C–H Iodination, Bromination, and Phenylselenation”, *Organic letters*, 2016, **18**, 4454–4457, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01586>.
- [51] G. A. Jardim, Í. A. Bozzi, W. X. Oliveira, C. Mesquita-Rodrigues, R. F. Menna-Barreto, R. A. Kumar, E. Gravel, E. Doris, A. L. Braga e E. N. da Silva Júnior, “Copper complexes and carbon nanotube–copper ferrite-catalyzed benzenoid A-ring selenation of quinones: an efficient method for the synthesis of trypanocidal agents”, *New Journal of Chemistry*, 2019, **43**, 13751–13763, DOI: <https://doi.org/10.1039/C9NJ02026H>.
- [52] S Mee, V. Lee e J Baldwin, “Stille coupling made easier-the synergic effect of copper (I) salts and the fluoride ion.”, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2004, **43**, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200352979>.
- [53] M. N. d. Silva, V. F. Ferreira e M. C. B. de Souza, “Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na beta-lapachona e derivados”, *Química Nova*, 2003, **26**, 407–416, DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300019>.
- [54] S. C. Hooker, “LVII.The constitution of lapachic acid(lapachol) and its derivatives”, *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 1892, **61**, 611–650, DOI: <https://doi.org/10.1039/CT8926100611>.
- [55] M. Delarmelina, C. D. Nicoletti, M. C. de Moraes, D. O. Futuro, M. Bühl, F. de C. da Silva, V. F. Ferreira e J. W. de M. Carneiro, “ α -and β -Lapachone isomerization in acidic media: Insights from experimental and implicit/explicit solvation approaches”, *ChemPlusChem*, 2019, **84**, 52–61, DOI: <https://doi.org/10.1002/cplu.201800485>.
- [56] V. L. d. A. Santos, A. d. A. Gonsalves e C. R. M. Araújo, “Rescue Of The Debus-Radziszewski Reaction: Practical Class Of Multicomponent Reactions In The Synthesis Of Lofin”, *Química Nova*, 2020, **43**, 1344–1349, DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170608>.
- [57] U. Galli, R. Hysenlika, F. Meneghetti, E. Del Grosso, S. Pelliccia, E. Novellino, M. Giustiniano e G. C. Tron, “Exploiting the nucleophilicity of the nitrogen atom of imidazoles: One-pot three-component synthesis of imidazo-pyrazines”, *Molecules*, 2019, **24**, 1959, DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24101959>.
- [58] W. H. Organization, *Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)*, 2024, [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).

- [59] A. S. de Sousa, D. Vermeij, A. N. Ramos e A. O. Luquetti, “Chagas disease”, *The Lancet*, 2024, **403**, 203–218, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01787-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01787-7).
- [60] W. A. de Oliveira, J. Gómez i Prat, P. Albajar-Viñas, C. Carrazzone, S. P. Kropf, A. Dehousse, A. M. d. A. Camargo, M. Anselmi, M. C. P. Barba, I. C. Guiu et al., “How people affected by Chagas disease have struggled with their negligence: history, associative movement and World Chagas Disease Day”, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2022, **117**, e220066, DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760220066>.
- [61] J. Müller Kratz, F. Garcia Bournissen, C. J. Forsyth e S. Sosa-Estani, “Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease”, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2018, **11**, 943–957, DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1509704>.
- [62] J. A. Castro, M. M. deMecca e L. C. Bartel, “Toxic side effects of drugs used to treat Chagas disease (American trypanosomiasis)”, *Human & experimental toxicology*, 2006, **25**, 471–479, DOI: <https://doi.org/10.1191/0960327106het653oa>.
- [63] P. A. S. Junior, I. Molina, S. M. F. Murta, A. Sánchez-Montalvá, F. Salvador, R. Corrêa-Oliveira e C. M. Carneiro, “Experimental and clinical treatment of Chagas disease: a review”, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2017, **97**, 1289, DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0761>.
- [64] C. Salas, R. A. Tapia, K. Ciudad, V. Armstrong, M. Orellana, U. Kemmerling, J. Ferreira, J. D. Maya e A. Morello, “Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and α - and β -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms”, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2008, **16**, 668–674, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.038>.
- [65] B. Halliwell, “Biochemistry of oxidative stress”, *Biochemical society transactions*, 2007, **35**, 1147–1150.
- [66] M. P. M. Portela, S. H. F. Villamil, L. J. Perissinotti e A. O. Stoppani, “Redox cycling of o-naphthoquinones in trypanosomatids: Superoxide and hydrogen peroxide production”, *Biochemical pharmacology*, 1996, **52**, 1875–1882, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(96\)00601-6](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(96)00601-6).
- [67] F. Marques, *Estudo in vitro revela composto com alta atividade e seletividade contra o T. cruzi*, 2009, <https://agencia.fiocruz.br/estudo-in-vitro-revela-composto-com-alta-atividade-e-seletividade-contra-o-t-cruzi>.

- [68] E. N. da Silva Júnior, G. A. Jardim, C. Jacob, U. Dhawa, L. Ackermann e S. L. de Castro, “Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, **179**, 863–915, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.056>.
- [69] S. Chandrasekaran, *Click reactions in organic synthesis*, John Wiley & Sons, 2016.
- [70] H. C. Kolb, M. Finn e K. B. Sharpless, “Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions”, *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, **40**, 2004–2021, DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11%3C2004::AID-ANIE2004%3E3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11%3C2004::AID-ANIE2004%3E3.0.CO;2-5).
- [71] J. Dash, P. Saha e K. Fatma, Click and combinatorial approaches to quadruplex ligand discovery, em *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Elsevier, 2020, vol. 54, pp. 287–324.
- [72] M. Meldal e C. W. Tornøe, “Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition”, *Chemical reviews*, 2008, **108**, 2952–3015, DOI: <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.
- [73] R. Huisgen, “Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years”, *Pure and Applied Chemistry*, 1989, **61**, 613–628, DOI: <https://doi.org/10.1351/pac198961040613>.
- [74] L. B. d. O. Freitas, F. A. Ruela, G. R. Pereira, R. B. Alves, R. P. d. Freitas e L. J. d. Santos, “A reação "click" na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações”, *Química Nova*, 2011, **34**, 1791–1804, DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011001000012>.
- [75] J. Dong, L. Krasnova, M. Finn e K. B. Sharpless, “Sulfur (VI) fluoride exchange (SuFEx): another good reaction for click chemistry”, *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, **53**, 9430–9448, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201309399>.
- [76] A. Barrow, C. Smedley, Q. Zheng, S. Li, J. Dong e J. Moses, “The growing applications of SuFEx click chemistry”, *Chemical Society Reviews*, 2019, **48**, 4731–4758, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CS00960K>.
- [77] P. Martín-Gago e C. A. Olsen, “Arylfuorsulfat-basierte Elektrophile für die kovalente Proteinmarkierung”, *Angewandte Chemie*, 2019, **131**, 969–978, DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.201806037>.
- [78] A. Chen, R. N. Re, T. D. Davis, K. Tran, Y. W. Moriuchi, S. Wu, J. J. La Clair, G. V. Louie, M. E. Bowman, D. J. Clarke et al., “Visualizing the interface of biotin and fatty acid biosynthesis through SuFEx probes”, *Journal of the American Chemical Society*, 2024, **146**, 1388–1395, DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.3c10181>.

- [79] S. W. Lucas, R. Z. Qin, K. Rakesh, K. S. Kumar e H.-L. Qin, “Chemical and biology of sulfur fluoride exchange (SuFEx) click chemistry for drug discovery”, *Bioorganic Chemistry*, 2023, **130**, 106227, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106227>.
- [80] M. Lin, J. Luo, Y. Xie, G. Du, Z. Cai, B. Dai e L. He, “SuFEx Reactions of Sulfonyl Fluorides, Fluorosulfates, and Sulfamoyl Fluorides Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes”, *ACS Catalysis*, 2023, **13**, 14503–14512, DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c03820>.
- [81] T. A. Fattah, A. Saeed e F. Albericio, “Recent advances towards sulfur (VI) fluoride exchange (SuFEx) click chemistry”, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2018, **213**, 87–112, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.07.008>.
- [82] V. P. Boyarskiy, D. S. Ryabukhin, N. A. Bokach e A. V. Vasilyev, “Alkenylation of arenes and heteroarenes with alkynes”, *Chemical Reviews*, 2016, **116**, 5894–5986, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00514>.
- [83] D. Chandra, A. K. Dhiman, D. Parmar e U. Sharma, “Alkylation, alkenylation, and alkynylation of heterocyclic compounds through group 9 (Co, Rh, Ir) metal-catalyzed CH activation”, *Catalysis Reviews*, 2022, **64**, 716–788, DOI: <https://doi.org/10.1080/01614940.2020.1839849>.
- [84] G. Liao e B.-F. Shi, Cobalt-Catalyzed C-H Functionalization of Heterocycles, em *Functionalisation of Heterocycles through Transition Metal Catalyzed C-H Activation*, ed. D. Maiti e U. Sharma, Springer Nature Switzerland, Cham, 2024, pp. 61–88.
- [85] W. Ma, P. Gandeepan, J. Li e L. Ackermann, “Recent advances in positional-selective alkenylations: removable guidance for twofold C–H activation”, *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, **4**, 1435–1467, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7Q000134G>.
- [86] Y.-P. Meng, S.-M. Wang, W.-Y. Fang, Z.-Z. Xie, J. Leng, H. Alsulami e H.-L. Qin, “Ethenesulfonyl fluoride (ESF) and its derivatives in SuFEx click chemistry and more”, *Synthesis*, 2020, **52**, 673–687.
- [87] S.-M. Wang, C. Li, J. Leng, S. N. A. Bukhari e H.-L. Qin, “Rhodium (III)-catalyzed Oxidative Coupling of N-Methoxybenzamides and Ethenesulfonyl fluoride: a C–H Bond Activation Strategy for the Preparation of 2-Aryl ethenesulfonyl fluorides and Sulfonyl fluoride Substituted γ -Lactams”, *Organic Chemistry Frontiers*, 2018, **5**, 1411–1415, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7Q001128H>.
- [88] S.-M. Wang, B. Moku, J. Leng e H.-L. Qin, “Rh-Catalyzed Carboxylates Directed C–H Activation for the Synthesis of ortho-Carboxylic 2-Arylethenesulfonyl Fluorides: Access to Unique Electrophiles for SuFEx Click Chemistry”, *European Journal of*

- Organic Chemistry*, 2018, **2018**, 4407–4410, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800762>.
- [89] C. Li, S.-M. Wang e H.-L. Qin, “A Rh-catalyzed air and moisture tolerable aldehyde (ketone)-directed fluorosulfonylvinylation of aryl C (sp²)-H bonds”, *Organic letters*, 2018, **20**, 4699–4703, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02037>.
- [90] G. Ncube e M. P. Huestis, “Directed Cp* RhIII-catalyzed fluorosulfonylvinylation of arenes”, *Organometallics*, 2018, **38**, 76–80, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00327>.
- [91] M. Liu, P. Yang, M. K. Karunananda, Y. Wang, P. Liu e K. M. Engle, “C (alkenyl)-H activation via six-membered palladacycles: catalytic 1, 3-diene synthesis”, *Journal of the American Chemical Society*, 2018, **140**, 5805–5813, DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02124>.
- [92] A. M. Romine, K. S. Yang, M. K. Karunananda, J. S. Chen e K. M. Engle, “Synthetic and mechanistic studies of a versatile heteroaryl thioether directing group for Pd (II) catalysis”, *ACS catalysis*, 2019, **9**, 7626–7640, DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01471>.
- [93] Y. Dou, Kenry, J. Liu, J. Jiang e Q. Zhu, “Late-Stage Direct o-Alkenylation of Phenols by PdII-Catalyzed C- H Functionalization”, *Chemistry–A European Journal*, 2019, **25**, 6896–6901, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201900530>.
- [94] X.-Y. Chen, Y. Wu, J. Zhou, P. Wang e J.-Q. Yu, “Synthesis of β -arylethenesulfonyl fluoride via Pd-catalyzed nondirected C–H alkenylation”, *Organic letters*, 2019, **21**, 1426–1429, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00165>.
- [95] J. C. de Oliveira, B. U. Abreu, E. R. Paz, R. G. Almeida, J. Honorato, C. P. Souza, F. Fantuzzi, V. F. Ramos, R. F. Menna-Barreto, M. H. Araujo et al., “SuFEx-Functionalized Quinones via Ruthenium-Catalyzed C- H Alkenylation: A Potential Building Block for Bioactivity Valorization”, *Chemistry–An Asian Journal*, 2024, e202400757, DOI: <https://doi.org/10.1002/asia.202400757>.
- [96] A. Zangarelli, B. Yuan e L. Ackermann, “Electrochemical C7-Indole Alkenylation via Rhodium Catalysis”, *Israel Journal of Chemistry*, 2024, **64**, e202300103, DOI: <https://doi.org/10.1002/ijch.202300103>.
- [97] B. Sadowski, B. Yuan, Z. Lin e L. Ackermann, “Rhodaelectro-Catalyzed peri-Selective Direct Alkenylations with Weak O-Coordination Enabled by the Hydrogen Evolution Reaction (HER)”, *Angewandte Chemie International Edition*, 2022, **61**, e202117188, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202117188>.

- [98] D. Zell, U. Dhawa, V. Muller, M. Bursch, S. Grimme e L. Ackermann, “C–F/C–H functionalization by manganese (I) catalysis: expedient (per) fluoro-allylations and alkenylations”, *Acs Catalysis*, 2017, **7**, 4209–4213, DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01208>.
- [99] B. J. Berne, G. Ciccotti e D. F. Coker, *Classical and quantum dynamics in condensed phase simulations: Proceedings of the International School of Physics*, World Scientific, 1998.
- [100] G. Henkelman e H. Jónsson, “Improved tangent estimate in the nudged elastic band method for finding minimum energy paths and saddle points”, *The Journal of chemical physics*, 2000, **113**, 9978–9985, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1323224>.
- [101] V. Ásgeirsson, B. O. Birgisson, R. Bjornsson, U. Becker, F. Neese, C. Riplinger e H. Jónsson, “Nudged elastic band method for molecular reactions using energy-weighted springs combined with eigenvector following”, *Journal of chemical theory and computation*, 2021, **17**, 4929–4945, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00462>.
- [102] K. Fukui, “Formulation of the reaction coordinate”, *The Journal of Physical Chemistry*, 1970, **74**, 4161–4163.
- [103] K. Fukui, “The path of chemical reactions-the IRC approach”, *Accounts of chemical research*, 1981, **14**, 363–368.
- [104] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, John Wiley & Sons, 2013.
- [105] S. Kato e K. Fukui, “Reaction ergodography. methane-tritium reaction”, *Journal of the American Chemical Society*, 1976, **98**, 6395–6397.
- [106] G. Zhurko e D. Zhurko, *Chemcraft graphical program for visualization of computed results*, 2015, <https://chemcraftprog.com>.
- [107] G. G. Dias, T. A. d. Nascimento, A. K. de Almeida, A. C. S. Bombaça, R. F. Menna-Barreto, C. Jacob, S. Warratz, E. N. da Silva Júnior e L. Ackermann, “Ruthenium (II)-Catalyzed C–H Alkenylation of Quinones: Diversity-Oriented Strategy for Trypanocidal Compounds”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, **2019**, 2344–2353, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900004>.
- [108] R. Sivasakthikumaran, S. Jambu e M. Jeganmohan, “Ruthenium (II)-Catalyzed Distal Weak O-Coordinating C–H Alkylation of Arylacetamides with Alkenes: Combined Experimental and DFT Studies”, *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, **84**, 3977–3989, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03257>.

- [109] C. Shan, L. Zhu, L.-B. Qu, R. Bai e Y. Lan, “Mechanistic view of Ru-catalyzed C–H bond activation and functionalization: computational advances”, *Chemical Society Reviews*, 2018, **47**, 7552–7576, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CS00036K>.
- [110] F. Neese, “The ORCA program system”, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2012, **2**, 73–78, DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
- [111] F. Neese, “Software update: The ORCA program systemVersion 5.0”, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2022, **12**, e1606, DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>.
- [112] U. d. S. Legault, C. Y., *CYLVview*, 1.0b, 2009, <http://www.cylview.org>.
- [113] C. Adamo e V. Barone, “Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model”, *The Journal of chemical physics*, 1999, **110**, 6158–6170, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- [114] M. Ernzerhof e G. E. Scuseria, “Assessment of the Perdew–Burke–Ernzerhof exchange–correlation functional”, *The Journal of chemical physics*, 1999, **110**, 5029–5036, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.478401>.
- [115] G. G. Dias, E. R. Paz, J. Y. Kadooca, A. A. Sabino, L. A. Cury, K. Torikai, C. A. De Simone, F. Fantuzzi e E. N. da Silva Júnior, “Rhodium (III)-Catalyzed C–H/N–H Alkyne Annulation of Nonsymmetric 2-Aryl (Benz) imidazole Derivatives: Photophysical and Mechanistic Insights”, *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, **86**, 264–278, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02054>.
- [116] L. A. Machado, E. R. Paz, M. H. Araujo, L. D. Almeida, Í. A. Bozzi, G. G. Dias, C. L. Pereira, L. F. Pedrosa, F. Fantuzzi, F. T. Martins et al., “Ruthenium (II)-Catalyzed C–H/N–H Alkyne Annulation of Nonsymmetric Imidazoles: Mechanistic Insights by Computation and Photophysical Properties”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2022, **2022**, e202200590, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200590>.
- [117] F. Weigend e R. Ahlrichs, “Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2005, **7**, 3297–3305, DOI: <https://doi.org/10.1039/B508541A>.
- [118] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich e H. Krieg, “A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu”, *The Journal of chemical physics*, 2010, **132**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.

- [119] S. Grimme, S. Ehrlich e L. Goerigk, “Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory”, *Journal of computational chemistry*, 2011, **32**, 1456–1465, DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
- [120] F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen e U. Becker, “Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A chain-of-spheres algorithm for the Hartree–Fock exchange”, *Chemical Physics*, 2009, **356**, 98–109, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.10.036>.
- [121] F. Weigend, “Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn”, *Physical chemistry chemical physics*, 2006, **8**, 1057–1065, DOI: <https://doi.org/10.1039/B515623H>.
- [122] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani e V. Barone, “Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model”, *Journal of computational chemistry*, 2003, **24**, 669–681, DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
- [123] C. P. Kelly, C. J. Cramer e D. G. Truhlar, “SM6: A Density Functional Theory Continuum Solvation Model for Calculating Aqueous Solvation Free Energies of Neutrals, Ions, and SoluteWater Clusters”, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **1**, 1133–1152, DOI: [10.1021/ct050164b](https://doi.org/10.1021/ct050164b).
- [124] M. Sparta, C. Riplinger e F. Neese, “Mechanism of Olefin Asymmetric Hydrogenation Catalyzed by Iridium Phosphino-Oxazoline: A Pair Natural Orbital Coupled Cluster Study”, *J. Chem. Theory Comput.*, 2014, **10**, 1099–1108, DOI: [10.1021/ct400917j](https://doi.org/10.1021/ct400917j).
- [125] F. Fantuzzi, M. A. C. Nascimento, B. Ginovska, R. M. Bullock e S. Raugei, “Splitting of multiple hydrogen molecules by bioinspired diniobium metal complexes: a DFT study”, *Dalt. Trans.*, 2021, **50**, 840–849, DOI: [10.1039/D0DT03411H](https://doi.org/10.1039/D0DT03411H).
- [126] C. Bannwarth, S. Ehlert e S. Grimme, “GFN2-xTBAn accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions”, *Journal of chemical theory and computation*, 2019, **15**, 1652–1671, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>.
- [127] S. Grimme, C. Bannwarth e P. Shushkov, “A robust and accurate tight-binding quantum chemical method for structures, vibrational frequencies, and noncovalent interactions of large molecular systems parametrized for all spd-block elements (Z=1–86)”, *Journal of chemical theory and computation*, 2017, **13**, 1989–2009, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00118>.
- [128] J. P. Perdew, K. Burke e M. Ernzerhof, “Generalized gradient approximation made simple”, *Physical review letters*, 1996, **77**, 3865, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.

- [129] A. D. Becke, “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior”, *Physical review A*, 1988, **38**, 3098, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- [130] J. P. Perdew, “Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas”, *Physical review B*, 1986, **33**, 8822, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- [131] C. Lee, W. Yang e R. G. Parr, “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”, *Physical review B*, 1988, **37**, 785, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [132] A. D. Becke, “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior”, *Physical review A*, 1988, **38**, 3098, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- [133] Y. Zhao e D. G. Truhlar, “A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions”, *The Journal of chemical physics*, 2006, **125**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2370993>.
- [134] Y. Zhao e D. G. Truhlar, “The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals”, *Theoretical chemistry accounts*, 2008, **120**, 215–241, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- [135] J.-D. Chai e M. Head-Gordon, “Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2008, **10**, 6615–6620, DOI: <https://doi.org/10.1039/B810189B>.
- [136] J.-D. Chai e M. Head-Gordon, “Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2008, **10**, 6615–6620, DOI: <https://doi.org/10.1021/ct300715s>.
- [137] J.-D. Chai e M. Head-Gordon, “Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals”, *The Journal of chemical physics*, 2008, **128**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2834918>.
- [138] S. Grimme, “Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation”, *The Journal of chemical physics*, 2006, **124**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2148954>.
- [139] M. Casanova-Páez, M. B. Dardis e L. Goerigk, “ ω B2PLYP and ω B2GPPLYP: the first two double-hybrid density functionals with long-range correction optimized for excitation energies”, *Journal of chemical theory and computation*, 2019, **15**, 4735–4744, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00013>.

- [140] H. Kümmel, K. H. Lührmann e J. G. Zabolitzky, “Many-fermion theory in expS-(or coupled cluster) form”, *Physics Reports*, 1978, **36**, 1–63, DOI: [https://doi.org/10.1016/0370-1573\(78\)90081-9](https://doi.org/10.1016/0370-1573(78)90081-9).
- [141] J. Čížek, “On the correlation problem in atomic and molecular systems. Calculation of wavefunction components in Ursell-type expansion using quantum-field theoretical methods”, *The Journal of Chemical Physics*, 1966, **45**, 4256–4266, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1727484>.
- [142] J. Čížek, “On the use of the cluster expansion and the technique of diagrams in calculations of correlation effects in atoms and molecules”, *Advances in chemical physics*, 1969, **14**, 35–89, DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470143599.ch2>.
- [143] C. Riplinger e F. Neese, “An efficient and near linear scaling pair natural orbital based local coupled cluster method”, *The Journal of chemical physics*, 2013, **138**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4773581>.
- [144] N. H. Morgon e K. R. Coutinho, *Métodos de química teórica e modelagem molecular*, Editora Livraria da Física, 2007.
- [145] R. L. de Carvalho, E. B. Diogo, S. L. Homölle, S. Dana, E. N. da Silva Júnior e L. Ackermann, “The crucial role of silver (i)-salts as additives in C–H activation reactions: overall analysis of their versatility and applicability”, *Chemical Society Reviews*, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1039/D3CS00328K>.
- [146] S. I. Kozhushkov e L. Ackermann, “Ruthenium-catalyzed direct oxidative alkenylation of arenes through twofold C–H bond functionalization”, *Chemical science*, 2013, **4**, 886–896, DOI: <https://doi.org/10.1039/C2SC21524A>.
- [147] R. Manikandan e M. Jeganmohan, “Recent advances in the ruthenium (II)-catalyzed chelation-assisted C–H olefination of substituted aromatics, alkenes and heteroaromatics with alkenes via the deprotonation pathway”, *Chemical Communications*, 2017, **53**, 8931–8947, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7CC03213G>.
- [148] K. Graczyk, W. Ma e L. Ackermann, “Oxidative alkenylation of aromatic esters by ruthenium-catalyzed twofold C–H bond cleavages”, *Organic letters*, 2012, **14**, 4110–4113, DOI: <https://doi.org/10.1021/ol301759v>.
- [149] Q. Bu, T. Rogge, V. Kotek e L. Ackermann, “Distal Weak Coordination of Acetamides in Ruthenium (II)-Catalyzed C–H Activation Processes”, *Angewandte Chemie*, 2018, **130**, 773–776, DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.201711108>.
- [150] A. v. Bondi, “van der Waals Volumes and Radii”, *The Journal of physical chemistry*, 1964, **68**, 441–451, DOI: <https://doi.org/10.1021/j100785a001>.

- [151] W. Bai, J.-X. Zhang, T. Fan, S. K. S. Tse, W. Shou, H. H. Sung, I. D. Williams, Z. Lin e G. Jia, “Syntheses and Structures of Ruthenium Complexes Containing a Ru-H-Tl Three-Center–Two-Electron Bond”, *Angewandte Chemie*, 2018, **130**, 13056–13061, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201807174>.
- [152] N. P. Kumar, T. Rogge, S. R. Yetra, A. Bechtoldt, E. Clot e L. Ackermann, “Mild Decarboxylative C–H Alkylation: Computational Insights for Solvent-Robust Ruthenium (II) Domino Manifold”, *Chemistry–A European Journal*, 2017, **23**, 17449–17453, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201703680>.
- [153] D. G. Johnson, J. M. Lynam, N. S. Mistry, J. M. Slattey, R. J. Thatcher e A. C. Whitwood, “Ruthenium-mediated C–H functionalization of pyridine: the role of vinylidene and pyridylidene ligands”, *Journal of the American Chemical Society*, 2013, **135**, 2222–2234, DOI: <https://doi.org/10.1021/ja3097256>.
- [154] W. Zhang, D. G. Truhlar e M. Tang, “Tests of exchange-correlation functional approximations against reliable experimental data for average bond energies of 3d transition metal compounds”, *Journal of chemical theory and computation*, 2013, **9**, 3965–3977, DOI: <https://doi.org/10.1021/ct400418u>.
- [155] J. A. Leitch, P. B. Wilson, C. L. McMullin, M. F. Mahon, Y. Bhonoah, I. H. Williams e C. G. Frost, “Ruthenium (II)-catalyzed C–H functionalization using the oxazolidinone heterocycle as a weakly coordinating directing group: experimental and computational insights”, *ACS Catalysis*, 2016, **6**, 5520–5529, DOI: <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01370>.
- [156] Q.-C. Manual, *Exchange-Correlation Functionals*, 2024, https://manual.q-chem.com/6.2/sect_DFTexchange-correlation.html.
- [157] P. R. Dongare e A. H. Gore, “Recent advances in colorimetric and fluorescent chemosensors for ionic species: Design, principle and optical signalling mechanism”, *ChemistrySelect*, 2021, **6**, 5657–5669, DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202101090>.
- [158] D. M. Favero, C. d. S. G. Ribeiro e A. D. de Aquino, “Sulfitos: importância na indústria alimentícia e seus possíveis malefícios à população”, *Segurança Alimentar e Nutricional*, 2011, **18**, 11–20, DOI: <https://doi.org/10.20396/san.v18i1.8634684>.
- [159] P. A. Gale e C. Caltagirone, “Anion sensing by small molecules and molecular ensembles”, *Chemical Society Reviews*, 2015, **44**, 4212–4227, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4CS00179F>.
- [160] C. S. Pundir e R. Rawal, “Determination of sulfite with emphasis on biosensing methods: a review”, *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2013, **405**, 3049–3062, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6753-0>.

- [161] M. da Saúde MS, *Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N.º 740, de 9 de Agosto de 2022*, rel. técn., Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, 2022.
- [162] C. N. de Saúde CNS, *RESOLUÇÃO CNS/MS N.º 04, DE 24 DE NOVEMBRO DE 1988*, rel. técn., Conselho Nacional de Saúde - CNS, 1988.
- [163] E. R. Paz, V. G. Isoppo, F. S. dos Santos, L. A. Machado, R. P. de Freitas, H. C. S. Junior, O. A. Chaves, B. A. Iglesias, F. S. Rodembusch e E. N. da Silva Júnior, “Imidazole-based optical sensors as a platform for bisulfite sensing and BSA/HSA interaction study. An experimental and theoretical investigation”, *Journal of Molecular Liquids*, 2023, **387**, 122666, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122666>.
- [164] E. Mohammed, T. Mohammed e A. Mohammed, “Optimization of instrument conditions for the analysis for mercury, arsenic, antimony and selenium by atomic absorption spectroscopy”, *MethodsX*, 2018, **5**, 824–833, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.07.016>.
- [165] G. M. L. Dico, F. Galvano, G. Dugo, C. D’ascenzi, A. Macaluso, A. Vella, G. Giangrosso, G. Cammilleri e V. Ferrantelli, “Toxic metal levels in cocoa powder and chocolate by ICP-MS method after microwave-assisted digestion”, *Food Chemistry*, 2018, **245**, 1163–1168, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.052>.
- [166] B. Bansod, T. Kumar, R. Thakur, S. Rana e I. Singh, “A review on various electrochemical techniques for heavy metal ions detection with different sensing platforms”, *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, **94**, 443–455, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.03.031>.
- [167] D. Udhayakumari, “Mechanistic Innovations in Fluorescent Chemosensors for Detecting Toxic Ions: PET, ICT, ESIPT, FRET and AIE Approaches”, *Journal of Fluorescence*, 2024, 1–30, DOI: <https://doi.org/10.1007/s10895-024-03843-1>.
- [168] W.-X. Sun, N. Li, Z.-Y. Li, Y.-C. Yuan, J.-Y. Miao, B.-X. Zhao e Z.-M. Lin, “A mitochondria-targeted ratiometric fluorescence probe for detection of SO₂ derivatives in living cells”, *Dyes and Pigments*, 2020, **182**, 108658, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108658>.
- [169] B. Valeur e M. N. Berberan-Santos, *Molecular fluorescence: principles and applications*, John Wiley & Sons, 2013.
- [170] M. M. Gouvêa, G. S. Lima, A. A. Silva Neto, A. D. Pereira Netto e F. F. d. C. Marques, “Aplicação da radiação ultravioleta como forma de contribuição para a química verde e construção de um reator fotoquímico alternativo e de baixo custo, para pré-tratamento de amostras”, *Química Nova*, 2014, **37**, 337–343, DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140056>.

- [171] J. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, University of Maryland School of Medicine Baltimore, 2006, vol. 132.
- [172] M. Kasha, “Characterization of electronic transitions in complex molecules”, *Discussions of the Faraday society*, 1950, **9**, 14–19, DOI: <https://doi.org/10.1039/DF9500900014>.
- [173] G. N. Lewis e M Kasha, “Phosphorescence and the triplet state”, *Journal of the American Chemical Society*, 1944, **66**, 2100–2116.
- [174] G. G. Dias, M. O. Rodrigues, E. R. Paz, M. P. Nunes, M. H. Araujo, F. S. Rodembusch e E. N. da Silva Júnior, “Aryl-Phenanthro [9, 10-d] Imidazole: A Versatile Scaffold for the Design of Optical-Based Sensors”, *ACS sensors*, 2022, **7**, 2865–2919, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssensors.2c01687>.
- [175] D. Khan e Shaily, “Coumarin-based fluorescent sensors”, *Applied Organometallic Chemistry*, 2023, **37**, e7138, DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.7138>.
- [176] Q. Zhang, Y. Zhang, S. Ding, H. Zhang e G. Feng, “A near-infrared fluorescent probe for rapid, colorimetric and ratiometric detection of bisulfite in food, serum, and living cells”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, **211**, 377–384, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.122>.
- [177] Y. Tang e B. Z. Tang, *Handbook of Aggregation-Induced Emission, Volume 1: Tutorial Lectures and Mechanism Studies*, John Wiley & Sons, 2022.
- [178] G. Yin, Y. Gan, T. Yu, T. Niu, P. Yin, H. Chen, Y. Zhang, H. Li e S. Yao, “A dual-emission and mitochondria-targeted fluorescent probe for rapid detection of SO₂ derivatives and its imaging in living cells”, *Talanta*, 2019, **191**, 428–434, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.08.059>.
- [179] J. Clayden, N. Greeves e S. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, USA, 2012.
- [180] G. G. Dias, E. R. Paz, M. P. Nunes, R. L. Carvalho, M. O. Rodrigues, F. S. Rodembusch e E. N. da Silva Júnior, “Imidazoles and Oxazoles from Lapachones and Phenanthrene-9, 10-dione: A Journey through their Synthesis, Biological Studies, and Optical Applications”, *The Chemical Record*, 2021, **21**, 2702–2738, DOI: <https://doi.org/10.1002/tcr.202100138>.
- [181] F. S. dos Santos, G. G. Dias, R. P. de Freitas, L. S. Santos, G. F. de Lima, H. A. Duarte, C. A. de Simone, L. M. Rezende, M. J. Vianna, J. R. Correa et al., “Redox center modification of lapachones towards the synthesis of nitrogen heterocycles as selective fluorescent mitochondrial imaging probes”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, **2017**, 3763–3773, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700227>.

- [182] R. C. Hilborn, “Einstein coefficients, cross sections, f values, dipole moments, and all that”, *Am. J. Phys.*, 1982, **50**, 982–986, DOI: <https://doi.org/10.1119/1.12937>.
- [183] D. H. McIntyre, *Quantum mechanics*, Cambridge University Press, 2022.
- [184] K. Schmidt, S. Brovelli, V. Coropceanu, D. Beljonne, J. Cornil, C. Bazzini, T. Caronna, R. Tubino, F. Meinardi, Z. Shuai et al., “Intersystem crossing processes in nonplanar aromatic heterocyclic molecules”, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2007, **111**, 10490–10499, DOI: <https://doi.org/10.1021/jp075248q>.
- [185] R. A. Marcus, “On the theory of oxidation-reduction reactions involving electron transfer. I”, *The Journal of chemical physics*, 1956, **24**, 966–978, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1742723>.
- [186] G. C. Schatz e M. A. Ratner, *Quantum mechanics in chemistry*, Courier Corporation, 2002.
- [187] R. A. Marcus e N. Sutin, “Electron transfers in chemistry and biology”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Bioenergetics*, 1985, **811**, 265–322, DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4173\(85\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0304-4173(85)90014-X).
- [188] A. S. Bozzi e W. R. Rocha, “Calculation of Excited State Internal Conversion Rate Constant Using the One-Effective Mode Marcus-Jortner-Levich Theory”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2023, **19**, 2316–2326, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.2c01288>.
- [189] G. Knizia, *IboViewA Program for Chemical Analysis*, 2023, <http://www.iboview.org/>.
- [190] F. Plasser, “TheoDORE: A toolbox for a detailed and automated analysis of electronic excited state computations”, *The Journal of chemical physics*, 2020, **152**, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.5143076>.
- [191] L. Neumaier, J. Schilling, A. Bardow e J. Gross, “Dielectric constant of mixed solvents based on perturbation theory”, *Fluid Phase Equilibria*, 2022, **555**, 113346, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2021.113346>.
- [192] M. A. F. Afzal e J. Hachmann, “Benchmarking DFT approaches for the calculation of polarizability inputs for refractive index predictions in organic polymers”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2019, **21**, 4452–4460, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP05492D>.
- [193] J. B. Foresman, M. Head-Gordon, J. A. Pople e M. J. Frisch, “Toward a systematic molecular orbital theory for excited states”, *The Journal of Physical Chemistry*, 1992, **96**, 135–149, DOI: <https://doi.org/10.1021/j100180a030>.

- [194] C. D. Sherrill e H. F. Schaefer III, The configuration interaction method: Advances in highly correlated approaches, em *Advances in quantum chemistry*, Elsevier, 1999, vol. 34, pp. 143–269, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-3276\(08\)60532-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60532-8).
- [195] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov e G. E. Scuseria, “Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids”, *Physical review letters*, 2003, **91**, 146401, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.146401>.
- [196] V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao e J. P. Perdew, “Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes”, *The Journal of chemical physics*, 2003, **119**, 12129–12137, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1626543>.
- [197] T. Yanai, D. P. Tew e N. C. Handy, “A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)”, *Chemical physics letters*, 2004, **393**, 51–57, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>.
- [198] M. Casanova-Páez e L. Goerigk, “Time-dependent long-range-corrected double-hybrid density functionals with spin-component and spin-opposite scaling: A comprehensive analysis of singlet–singlet and singlet–triplet excitation energies”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2021, **17**, 5165–5186, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00535>.
- [199] A. Hellweg e D. Rappoport, “Development of new auxiliary basis functions of the Karlsruhe segmented contracted basis sets including diffuse basis functions (def2-SVPD, def2-TZVPPD, and def2-QVPPD) for RI-MP2 and RI-CC calculations”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2015, **17**, 1010–1017, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4CP04286G>.
- [200] S. Hirata e M. Head-Gordon, “Time-dependent density functional theory within the Tamm–Dancoff approximation”, *Chemical Physics Letters*, 1999, **314**, 291–299, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01149-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01149-5).
- [201] N. I. of Standards e Technology, *Experimental data for SO₃ (Sulfur trioxide)*, 2022, <https://cccbdb.nist.gov/exp2x.asp?casno=7446119&charge=0>.
- [202] N. I. of Standards e Technology, *Experimental data for SO₃ (Sulfur trioxide)*, 2022, <https://cccbdb.nist.gov/exp2x.asp>.
- [203] Y. Valadbeigi, “Acidity enhancement of sulfonic acid derivatives by hydrogen bond networks”, *Computational and Theoretical Chemistry*, 2021, **1193**, 113054, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.113054>.
- [204] M. Caricato, G. W. Trucks, M. J. Frisch e K. B. Wiberg, “Oscillator strength: How does TDDFT compare to EOM-CCSD?”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2011, **7**, 456–466, DOI: <https://doi.org/10.1021/ct100662n>.

- [205] J.-i. Aihara, “Reduced HOMO- LUMO gap as an index of kinetic stability for polycyclic aromatic hydrocarbons”, *The Journal of Physical Chemistry A*, 1999, **103**, 7487–7495, DOI: <https://doi.org/10.1021/jp990092i>.
- [206] A. Biswas, R. Mukherjee, A. Maji, R. Naskar, K. Aich, N. Murmu e T. K. Mondal, “A triphenylamine scaffold for fluorogenic sensing of noxious cyanide via the ICT mechanism and its bioimaging application”, *Sensors & Diagnostics*, 2024, **3**, 1201–1211, DOI: <https://doi.org/10.1039/D4SD00018H>.
- [207] K. C. Song, H. Kim, K. M. Lee, Y. S. Lee, Y. Do e M. H. Lee, “Ratiometric fluorescence sensing of fluoride ions by triarylborane–phenanthroimidazole conjugates”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2013, **176**, 850–857, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.09.049>.
- [208] Z. Wu, C. Herok, A. Friedrich, B. Engels, T. B. Marder e Z. M. Hudson, “Impurities in Arylboronic Esters Induce Persistent Afterglow”, *Journal of the American Chemical Society*, 2024, DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.4c08329>.
- [209] A. Szabo e N. S. Ostlund, *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*, Courier Corporation, 1996.
- [210] D. A. McQuarrie, *Quantum chemistry*, University Science Books, 2008.
- [211] C. A. Ullrich, *Time-dependent density-functional theory: concepts and applications*, OUP Oxford, 2011.
- [212] W. Koch e M. C. Holthausen, *A chemist’s guide to density functional theory*, John Wiley & Sons, 2015.
- [213] C. F. Bernasconi, *Investigation of rates and mechanisms of reactions*, Wiley, 1986, vol. 6.
- [214] J. I. Steinfeld, J. S. Francisco e W. L. Hase, *Chemical kinetics and dynamics*, Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 1999.
- [215] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*, John wiley & sons, 2017.
- [216] I. N. Levine, D. H. Busch e H. Shull, *Quantum chemistry*, Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2009, vol. 6.
- [217] P. Hohenberg e W. Kohn, “Inhomogeneous electron gas”, *Physical review*, 1964, **136**, B864, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [218] W. Kohn e L. J. Sham, “Self-consistent equations including exchange and correlation effects”, *Physical review*, 1965, **140**, A1133, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [219] E. Runge e E. K. Gross, “Density-functional theory for time-dependent systems”, *Physical review letters*, 1984, **52**, 997, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.52.997>.

- [220] R. Van Leeuwen, “Mapping from densities to potentials in time-dependent density-functional theory”, *Physical review letters*, 1999, **82**, 3863, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.82.3863>.
- [221] H. Eyring, “The activated complex in chemical reactions”, *The Journal of Chemical Physics*, 1935, **3**, 107–115, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- [222] M. G. Evans e M. Polanyi, “Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution”, *Transactions of the Faraday Society*, 1935, **31**, 875–894, DOI: <https://doi.org/10.1039/TF9353100875>.
- [223] D. G. Truhlar, W. L. Hase e J. T. Hynes, “Current status of transition-state theory”, *The Journal of Physical Chemistry*, 1983, **87**, 2664–2682.
- [224] H. B. Schlegel, “Geometry optimization”, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2011, **1**, 790–809, DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.34>.
- [225] J. Gallardo-Alvarado e J. Gallardo-Razo, *Mechanisms: kinematic analysis and applications in robotics*, Academic Press, 2022.

ANEXO A – Fundamentação Teórica

Este anexo é destinado à apresentação mais detalhada de alguns conceitos teóricos mencionados ao longo do trabalho e tem como principais referências os seguintes livros: A. Szabo & N. S. Ostlund – Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory [209]; N. H. Morgon & K. R. Coutinho – Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular [144]; D. A. McQuarrie – Quantum Chemistry [210]; C. A. Ullrich – Time-Dependent Density-Functional Theory: Concepts and Applications [211]; C. J. Cramer – Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models [104]; W. Koch & M. C. Holthausen – A Chemist’s Guide to Density Functional Theory [212]; D. H. McIntyre – Quantum Mechanics [183]; C. F. Bernasconi – Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions [213]; J. I. Steinfeld, J. S. Francisco & W. L. Hase – Chemical Kinetics and Dynamics [214]; F. Jensen – Introduction to Computational Chemistry [215]; e I. N. Levine, D. H. Busch & H. Shull – Quantum Chemistry [216]. Tal fundamentação torna-se essencial para uma melhor compreensão das ferramentas computacionais utilizadas como base metodológica dos estudos discutidos nos **Capítulo 2** e **Capítulo 3**.

A.1 Mecânica Quântica Elementar

A.1.0.1 Teoria da Função de Onda e a Aproximação de Born-Oppenheimer

Na mecânica quântica não-relativística todas as informações a respeito de um sistema estão contidas em sua função de onda $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$. De acordo com a teoria da função de onda, **Wave Function Theory (WFT)**, a função de onda total de um sistema pode ser obtida através da solução equação de Schrödinger, definida por:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)}{\partial t} = \mathcal{H} \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) \quad (\text{A.1})$$

onde i é a unidade imaginária do conjunto dos números complexos, $\hbar$ é a constante de Planck reduzida, $\mathbf{r}$ são as coordenadas eletrônicas, $\mathbf{R}$ são as coordenadas nucleares, t é a variável temporal e $\mathcal{H}$ é o operador Hamiltoniano do sistema. Um operador é definido como um objeto matemático que pode atuar/operar sob uma função de onda, ou autofunção deste operador, gerando um observável, ou autovalor, deste operador:

$$A\Psi = a\Psi \quad (\text{A.2})$$

Na representação acima, A é o operador que atua na autofunção Ψ e a é o observável

(autovalor) obtido através desta operação. O Hamiltoniano ($\mathcal{H}$) é o operador que atua sob a função de onda $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$ gerando, como autovalor, a energia total do sistema (E), dada pelo somatório das porções de energia cinética (operador T) e potencial (operador V):

$$\mathcal{H} = T(\mathbf{r}, \mathbf{R}) + V(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) \quad (\text{A.3})$$

ou, em termos do momento:

$$\mathcal{H} = -\frac{\hbar}{2m}\nabla^2 + V(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) \quad (\text{A.4})$$

onde, m é a massa da partícula e ∇^2 é o operador Laplaciano, definido como um operador diferencial de segunda ordem nas coordenadas cartesianas:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{A.5})$$

Retomando a **Equação A.1**, pode-se reescrever a equação de Schrödinger dependente do tempo, ***Time-Dependent Schrödinger Equation*** (TDSE), a partir da definição do Hamiltoniano:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{\hbar}{2m}\nabla^2 \Psi + V(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)\Psi \quad (\text{A.6})$$

Assumindo que o operador energia potencial é independente do tempo, isto é, $V = V(\mathbf{r}, \mathbf{R})$, a **Equação A.6** torna-se homogênea e linear em Ψ . Nesse sentido, ao empregar o método de separação de variáveis, podemos definir, sem perda do rigor matemático, a função de onda total como o produto da função $f(t)$ dependente do tempo e $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ independente do tempo:

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) = f(t)\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{A.7})$$

Inserindo a definição da **Equação A.7** na **Equação A.1**, a solução geral de $f(t)$ é obtida:

$$f(t) = e^{-iEt/\hbar} \quad (\text{A.8})$$

onde E é uma constante.

Substituindo, então, a **Equação A.8** na **Equação A.7**, tem-se:

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) = e^{-iEt/\hbar}\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{A.9})$$

e, deriva-se a equação de Schrödinger independente do tempo, ***Time-Independent Schrödinger Equation*** (TISE):

$$E\psi = -\frac{\hbar}{2m}\nabla^2\psi + V(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi \quad (\text{A.10})$$

Neste momento, a constante E é definida como o autovalor do operador Hamiltoniano, representando a energia do sistema descrito pela autofunção ψ .

No contexto de aplicação da **TISE**, as soluções (ψ) são chamadas de funções de onda estacionárias e, para um sistema contendo M núcleos e N elétrons, torna-se possível construir um Hamiltoniano independente do tempo a partir da aproximação de **Born-Oppenheimer (BO)**, na qual o movimento nuclear é separado do movimento eletrônico e as coordenadas $\mathbf{R}$ dos núcleos são consideradas fixas:

$$\mathcal{H}_{BO} = - \sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} + \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} \quad (\text{A.11})$$

Na equação acima foram adotadas unidades atômicas ($\hbar = 1$, $m_e = 1$, $e^2 = 1$, $4\pi\epsilon_0=1$), sendo Z o número atômico, i e j a representação dos elétrons, A e B a representação dos núcleos, $\mathbf{r}_i$ as coordenadas do i -ésimo elétron e $\mathbf{R}_A$ as coordenadas do A -ésimo núcleo.

De modo similar à **Equação A.3**, os termos da **Equação A.11** correspondem, nesta ordem, aos operadores energia cinética dos elétrons (T_e), energia potencial de atração elétron-núcleo (V_{en}), energia potencial de repulsão elétron-elétron (V_{ee}) e energia potencial de repulsão núcleo-núcleo (V_{nn}). Logo, de forma reduzida, tem-se o Hamiltoniano eletrônico ($\mathcal{H}_{el}$):

$$\mathcal{H}_{el} = \mathcal{H}_{BO} = T_e(\mathbf{r}) + V_{en}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r}) + V_{nn}(\mathbf{R}) \quad (\text{A.12})$$

no qual as coordenadas nucleares ($\mathbf{R}$), fixas, funcionam como um parâmetro. Logo, o termo V_{nn} torna-se uma constante para o sistema molecular descrito por ψ .

Deste modo, a energia total (E_0) do sistema eletrônico representado por $\psi_0(\mathbf{r})$ pode ser obtida mediante a resolução da **TISE**:

$$\mathcal{H}_{BO}\psi_0(\mathbf{r}) = E_0\psi_0(\mathbf{r}) \quad (\text{A.13})$$

ou, ainda:

$$E_0 = \int \psi_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)^* \mathcal{H}_{BO} \psi_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N = \langle \psi_0 | \mathcal{H}_{BO} | \psi_0 \rangle \quad (\text{A.14})$$

em que $\psi_0(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ é a função de onda estacionária do estado fundamental do Hamiltoniano eletrônico e $\psi_0^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$ é seu complexo conjugado.

A.2 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Nas últimas décadas, a Teoria do Funcional da Densidade (**DFT**) consolidou-se como um dos principais métodos para o estudo da estrutura eletrônica de sólidos e moléculas. Seu desenvolvimento formal teve início em 1964, com a publicação dos teoremas de Hohenberg e Kohn, que estabeleceram que a densidade eletrônica de um sistema, $\rho(\mathbf{r})$, determina univocamente todas as suas propriedades eletrônicas, incluindo a energia total do sistema. Deste modo, $\rho(\mathbf{r})$ torna-se uma variável fundamental na formulação do problema de muitos corpos [217]. Posteriormente, em 1965, Kohn e Sham propuseram um método prático para resolver as equações associadas à **DFT**, aproximando o problema de muitos elétrons através de um sistema fictício de elétrons independentes que reproduz a densidade exata do sistema real [218].

A grande vantagem da **DFT** reside na implementação computacional eficiente das interações de troca e correlação eletrônicas, o que permite descrever sistemas complexos com precisão razoável, a um custo computacional relativamente baixo em comparação com métodos tradicionais **Hartree-Fock (HF)**.

A.2.1 Fundamentos da DFT

Retomando a **Equação A.12**, podemos reescrever o operador V_{en} como um operador potencial externo (V_{ext}) relacionado aos elétrons, devido às cargas Z_A dos núcleos fixos:

$$V_{en}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} = \sum_i^N v(\mathbf{r}) = V_{ext}(\mathbf{r}) \quad (\text{A.15})$$

Assim, considerando uma função de onda $\psi(\mathbf{r})$, define-se a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ a partir das coordenadas espaciais $\mathbf{r}$ dos $N-1$ elétrons:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int \dots \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_N \quad (\text{A.16})$$

A **Equação A.16** representa a densidade de probabilidade de se encontrar qualquer um dos N elétrons, com spin arbitrário, dentro do elemento de volume $d\mathbf{r}$ nas três coordenadas espaciais, enquanto os demais $N-1$ elétrons possuem posições e spins arbitrários neste sistema. Como os elétrons são partículas indistinguíveis, $\rho(\mathbf{r})$ integrado sob todo o espaço resulta no número total de elétrons:

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (\text{A.17})$$

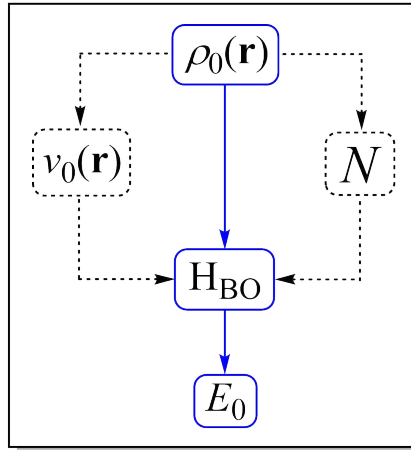
Por conseguinte, sendo $v(\mathbf{r})$ o único fator diretamente relacionado à composição nuclear do sistema, ele pode ser representado por um funcional da densidade eletrônica e, nesse caso, a energia total do estado fundamental (E_0) pode ser descrita da seguinte forma:

$$E_0 = \langle \psi_0 | T_e + V_{ee} | \psi_0 \rangle + \int \rho_0(\mathbf{r}) v_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{A.18})$$

A partir destas definições, o Hamiltoniano de um sistema multi-eletrônico é completamente determinado pelo número de elétrons, pela posição e carga dos núcleos no espaço e pelo potencial externo em que estes se movem.

A.2.1.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

O **primeiro teorema de Hohenberg-Kohn (HK)** estabelece que o potencial externo, $v(\mathbf{r})$, é um funcional unívoco da densidade $\rho(\mathbf{r})$ do estado fundamental de um sistema de elétrons interagentes, a menos de uma constante aditiva. Em outras palavras, a densidade eletrônica determina completamente o Hamiltoniano do sistema e, portanto, garante a existência de um funcional da densidade que descreve a energia total do sistema (**Esquema 21**):



Esquema 21: Interdependência das variáveis básicas da DFT. Adaptado da ref. [144].

Portanto, a energia de um sistema eletrônico é dependente do potencial externo $v(\mathbf{r})$ e pode ser determinada através de um funcional da densidade:

$$E_0 = E_{0,v}[\rho_0(\mathbf{r})] \quad (\text{A.19})$$

O **segundo teorema de Hohenberg-Kohn (HK)** estabelece um princípio variacional. Na mecânica quântica, o valor esperado de um observável ($\langle \mathcal{O} \rangle$) obtido através de um operador apropriado, $\mathcal{O}$, aplicado à qualquer função de onda Φ normalizada, é dado por:

$$\langle \mathcal{O} \rangle = \int \dots \int \Phi^* \mathcal{O} \Phi d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N = \langle \Phi | \mathcal{O} | \Phi \rangle \quad (\text{A.20})$$

A partir desta definição, o princípio variacional determina que a energia calculada (E') via **Equação A.20** como o valor esperado do operador Hamiltoniano ($\mathcal{H}$) para qualquer

função tentativa Ψ' será sempre maior ou igual à energia real do estado fundamental (E_0) deste sistema (representado por Ψ_0). Matematicamente:

$$\langle \Psi' | \mathcal{H} | \Psi' \rangle = E' \geq E_0 = \langle \Psi_0 | \mathcal{H} | \Psi_0 \rangle \quad (\text{A.21})$$

onde a igualdade é válida se, e somente se, Ψ' for idêntica à Ψ_0 .

Retomando a **Equação A.18**, pode-se definir, então, um funcional universal:

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = \langle \psi | T_e[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] | \psi \rangle \quad (\text{A.22})$$

pois, $T_e[\rho(\mathbf{r})]$ e $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ aplicam-se universalmente a todos os sistemas eletrônicos.

Nesse sentido, o segundo teorema de **HK** afirma que o funcional $F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ resulta na menor energia se, e somente se, a densidade utilizada for aquela do estado fundamental, isto é, $[\rho_0(\mathbf{r})]$. Portanto, à semelhança da **Equação A.21**, para qualquer densidade aproximada, $\rho'(\mathbf{r})$, que satisfaça as condições de contorno necessárias: $\rho'(\mathbf{r}) \geq 0$ e $\int \rho'(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$, e que está associada à um potencial externo $v'(\mathbf{r})$, a energia obtida é sempre maior ou igual à energia do estado fundamental, E_0 .

É preciso destacar que qualquer densidade tentativa, $[\rho'(\mathbf{r})]$, define seu próprio Hamiltoniano ($\mathcal{H}'$) e sua própria função de onda (Ψ'). A função Ψ' , por sua vez, pode ser usada como uma função tentativa para o sistema com o potencial externo $v(\mathbf{r})$. Deste modo, de acordo com o princípio variacional, tem-se:

$$F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})] + \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = E_0[\rho_0(\mathbf{r})] \leq E'[\rho'(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho'(\mathbf{r})] + \int \rho'(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{A.23})$$

Em outras palavras, os dois teoremas de **HK** demonstram que o estado fundamental de um sistema submetido a um potencial externo definido pode ser determinado a partir da densidade eletrônica, cuja variável básica são apenas as três coordenadas espaciais de um único elétron. Isso contrasta com o uso da função de onda de N elétrons, que depende de $3N$ coordenadas espaciais e apresenta uma complexidade consideravelmente maior.

A.2.1.2 Formalismo de Kohn-Sham

A principal dificuldade associada à **WFT** reside no tratamento da interação elétron-elétron, que é abordada na **DFT** por meio do formalismo de **Kohn-Sham (KS)**. No esquema de **KS**, a densidade eletrônica exata do estado fundamental de um sistema de elétrons interagentes é obtida a partir da solução de um problema auxiliar envolvendo elétrons não interagentes, construído de forma a reproduzir exatamente a mesma densidade eletrônica do estado fundamental do sistema real. As equações de **KS** resultam em um conjunto de equações diferenciais que descrevem cada elétron de forma independente, enquanto preservam a informação do sistema de muitos elétrons. Além disso, tais equações,

a princípio, são exatas, uma vez que incorporam totalmente os efeitos da correlação eletrônica e as soluções delas equivalem, formalmente, à resolução exata do problema variacional da **DFT**.

Kohn e Sham reescreveram a **Equação A.18** tornando explícita a repulsão elétron-elétron de Coulomb e definindo um novo funcional universal, $G[\rho(\mathbf{r})]$:

$$E_v[\rho(\mathbf{r})] = G[\rho(\mathbf{r})] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (\text{A.24})$$

em que:

$$G[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{A.25})$$

sendo $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ o funcional de energia cinética do sistema de referência de elétrons independentes (mas que tem a mesma densidade eletrônica do sistema de elétrons interagentes), e $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ a energia de troca-correlação, que inclui não só o termo de interação elétron-elétron não clássico (troca e correlação), mas também a parte residual da energia cinética, $T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})]$, em que $T[\rho(\mathbf{r})]$ é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem.

Na abordagem **KS**, inicialmente é definido o operador Hamiltoniano de um sistema de referência de partículas não interagentes (Φ^{KS}), no qual um potencial local efetivo, $v_{ef}(\mathbf{r})$, é adicionado:

$$\mathcal{H}^{KS} = - \sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_i^N v_{ef}(\mathbf{r}_i) \quad (\text{A.26})$$

No entanto, para se obter a função de onda do estado fundamental associada a esse Hamiltoniano ($\mathcal{H}^{KS}$) adota-se uma abordagem análoga à do método **HF**, na qual Φ^{KS} é construída a partir de um produto anti-simetrizado de N spin-orbitais (ϕ_i^{KS}), representado por um determinante de Slater:

$$\Phi^{KS} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1^{KS}(\mathbf{r}_1) & \phi_2^{KS}(\mathbf{r}_1) & \cdots & \phi_N^{KS}(\mathbf{r}_1) \\ \phi_1^{KS}(\mathbf{r}_2) & \phi_2^{KS}(\mathbf{r}_2) & \cdots & \phi_N^{KS}(\mathbf{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1^{KS}(\mathbf{r}_N) & \phi_2^{KS}(\mathbf{r}_N) & \cdots & \phi_N^{KS}(\mathbf{r}_N) \end{vmatrix} \quad (\text{A.27})$$

onde os spin-orbitais de **KS**, $\phi_i^{KS}(\mathbf{r})$, são obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\mathbf{r}) \right) \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) \quad (\text{A.28})$$

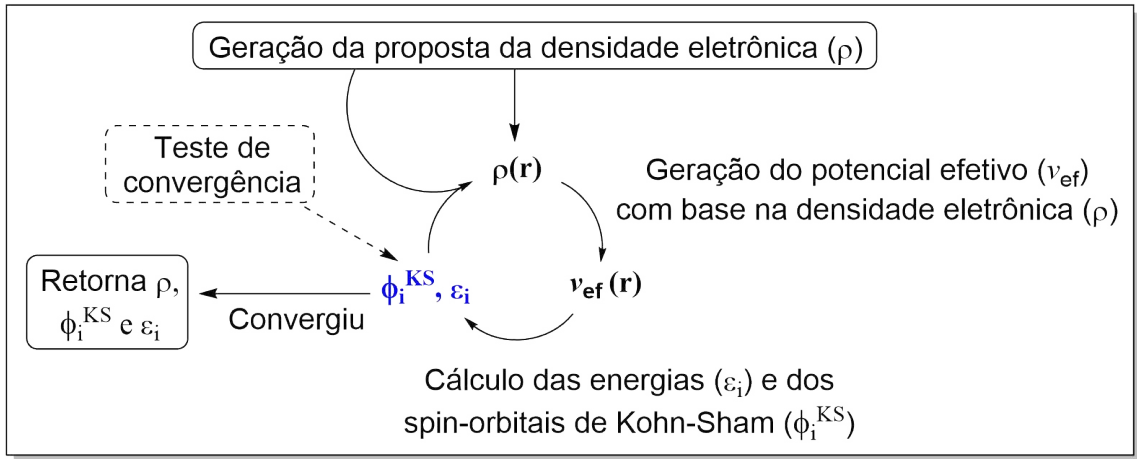
A correspondência entre esse sistema hipotético e o sistema real é estabelecida por meio da escolha adequada de v_{ef} , de modo que a densidade eletrônica resultante seja igual

à densidade do estado fundamental do sistema real, contendo elétrons interagentes:

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i^{KS}(\mathbf{r})|^2 = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (\text{A.29})$$

Deste modo, a densidade eletrônica pode ser calculada por meio de um procedimento auto-consistente, conhecido como **Kohn-Sham Self Consistent Field (KS-SCF)**. Nesse processo, uma densidade inicial é gerada e, em seguida, refinada através de um método iterativo, em que a densidade obtida na iteração anterior é utilizada para definir o potencial efetivo empregado no cálculo da densidade da iteração atual. O processo continua até que o critério de convergência para a energia seja alcançado.

Uma representação do cálculo da densidade eletrônica do estado fundamental utilizando o método **KS-SCF** é ilustrada no **Esquema 22**:



Esquema 22: Procedimento autoconsistente de Kohn-Sham. Adaptado da ref. [144].

Em outras palavras, a partir do **KS-SCF**, a energia cinética pode ser precisamente calculada:

$$T_s[\rho(\mathbf{r})] = \sum_i^N \left\langle \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) \right\rangle \quad (\text{A.30})$$

e, considerando a restrição de ortonormalidade dos spin-orbitais, isto é, $\langle \phi_i^{KS} | \phi_j^{KS} \rangle = \delta_{ij}$, o potencial efetivo é determinado por meio da minimização da energia descrita pela **Equação A.24**, gerando:

$$v_{ef}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_1|} d\mathbf{r}_1 + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (\text{A.31})$$

onde $v_{xc}(\mathbf{r})$ é definido com o potencial de troca-correlação.

A.2.2 Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)

A Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (**TD-DFT**) tem como objetivo a descrição e a simulação dinâmica de processos em sistemas quânticos de muitos corpos. Diversos conceitos fundamentais e práticos da **TD-DFT**, como as equações de **KS** dependentes do tempo e as aproximações para o potencial de troca-correlação, possuem análogos na teoria estática (**DFT**), baseando-se em princípios similares. O cenário típico da **TD-DFT** envolve a resolução de problemas dependentes do tempo a partir de um sistema inicialmente no estado fundamental, que é então submetido a uma perturbação temporal. Dessa forma, a **DFT** é utilizada para calcular as propriedades do estado fundamental, antes da aplicação da **TD-DFT** para descrever a evolução temporal do sistema.

A.2.2.1 Fundamentos da TD-DFT

Reescrevendo a **Equação A.6**, vamos considerar um sistema não relativístico de N elétrons interagentes se movendo em um potencial externo explícito, dependente do tempo, representado pelo operador $V(\mathbf{r}, t)$. Neste caso, temos a **TDSE**:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{\hbar}{2m} \nabla^2 \Psi + V(\mathbf{r}, t) \Psi \quad (\text{A.32})$$

onde,

$$V(\mathbf{r}, t) = \sum_{i=1}^N v(\mathbf{r}_i, t) \quad (\text{A.33})$$

A **Equação A.32** propaga um dado estado inicial $\Psi(t_0)$ em um determinado intervalo de tempo $[t_0, t_1]$. Assumindo que o potencial externo começa a atuar em t_0 , é possível definir:

$$v(\mathbf{r}, t) = v_0(\mathbf{r}) + v_1(\mathbf{r}, t)\theta(t - t_0) \quad (\text{A.34})$$

em que a porção $\theta(t - t_0)$ representa a função de Heaviside, utilizada para assegurar que a perturbação só começará a ser aplicada ao sistema quando $t = t_0$.

A.2.2.2 Teorema de Runge-Gross

Formalmente, a **TDSE** define um mapa no qual cada potencial externo, $v(\mathbf{r}, t)$, produz uma função de onda dependente do tempo, $\Psi(t)$, para um dado estado inicial Ψ_0 . Um segundo mapa gera a densidade, $\rho(\mathbf{r}, t)$, a partir de $\Psi(t)$. O **Esquema 23** ilustra esta sequência de fatores, onde a dinâmica do sistema é determinada pelo potencial dependente do tempo, *via* equação de Schrödinger:

$$v(\mathbf{r}, t) \xrightarrow[\text{para } \Psi_0 \text{ fixo}]{i\partial\Psi/\partial t = \mathcal{H}(t)\Psi} \Psi(t) \xrightarrow{\langle\Psi(t)|\mathcal{R}|\Psi(t)\rangle} \rho(\mathbf{r}, t)$$

Esquema 23: Densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r}, t)$, obtida através dos mapas gerados pelo potencial externo, $v(\mathbf{r}, t)$, sendo $\mathcal{R}$ o operador densidade eletrônica. Adaptado da ref. [211].

No entanto, no contexto da **TD-DFT**, é fundamental que a densidade eletrônica dependente do tempo, $\rho(\mathbf{r}, t)$, seja uma variável tão válida quanto a função de onda para descrever integralmente a dinâmica do sistema. Para atender a esse requisito, é necessário demonstrar a existência de uma correspondência unívoca entre as densidades e os potenciais dependentes do tempo. Essa correspondência foi estabelecida por Runge e Gross em 1984 [219], ao provarem que duas densidades, $\rho(\mathbf{r}, t)$ e $\rho'(\mathbf{r}, t)$, evoluindo a partir de um mesmo estado inicial, Ψ_0 , sob a influência de dois potenciais distintos, $v(\mathbf{r}, t)$ e $v'(\mathbf{r}, t) \neq v(\mathbf{r}, t) + c(t)$, serão infinitesimalmente diferentes a partir do tempo t_0 (**Figura 44**). Assim, há uma correspondência unívoca entre as densidades e os potenciais dependentes do tempo para qualquer estado inicial de um sistema de muitos corpos.

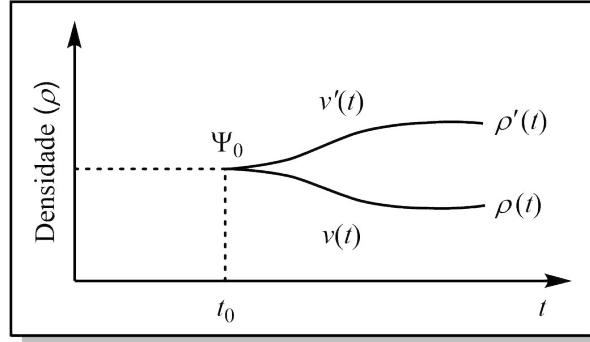


Figura 44: Ilustração do teorema de Runge-Gross. Adaptado da ref. [211].

O teorema de **Runge-Gross (RG)** é a base para a existência da **TD-DFT**, pois permite determinar que, para um estado inicial fixo, não apenas a densidade eletrônica dependente do tempo é um funcional único do potencial, mas também que o potencial externo (**Equação A.33**) é um funcional único da densidade eletrônica dependente do tempo. Consequentemente, o Hamiltoniano de um sistema de muitos corpos, $\mathcal{H}(t)$, e a função de onda que representa esse sistema, $\Psi(t)$, também são funcionais de $\rho(\mathbf{r}, t)$:

$$v(\mathbf{r}, t) = v[\rho, \Psi_0](\mathbf{r}, t) \longrightarrow \mathcal{H}(t) = \mathcal{H}[\rho, \Psi_0](t) \longrightarrow \Psi(t) = \Psi[\rho, \Psi_0](t) \quad (\text{A.35})$$

Considerando a dependência explícita de $\Psi(t)$, qualquer observável físico, $\langle\mathcal{O}(t)\rangle$, torna-se um funcional da densidade:

$$\langle \mathcal{O}(t) \rangle = \langle \Psi[\rho, \Psi_0] | \mathcal{O}(t) | \Psi[\rho, \Psi_0] \rangle = O[\rho, \Psi_0](t) \quad (\text{A.36})$$

Deste modo, outro alicerce da **TD-DFT** é estabelecido: formalmente, a densidade eletrônica dependente do tempo é a única informação necessária para determinar qualquer observável de um sistema de muitas partículas em evolução temporal.

A.2.2.3 Teorema de van Leeuwen

Em termos de aplicações práticas da **TD-DFT**, uma abordagem promissora é a extensão da aproximação empregada na **DFT**, na qual um sistema de elétrons interagentes é substituído por um sistema auxiliar de elétrons não interagentes que reproduz a mesma densidade eletrônica.

A validade dessa aproximação no contexto dinâmico foi confirmada em 1999 [220], quando Robert van Leeuwen demonstrou que, para uma densidade eletrônica dependente do tempo $\rho(\mathbf{r}, t)$, associada a um sistema com interação partícula-partícula $w(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$, submetido a um potencial externo $v(\mathbf{r}, t)$ e partindo de um estado inicial Ψ_0 , existe um sistema alternativo (teste), com uma interação $w'(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$ e um potencial externo distinto $v'(\mathbf{r}, t)$, capaz de reproduzir a mesma densidade eletrônica (**Figura 45**). No entanto, isso é válido somente sob a condição de que o estado inicial Ψ'_0 do segundo sistema seja escolhido de forma a garantir a reprodução precisa tanto da densidade $\rho(\mathbf{r}, t)$ quanto de sua derivada temporal no instante t_0 .

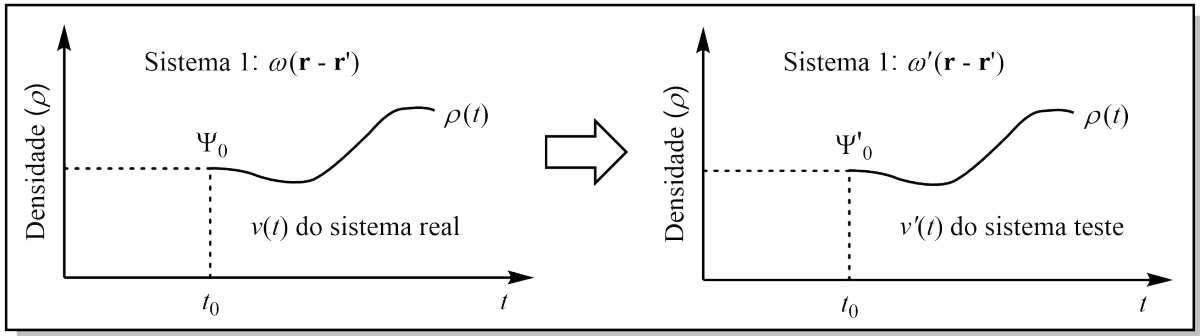


Figura 45: Ilustração do teorema de van Leeuwen. Adaptado da ref. [211].

Um caso especial demonstra a importância do teorema de van Leeuwen: considerando $w' = 0$, ou seja, um sistema teste composto por elétrons não interagentes, e assumindo a existência de um estado inicial não interagente $\Psi'_0 \equiv \Phi_0$, onde o sistema alternativo reproduz corretamente tanto a densidade inicial quanto sua derivada temporal em t_0 , comprova-se que existe um único potencial efetivo $v_{ef}[\rho, \Psi_0, \Phi_0](\mathbf{r}, t)$ capaz de gerar $\rho(\mathbf{r}, t)$ em qualquer instante $t > t_0$.

A.2.2.4 Equação de Kohn-Sham Dependente do Tempo

A **Equação A.34** descreve um cenário em que o sistema está inicialmente em t_0 e, a partir desse ponto, começa sua evolução temporal sob a influência de um potencial externo dependente do tempo $v(\mathbf{r}, t)$. De acordo com o teorema de van Leeuwen, foi demonstrado que um sistema de muitos corpos não interagentes, representado por Φ_0 , é capaz de reproduzir a densidade eletrônica dependente do tempo de um sistema interagente no estado inicial Ψ_0 , desde que evolua sob a ação de um potencial efetivo $v_{ef}[\rho, \Psi_0, \Phi_0](\mathbf{r}, t)$. Nessa situação, o teorema de **Hohenberg-Kohn (HK)** para a **DFT** aplica-se ao estado inicial, e as funções de onda fundamentais Ψ_0 e Φ_0 são ambas funcionais da densidade eletrônica do estado fundamental, $\rho_0(\mathbf{r})$. Isso permite simplificações significativas no formalismo da **TD-DFT**, visto que o potencial efetivo $v_{ef}[\rho, \Psi_0, \Phi_0](\mathbf{r}, t)$ se reduz a um funcional da densidade, $v_{ef}[\rho(\mathbf{r}, t)]$.

Recordando a **Equação A.28** e a **Equação A.29** da teoria de **Kohn-Sham (KS)** para o estado fundamental na **DFT**, obtemos as equações que descrevem o sistema não interagente (Φ_0). No entanto, imediatamente após o tempo t_0 , o potencial $v_{ef}[\rho(\mathbf{r}, t)]$ começa a atuar, e o sistema evolui temporalmente sob sua influência. A partir desse ponto, a densidade dependente do tempo é dada por:

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \sum_{i=1}^N |\phi_i^{KS}(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (\text{A.37})$$

onde os spin-orbitais, $\phi_i^{KS}(\mathbf{r}, t)$, seguem a equação de Kohn-Sham dependente do tempo, **Time-Dependent Kohn-Sham (TDKS)**:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}[\rho(\mathbf{r}, t)] \right) \phi_i^{KS}(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial}{\partial t} \phi_i^{KS}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{A.38})$$

sendo $\phi_i^{KS}(\mathbf{r}, t_0) = \phi_{0,i}^{KS}(\mathbf{r})$ a condição inicial.

A solução da **Equação A.38** propaga apenas os spin-orbitais que estão inicialmente ocupados, uma vez que a evolução temporal dos spin-orbitais de **KS** vazios não é de interesse da **TD-DFT**. Neste caso, o potencial efetivo, $v_{ef}[\rho(\mathbf{r}, t)]$ é obtido através da **Equação A.39**:

$$v_{ef}[\rho(\mathbf{r}, t)] = v(\mathbf{r}, t) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1, t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_1|} d\mathbf{r}_1 + v_{xc}[\rho(\mathbf{r}, t)] \quad (\text{A.39})$$

onde $v_{xc}[\rho(\mathbf{r}, t)]$ é conhecido como o potencial de troca-correlação *kernel*, f_{xc} .

Conforme mencionado no formalismo estático de **KS** da **DFT**, o cálculo da densidade eletrônica do estado fundamental é realizado por meio do procedimento **Kohn-Sham Self Consistent Field (KS-SCF)**. Um processo auto-consistente similar ocorre na **TD-DFT**, embora precise ser desenvolvido dentro do contexto da propagação temporal. O formalismo de **KS** dependente do tempo gera, a princípio, a densidade exata de um

sistema de N elétrons evoluindo sob a influência de um potencial efetivo $v_{ef}(\mathbf{r}, t)$, a partir do estado fundamental associado a $v_0(\mathbf{r})$. Contudo, na prática, para que esse processo seja bem-sucedido, é necessário realizar uma série de aproximações.

A.2.3 Teoria da Resposta Linear

Como mencionado anteriormente, soluções completas da **TDKS** raramente são necessárias, especialmente quando o sistema não desvia significativamente de seu estado fundamental. Nesses casos, calcular a densidade eletrônica dependente do tempo de forma exata é numericamente custoso. Uma abordagem mais eficiente é calcular diretamente as pequenas variações. A teoria da resposta linear se mostra particularmente útil para avaliar respostas à perturbações externas fracas, como em experimentos de espectroscopia.

A.2.3.1 Formalismo da Resposta Linear

No contexto da **TD-DFT**, o potencial $v_1(\mathbf{r}', t')$, acoplado ao operador densidade eletrônica $\mathcal{R}$, é a perturbação que começa a atuar no sistema no tempo t_0 . Matematicamente, define-se o operador Hamiltoniano perturbado, $\mathcal{H}'$, como:

$$\mathcal{H}'(t) = \int v_1(\mathbf{r}', t') \mathcal{R}(\mathbf{r}') d\mathbf{r} \quad (\text{A.40})$$

onde $\mathbf{r}'$ é a posição de um elétron no espaço (no tempo t') e t' é definido como o tempo em que a perturbação externa ($\mathcal{H}'$) é aplicada. O sistema, então, irá responder a esta perturbação e tal resposta pode ser expandida como uma série de Taylor:

$$\rho(\mathbf{r}, t) - \rho_0(\mathbf{r}, t) = \rho_1(\mathbf{r}, t) + \rho_2(\mathbf{r}, t) + \rho_3(\mathbf{r}, t) + \dots \quad (\text{A.41})$$

onde $\rho_0(\mathbf{r}, t)$ é a densidade eletrônica do estado fundamental não perturbado, $\rho_1(\mathbf{r}, t)$ é a resposta linear (ou de primeira ordem), $\rho_2(\mathbf{r}, t)$ é a resposta de segunda ordem, $\rho_3(\mathbf{r}, t)$ é a resposta de terceira ordem, e assim por diante.

Logo, a resposta linear da densidade pode ser reescrita como:

$$\rho_1(\mathbf{r}, t) = \iint \chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', t - t') v_1(\mathbf{r}', t') d\mathbf{r}' dt' \quad (\text{A.42})$$

em que $\mathbf{r}$ e t são, respectivamente, o tempo e a posição espacial no qual a densidade ou a resposta do sistema é avaliada e $\chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', t - t')$ é a função densidade-resposta (polarizabilidade) do sistema interagente, definida como:

$$\chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', t - t') = -i\theta(t - t') \langle \Psi_0 | [\mathcal{R}(\mathbf{r}, t - t'), \mathcal{R}(\mathbf{r}')] | \Psi_0 \rangle \quad (\text{A.43})$$

Observa-se que as respostas lineares à diferentes perturbações podem ser somadas independentemente. Isto é, o Hamiltoniano (**Equação A.40**) pode ser visto como a soma

de múltiplas perturbações $v_1(\mathbf{r}, t)\mathcal{R}(\mathbf{r})$, cada uma gerando uma resposta retardada em $\mathbf{r}$, que é integrada ao longo de todo o espaço. A **Figura 46** ilustra a teoria da resposta linear, em que a densidade-resposta de um sistema, resultante da soma de pequenas perturbações aplicadas nas posições $\mathbf{r}'$ e nos tempos $t' < t$, é observada na posição $\mathbf{r}$ e no tempo t .

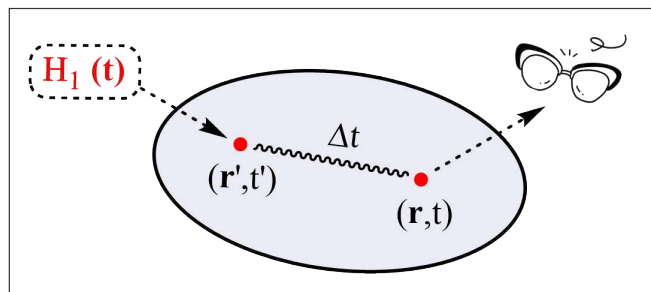


Figura 46: Ilustração da teoria da resposta linear. Adaptado da ref. [211].

A.3 Teoria do Estado de Transição (TST)

A Teoria do Estado de Transição, **TST**, frequentemente denominada Teoria do Complexo Ativado, é uma ferramenta para a descrição e interpretação das taxas de reações químicas. A fundamentação da **TST** convencional reside na existência de uma hipersuperfície crítica, conhecida como superfície de energia potencial, **Potencial Energy Surface (PES)** [221, 222], que possui características específicas: (I) separa o espaço de fase em duas regiões, correspondente aos reagentes e produtos, ambas localizadas em mínimos locais da superfície; (II) sistemas moleculares que cruzam o estado de transição em direção aos produtos não retornam aos reagentes (*no re-crossings*); (III) assume-se que os reagentes estejam em equilíbrio térmico e energético, conforme descrito pelos *ensembles* canônico e microcanônico, respectivamente; e (IV) as reações ocorrem no regime adiabático, ou seja, de acordo com a aproximação de **Born-Oppenheimer (BO)** (PES adiabática), sem transições entre estados eletrônicos [223].

Desta forma, por ser uma teoria semiclássica que se baseia na aproximação de **BO**, a **TST** assume que o movimento de translação dos núcleos ao longo da coordenada de reação pode ser descrito de maneira clássica, enquanto a natureza quântica é incorporada por meio dos estados de energia vibracional e rotacional nas direções perpendiculares à coordenada reacional.

A.3.1 Superfície de Energia Potencial (PES) e a Definição do Estado de Transição (TS)

A **Figura 47** apresenta a curva unidimensional de energia potencial (V) *versus* a distância internuclear ($\mathbf{r}_{AB}$) para uma molécula diatômica AB . No entanto, em uma

reação química, três ou mais átomos devem interagir, e as demais coordenadas relevantes definirão a **PES**. Portanto, a **PES** descreve como a energia de um sistema de N átomos, em um determinado estado eletrônico, varia em função de sua estrutura molecular [224].

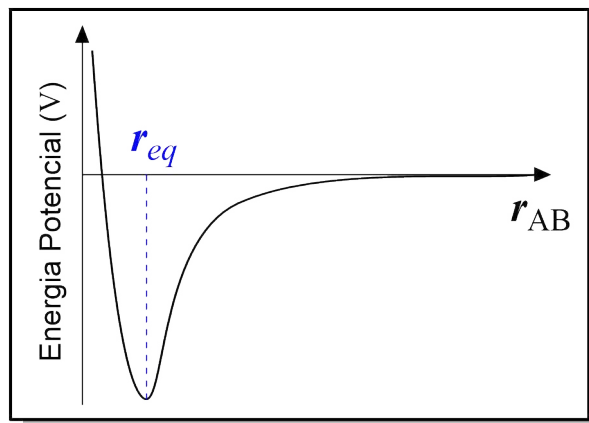


Figura 47: Curva de energia potencial (V) *versus* distância interatômica (r_{AB}) para uma molécula diatômica AB , onde r_{eq} é a distância de equilíbrio da ligação.

No contexto da **TST** convencional, a **PES** adiabática é representada em um espaço de dimensão $(3N + 1)$, no qual $3N$ dimensões correspondem às coordenadas atômicas e a dimensão adicional representa a energia potencial do sistema, obtida através de cálculos *quantum-mecânicos*. Uma reação química é descrita ao longo de uma trajetória que conecta dois mínimos locais da **PES**, passando por um ponto de energia máxima, conhecido como ponto de sela. Em um espaço multidimensional, o estado de transição, **TS**, corresponde a um ponto de sela de primeira ordem, caracterizado por ser um máximo na direção da coordenada reacional e um mínimo em todas as demais direções perpendiculares (**Figura 48**). No entanto, uma vez que várias trajetórias podem atender a esse critério, a trajetória na qual o ponto de maior energia (**TS**) apresenta o menor valor relativo definirá o caminho da reação, conhecido como caminho de energia mínima (*Minimum Energy Path* (**MEP**)).

Na prática, os métodos utilizados para localizar os pontos estacionários (máximos, mínimos e pontos de sela) na **PES** comumente recorrem ao cálculo da matriz Hessiana do sistema composto por N átomos. A matriz Hessiana (H_s) é uma matriz quadrada composta pelas derivadas parciais de segunda ordem da energia potencial em relação às coordenadas nucleares. Essa matriz fornece uma descrição precisa da curvatura local de uma função que envolve múltiplas variáveis, permitindo o estudo da superfície de energia e dos possíveis caminhos de reação [225].

Como exemplo, seja $f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ uma função escalar diferenciável, de modo que $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, a matriz Hessiana pode ser definida como:

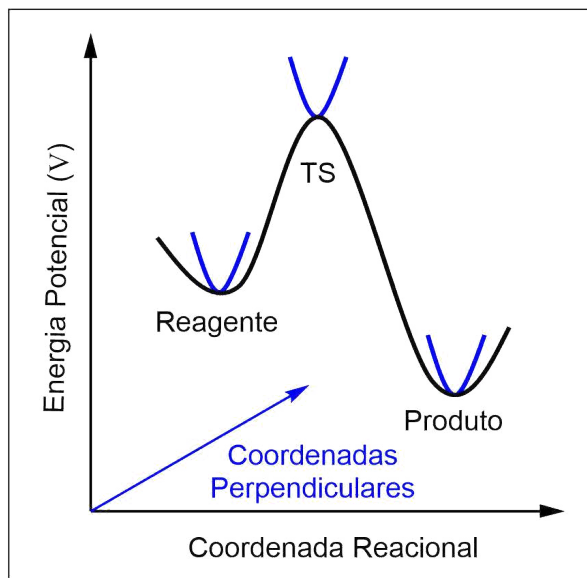


Figura 48: Curva de energia potencial (V) *versus* coordenada reacional e demais coordenadas perpendiculares. Adaptado da ref. [215].

$$Hs(f) = \begin{vmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 x_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{vmatrix} \quad (\text{A.44})$$

Analogamente, a **PES** de um estado eletrônico i de um sistema quântico é uma função das $3N$ coordenadas nucleares ($\mathbf{R}$). O gradiente $\nabla V_i(\mathbf{R})$, obtido através das primeiras derivadas de V_i em relação à $\mathbf{R}$, aponta a direção de maior crescimento da função. Por outro lado, a diagonalização da matriz Hessiana $3N \times 3N$, calculada através das derivadas segundas de V_i em relação à $\mathbf{R}$, fornece autovalores λ_i que estão diretamente relacionados ao quadrado das frequências vibracionais (ν_i). Em pontos de mínimo (reagentes ou produtos), todos os autovalores são positivos e as frequências vibracionais são reais. No entanto, no **TS**, um autovalor é negativo, resultando em uma única frequência imaginária.

A.3.2 Formulação Cinética e Termodinâmica da Teoria do Estado de Transição

Considerando uma reação elementar do tipo:



onde A e B representam os reagentes, $X^\ddagger$ é o estado de transição e C o produto; supondo que o **TS** está em equilíbrio com os reagentes, sua concentração ($X^\ddagger$) pode ser determinada a partir da constante de equilíbrio ($K^\ddagger$):

$$K^\ddagger = \frac{X^\ddagger}{[A][B]} \quad (\text{A.46})$$

Alternativamente, a **Equação A.46** pode ser expressa em termos das funções de partição (Q):

$$K^\ddagger = \frac{X^\ddagger}{[A][B]} = \frac{Q_{tot}^\ddagger}{Q_A Q_B} e^{-E_0/k_B T} \quad (\text{A.47})$$

sendo $Q_{tot}^\ddagger$ a função de partição por unidade de volume para o **TS** no equilíbrio, Q_A e Q_B as funções de partição equivalentes para os reagentes, E_0 a diferença entre as energias no ponto zero do reagente e do **TS**, k_B a constante de Boltzmann e T a temperatura em Kelvin.

Portanto, a partir de argumentos estatísticos, assumindo que há uma distribuição de velocidades no equilíbrio e considerando o argumento teórico do "*no re-crossing*", obtêm-se a constante de velocidade da reação (k):

$$k = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{tot}^\ddagger}{Q_A Q_B} e^{-E_0/k_B T} \quad (\text{A.48})$$

onde h é a constante de Planck.

Por outro lado, a constante de velocidade definida na **Equação A.48** pode ser reformulada em termos termodinâmicos. Para isso, definindo:

$$K_c^\ddagger = \frac{Q_{tot}^\ddagger}{Q_A Q_B} e^{-E_0/k_B T} \quad (\text{A.49})$$

tem-se

$$k = \frac{k_B T}{h} K_c^\ddagger \quad (\text{A.50})$$

onde $K_c^\ddagger$ é a contante de equilíbrio para a formação do **TS**, em unidades de concentração molar.

Por fim, reescrevendo a constante $K_c^\ddagger$ em termos da energia livre de Gibbs molar padrão ($\Delta G^{\ddagger o}$), usando a equação de van't Hoff [3]:

$$\Delta G^{\ddagger o} = -RT \ln K_c^\ddagger \quad (\text{A.51})$$

a **Equação A.48** torna-se:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^{\ddagger o}/RT} \quad (\text{A.52})$$

onde $\Delta G^{\ddagger o}$ é expressa em termos da entalpia (H) e entropia (S) molar padrão dos reagentes e produtos:

$$\Delta G^{\ddagger o} = \Delta H^{\ddagger o} - T\Delta S^{\ddagger o} \quad (\text{A.53})$$