

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

Mariana Yoshinaga

**ESTUDOS COMPUTACIONAIS SOBRE SUBSTÂNCIAS FOTOATIVAS: de
aplicações fotodinâmicas a fototérmicas.**

Belo Horizonte

2025

UFMG/ICEX/DQ. 1.656

T. 753

Mariana Yoshinaga

**ESTUDOS COMPUTACIONAIS SOBRE SUBSTÂNCIAS FOTOATIVAS: de
aplicações fotodinâmicas a fototérmicas.**

Tese apresentada ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências Exatas da
Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutora em Ciências - Química.

Orientador: Prof. Dr. Willian Ricardo Rocha

Belo Horizonte
2025

Ficha Catalográfica

Y657e Yoshinaga, Mariana.
2025 Estudos computacionais sobre substâncias fotoativas [manuscrito] : de
T aplicações fotodinâmicas a fototérmicas / Mariana Yoshinaga. 2025.
186 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Willian Ricardo Rocha.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Bibliografia: f. 111-120.
Apêndices: f. 121-186.

1. Físico-química – Teses. 2. Fotoquimioterapia – Teses. 3. Oxigênio ativo – Teses. 4. Câncer – Tratamento – Teses. 5. Agentes antineoplásicos – Teses. 6. Funcionais de densidade – Teses. 7. Dinâmica molecular – Teses. I. Rocha, Willian Ricardo, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

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



"Estudos Computacionais Sobre Substâncias Fotoativas: de Aplicações Fotodinâmicas A Fototérmicas"

Mariana Yoshinaga

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador
UFMG

Prof. Heitor Avelino de Abreu
UFMG

Prof. Gilson de Freitas Silva
UFMG

Prof. Kaline Rabelo Coutinho
USP

Prof. Vivian Vanessa França Henn
UNESP

Belo Horizonte, 30 de maio de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Vanessa França Henn, Usuária Externa**, em 31/05/2025, às 13:47, 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 **Kaline Rabelo Coutinho, Usuária Externa**, em 03/06/2025, às 12:34, 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, Professor do Magistério Superior**, em 03/06/2025, às 12:54, 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 **Heitor Avelino de Abreu, Professor do Magistério Superior**, em 03/06/2025, às 16:45, 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 **Gilson de Freitas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 05/06/2025, às 11:15, 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 **4254059** e o código CRC **98CC584B**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por sempre me abençoarem e me ajudarem, em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Silvania Lino Yoshinaga e Claudio Seiki Yoshinaga, por me incentivarem e me darem todo o suporte que precisei para conseguir me dedicar aos estudos.

Ao meu orientador Dr. Willian Ricardo Rocha pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa e por todo o incentivo que me deu para ir para o exterior e realizar o doutorado sanduíche. O senhor me ajudou a abrir muitas portas professor, te agradeço muito.

Ao Prof. Dr. Mario Barbatti que me recebeu em seu grupo de pesquisa na Aix Marseille Université e à Profª. Dra. Josene Toldo. Agradeço aos dois pela paciência e pela excelente orientação durante meu estágio sanduíche e pela continuidade da parceria depois do meu retorno ao Brasil. Tenho muita admiração por ambos, muito obrigada.

Aos meus colegas de laboratório que sempre estavam dispostos a me ajudar, aos meus amigos de longa data e ao Robin que me ajudou muito enquanto eu estava no exterior.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES). Agradecimento também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Catálise (INCT) e ao Programa de Pós-Graduação em química da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

O estudo e o desenvolvimento de substâncias fotoativas para aplicação em terapia fotodinâmica e fototérmica são essenciais para o avanço de tratamentos alternativos contra o câncer. Cálculos computacionais desempenham um papel fundamental na investigação das propriedades fotofísicas dessas substâncias, contribuindo significativamente para a avaliação de sua aplicabilidade em fototerapias. Esse trabalho está dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo é dedicado à descrição de uma substância inédita, candidata a fotossensibilizador para terapia fototérmica. Foram investigadas as propriedades fotofísicas da substância TB-TDPP, derivada da 2,5-dihidropirrólo[3,4]pirrol-1,4-diona (TDPP) e da azul de toluidina (TB), cujos resultados indicaram características favoráveis para sua aplicação como agente fototérmico. Para avaliar a influência de modificações estruturais em suas propriedades, um grupo dimetilamino foi inserido no anel tiofeno da TB-TDPP. Essa modificação resultou em um deslocamento batocrômico no comprimento de onda de absorção máxima, o que é desejável para que os fotossensibilizadores atuem em regiões mais profundas dos tecidos. O segundo capítulo apresenta o estudo das propriedades fotofísicas da substância resveratrol, presente em frutas e amendoins, amplamente conhecida por suas propriedades antioxidantes. Simulações de dinâmica molecular não adiabática indicaram que, após a excitação, o *trans*-resveratrol que é o isômero mais estável, pode sofrer fotoisomerização para a conformação *cis* ou ciclização. Após estudados os caminhos de desativação do resveratrol, foi avaliada a capacidade de geração de oxigênio singleto por ambos os isômeros, *cis* e *trans*, do resveratrol, bem como por outros fotoprodutos descritos na literatura 2,4,6-triidroxifenantreno (THP) e resveratrone. Foram calculadas as taxas de cruzamento intersistemas e fluorescência das substâncias mencionadas. Os resultados mostraram que o *trans*- e *cis*-resveratrol não possuem características fotofísicas que indiquem a capacidade de geração direta de oxigênio singleto. No entanto, os fotoprodutos THP e resveratrone apresentaram taxas de cruzamento intersistemas competitivas com suas respectivas taxas de fluorescência, quando excitados no mesmo comprimento de onda do precursor. Foi verificado, também, que a formação de oxigênio singleto é termodinamicamente favorável por esses dois fotoprodutos. Como os resultados experimentais mostram maior rendimento na formação de THP do que de resveratrone a partir da excitação do resveratrol nas mesmas condições, o THP pode ser o principal responsável pela geração de oxigênio singleto. Estudos adicionais estão em andamento para investigar a ocorrência de processos competitivos. Assim, este estudo aponta uma possível nova aplicação do resveratrol em terapia fotodinâmica, ampliando seu potencial de uso.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica; Terapia Fototérmica; Resveratrol; Oxigênio Singleto; HSA.

ABSTRACT

Computational studies on photoactive compounds: from photodynamic to photothermal applications

The study and development of photoactive substances for application in photodynamic and photothermal therapy are essential for advancing alternative cancer treatments. Computational calculations play a fundamental role in investigating the photophysical properties of these substances, significantly contributing to the evaluation of their applicability in phototherapies. This work is divided into two chapters. The first chapter is dedicated to the description of a novel substance, a candidate photosensitizer for photothermal therapy. The photophysical properties of the TB-TDPP compound, derived from 2,5-Dihydropyrrolo[3,4]pyrrole-1,4-dione (TDPP) and toluidine blue (TB), were investigated, and the results indicated favorable characteristics for its application as a photothermal agent. To assess the influence of structural modifications on its properties, an dimethylamino group was inserted into the thiophene ring of TB-TDPP. This modification resulted in a bathochromic shift in the maximum absorption wavelength, which is desirable for photosensitizers to act in deeper tissue regions. The second chapter presents the study of the photophysical properties of resveratrol, a natural substance found in fruits and peanuts, widely known for its antioxidant properties. Non-adiabatic molecular dynamics simulations indicated that, after excitation, *trans*-resveratrol, its most stable isomer, may undergo photoisomerization to the *cis* conformation or cyclization. After studying the deactivation pathways of resveratrol, the singlet oxygen generation capacity of both the *cis* and *trans* isomers of resveratrol, as well as other photoproducts described in the literature, 2,4,6-trihydroxy-phenanthrene (THP) and resveratrone, was evaluated. The intersystem crossing and fluorescence rates of these substances were calculated. The results showed that *trans*- and *cis*-resveratrol do not exhibit photophysical characteristics indicative of direct singlet oxygen generation. However, the photoproducts THP and resveratrone presented intersystem crossing rates competitive with their respective fluorescence rates when excited at the same wavelength as the precursor. It was also verified that singlet oxygen formation is thermodynamically favorable for these two photoproducts. As experimental results demonstrate a higher yield of THP formation compared to resveratrone upon resveratrol excitation under identical conditions, THP may be the primary species responsible for singlet oxygen generation. Additional studies are underway to investigate the occurrence of competing processes. Thus, this study suggests a potential new application of resveratrol in photodynamic therapy, expanding its possible uses.

Keywords: Photodynamic Therapy; Photothermal Therapy; Resveratrol; Singlet Oxygen; HAS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas das substâncias a) dicetopirrolopirrol (DPP) b) e 2,5-dihidropirrolo[3,4]pirrol-1,4-diona (TDPP) e c) azul de toluidina (TB).	19
Figura 2. Diagrama de Jablonski	20
Figura 3. a) Organização dos domínios da albumina sérica humana: domínio I (vermelho), domínio II (azul) e domínio III (verde) b) fórmula estrutural do ibuprofeno c) fórmula estrutural da varfarina.	23
Figura 4. Interações que envolvem ligações químicas (a) ligação (b) angular (c) torcional e (d) interações que não envolvem ligações químicas.	45
Figura 5. Proposta teórica de rota sintética para a obtenção da substância TB-TDPP.	47
Figura 6. Estrutura otimizada da TB-TDPP na conformação (a) TB-TDPP1 e (b) TB-TDPP2 em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Os ângulos diedros entre os átomos O1-C1-C2-S1 foram destacados.	52
Figura 7. Espectros de absorção vertical convoluído usando principais transições eletrônicas das substâncias (a) TB, (b) TDPP e (c) TB-TDPP2, obtidos em nível DLPNO-STEOM CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).	55
Figura 8. Orbitais moleculares envolvidos na transição eletrônica principal ($S_0 \rightarrow S_1$) do espectro de absorção vertical da TB-TDPP2 obtido em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).	56
Figura 9. Geometrias otimizadas dos estados excitados S_1 , T_1 e T_2 da TB-TDPP2 obtidas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Foram destacados os ângulos diedros entre as duas porções planas da molécula (O1-C1-C2-S1).	56
Figura 10. Diagrama de energia relativa dos estados excitados S_1 , T_1 e T_2 em relação ao estado fundamental S_0 da TB-TDPP2, calculadas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água).	57
Figura 11. Geometrias otimizadas dos estados excitados S_0 , S_1 e ponto de CoIn da TB-TDPP2 obtidas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Foram destacados nas figuras os ângulos diedros entre as duas porções planas da molécula ângulo (O1-C1-C2-S1).	59
Figura 12. Diagrama de energia para o TB-TDPP2, calculado em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água)	60
Figura 13. Geometria otimizada do estado fundamental da substância TB-TDPP-N em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Imagem gerada utilizando o programa ChemCraft. ¹⁰⁸	61
Figura 14. Diagrama de energia da substância TB-TDPP-N nos estados S_0 , S_1 e no ponto de interseção cônica (CoIn) em nível PBE/Def2-svp/CPCM (água)	62
Figura 15. Pose de menor energia de afinidade de ligação entre o ligante TB-TDPP2 e a região do sítio I da HSA, obtida por meio de cálculo de <i>docking</i> molecular realizado no programa AutoDock Vina. A numeração dos resíduos segue a feita pelo programa utilizado, que considera a HIS3 do PDB original como o primeiro resíduo, o renomeando como HIS1. Com isso, todos os resíduos da figura estão deslocados em duas unidades em relação à numeração original. Por exemplo, o resíduo GLU151 na figura corresponde ao GLU153 no PDB. Imagem gerada no programa Discovery Studio. ¹⁰⁹	63
Figura 16. Pose da interação entre o ligante TB-TDPP2 e a região do sítio I da HSA, obtida por meio de cálculo de dinâmica molecular (a) interações com os aminoácidos (b) localização cavidade proteica. A numeração dos resíduos segue a feita pelo programa utilizado, com isso, todos os resíduos da figura estão deslocados em duas unidades em relação à numeração original. Por exemplo, o resíduo GLU151 na figura corresponde ao GLU153 no PDB. Imagem gerada no programa Discovery Studio. ¹⁰⁹	64
Figura 17. Espectros de absorção das substâncias (a) TB-TDPP2 e (b) TB-TDPP2/HSA, obtidos em nível TPSSh/Def2-TZVP/CPCM (água). Imagem gerada no programa ChemCraft. ¹⁰⁸	66

Figura 18. Estruturas das substâncias a) <i>trans</i> -resveratrol, b) <i>cis</i> -resveratrol, c) THP e d) resveratrone. Imagem gerada no programa ChemSketch.	69
Figura 19. Caminhos reacionais relevantes para a geração de oxigênio singlete após a fotoexcitação do <i>trans</i> -resveratrol. Os derivados investigados neste trabalho incluem o próprio <i>trans</i> -resveratrol, além do <i>cis</i> -resveratrol, THP e resveratrone.	90
Figura 20. O espectro de absorção do <i>trans</i> -resveratrol no nível ODM3/MRCI. As regiões sombreadas indicam as janelas de excitação utilizadas nas dinâmicas exploratórias.	92
Figura 21. Estruturas de hopping S_0/S_1 a) <i>cis</i> -piramidalizada; b) H-dissociado; c) Twisted-piramidalizada; d) Cíclica e e) HOOP.	93
Figura 22. Geometrias otimizadas e estruturas de CoIn S_1/S_0 obtidas em nível CASSCF(10,10). ...	94
Figura 23. Perfis de energia entre o mínimo <i>trans</i> - S_1 e a (a) interseção cônica HOOP, (b) interseção cônica Twisted-piramidalizada, (c) interseção cônica com dissociação de hidrogênio e (d) mínimo <i>cis</i> - S_1 . Perfis de energia entre (e) a interseção cônica Twisted-piramidalizada e o mínimo <i>cis</i> - S_1 , (f) o mínimo <i>cis</i> - S_1 e a interseção cônica <i>cis</i> -piramidalizada, (g) o mínimo <i>cis</i> - S_1 e a interseção cônica Cíclica. Todos os perfis de energia foram obtidos com XMS-CASPT2 sobre energias CASSCF, o que explica os valores de gap de energia não nulos nas interseções cônicas.	98
Figura 24. Esquema dos caminhos mais prováveis de fotoisomerização do <i>trans</i> -resveratrol.	99
Figura 25. Espectro de absorção vertical convoluído usando as principais transições eletrônicas do <i>trans</i> -resveratrol, <i>cis</i> -resveratrol, THP e resveratrone.	101
Figura 26. Diagrama esquemático de energia (considerando solvente explícito) para (a) <i>trans</i> -resveratrol, (b) <i>cis</i> -resveratrol, (c) THP e (d) resveratrone, mostrando as energias dos estados singlete e tripleto em suas respectivas geometrias otimizadas. Os valores de energia são relativos ao mínimo de S_0	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descritor de toxicidade (LD_{50}) obtido a partir dos cálculos de ADMET para as substâncias estudadas.....	53
Tabela 2. Energias XMS-CASPT2 dos mínimos e das interseções cônicas (CoIn) do resveratrol otimizadas com CASSCF. As energias são relativas ao estado fundamental do trans-resveratrol. As forças de oscilador são fornecidas entre parênteses. Para as interseções cônicas, as energias dos estados S_1 e S_0 não são degeneradas devido à diferença nos níveis computacionais. Assim, os valores de energia apresentados para as interseções cônicas correspondem à média dos valores de energia dos estados S_0 e S_1	95
Tabela 3. Energias de excitação vertical (em eV e nm), forças de oscilador e principais transições associadas para os estados singleto eletrônicos de menor energia do trans-resveratrol, cis-resveratrol, THP e resveratrone, calculadas com um solvente explícito. Os orbitais envolvidos nas principais transições e suas energias são apresentados na Figura A10 (APÊNDICE B).	100
Tabela 4. Taxas de ISC (em s^{-1}) para trans-resveratrol, cis-resveratrol, THP e resveratrone para todas as transições em que a energia mínima do estado tripleto é menor que a energia mínima de S_1 ...	103
Tabela 5. Taxas totais de cruzamento intersistemas (ISC) e fluorescência para trans-resveratrol, cis-resveratrol, THP e resveratrone em solventes implícitos e explícitos a 298 K.	104
Tabela 6. Diferença de energia vertical de $T_1 \rightarrow S_0$ no mínimo de T_1 para trans-resveratrol, cis-resveratrol, THP e resveratrone, considerando água como solvente implícito e explícito.	106

LISTA DE SÍMBOLOS

$\hat{H}_{el}$	Operador Hamiltoniano eletrônico
ρ	Densidade eletrônica
$\tilde{\rho}$	Densidade eletrônica não exata
ρ_s	Densidade eletrônica para sistema hipotético, com elétrons não interagentes
$\hat{h}_{KS}$	Operador Kohn-Sham
∇^2	Laplaciano
$\hat{T}$	Operador energia cinética
$\hat{V}_{ee}$	Operador de repulsão elétron-elétron
$\hat{\mu}$	Operador momento de dipolo
η	Índice de refração
σ_{ij}	Distância finita na qual o potencial interpartícula é zero
ε_{ij}	Poço potencial
$\dot{\mathbf{Q}}$	Vetor velocidade
$\hat{F}$	Operador Fock
Γ_i	Configuração i
ϱ_{NVT}	Distribuição de probabilidade de Gibbs no ensemble NVT
ϱ_{NPT}	Distribuição de probabilidade de Gibbs no ensemble NPT

LISTA DE ABREVIATURAS

ADMET	(Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade)
CASSCF	do inglês, <i>Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
CC	do inglês, <i>Coupled cluster</i>
CCSD	do inglês, <i>Coupled cluster</i> com excitações simples e duplas
CI	Interação de configuração (do inglês, <i>Configuration interaction</i>)
CIS	Interação de configurações com excitações simples
CISD	Interação de configurações com excitações simples e duplas
CoIn	Interseção cônica (do inglês, <i>Conical intersection</i>)
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i>)
DLPNO	do inglês, <i>Domain based Local Pair Natural Orbital</i>
DPP	Dicetopirrolpirrol
FS	Fotossensibilizador
GGA	Aproximação do gradiente generalizado
HSA	Albumina Sérica Humana (do inglês, <i>Human Serum Albumin</i>)
IC	Conversão interna (do inglês, <i>Internal Conversion</i>)
ISC	Cruzamento intersistemas (do inglês, <i>Intersystem Crossing</i>)
NIR	Infravermelho próximo (do inglês, <i>near infrared</i>)
PA	Agente fototérmico (do inglês, <i>photothermal agent</i>)
PDT	Terapia fotodinâmica (do inglês, <i>Photodynamic Therapy</i>)
PTT	Terapia fototérmica (do inglês, <i>Photothermal Therapy</i>)
QDPT	Teoria de perturbação Quase Degenerada
SA	do inglês, <i>State Average</i>
SCF	do inglês, <i>Self-consistent field</i>
SH	do inglês, <i>Surface Hopping</i>
SOCME	Matriz de elementos de acoplamento spin órbita
STEOM	do inglês, <i>Similarity Transformed Equation Of Motion</i>
TB	Azul de toluidina (do inglês, <i>Toluidine Blue</i>)
TDA	Aproximação Tamm-Dancoff (do inglês, <i>Tamm-Dancoff approximation</i>)
TD-DFT	Teoria do funcional da densidade dependente do tempo (do inglês, <i>Time-dependent Density Functional Theory</i>)
TDKS	Equações de Kohn-Sham dependentes do tempo
TDPP	2,5-dihidropirrolo[3,4]pirrol-1,4-diona
VR	Relaxação vibracional (do inglês, <i>Vibrational relaxation</i>)

SUMÁRIO

Capítulo 1. Substância híbrida molecular derivada do TDPP e azul de toluidina candidata a agente fototérmico.	16
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 OBJETIVOS.....	19
1.2.1 Objetivos Gerais	19
1.2.2 Objetivos específicos	19
1.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
1.3.1 Processos fotofísicos	20
1.3.2 Terapia fototérmica	21
1.3.3 Albumina Sérica Humana	22
1.4 MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	24
1.4.1 Teorema de Hohenberg e Kohn	24
1.4.2 Método de Kohn-Sham	26
1.4.3 Teoria do funcional da densidade dependente do tempo	28
1.4.3.1 Teoremas de Runge-Gross	29
1.4.3.2 Equações de Kohn-Sham dependentes do tempo	30
1.4.3.3 Teoria de resposta linear na TD-DFT	31
1.4.4 Propriedades espectroscópicas e fotofísicas	34
1.4.5 <i>Docking</i> molecular.....	40
1.4.6 Dinâmica molecular	41
1.5 METODOLOGIA	46
1.5.1 Proposta de mecanismo para formação do agente fototérmico	46
1.5.2 Cálculo de otimização de geometria e de propriedades fotofísicas.....	48
1.5.3 Cálculos ADMET	50
1.5.4 Cálculos de <i>docking</i> molecular	50
1.5.5 Dinâmica molecular	51
1.6 RESULTADOS.....	51
1.6.1 Resultados dos cálculos ADMET	51
1.6.2 Espectro de absorção e propriedades fotofísicas.....	54
1.6.3 Resultados para a substância híbrida molecular TB-TDPP-N	60
1.6.4 Resultados do <i>docking</i> molecular e dinâmica.....	62
1.7 CONCLUSÃO	66

Capítulo 2. Caminhos de fotoisomerização do <i>trans</i> -resveratrol e avaliação das propriedades fotofísicas de seus derivados para formação de oxigênio singlete	68
2.1 Introdução	68
2.2 Objetivos	71
2.2.1 Objetivos gerais	71
2.2.2 Objetivos específicos	71
2.3 Métodos computacionais	72
2.3.1 Dinâmica Molecular <i>Surface Hopping</i>	72
2.3.2 Métodos semi-empíricos ODMx MRCI	77
2.3.3 Métodos de correlação eletrônica	80
2.3.3.1 CASSCF.....	80
2.3.3.2 CASPT2	81
2.3.3.3 IPEA shift	82
2.3.3.4 Multi-State CASPT2.....	83
2.3.4 Método Monte Carlo	84
2.4 Metodologia	87
2.4.1 Simulações <i>Surface Hopping</i>	87
2.4.2 Avaliação das propriedades fotofísicas	89
2.5 Resultados e Discussões.....	91
2.5.1 Dinâmica molecular não adiabática	91
2.5.2 Perfis de energia potencial.....	93
2.5.3 Caracterização Fotofísica	100
2.5.4 Taxas de Fluorescência e ISC.....	102
2.5.5 Geração de Oxigênio Singlete	106
2.6 Conclusão	107
Conclusão Geral	108
Experiência no estágio Sanduíche.....	109
REFERÊNCIAS	111
APÊNDICE A - Substância híbrida molecular derivada do TDPP e azul de toluidina candidata a agente fototérmico.	121
APÊNDICE B - Caminhos de fotoisomerização do <i>trans</i>-resveratrol e avaliação das propriedades fotofísicas de seus derivados para formação de oxigênio singlete.	145
AII.1 Caminhos de fotoisomerização do <i>trans</i> -resveratrol.....	145
AII.1.1 Cálculos CASSCF/CASPT2	145
AII.2 Investigação de geração de oxigênio singlete.....	154
AII.2.1. Cálculos TDA-DFT/ TDA-TDDFT	154

APÊNDICE C - Trabalhos publicados	180
Artigos aceitos e publicados	180
Premiação	182
APÊNDICE D - Permissões de reprodução de imagens e conteúdos de artigos próprios publicados	183

Capítulo 1. Substância híbrida molecular derivada do TDPP e azul de toluidina candidata a agente fototérmico.

1.1 INTRODUÇÃO

Tratamentos fototerápicos têm-se apresentado como alternativas aos tratamentos convencionais contra câncer, pois conseguem ser eficientes sendo menos invasivos e causando menos efeitos adversos que os tratamentos convencionais, como cirurgia e quimioterapia. Os principais tratamentos fototerápicos são a terapia fotodinâmica e a terapia fototérmica. Eles podem ser empregados separadamente ou associados entre si ou em conjunto com outros métodos.¹ Estudos mostram que a terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *Photodynamic Therapy*) é eficiente no tratamento de vários tipos de cânceres, como os de pele², bexiga³ e mama⁴, por exemplo.

Na PDT, um fotossensibilizador (FS) é administrado no paciente, usualmente de forma intravenosa, e, posteriormente, uma radiação não ionizante é incidida localmente na região a ser tratada. A interação entre a radiação e o FS pode levar a reações de transferência de energia e transferência de carga, formando espécies reativas, tóxicas às células neoplásicas.⁵ No mecanismo de reação denominado tipo I, o FS no estado tripleto pode transferir elétrons diretamente para a molécula de O_2 , formando as chamadas espécies reativas de oxigênio, como os ânions superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxila ($HO^{\cdot}$), por exemplo. O FS pode, também, transferir elétrons para moléculas orgânicas, como as do ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídeos ou membrana celular e, então, as espécies resultantes podem reagir com o oxigênio molecular. Uma segunda possibilidade, é a ocorrência do mecanismo reacional do tipo II, em que ocorre a transferência direta de energia do fotossensibilizador no estado tripleto, para uma molécula de O_2 . Dados experimentais mostram que as energias de excitação do oxigênio do estado tripleto, fundamental, para os estados excitados singleto $^1\Delta_g$ e $^1\Sigma_g^+$ são 0,97 e 1,63 eV, respectivamente.⁶ Caso a energia transferida seja maior ou igual às mencionadas, o oxigênio molecular passa do seu estado fundamental tripleto (3O_2), com dois elétrons desemparelhados e de mesmo *spin*, para o estado reativo

singleto ($^1\text{O}_2$). O oxigênio singleto gerado é um agente oxidante e pode reagir com alvos biológicos, como resíduos de aminoácidos em proteínas.⁷ Ambos os mecanismos reacionais I e II podem levar à morte das células por apoptose,^{8,9} necrose¹⁰ e autofagia.¹⁰ Os fotossensibilizadores empregados devem apresentar absorção máxima, preferencialmente, na chamada faixa terapêutica entre 650 e 850 nm.¹¹ Isso porque, acima de 850 nm, a radiação incidida pode não apresentar energia adequada para promover processos de excitação eletrônica e abaixo de 650 nm, pode não atingir regiões profundas dos tecidos, podendo apresentar, porém, eficiência no alcance das áreas mais superficiais.¹² Além disso é desejável que os FS tenham baixa toxicidade no escuro, alta estabilidade e promovam alta produção de espécies reativas.¹³

O segundo tratamento fototerápico mencionado é a terapia fototérmica (PTT, do inglês *Photothermal Therapy*).¹⁴ Nesse método, administra-se no paciente o agente fototérmico, que é um fotossensibilizador que participa, principalmente, de processos não radiativos, liberando a energia absorvida na forma de energia térmica.¹⁵ Isso promove o aumento da temperatura no tecido do tumor, o que pode ocasionar danos fototérmicos, apoptose e necrose das células neoplásicas.¹⁶ A terapia fototérmica tem se mostrado eficiente no tratamento de câncer de mama,¹⁴ pulmão¹⁷ e melanoma,¹⁸ por exemplo.

Embora exista a possibilidade de pequena parcela de células saudáveis serem atingidas durante as terapias mencionadas, os tratamentos fototerápicos descritos apresentam boa seletividade, atuando principalmente em células cancerosas. Após a administração do fotossensibilizador, aguarda-se um intervalo de tempo, para que ocorra o acúmulo da substância em células do tumor, antes da incidência da radiação, o que ajuda na seletividade. Além disso, a incidência da radiação é direcionada à região do tumor.¹¹ Na terapia fotodinâmica, essa seletividade é reforçada pelas características das espécies reativas geradas, como o $^1\text{O}_2$, por exemplo, que possui um curto tempo de vida (cerca de 4×10^{-6} s) e baixo raio de ação, limitando os efeitos citotóxicos às células próximas ao local de ativação.¹⁹ É possível também realizar a injeção intratumoral dos agentes fototerápicos, no caso de tratamento de câncer em regiões superficiais, de modo a se aumentar a seletividade dos tratamentos.

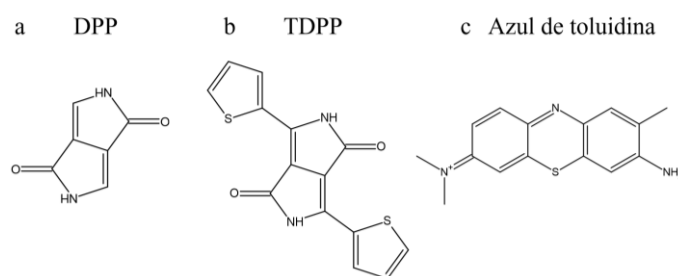
Nos tratamentos de terapia fototérmica contra câncer, uma vantagem da utilização de fotossensibilizadores que absorvam radiação na região do infravermelho próximo (650-1360 nm) é a baixa absorção desses comprimentos de onda pelos tecidos, o que permite uma

maior penetração da radiação, possibilitando o tratamento de tumores em regiões mais profundas.⁵ Dessa forma, é interessante o desenvolvimento de novas substâncias candidatas a agentes fototérmicos que absorvam radiação no comprimento de onda do infravermelho próximo. Para isso, modificações estruturais, como inserção de novos grupos funcionais e associação de substâncias já existentes, têm sido alternativas utilizadas na obtenção de novos fármacos. Entretanto a síntese experimental de novos agente fototérmicos (PA, do inglês *Photothermal agent*) envolve o uso de recursos energéticos, de reagentes e de tempo, além de gerarem resíduos. Sendo assim, estabelecer metodologias que permitam avaliar, por meio de estudos teóricos computacionais, diferentes propriedades e aplicabilidades de PA, antes da etapa de síntese experimental, é importante em termos econômicos, ambientais e otimiza a obtenção de substâncias com características desejadas.

Como mencionado, modificações estruturais e associação de diferentes substâncias conhecidas apresentam-se como alternativas para obtenção de novas drogas. A azul de toluidina (TB, do inglês *Toluidine Blue*), Figura 1 c, é um corante orgânico catiônico poliaromático, solúvel em água, que apresenta alto rendimento de produção de oxigênio singleto e pode ser utilizado como fotossensibilizador em terapia fotodinâmica para inibição do crescimento de bactérias,²⁰ para tratamentos de doenças orais²¹ e de certos tipos de cânceres como, por exemplo, o de próstata.²²

Outra substância interessante é a 2,5-dihidropirrolo[3,4]pirrol-1,4-diona (TDPP), (Figura 1 b). Derivados de dicetopirrolopirrol (DPP, Figura 1 a) são substâncias que apresentam fotoestabilidade e têm-se mostrado úteis no tratamento e diagnóstico de tumores. A estrutura da substância, formada por anéis lactama com insaturações conjugadas, pode ser modificada com inserção de diferentes grupos funcionais, para se obter derivados com propriedades fotofísicas desejadas.²³ O trabalho de Jiang e colaboradores,²⁴ apresenta uma série de substâncias derivadas do dicetopirrolopirrol, que a partir de testes *in vitro* e *in vivo* apresentaram potencial aplicação em terapia fotodinâmica, devido ao elevado rendimento de geração de oxigênio singleto, e em terapia fototérmica, pela considerável absorção na região do infravermelho próximo (NIR, do inglês *near infrared*) capacidade de elevação da temperatura do ambiente tumoral e pela alta eficiência de conversão fototérmica.

Figura 1. Estruturas das substâncias a) dicetopirrolpirrol (DPP) b) e 2,5-dihidropirrolo[3,4]pirrol-1,4-diona (TDPP) e c) azul de toluidina (TB).



Fonte: Própria autora.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos Gerais

Realizar a proposição teórica de substâncias inéditas para uso como fotossensibilizadores em fototerapia.

1.2.2 Objetivos específicos

i) Realizar a proposição teórica de substâncias híbridas inéditas, a partir da associação das estruturas da TB e do TDPP.

ii) Avaliar em quais posições é possível que ligações entre as substâncias precursoras, TB e TDPP, sejam formadas empregando-se para isso conhecimento químico.

iii) Avaliar a substância proposta em relação à sua toxicidade no organismo. Por isso, tem-se como objetivo a realização cálculos ADMET (Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) para avaliar a viabilidade do emprego das substâncias propostas como medicamentos.

iv) Calcular os espectros de absorção e obter as propriedades fotofísicas das substâncias precursoras e das substâncias inéditas propostas. Dentre tais propriedades, objetiva-se calcular as constantes de fluorescência e de cruzamento intersistemas das moléculas e avaliar a ocorrência de processo de conversão interna, empregando-se métodos *ab initio* de cálculos computacionais.

v) Realizar modificações estruturais nas substâncias propostas, para avaliar a influência de grupo auxocromo (dimetilamino) nas propriedades espectroscópicas e fotofísicas do fotossensibilizador.

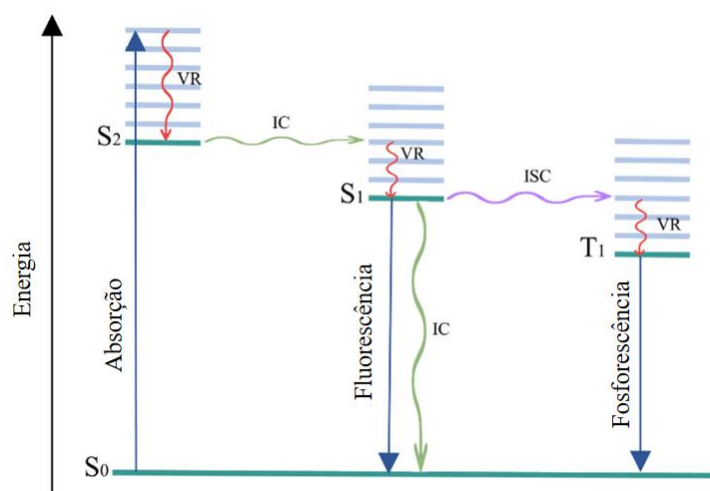
vi) Por fim, objetiva-se estudar computacionalmente a interação de alguma das substâncias com a proteína albumina sérica humana (HSA).

1.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.3.1 Processos fotofísicos

Um FS inicialmente no estado fundamental pode absorver energia de uma fonte externa de radiação e ser excitado para níveis de energia elevados. Estando no estado excitado ele pode liberar o excesso de energia absorvida por diferentes processos, como pode ser visto no diagrama de Jablonski (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de Jablonski



S₀: estado fundamental; S₁, S₂ e T₁: primeiro e segundo estados excitados singlete e o primeiro estado excitado tripleto, respectivamente; VR: relaxação vibracional; IC: conversão interna; ISC: cruzamento intersistemas.

Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley.

Uma vez no estado excitado, o FS pode participar de processos radiativos, como fluorescência e fosforescência, ou de processos não radiativos, conversão interna (IC, do inglês *Internal conversion*) e cruzamento intersistemas (ISC, do inglês *intersystem crossing*). Esses processos são concorrentes e a ocorrência de um em detrimento do outro pode ser avaliada analisando-se os valores de suas constantes (k). De modo geral quanto maiores os valores das constantes maior será a taxa de ocorrência do processo, em um menor intervalo de tempo.²⁶

Ao ser excitado, o FS pode popular diferentes níveis vibracionais no estado excitado. Por relaxação vibracional (VR, do inglês *vibrational relaxation*), ele pode decair para o nível vibracional de menor energia. Além disso, o FS pode participar de processo não radiativo como de conversão interna ($k_{IC} \sim 10^{12}$ a 10^6 s^{-1}), no qual a energia é liberada na forma de calor, e o FS vir a popular um estado de mesma multiplicidade e de menor energia que o estado excitado inicial.²⁶

Outra possibilidade é o FS no estado excitado liberar energia na forma radiativa em processo de fluorescência, no qual a transição $S_1 \rightarrow S_0$ ocorre com emissão de luz. O processo é considerado rápido ($k_f \sim 10^6$ a 10^9 s^{-1}). Estando em um estado excitado singleto o FS pode participar de um processo não radiativo chamado cruzamento intersistemas e popular um estado excitado tripleto, em uma transição proibida por *spin* ($k_{ISC} \sim 10^3$ a 10^8 s^{-1}). No estado tripleto, o FS pode retornar ao estado fundamental pelo processo radiativo de fosforescência, no qual a transição $T_1 \rightarrow S_0$ ocorre com emissão de luz ($k_p \sim 10^{-2}$ a 10^4 s^{-1}).²⁶

1.3.2 Terapia fototérmica

A terapia fototérmica apresenta-se como um método alternativo para o tratamento de câncer.¹⁴ O processo envolve a administração de um agente fototérmico no paciente e, posteriormente, a incidência de radiação com comprimento de onda na faixa do infravermelho próximo (650-1360 nm).¹⁷ Para ser empregado como PA, o FS deve, preferencialmente, apresentar absorção máxima na faixa de comprimento de onda do NIR. Além de alta eficiência de conversão fototérmica, é desejável que o FS apresente estabilidade e baixa toxicidade no escuro. Como mencionado, a vantagem da utilização de radiação na faixa do NIR, durante a PTT, é a possibilidade de tratamento de tumores sólidos maiores em regiões mais profundas.¹⁵ Sendo assim, o interesse na obtenção de FS que absorvam na região do NIR, para a aplicação em PTT, vem crescendo bastante.

Após absorver a energia advinda da fonte externa de radiação, o FS pode liberar tal energia absorvida por meio de processos não radiativos.¹⁵ A liberação de energia na forma de calor, promove o aquecimento local no tecido do tumor. Esse aquecimento pode tornar a célula do tumor mais susceptível à ação dos tratamentos quimioterápicos tradicionais, ou ainda promover danos fototérmicos, visto que temperaturas acima de 45°C na área do tumor, podem ocasionar apoptose e necrose das células neoplásicas.¹⁶

Embora a PTT seja um método de simples realização, pouco invasivo e eficiente contra diferentes tipos de cânceres, como de mama²⁴, pulmão²⁷ e melanoma²⁸ por exemplo,

é preciso considerar que células normais podem ser afetadas durante o tratamento e que apenas uma parcela dos agentes fototérmicos administrados chegam às células neoplásicas. Para diminuir tais problemas associados à PTT, tratamentos em regiões superficiais podem realizar a injeção intratumoral dos PAs, enquanto tratamentos em áreas mais profundas, ou de casos com metástase, podem associar os PAs a moléculas transportadoras.²⁹

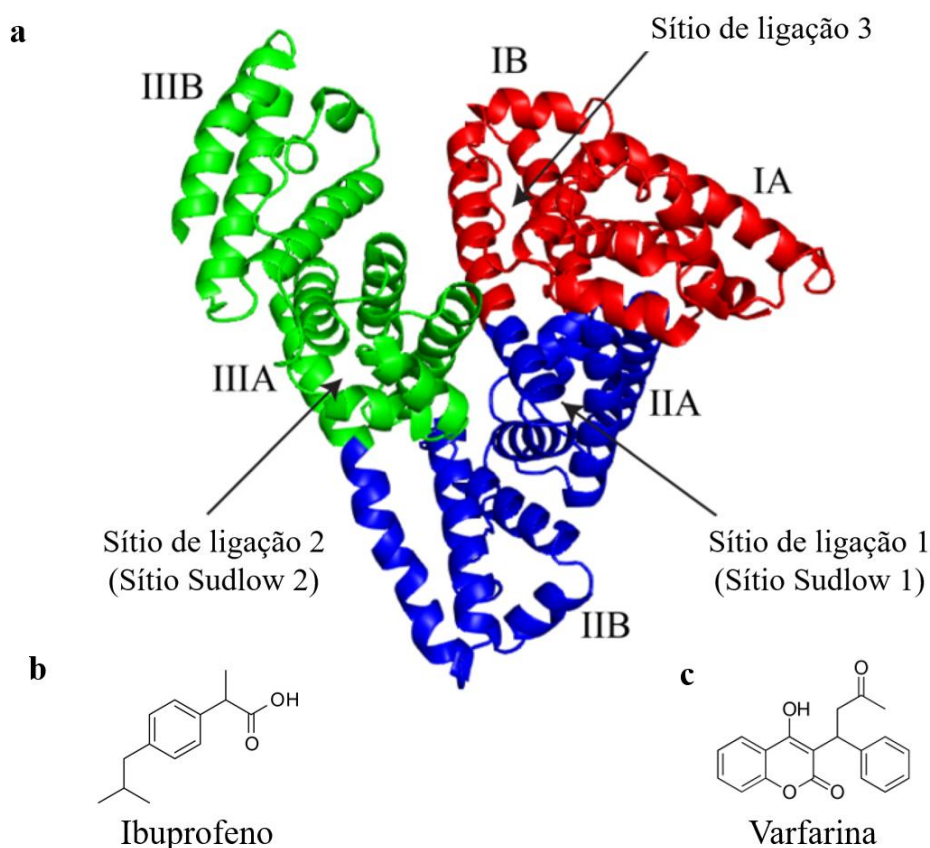
1.3.3 Albumina Sérica Humana

A albumina sérica humana (HSA, do inglês *Human Serum Albumin*) está presente no plasma e apresenta função biológica de transportar ácidos graxos livres, mas também uma ampla variedade de moléculas, incluindo agentes de fototerapia.³⁰ A HSA é um transportador aprovado pela *Food Drug Administration* (FDA) que pode ser empregado por meio de injeção intravenosa e apresenta grande capacidade associativa com diferentes tipos de ligantes. Além disso, a HSA é endógena e, por isso, apresenta a vantagem de não toxicidade e alta estabilidade. A associação de agentes fototérmicos à HSA auxilia no aumento da solubilidade e no tempo de retenção das substâncias no plasma.³¹

A aplicação da albumina sérica humana no transporte de drogas tem sido bastante estudada. O ambiente tumoral apresenta uma menor drenagem linfática quando comparado a tecidos normais. Associado a esse fato, a presença de receptores específicos de HSA nas membranas de células de câncer corroboram para a utilização da albumina sérica como um transportador de fármacos.³² A vantagem de se utilizar um carreador de medicamentos que se liga especificamente à região tumoral é aumentar a eficiência relacionada ao alcance do fármaco no alvo desejado. A HSA já foi estudada como carreador de fármacos destinados ao tratamento de câncer de próstata,³³ mama,³⁴ cólon,³⁵ pulmão.³⁶

Dois locais de ligação importantes na HSA são os sítios de Sudlow I e II (Figura 3 a). O sítio de Sudlow I apresenta uma afinidade preferencial por substâncias heterocíclicas volumosas, como azapropazona, fenilbutazona e varfarina (Figura 3 c). Já o sítio de Sudlow II parece ter uma interação favorecida com substâncias aromáticas, como o ibuprofeno (Figura 3 b).³⁷

Figura 3. a) Organização dos domínios da albumina sérica humana: domínio I (vermelho), domínio II (azul) e domínio III (verde) b) fórmula estrutural do ibuprofeno c) fórmula estrutural da varfarina.



Reproduzido com adaptações da Ref. [38] com a permissão da editora MDPI (APÊNDICE D).

É possível empregar a HSA como carreador de medicamentos por meio da interação intermolecular, realizada *in situ*, entre o fármaco e a proteína. Nesse tipo de associação, os agentes terapêuticos podem se ligar a diferentes regiões da HSA e uma vasta diversidade de medicamentos podem ser empregados. Uma vantagem é a simplicidade e baixo custo da técnica, comparado a outros métodos de associação HSA-ligante.³²

Uma outra abordagem de associação entre os ligantes e a albumina sérica é a incorporação das moléculas hidrofóbicas em nanopartículas da HSA, *in vitro*. Estudos mostram que medicamentos encapsulados na HSA foram eficientes no tratamento de glioma.³⁹ Os carreadores de nanopartículas de albumina apresentam a vantagem de

possibilidade de incorporação de diferentes ligantes, devido à existência de diferentes sítios de ligação na HSA.⁴⁰

Estudar a interação do candidato a PA com a HSA permitirá entender se a associação com a proteína poderá ser uma alternativa para o transporte das substâncias propostas que tenham baixa solubilidade em água. Além disso, com os estudos realizados será possível identificar uma metodologia eficiente que permita não apenas avaliar a interação dos fotossensibilizadores com a proteína, mas também avaliar o efeito dessas interações nas propriedades fotofísicas das substâncias. Essa é uma tarefa desafiadora considerando-se o tamanho dos sistemas fotossensibilizador/proteína, necessitando-se conhecer uma metodologia que permita a obtenção de resultados confiáveis, mas que tenha um custo computacional viável para ser empregada.

1.4 MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Dentre os métodos de cálculos de estrutura eletrônica e molecular disponíveis, este trabalho empregou os métodos baseados na teoria do funcional da densidade, do inglês *Density Functional Theory* (DFT) dependente e independente do tempo e, por esse motivo, serão descritos a seguir alguns de seus aspectos teóricos.

A DFT é uma metodologia alternativa à realização de cálculos baseados na função de onda do sistema. Os métodos *ab initio* tradicionais são naturalmente mais custosos pois, para descrever um sistema com N elétrons, resolvem problemas de 3N variáveis, visto que cada elétron apresenta três coordenadas espaciais. Já a DFT, como veremos a seguir, descreve o sistema empregando a densidade eletrônica que apresenta apenas três coordenadas espaciais. Nas subseções seguintes serão descritos alguns teoremas que são suportes da DFT.

1.4.1 Teorema de Hohenberg e Kohn

A proposta na DFT é que o sistema eletrônico seja descrito pela densidade eletrônica, $\rho(r)$, (Equação 1).⁴¹

$$\rho(r) = \int \dots \int \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) * \psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 \dots d\vec{r}_N \quad \text{Equação 1}$$

em que ψ é a função de onda. Ao se considerar a aproximação de Born-Oppenheimer, os núcleos são tratados como fixos, permitindo que o comportamento eletrônico seja descrito

separadamente. Assim, ψ é solução do Hamiltoniano eletrônico, apresentado na Equação 2, para o estado fundamental.

$$\hat{H}_{el} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{\vec{r}_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{\vec{r}_{ij}} \quad \text{Equação 2}$$

em que ∇^2 é o laplaciano; $\vec{r}_{ij}$ é a distância entre os elétrons i e j ; $\vec{r}_{iA}$ é a distância entre o elétron i e o núcleo A e Z é o número atômico do átomo. Sendo assim, o operador Hamiltoniano eletrônico do sistema ($\hat{H}_{el}$) pode ser descrito como a soma dos operadores de energia cinética dos elétrons ($\hat{T}_e$), de atração elétron-núcleo ($\hat{V}_{eN}$) e repulsão elétron-elétron ($\hat{V}_{ee}$):

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{ee} \quad \text{Equação 3}$$

Os teoremas de Hohenberg e Kohn⁴² foram fundamentais para o desenvolvimento da DFT. O primeiro teorema estabelece que conhecendo-se a densidade eletrônica de um sistema de muitos elétrons é possível se obter todas as propriedades desse sistema.

Sabe-se, pelos estudos desenvolvidos por Thomas e Fermi, que na ausência de perturbação externa, o potencial externo pode ser descrito como o termo de interação elétron núcleo (Equação 4)⁴³.

$$\hat{V}_{eN} = -\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{\vec{r}_{iA}} = \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) \quad \text{Equação 4}$$

De acordo com o primeiro teorema de Hohenberg e Kohn, o potencial externo está associado a uma única densidade eletrônica:⁴⁴

$$\langle \psi | \hat{V}_{eN} | \psi \rangle = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Equação 5}$$

A energia do sistema $E[\rho]$, pode ser obtida pela soma da energia cinética $T[\rho]$, energia de atração elétron-núcleo $E_{eN}[\rho]$ e energia potencial de repulsão elétron-elétron $V_{ee}[\rho]$.

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + E_{eN}[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Equação 6}$$

Os teoremas de Hohenberg e Kohn consideram que a energia é um funcional da densidade, de modo que para cada densidade específica tem-se associado um único valor de energia.

O segundo teorema de Hohenberg e Kohn estabelece que a densidade eletrônica que descreve corretamente o estado fundamental do sistema é aquela associada ao valor mínimo de energia total do sistema. Pelo princípio variacional, toda densidade eletrônica ($\tilde{\rho}$) diferente da densidade do estado fundamental no ponto de mínimo (ρ) está associada a um valor de energia superior ao valor de energia mínima do estado fundamental. Nesse contexto, ao se encontrar a densidade eletrônica que minimiza o valor de energia, encontra-se, portanto, a densidade eletrônica do estado fundamental do sistema (ρ).

$$E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0 \quad \text{Equação 7}$$

em que E_0 é a energia do estado fundamental do sistema.

Como visto, a densidade eletrônica está associada ao valor de energia do sistema. A solução para o cálculo da energia em função da densidade eletrônica foi proposta por Kohn e Sham ⁴¹.

1.4.2 Método de Kohn-Sham

A ideia básica do método de Kohn-Sham ⁴⁵ é a de descrever o sistema eletrônico real, por um sistema fictício de elétrons não interagentes, mas que poderiam descrever a mesma densidade eletrônica de um sistema real (Equação 8) e estariam sujeitos a um mesmo potencial externo ($v_s(r_i)$).⁴¹ Nesse método, a densidade real do sistema é mapeada por um sistema de partículas não interagentes.

$$\rho_s(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r}) \quad \text{Equação 8}$$

em que, $\rho_s(\vec{r})$ é a densidade eletrônica do sistema hipotético e $\rho_0(\vec{r})$ a densidade eletrônica do sistema real.

A energia cinética do sistema não interagente é descrita pela Equação 9,

$$T[\rho_s] = \sum_i^N \langle \psi_i^{KS} | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \psi_i^{KS} \rangle \quad \text{Equação 9}$$

Pensando-se na correção entre os termos energia cinética ($\Delta T[\rho]$) e energia potencial de repulsão intereletrônica ($\Delta V_{ee}[\rho]$), entre os sistemas, real e o não interagente, tem-se as relações apresentadas nas Equações 10 e 11, respectivamente.⁴³

$$\Delta T[\rho] \equiv T[\rho_0] - T[\rho_s] \quad \text{Equação 10}$$

$$\Delta V_{ee}[\rho] \equiv V_{ee}[\rho_0] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_s(\vec{r}_1)\rho_s(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad \text{Equação 11}$$

O segundo termo da Equação 11 representa a repulsão clássica de Coulomb entre elétrons calculada usando a densidade do sistema não-interagente ρ_s , a diferença $\Delta V_{ee}[\rho]$ representa, portanto, o quanto a verdadeira interação elétron-elétron $V_{ee}[\rho_0]$ difere dessa repulsão puramente clássica calculada sobre ρ_s .

Retomando a Equação 6 tem-se que o termo da energia referente à repulsão elétron-elétron pode ser substituído pelo termo de interação de Coulomb $J[\rho]$ e pelo termo de troca e correlação $E_{xc}[\rho]$

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{eN}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Equação 12}$$

em que,

$$E_{eN}[\rho] = \sum_A \int \frac{Z_A \rho(\vec{r})}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} d\vec{r} \quad \text{Equação 13}$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_s(\vec{r}_1) \rho_s(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad \text{Equação 14}$$

Os três primeiros termos apresentados na Equação 12 podem ser calculados de maneira exata a partir do conhecimento da densidade eletrônica do sistema. Por outro lado, o último termo, denominado energia de troca-correlação, apresenta valor desconhecido (Equação 15),

$$E_{xc}(\rho) = \Delta T(\rho) + \Delta V_{ee}(\rho) \quad \text{Equação 15}$$

Sendo assim, o valor de energia de troca e correlação é aproximado. A qualidade dos resultados depende da aproximação empregada para se obter o funcional de troca e correlação. Uma das aproximações que pode ser empregada é a aproximação do gradiente generalizado.

A obtenção das energias Kohn Sham é realizada pelo método do campo auto consistente, do inglês *Self-Consistent Field* (SCF).

$$\hat{h}_{KS}(\vec{r}) \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad \text{Equação 16}$$

A Equação 16 representa a equação de auto valor para cada orbital descrito pela função de onda φ_i , em que $\hat{h}_{KS}$ é o operador Kohn Sham para um elétron:

$$\hat{h}_{KS}(\vec{r}) = -\frac{1}{2} \nabla^2(\vec{r}) + V_{eff}(\vec{r}) \quad \text{Equação 17}$$

em que $-\frac{1}{2} \nabla^2$ é o operador energia cinética de cada elétron e V_{eff} é o potencial efetivo (Equação 18)

$$V_{eff}(\vec{r}) = V_{eN}(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} + V_{xc}(\vec{r}) \quad \text{Equação 18}$$

em que V_{eN} é o potencial de atração elétron núcleo; $\int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|}$ representa o termo de repulsão entre os elétrons e $V_{xc}(\vec{r})$ o potencial de troca e correlação.

No método SCF, uma densidade eletrônica é escolhida de maneira arbitrária. Essa densidade está associada a um potencial efetivo, como visto no primeiro teorema de Hohenberg e Kohn. Aplica-se tal potencial na equação de Kohn-Sham, que retorna uma função de onda que está associada a uma densidade eletrônica. O processo se repete, até que se obtenha a densidade eletrônica mais próxima possível da densidade eletrônica que descreve o estado fundamental, ou seja, a que está associada à energia mínima do sistema.⁴⁴

Sistemas reais apresentam variação da densidade eletrônica em relação à posição. Uma maneira de considerar essa variação é incluir o gradiente de densidade na obtenção do funcional de troca e correlação (Equação 19)

$$E_{xc}^{GGA} = \int f(\rho(\vec{r}), |\nabla\rho(\vec{r})|) d\vec{r} \quad \text{Equação 19}$$

em que GGA é uma abreviação de aproximação do gradiente generalizado, do inglês *generalized gradient approximation*. O funcional de troca e correlação pode ser separado em seu componente de troca (E_x) e no componente de correlação (E_c).

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad \text{Equação 20}$$

Modificações nas expressões dos funcionais de troca e correlação, bem como nos seus parâmetros, originam os diferentes funcionais GGA existentes.

1.4.3 Teoria do funcional da densidade dependente do tempo

Quando se estuda um sistema é comum que se deseje obter algumas propriedades como a energia do estado fundamental, distribuição eletrônica, geometria de equilíbrio, dentre outras. Para o estado fundamental, esses estudos podem ser conduzidos pelo emprego da DFT. Entretanto o sistema pode não estar em um estado fundamental, mas sim em estados excitados. Para estudar a estrutura eletrônica e molecular de estados eletronicamente excitados, que geralmente são originados da interação do sistema com uma fonte de radiação externa, é necessário considerar a natureza dependente do tempo das radiações eletromagnéticas. Nesse caso, uma alternativa à DFT é o emprego da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (do inglês *time-dependent density functional theory*, TD-

DFT).⁴⁶ Exemplos de emprego da TD-DFT é no estudo de sistemas que se encontram inicialmente no estado fundamental, por exemplo, e que sofrem uma perturbação externa, como a incidência de um laser. Pode-se empregar a TD-DFT para estudar o que acontece com o sistema após essa perturbação. Ou ainda, um sistema que se encontra em um estado excitado pode ter suas propriedades como energia, geometria etc, calculadas utilizando-se a TD-DFT.

A TD-DFT, se origina da reformulação das equações de Kohn Sham. Nesse contexto, os teoremas de Hohenberg e Kohn, apresentados na sessão 1.4.1, também foram reformulados para serem aplicados à TD-DFT e são conhecidos como teorema de Runge-Gross (RG) ⁴⁶.

1.4.3.1 Teoremas de Runge-Gross

Com a resolução da equação de Schrödinger dependente do tempo, a partir de um estado inicial (ψ_0), é possível encontrar uma função de onda dependente do tempo $\psi(r, t)$ associada a um determinado potencial externo $v(\vec{r}, t)$. Conhecendo $\psi(r, t)$ é possível encontrar uma densidade $\rho(\vec{r}, t)$ associada a essa função de onda. Isso significa que a dinâmica do sistema é determinada pelo potencial dependente do tempo, a partir da equação de Schrödinger. Para formular a teoria do funcional da densidade dependente do tempo era preciso mostrar que a densidade eletrônica era a variável que continha toda a informação necessária para se descrever a dinâmica do sistema. Para isso, Runge e Gross mostraram que existe uma relação unívoca entre a densidade eletrônica do sistema e o potencial e vice-versa.⁴⁷

Todas as observáveis físicas podem ser descritas como funcionais da densidade. Tomando-se a energia como um funcional da densidade, nos casos dependentes do tempo a energia total do sistema não é conservada. O que se conserva é funcional de energia, $A[\psi]$ (Equação 21) ⁴⁶.

$$A[\psi] = \int_{t_0}^{t_f} dt \left\langle \psi(r, t) \left| i \frac{\partial}{\partial t} - \hat{H}(t) \right| \psi(r, t) \right\rangle \quad \text{Equação 21}$$

sendo $\psi(r, t)$ uma função de onda de N-corpos.

Quando a função de onda exata é aplicada no cálculo do funcional de energia $A[\psi]$, o valor deste funcional é igual a zero, mostrando que o mesmo é estacionário.⁴⁶

1.4.3.2 Equações de Kohn-Sham dependentes do tempo

Como mencionado, para o desenvolvimento da TD-DFT as equações de Kohn Sham foram reformuladas, de modo a se considerar a variável tempo. Nesse contexto, a equação de Kohn Sham dependente do tempo é descrita pela Equação 22.

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\vec{r}, t)\right)\psi_i^{KS}(\vec{r}, t) = i\frac{\partial\psi_i^{KS}(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad \text{Equação 22}$$

em que $v_{eff}(\vec{r}, t)$ é o potencial efetivo dependente do tempo (Equação 23)

$$v_{eff}(\vec{r}, t) = v(\vec{r}, t) + \int \frac{\rho(\vec{r}', t)}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}, t) \quad \text{Equação 23}$$

sendo $v_{xc}(\vec{r}, t)$ o potencial de troca e correlação dependente do tempo e $v(\vec{r}, t)$ o potencial externo dependente do tempo.⁴⁶

Resolvendo a equação de Kohn Sham dependente do tempo é possível se obter a função de onda ψ_i^{KS} que está associada à densidade eletrônica (Equação 24)⁴⁸.

$$\rho(\vec{r}, t) = \sum_i |\psi_i^{KS}(\vec{r}, t)|^2 \quad \text{Equação 24}$$

Portanto, a partir da resolução da equação de Kohn-Sham para sistemas dependentes do tempo é possível descrever fenômenos dinâmicos. Utilizando-se o formalismo Kohn-Sham dependente do tempo é possível obter a densidade exata dependente do tempo para um sistema de N-elétrons, a partir de um estado inicial associado a um $v_0(\vec{r})$.

Para se resolver as equações de Kohn-Sham dependentes do tempo, primeiramente deve-se obter o estado inicial a partir da resolução da equação Kohn-Sham independente do tempo. Posteriormente, é necessário realizar a propagação dos orbitais ocupados durante um intervalo de tempo. Isso requer uma aproximação para o potencial de troca e correlação dependente do tempo. Com a resolução das equações de Kohn-Sham dependentes do tempo é possível obter a densidade dependente do tempo, bem como as observáveis físicas descritas como funcionais dessa densidade.

Assim como na resolução da equação de Kohn-Sham independente do tempo, na TD-DFT é necessário encontrar uma aproximação para o potencial de troca e correlação. Uma das aproximações mais simples que pode ser realizada, chamada de aproximação adiabática, propõe a utilização do potencial de troca e correlação independente do tempo na

resolução das equações de Kohn Sham dependentes do tempo (TDKS). A utilização do termo adiabático para descrever a aproximação se refere à ideia de que o sistema físico permanece instantaneamente no estado em que se encontra se a perturbação que está sendo exercida sobre ele é lenta o suficiente.

Ao contrário da DFT, que a resolução da equação de Kohn Sham envolve a resolução de um problema SCF de autovalor, na TD-DFT o problema SCF precisa ser resolvido considerando a propagação de um intervalo de tempo $t_0 \rightarrow t_1$.

Primeiramente se obtém o estado fundamental do sistema com densidade dependente do tempo igual à densidade independente do tempo $\rho(\vec{r}, t) = p_0(\vec{r})$. Posteriormente, precisa-se supor a densidade $\rho(\vec{r}, t)$ para todos os tempos t , $t_0 \leq t \leq t_1$. Em seguida, obtém-se o conjunto de funções de onda $\psi_j^{i+1}(\vec{r}, t)$ a partir do potencial efetivo $v_{eff}^i(\vec{r}, t)$ associado a densidade $\rho^i(\vec{r}, t)$. Posteriormente se obtém uma nova densidade $\rho^{i+1}(\vec{r}, t)$, que é comparada com a densidade anterior $\rho^i(\vec{r}, t)$ e observa-se se a convergência foi alcançada ou não a partir dos limites estabelecidos. Um dos problemas associados ao método mencionado de propagação no tempo é a necessidade de supor densidades para todo o espaço de tempo de t_0 a t_1 , para alguns casos a convergência pode ser muito lenta ou não acontecer. Na prática a resolução das equações TDKS pelo método SCF é realizado passo a passo a partir de diferentes tipos de algoritmos. Para estudos sobre os algoritmos que podem ser empregados sugere-se a leitura do trabalho de Ullrich (Ref. ⁴⁷).

1.4.3.3 Teoria de resposta linear na TD-DFT

O emprego da TD-DFT se faz necessário nos estudos de fenômenos envolvendo estados excitados, como na realização de cálculos de espectros de absorção, de propriedades fotofísicas por exemplo. Nos sistemas dependentes do tempo, é mantida a afirmativa de que para cada potencial externo dependente do tempo existe apenas uma densidade eletrônica que descreve o sistema associado.

A aplicação de DFT para o cálculo de propriedades nos estados excitados deve considerar que a energia de um estado excitado, por exemplo, poderia ser descrita em função da densidade do estado fundamental. Essa aproximação, porém, não descreve os resultados reais de energia. A utilização da TD-DFT, baseada em resposta linear, para cálculo das energias de excitação e espectros é mais adequada. Empregando-se a TD-DFT, durante a transição entre o estado fundamental e o excitado, flutuações periódicas de densidade de

carga são induzidas no sistema. Esse tipo de consideração, por exemplo, promove correções nos autovalores da equação Kohn Sham independente do tempo permitindo a obtenção de energias mais próximas das reais.

A teoria de resposta linear⁴⁹ é um método amplamente empregado, pois com ela é possível se obter toda a informação do espectro de excitação do sistema. Para se entender a resposta dependente do tempo, considera-se uma observável α , cujo valor esperado do estado fundamental seja descrito como na Equação 25,

$$\alpha_0 = \langle \psi_0 | \alpha | \psi_0 \rangle \quad \text{Equação 25}$$

em que ψ_0 é a função de onda de muitos corpos do estado fundamental associada ao hamiltoniano independente do tempo. Supondo-se que o sistema sofra a ação de uma perturbação dependente do tempo tem-se

$$\hat{H}_1(t) = F(t)\hat{\beta}, \quad t \geq t_0 \quad \text{Equação 26}$$

em que, $F(t)$ é um campo externo associado a uma observável β que passa a atuar a partir do tempo t_0 . Essa perturbação afeta a função de onda que descreve o sistema e o valor esperado da observável α , torna-se dependente do tempo.

$$\alpha(t) = \langle \psi(t) | \alpha | \psi(t) \rangle, \quad t \geq t_0 \quad \text{Equação 27}$$

A diferença entre o valor esperado da observável α dependente e independente do tempo, $\alpha(t) - \alpha_0$, é chamada resposta da observável α à perturbação.

Para aplicar a resposta linear na TD-DFT, considera-se o potencial externo dependente do tempo como sendo o potencial independente do tempo $v_0(\vec{r})$, somado a uma perturbação dependente do tempo $v_1(\vec{r}, t)$ (Equação 28)

$$v(\vec{r}, t) = v_0(\vec{r}) + v_1(\vec{r}, t) \quad \text{Equação 28}$$

De acordo com o teorema de Runge Gross existe uma relação unívoca entre o potencial externo e a densidade de modo que a densidade pode ser descrita como um funcional do potencial externo (Equação 29)

$$\rho(\vec{r}, t) = \rho[v](\vec{r}, t) \quad \text{Equação 29}$$

expandindo-se a resposta da densidade à perturbação em uma série de Taylor (Equação 30) tem-se que o termo de primeira ordem é uma resposta linear que pode ser descrita como na Equação 31

$$\rho(\vec{r}, t) - \rho_0(\vec{r}) = \rho_1(\vec{r}, t) + \rho_2(\vec{r}, t) + \rho_3(\vec{r}, t) \dots \quad \text{Equação 30}$$

$$\rho_1(\vec{r}, t) = \int dt' \int d^3r' \chi(r, t, r', t') v_1(r', t') \quad \text{Equação 31}$$

em que, χ é a função da resposta da densidade (Equação 32)

$$\chi(r, t, r', t') = \left. \frac{\delta \rho[v](\vec{r}, t)}{\delta v(r', t')} \right|_{v_0(\vec{r})} \quad \text{Equação 32}$$

A densidade dependente do tempo $\rho(\vec{r}, t)$ (Equação 29) correspondente a um potencial externo pode ser reproduzida em um sistema não interagente de Kohn-Sham em termos do potencial efetivo (Equação 33)

$$\rho(\vec{r}, t) = \rho[v_{eff}](\vec{r}, t) \quad \text{Equação 33}$$

expandido a resposta da densidade em termos do potencial efetivo e tomando o primeiro termo da expansão tem-se:

$$\rho_1(\vec{r}, t) = \int dt' \int d^3r' \chi_{eff}(r, t, r', t') v_{eff1}(r', t') \quad \text{Equação 34}$$

em que $\chi_{eff}(r, t, r', t')$ é

$$\chi_{eff}(r, t, r', t') = \left. \frac{\delta \rho[v_{eff}](\vec{r}, t)}{\delta v_{eff}(r', t')} \right|_{v_{eff}[\rho_0](\vec{r})} \quad \text{Equação 35}$$

O potencial efetivo linearizado pode ser descrito pela, Equação 36

$$v_{eff1}(r, t) = v_1(r, t) + \int d^3r' \frac{n_1(r', t)}{|r - r'|} + v_{xc1}(r, t) \quad \text{Equação 36}$$

em que $v_{xc1}(r, t)$ é o potencial de troca e correlação linearizado (Equação 37)

$$v_{xc1}(r, t) = \int dt' \int d^3r' \left. \frac{\delta v_{xc}[\rho](\vec{r}, t)}{\delta \rho(r', t')} \right|_{\rho_0(\vec{r})} \rho_1(r', t') \quad \text{Equação 37}$$

em que $f_{xc}(r, r', t') = \left. \frac{\delta v_{xc}[\rho](\vec{r}, t)}{\delta \rho(r', t')} \right|_{\rho_0(\vec{r})}$ é o chamado kernel de troca e correlação dependente do tempo.

A principal aplicação da TD-DFT no regime de resposta linear é o cálculo das energias de excitação de sistemas atômicos e moleculares. A equação matricial proposta por Casida⁵⁰ (Equação 38) emprega resposta linear na obtenção de densidade de estados excitados.

$$CZ = \Omega^2 Z \quad \text{Equação 38}$$

Em que C é uma matriz dependente do estado fundamental KS e do kernel de troca e correlação independente de frequências; Ω são as frequências correspondentes às energias de excitação e Z são autovetores.

A equação de Casida pode ser simplificada de modo a se reduzir os custos computacionais. Os autovalores da equação são os quadrados das energias de excitação, nesse caso para cada energia de excitação Ω_n existe um valor negativo, $-\Omega_n$, correspondente. Fisicamente o par Ω_n e $-\Omega_n$ correspondem à excitação e à desexcitação respectivamente. Na aproximação Tamm-Dancoff (TDA)^{51,52} todas as desexcitações são desconsideradas.

Para se obter resultados análogos para estados excitados é preciso calcular as energias dos estados excitados respectivas a cada perturbação externa. As forças e as constantes de força, por exemplo, são calculadas como as derivadas de primeira e segunda ordem da energia molecular, respectivamente. Os momentos de dipolo são calculados fazendo-se a primeira derivada do campo elétrico estático. Desse modo, a DFT e TD-DFT são métodos computacionais eficientes para o estudo de estrutura eletrônica e propriedades de moléculas no estado fundamental e excitado.

1.4.4 Propriedades espectroscópicas e fotofísicas

Todos os processos fototerápicos mencionados até o momento são provenientes de uma excitação inicial do FS. Nos estudos das excitações eletrônicas diferentes métodos de cálculo de estrutura eletrônica podem ser empregados. O método de interação de configuração (do inglês *configuration interaction*, CI)⁵³ considera que os elétrons são excitados para níveis eletrônicos de maior energia, obtendo-se diferentes configurações dos elétrons nos orbitais moleculares. Em um caso em que se considera todas as configurações possíveis de excitações eletrônicas, ou seja, no caso em que todos os elétrons fossem arranjados de todas as maneiras possíveis, tem-se o chamado método *full-CI*. O que acontece na prática, entretanto, é um truncamento nas excitações, considerando-se, normalmente, apenas as configurações de excitações simples (CIS) e excitações duplas (CISD). A vantagem de se limitar a ordem das excitações é a diminuição do custo computacional.⁴¹

Um outro método que pode ser empregado para cálculos envolvendo moléculas no estado excitado é o *complete active space self-consistent field* (CASSCF).⁵⁴ Nesse método, define-se um chamado espaço ativo composto por uma quantidade restrita de orbitais

moleculares e realiza-se um *full*-CI para considerar as excitações que ocorrem no espaço ativo. Os orbitais com energia superior ao espaço ativo são considerados sempre desocupados e os de energia inferior duplamente ocupados. A vantagem do método CASSCF é a descrição estatística da correlação eletrônica, mas envolve a dificuldade de se escolher adequadamente os orbitais que farão parte do espaço ativo. Espaços ativos muito pequenos podem gerar resultados com pouca precisão e o custo computacional aumenta exponencialmente com o número de orbitais ativos.⁴¹

Um outro método para se obter a energia de correlação eletrônica, em processos de excitação, é o chamado *coupled cluster* (CC).⁵⁵ Nesse formalismo a função de onda ϕ (Equação 39) pode ser obtida a partir da combinação sucessiva de operadores T , chamados operador de cluster, aplicados na função de onda Hartree Fock, ϕ_o .

$$\phi = (1 + U_1 + U_2 + U_3 + \dots)\phi_o \quad \text{Equação 39}$$

em que,

$$U_1 = T_1 \quad \text{Equação 40}$$

$$U_2 = T_2 + \frac{1}{2!}T_2^2 \quad \text{Equação 41}$$

$$U_3 = T_3 + \frac{1}{3!}T_1^3 + T_1T_2 \quad \text{Equação 42}$$

como pode ser observado,

$$U_i = T_i + Q_i \quad \text{Equação 43}$$

em que, T_i é denominado termo conexo e Q_i são os termos desconexos, obtidos pelo produto de dois ou mais operadores de cluster. Nas equações apresentadas (Eq. 39-43) operadores T_1 e T_2 referem-se às excitações simples e duplas respectivamente. Caso fosse possível se considerar um valor de p , para T_p , igual à quantidade de orbitais ocupados a função de onda ϕ contemplaria todas as excitações possíveis. Essa consideração, entretanto, é inviável em termos de custo computacional, sendo consideradas apenas as ordens menores dos operadores. Uma aproximação utilizada com frequência é se considerar o operador até a segunda ordem (CCSD), nesse caso não apenas as excitações simples e duplas são consideradas, mas também excitações triplas e quádruplas por exemplo são incorporadas advindas dos termos desconexos.⁴¹

O processo de absorção e emissão molecular pode ser entendido por meio da teoria de perturbação dependente do tempo.⁵⁶ Uma molécula inicialmente no estado estacionário pode ser descrita por uma função de onda que pode ser obtida por meio da resolução da equação de Schrödinger dependente do tempo. Considerando-se uma radiação externa como uma perturbação ao sistema original de modo que o hamiltoniano do sistema perturbado pode ser descrito como a soma do hamiltoniano estático H_0 somado a um operador de perturbação H' .

$$(H_0 + H')\psi(t) = i\hbar \frac{d\psi(t)}{dt} \quad \text{Equação 44}$$

As funções de onda do sistema perturbado podem ser descritas em termos das funções de onda do sistema não perturbado:

$$\psi(t) = \sum a_k(t)\psi_k \quad \text{Equação 45}$$

os coeficientes $a_k(t)$ introduzem a dependência do tempo requerida. Uma vez interrompida a perturbação, é possível que o sistema esteja no estado final ψ_f diferente do inicial. Essa probabilidade é calculada como sendo o quadrado do coeficiente $a_f(t)$ referente ao estado final.

$$[a_f(t)]^2 = \frac{8\pi^3}{3h^2} \langle \psi_i | \mu | \psi_f \rangle^2 \rho(v_{if})t \quad \text{Equação 46}$$

ρ é a densidade da radiação na frequência v_{if} correspondente à transição, t é o tempo da irradiação e $\langle \psi_i | \mu | \psi_f \rangle$ o momento de transição. Desse modo, vê-se que a probabilidade de se observar uma transição é proporcional ao quadrado do momento de transição, que pode ser obtido a partir da força do oscilador (f) do espectro de absorção. A força do oscilador pode ser obtida experimentalmente calculando-se a área sob a curva do espectro de absorção e está diretamente relacionada com a intensidade da absorção.

$$f = 1,44 \cdot 10^{-19} \int \varepsilon(v) dv \quad \text{Equação 47}$$

em que, v é a frequência e $\varepsilon(v)$ é a absortividade molar em cada frequência.

Como mencionado, conhecendo-se a força do oscilador é possível obter o momento de transição:

$$f = \frac{8\pi^2 v_{if} m_e \langle \psi_i | \mu | \psi_f \rangle^2}{3he^2} \quad \text{Equação 48}$$

em que, m_e é a massa do elétron e v_{if} é a frequência de transição eletrônica entre os estados inicial e final. A taxa de transição para absorção é descrita pelo coeficiente B_{lu} :

$$B_{lu} = \frac{[a_u(t)]^2}{\rho(v_{lu})t} = \frac{8\pi^3}{3h^2} \langle \psi_u | \mu | \psi_l \rangle^2 \quad \text{Equação 49}$$

em que, u refere-se ao estado de maior energia e l ao estado de menor energia. Já a taxa de emissão considera o coeficiente de emissão espontânea A_{ul} :

$$A_{ul} = \frac{8\pi h v^3}{c^3} \cdot B_{lu} = \frac{64\pi^4 v^3}{3hc^3} \langle \psi_l | \mu | \psi_u \rangle^2 \quad \text{Equação 50}$$

sendo $B_{ul} = B_{lu}$, a taxa de emissão é descrita pela Equação 51:

$$A_{ul} + B_{ul}\rho(v_{ul}) \quad \text{Equação 51}$$

Como o termo de emissão espontânea depende do cubo da frequência de transição, entende-se por que estados excitados de maior energia apresentam tempo de vida curto.

Supondo-se que não haja decaimento de energia por processos não radiativo, pode-se considerar que o processo de emissão radiativa é descrito pela equação cinética de primeira ordem cuja constante é o coeficiente de Einstein, A_{ul}

$$\frac{d[M^*]}{dt} = -A_{ul}[M^*] \quad \text{Equação 52}$$

O tempo de vida do processo radiativo é, então

$$\tau_0 = \frac{1}{A_{ul}} \quad \text{Equação 53}$$

Como o coeficiente de Einstein está associado diretamente com força do oscilador, transições permitidas por *spin*, que apresentam força do oscilador maior, ocorrem mais rapidamente. Já transições proibidas por *spin*, ocorrem em tempos maiores. Esse é o motivo de moléculas apresentarem tempos de vida maiores no estado tripleto (escala de segundos), podendo participar de reações fotoquímicas, em detrimento de decaírem por fosforescência. Já moléculas no estado excitado singleto apresentam tempo de vida mais curtos participando de processos de fluorescência (escala de 10^{-9} s).²⁶

Considerando ψ_0 a função de onda que descreve o estado fundamental de uma molécula, ψ_1 um estado excitado e ψ_2 um segundo estado excitado de menor energia que o primeiro, podendo ser um singleto ou tripleto, uma vez excitada a molécula e ocupando um nível vibracional de ψ_1 é possível que ocorra uma transição não radiativa (k_{nr}) para um dos

níveis vibracionais de ψ_2 por exemplo. Caso a constante de relaxação vibracional (k_{RV}) seja maior que a k_{nr} , a molécula decairá para o nível vibracional $v' = 0$ do estado ψ_1 e a partir desse nível vibracional poderá ocorrer a transição para o estado ψ_2 . As transições do estado ψ_1 para o estado ψ_2 nas situações mencionadas podem ser entendidas empregando-se a teoria da perturbação dependente do tempo. Para os processos de conversão interna a perturbação H' se relaciona com interações eletrostáticas entre os elétrons e núcleos. Já para processos de cruzamento intersistemas, H' são as interações *spin* orbita. A constante de processos não radiativos pode ser calculada pela regra de ouro de Fermi

$$k_{nr} = \frac{2\pi}{h} \langle \psi_2 | H' | \psi_1 \rangle^2 \rho \quad \text{Equação 54}$$

Quando se considera diferentes processos, sendo radiativos ou não radiativo, o tempo de decaimento deverá considerar as constantes de todos os processos ²⁶.

$$\tau = \frac{1}{\sum_i k_i} \quad \text{Equação 55}$$

Como mencionado, uma vez estando no estado excitado, a molécula pode participar do processo não radiativo denominado conversão interna. Processos não radiativos estão usualmente associados à ocorrência de interseção cônica, pontos de degenerescência das superfícies de energia potencial de diferentes estados no espaço multidimensional de coordenadas nucleares de uma molécula. A interseção cônica envolve acoplamento entre os estados eletrônicos e acoplamentos entre os modos vibracionais. Durante o processo, a energia absorvida na excitação é transformada em energia cinética e posteriormente em calor.⁵⁷ A existência de uma região de cruzamento entre duas superfícies de energia potencial, com uma baixa barreira de energia entre a geometria do estado inicial e a do ponto de cruzamento, torna possível a ocorrência de conversão interna que pode acontecer na escala de pico-segundos. Nas vizinhanças do cruzamento entre as superfícies, efeitos não adiabáticos, como o acoplamento do movimento nuclear e eletrônico, precisam ser considerados ao se estudar a transição entre superfícies de energias potenciais.⁵⁸

De maneira simplificada a probabilidade P de ocorrência de um salto entre as superfícies, em uma transição não radiativa, pode ser descrita como na Equação 56,

$$P = \exp\left[-\left(\frac{\pi}{4}\right) \varepsilon\right] \quad \text{Equação 56}$$

em que

$$\varepsilon = \frac{\Delta E(Q)}{\hbar \dot{Q} \cdot g(Q)} \quad \text{Equação 57}$$

em que, $\Delta E(Q)$ é o gap de energia entre as superfícies dos dois estados, $\dot{Q} \cdot g(Q)$ é o produto escalar entre o vetor velocidade ($\dot{Q}$) e o vetor de acoplamento ($g(Q)$) entre os dois estados Born-Oppenheimer em função do movimento nuclear e Q é o vetor de coordenadas nucleares. Então, a transição não radiativa é favorecida por uma baixa diferença de energia entre as regiões mais próximas das duas superfícies, pelo maior acoplamento não adiabático.⁵⁸ Os estudos dos processos fotofísicos podem ser feitos analisando-se os caminhos de relaxação da molécula a partir de uma excitação vertical Franck Condon do estado fundamental para um determinado estado excitado. É possível se obter o tempo de vida dos estados excitados e as transições dos quais participam realizando-se cálculos de dinâmica molecular não adiabática das moléculas no estado excitado. Entretanto o custo computacional envolvido nesses cálculos é elevado e cresce com o tamanho do sistema.⁵⁹

Métodos computacionais foram desenvolvidos ao longo dos anos para que cálculos dinâmicos pudessem ser realizados. O desenvolvimento de campos de força permitiu o estudo de sistemas com grande quantidade de átomos como proteínas. Entretanto existem limitações desses campos de forças convencionais, já que não descrevem processos que envolvam quebra ou formação de ligações químicas, por exemplo.

Quando se deseja estudar processos fotofísicos, que envolvem estados excitados, a complexidade de se descrever as superfícies de energia potencial envolvidas no processo é bastante alta. Isso porque uma vez no estado excitado, muitas transições envolvendo estados eletrônicos e vibracionais diferentes podem acontecer de maneira concorrente. Além disso, quanto maior o tamanho do sistema maior a proximidade energética entre os estados excitados e maiores as possibilidades de processos ocorrerem. Desse modo, a realização de todos os cálculos envolvidos nos estudos fotofísicos, considerando-se a existência de muitos estados excitados de diferentes multiplicidades, pontos de cruzamento, existência de diferentes mínimos locais torna o uso de métodos da mecânica quântica muito dispendiosos computacionalmente para serem empregados em sistemas com muitos átomos. Sendo assim, nesses estudos é importante se avaliar a precisão requerida com o custo computacional envolvido para a decisão de qual método empregar.

A avaliação experimental da aplicabilidade de uma determinada substância como agente fototérmico pode ser feita, por exemplo, expondo a substância em diferentes

concentrações a radiação de comprimento de onda na faixa do vermelho e infravermelho próximo e realizar a análise da variação de temperatura utilizando-se sistemas de imagem fototérmica, cuja descrição do funcionamento está fora do escopo do presente trabalho. Além disso, testes *in vitro* podem ser realizados para avaliar a ação da substância na viabilidade das células de tumor.^{60,61} Previamente à análise experimental, uma avaliação teórica computacional pode ser realizada e envolve o estudo da possibilidade de ocorrência do processo de conversão interna em detrimento dos processos concorrentes como fluorescência e fosforescência, por exemplo.

A avaliação das constantes fotofísicas permitirá compreender quais os mecanismos de decaimento dos estados excitados são mais favoráveis de ocorrer e, então, avaliar se as substâncias apresentam as propriedades fotofísicas adequadas para a aplicabilidade em fototerapia.

1.4.5 *Docking* molecular

Cálculos de *docking* molecular são empregados para predizer interações entre um ligante e um receptor, como proteínas por exemplo. Como resultado, é possível se obter as conformações dos complexos ligante-receptor, bem como os valores de afinidade de ligação. Os cálculos de *docking* molecular têm sido empregados nos estudos de desenvolvimento de novos fármacos e na avaliação da interação dos ligantes com sítios ativos de macromoléculas de interesse.

Os programas de *docking* utilizam funções *score* para ranquear as diferentes conformações obtidas do cálculo e, assim, permitir a avaliação de qual das poses melhor descreve o sistema. No programa AutoDock Vina,⁶² utilizado no presente trabalho, é empregada uma função *score* que considera as interações entre todos os pares de átomos que podem ser mover em relação uns aos outros. A parte da função *score* dependente da conformação pode ser descrita pela Equação 58,

$$c = \sum_{i < j} f_{t_i t_j}(r_{ij}) \quad \text{Equação 58}$$

em que, $f_{t_i t_j}$ são funções de interações entre os tipos de átomos t_i que designam cada átomo i e r_{ij} é a distância interatômica. Sendo

$$f_{t_i t_j}(r_{ij}) = h_{t_i t_j}(d_{ij}) \quad \text{Equação 59}$$

em que, $h_{t_i t_j}$ é a soma ponderada de interações estéricas, apolares e ligações de hidrogênio e $d_{ij} = r_{ij} - R_{t_i} - R_{t_j}$ é a distância de superfície sendo R_t o raio de van de Waals do átomo do tipo t .

As interações são divididas em inter e intramoleculares.

$$c = c_{inter} + c_{intra} \quad \text{Equação 60}$$

O algoritmo de otimização compara as conformações e as ranqueia, buscando o mínimo global de c .

A energia de ligação predita é calculada considerando as interações intermoleculares presentes na conformação no seu ponto de mínimo:

$$E_1 = g(c_1 - c_{intra1}) \quad \text{Equação 61}$$

em que g é uma função arbitrária crescente. As energias de ligação das demais conformações (E_i) também são calculadas, mas em relação a conformação do melhor modo de ligação para preservar a classificação.

$$E_i = g(c_i - c_{intra1}) \quad \text{Equação 62}$$

No algoritmo de minimização *Iterated Local Search*,⁶³ utilizado pelo programa, realizam-se modificações conformacionais consecutivas na estrutura do ligante, sendo otimizações locais, feitas com o método Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS),⁶⁴⁻⁶⁷ realizadas a cada passo.

Emprega-se o método de Metropolis⁶⁸ para definir as estruturas que serão aceitas em cada etapa. O receptor é mantido rígido durante o processo. As poses são ranqueadas considerando-se tanto as interações intermoleculares quanto as intramoleculares.

Os cálculos de *docking* molecular podem ajudar a avaliar a interação de ligantes com proteínas, permitindo identificar com quais grupos de aminoácidos, em quais cavidades e por quais tipos de interação o ligante consegue interagir com a macromolécula.⁶⁹

1.4.6 Dinâmica molecular

Ao se estudar as propriedades de um sistema é usual que sejam realizadas análises empregando-se a configuração cuja energia referente seja a mínima. Isso é possível em sistemas pequenos, cuja curva de energia potencial apresenta um valor de mínimo bem definido. Para sistemas complexos, que apresentam uma quantidade grande de mínimos

locais, é interessante que as propriedades de interesse sejam estudadas em diferentes configurações referentes aos diferentes mínimos. Para se obter as diferentes configurações que o sistema pode assumir e suas respectivas energias pode-se realizar uma amostragem por dinâmica molecular.

Para a realização de um cálculo de dinâmica, que envolve sistemas poliatômicos, é necessário que se estabeleça algumas aproximações que tornem os cálculos factíveis. Pensando-se, por exemplo, em um sistema real descrito como uma caixa cúbica na qual cada um dos lados tenha 10^8 átomos. Em todo o volume da caixa estariam presentes uma quantidade total de 10^{24} átomos. Para estimar a quantidade de átomos do sistema que estariam localizados na paredes da caixa, ou seja, interagindo com a região externa à caixa, pode-se calcular a quantidade de átomos presentes nas seis faces da caixa cúbica, encontrando-se um valor de $6 \cdot 10^{16}$ átomos. Sendo assim, do total de átomos do sistema real 0,000006% interagem com o vácuo. O custo computacional para se realizar o cálculo de dinâmica com a quantidade de um sistema real é muito elevado, o que se observa é um cálculo de dinâmica envolvendo sistemas menores.⁷⁰

Imaginando-se um segundo exemplo de um desses sistemas menores descritos por uma caixa cúbica com 50 átomos em um de seus lados. De maneira análoga ao feito para o primeiro exemplo pode-se calcular que a quantidade total de átomos presentes no sistema é 125000 e a quantidade de átomos na superfície do sistema é 15000. Percebe-se, portanto, que o sistema menor a ser empregado no cálculo da dinâmica apresenta 12% dos seus átomos interagindo com vácuo. Desse modo, percebe-se que a simulação feita com esse sistema menor não descreveria os resultados reais visto que uma quantidade muito maior dos átomos que compõem o sistema menor está interagindo com o vácuo, quando comparada com a quantidade de átomos do sistema real. Como uma solução a esse problema, os cálculos de dinâmica são realizados com os sistemas menores empregando-se condições periódicas de contorno. Nesse caso, define-se o sistema como uma célula primária que é replicada infinitamente em todas as três direções. Os cálculos envolvidos na resolução das equações de movimento, que serão descritas posteriormente nessa sessão, são realizados apenas para a célula primária e considera-se que os resultados são os mesmos para as células réplicas. Tais cálculos envolvem, porém, a interação entre os átomos da célula primária com os átomos das células réplicas. Supondo-se uma célula primária composta por 20000 átomos e considerando-se 100 células réplicas ao seu redor, seriam 10^{12} interações interatômicas que

precisariam ser contabilizadas, o que seria muito dispendioso computacionalmente. Sendo assim, na prática define-se um raio de corte (r_c) e considera-se apenas as interações realizadas entre átomos que estejam dentro da região definida pelo raio de corte. Esse valor de r_c deve ser menor que o tamanho da célula primária para se evitar interação de um átomo com ele mesmo. A decisão do tamanho do raio de corte e da célula primária devem ponderar a acurácia dos resultados com o custo computacional do cálculo.⁷⁰

O cálculo de dinâmica molecular realiza uma amostragem das conformações ao longo do tempo, obtendo as médias de uma propriedade G , a partir de uma série de medidas M .

$$\langle G \rangle = \frac{1}{M} \sum_{\mu=1}^M G_{\mu}(r_N) \quad \text{Equação 63}$$

em que, r_N é o conjunto completo de coordenadas.

Considerando-se uma molécula formada por N átomos em um determinado instante t , a geometria R da molécula é

$$R = (r_1, r_2, \dots, r_N) \quad \text{Equação 64}$$

$$r_1 = (x_1, y_1, z_1) \quad \text{Equação 65}$$

Configurações sucessivas do sistema podem ser obtidas a partir da integração das leis de movimento de Newton

$$F_i = m \cdot a_i = m \cdot \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad \text{Equação 66}$$

Sabe-se que a força também pode ser descrita em termos da energia potencial V .

$$F_i = -\frac{dV}{dr_i} \quad \text{Equação 67}$$

A integração da equação de movimento pode ser dividida em pequenos intervalos de tempo finitos Δt . Os intervalos de tempo precisam ser pensados para descrever de maneira adequada os eventos que se deseja estudar. Por exemplo, eventos como movimento molecular ocorrem na escala de 10^{-14} s. Nesse caso um valor adequado de tempo seria na ordem de 10^{-15} s (femtosegundos).

Para cada passo da simulação as N equações são resolvidas e as forças que atuam em cada átomo são calculadas e as acelerações de cada átomo obtidas. Sabendo-se as coordenadas, velocidade e aceleração em um determinado tempo t , é possível calcular tais

parâmetros no tempo $(t + \Delta t)$. Realizando-se esse procedimento em vários passos pode-se observar como as coordenadas e velocidades das partículas variam com o tempo.

A simulação de dinâmica molecular parte das chamadas condições iniciais, que são as coordenadas e a velocidade iniciais do sistema. As coordenadas iniciais podem ser obtidas de bancos de dados disponíveis na literatura, como o *Protein Data Bank* (PDB) por exemplo. Já a velocidade inicial pode ser obtida por meio da distribuição Maxwell-Boltzmann em uma determinada temperatura, assumindo-se o sistema em equilíbrio térmico. Para se encontrar as demais conformações que o sistema pode assumir, calcula-se os novos valores de coordenadas e velocidades que o sistema passa a ter após uma variação do tempo. Esse cálculo pode ser feito empregando-se diferentes algoritmos, um deles é o conhecido como método velocidade de Verlet,⁷¹ mostrado nas Equações 68 e 69:

$$r(t + \Delta t) = r(t) + \Delta t \cdot v(t) - \frac{\Delta t^2}{2m} \cdot \frac{dV(t)}{dr} \quad \text{Equação 68}$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) - \frac{\Delta t}{2m} \left(\frac{dV}{dr}(t + \Delta t) + \frac{dV(t)}{dr} \right) \quad \text{Equação 69}$$

A ideia é que a partir das coordenadas, velocidade e aceleração em um determinado tempo t , obtenha-se as coordenadas no passo seguinte, $r(t + \Delta t)$. Conhecendo-se as novas coordenadas, é possível obter a aceleração a partir dos valores de forças que atuam sobre os átomos nas novas coordenadas. Por fim, conhecendo-se a aceleração é possível calcular o valor de $v(t + \Delta t)$.

Existe a possibilidade de restringir movimento de algumas ligações específicas do sistema, como as ligações que envolvem átomos de hidrogênio, por exemplo. Nesse caso é introduzido um parâmetro de restrição nas equações de Verlet, dependente de χ_{12} e

$$\chi_{12} = r_{12}^2(t) - d_{12}^2 \quad \text{Equação 70}$$

em que, r_{12}^2 é a posição dos átomos 1 e 2 e d_{12}^2 o comprimento da ligação entre os átomos 1 e 2. A ideia é que $\chi_{12} = 0$ quando se deseja aplicar a restrição. Esse algoritmo é conhecido como SHAKE.⁷²

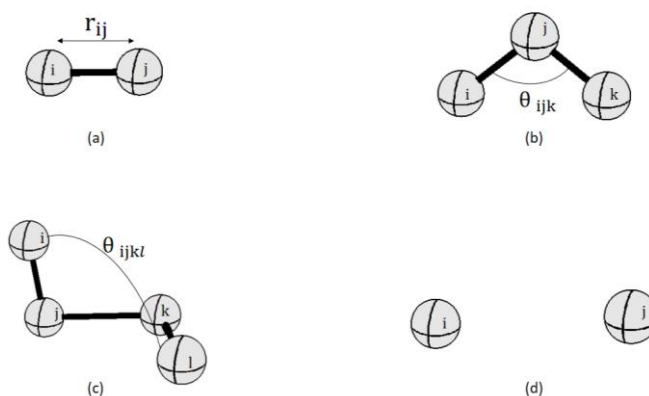
Como pode ser observado nas Equações 68 e 69, para se obter os valores de coordenadas e velocidades é preciso obter o gradiente de energia potencial $\frac{dV}{dr}$. O cálculo desse gradiente pode ser realizado com o emprego de campos de força.

O campo de força é empregado na obtenção da energia potencial do sistema. Na Figura 4 são mostrados os tipos de interações que são consideradas para a obtenção da energia potencial do sistema.

A energia potencial total do sistema (V_{TOTAL}) é obtida considerando tanto as interações que envolvem ligações químicas, primeiro, segundo e terceiro termo da Equação 71, quanto as que não envolvem ligações químicas, quarto termo da Equação 71.

$$V_{TOTAL} = \sum V_{Ligação} + \sum V_{ângulo} + \sum V_{Torsional} + \sum V_{NB} \quad \text{Equação 71}$$

Figura 4. Interações que envolvem ligações químicas (a) ligação (b) angular (c) torcional e (d) interações que não envolvem ligações químicas.



Fonte: Própria autora

O primeiro e segundo termos mostrados na Equação 71 se referem à energia potencial envolvida no estiramento e nas deformações angulares, respectivamente, que podem ser calculados empregando-se a aproximação do oscilador harmônico (Equações 72 e 73).

$$V_{Ligação} = \frac{1}{2} \cdot k_L (r - r_o)^2 \quad \text{Equação 72}$$

$$V_{ângulo} = \frac{1}{2} \cdot k_a (\theta - \theta_o)^2 \quad \text{Equação 73}$$

Em que k_L e k_a são as constantes de força; r_o e θ_o são a distância e o ângulo das ligações no equilíbrio, também conhecidos como distância e ângulos naturais de ligação. Tais parâmetros variam de acordo com o tipo de ligação. Essa aproximação é válida em regiões próximas da região de equilíbrio. Caso seja necessário o estudo em temperaturas mais elevadas e/ou estiramentos e deformações angulares de larga amplitude é necessário que sejam considerados os efeitos anarmônicos.

O terceiro termo da Equação 71 se refere à energia torcional envolvida nos ângulos diedros da molécula estudada. O potencial torcional é descrito por uma série de Fourier (Equação 74).

$$V_{Torcional} = K_T(1 + \cos(n\omega - \gamma)) \quad \text{Equação 74}$$

em que, ω é o ângulo diedro; K_T é a barreira energética; n é o número de mínimos locais e γ é a variação do ângulo entre os diedros de um mínimo para outro.

Para os campos de força do tipo carga fixa, ou seja, que desconsidera a polarização das cargas devido às interações com os vizinhos e com o meio, o quarto termo da Equação 71 se refere à energia potencial referente a interações Coulombianas, van der Waals e interações repulsivas. Para os casos em que seja necessário considerar a polarizabilidade do sistema é necessário o emprego dos chamados campos de força polarizados.

A interação eletrostática Coulombiana é calculada empregando-se a seguinte Equação 75,

$$V_C = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}} \quad \text{Equação 75}$$

Em que q são as cargas dos átomos; ϵ é a constante dielétrica do meio e r_{ij} a distância entre os átomos i e j .

As interações de van der Waals e as repulsivas podem ser avaliadas empregando-se o potencial Lennard-Jones (V_{LJ}) (Equação 76)

$$V_{LJ} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{Equação 76}$$

Em que σ_{ij} é a distância finita na qual o potencial interpartícula é zero e ϵ_{ij} é o poço potencial.

Simulações de dinâmica molecular podem ser empregados para se estudar as interações entre ligantes e os diferentes sítios ativos de proteínas considerando as alterações conformacionais na estrutura da macromolécula a partir da interação com o ligante.⁷³

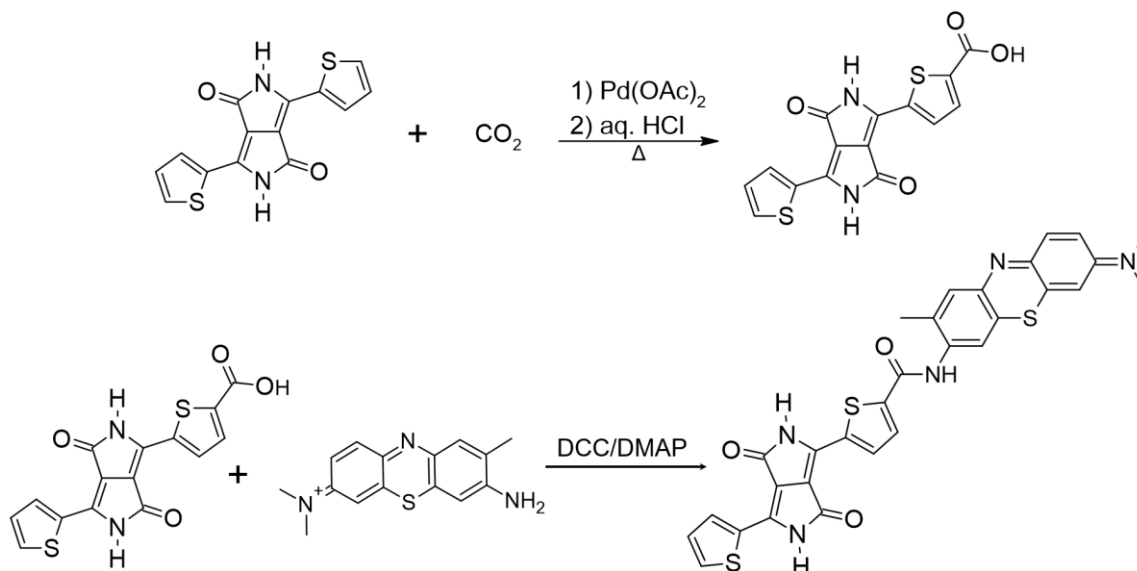
1.5 METODOLOGIA

1.5.1 Proposta de mecanismo para formação do agente fototérmico

Nesse trabalho nós propusemos que a obtenção do agente fototérmico TB-TDPP seja feita a partir de precursores já conhecidos na literatura: a azul de toluidina (TB) e o 2,5-

dihidropirrolo[3,4]pirrol-1,4-diona (TDPP). A proposição teórica para a rota sintética está mostrada na Figura 5.

Figura 5. Proposta teórica de rota sintética para a obtenção da substância TB-TDPP.



Fonte: Própria autora

Como pode ser visto na Figura 5, a síntese envolve a carboxilação do grupo tiofeno do TDPP com CO_2 na presença de um catalisador de paládio. A vantagem do método proposto é a utilização de CO_2 para a obtenção de substância com valor agregado. Além disso, comparado a outros métodos de carboxilação, o método proposto apresenta menos etapas, reduzindo a produção de resíduos. A proposta de síntese no presente trabalho é uma proposta teórica, mas foi baseada em trabalhos anteriores descritos na literatura. O mecanismo de carboxilação de moléculas aromáticas apresentado foi estudado por Zhang e colaboradores.⁷⁴ Já a reação de formação de ligação do grupo amida envolve o uso do catalisador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e o reagente de acoplamento diciclohexilcarbodiimida (DCC) com procedimento descrito no trabalho de Oliveira.⁷⁵

Para se conhecer o rendimento da síntese proposta e sua efetiva aplicabilidade é necessário que ela seja realizada experimentalmente em laboratório. É possível no entanto, realizar uma estimativa dos rendimentos, baseando-se em reações descritas na literatura que utilizaram as etapas de síntese mencionadas. O trabalho publicado por Fujiwara e colaboradores⁷⁶ apresentou uma reação de carboxilação do grupo tiofeno com CO_2

empregando-se o catalisador de paládio indicado na Figura 5. Na ocasião, os autores obtiveram o ácido tiofeno-2-carboxílico com um rendimento de 18%.⁷⁶ Em relação a obtenção do grupo amida, no trabalho realizado por Oliveira empregando-se DMAP e DCC para síntese de amida, obteve produtos com um rendimento de cerca de 85%.⁷⁷

1.5.2 Cálculo de otimização de geometria e de propriedades fotofísicas

Cálculos de otimização de geometria foram realizados para os estados fundamental e excitados (singletos e tripletos) das moléculas de TB, TDPP, TB-TDPP e TB-TDPP-N, empregando-se a teoria do funcional da densidade (DFT)⁷⁸ e a versão dependente do tempo (TD-DFT)⁴⁶, respectivamente. Foi empregado o funcional de troca e correlação PBE⁷⁹ e a função de base de Ahlrichs para todos os elétrons Def2-SVP.⁸⁰ Com o objetivo de tornar os cálculos mais rápidos, foi empregada a aproximação *chain of sphere* na parte de troca da matriz de Fock, empregando a base auxiliar def2/J.⁸¹ A aproximação de resolução de identidade (RI)⁸² foi empregada na obtenção da matriz de Coulomb. As otimizações de geometria foram realizadas em água empregando o modelo de solvatação implícita CPCM contínuo.⁸³ A aproximação Tamm-Dancoff (TDA)^{51,52} foi empregada nos cálculos envolvendo as moléculas estudadas nos seus estados excitados. Em conjunto com os cálculos de otimização, foram calculadas as frequências vibracionais em todas as geometrias otimizadas de modo a se assegurar a inexistência de frequências imaginárias.

Os espectros de absorção foram calculados empregando-se o método *Coupled Cluster* com excitações simples e duplas (CCSD). Foi utilizada a *similarity transformed equation of motion* (STEOM) em conjunto com *domain based local pair natural orbital* (DLPNO), (STEOM-DLPNO-CCSD).⁸⁴ A função de base empregada, nesse caso, foi a cc-pVDZ.

As propriedades fotofísicas das moléculas foram calculadas empregando-se o funcional de troca e correlação meta GGA TPSSh⁸⁵ e o conjunto de funções de base Def2-TZVP.⁸⁰ As constantes de fluorescência foram calculadas baseando-se na solução analítica da equação geral de taxas de transição, Equação 77.

$$k(\omega)_{nm} = \frac{4\omega^3 \eta^2}{3\hbar c^3} |\hat{\mu}_{nm}|^2 \delta(E_n - E_m \pm \hbar\omega) \quad \text{Equação 77}$$

em que, n e m são os estados iniciais e finais, respectivamente; $\hat{\mu}$ é o operador dipolo de transição, ω a frequência de emissão ou absorção do fóton e η o índice de refração do

solvente. A abordagem empregada nos cálculos foi proposta por De Souza e colaboradores⁸⁶ e implementada no programa ORCA, conhecida como mecanismo de integral de caminho.

Em trabalho realizado por de Souza e colaboradores,⁸⁶ desenvolveu-se uma expressão, para a resolução da Equação 77. O termo delta de Dirac foi colocado no domínio do tempo (Equação 78).

$$\delta(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\omega t} dt \quad \text{Equação 78}$$

A taxa $k(\omega)$ pode ser calculada considerando o peso dos estados iniciais termicamente acessíveis, a partir da população de Boltzmann $P_n(T) = \frac{e^{-\frac{\epsilon_n}{k_B T}}}{Z}$ de um estado inicial n a uma temperatura T .

$$k(\omega) = \sum_{nm} P_n(T) k(\omega)_{nm} \quad \text{Equação 79}$$

em que ϵ_n é a energia vibracional total do estado n e Z a função de partição. De modo que a taxa $k(\omega)$ pode ser expressa:⁸⁶

$$k(\omega) = \frac{2\omega^3 \eta^2}{3\pi c^3 Z} \sum_{nm} e^{-\frac{\epsilon_n}{k_B T}} \langle \theta_n | \mu | \theta_m \rangle \langle \theta_m | \mu | \theta_n \rangle \times \int_0^\infty e^{-i(E_n - E_m - \omega)t} dt \quad \text{Equação 80}$$

em que θ é a parte vibracional da função de onda.

A matriz de rotação de Duschinsky e o vetor de deslocamento são empregados durante o processo de obtenção do conjunto de coordenadas normais.

Para a obtenção da constante de cruzamento intersistemas, o operador de perturbação empregado é de acoplamento *spin* órbita (SOCME) envolvendo os dois estados.

$$k_{ISC} = \frac{2\pi}{\hbar} \langle \Psi_m | \hat{H}_{SOC} | \Psi_n \rangle^2 \delta(E_n - E_m) \quad \text{Equação 81}$$

em que $\langle \Psi_m | \hat{H}_{SOC} | \Psi_n \rangle$ é a matriz de perturbação entre o estado final m e inicial n .

A SOCME foi obtida utilizando-se a Teoria de perturbação Quase Degenerada (QDPT),⁸⁷ para calcular a mistura entre os estados singletos e tripletos obtidos dos cálculos TD-DFT, como foi sugerido e implementado por de Souza e colaboradores.⁸⁸ A matriz de elementos de acoplamento *spin* órbita foi calculada empregando-se a função de base Def2-TZVP para todos os elétrons (*full electron basis set*). Os efeitos do meio aquoso foram considerados utilizando-se o modelo contínuo de solvatação CPCM.⁸³ Essa abordagem para obtenção das taxas fotofísicas tem apresentado excelentes resultados de cálculos de

constantes de fluorescência, fosforescência e cruzamento intersistemas.^{86,88-90} Todos os cálculos de mecânica quântica mencionados foram realizados no programa ORCA 5.0.1.

1.5.3 Cálculos ADMET

Os cálculos ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção, Toxicidade) e as propriedades moleculares foram obtidas utilizando-se a plataforma ADMETlab 2.0. A interpretação dos resultados de cálculos ADMET envolve o conhecimento sobre os parâmetros descritos pelos cálculos e de seus valores de referência. Com a realização dos cálculos ADMET poderá ser feita uma triagem inicial das substâncias, eliminando-se aquelas que apresentem alta toxicidade, por exemplo.

1.5.4 Cálculos de *docking* molecular

Como será mostrado, as previsões teóricas das propriedades ADMET mostraram que a TB-TDPP apresenta baixa solubilidade em água. Pensando na utilização da HSA como carreador do PA decidiu-se estudar as interações intermoleculares existentes entre o ligante TB-TDPP e a HSA. Para isso, foram realizados cálculos de *docking* e dinâmica molecular.

Com a finalidade de validar a metodologia a ser empregada no *docking*, foi realizado o *redocking* entre as estruturas cristalográficas da varfarina e da albumina sérica humana obtidas do *Protein Data Bank* (PDB ID:1H9Z) com resolução 2,50 Å. O cálculo foi realizado utilizando-se o programa AutoDock Vina.⁶² O centro da caixa de interação foi definido em (X: 33,925 , Y: 10,044, Z: 9,977) e seu lado foi definido para 15 Å. Para a realização do *redocking* foram removidas as moléculas de água e os ligantes presentes na estrutura PDB da HSA. A função *score* foi a padrão do programa, o valor de *exhaustiveness* empregado foi 24, esse parâmetro controla quantas vezes o AutoDock Vina repete os cálculos de predição de ligação ligante/proteína.

Após a realização do cálculo de *redocking*, realizou-se o *docking* da estrutura otimizada do TB-TDPP com a estrutura da HSA (PDB ID:1H9Z). Foi realizado o *docking* do PA nos dois sítios ativos principais da HSA, sítio I e sítio II. Para o sítio I o centro da caixa de interação foi definido em (X:33,925, Y: 10,044, Z: 9,977) e para o sítio II o centro foi definido em (X: 12,021, Y: 15,494, Z: 22,707). O tamanho do lado da caixa foi definido como 20 Å. Sendo os parâmetros de cálculos utilizados, os mesmos que os descritos para o *redocking*.

1.5.5 Dinâmica molecular

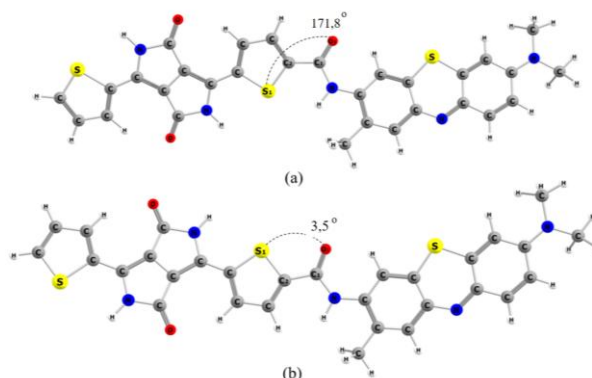
A melhor pose obtida do cálculo de *docking* molecular realizado no programa AutoDock Vina, referente à interação entre o TB-TDPP e o sítio I da HSA, foi utilizada como geometria inicial do cálculo de dinâmica molecular. Antes de se realizar a simulação, foi feita a minimização do sistema empregando-se o método *steepest descente* seguido do método *conjugate gradient*. Posteriormente, o sistema foi aquecido gradualmente de 0 K a 300 K em ensemble NVT, empregando o termostato Langevin, durante 60 ps. A etapa de produção teve duração de 150 ns sendo os últimos 100 ns empregados na análise dos resultados. A produção foi feita em ensemble NPT, com temperatura controlada por termostato de Langevin a 300 K, com frequência de colisão de $1,0 \text{ ps}^{-1}$ e a pressão controlada com o barostato de Berendsen em 1 bar, com constante de acoplamento de 2 ps. Cada frame foi salvo em intervalos de 4 ps. A simulação foi realizada com passos de 2 fs. As ligações com átomos de hidrogênio foram mantidas fixas utilizando o algoritmo SHAKE. Foi definido um *buffer* de 12 Å ao redor do complexo proteína-ligante para construção da caixa cúbica de solvatação com água, garantindo que o sistema estivesse completamente imerso no solvente e distante das bordas da caixa. O raio de corte foi definido para 8 Å. As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas pelo método *particle-mesh Ewald* (PME)⁹¹. O campo de força utilizado para a água foi o TIP3P,⁹² para a proteína o FF19SB⁹³ e para o ligante o GAFF2.⁹⁴ Foram adicionados 13 íons de sódio para equilibrar as cargas do sistema. As simulações de dinâmica molecular foram realizadas no programa AMBER16.⁹⁵

1.6 RESULTADOS

1.6.1 Resultados dos cálculos ADMET

A substância híbrida molecular proposta TB-TDPP pode apresentar diferentes conformações. Desse modo, realizou-se uma análise conformacional prévia, fazendo uma varredura na superfície de potencial, variando-se os ângulos diedros entre os anéis aromáticos, utilizando o programa TINKER⁹⁶ e empregando-se o campo de força MMFF94⁹⁷, os resultados da análise mostraram que duas conformações principais poderiam ser adotadas pela molécula do TB-TDPP. Tais conformações serão denominadas no presente trabalho como TB-TDPP1 e TB-TDPP2, diferindo entre si na orientação dos anéis aromáticos da porção TDPP do PA. As duas estruturas foram otimizadas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM(água) e podem ser encontradas na Figura 6.

Figura 6. Estrutura otimizada da TB-TDPP na conformação (a) TB-TDPP1 e (b) TB-TDPP2 em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Os ângulos diedros entre os átomos O1-C1-C2-S1 foram destacados.



Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Analisando-se os valores de energia livre de Gibbs para as duas conformações utilizadas, verificou-se a TB-TDPP2 era $0,97 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a outra conformação otimizada. Considerando-se essa diferença de energia e assumindo uma distribuição de Boltzmann, calcula-se que 84% da população assumirá a conformação do TB-TDPP2 e 16% a conformação do TB-TDPP1. No presente trabalho serão apresentados no texto principal os resultados obtidos para a conformação TB-TDPP2, sendo os resultados obtidos para a TB-TDPP1 mostrados no APÊNDICE .

O cálculo das propriedades ADMET das substâncias empregando-se a plataforma ADMETlab 2.0 não impõe uma limitação explícita em relação à massa molar das substâncias a serem submetidos aos cálculos. Entretanto os desenvolvedores indicam que a substância deve ter, idealmente, no máximo 120 átomos. A molécula estudada TB-TDPP apresenta um total de 63 átomos, número esse que respeita a quantidade indicada pelos desenvolvedores da plataforma. Xiong e colaboradores obtiveram resultados ADMET utilizando a plataforma ADMETlab 2.0 para a substância Olaparib produzido pela Astrazeneca, empregado no tratamento anti-tumor, cuja massa molar é $434,46 \text{ g mol}^{-1}$,⁹⁸ esse valor de massa molar é próximo ao valor referente à TB-TDPP ($596,7 \text{ g mol}^{-1}$). Desse modo, acredita-se que os resultados preditos pela plataforma são confiáveis dentro dos limites inerentes ao método de cálculo empregado.

Utilizando-se a plataforma ADMETlab 2.0, foi calculada a toxicidade oral aguda (LD_{50}) que está relacionada com a quantidade de substância necessária para promover a morte de 50% da população de animais pesquisados em um determinado intervalo de tempo.

A determinação da toxicidade, testada em camundongos é uma etapa importante para determinação de segurança das substâncias candidatas a fármacos. A plataforma utilizada para se realizar essa predição teórica, informa a probabilidade da substância ser tóxica. Resultados entre 0 e 0,3 indicam que a toxicidade é baixa e, nesse caso, mais de 500 mg da substância precisam ser administrados, por quilograma do animal, de modo a promover a morte de 50% da população testada. Já resultados entre 0,7 e 1,0 indicam alta toxicidade e menos de 500 mg da substância, por quilograma do animal, precisam ser administrados. Os valores de LD₅₀ calculados para TB, TDPP e TB-TDPP, estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Descritor de toxicidade (LD₅₀) obtido a partir dos cálculos de ADMET para as substâncias estudadas.

Propriedade	Substância		
	TB	TDPP	TB-TDPP
Toxicidade oral aguda	0,369	0,317	0,144
Massa molar (g mol ⁻¹)	270,4	300,4	596,7

Como pode ser observado nos resultados apresentados na Tabela 1, a substância híbrida molecular apresenta toxicidade menor do que a azul de toluidina, que já é um FS empregado em terapia fotodinâmica²⁰ e em diagnósticos odontológicos.²¹

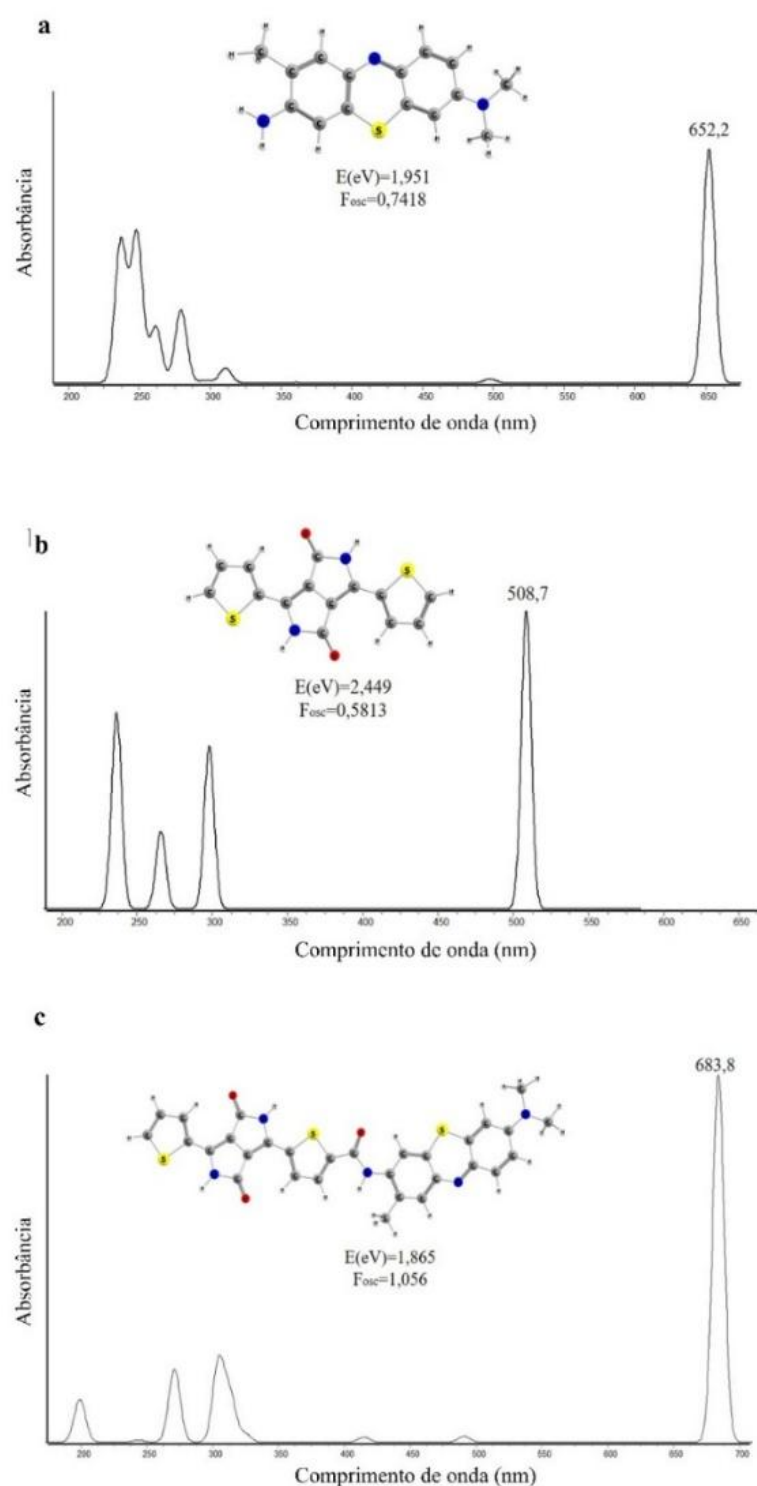
As solubilidades da azul de toluidina e da substância em estudo TB-TDPP também foram calculadas utilizando-se a plataforma ADMETlab 2.0. O resultado teórico de solubilidade obtido para a azul de toluidina foi de 0,02654 mol L⁻¹ (7,17 g L⁻¹). O valor experimental conhecido na literatura para solubilidade da TB é 30 g L⁻¹.⁹⁹ Desse modo, a plataforma realiza a predição do valor de solubilidade com um erro de 76,1%. A obtenção do valor de solubilidade de substâncias por meio de cálculos teóricos não é trivial. O objetivo no presente trabalho foi apenas ter uma estimativa a respeito da solubilidade da substância estudada. Nesse sentido, o valor de solubilidade obtido teoricamente para o TB-TDPP foi 1,03·10⁻⁴ g L⁻¹. Se o erro de 76,1%, observado no valor de solubilidade da TB, for aplicado também ao valor de solubilidade do TB-TDPP, tem-se que o valor estimado para a substância estudada é 4,31·10⁻⁴ g L⁻¹. Esse valor de solubilidade é baixo, o que indica a possível necessidade do uso de uma molécula transportadora para se levar o TB-TDPP às células alvos.

1.6.2 Espectro de absorção e propriedades fotofísicas

A Figura 7, mostra os espectros de absorção calculados para as moléculas das substâncias estudadas. O valor experimental do comprimento de onda de absorção máxima da azul de toluidina é 610 nm em solução aquosa.¹⁰⁰ O valor teórico obtido foi 652,2 nm. Sendo assim, o valor teórico está associado a um erro de aproximadamente 7%. Em trabalho anterior¹⁰¹ foi realizado um *benchmark* com diferentes funcionais e métodos e foi observado que no cálculo do espectro de absorção é importante que se empregue metodologia que considere excitações simples e duplas. Por esse motivo, nesse trabalho realizou-se o cálculo em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).

Para todas as substâncias apresentadas, a banda de absorção máxima corresponde à transição ($S_0 \rightarrow S_1$). A substância na conformação TB-TDPP2 apresentou absorção máxima, com força do oscilador de 1,056, em 683,8 nm, que é 31,6 nm superior ao comprimento de onda de absorção máxima da TB (652,2 nm) e 175,1 nm superior ao comprimento de absorção máxima do TDPP (508,7 nm). O aumento no comprimento de onda de absorção máxima pode ser justificado pelo maior número de ligações duplas conjugadas presentes na estrutura da substância híbrida molecular. Além disso, quando se observa os valores de força do oscilador descritos na Figura 7 para cada uma das substâncias percebe-se que a intensidade da banda de absorção máxima da TB-TDPP2 também aumentou em comparação com a intensidade das bandas de absorção máxima dos precursores.

Figura 7. Espectros de absorção vertical convoluído usando principais transições eletrônicas das substâncias (a) TB, (b) TDPP e (c) TB-TDPP2, obtidos em nível DLPNO-STEOM CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).

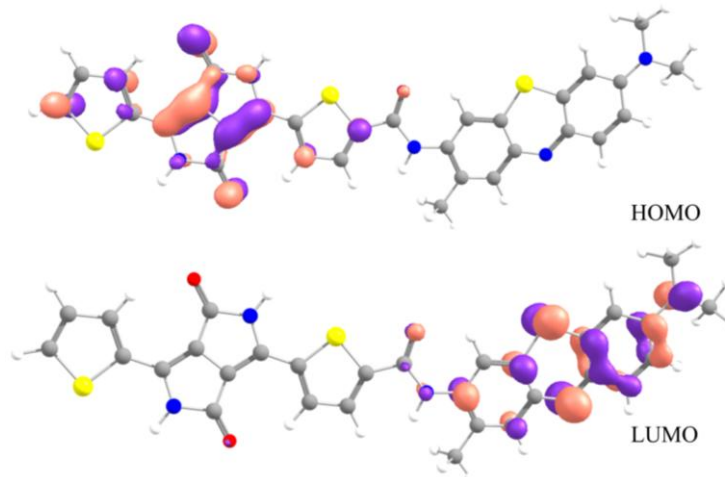


Fonte: Própria autora

A Figura 8 apresenta os orbitais moleculares envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_1$, referente à banda de absorção máxima da conformação TB-TDPP2. Como pode ser

observado na Figura 8, os orbitais envolvidos na transição principal (HOMO $\rightarrow$ LUMO) são do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, envolvendo as duas porções da molécula do TB-TDPP.

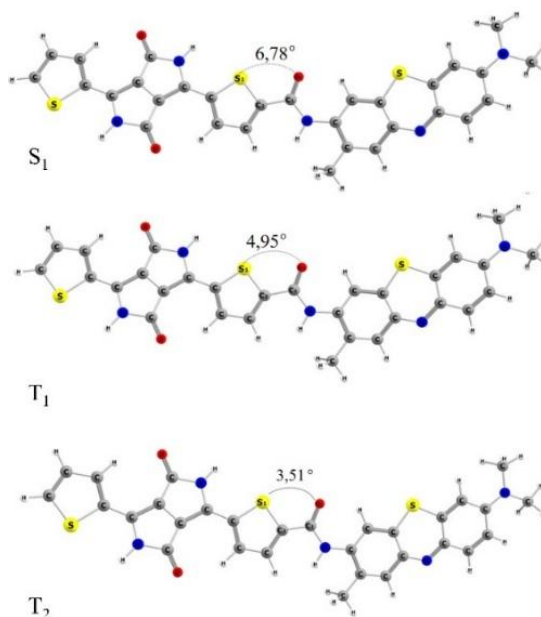
Figura 8. Orbitais moleculares envolvidos na transição eletrônica principal ($S_0 \rightarrow S_1$) do espectro de absorção vertical da TB-TDPP2 obtido em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).



Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Foram otimizadas as estruturas do primeiro estado excitado singlete S_1 , e do primeiro e segundo estados excitados tripletos, T_1 e T_2 . Os cálculos foram realizados em nível PBE/Def2-SVP e as estruturas otimizadas estão apresentadas na Figura 9.

Figura 9. Geometrias otimizadas dos estados excitados S_1 , T_1 e T_2 da TB-TDPP2 obtidas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Foram destacados os ângulos diedros entre as duas porções planas da molécula (O1-C1-C2-S1).

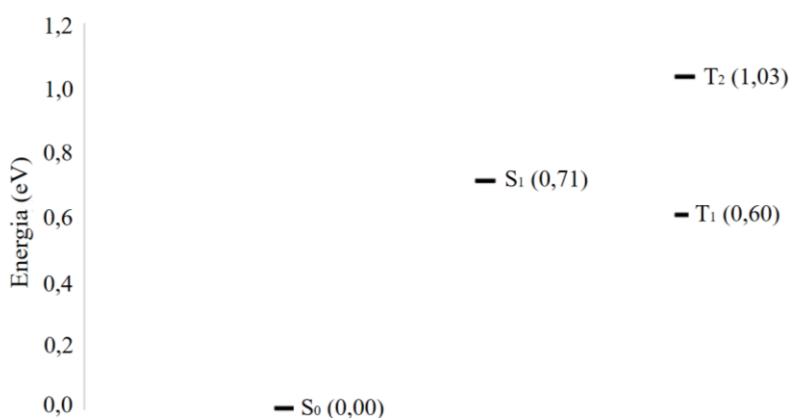


Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Como pode ser visto na Figura 9, todos os estados excitados apresentam geometria bastante semelhantes. É possível observar que os ângulos diedros entre as duas porções das moléculas são próximos nas estruturas dos estados excitados, sendo moléculas planas.

O diagrama de energia relativa dos estados excitados em relação ao estado fundamental está mostrado na Figura 10.

Figura 10. Diagrama de energia relativa dos estados excitados S_1 , T_1 e T_2 em relação ao estado fundamental S_0 da TB-TDPP2, calculadas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água).



Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Bright states são estados excitados que apresentam momento de dipolo de transição diferente de zero em relação ao estado fundamental e aparecem como picos intensos no espectro de absorção. O cálculo do espectro de absorção mostrou que o *bright state* com maior intensidade de absorção é o estado excitado S_1 . Como visto, a partir do estado excitado S_1 estados tripleto podem ser populados por meio do processo de cruzamento intersistemas. Para verificar a ocorrência de tal processo, calculou-se a constante de cruzamento k_{ISC} . Para fins de redução de custo computacional, o cálculo dessa constante envolveu apenas o estado S_1 e o estado tripleto de menor energia abaixo dele. Como pode ser observado no digrama da Figura 10, apenas o estado T_1 apresenta energia menor que o S_1 , estando o estado T_2 0,32 eV acima em energia. Sendo assim, calculou-se a constante de ISC envolvendo os estados S_1 e T_1 , utilizando-se o formalismo de integral de caminho, implementado no programa ORCA 5.0.1, descrito por de Souza e colaboradores.⁸⁶ O valor da constante ISC obtido em nível TPSSh/Def2-TZVP foi de $2,80 \times 10^7 s^{-1}$. O acoplamento spin-órbita (SOC) calculado entre os estados S_1 e T_1 foi de $0,165 cm^{-1}$. O valor de SOC entre os estados S_1 e T_2 foi ainda menor ($0,035 cm^{-1}$). Além disso, como mencionado anteriormente, o estado T_2

está 0,32 eV acima do S_1 em energia. Tudo isso corrobora com o acoplamento *spin*-órbita desprezível entre estes estados, o que também contribui para uma constante de taxa de ISC pequena.

A partir do estado excitado S_1 , a molécula pode retornar ao estado fundamental pelo processo de fluorescência. Com a finalidade de se avaliar a ocorrência de tal processo calculou-se a constante de fluorescência da substância na conformação TB-TDPP2 em nível TPSSh/Def2-TZVP, empregando-se o formalismo de integral de caminho, obtendo-se um valor de $2,25 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$.

As constantes fotofísicas calculadas, k_{isc} e k_{fluo} , apresentaram valores baixos, na ordem de 10^7 . Substâncias orgânicas que apresentam emissão de energia por fluorescência normalmente apresentam valores de k_{fluo} na ordem de 10^8 sendo algumas proteínas fluorescentes podem ter constante de fluorescência na ordem de 10^{10} .¹⁰² Já substâncias conhecidas por terem altos valores de constante de cruzamento intersistema, como benzofenona e antrona apresentam constante de cruzamento intersistemas na ordem de 10^{11} .¹⁰³ Cruzamento intersistemas e fluorescência são processos concorrentes à conversão interna. Sendo assim, um valor baixo de k_{isc} e k_{fluo} é um bom indicativo que a conversão interna pode acontecer, uma vez que os processos concorrentes têm uma menor possibilidade de ocorrência.

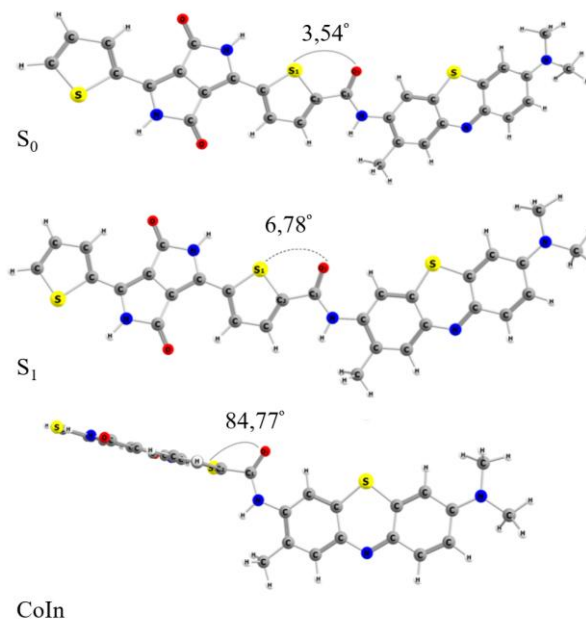
Harabuchi e colaboradores mostraram a existência de uma correlação entre o rendimento quântico de fluorescência e a barreira de energia entre o mínimo de energia potencial do estado S_1 na região de Franck-Condon e a energia mínima da interseção cônica (MECI).¹⁰⁴ No estudo, os autores mostraram que uma diminuição na barreira de energia mencionada estava associada a uma diminuição nos valores de rendimento quântico de fluorescência de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Na ocasião os autores associaram um baixo valor de MECI com a predominância da ocorrência de processos não radiativos, como o de conversão interna, em detrimento de processos radiativos, como o de fluorescência.¹⁰⁴

No presente trabalho, tivemos como objetivo realizar uma estimativa inicial da possibilidade de liberação de energia pela substância na conformação TB-TDPP2 por meio da ocorrência de processo de conversão interna, avaliando-se a barreira energética entre o mínimo (S_1) e o MECI. Sabe-se que o cálculo da constante de conversão interna pode ser

realizado de maneira quantitativa por meio de cálculo de dinâmica molecular não adiabática.¹⁰⁵ Entretanto esse tipo de cálculo é bastante caro computacionalmente. Desse modo, optou-se por realizar um estudo qualitativo a respeito da ocorrência do processo de conversão interna, envolvendo um custo computacional significativamente menor.

A maneira mais eficiente de converter a energia liberada em calor seria por meio de um processo de decaimento através de uma interseção cônica (CoIn). O ponto de interseção cônica (MECI) é o ponto de contato entre as superfícies de energia potencial dos dois estados, S_0 e S_1 por exemplo, no qual a constante de acoplamento não adiabático é diferente de zero. A existência de pontos de interseção cônica permite que haja transição não radiativa de um estado para outro, como a conversão interna. Desse modo, realizou-se o cálculo de busca pela geometria da substância na conformação TB-TDPP2 no ponto de interseção cônica envolvendo os estados S_0 e S_1 . Para isso foi empregado o algoritmo de projeção do gradiente,¹⁰⁶ implementado no programa ORCA 5.0.1. A geometria otimizada do ponto de CoIn apresenta um desvio entre os anéis das diferentes partes da molécula, que pode ser visto por uma diferença no valor de seu ângulo diedro quando comparado com os das geometrias dos estados S_0 e S_1 (Figura 11).

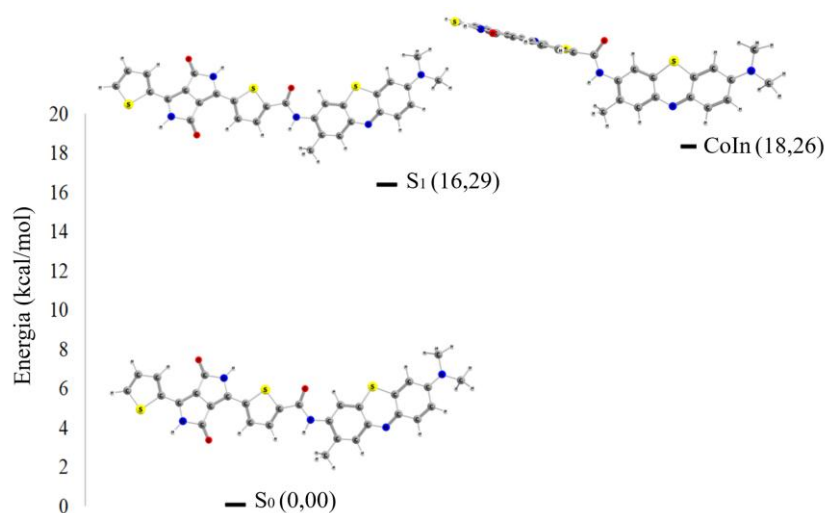
Figura 11. Geometrias otimizadas dos estados excitados S_0 , S_1 e ponto de CoIn da TB-TDPP2 obtidas em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Foram destacados nas figuras os ângulos diedros entre as duas porções planas da molécula ângulo (O1-C1-C2-S1).



Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

A barreira de energia calculada em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água) entre o ponto de mínimo do estado S_1 e o ponto CoIn (S_0/S_1) foi de 1,97 kcal mol⁻¹. A constante cinética calculada, empregando-se a equação de Eyring ($k_{cinética} = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$),¹⁰⁷ para que se alcance termicamente (300 K) a CoIn a partir do mínimo do estado S_1 foi aproximadamente $2,3 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$. O valor baixo da barreira energética entre S_{1min} e a CoIn (S_0/S_1) é um indicador favorável à ocorrência de uma transição não radiativa do estado S_1 para o estado fundamental S_0 . Isso é um indicativo de que a substância na conformação TB-TDPP2 pode ser aplicável em processos de conversão de luz em calor.

Figura 12. Diagrama de energia para o TB-TDPP2, calculado em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água)



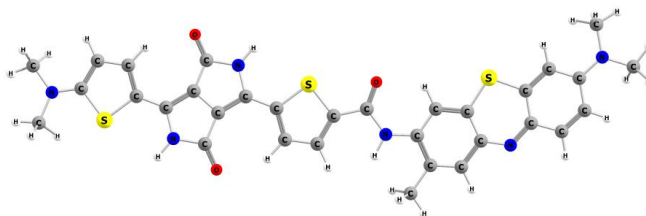
Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

1.6.3 Resultados para a substância híbrida molecular TB-TDPP-N

Como mencionado na Introdução é interessante que os fotossensibilizadores absorvam radiação em comprimentos de onda maiores, de modo que a radiação consiga penetrar em regiões mais profundas dos tecidos. Sabe-se que modificações estruturais podem promover alterações no comprimento de onda de absorção máxima absorvido por uma molécula. Grupos doadores de densidade eletrônica, como o grupo dimetilamino por exemplo, podem promover o deslocamento batocrômico do comprimento de onda de absorção máxima de uma molécula. Por esse motivo, pensou-se em uma modificação na estrutura da substância na conformação TB-TDPP2, a partir da inserção de um grupo

dimetilamino na posição orto do grupo tiofeno. O derivado originado de tal modificação foi denominado TB-TDPP-N (Figura 13).

Figura 13. Geometria otimizada do estado fundamental da substância TB-TDPP-N em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água). Imagem gerada utilizando o programa ChemCraft.¹⁰⁸



Fonte: própria autora.

Foi calculado o espectro de absorção em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pvdz para a substância TB-TDPP-N e o comprimento de onda de absorção máxima referente à transição $S_0 \rightarrow S_1$ do tipo ($\pi \rightarrow \pi^*$) ocorreu em 747,6 nm com uma força do oscilador de 1,605. Os orbitais envolvidos na transição estão localizados na porção TDPP da substância TB-TDPP-N (Figura A4, APÊNDICE A). Comparando-se os resultados obtidos para a substância TB-TDPP-N com os obtidos para o TB-TDPP2 observa-se que a inserção do grupo dimetilamino na posição orto do anel tiofeno promoveu um deslocamento batocrômico de 63,8 nm do comprimento de onda de absorção máxima no espectro de absorção em relação ao comprimento de onda de absorção máximo do TB-TDPP2 (683,8 nm). Além disso, a intensidade da absorção principal do TB-TDPP-N foi ~52% maior, quando comparadas as forças do oscilador da absorção principal do TB-DPP2.

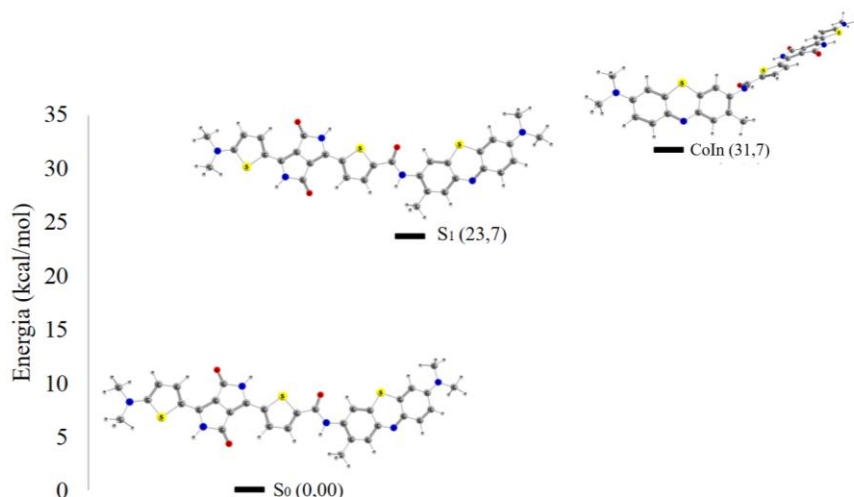
Foram calculadas as constantes de cruzamento intersistemas e de fluorescência da substância TB-TDPP-N, utilizando o mesmo formalismo anterior, obtendo-se os valores de $1,84 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ e $1,58 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$, respectivamente. A substância com o grupo dimetilamino apresentou constantes de fluorescência e de cruzamento intersistemas menores do que as apresentadas pela substância na conformação TB-TDPP2. Esse resultado mostra características fotofísicas favoráveis para um candidato à agente fototérmico, visto que a fluorescência e o cruzamento intersistemas são processos concorrentes à conversão interna.

Foram feitas as otimizações das estruturas da TB-TDPP-N nos estados S_0 , S_1 e no ponto de interseção cônica (MECI) em nível PBE/Def2-SVP/CPCM (água) (Figura 14). A barreira energética entre o valor de mínimo do estado S_1 e o ponto de interseção cônica S_1/S_0 foi de $8,0 \text{ kcal mol}^{-1}$. A constante cinética calculada para que se alcance termicamente (300

K) a CoIn a partir do mínimo do S_1 foi aproximadamente $9,3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$. O baixo valor de barreira energética entre o mínimo do estado S_1 e a CoIn S_0/S_1 corrobora com a possibilidade de ocorrência do processo de conversão interna.

A vantagem é que a inserção do grupo dimetilamino manteve menor toxicidade letal aguda (0,310) do que a substância precursora TB.

Figura 14. Diagrama de energia da substância TB-TDPP-N nos estados S_0 , S_1 e no ponto de interseção cônica (CoIn) em nível PBE/Def2-svp/CPCM (água)



Fonte: Própria autora.

1.6.4 Resultados do *docking* molecular e dinâmica

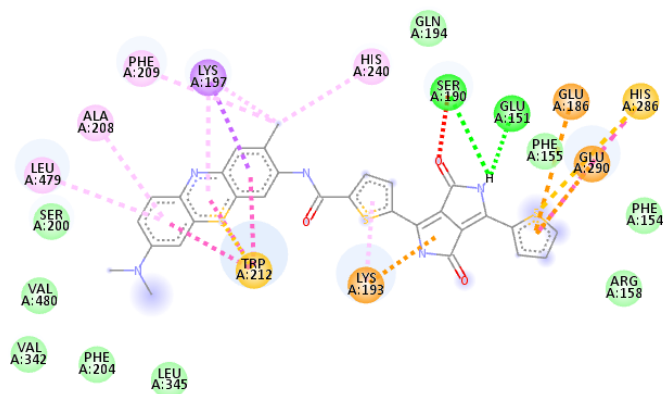
Para validação do método empregado no cálculo de *docking* fez-se um cálculo *redocking*, que consiste em realizar o *docking* do ligante proveniente do banco de dados (PDB) com a proteína. Após a obtenção dos resultados, comparou-se a melhor pose obtida com a estrutura do ligante cristalizado proveniente do banco de dados e avaliou-se o *root mean square deviation* (RMSD) em relação a estrutura experimental. A estrutura referência da HSA empregada no presente trabalho apresentava-se, no PDB, cristalizada com o ligante varfarina. O cálculo de *redocking* entre a molécula de varfarina e a HSA mostraram que, com os parâmetros empregados, todas as dez melhores poses indicadas pelo ranking apresentaram RMSD inferior a 0,5 Å em relação à estrutura experimental, indicando uma boa predição do método.

A partir dos cálculos de *docking* molecular realizados no programa AutoDock Vina foi possível obter as interações entre o TB-TDPP2 e a HSA, em seus dois sítios de interação

principais. Os cálculos mostraram uma afinidade de ligação de $-9,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ na região do sítio I e de $-6,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ na região do sítio II. Esses resultados indicam que a substância na conformação TB-TDPP2 tem preferência de interação na região do sítio I (Figura 15) em detrimento da interação com a região do sítio II da HSA.

Deve-se enfatizar que esses resultados são preliminares e que os valores quantitativos obtidos podem não ser acurados, em razão das limitações inerentes ao método empregado. Estimativas mais confiáveis de energia de ligação podem ser alcançadas por meio de simulações de dinâmica molecular do TB-TDPP2 nos dois sítios de ligação, seguidas da aplicação de métodos mais robustos, como o MMPBSA, por exemplo.

Figura 15. Pose de menor energia de afinidade de ligação entre o ligante TB-TDPP2 e a região do sítio I da HSA, obtida por meio de cálculo de *docking* molecular realizado no programa AutoDock Vina. A numeração dos resíduos segue a feita pelo programa utilizado, que considera a HIS3 do PDB original como o primeiro resíduo, o renomeando como HIS1. Com isso, todos os resíduos da figura estão deslocados em duas unidades em relação à numeração original. Por exemplo, o resíduo GLU151 na figura corresponde ao GLU153 no PDB. Imagem gerada no programa Discovery Studio.¹⁰⁹



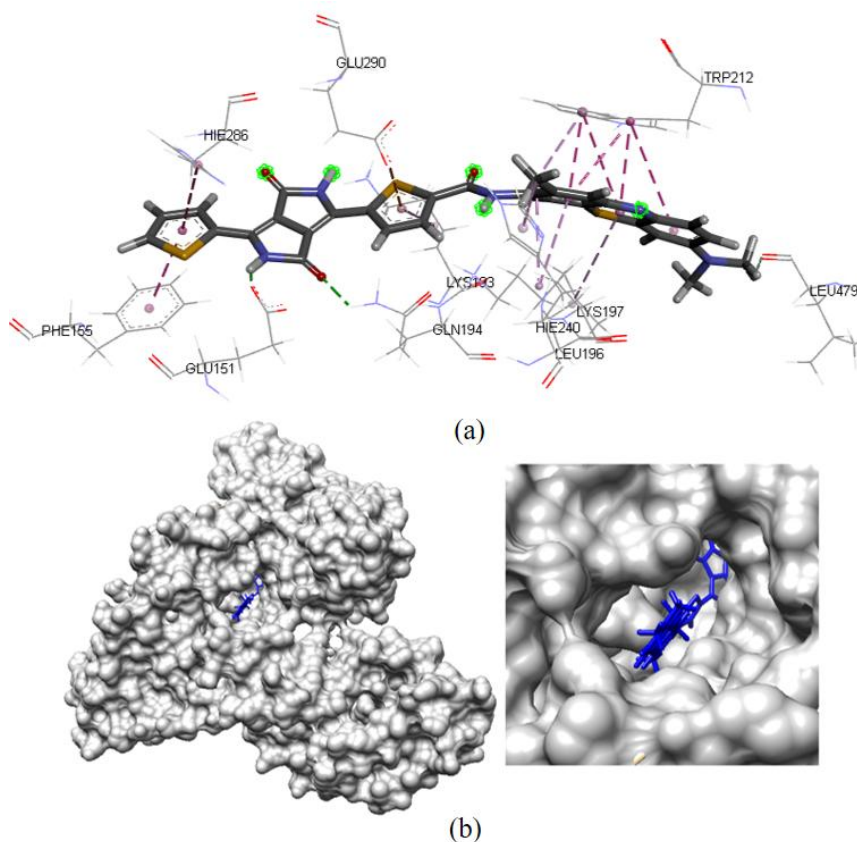
Fonte: Própria autora.

Os resultados de *docking* molecular mostraram que o TB-TDPP2 realiza interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio com os resíduos de aminoácido GLU153 e SER192 da HSA.

Foi realizado o cálculo de dinâmica molecular para avaliar a interação do TB-TDPP2 com a região do sítio I da HSA. Após a realização da dinâmica foi feita a análise de 50% das poses obtidas dos últimos 100 ns da etapa de produção. Foi observado que 39,8% das

conformações apresentavam interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre a molécula do TB-TDPP2 e os resíduos de aminoácidos GLN196 e 16,2% interagiam por ligação de hidrogênio com o resíduo GLU153 da HSA (Figura 16). As intensidades dessas interações de hidrogênio não chegaram a ser avaliadas.

Figura 16. Pose da interação entre o ligante TB-TDPP2 e a região do sítio I da HSA, obtida por meio de cálculo de dinâmica molecular (a) interações com os aminoácidos (b) localização cavidade proteica. A numeração dos resíduos segue a feita pelo programa utilizado, com isso, todos os resíduos da figura estão deslocados em duas unidades em relação à numeração original. Por exemplo, o resíduo GLU151 na figura corresponde ao GLU153 no PDB. Imagem gerada no programa Discovery Studio.¹⁰⁹



Fonte: Própria autora.

Os estudos realizados são um indicativo de possibilidade de associação do ligante TB-TDPP2 com a HSA, por meio de interações intermoleculares. Os estudos de *docking* e dinâmica molecular mostraram que o ligante interage favoravelmente com a região do sítio I da HSA por ligação de hidrogênio. Os cálculos realizados representam um estudo preliminar da interação do ligante com a HSA. Será necessário realizar cálculos computacionais com níveis teóricos mais elevados para obtenção de resultados mais acurados. Posteriormente, estudos experimentais para avaliar a interação precisam ser

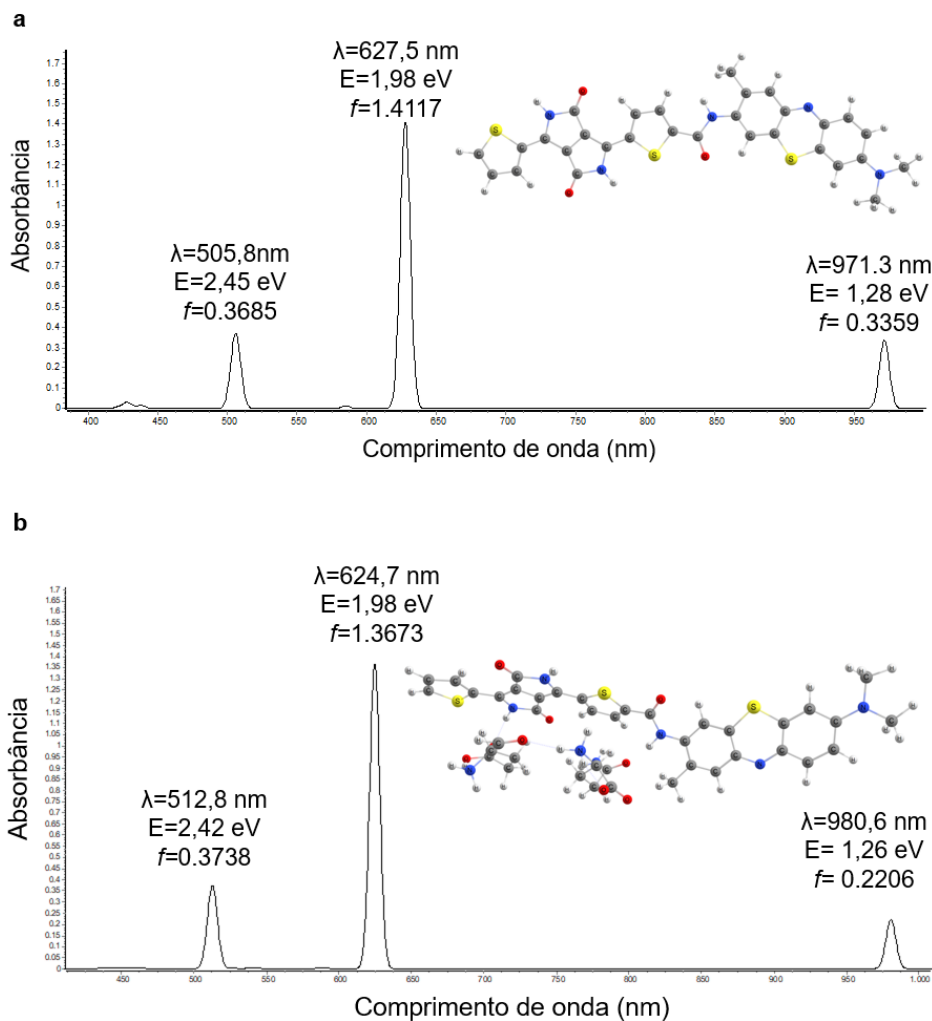
realizados para dar continuidade à discussão sobre a aplicabilidade da HSA como carreador do TB-TDPP. Apesar disso, os resultados preliminares são interessantes e julgamos válida a sua descrição no presente trabalho.

Foi avaliada a influência da interação entre o ligante TB-TDPP2 com a HSA no espectro de absorção do TB-TDPP2. Sabe-se que estudos que envolvem macromoléculas pelo emprego de cálculos *ab initio* são bastante dispendiosos computacionalmente. Desse modo, o estudo da influência da HSA no espectro de absorção do TB-TDPP2 foi feito considerando-se a estrutura da substância híbrida molecular e apenas os dois aminoácidos (GLN196 e GLU153) da HSA que realizam ligação de hidrogênio com o TB-TDPP2, apontados nos resultados de dinâmica molecular. Não foi possível obter o espectro do conjunto TB-TDPP2/HSA em nível DLPNO-STEOM-CCSD/ cc-pvdz. Desse modo, realizou-se o cálculo do espectro de absorção do TB-TDPP2 e do conjunto TB-TDPP2/HSA em nível TPSSh/Def2-TZVP. Sabe-se que a utilização do método DLPNO-STEOM-CCSD resulta em um espectro a partir da consideração de excitações simples e duplas e que o método empregando o funcional TPSSh retorna resultados do espectro que consideram apenas excitações simples. Por isso, os resultados do espectro de absorção para a substância TB-TDPP2 isolado empregando-se cada um dos métodos mencionados diferiram entre si. Quando são consideradas as excitações simples e duplas no cálculo do espectro de absorção, são obtidos resultados que descrevem melhor os dados experimentais. Entretanto, realizaram-se os espectros da substância isolada (TB-TDPP2) e do conjunto (TB-TDPP2/HSA) em nível de TPSSh para avaliar, com menor custo computacional, a influência que a interação com aminoácidos tem sobre espectro de absorção do TB-TDPP2 (Figura 17).

O espectro da substância TB-TDPP2 isolado apresentou três transições principais em 627,5, 505,8 e 971,3 nm. Da mesma forma, o espectro do conjunto TB-TDPP2/HSA apresentou três transições principais em 624,7, 512,8 e 980,6 nm. Os orbitais envolvidos em todas as transições mencionadas estão localizados no TB-TDPP2 (Figura A5 APÊNDICE A) Os resultados mostraram que a interação por ligação de hidrogênio da substância TB-TDPP2 com os aminoácidos GLN196 e GLU153 da HSA não alterou significativamente o seu espectro de absorção, sendo observada uma redução na intensidade da banda em 980,6 nm do conjunto TB-TDPP2/HSA em relação à banda em 971,3 nm do TB-TDPP2 isolado, mantendo, contudo, uma intensidade considerável (f_{osc} 0,2206). Esse resultado indica que a

utilização da HSA como agente de transporte não seria um impedimento para absorção de radiação em comprimento de ondas na região do vermelho.

Figura 17. Espectros de absorção das substâncias (a) TB-TDPP2 e (b) TB-TDPP2/HSA, obtidos em nível TPSSH/Def2-TZVP/CPCM (água). Imagem gerada no programa ChemCraft.¹⁰⁸



Fonte: Própria autora.

1.7 CONCLUSÃO

O cálculo de espectro de absorção do TB-TDPP2 mostrou que a substância apresenta absortividade máxima no comprimento de onda de 683,8 nm. A absorção em comprimento de onda maiores é uma característica desejável para candidatos a agentes fototérmicos, visto

que a radiação pode penetrar em regiões mais profundas dos tecidos. Além disso, os cálculos das propriedades fotofísicas mostraram que a substância TB-TDPP2 apresenta baixos valores de constante de fluorescência ($2,25 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) e de cruzamento intersistemas ($2,80 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$). Além disso, apresenta uma baixa barreira energética ($1,97 \text{ kcal mol}^{-1}$) entre o ponto de mínimo de energia do estado S_1 e o ponto de interseção cônica S_1/S_0 . Esses resultados são indicativos que após a absorção de energia a molécula retorna ao estado fundamental de maneira mais favorável pelo processo não radiativo de conversão interna, do que pelos processos concorrentes de fluorescência ou fosforescência, por exemplo. Isso corrobora com a aplicabilidade do TB-TDPP2 como agente fototérmico.

Foi estudada também a influência da inserção do grupo dimetilamino na posição orto do grupo tiofeno da substância TB-TDPP2, para dar origem ao TB-TDPP-N. Nesse contexto, foi observado que a inserção do grupo amino promove um deslocamento batocrômico de 63,8 nm no comprimento de onda de absorção máxima do TB-TDPP2, alcançando um valor de 747,6 nm. A inserção do grupo dimetilamino também modifica as propriedades fotofísicas da substância que passa a apresentar menores constantes de fluorescência ($1,58 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) e cruzamento entre sistemas ($1,84 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). O baixo valor de barreira energética entre o valor de mínimo do estado S_1 e o ponto de CoIn S_1/S_0 ($8,0 \text{ kcal mol}^{-1}$) corrobora com a possibilidade de ocorrência do processo de conversão interna.

Os cálculos preliminares de *docking* e dinâmica molecular do ligante TB-TDPP2 com a HSA indicaram que o ligante interage favoravelmente com o sítio I da HSA realizando, dentre outras, interações do tipo ligação de hidrogênio com os aminoácidos GLN196 e GLU153 da HSA. Além disso, cálculos teóricos de espectro de absorção mostraram que a interação do fotossensibilizador com a HSA não promoveu alterações significativas no comprimento de onda de absorção de suas transições principais.

Capítulo 2. Caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol e avaliação das propriedades fotofísicas de seus derivados para formação de oxigênio singlete

2.1 Introdução

O resveratrol é uma substância natural que pertence à classe das fitoalexinas, substâncias químicas antimicrobianas produzidas pelas plantas para combater infecções causadas por patógenos.¹¹⁰ É um polifenol presente em diversas plantas e frutas, especialmente nas cascas de uva.¹¹¹ O interesse por essa molécula começou com o chamado "Paradoxo Francês", que descreve a melhor condição cardiovascular dos franceses, apesar de uma dieta rica em gorduras saturadas, um fenômeno associado ao consumo moderado de vinho.

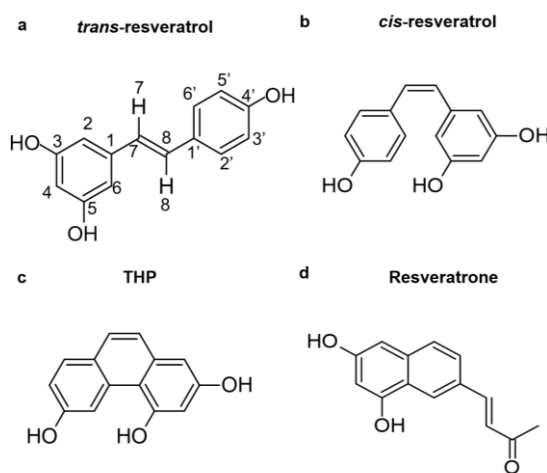
Desde então, o resveratrol tem atraído grande atenção devido à sua ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-envelhecimento, anti-inflamatórias, antidiabéticas e anticancerígenas.^{112–116} Sua atividade antioxidante está relacionada à capacidade de eliminar radicais peroxila, que são formados na cadeia de peroxidação lipídica.^{117,118} Esses radicais podem abstrair átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila do resveratrol, formando espécies estáveis. Esse mecanismo de eliminação de radicais livres pode interromper as reações em cadeia do estresse oxidativo.

Embora sua forma isomérica mais estável seja a *trans* (Figura 18 a), quando exposto à radiação ultravioleta (UV), o resveratrol sofre fotoisomerização, originando sua configuração *cis*^{118–120} (Figura 18 b). O rendimento determinado, experimentalmente, para a conversão de *trans*-resveratrol em *cis*-resveratrol (em solução hidroalcoólica sob irradiação solar) foi de aproximadamente 60%, sofrendo degradação significativa após 150 minutos.¹²¹ Esse processo de interconversão foi descrito em vários estudos computacionais e experimentais, demonstrando que a isomerização do *trans*-resveratrol é um fenômeno recorrente, tanto em solução quanto na fase sólida.^{120,122}

Além da isomerização, o resveratrol fotoexcitado pode sofrer reações secundárias, resultando na formação de subprodutos fotoquímicos. Essas fotorreações são observadas quando o *trans*-resveratrol está em meio líquido, mas, diferentemente da fotoisomerização, elas não são detectadas na fase sólida.¹²⁰

Um exemplo de fotorreação é a ciclização do *trans*-resveratrol.^{123,124} Após irradiação UV (313 nm) em soluções hidroalcoólicas (etanol), foi identificado um fotoproduto cíclico, o 2,4,6-triidroxifenantreno (THP, Figura 18 c), que se origina do isômero *cis* por meio de uma fotociclização eletroquímica 6π seguida de oxidação.^{120,123,124} Outro fotoproduto resultante da excitação do *trans*-resveratrol é o (E)-4-(6,8-diidroxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona, conhecido como resveratrone (Figura 18 d).^{121,125} Essa substância foi proposta como um produto derivado do isômero *cis*, que passa por fechamento pericíclico de anel induzido por luz, seguido de uma ciclização fotoinduzida de 4 elétrons e de uma sequência de etapas de tautomerização.¹²⁵

Figura 18. Estruturas das substâncias a) *trans*-resveratrol, b) *cis*-resveratrol, c) THP e d) resveratrone. Imagem gerada no programa ChemSketch.



Fonte: Própria autora.

Os dados experimentais de geração de THP e resveratrone pela exposição de soluções hidroalcoólicas do *trans*- e *cis*-resveratrol à radiação solar mostram que, quando o *trans*-resveratrol é utilizado como precursor, a formação dos fotoprodutos é mais elevada (25,4% para THP e 11,7% para resveratrone)¹²¹ em comparação com a excitação do isômero *cis* (16,5% para THP e 6,2% para resveratrone)¹²¹. Esses resultados sugerem que o *trans*-resveratrol é um precursor mais eficiente para a formação desses fotoprodutos sob exposição à luz solar. É possível observar, também, que o THP é gerado em maior quantidade do que a resveratrone, independentemente do isômero inicialmente excitado.

Como mencionado, o *trans*-resveratrol é amplamente conhecido por sua capacidade antioxidante e por sua habilidade de inativar seletivamente o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), uma espécie reativa envolvida em diversas doenças associadas ao estresse oxidativo.^{126–128} Apesar dessa capacidade, discute-se também sobre o potencial do resveratrol em gerar oxigênio singlete já que vários estudos têm relatado a geração de $^1\text{O}_2$ após sua fotoexcitação.^{129–133} No entanto, acredita-se que não seja o resveratrol o responsável por gerar diretamente o oxigênio singlete, mas sim alguns de seus derivados.

Fotiou *et al.*¹²⁹ concluíram experimentalmente que a excitação do *trans*-resveratrol sob radiação UV pode gerar espécies reativas de oxigênio, como $^1\text{O}_2$ e peroxinitrito (ONOO^-). No entanto, seu estudo não esclarece qual estrutura molecular é a responsável pela geração das espécies reativas.

Zhao *et al.*¹²⁰ propuseram que, após a excitação, o *trans*-resveratrol sofre ciclização e oxidação para formar THP, o qual seria a espécie responsável pela geração de oxigênio singlete. O $^1\text{O}_2$ gerado, então, reagiria com o *trans*-resveratrol por meio de uma cicloadição [4+2]. A geração de $^1\text{O}_2$ pelo THP não foi confirmada experimentalmente por Zhao *et al.*,¹²⁰ mas foi assumida com base nos resultados observados para outras substâncias semelhantes derivados do fenantreno.¹³⁴

Lagunes *et al.*¹³⁰ realizaram estudos em diferentes tipos de vinho e atribuíram alterações no sabor e aroma da bebida à formação de $^1\text{O}_2$ e suas subseqüentes reações com várias substâncias presentes nos vinhos.

Por outro lado, Monsour *et al.*¹³⁵ demonstraram tanto a formação de fotoprodutos quanto a extinção do oxigênio singlete, mas revelaram que nem o resveratrol nem seus derivados promoveram a produção de oxigênio singlete.

Dos Santos e colaboradores^{132,133} demonstraram que, após a fotoexcitação do *trans*-resveratrol, houve a geração de oxigênio singlete, levando à inativação de patógenos *Staphylococcus aureus*. Embora os pesquisadores não tenham identificado qual derivado do resveratrol foi responsável pela produção das espécies reativas de oxigênio, os resultados fornecem evidências do potencial do *trans*-resveratrol agir como fotossensibilizador na terapia antimicrobiana por PDT.

Compreender a fotofísica do *trans*-resveratrol é importante para determinar sua aplicabilidade. Conhecer os caminhos de desexcitação dessa molécula é importante para

entender melhor a formação de seus fotoprodutos. Verificar a capacidade do *trans*-resveratrol e de seus fotoprodutos de gerar oxigênio singlete é essencial, pois isso influencia diretamente a aplicabilidade fototerápica dessas substâncias. A possibilidade de usar o *trans*-resveratrol como fotossensibilizador para produzir espécies altamente reativas de oxigênio torna essa molécula atraente para a terapia fotodinâmica, ampliando seu potencial além de seu uso atual como antioxidante.

Poucos aspectos da fotoisomerização do *trans*-resveratrol eram compreendidos até o momento. A fotofísica do resveratrol precisava ser explorada de maneira mais aprofundada, especialmente do ponto de vista computacional. Antes desse trabalho não existiam estudos envolvendo simulações dinâmicas disponíveis que pudessem fornecer uma visão mais detalhada desse processo. Como a atividade biológica dessa molécula depende diretamente de sua estereoquímica, entender sua fotostabilidade é crucial para avaliar não apenas o potencial terapêutico do próprio resveratrol, mas também o de seus fotoprodutos.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivos gerais

O primeiro objetivo foi empregar métodos de química computacional para investigar os caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol na fase gasosa, de modo a preencher essa lacuna de conhecimento e estabelecer dados teóricos de alto nível como referência para futuros estudos computacionais e experimentais sobre o resveratrol. O objetivo subsequente foi estudar as propriedades fotofísicas do resveratrol e de seus fotoprodutos de modo a avaliar a possibilidade de formação de oxigênio singlete por algum deles e, em caso positivo, identificar qual dos produtos é o principal responsável pela geração da espécie reativa de oxigênio, fornecendo, assim, informações sobre a aplicabilidade do resveratrol em terapia fotodinâmica.

2.2.2 Objetivos específicos

i) Realizar simulações de dinâmica molecular não adiabática empregando o método *Surface Hopping* para determinar os caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol.

ii) Identificar as estruturas de *hopping* S_0/S_1 obtidas a partir das simulações realizadas.

iii) Obter as geometrias das interseções cônicas, e calcular as barreiras energéticas a serem ultrapassadas para se obter cada um dos fotoprodutos.

iv) Avaliar a viabilidade de excitação dos fotoprodutos na mesma faixa de comprimento de onda de excitação do *trans*-resveratrol por meio de estudos espectroscópicos.

v) Calcular as taxas de constante de fluorescência e de cruzamento intersistemas do resveratrol e de seus fotoprodutos.

vi) Analisar a viabilidade termodinâmica das reações de geração de oxigênio singlete pelo resveratrol e seus fotoprodutos.

2.3 Métodos computacionais

2.3.1 Dinâmica Molecular *Surface Hopping*

Se quiséssemos obter a descrição de um sistema empregando-se dinâmica molecular, seria necessário resolver a equação de Schrödinger dependente do tempo considerando os graus de liberdade do núcleo e elétrons, o que é computacionalmente bastante caro. Algumas aproximações podem, então, ser realizadas. Uma das mais conhecidas é a aproximação de Born-Oppenheimer, que considera que a nuvem eletrônica é capaz de se adaptar instantaneamente a mudança de configuração nuclear. Uma segunda forma de se reduzir o custo computacional é tratar os núcleos como partículas clássicas, descrevendo seus movimentos com equações de movimento de Newton.¹³⁶

Em dinâmicas adiabáticas, que aplicam a aproximação de Born-Oppenheimer, considera-se o movimento nuclear em apenas uma superfície de energia potencial associada a um único estado eletrônico. Nesse contexto a equação de Schrödinger independente do tempo é resolvida para cada geometria nuclear fixa.¹³⁶

Essas aproximações, embora muito úteis e importantes principalmente em estudos de grandes sistemas, não têm aplicação válida em todas as situações. Simulações que se destinam a estudar processos em que exista reações de transferência de carga, ou estudos fotofísicos que envolvam interseções cônicas e regiões de cruzamento evitado (*avoided crossing*) entre diferentes estados eletrônicos tornam a aplicação da aproximação Born-Oppenheimer inviável, fazendo-se necessárias simulações de dinâmica molecular não adiabáticas (do inglês *non-adiabatic molecular dynamics*, NAMD).

Diversas metodologias foram desenvolvidas ao longo dos anos para se realizar NAMD, entre elas uma das mais conhecidas e consolidadas é a *surface hopping* (SH). Na simulação realizada empregando-se *surface hopping* existe uma mistura quântico clássico, já que a propagação dos elétrons é feita quanticamente e núcleos de maneira clássica. O movimento nuclear é descrito por equações de movimento de Newton (Equação 66, página 43).

Ao realizar uma simulação, são definidas as condições iniciais, como posições e velocidades nucleares e coeficientes da função de onda eletrônica que serão propagadas ao longo da simulação. Define-se também o estado eletrônico ativo (β). As posições e velocidades nucleares no tempo $t = 0$ podem ser amostradas randomicamente utilizando a amostragem de Wigner. Na amostragem de Wigner, calcula-se uma função de distribuição de probabilidade no espaço de fases que representa a densidade do estado vibracional fundamental e, em seguida, amostras são extraídas estocasticamente dessa distribuição. Para moléculas poliatômicas, costuma-se recorrer a uma distribuição de Wigner baseada nas soluções de um oscilador harmônico quântico para descrever as vibrações, o que funciona bem para moléculas pequenas e rígidas. Uma vez definidas as posições e velocidades nucleares, os coeficientes eletrônicos podem ser definidos usualmente de modo que toda a população esteja inicialmente no estado excitado β , tem-se $c_\alpha(0) = \delta_{\alpha\beta}$. O estado β pode ser definido escolhendo-se diretamente, ou realizando-se cálculos de energia no ponto para cada uma das posições nucleares iniciais geradas, obtendo-se as energias de excitação e a força do oscilador (f_α) para cada estado α . Uma probabilidade de seleção de cada um dos estados α ($p_\alpha(\vec{R})$) pode ser calculada considerando-se o gap de energia de excitação entre o estado inicial e o estado α .

$$p_\alpha(\vec{R}) = \frac{1}{p_{norm}} \frac{f_\alpha(\vec{R})}{|E_\alpha(\vec{R}) - E_{inicial}(\vec{R})|^2} \quad \text{Equação 82}$$

O termo p_{norm}^{-1} é um fator de normalização que garante que os valores de probabilidades obtidos serão entre 0 e 1. Normalmente são aplicadas restrições nos valores de gap de energia de excitação para que se estude os processos em uma janela de excitação específica. Conhecendo as probabilidades pode-se escolher o estado inicial β .¹³⁷

As posições nucleares e as velocidades podem ser atualizadas a cada passo de tempo Δt empregando-se o algoritmo de Verlet (Equações 68 e 69, páginas 43 e 44).

Como mencionado, a parte eletrônica é tratada quanticamente. A função de onda eletrônica é descrita como a combinação linear de funções de base e a evolução temporal dessa função de onda segue a equação de Schrödinger dependente do tempo. Todas as propriedades eletrônicas como energias, acoplamentos, gradientes são calculadas *on-the-fly*, não sendo necessária a pré-definição das superfícies de energia potencial, as propriedades são calculadas em cada passo de simulação empregando métodos diversos disponíveis, semiempíricos, *ab initio* etc.

A simulação SH é realizada ao longo de uma única superfície de energia potencial, adiabaticamente, porém é possível que se defina a quantidade de outros estados eletrônicos possíveis de serem ocupados e se permita que a trajetória salte de uma PES para outra, o que possibilita a descrição da variação da população de diferentes estados eletrônicos, que ocorre em processos não adiabáticos. A maneira de se calcular a probabilidade de ocorrência do salto é o que difere os diversos métodos de *surface hopping* existentes. Uma das formas mais comuns é denominada método *fewest-switches*. Nesse método a probabilidade (P) de se ter um salto do estado l para o k é descrita por

$$P_{l \rightarrow k} = \frac{\text{aumento da população de } k \text{ devido ao fluxo vindo de } l \text{ durante um } \Delta t}{\text{população de } l} \quad \text{Equação 83}$$

Tendo-se a matriz de densidade $\rho(t)$ descrita por

$$\rho(t) = \begin{bmatrix} \rho_{11} & \rho_{12} & \cdots & \rho_{1k} \\ \rho_{21} & \rho_{22} & \cdots & \rho_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{k1} & \rho_{k2} & \cdots & \rho_{kk} \end{bmatrix} \quad \text{Equação 84}$$

Podemos entender os elementos $\rho_{kk(t)=c_k(t)c_k^*(t)}$ da diagonal da matriz de densidade (em que $l=k$) como sendo a população em cada estado eletrônico k . Já os elementos fora da diagonal (em que $l \neq k$) são complexos e tem termos oscilatórios dependentes do tempo $\rho_{kl(t)=c_k(t)c_l^*(t)}e^{-i\omega_{kl}t}$, e são entendidos como coerências. Essa matriz de densidade pode ser utilizada para descrever o estado eletrônico quântico do sistema, especialmente em casos em que possa existir sobreposição de estados eletrônicos. Ela fornece informação sobre a distribuição das populações dos estados, já que os seus termos são constituídos a partir de coeficientes $c_k(t)$ que representam a probabilidade de o sistema estar no estado k no tempo t .

Tendo-se a equação diferencial Equação 85:

$$i\hbar \frac{d}{dt} c_k = \sum_l c_l \left(V_{kl} - i\hbar \frac{d}{dt} R \cdot d_{kl} \right) \quad \text{Equação 85}$$

em que V_{kl} é a matriz hamiltoniana eletrônica $V_{kl} = \langle \varphi_k | H_{el} | \varphi_l \rangle$, R é o vetor de posição nuclear e d_{kl} é o acoplamento não adiabático $d_{kl} = \langle \varphi_k | \nabla_R | \varphi_l \rangle$ que considera as mudanças nas funções de base com a posição nuclear. Reescrevendo a Equação 85 empregando os termos da matriz de densidade tem-se:

$$i\hbar \frac{d}{dt} \rho_{kl} = \sum_j \{ \rho_{jl} [V_{kj} - i\hbar R \cdot d_{kj}] - \rho_{kj} [V_{jl} - i\hbar R \cdot d_{jl}] \} \quad \text{Equação 86}$$

em que se emprega as propriedades de $d_{jl}^* = -d_{lj}$ e $d_{ll} = 0$, considerando a ortonormalidade das funções de base φ_l . Da Equação 86, tem-se que a população de k satisfazem¹³⁸:

$$\frac{d}{dt} \rho_{kk} = \sum_{j \neq k} b_{kj} \quad \text{Equação 87}$$

em que,

$$b_{kj} = 2\hbar^{-1} \text{Im}(\rho_{kj}^* V_{kj}) - 2\text{Re}(\rho_{kj}^* R \cdot d_{kj}) \quad \text{Equação 88}$$

em que, $\text{Im}(\rho_{kj}^* V_{kj})$ é a parte imaginária do produto da coerência e do acoplamento eletrônico e $\text{Re}(\rho_{kj}^* R \cdot d_{kj})$ é a parte real do produto da coerência e do acoplamento não adiabático.

No método *fewest switches surface hopping*¹³⁸ um algoritmo é empregado na determinação de quando acontecerá um salto de um estado para o outro. O algoritmo minimiza o número de trocas de estados mantendo a distribuição estatística das populações dos estados correta durante todos os instantes. Considerando um sistema com dois estados (1 e 2) com N trajetórias. Assume-se que a quantidade de trajetórias no estado 1 (N'_1) no tempo t seja $N'_1 = \rho'_{11}N$, em que ρ'_{11} pode ser obtida pela integração da Equação 87. Da mesma forma, a quantidade de trajetórias no estado 2 (N'_2) no tempo t seja $N'_2 = \rho'_{22}N$. Imaginemos que passando-se um intervalo de tempo Δt , tem-se a ocorrência de salto do estado 1 para o estado 2, tendo $\rho_{11} < \rho'_{11}$ e $\rho_{22} > \rho'_{22}$. De modo a manter a população dos estados correta a quantidade de trajetórias que trocam do estado 1 para 2 no intervalo de tempo mencionado deve ser maior que a quantidade de trajetórias que trocam do estado 2 para o 1. Isso pode ser conseguido, com o menor número de trocas de trajetórias, se nenhuma troca do estado 2 para 1 ocorrer e uma quantidade de $(\rho'_{11} - \rho_{11})N$ trajetórias sofrerem troca do estado 1 para o 2. Uma vez que a quantidade de trajetórias iniciais no estado 1 era

$\rho'_{11}N$ a probabilidade (P) de troca de trajetória do estado 1 para o estado 2 no intervalo Δt é

$$P = \frac{(\rho'_{11} - \rho_{11})}{\rho'_{11}} \approx \frac{\frac{d}{dt}\rho_{22}\Delta t}{\rho_{11}} \quad \text{Equação 89}$$

De acordo com as Equação 87 e 89 tem que a probabilidade pode ser descrita como

$$P = \frac{\frac{d}{dt}\rho_{22}\Delta t}{\rho_{11}} = \frac{b_{21}\Delta t}{\rho_{11}} \quad \text{Equação 90}$$

Um número randômico ζ é escolhido entre 0 e 1 de modo que o algoritmo avalia que haverá um salto do estado 1 para o 2 se a probabilidade for maior que o valor randômico

$$\frac{b_{21}\Delta t}{\rho_{11}} > \zeta \quad \text{Equação 91}$$

Outra condição que precisa ser satisfeita para que exista o salto é que o gap de energia entre os estados inicial e final respeitem o seguinte critério:

$$V_k(R(t)) - V_l(R(t)) \leq \frac{(\sum_m^{N_{at}} v_m \cdot F_{kl}^m)^2}{2 \sum_m^{N_{at}} M_m^{-1} (F_{kl}^m)^2} \quad \text{Equação 92}$$

em que v_m é o vetor de velocidade nuclear do núcleo m de massa M ; N_{at} é o número atômico; F_{kl}^m é o vetor de acoplamento não adiabáticos entre os estados k e l . Essa condição existe para que a energia total do sistema após o salto não seja maior que anteriormente.

Os casos em que apenas a primeira condição descrita pela Equação 91 é válida é chamada de *frustrated hopping*.

Sem as devidas correções as simulações podem apresentar problemas relacionados à coerência excessiva entre os estados, quando deveriam retratar a realidade em que a interação com o ambiente (como vibrações nucleares e solvente) faz com que a coerência entre estados eletrônicos diminua devido à decoerência. Para contabilizar efeitos de decoerência¹³⁹ são aplicadas correções a cada passo que diminuem os coeficientes referentes a estados não ocupados. Sendo k um estado não ocupado e l o estado atual tem-se:

$$c_k = c_k \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_{kl}}\right) \quad \text{Equação 93}$$

em que o tempo de decoerência τ_{kl} é $\tau_{kl} = \frac{\hbar}{|V_{kk}-V_{ll}|} \left(1 + \frac{\alpha}{E_{cin}}\right)$ e α é um parâmetro empírico recomendado como 0,1 Hartree. Quando maior a diferença $V_{kk}-V_{ll}$ mais rápida a decoerência e quando menor o valor da energia cinética E_{cin} mais lenta a decoerência.

É realizada a manutenção das populações fazendo-se

$$c_l = c_l \left(1 - \sum_{k \neq l} \frac{|c_k|^2}{|c_l|^2}\right)^{1/2} \quad \text{Equação 94}$$

Para avaliar a qualidade do método SH pode-se avaliar se a fração de trajetórias em cada estado (ocupação) é comparável com a população média em cada estado ao longo de todas as trajetórias. Para ter uma boa qualidade a ocupação e a população média devem ser iguais.¹⁴⁰ Para maiores detalhes sobre o *fewest switch surface hopping* favor consultar o trabalho de Tully (Ref. ¹³⁸).

A análise dos resultados *surface hopping* devem considerar um conjunto de trajetórias e não apenas uma única. Desse modo, alguns saltos que ocorrem rapidamente em uma trajetória podem demorar mais a ocorrer em outras e o resultado considerando o conjunto será um fluxo gradual de um estado para outro. Assim, o procedimento de troca súbita pode ser bastante aceitável, mesmo em situações em que as transições não são localizadas.

Uma série de simulações dessas trajetórias semi-clássicas são realizadas e análises estatísticas são realizadas para se obter os resultados. A vantagem de se empregar SH é a possibilidade de se empregar equações de movimento de newton nas propagações das dinâmicas, a possibilidade de se realizar cálculos de energia, gradientes de energia e de acoplamento não adiabáticos por exemplo de maneira *on-the-fly*. Além disso, as trajetórias são independentes de modo que as simulações podem ser realizadas com paralelização dos recursos computacionais.¹⁴⁰

2.3.2 Métodos semi-empíricos ODMx MRCI

Os métodos com correções de ortogonalização e dispersão ODM2 e ODM3¹⁴¹ apresentam o mesmo modelo de estrutura eletrônica do OM2 e OM3 respectivamente. Uma descrição detalhada dos modelos está fora do escopo desse trabalho, mas pode ser encontrada nas referências.^{142,143}

Os métodos ODMx refinam os métodos semiempíricos OMx ao incluir correções de dispersão de Grimme D3 com a função de amortecimento BJ e inclui explicitamente correções de três corpos E^{abc} para a interação de dispersão do tipo Axilrod-Teller-Muto. Diferentemente das versões anteriores (OMx+D), em que tais correções eram adicionadas a *posteriori*, nos métodos ODMx essas contribuições são integradas diretamente ao Hamiltoniano, tornando os métodos mais consistentes e sistemáticos.

Sendo as correções D3(BJ) + E^{abc} definidas como D3T, a energia total ODMx é definida como a energia total SCF adicionada à energia de dispersão D3T. Outra modificação do método ODMx para os antecessores OMx é a forma de calcular as entalpias de formação. Ao contrário dos métodos OMx que a energia de formação de uma molécula ($\Delta_f H$, 298 K) é calculada diretamente com base na entalpia de atomização a 298 K ($\Delta_{at} H$, 298 K), nos métodos ODMx a abordagem é diferente. Ao calcular a energia de formação de uma molécula ($\Delta_f H$, T), estes incluem explicitamente a energia vibracional de ponto zero (ZPVE) e as correções térmicas. Isso significa que, ao calcular a energia de formação a uma temperatura T, o método leva em consideração os efeitos térmicos desde 0 K até a temperatura desejada (T), usando aproximações como o oscilador harmônico e o rotor rígido.

Em comparação com o desenvolvimento anterior do OMx, a parametrização dos métodos ODMx foi direcionada a uma gama muito mais ampla de propriedades do estado fundamental e excitado, cobrindo as energias de excitação verticais e interações não covalentes. A parametrização foi realizada para moléculas contendo os elementos CHNOF e considerou dados de energia, geometria e momento de dipolo dessas moléculas bem como energia de atomização, energia de excitação vertical, contidos em bases de dados. A parametrização do ODMx almejou melhorar a precisão em relação à precisão dos métodos OMx e OMx-D3T. Por isso, para fins de facilitação do processo, durante a parametrização considera-se os erros do ODMx relativos aos erros correspondentes de um método semiempírico de referência (normalmente o método OMx ou OMx-D3T):

$$Err_{rel} = \frac{\Psi_{ODMx} - \Psi_{ref}}{\Psi_{se} - \Psi_{ref}} \quad \text{Equação 95}$$

em que, Ψ_{ODMx} e Ψ_{se} são os valores de uma determinada propriedade calculados com o método ODMx, semi-empírico de referência e Ψ_{ref} o valor referência.

A ideia de minimizar o erro relativo torna a otimização dos parâmetros muito mais fácil, pois mudanças nos parâmetros que levam a erros muito grandes do ODMx em relação

ao OMx ou OMx-D3T são facilmente identificadas e evitadas pelo otimizador. Outra vantagem do emprego de erro relativo é que como os erros em diferentes propriedades com unidades distintas não podem ser comparados diretamente, o emprego de erros relativos é interessante já que torna o erro adimensional.

A validação dos métodos ODMx foi conduzida por meio de uma extensa comparação com os métodos OMx e OMx-D3T, utilizando um grande conjunto de *benchmarks* cobrindo propriedades do estado fundamental, interações não covalentes e estados excitados. As interações não covalentes foram examinadas com ênfase especial na inclusão rigorosa das correções de dispersão integradas ao Hamiltoniano. Para as propriedades de estados excitados, os cálculos foram realizados com métodos MRCI baseados nos Hamiltonianos semiempíricos, incluindo substituições simples até quádruplas demonstrando a capacidade dos métodos ODMx em descrever transições eletrônicas com boa precisão.

De modo geral, os métodos ODMx demonstraram desempenho superior aos métodos OMx tanto na descrição de propriedades de estado fundamental quanto de estados excitados. Para interações não covalentes, sua precisão é comparável à dos métodos OMx-D3T, que incluem correções de dispersão de forma adicional. No entanto, os métodos ODMx apresentam maior consistência formal, uma vez que as correções de dispersão foram incorporadas diretamente durante a parametrização, evitando os problemas decorrentes da inclusão *a posteriori* de termos de dispersão em métodos semiempíricos originalmente ajustados sem esses efeitos. As entalpias de formação a 298 K são reproduzidas com boa precisão pelos métodos ODMx, enquanto os métodos OMx-D3T tendem a subestimá-las de forma sistemática, devido a essa incongruência entre a forma da energia total e o processo de parametrização.

Os métodos ODM2 e ODM3 podem ser empregados como ferramentas padrão para cálculos rápidos de estrutura eletrônica como por exemplo para a obtenção de distância de ligação, entalpia de formação, energia de excitação vertical, estudos de sistemas envolvendo interações não covalente. Os métodos, porém, estão com uma parametrização limitada às moléculas com átomos CHNOF.

2.3.3 Métodos de correlação eletrônica

2.3.3.1 CASSCF

Ao estudar moléculas nos estados excitados é importante que se descreva adequadamente a correlação eletrônica. O método CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent Field*) é uma abordagem multiconfiguracional dentro do formalismo da mecânica quântica que permite descrever adequadamente sistemas em que o acoplamento eletrônico é significativo, como em estados excitados, transições eletrônicas, processos fotoquímicos. A principal característica do CASSCF é a divisão do espaço de orbitais moleculares em três subconjuntos: orbitais ocupados inativos, orbitais ativos e orbitais virtuais. Os orbitais inativos são duplamente ocupados e não participam da distribuição eletrônica dinâmica durante o cálculo, enquanto os orbitais virtuais permanecem desocupados. A região ativa, por sua vez, é composta por um número selecionado de orbitais e elétrons em que todas as distribuições eletrônicas possíveis são consideradas. Esta seleção define o chamado espaço ativo, representado como CAS(*n*, *m*), em que *n* é o número de elétrons ativos e *m* é o número de orbitais ativos.

O método de campo autoconsistente por excelência é o método de Hartree–Fock (HF), que assume que a função de onda pode ser expressa como um único determinante de Slater e, em seguida, busca encontrar os orbitais moleculares (do inglês *molecular orbitals*, MO) que minimizam o valor esperado da energia dessa função de onda. Entretanto, um único determinante de Slater não é capaz de descrever sistemas com elétrons desemparelhados, sendo necessária uma combinação linear de determinantes de Slater para descrever o sistema. Deve-se determinar quais configurações, ou seja, quais determinantes de Slater serão considerados. Se a expansão contiver todos os determinantes possíveis que podem ser construídos a partir de um conjunto dado de orbitais (gerados por um conjunto de funções de base), o resultado é interação de configuração completa (*full CI*). No caso do CASSCF, escolhe-se o espaço ativo que define o subconjunto de orbitais e os elétrons que vão estar envolvidos no cálculo full CI. Os determinantes de Slater considerados na expansão são, portanto, os que representam as configurações do espaço ativo.

$$|\Psi_{CASSCF}\rangle = \sum_i C_i |\Phi_i\rangle \quad \text{Equação 96}$$

em que Ψ_{CASSCF} é a função total otimizada, C_i são coeficientes otimizados variacionalmente, Φ_i são funções de configuração no espaço ativo.

Uma dúvida que surge quando se trabalha com esse tipo de método é qual estado considerar para o cálculo de minimização de energia. Ao escolher um único estado, tem-se a chance que a otimização tenda a minimizar a energia do estado escolhido e superestimar a energia dos demais estados. Se tentássemos solucionar o problema realizando-se otimizações para cada um dos estados correr-se-ia o risco de obtermos funções de onda não mais ortogonais entre si. O que normalmente é feito em cálculos CASSCF é empregar a média de estados (*state average*), que otimiza os coeficientes de orbital molecular de modo a minimizar a energia da média dos estados e não de um estado em particular. Normalmente emprega-se a média aritmética das n energias mais baixas, mas também é possível empregar algum critério de peso sobre alguns estados. Empregando-se, portanto, a média dos estados, os orbitais são otimizados para um conjunto de estados, tornando os cálculos mais estáveis e garante-se que todos os estados são expandidos com o mesmo conjunto de configurações eletrônicas, garantindo que as funções de onda permaneçam ortogonais.¹⁴⁴

O método CASSCF apresenta uma boa descrição de correlação eletrônica estática, mas não tão boa para correlação dinâmica principalmente devido a curto alcance das interações elétron-elétron. As funções de onda calculadas por CASSCF são boas referências para cálculos que utilizam métodos pós-CASSCF, para incorporação da correlação dinâmica, como o CASPT2.^{144,145}

2.3.3.2 CASPT2

No método CASPT2 as configurações fora do espaço ativo CASSCF são consideradas pelo emprego da teoria de perturbação. O operador Hamiltoniano efetivo empregado no CASPT2 é o Hamiltoniano de ordem zero do CASSCF com uma perturbação, como mostrado a seguir:

$$H_0^{CASPT2} = C_{ativo}^\dagger F C_{ativo} + C_{sec}^\dagger F C_{sec} \quad \text{Equação 97}$$

em que, H_0^{CASPT2} é a matriz do Hamiltoniano efetivo; F é a matriz do operador Fock; C_{ativo} é a matriz dos coeficientes dos orbitais do espaço ativo do CASSCF e C_{sec} é a matriz dos coeficientes dos orbitais fora do espaço ativo.

$$\hat{F} = \sum_{pq} f_{pq} \hat{E}_{pq} \quad \text{Equação 98}$$

O operador Fock no CASPT2 (Equação 98) apresenta o operador $\hat{E}_{pq}$ que remove um elétron do orbital q e o coloca no orbital p. O orbital q deve ser um orbital ocupado (pode ser ativo ou inativo), enquanto o orbital p deve ser um orbital ativo ou virtual.¹⁴⁵

Problemas de convergência em cálculos CASPT2 podem aparecer devido a presença de um estado no espaço de interação de primeira ordem que tenha uma energia degenerada com o estado de referência. Esses estados intrusos podem fazer com que a expansão de perturbação se torne divergente ou produza resultados fisicamente não razoáveis, prejudicando a eficácia do método. Esse problema é corrigido aplicando-se um *shift* no denominador das energias de modo a evitar singularidades.

$$C_i = -\frac{\langle \Psi^{(0)} | \hat{V} | \Psi_i \rangle}{\epsilon_i - E_0 + \epsilon} \quad \text{Equação 99}$$

Em que ϵ_i é a energia do estado i, E_0 é a energia do estado de referência, ϵ valor adicionado para shift. Os valores das amplitudes C_i são empregados no cálculo de obtenção de energia de segunda ordem que pode ser calculado como:

$$E^{(2)} = V'^{\dagger} C' \quad \text{Equação 100}$$

em que V' é a perturbação introduzida.

Pode-se adicionar também um shift imaginário ϵ e, então, usar o valor real do resultado de energia de segunda ordem,

$$\Re(C_i) = -\langle \Psi^{(0)} | \hat{V} | \Psi_i \rangle \frac{\Delta_i}{\Delta_i^2 + \epsilon^2} \quad \text{Equação 101}$$

Em que $\Delta_i = \epsilon_i - E_0$ ¹⁴⁴

2.3.3.3 IPEA shift

Para sistemas de camada fechada, os elementos diagonais de Fock correspondem ao potencial de ionização (IP) quando o orbital estiver duplamente ocupado e à afinidade eletrônica (EA) quando estiver vazio. No CASSCF isso é válido para os orbitais inativos e virtuais.

Para os orbitais ativos, os elementos diagonais da matriz de Fock serão uma média ponderada de IP e EA.

$$F_{pp} = -\frac{1}{2} (D_{pp}(IP)_p + (2 - D_{pp})(EA)_p) \quad \text{Equação 102}$$

Em que D_{pp} é o elemento diagonal da matriz de densidade de uma partícula para a orbital p .

A utilização da média de IP e EA nos elementos da diagonal de Fock nos casos de excitação para dentro ou para fora de um orbital parcialmente ocupado leva a denominadores muito pequenos na expressão para a energia de segunda ordem. A formulação apresentada resulta em erros sistemáticos, fazendo com que a energia necessária para remover um elétron e o ganho de energia pela adição de um segundo elétron sejam subestimadas.

Uma correção apresentada é alterar os elementos da diagonal de Fock para que quando se remova um elétron em um orbital ativo a energia seja IP e quando se adicione um elétron em um orbital ativo a energia seja EA. Essa alteração é feita adicionando-se um *shift* em F_{pp} para os casos de remoção e adição de elétron, Equação 103 e Equação 104 respectivamente.

$$F_{pp}^{(IP)} = F_{pp} - \frac{1}{2}(2 - D_{pp})\sigma \quad \text{Equação 103}$$

$$F_{pp}^{(EA)} = F_{pp} + \frac{1}{2}D_{pp}\sigma \quad \text{Equação 104}$$

Em que σ é um valor empírico que está relacionado à diferença entre IP e EA, que para a maioria do grupo de átomos tem valores entre 0,2 e 0,5 a.u.¹⁴⁶

2.3.3.4 Multi-State CASPT2

O método *Multi-State* CASPT2 (MS-CASPT2) foi desenvolvido para superar limitações do CASPT2 tradicional (SS-CASPT2), que trata cada estado de referência de forma independente (Equação 103) podendo levar a misturas espúrias quando há quase-degenerescências no nível CASSCF. Em sistemas em que há mistura de estados eletrônicos próximo em energia como no caso de interseções cônicas não é adequado apenas um estado na formulação do operador Hamiltoniano efetivo, é necessário considerar efeito de acoplamento entre estados quase-degenerados.

$$H_{\alpha\alpha}^{eff[2]} = \left\langle \Psi_{\alpha}^{(0)} \right| \hat{H}^{eff[2]} \left| \Psi_{\alpha}^{(0)} \right\rangle = E_{\alpha}^{[2]} = E_{\alpha}^{SS-CASPT2} \quad \text{Equação 105}$$

No MS-CASPT2, define-se um Hamiltoniano efetivo $H_{\alpha\beta}^{eff[2]}$ (Equação 106), construído a partir dos estados de referência ortogonais, que é diagonalizado para obter estados corrigidos pela perturbação, garantindo uma melhor descrição da mistura entre estados α e β quasi-degenerados.

$$H_{\alpha\beta}^{eff[2]} = \left\langle \Psi_{\alpha}^{(0)} \left| \hat{H}^{eff[2]} \right| \Psi_{\beta}^{(0)} \right\rangle = \left\langle \Psi_{\alpha}^{(0)} \left| \hat{H} \right| \Psi_{\beta}^{(1)} \right\rangle \quad \alpha \neq \beta \quad \text{Equação 106}$$

Em que pode-se observar a assimetria $H_{\alpha\beta}^{eff[2]} \neq H_{\beta\alpha}^{eff[2]}$, de modo que a matriz precisa ser simetrizada (Equação 107) antes da diagonalização. Com a diagonalização são obtidos os autovalores de energia $E_i^{MS-CASPT2}$.

$$H^{eff[2]'} = \frac{1}{2} \left(H^{eff[2]} + (H^{eff[2]})^{\dagger} \right) \quad \text{Equação 107}$$

Os resultados vindos de um cálculo MS-CASPT2 apresentam dependência da escolha do estado de referência, mudando-se o estado de referência podem ser obtidos resultados diferentes. Para corrigir essa falta de invariância, surgiu o método *Extended Multi-State CASPT2* (XMS-CASPT2), no qual o operador de Fock específico de cada estado ($\hat{F}^{\alpha}$) no MS-CASPT2 é substituído por uma versão média sobre todos os estados de referência:

$$\hat{F}^{sa} = \sum_{pq} f_{pq}^{sa} \hat{E}_{pq} \quad \text{Equação 108}$$

em que, a matriz de densidade utilizada para definir f_{pq}^{sa} é obtida como uma média sobre os estados de referência. Essa modificação garante que o Hamiltoniano de referência $\hat{H}_0$ seja invariante a rotações unitárias do espaço de referência, eliminando inconsistências perto de interseções cônicas, tornando o XMS-CASPT2 mais robusto para sistemas com estados quasi-degenerados no nível CASPT2.¹⁴⁴

2.3.4 Método Monte Carlo

O método de Monte Carlo (MC) é um método empregado para gerar configurações de um sistema de modo estocástico. Nesse método, modificações nas posições atômicas são geradas de maneira aleatória. Diferentes técnicas de amostragem podem ser usadas. A técnica empregada no presente trabalho foi a de Metropolis.

No método MC, as configurações são geradas de modo a respeitar o equilíbrio em um determinado *ensemble*. Para o *ensemble* NVT, no qual são mantidos constantes o número de átomos, volume e temperatura do sistema, as configurações são geradas respeitando a distribuição de probabilidade de Gibbs proporcional a

$$q_{NVT}(\Gamma_i) \sim e^{-\left(\frac{U_i}{kT}\right)} \quad \text{Equação 109}$$

Já para o *ensemble* NPT, no qual são mantidos constantes o número de átomos, a pressão e temperatura, as configurações são geradas respeitando a distribuição de probabilidade proporcional a

$$qNPT(\Gamma_i) \sim e^{-\left(\frac{U_i + PV_i}{kT}\right)} \quad \text{Equação 110}$$

Em que Γ_i é a configuração i , k a constante de Boltzmann e U é o potencial relacionado à interação entre os átomos do sistema:

$$U(r) = \sum_i u_1(\vec{r}_i) + \sum_i \sum_{j>i} u_2(\vec{r}_i, \vec{r}_j) + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{k>j} u_3(\vec{r}_i, \vec{r}_j, \vec{r}_k) + \dots \quad \text{Equação 111}$$

O primeiro termo do lado direito, u_1 , representa o potencial que age sobre um corpo, refletindo a influência de forças externas no sistema. O segundo termo, u_2 , é o potencial de pares, que descreve a interação entre dois corpos e pode ser expresso como $u_2(\vec{r}_{ij})$, em que $\vec{r}_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$. O terceiro termo, u_3 , corresponde ao potencial de três corpos, descrevendo interações envolvendo três partículas. Já o termo u_4 representa a interação entre quatro corpos, e assim por diante para interações de ordem superior. No entanto, a contribuição dos potenciais de quatro corpos e de ordens mais altas tende a ser insignificante em comparação com u_2 e u_3 . Por esse motivo, é comum truncar a consideração das interações no potencial de três corpos.

O método MC é utilizado para simular sistemas moleculares confinados em uma caixa de volume V a uma temperatura T . A evolução da simulação ocorre por meio de sucessivos passos MC, nos quais cada molécula do sistema é visitada aleatoriamente e submetida a movimentos randômicos de translação e rotação.

Para evitar efeitos de superfície devido à interação das moléculas com as paredes da caixa, utiliza-se o método das réplicas ou condições periódicas de contorno, em que a caixa original é replicada em todas as direções. Dessa forma, as moléculas interagem não com as paredes, mas com réplicas de outras moléculas dentro da caixa. O uso de um raio de corte garante que cada molécula só interaja com aquelas dentro dessa distância, eliminando interações espúrias com suas próprias réplicas.

A simulação de MC é dividida em dois estágios: a termalização e o equilíbrio. A termalização é a fase inicial em que o sistema evolui a partir de uma configuração inicial aleatória até atingir equilíbrio. Para acelerar essa fase, são aceitas apenas configurações que

diminuem a energia do sistema. O equilíbrio é a fase em que a energia do sistema flutua em torno de um valor médio. Apenas configurações dessa fase são usadas para calcular propriedades estruturais e termodinâmicas.

A aceitação dos movimentos moleculares segue a técnica de amostragem de Metropolis, que usa a variação de energia entre configurações para decidir se uma nova configuração será aceita ou rejeitada, garantindo que a distribuição de equilíbrio do *ensemble* escolhido seja respeitada. Esse método possibilita uma descrição precisa do sistema, desde que o potencial de interação entre moléculas seja bem modelado.

As informações macroscópicas do sistema, como energia interna, por exemplo, são obtidas por meio de cálculos das médias sobre o *ensemble* escolhido. Uma grandeza qualquer f tem seu valor médio calculado como sendo

$$\langle f \rangle_{ens} = \frac{1}{Z} \int f(\Gamma) \varrho_{ens} d\Gamma \quad \text{Equação 112}$$

em que Γ é o espaço de configurações, ϱ_{ens}/Z é a distribuição de probabilidades no *ensemble* escolhido e Z é a função partição que normaliza a distribuição:

$$Z = \int \varrho_{ens}(\Gamma) d\Gamma \quad \text{Equação 113}$$

Como a Equação 112 é analiticamente intratável, usa-se o método de Metropolis para gerar uma sequência de configurações aleatórias Γ_i de modo que ao final da simulação cada uma das configurações tenha ocorrido em uma proporção adequada, de modo a ser possível empregar a Equação 114:

$$\langle f \rangle_{ens} = \langle f \rangle_l = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l f(\Gamma_i) \quad \text{Equação 114}$$

Na prática uma nova configuração é gerada e critérios de aceitabilidade são empregados para avaliar se a nova configuração será considerada ou descartada. Avalia-se a energia do sistema na nova configuração. Se esta energia for menor que a da configuração anterior a nova configuração é aceita. Para o caso da energia da nova configuração ser maior que a da anterior, o algoritmo gera um número aleatório ξ que varia entre 0 e 1. O ξ é comparado com a probabilidade de transição π descrita na Equação 115 para o ensemble NVT,

$$\pi_{nova,antiga} = \frac{\varrho_{nova}}{\varrho_{antiga}} = e^{-\frac{(U_{nova}-U_{antiga})}{kT}} = e^{-\frac{(\Delta U)}{kT}} \quad \text{Equação 115}$$

Sendo raciocínio análogo válido para o ensemble NPT.

$$\pi_{nova,antiga} = \frac{\varrho_{nova}}{\varrho_{antiga}} = e^{-\frac{(\Delta U + P\Delta V)}{kT} + N \ln\left(\frac{V_{nova}}{V_{antiga}}\right)} \quad \text{Equação 116}$$

Em que é implementado um reescalonamento de todas as posições moleculares para evitar que as moléculas fiquem fora da caixa quando o volume diminui ou que existam espaços vazios dentro da caixa quando o volume aumenta. Caso o valor de ξ seja menor ou igual a $\pi_{nova,antiga}$ a configuração é aceita, caso seja maior a configuração é rejeitada.

2.4 Metodologia

2.4.1 Simulações Surface Hopping

As simulações de dinâmica não adiabática em fase gasosa foram realizadas utilizando o método de *surface hopping* combinado com o método semiempírico corrigido por ortogonalização e dispersão (ODM2/MRCI), disponível no programa MNDO.¹⁴⁷ Para viabilizar essas simulações, foi implementada uma nova interface entre o MNDO e o Newton-X CS.¹⁴⁸ No tratamento MRCI, o espaço ativo consistiu em 24 elétrons em 18 orbitais, gerando configurações a partir de três configurações de referência.

As condições iniciais para a dinâmica foram amostradas a partir de distribuição de Wigner a uma temperatura de 0 K. 1000 estruturas aleatórias foram geradas e usadas para compor o espectro de absorção utilizando *nuclear ensemble approach* (NEA).¹⁴⁹ Foi calculada pelo método ODM3/MRCI a banda de absorção do *trans*-resveratrol. As condições iniciais foram restritas a duas janelas de excitação, a primeira a $3,9 \pm 0,1$ eV e a segunda a $4,5 \pm 0,1$ eV, correspondendo à região inicial e ao pico da banda de absorção da molécula.

Para cada janela de excitação, foram executadas 100 trajetórias de 1000 fs usando a abordagem de *fewest switches surface hopping* com correção de decoerência (DC-FSSH). As equações clássicas foram integradas com o algoritmo de Verlet com um passo de tempo de 0,1 fs. As equações quânticas foram integradas com um passo de tempo de 0,005 fs, usando quantidades interpoladas entre os passos clássicos. A dinâmica começou no estado S_1 , e todos os estados eletrônicos até S_2 foram incluídos na dinâmica. Em casos de *hoppings* frustrados, a direção do momento não foi alterada. A decoerência foi corrigida empregando-

se valor usual de 0,1 a.u. para o parâmetro α . Os resultados foram analisados estatisticamente utilizando o programa ULaMDyn.

Para lidar com problemas decorrentes de rotações orbitais dentro do espaço ativo durante a dinâmica, não impusemos as restrições usuais de conservação da energia total, mas permitimos que a dinâmica evoluísse livremente. Isso torna os resultados pouco confiáveis para análise estatística, mas não afeta o objetivo principal dessas simulações, que foi explorar possíveis caminhos para a desativação do *trans*-resveratrol após excitação. Em nossas simulações, utilizamos o ODM3/MRCI para espectro e condições iniciais, e ODM2/MRCI para as dinâmicas. Essas duas versões do ODMx fornecem resultados amplamente semelhantes para o resveratrol, e essa pequena inconsistência pode ser totalmente ignorada, especialmente dado o caráter exploratório das dinâmicas. Essa metodologia foi escolhida por sua eficiência em descrever as características dos estados excitados. O ODM2/MRCI também demonstra boa capacidade de descrever interseções cônicas, mantendo um custo computacional atrativo.

Uma vez obtidos os possíveis caminhos internos das simulações de dinâmica, calculamos seus perfis de energia potencial utilizando a teoria de perturbação de segunda ordem no *Extended Multi State Complete Active Space* (XMS-CASPT2) com o conjunto de bases ANO-RCC-VDZP,¹⁵⁰ com base em estruturas otimizadas pelo método CASSCF com o conjunto de bases ANO-S-VDZP.¹⁵¹ O espaço ativo consistiu em 10 elétrons e 10 orbitais, e a média de estados (SA) foi realizada sobre 5 estados. O espaço ativo incluía orbitais π , π^* da ligação C=C central e dos anéis aromáticos (Figura A 6, APÊNDICE).

A otimização das estruturas estacionárias do *trans*- e *cis*-resveratrol nos estados S_0 e S_1 foi realizada usando SA5-CASSCF(10,10)/ANO-S-VDZP. As estruturas das interseções cônicas também foram otimizadas no mesmo nível, exceto para uma interseção cônica envolvendo dissociação de hidrogênio. Nesse caso, os orbitais σ e σ^* da ligação O–H dissociada também foram incluídos no espaço ativo. O limiar de energia para os critérios de convergência das interseções cônicas foi de 10^{-4} a.u. Subsequentemente, as energias de todas as estruturas otimizadas foram corrigidas usando XMS-CASPT2/ANO-RCC-VDZP com o mesmo espaço ativo (10,10). Esses cálculos foram realizados com o desvio IPEA ajustado para zero e um desvio de nível imaginário de 0,1 a.u., o que representa um bom compromisso entre prevenir a ocorrência de estados intrusos enquanto ainda mantém uma boa quantidade de correlação dinâmica. Como o problema do desvio IPEA não está totalmente resolvido,

também testamos um desvio IPEA de 0,25. Perfis de energia potencial usando cálculos de interpolação linear nas coordenadas internas (LIIC) entre os mínimos de S_1 e as interseções cônicas foram realizados usando XMS-CASPT2. Todos os cálculos multiconfiguracionais foram realizados com o programa OpenMolcas 19.11.¹⁵²

Estudar o processo de fotoisomerização é um desafio, especialmente ao lidar com moléculas grandes e altamente flexíveis, como o resveratrol, devido às múltiplas rotas reacionais possíveis. A anarmonicidade e a diversidade diabática das superfícies de energia potencial do estado excitado frequentemente revelam caminhos inesperados, que não são quimicamente intuitivos ou previstos por coordenadas reacionais triviais. Por esse motivo, optou-se por utilizar um método semiempírico multirreferencial de baixa precisão, porém computacionalmente rápido, para realizar simulações de dinâmica não adiabática que amostraram o espaço conformacional, revelando múltiplos caminhos potenciais de conversão interna, indo além das suposições triviais como a isomerização por torção simples.

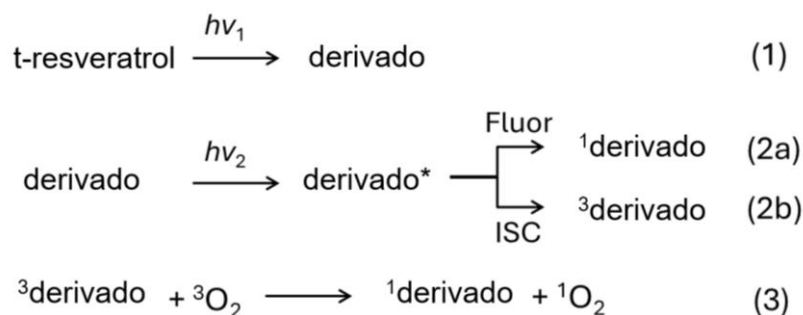
Após realizada a NAMD e obtidos as estruturas de *hopping* S_0/S_1 , avaliou-se a viabilidade desses caminhos por meio de cálculos de perfis de energia potencial, utilizando o método de alta precisão XMS-CASPT2.

2.4.2 Avaliação das propriedades fotofísicas

O presente estudo utilizou métodos de química quântica para investigar as propriedades fotofísicas do *trans*-resveratrol e de seus derivados *cis*-resveratrol, THP e resveratrone, com o objetivo de elucidar o potencial dessas moléculas na geração de oxigênio singleto.

Avaliamos três aspectos da sequência reacional ilustrada esquematicamente na Figura 19: i) A sobreposição das bandas de absorção entre o precursor *trans*-resveratrol e seus derivados (ou seja, a diferença entre $h\nu_1$ e $h\nu_2$ nas reações 1 e 2); ii) A competição entre os processos de fluorescência (reação 2a) e cruzamento intersistemas (ISC) (reação 2b); iii) A disponibilidade energética para excitar o oxigênio molecular para um estado singleto (reação 3).

Figura 19. Caminhos reacionais relevantes para a geração de oxigênio singleto após a fotoexcitação do *trans*-resveratrol. Os derivados investigados neste trabalho incluem o próprio *trans*-resveratrol, além do *cis*-resveratrol, THP e resveratrone.



Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Ao explorar essas propriedades, podemos compreender melhor o papel do *trans*-resveratrol na geração de oxigênio singleto.

As otimizações geométricas para o estado fundamental (S_0) foram realizadas utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT),⁷⁸ e as otimizações do estado singleto excitado (S_1) e do estado tripleto mais baixo (T_m) foram conduzidas utilizando a teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT)⁴⁶ dentro da aproximação de Tamm–Dancoff (TDA).^{51,52,154} Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa ORCA 5.0.4.¹⁵⁵

As otimizações geométricas e os cálculos de frequência foram computados utilizando o funcional CAM-B3LYP,¹⁵⁶ com correção de longo alcance, em combinação com o conjunto de bases Def2-TZVP⁸⁰ *full electron* de Ahlrichs.⁸⁰ Correções de dispersão foram consideradas, incluindo a correção D3 proposta por Grimme *et al.*,¹⁵⁷ com o amortecimento de Becke–Johnson (BJ) D3BJ.¹⁵⁸ A aproximação da cadeia de esferas (COSX) foi empregada para o termo de troca da matriz de Fock, utilizando o conjunto de bases auxiliares Def2/J,¹⁵⁹ juntamente com o método de resolução de identidade (RI)⁸² para o termo de Coulomb. Os efeitos do solvente foram considerados por meio do modelo de solvatação implícito CPCM¹⁶⁰ e com uma microsolvatação explícita (3 moléculas de água) além do CPCM. Este último será referido ao longo do texto como solvente explícito.

As taxas de fluorescência e de cruzamento intersistemas (ISC) foram determinadas utilizando a abordagem de integral de caminho proposta por de Souza *et al.*^{86,88} e

implementada no ORCA, empregando efeitos de rotação de Duschinsky e incluindo efeito Herzberg–Teller. O modelo de Hessiana Adiabática e alto grid de integração (DEFGRID3) foram empregado em todos os casos.

Os valores de SOCME foram calculados utilizando a Teoria de Perturbação Quase-Degenerada (QDPT),⁸⁷ combinada com a aproximação de Tamm-Dancoff (TDA)^{51,52} para descrever as interações singlete-triplete derivadas dos cálculos TDA/TD-DFT no nível CAM-B3LYP/Def2-TZVP.

A taxa total de cruzamento intersistemas (k_{ISC}) é dada pela soma de todas as taxas de ISC do estado S_1 para o m -ésimo estado eletrônico tripleto excitado de energia inferior.¹⁶¹

Devido ao custo computacional, o modelo de solvente explícito inclui três moléculas de água que formam as ligações de hidrogênio mais fortes com o soluto. A solvatação do *bulk* e as interações de longo alcance são capturadas por meio de um modelo implícito. Embora o aumento no número de moléculas de solvente explícitas possa afetar os valores absolutos das constantes de taxa, espera-se que as tendências comparativas de ISC e fluorescência discutidas aqui permaneçam válidas. A posição dessas três moléculas foi determinada por meio de simulações de Monte Carlo (MC),^{162,163} empregando protocolos padrão de amostragem de Metropolis¹⁶⁴ no *ensemble* canônico (NPT). As simulações foram realizadas a uma temperatura de 25 °C em uma caixa de simulação cúbica, cujo volume foi definido com base na densidade experimental da água e incluiu 1000 moléculas de solvente.

A simulação completa envolveu uma etapa de termalização de 100.000 passos de MC e uma etapa de produção de 100.000 passos de MC para a obtenção das médias. Todas as simulações foram realizadas utilizando o programa DICE.¹⁶⁵

As estruturas mais relevantes, contendo três ligações de hidrogênio, foram selecionadas para posterior otimização com solvatação explícita.

2.5 Resultados e Discussões

2.5.1 Dinâmica molecular não adiabática

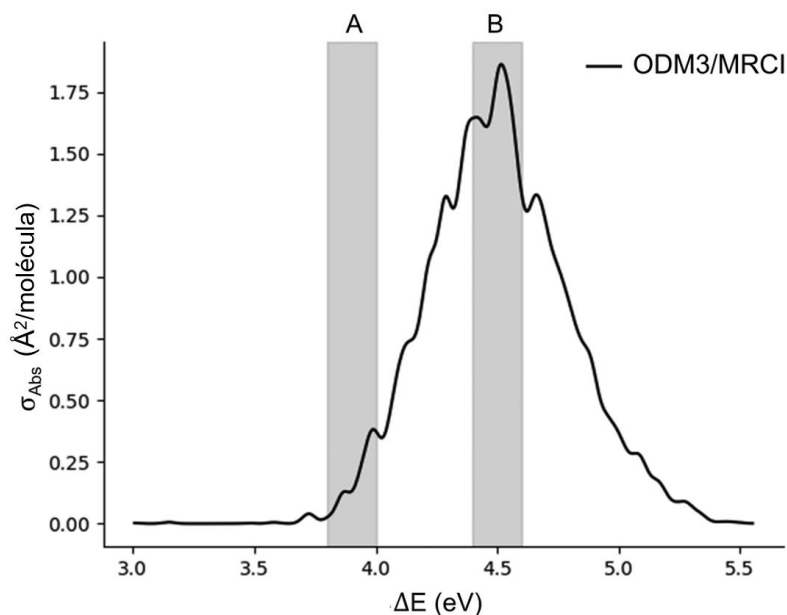
Simulações de dinâmica não adiabática de *trans*-resveratrol fotoexcitado na fase gasosa foram realizadas utilizando o método *surface hopping* baseado no ODM2/MRCI. O objetivo dessas simulações foi explorar o espaço configuracional para revelar os possíveis

mecanismos de isomerização. A ideia de explorar o espaço configuracional para identificar diferentes caminhos fotoquímicos foi introduzida por Pieri *et al.*¹⁶⁶

O uso de ODMx/MRCI para dinâmicas exploratórias oferece várias vantagens. O método é computacionalmente barato. Isso permite simulações de sistemas moleculares maiores, trajetórias mais longas, múltiplos estados excitados e passos de tempo reduzidos. Além disso, o ODMx/MRCI inclui naturalmente excitações duplas e superiores. A natureza multireferencial do ODMx/MRCI também implica uma descrição correta do espaço de ramificação ao redor das interseções cônicas.

Foram realizadas simulações com condições iniciais partindo de duas janelas de excitação $3,9 \pm 0,1$ e $4,5 \pm 0,1$ eV que correspondem as regiões marcadas em cinza A e B, respectivamente da banda de absorção apresentada na Figura 20.

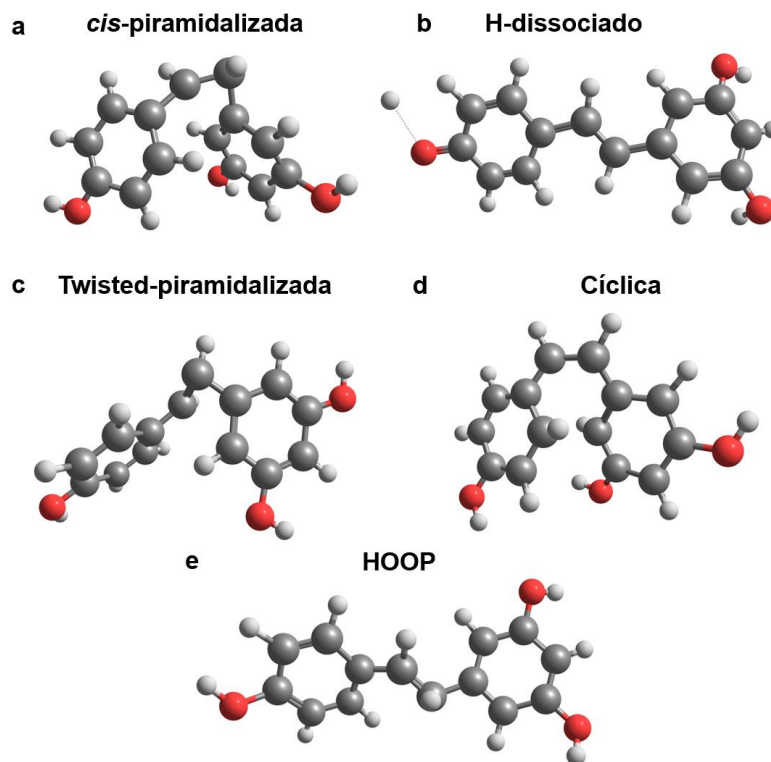
Figura 20. O espectro de absorção do *trans*-resveratrol no nível ODM3/MRCI. As regiões sombreadas indicam as janelas de excitação utilizadas nas dinâmicas exploratórias.



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Durante as simulações de dinâmica não adiabática, o *trans*-resveratrol repopulou o estado fundamental por meio de *hopping* do primeiro estado excitado singlete. As geometrias de *hopping* $S_1 \rightarrow S_0$ (aproximações para a interseção cônica mais próxima que leva à conversão interna), foram classificadas. Foi observado que as simulações empregando ambas as janelas de excitação levaram às mesmas estruturas de *hopping* (Figura 21).

Figura 21. Estruturas de *hopping* S_0/S_1 a) *cis*-piramidalizada; b) H-dissociado; c) Twisted-piramidalizada; d) Cíclica e e) HOOP.



Fonte: Própria autora.

A inspeção visual dessas estruturas revelou que os ângulos diedros $C1-C7-C8-C1'$ e $H7-C7-C8-H8$ (numeração dos átomos disponível na Figura 18 a, página 69) eram as coordenadas críticas que determinavam os principais tipos de interseções S_1/S_0 . Cinco tipos de geometrias de *hopping* S_1/S_0 foram identificados: i) *cis*-resveratrol com piramidalização de C7 (*cis*-piramidalizada); ii) estrutura com extração de H da hidroxila na posição *para* do *trans*-resveratrol (H-dissociado); iii) estrutura *twisted*-piramidalizada; iv) estrutura em que se observa uma tendência de fechamento de anel pela ligação $C6'-C2$ de *cis*-resveratrol (Cíclica) e v) estrutura com H7 e H8 fora do plano, além da piramidalização de C7 (HOOP).

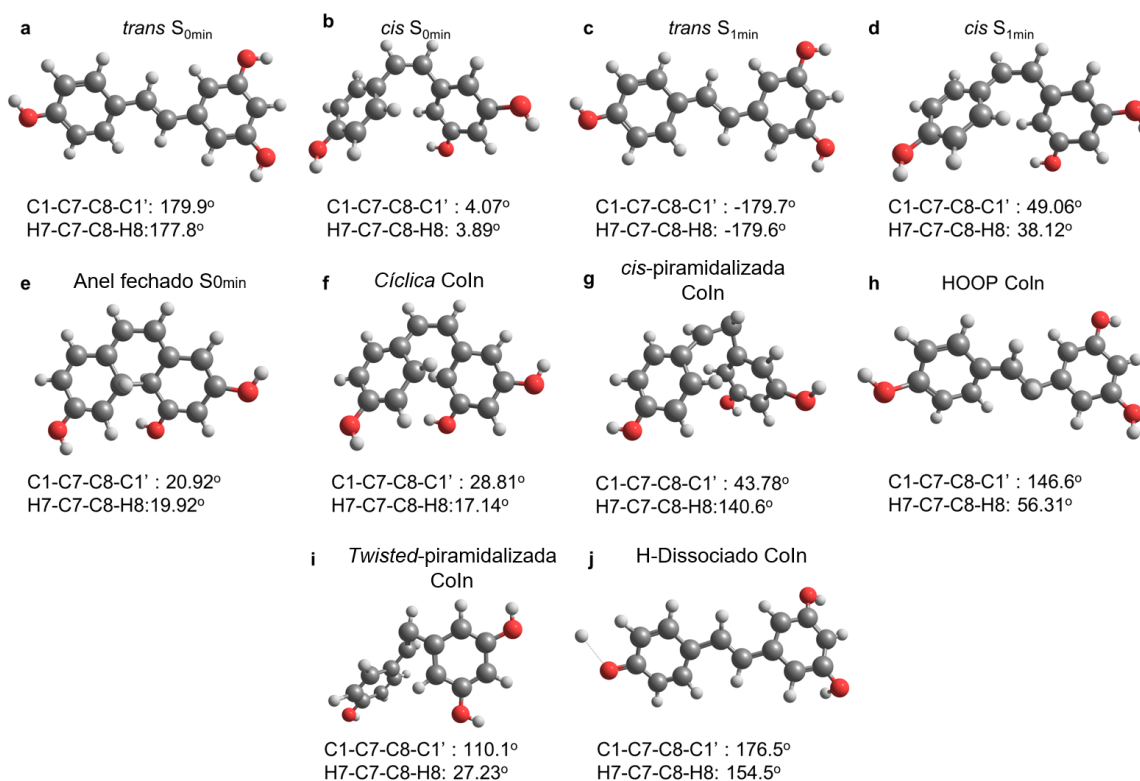
2.5.2 Perfis de energia potencial

A dinâmica baseada no ODM2/MRCI deve ser considerada uma abordagem qualitativa para explorar o espaço configuracional devido às imprecisões intrínsecas a qualquer método parametrizado e também às descontinuidades frequentes das superfícies de energia potencial causadas por rotações orbitais no espaço ativo. No entanto, isso não afeta

o principal objetivo dessas simulações, que foi apenas explorar possíveis caminhos para a desativação do *trans*-resveratrol fotoexcitado. O próximo passo foi investigar os caminhos de energia potencial para cada uma das regiões de cruzamento com um método quântico de alto nível.

Para isso, adotamos o protocolo bem estabelecido de calcular energias CASPT2 em estruturas otimizadas com CASSCF. Começamos otimizando os mínimos S_0 e S_1 do *trans*- e *cis*-resveratrol com CASSCF. Também otimizamos a estrutura de anel fechado no estado S_0 . Todas as tentativas de otimizar um mínimo de S_1 dessa estrutura resultaram em uma interseção cônica S_1/S_0 . Também utilizamos CASSCF para buscar e otimizar as interseções cônicas S_1/S_0 correspondentes a cada uma das cinco estruturas de cruzamento discutidas na seção anterior. As energias XMS-CASPT2 de todos os mínimos e interseções cônicas são reportadas na Tabela 2. As suas geometrias estão mostradas na Figura 22 e suas coordenadas cartesianas são fornecidas no APÊNDICE B.

Figura 22. Geometrias otimizadas e estruturas de CoIn S_1/S_0 obtidas em nível CASSCF(10,10).



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Tabela 2. Energias XMS-CASPT2 dos mínimos e das interseções cônicas (CoIn) do resveratrol otimizadas com CASSCF. As energias são relativas ao estado fundamental do *trans*-resveratrol. As forças de oscilador são fornecidas entre parênteses. Para as interseções cônicas, as energias dos estados S_1 e S_0 não são degeneradas devido à diferença nos níveis computacionais. Assim, os valores de energia apresentados para as interseções cônicas correspondem à média dos valores de energia dos estados S_0 e S_1 .

Estrutura	Energias relativas (eV)	
	S_0	S_1
<i>trans</i> S_0 mínimo	0,00	4,10
<i>trans</i> S_1 mínimo	0,87	4,03 (0,986)
<i>cis</i> S_0 mínimo	0,09	4,50
<i>cis</i> S_1 mínimo	1,39	4,01 (0,456)
Anel fechado S_0 mínimo	1,44	3,97
H dissociado CoIn		5,70
<i>cis</i> -piramidalizada CoIn		6,16
Twisted-piramidalizada CoIn		3,73
HOOP CoIn		5,14
Cíclica CoIn		2,84

Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Para investigar as coordenadas de reação entre os mínimos de S_1 e os diferentes pontos de interseção cônica, criamos trajetórias de reação com coordenadas internas interpoladas linearmente (LIIC) entre essas estruturas. Por fim, calculamos as energias XMS-CASPT2 para todos os pontos ao longo desses caminhos (Figura 23). Este protocolo gera perfis de energia potencial confiáveis, mas possui dois inconvenientes bem conhecidos.

Primeiro, devido ao fato de que os pontos intermediários ao longo dos caminhos não são otimizados, as barreiras de reação são necessariamente superestimadas, a menos que a reação seja rápida o suficiente para ocorrer com todas as outras coordenadas fixas, ou seja, sem relaxamento da geometria em cada ponto.

Segundo, como o cálculo XMS-CASPT2 é realizado em uma geometria otimizada por CASSCF, o cálculo da estrutura da interseção cônica gera uma diferença de energia relativamente grande entre os estados cruzados.

Essas limitações devem ser levadas em consideração na análise subsequente, que visa fornecer uma compreensão mais precisa dos mecanismos de reação. Apesar dessas dificuldades, o protocolo ainda oferece *insights* úteis sobre os perfis de energia potencial e os caminhos de reação envolvidos no processo de desativação do *trans*-resveratrol fotoexcitado.

Os perfis de energia estão plotados na Figura 23 como função das coordenadas generalizadas ponderadas pela massa. Essas coordenadas no ponto i do perfil são calculadas como $\rho_i = [\sum_a M_a (R_{ia} - R_{0a})^2]^{1/2}$, em que a soma é sobre todos os átomos a com massa M_a , sendo R_{ia} a coordenada cartesiana do átomo a no ponto i e R_{0i} são as coordenadas cartesianas do primeiro ponto no perfil. Descrever os perfis de energia em termos de coordenadas ponderadas pela massa fornece informações sobre o quanto de distorção é necessário para que a molécula siga esse caminho de reação. Para discutir os perfis de energia potencial, sempre assumimos que o *trans*-resveratrol relaxa vibracionalmente para o mínimo *trans*-S₁ antes de seguir em direção à região de cruzamento. Assim, salvo indicação em contrário, o mínimo *trans*-S₁ é o ponto inicial no perfil de energia.

O perfil de energia mais favorável é o caminho do *trans*-S₁ para a estrutura *Twisted*-piramidalizada (Figura 23 b), que não apresenta uma barreira. No entanto, ele exige grandes rearranjos de massa na ordem de 22 amu^{1/2} Å, o que pode reduzir sua efetividade ou alongar o tempo de vida da conversão interna. Essa região de cruzamento pode gerar tanto *trans*-quanto *cis*-resveratrol no estado fundamental.

O perfil de energia potencial entre o mínimo *trans*-S₁ e a interseção cônica S₁/S₀ HOOP (Figura 23 a) revela a existência de uma barreira de energia máxima de 1,11 eV (25,60 kcal mol⁻¹) para a conversão ocorrer. A distorção ponderada pela massa observada foi próxima a 7 amu^{1/2} Å, indicando que a conversão ocorreria sem mudanças estruturais significativas na molécula. No entanto, a barreira identificada sugere que tal conversão é desfavorável após a excitação do *trans*-resveratrol para seu primeiro estado excitado singlete. Excitações para estados singlete de maior energia seriam necessárias para alcançar a interseção cônica HOOP. A mesma conclusão pode ser tirada para o caminho de dissociação de H (Figura 23 c), que apresenta uma barreira máxima de 1,67 eV (38,5 kcal mol⁻¹). Essa alta barreira indica que a conversão é improvável de ocorrer por esse caminho.

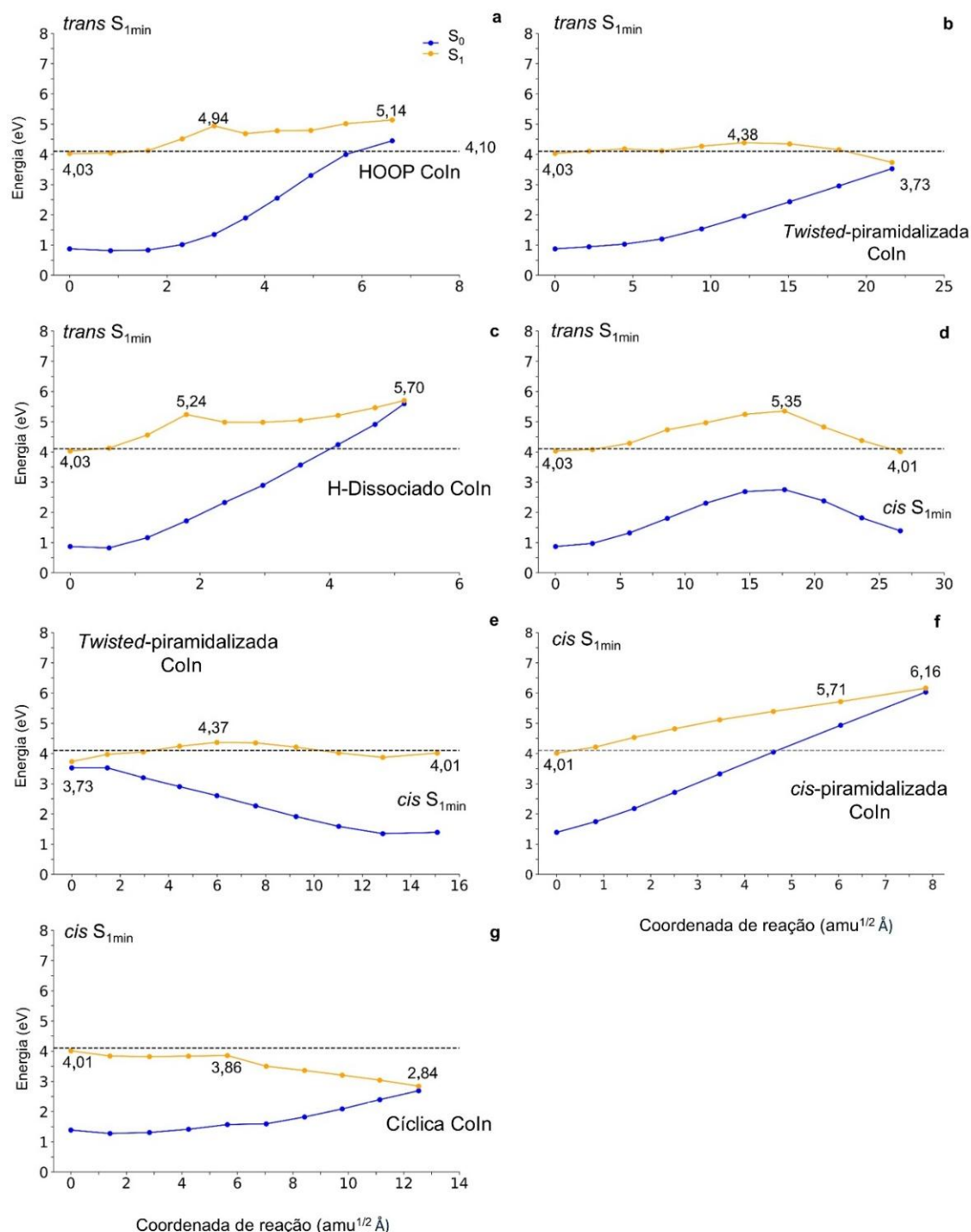
Também calculamos as barreiras para a isomerização *trans*-para-*cis* no estado S₁. Como visto no perfil de energia potencial entre os mínimos *trans*-S₁ e *cis*-S₁ (Figura 23 d), esse caminho de reação apresenta uma barreira máxima de 1,32 eV (30,4 kcal mol⁻¹) e uma distorção ponderada pela massa próxima a 27 amu^{1/2} Å. Isso indica que uma distorção estrutural significativa e uma quantidade proibitiva de energia são necessárias para que a isomerização ocorra.

No entanto, descobrimos que a fotoisomerização *trans*-para-*cis* no estado excitado pode, em princípio, ocorrer durante o relaxamento em direção à interseção cônica *Twisted*-piramidalizada. Ao cruzar essa região não adiabática, o resveratrol pode permanecer no S_1 , movendo-se em direção ao isômero *cis*. Esse caminho é ilustrado no perfil de energia potencial entre a interseção cônica *Twisted*-piramidalizada e o mínimo *cis*- S_1 na Figura 23 e. Foi observada uma barreira máxima relativamente pequena de 0,64 eV (14,7 kcal mol⁻¹), implicando que o caminho de reação é viável.

Foi assumido que o isômero *cis*- S_1 está populado. Essa população pode chegar tanto pela isomerização no estado excitado (como mostrado na Figura 23 e) quanto por uma fotoexcitação subsequente do isômero *cis* no estado fundamental após a conversão interna na interseção cônica *Twisted*-piramidalizada (Figura 23 b). No caso dessa segunda excitação, foi observado que a energia de excitação vertical da estrutura *cis* (4,41 eV no XMS-CASPT2) é maior que a do *trans* (4,10 eV). Essa variação entre os comprimentos de onda de absorção máxima dos isômeros *cis* e *trans* era esperada. Resultados experimentais mostram que, em solução aquosa, a absorção máxima do *cis*-resveratrol ocorre em 286 nm, enquanto a do *trans*-resveratrol ocorre em 304 nm. Apesar disso, a energia de 4,10 eV permite a excitação do *cis*-resveratrol em regiões fora da absorção máxima devido à largura de banda de absorção da molécula.

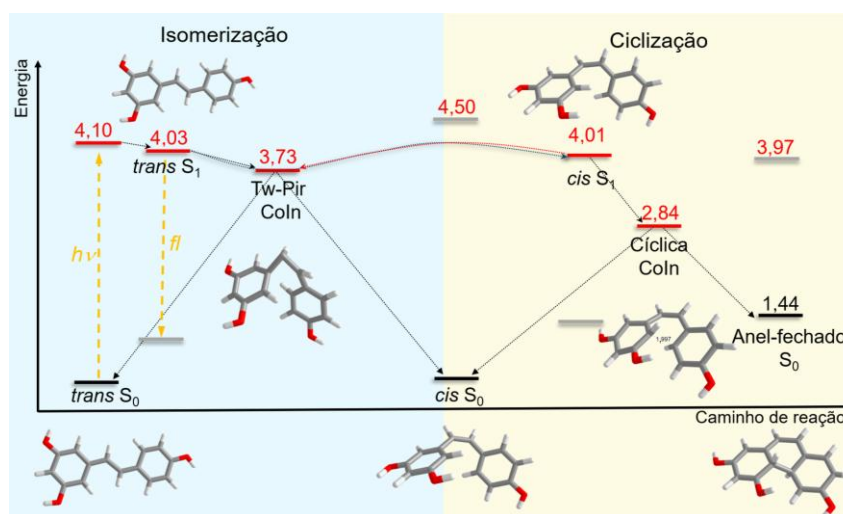
Uma vez que o mínimo *cis*- S_1 esteja populado, o caminho em direção à interseção cônica cíclica (Figura 23 g) é altamente favorável. Ele não apresenta barreira e exige uma distorção modesta de cerca de 13 amu^{1/2} Å. A conversão interna nessa interseção cônica deve resultar em grandes rendimentos da estrutura de anel fechado do resveratrol. A população *cis*- S_1 pode, alternativamente, converter-se para o estado fundamental na interseção cônica *Twisted*-piramidalizada (Figura 23 e, da direita para a esquerda). O perfil de energia potencial entre o mínimo *cis*- S_1 e a interseção cônica *cis*-piramidalizada (Figura 23 f) mostra uma barreira proibitiva de 2,15 eV (49,6 kcal mol⁻¹), não devendo ser acessada.

Figura 23. Perfis de energia entre o mínimo *trans*-S₁ e a (a) interseção cônica HOOP, (b) interseção cônica *Twisted*-piramidalizada, (c) interseção cônica com dissociação de hidrogênio e (d) mínimo *cis*-S₁. Perfis de energia entre (e) a interseção cônica *Twisted*-piramidalizada e o mínimo *cis*-S₁, (f) o mínimo *cis*-S₁ e a interseção cônica *cis*-piramidalizada, (g) o mínimo *cis*-S₁ e a interseção cônica Cíclica. Todos os perfis de energia foram obtidos com XMS-CASPT2 sobre energias CASSCF, o que explica os valores de gap de energia não nulos nas interseções cônicas.



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Figura 24. Esquema dos caminhos mais prováveis de fotoisomerização do *trans*-resveratrol.



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

A avaliação por meio de interpolação linear em coordenadas internas, calculada com XMS-CASPT2, indicou que a conversão interna deve ocorrer principalmente na interseção cônica *Twisted*-piramidalizada, que não apresenta barreira de energia a partir do mínimo *trans*- S_1 . Os caminhos reacionais do estado *trans*- S_1 para as interseções cônicas HOOP e H-dissociada foram considerados proibitivos devido a barreiras de energia elevadas. No entanto, esses caminhos podem ser ativados caso a excitação inicial ocorra para um estado excitado singlete de energia superior.

Após alcançar a região de cruzamento *Twisted*-piramidalizada, o resveratrol deve relaxar majoritariamente para o estado fundamental, resultando nos isômeros *trans* e *cis* no estado fundamental. Além disso, o resveratrol também pode atravessar essa região permanecendo no estado excitado e formando a estrutura *cis*- S_1 . Esse caminho possibilita a fotoisomerização *trans-cis* mesmo no estado excitado.

Alternativamente, o isômero *cis*- S_1 também pode ser formado por meio de uma excitação subsequente do isômero *cis* no estado fundamental, gerado no processo inicial de isomerização. Uma vez populado, o isômero *cis*- S_1 pode retornar ao estado fundamental por meio de uma interseção cônica cíclica, que é energeticamente e geometricamente favorável. Esse caminho deve levar predominantemente à formação de um derivado do resveratrol com anel fechado.

2.5.3 Caracterização Fotofísica

Como discutido, o *trans*-resveratrol retorna de forma eficiente ao estado fundamental via conversão interna próximo à interseção cônica denominada *Twisted*-piramidalizada (Tw-pir). Esse caminho é sem barreira e resulta na formação dos isômeros *trans* e *cis*. Foi verificado que a isomerização para o isômero *cis* pode ocorrer tanto por meio de uma interseção cônica que leva ao isômero *cis* no estado fundamental, quanto ao superar uma barreira de 0,64 eV no estado excitado, resultando no estado excitado singlete do isômero *cis*. A partir daí, um caminho secundário pode gerar um derivado de anel fechado, por meio de uma interseção cônica cíclica alcançada sem barreira de energia. Esse derivado de anel fechado pode sofrer oxidação para formar o THP. Além disso, como mencionado na introdução, um outro fotoproduto da excitação do resveratrol é o resveratrone. A Tabela 3 resume a excitação vertical do *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone em solvente explícito.

Tabela 3. Energias de excitação vertical (em eV e nm), forças de oscilador e principais transições associadas para os estados singlete eletrônicos de menor energia do *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone, calculadas com um solvente explícito. Os orbitais envolvidos nas principais transições e suas energias são apresentados na Figura A10 (APÊNDICE B).

	E(eV)	λ (nm)	$f_{osc.}$	transição
Trans-resveratrol	4,19	295,9	1,354	$S_0 \rightarrow S_1$
		306,0 ^a		
Cis-resveratrol	4,60	269,8	0,435	$S_0 \rightarrow S_1$
		285,0 ^a		
THP	4,15	299,0	0,141	$S_0 \rightarrow S_1$
	4,49	276,2	0,073	$S_0 \rightarrow S_2$
	5,03	246,5	0,178	$S_0 \rightarrow S_3$
	5,24	236,8	1,534	$S_0 \rightarrow S_4$
		261,0 ^a		
Resveratrone	3,64	340,4	0,635	$S_0 \rightarrow S_1$
	4,20	294,9	0,013	$S_0 \rightarrow S_2$
	4,24	292,7	0,0001	$S_0 \rightarrow S_3$
	4,78	259,4	1,301	$S_0 \rightarrow S_4$
		290,0 ^b		

^a Comprimento de onda experimental com máxima absorção em etanol. (Ref.¹²⁰)

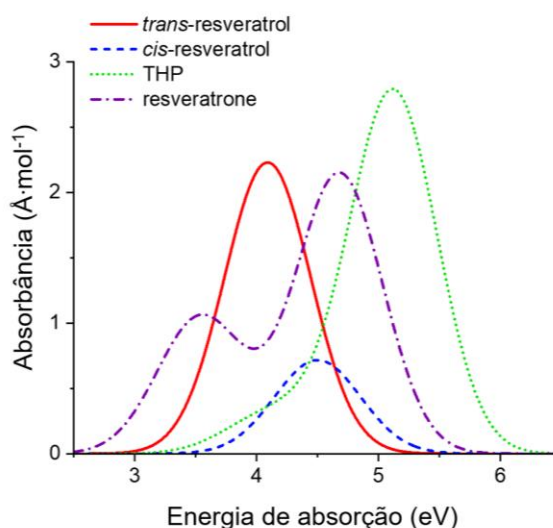
^b Comprimento de onda experimental com máxima absorção em metanol. (Ref.¹²⁵)

Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Para cada molécula, as excitações apresentadas na Tabela 3 foram convoluídas com funções Gaussianas e estão mostradas na Figura 25 para melhor visualizar a sobreposição das bandas. A convolução Gaussiana segue a Eq. (13) da Ref.[¹⁶⁷], em que adotamos o mesmo índice de refração (1,33), largura Gaussiana (0,5 eV) e deslocamento vertical para a banda máxima (0,1 eV) para todas as moléculas.

Para ser adequado para uso como fotossensibilizador em fototerapia, esperamos que a banda de absorção do derivado sobreponha-se significativamente à do *trans*-resveratrol. Isso ocorre porque geralmente se emprega uma única energia de excitação ($h\nu_1 = h\nu_2$ na Figura 19, página 89) e, então, ela deve excitar tanto o *trans*-resveratrol quanto o derivado responsável pela geração de oxigênio singleto.

Figura 25. Espectro de absorção vertical convoluído usando as principais transições eletrônicas do *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone.



Reproduzido com adaptações da Ref. [¹⁵³] com permissão da Royal Society of Chemistry

A absorção do *cis*-resveratrol ocorre em uma região espectral que se sobrepõe com a absorção do *trans*-resveratrol (Figura 25). O pico máximo de absorção do THP, dominado pela excitação para S_4 , é fortemente deslocado para o azul quando comparado ao *trans*- e *cis*-resveratrol. No entanto, ainda sobrepõe-se significativamente com a absorção do *trans*-resveratrol, graças à cauda das excitações para S_1 até S_3 . A resveratrone possui dois picos de absorção na região de interesse, um deslocado para o vermelho ($S_0 \rightarrow S_1$) e o outro para o azul ($S_0 \rightarrow S_4$). As caudas combinadas dessas bandas causam uma forte absorção na mesma

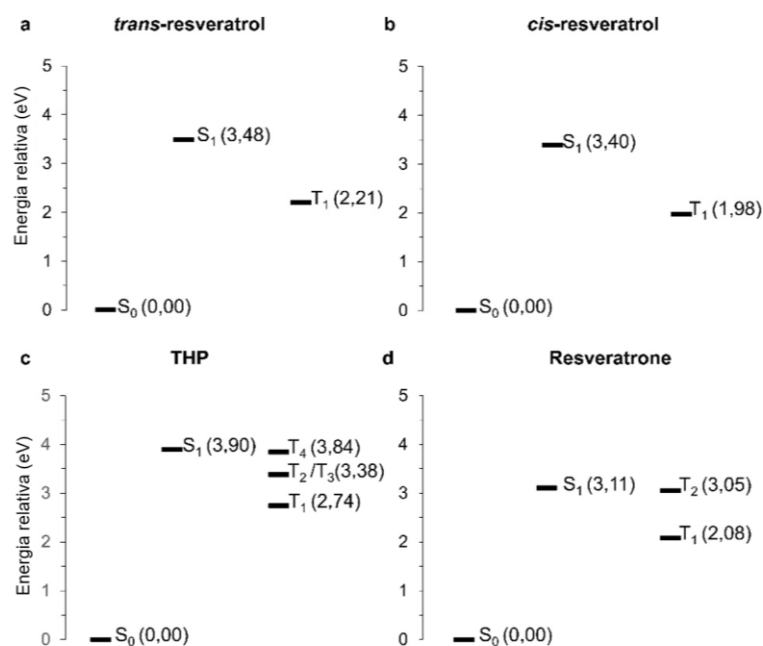
região espectral de absorção do *trans*-resveratrol. Portanto, todos os três derivados podem ser excitados em configurações de energia única, inicialmente ajustadas para excitar o *trans*-resveratrol.

2.5.4 Taxas de Fluorescência e ISC

Uma etapa relevante para a formação de oxigênio singlete é a ocorrência de ISC, populando os estados tripletos (Figura 19, caminho reacional 2b).^{168–171} Portanto, é importante avaliar as taxas de ISC das substâncias estudadas. Após a excitação para os *bright states*, as moléculas geralmente relaxam vibracionalmente para o estado excitado S_1 , seguindo a regra de Kasha.¹⁷² A partir do mínimo do estado excitado S_1 , os processos de fluorescência e ISC podem competir (caminhos reacionais 2a e 2b, Figura 19). Para avaliar quais das substâncias em estudo seriam mais propensas à geração de oxigênio singlete após a excitação do *trans*-resveratrol, calculamos suas taxas de fluorescência e ISC.

Calculamos as taxas de ISC $S_1 \rightarrow T_m$ para todos os estados tripletos m cuja energia no mínimo do T_m era menor que a energia do mínimo do S_1 . As energias de cada estado em seus respectivos mínimos otimizados estão listadas na Tabela A3 no APÊNDICE B. A Figura 26 mostra as energias relativas (em relação ao S_0) de todos os estados excitados em suas geometrias otimizadas. Portanto, para o *trans*- e *cis*-resveratrol, apenas a ISC de $S_1 \rightarrow T_1$ foi computada, enquanto para o THP, consideramos a ISC de S_1 para T_1 – T_4 e para a resveratrone, de S_1 para T_1 e T_2 . As energias relativas das substâncias considerando apenas o solvente implícito estão apresentadas no APÊNDICE B (Figura A11).

Figura 26. Diagrama esquemático de energia (considerando solvente explícito) para (a) *trans*-resveratrol, (b) *cis*-resveratrol, (c) THP e (d) resveratrone, mostrando as energias dos estados singlete e tripleto em suas respectivas geometrias otimizadas. Os valores de energia são relativos ao mínimo de S_0 .



Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

As taxas de ISC calculadas no modelo CPCM e em água explícita estão apresentadas na Tabela 4. Observando os cálculos no modelo explícito para o THP, as transições para os estados T_2 , T_3 e T_4 exibem taxas de cruzamento intersistemas praticamente equivalentes. No caso da resveratrone, a transição $S_1 \rightarrow T_2$ tem a maior contribuição para a taxa de ISC.

Tabela 4. Taxas de ISC (em s^{-1}) para *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone para todas as transições em que a energia mínima do estado tripleto é menor que a energia mínima de S_1 .

		$S_1 \rightarrow T_1$	$S_1 \rightarrow T_2$	$S_1 \rightarrow T_3$	$S_1 \rightarrow T_4$
CPCM	<i>trans</i> -resveratrol	$2,99 \times 10^5$	-	-	-
	<i>cis</i> -resveratrol	$1,83 \times 10^1$	-	-	-
	THP	$7,39 \times 10^3$	$1,13 \times 10^6$	$5,83 \times 10^5$	$1,22 \times 10^6$
	Resveratrone	$4,30 \times 10^6$	$1,82 \times 10^7$	-	-
Explícito	<i>trans</i> -resveratrol	$2,85 \times 10^1$	-	-	-
	<i>cis</i> -resveratrol	$3,90 \times 10^6$	-	-	-
	THP	$3,48 \times 10^{-9}$	$5,11 \times 10^6$	$6,89 \times 10^6$	$1,09 \times 10^6$
	Resveratrone	$3,33 \times 10^4$	$5,17 \times 10^7$	-	-

Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Na maioria dos casos, as taxas de ISC calculadas apenas no modelo CPCM e em solvente explícito foram equivalentes. No entanto, variações significativas são observadas na taxa de ISC para a transição $S_1 \rightarrow T_1$ ao empregar esses dois modelos de solvatação. Tal dependência forte das taxas de ISC em solvatação explícita versus implícita já foi relatada anteriormente no trabalho de Liu *et al.* (Ref.¹⁷³). Os resultados de solvatação explícita devem ser considerados os mais precisos.

Tabela 5. Taxas totais de cruzamento intersistemas (ISC) e fluorescência para *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone em solventes implícitos e explícitos a 298 K.

k (s ⁻¹)		<i>trans</i> - resveratrol	<i>cis</i> - resveratrol	THP	Resveratrone
CPCM	ISC Total	$2,99 \times 10^5$	$1,83 \times 10^1$	$2,94 \times 10^6$	$2,25 \times 10^7$
	Fluorescência	$2,60 \times 10^8$	$2,59 \times 10^8$	$2,00 \times 10^8$	$1,63 \times 10^8$
Explícito	ISC Total	$2,85 \times 10^1$	$3,90 \times 10^6$	$1,31 \times 10^7$	$5,17 \times 10^7$
	Fluorescência	$1,03 \times 10^9$	$2,04 \times 10^9$	$1,96 \times 10^7$	$6,29 \times 10^6$

Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Os resultados apresentados na Tabela 5 são consistentes com dados experimentais e teóricos para substâncias semelhantes. A constante experimental de taxa de fluorescência do *meta*-amino estilbeno em acetonitrila é de $5,0 \times 10^7$ s⁻¹, enquanto a constante de taxa para processos não radiativos é de $4,0 \times 10^7$ s⁻¹.¹⁷⁴ Estudos computacionais no nível ADC(2) feitos em fase gasosa indicam que as constantes de taxa de ISC para antraceno e fenantreno são aproximadamente 10^7 s⁻¹ e 10^8 s⁻¹, respectivamente. Já as constantes de taxa radiativa para antraceno e fenantreno foram, respectivamente, da ordem de 10^7 e 10^6 s⁻¹.¹⁷⁵ Esses resultados computacionais também são consistentes com os obtidos por Manian e colaboradores.¹⁷⁶

A Tabela 5 mostra a taxa de fluorescência e a taxa total de ISC calculada a partir da soma¹⁶¹ das taxas individuais de ISC apresentadas na Tabela 4. Independente do tratamento de solvatação, todas essas taxas de ISC envolvem transições entre estados π - π^* , portanto, os valores de SOC são muito pequenos, inferiores a 0,1 cm⁻¹ (ver Tabela A4, APÊNDICE B). Esses valores são consistentes com estudos anteriores em sistemas orgânicos semelhantes. Por exemplo, valores de SOC singlete-triplete entre estados π - π^* em moléculas aromáticas orgânicas compostas exclusivamente por elementos até a terceira linha da tabela periódica, calculados com os métodos ADC(2)¹⁷⁵ e TDDFT,¹⁷⁷⁶ também foram reportados como sendo igualmente baixos.

A taxa de ISC depende fortemente da diferença de energia entre os estados envolvidos na transição. Considerando os resultados dos sistemas com solvente explícito, para o *trans*- e *cis*-resveratrol, os *gaps* de energia (mínimo a mínimo) da transição $S_1 \rightarrow T_1$ são 1,27 eV e 1,42 eV, respectivamente. No caso do THP, o *gap* de energia para as transições $S_1 \rightarrow T_2$ e $S_1 \rightarrow T_3$ é 0,52 eV e apenas 0,06 eV para a transição $S_1 \rightarrow T_4$. Esses baixos *gaps* de energia contribuem para uma taxa de ISC mais alta do THP ($1,31 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) em comparação com as taxas de ISC do *trans*-resveratrol ($2,85 \times 10^1 \text{ s}^{-1}$) e do *cis*-resveratrol ($3,90 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). Um raciocínio semelhante se aplica à resveratrone, em que a ISC para o estado T_2 contribui mais para a taxa total de ISC ($5,17 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$) e possui um *gap* de energia adiabático de apenas 0,06 eV.

A inclusão explícita de ligações de hidrogênio entre a água e os derivados de resveratrol por meio da solvatação explícita tem um impacto menor nas taxas totais de ISC do THP e da resveratrone. No entanto, um efeito dramático é observado no *trans*- e *cis*-resveratrol. Para as taxas de fluorescência, a solvatação explícita tem um impacto pequeno, mas ainda assim significativo. A seguir, apresentaremos nossas principais conclusões com base nos resultados da solvatação explícita.

Comparando as taxas de fluorescência e ISC total, observamos que o processo de ISC para o *trans*- e *cis*-resveratrol não é competitivo com a fluorescência, sendo pelo menos 1000 vezes mais lento para ambos os solventes implícito e explícito. Esse resultado indica que o *trans*- e *cis*-resveratrol não são as substâncias responsáveis pela geração de oxigênio singlete após a excitação do *trans*-resveratrol. Os resultados para o *cis*- e o *trans*-resveratrol foram incluídos neste trabalho por uma questão de completude, uma vez que nosso trabalho anterior (Ref. ¹¹⁹) demonstrou que ambos as moléculas decaem rapidamente para o estado fundamental por meio de conversão interna, e, portanto, já se esperava que apresentassem baixa fluorescência e baixas taxas de cruzamento intersistema.

A taxa total de ISC para o THP é 100 vezes menor que a taxa de fluorescência ao considerar apenas o solvente implícito. No entanto, ela é praticamente a mesma da taxa de fluorescência quando se considera o solvente explícito. Assim, a ISC pode competir com a fluorescência no THP. No caso da resveratrone, a taxa de ISC é dez vezes menor que a taxa de fluorescência, ao considerar apenas o solvente implícito. Ainda assim, ela apresenta uma taxa de ISC oito vezes maior que a taxa de fluorescência ao considerar o solvente explícito. Esses resultados indicam que a resveratrone exibe ISC e pode superar a fluorescência.

2.5.5 Geração de Oxigênio Singleto

Diversos fatores influenciam a geração de oxigênio singleto. Entre eles, a eficiência do cruzamento intersistemas e o balanço energético entre os estados singleto e tripleto são reconhecidos como determinantes primários na geração de oxigênio singleto por moléculas orgânicas.¹⁷⁸⁷ No entanto, é importante destacar que fatores adicionais como a energia de excitação do fotossensibilizador, o tempo de vida do estado tripleto, a eficiência da transferência de energia para o oxigênio molecular, possíveis vias de recombinação de carga e o ambiente químico também podem afetar criticamente a produção de oxigênio singleto.¹²

Neste trabalho, nosso objetivo foi identificar quais fotoprodutos são mais propensos a gerar oxigênio singleto com base em sua capacidade de popular estados excitados tripletos. Um tratamento mecanístico completo da transferência de energia para o oxigênio molecular, está além do escopo do presente estudo.

Uma vez que a ISC ocorre, as moléculas podem transferir energia para o oxigênio molecular para a geração de oxigênio singleto por meio de uma reação de troca de *spin*¹⁶⁹ (caminho reacional 3 na Figura 19). Para verificar essa possibilidade, foi calculado o *gap* de energia vertical $T_1 \rightarrow S_0$ no mínimo do T_1 de cada molécula (agindo como fotossensibilizador). Os resultados estão apresentados na Tabela 6 e mostram apenas uma leve dependência do tipo de tratamento de solvatação.

Tabela 6. Diferença de energia vertical de $T_1 \rightarrow S_0$ no mínimo de T_1 para *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone, considerando água como solvente implícito e explícito.

	$T_1 \rightarrow S_0$ (eV)	$T_1 \rightarrow S_0$ (eV)
	CPCM	Solvente explícito
<i>trans</i> -resveratrol	1,60	1,68
<i>cis</i> -resveratrol	0,30	0,35
THP	2,40	2,39
resveratrone	1,77	1,75

Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

O oxigênio molecular (3O_2) possui um estado fundamental tripleto ($^3\Sigma_g^-$) e energias de excitação experimentais de 0,97 eV e 1,63 eV para os estados singleto excitados mais baixos ($^1\Delta_g$ e $^1\Sigma_g^+$), respectivamente, S_1 e S_2 .⁶ Analisando o *gap* de energia vertical $T_1 \rightarrow S_0$ (Tabela 6), observamos que o THP e o resveratrone têm energia suficiente para excitar o 3O_2

para ambos os estados singleto. Embora já tenhamos descartado o *cis*- e *trans*-resveratrol como fotossensibilizadores, ainda podemos estender essa análise de energia a eles. O T_1 do *trans*-resveratrol teria energia suficiente para excitar o estado $^1\Delta_g$ e talvez o $^1\Sigma_g^+$. Por outro lado, o T_1 do *cis*-resveratrol não teria energia suficiente para excitar nenhum desses estados.

2.6 Conclusão

Este trabalho permitiu estudar os caminhos de desexcitação do *trans*-resveratrol em fase gasosa, observando-se a ocorrência de fotoisomerização e da geração de produto ciclizado. O estudo forneceu um conjunto de dados de alto nível, podendo ser referência para pesquisas sobre o resveratrol e seus derivados, mesmo em diferentes condições de solvente.

Avaliamos a produção de oxigênio singleto pelo resveratrol e seus fotoprodutos utilizando três indicadores principais: i) a sobreposição das bandas de absorção entre o derivado e o precursor (uma sobreposição significativa é desejável na terapia fotodinâmica para permitir excitações secundárias); ii) as taxas de fluorescência e ISC total (o cruzamento intersistemas deve ser mais rápido do que a fluorescência ou competitiva); iii) Diferença de energia entre T_1 e S_0 no mínimo de T_1 (energia suficiente deve estar disponível para promover o oxigênio do estado tripleto para os estados singleto).

Observamos que o *cis*-resveratrol, THP e resveratrone apresentam uma sobreposição razoável com a banda de absorção do *trans*-resveratrol. Em relação às taxas fotofísicas, os resultados indicaram que o ISC não é competitivo com a fluorescência para *trans*- e *cis*-resveratrol, pois a fluorescência ocorre pelo menos 1000 vezes mais rápido. Para o THP, no entanto, o ISC compete com a fluorescência, enquanto para o resveratrone, o ISC domina.

Ao analisar a diferença de energia entre T_1 e S_0 , verificamos que o THP e a resveratrone possuem energia suficiente para excitar o oxigênio molecular para os estados singleto $^1\Delta_g$ e $^1\Sigma_g^+$. O *trans*-resveratrol poderia excitar o estado $^1\Delta_g$ e, possivelmente, o $^1\Sigma_g^+$, enquanto o *cis*-resveratrol não teria energia suficiente para excitar nenhum estado singleto do oxigênio.

Dessa forma, concluímos que o THP e o resveratrone apresentam propriedades fotofísicas favoráveis para a formação de oxigênio singleto na mesma energia de excitação utilizada para o *trans*-resveratrol, embora provavelmente com baixos rendimentos de oxigênio singleto. Além disso, considerando que os resultados experimentais mostram que

o THP é mais abundante que o resveratrone após a excitação do *trans*-resveratrol, o THP é provavelmente a principal fonte de oxigênio singlete.

Com base nessas propriedades fotofísicas, o THP e o resveratrone poderiam atuar como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica e em processos oxidativos controlados. No entanto, modificações estruturais no resveratrol, como a incorporação de átomos mais pesados para aumentar o acoplamento spin-órbita poderiam ser exploradas para melhorar a eficiência de produção de oxigênio singlete. Investigações futuras devem validar sua eficiência em condições biologicamente relevantes e explorar como os efeitos do solvente, a agregação e as interações moleculares influenciam seu desempenho. Além disso, está em avaliação a possibilidade de ocorrência de processo não radiativo de conversão interna, que pode ser competitivo aos processos já estudados até o momento. Um entendimento mais aprofundado desses fatores ajudará a otimizar o uso de derivados do resveratrol em aplicações fotoquímicas e biomédicas.

Conclusão Geral

A ideia inicial proposta no projeto de doutorado foi desenvolver fotossensibilizadores inéditos, com aplicação em fototerapia, e investigar suas interações com proteínas. Ao longo do doutorado, foi possível propor uma substância candidata a agente fotossensibilizador, ainda não descrita na literatura, para terapia fototérmica e realizar estudos preliminares de sua interação com a HSA, cumprindo, assim, os objetivos iniciais do projeto. Os resultados dessas investigações estão descritos no Capítulo 1 desta tese.

Entretanto, durante o desenvolvimento desse trabalho, surgiu a necessidade de aprimorar o conhecimento em técnicas para estudo de processos não adiabáticos. Nesse contexto, surgiu a oportunidade de realizar um estágio Sanduíche na França, no grupo liderado pelo Prof. Dr. Mario Barbatti. Essa colaboração foi fundamental para a aprendizagem e a aplicação de dinâmica molecular não adiabática, permitindo a realização das pesquisas descritas no Capítulo 2 desta tese.

Assim, os trabalhos desenvolvidos ao longo do doutorado não apenas atenderam aos objetivos originalmente propostos, mas também expandiram o escopo da pesquisa, gerando resultados robustos e significativos, por meio de uma metodologia reproduzível, que servirão como referência para futuras investigações.

Experiência no estágio Sanduíche

Durante o meu doutorado, tive a oportunidade de realizar um estágio de pesquisa de seis meses na Aix-Marseille Université, na França, com financiamento da CAPES (programa CAPES Print), sob a supervisão do Dr. Mario Barbatti. O estágio aconteceu no grupo de pesquisa *Light and Molecules*, liderado pelo Dr. Barbatti no Instituto de química radicalar. O Dr. Barbatti é um renomado especialista no desenvolvimento e aplicação de dinâmica não adiabática para o estudo de moléculas no estado excitado. Além disso, ele é o principal desenvolvedor do programa Newton-X, que é projetado para realizar simulações de dinâmica molecular não adiabática em estados excitados. O Dr. Barbatti e seu grupo de pesquisa se tornaram referências internacionais nesse campo.

Durante o tempo em que estive no exterior, aprimorei meus conhecimentos em dinâmica molecular não adiabática, realizando simulações de *Surface Hopping* para estudar os caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol. Além disso, participei de um curso ministrado pelo Dr. Barbatti, intitulado *Computational Modeling of Nanosystems*, que abordou tópicos de mecânica quântica, mecânica clássica e mecânica estatística. Além das aulas teóricas, o curso incluiu sessões práticas de *hands-on* focadas em metodologias computacionais para simulações de dinâmica molecular não adiabática, QM/MM e aprendizado de máquina, ministradas por especialistas convidados.

A pesquisa realizada durante o meu estágio resultou em uma publicação na revista *Physical Chemistry Chemical Physics* (PCCP) em 2024, intitulada "*Photoisomerization pathways of trans-resveratrol*" (<https://doi.org/10.1039/D4CP02373K>). Além disso, apresentei esse trabalho na 20ª Conferência Internacional sobre Teoria do Funcional de Densidade e suas Aplicações, realizada na *École Nationale Supérieure de Chimie*, em Paris, em 2024, com o título "*Exploring Resveratrol Photochemistry and Photodynamic Therapy Potential*." Esse trabalho recebeu o prêmio de Melhor Pôster. O estágio também levou à redação de um segundo manuscrito (YOSHINAGA, Mariana; TOLDO, Josene M.; ROCHA, Willian R.; BARBATTI, Mario. *Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation*, **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 2025, DOI: <https://doi.org/10.1039/D5CP00840A>).

Além das publicações e do prêmio, meu tempo no exterior expandiu significativamente minha rede profissional. Tive a oportunidade de me conectar com pesquisadores de todo o mundo, interagir diretamente com os desenvolvedores dos principais programas computacionais utilizados para cálculos de estrutura eletrônica,

simulações de dinâmica molecular não adiabática, análise de dados e obter conhecimentos valiosos com eles. Essas interações já resultaram em oportunidades de colaboração e convites para eventos acadêmicos, que são essenciais para o meu desenvolvimento profissional.

REFERÊNCIAS

- 1 L. D. Dias, H. H. Buzzá, M. D. Stringasci and V. S. Bagnato, Recent Advances in Combined Photothermal and Photodynamic Therapies against Cancer Using Carbon Nanomaterial Platforms for In Vivo Studies, *Photochem*, 2021, **1**, 434–450.
- 2 F. Adnane, E. El-Zayat and H. M. Fahmy, The combinational application of photodynamic therapy and nanotechnology in skin cancer treatment: A review, *Tissue Cell*, 2022, **77**, 101856.
- 3 L. M. O. Lourenço, S. Beirão, A. Melo, R. Fernandes and J. P. C. Tomé, Thioglycerol-porphyrin, -chlorin, and -phthalocyanine derivatives for photodynamic therapy of UM-UC-3 bladder cancer cells, *J. Photochem. Photobiol. Chem.*, 2023, **442**, 114786.
- 4 Y. Wang, S. Wang, Q. Wang, W. Tang, L. Lin, T. Zhang, M. Hu and X. Wang, Identification of a luminescent platinum(II) complex with BODIPY derivative as novel photodynamic therapy agent for triple negative breast cancer cells, *J. Inorg. Biochem.*, 2023, **242**, 112160.
- 5 L. Peng, W. Chen, H. Hou, M. Tian, F. Song, W. H. Zheng and X. Peng, Red-to-near-infrared self-reporting photosensitizers with high photostability for photodynamic therapy, *Dyes Pigments*, 2023, **217**, 111426.
- 6 A. Blázquez-Castro, Direct $^{1}O_2$ optical excitation: A tool for redox biology, *Redox Biol.*, 2017, **13**, 39–59.
- 7 A. P. Castano, T. N. Demidova and M. R. Hamblin, Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, **1**, 279–293.
- 8 S. I. A. Zaidi, N. L. Oleinick, M. T. Zaim and H. Mukhtar, Apoptosis during photodynamic therapy-induced ablation of rif-1 tumors in c3h mice: electron microscopic, histopathologic and biochemical evidence, *Photochem. Photobiol.*, 1993, **58**, 771–776.
- 9 J. Webber, Y. Luo, R. Crilly, D. Fromm and D. Kessel, An apoptotic response to photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin in vivo, *J. Photochem. Photobiol. B*, 1996, **35**, 209–211.
- 10 J.-O. Yoo and K.-S. Ha, in *International Review of Cell and Molecular Biology*, Elsevier, 2012, vol. 295, pp. 139–174.
- 11 T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle and A. Mittleman, Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 2628–2635.
- 12 H. Abrahamse and M. R. Hamblin, New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem. J.*, 2016, **473**, 347–364.
- 13 M. C. A. Issa and M. Manela-Azulay, Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica, *An. Bras. Dermatol.*, 2010, **85**, 501–511.
- 14 S. Nomura, Y. Morimoto, H. Tsujimoto, M. Arake, M. Harada, D. Saitoh, I. Hara, E. Ozeki, A. Satoh, E. Takayama, K. Hase, Y. Kishi and H. Ueno, Highly reliable, targeted photothermal cancer therapy combined with thermal dosimetry using a near-infrared absorbent, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 1–7.
- 15 A. Yuan, J. Wu, X. Tang, L. Zhao, F. Xu and Y. Hu, Application of Near-Infrared Dyes for Tumor Imaging, Photothermal, and Photodynamic Therapies, *J. Pharm. Sci.*, 2013, **102**, 6–28.
- 16 E. I. Shramova, A. B. Kotlyar, E. N. Lebedenko, S. M. Deyev and G. M. Proshkina, Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors, *Acta Naturae*, 2020, **12**, 102–113.

- 17 Y. Wang, H. Wang, L. Zhou, J. Lu, B. Jiang, C. Liu and J. Guo, Photodynamic therapy of pancreatic cancer: Where have we come from and where are we going?, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2020, **31**, 101876.
- 18 Z. Meng, X. Zhang, H. Tan and H. Lian, Zinc-enriched nanosystem for dual glycolysis regulation and photothermal therapy to synergistically inhibit primary melanoma and lung metastasis, *Chem. Eng. J.*, 2022, **435**, 134781.
- 19 T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle and A. Mittleman, Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 2628-2635.
- 20 R. Fekrazad, H. Zare and S. M. S. Vand, Photodynamic therapy effect on cell growth inhibition induced by Radachlorin and toluidine blue O on Staphylococcus aureus and Escherichia coli: An in vitro study, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2016, **15**, 213–217.
- 21 D. Di Stasio, A. Romano, D. Russo, F. Fiori, L. Laino, V. C. A. Caponio, G. Troiano, L. Lo Muzio, R. Serpico and A. Lucchese, Photodynamic therapy using topical toluidine blue for the treatment of oral leukoplakia: A prospective case series, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2020, **31**, 101888.
- 22 N. Topaloglu, E. Bakay, M. Yünlü and G. Onak, Induced photo-cytotoxicity on prostate cancer cells with the photodynamic action of toluidine Blue ortho, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2021, **34**, 102306.
- 23 Q. Ma, X. Sun, W. Wang, D. Yang, C. Yang, Q. Shen and J. Shao, Diketopyrrolopyrrole-derived organic small molecular dyes for tumor phototheranostics, *Chin. Chem. Lett.*, 2022, **33**, 1681–1692.
- 24 X. Jiang, L. Wang, H. Tang, D. Cao and W. Chen, Diketopyrrolopyrrole: An emerging phototherapy agent in fighting cancer, *Dyes Pigments*, 2020, **181**, 108599.
- 25 M. Yoshinaga and W. R. Rocha, New Hybrid Compound Candidate as Photothermal Agent Based on DPP Derivatives and Toluidine Blue: A Theoretical Perspective, *Photochem. Photobiol.*, 2023, 1–9.
- 26 J. D. Coyle and J. A. Barltrop, *Principles of Photochemistry*, John Wiley & sons, 1978.
- 27 C. Wang, X. Wang, Y. Chen and Z. Fang, In-vitro photothermal therapy using plant extract polyphenols functionalized graphene sheets for treatment of lung cancer, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2020, **204**, 111587.
- 28 M. Gorgizadeh, N. Azarpira, R. Dehdari Veis and N. Sattarahmady, Repression of melanoma tumor in vitro and in vivo by photothermal effect of carbon xerogel nanoparticles, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2019, **176**, 449–455.
- 29 L. Zhao, X. Zhang, X. Wang, X. Guan, W. Zhang and J. Ma, Recent advances in selective photothermal therapy of tumor, *J. Nanobiotechnology*, 2021, **19**, 1–15.
- 30 E. Alarcón, A. M. Edwards, A. Aspee, F. E. Moran, C. D. Borsarelli, E. A. Lissi, D. Gonzalez-Nilo, H. Poblete and J. C. Scaiano, Photophysics and photochemistry of dyes bound to human serum albumin are determined by the dye localization, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2010, **9**, 93–102.
- 31 Z. Ding, Y. Gu, C. Zheng, Y. Gu, J. Yang, D. Li, Y. Xu and P. Wang, Organic small molecule-based photothermal agents for cancer therapy: Design strategies from single-molecule optimization to synergistic enhancement, *Coord. Chem. Rev.*, 2022, **464**, 214564.
- 32 P. Rahimizadeh, S. Yang and S. I. Lim, Albumin: An Emerging Opportunity in Drug Delivery, *Biotechnol. Bioprocess Eng.*, 2020, **25**, 985–995.
- 33 J. Gao, S. Jiang, X. Zhang, Y. Fu and Z. Liu, Preparation, characterization and in vitro activity of a docetaxel–albumin conjugate, *Bioorganic Chem.*, 2019, **83**, 154–160.

- 34 K. Sasaki, J. Ishihara, A. Ishihara, R. Miura, A. Mansurov, K. Fukunaga and J. A. Hubbell, Engineered collagen-binding serum albumin as a drug conjugate carrier for cancer therapy, *Sci. Adv.*, 2019, **5**, 1–12.
- 35 J. Feng, C. Zhao, L. Wang, L. Qu, H. Zhu, Z. Yang, G. An, H. Tian and C. Shou, Development of a novel albumin-based and maleimidopropionic acid-conjugated peptide with prolonged half-life and increased in vivo anti-tumor efficacy, *Theranostics*, 2018, **8**, 2094–2106.
- 36 Yuzhou Shen ; Wentao Li, HA / HSA co-modified erlotinib – albumin nanoparticles for lung cancer treatment, *Drug Des. Devel. Ther.*, 2018, 2285–2292.
- 37 P. Lee and X. Wu, Review: Modifications of Human Serum Albumin and their Binding Effect, *Curr. Pharm. Des.*, 2015, **21**, 1862–1865.
- 38 V. Mishra and R. J. Heath, Structural and Biochemical Features of Human Serum Albumin Essential for Eukaryotic Cell Culture, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 8411.
- 39 Z. Yang, Y. Du, L. Lei, X. Xia, X. Wang, F. Tong, Y. Li and H. Gao, Co-delivery of ibrutinib and hydroxychloroquine by albumin nanoparticles for enhanced chemotherapy of glioma, *Int. J. Pharm.*, 2023, **630**, 122436.
- 40 S. Zhao, W. Wang, Y. Huang, Y. Fu and Y. Cheng, Paclitaxel loaded human serum albumin nanoparticles stabilized with intermolecular disulfide bonds, *Med. Chem. Comm.*, 2014, **5**, 1658–1663.
- 41 S. Castro, M. A; Canuto, Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular, *Livraria da Física*, 1ed., 2007, 113–143.
- 42 P. Hohenberg and W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.*, 1964, **136**, 864-871.
- 43 I. N. Levine, Quantum Chemistry, *Pearson Education*, 7ed., 2014.
- 44 S. S. Canuto, Adalberto Fazzio and J. A. M. Vianna, Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos: simulação computacional, *Editora Livraria da Física*, 1ed., 2004, 213–238.
- 45 W. Kohn and L. J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, 1134–1138.
- 46 E. Runge and E. K. U. Gross, Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems, *Phys. Rev. Lett.*, 1984, **52**, 997–1000.
- 47 C. A. Ullrich, *Time-Dependent Density-Functional Theory*, OXFORD University Press, 2012.
- 48 C. A. Ullrich and Z. hui Yang, A Brief Compendium of Time-Dependent Density Functional Theory, *Braz. J. Phys.*, 2014, **44**, 154–188.
- 49 R. Kubo, General theory and simple applications to magnetic and conduction problems, *J Phys Soc Jpn*, 1957, **12**, 570–586.
- 50 M. E. Casida, in *Recent Advances in Computational Chemistry*, WORLD SCIENTIFIC, 1995, vol. 1, pp. 155–192.
- 51 S. M. Dancoff, Non-Adiabatic Meson Theory of Nuclear Forces, *Phys. Rev.*, 1950, **78**, 382–385.
- 52 I. E. Tamm, Relativistic Interaction of Elementary Particles, *J Phys USSR*, 1945, **9**, 449–460.
- 53 C. D. Sherrill and H. F. Schaefer, The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches, *Adv. Quantum Chem.*, 1999, **34**, 143–269.

- 54 J. J. Olsen, The CASSCF Method: A Perspective and Commentary, *Int. J. Quantum Chem.*, 2011, **111**, 3267-3272.
- 55 R. F. Bishop, An overview of coupled cluster theory and its applications in physics, *Theor. Chim. Acta*, 1991, **80**, 95–148.
- 56 P. M. G. Moore, Time-Dependent Perturbation Theory, *Michigan State University*, 2009, 1–12.
- 57 E. Teller, The Crossing of Potential Surfaces, *J Phys Chem*, 1937, 109–116.
- 58 M. A. Robb, M. Garavelli, M. Olivucci and F. Bernardi, A Computational Strategy for Organic Photochemistry, *Rev. Comput. Chem.*, 2007, **15**, 87–146.
- 59 S. Mukherjee, M. Pinheiro, B. Demoulin and M. Barbatti, Simulations of molecular photodynamics in long timescales, *Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.*, 2022, **380**, 2223.
- 60 R. Li, J. Ren, D. Zhang, M. Lv, Z. Wang, H. Wang, S. Zhang, J. Du, X. D. Jiang and G. Wang, Attachment of –tBu groups to aza-BODIPY core at 3,5-sites with ultra-large Stokes shift to enhance photothermal therapy through apoptosis mechanism, *Mater. Today Bio*, 2022, **16**, 100446.
- 61 H. Shi, X. Tan, P. Wang and J. Qin, A novel near-infrared trifluoromethyl heptamethine cyanine dye with mitochondria-targeting for integration of collaborative treatment of photothermal and sonodynamic therapy, *Mater. Today Adv.*, 2022, **14**, 100251.
- 62 J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tillack and S. Forli, AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings, *J. Chem. Inf. Model.*, 2021, **61**, 3891–3898.
- 63 H. R. Lourenço, O. C. Martin and T. Stützle, Handbook of metaheuristics-Iterated Local Search. International Series in Operations Research & Management Science, *Springer, Boston, MA*, 2003, **57**, 320-353.
- 64 C. G. Broyden, The convergence of a class of double-rank minimization algorithms 1. General considerations, *IMA J. Appl. Math. Inst. Math. Its Appl.*, 1970, **6**, 76–90.
- 65 R. Fletcher, A new approach to variable metric algorithms, *Comput. J.*, 1970, **13**, 317-322.
- 66 D. Goldfarb, A Family of Variable-Metric Methods Derived by Variational Means, *Math. Comput.*, 1970, **24**, 23.
- 67 D. F. Shanno, Conditioning of Quasi-Newton Methods for Function Minimization, *Math. Comput.*, 1970, **24**, 647.
- 68 C. P. Robert and G. Casella, *Monte Carlo Statistical Methods*, Springer, 2 ed., 2004.
- 69 Y. Zhang, Y. Cao, Y. Li and X. Zhang, Interactions between Human Serum Albumin and Sulfadimethoxine Determined Using Spectroscopy and Molecular Docking, *Molecules*, 2022, **27**, 1526.
- 70 D. C. Rapaport, The Art of Molecular Dynamics Simulations, *Cambridge University Press*, 1995, 1ed.
- 71 L. Verlet, Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules, *Phys. Rev.*, 1967, **159**, 98–103.
- 72 M. P. Allen and D. J. Tildesley, Molecular Dynamics Simulations Adapted from : Computer Simulations of Liquids, 2002, 1ed. 21–41.
- 73 B. Kharazian, A. A. Ahmad and A. Mabudi, A molecular dynamics study on the binding of gemcitabine to human serum albumin, *J. Mol. Liq.*, 2021, **337**, 116496.

- 74 Q. Zhang, Y. Ma and A. Zeng, Carboxylation of Thiophene and Carbon Dioxide, *Catalysis*, 2022, 1–12.
- 75 A. J. M. S. Oliveira, Dissertação De Mestrado Amidas Derivadas Do Ácido Vanílico : Reações De Acoplamento E Bioatividade, UFPB, 2018.
- 76 Y. Fujiwara, T. Kawauchi and H. Taniguchi, Palladium-promoted one-step carboxylation of aromatic compounds with carbon monoxide, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 220–221.
- 77 M. T. Sabatini, L. T. Boulton and T. D. Sheppard, Borate esters: Simple catalysts for the sustainable synthesis of complex amides, *Sci. Adv.*, 2017, **3**, 1–9.
- 78 W. Kohn, A. D. Becke and R. G. Parr, Density functional theory of electronic structure, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 12974–12980.
- 79 J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, Generalized gradient approximation made simple, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865–3868.
- 80 F. Weigend and 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, *Phys Chem Chem Phys*, 2005, **7**, 3297–3305.
- 81 R. Izsák, F. Neese and W. Klopper, Robust fitting techniques in the chain of spheres approximation to the Fock exchange: The role of the complementary space, *J. Chem. Phys.*, 2013, **139**, 094111.
- 82 A. M. Burow, M. Sierka and F. Mohamed, Resolution of identity approximation for the Coulomb term in molecular and periodic systems, *J. Chem. Phys.*, 2009, **131**, 214101.
- 83 Y. Takano and K. N. Houk, Benchmarking the conductor-like polarizable continuum model (CPCM) for aqueous solvation free energies of neutral and ionic organic molecules, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **1**, 70–77.
- 84 R. Berraud-Pache, F. Neese, G. Bistoni and R. Izsák, Unveiling the Photophysical Properties of Boron-dipyrromethene Dyes Using a New Accurate Excited State Coupled Cluster Method, *J. Chem. Theory Comput.*, 2020, **16**, 564–575.
- 85 A. Allouche, Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares, *J. Comput. Chem.*, 2012, **32**, 174–182.
- 86 B. D. Souza, F. Neese and R. Izsák, On the theoretical prediction of fluorescence rates from first principles using the path integral approach, *J. Chem. Phys.*, 2018, **148**, 034104.
- 87 K. Suzuki and R. Okamoto, Perturbation Theory for Quasidegenerate System in Quantum Mechanics., *Prog. Theor. Phys.*, 1984, **72**, 534–548.
- 88 B. De Souza, G. Farias, F. Neese and R. Izsák, Predicting Phosphorescence Rates of Light Organic Molecules Using Time-Dependent Density Functional Theory and the Path Integral Approach to Dynamics, *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, **15**, 1896–1904.
- 89 M. T. do Casal, K. Veys, M. H. E. Bousquet, D. Escudero and D. Jacquemin, *J. Phys. Chem. A*, 2023, **127**, 10033–10053.
- 90 L. L. Lv, K. Yuan, T. Y. Zhao, H. X. Li and Y. C. Wang, Theoretical Studies on the Photophysical Properties of the Ag(I) Complex for Thermally Activated Delayed Fluorescence Based on TD-DFT and Path Integral Dynamic Approaches, *ACS Omega*, 2022, **7**, 7380–7392.
- 91 T. Darden, D. York and L. Pedersen, Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 10089–10092.

- 92 D. Van Der Spoel, P. J. Van Maaren and H. J. C. Berendsen, A systematic study of water models for molecular simulation: Derivation of water models optimized for use with a reaction field, *J. Chem. Phys.*, 1998, **108**, 10220–10230.
- 93 C. Tian, K. Kasavajhala, K. A. A. Belfon, L. Raguette, H. Huang, A. N. Migués, J. Bickel, Y. Wang, J. Pincay, Q. Wu and C. Simmerling, ff19SB: Amino-Acid-Specific Protein Backbone Parameters Trained against Quantum Mechanics Energy Surfaces in Solution, *J. Chem. Theory Comput.*, 2020, **16**, 528–552.
- 94 X. He, V. H. Man, W. Yang, T.-S. Lee and J. Wang, A fast and high-quality charge model for the next generation general AMBER force field, *J. Chem. Phys.*, 2020, **153**, 114502.
- 95 D.A. Case, R.M. Betz, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, T.J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C., Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I., Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, W.M. Botello-Smith, J. Swails, and R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao and P.A. Kollman, *AMBER 2016*, 2016.
- 96 J. A. Rackers, Z. Wang, C. Lu, M. L. Laury, L. Lagardère, M. J. Schnieders, J. P. Piquemal, P. Ren and J. W. Ponder, Tinker 8: Software Tools for Molecular Design, *J. Chem. Theory Comput.*, 2018, **14**, 5273–5289.
- 97 T. A. Halgren, Merck Molecular Force Field.II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions, *J. Com. Chem.* 1996, **17**, 520–552.
- 98 G. Xiong, Z. Wu, J. Yi, L. Fu, Z. Yang, C. Hsieh, M. Yin, X. Zeng, C. Wu, A. Lu, X. Chen, T. Hou and D. Cao, ADMETLab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties, *Nucleic Acids Res.*, 2021, **49**, 5-14.
- 99 Y. Shi, X. Wang, X. Wang, K. Carlson and Z. Li, Removal of Toluidine Blue and Safranin O from Single and Binary Solutions Using Zeolite, *Crystals*, 2021, **11**, 1181.
- 100 L. D’Ilario and A. Martinelli, Toluidine blue: aggregation properties and structural aspects, *Model. Simul. Mater. Sci. Eng.*, 2006, **14**, 581–595.
- 101 M. Yoshinaga and W. R. Rocha, Theoretical Investigation of the 4,5-Dibromorodamine Methyl Ester (TH9402) Photosensitizer Used in Photodynamic Therapy: Photophysics, Reactions in the Excited State, and Interactions with DNA, *J. Phys. Chem. B*, 2021, **125**, 8932–8943.
- 102 P. Sarder, D. Maji and S. Achilefu, Molecular Probes for Fluorescence Lifetime Imaging, *Bioconjug. Chem.*, 2015, **26**, 963–974.
- 103 M. Alías-Rodríguez, C. De Graaf and M. Huix-Rotllant, Ultrafast Intersystem Crossing in Xanthone from Wavepacket Dynamics, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 21474–21477.
- 104 Y. Harabuchi, T. Taketsugu and S. Maeda, Exploration of minimum energy conical intersection structures of small polycyclic aromatic hydrocarbons: Toward an understanding of the size dependence of fluorescence quantum yields, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 22561–22565.
- 105 R. Crespo-Otero and M. Barbatti, Recent Advances and Perspectives on Nonadiabatic Mixed Quantum-Classical Dynamics, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 7026–7068.
- 106 S. Maeda, K. Ohno and K. Morokuma, Updated branching plane for finding conical intersections without coupling derivative vectors, *J. Chem. Theory Comput.*, 2010, **6**, 1538–1545.
- 107 H. Eyring, The Activated Complex in Chemical Reactions, *J. Chem. Phys.*, 1935, **3**, 107–115.
- 108 Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations. Version 1.8, build 682. Disponível em: <https://www.chemcraftprog.com>. Acesso em: 14 de abril de 2025.

- 109 BIOVIA, Dassault Systèmes, Discovery Studio, San Diego: Dassault Systèmes. 2019.
- 110 P. Song, X. Yu, W. Yang and Q. Wang, Natural phytoalexin stilbene compound resveratrol and its derivatives as anti-tobacco mosaic virus and anti-phytopathogenic fungus agents, *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 16509.
- 111 B. Salehi, A. P. Mishra, M. Nigam, B. Sener, M. Kilic, M. Sharifi-Rad, P. V. T. Fokou, N. Martins and J. Sharifi-Rad, *Biomedicines*, 2018, **6**.
- 112 L. X. Zhang, C. X. Li, M. U. Kakar, M. S. Khan, P. F. Wu, R. M. Amir, D. F. Dai, M. Naveed, Q. Y. Li, M. Saeed, J. Q. Shen, S. A. Rajput and J. H. Li, Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research, *Biomed. Pharmacother.*, 2021, **143**, 112164.
- 113 B. Ren, M. X. Y. Kwah, C. Liu, Z. Ma, M. K. Shanmugam, L. Ding, X. Xiang, P. C. L. Ho, L. Wang, P. S. Ong and B. C. Goh, Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives, *Cancer Lett.*, 2021, **515**, 63–72.
- 114 T. Meng, D. Xiao, A. Muhammed, J. Deng, L. Chen and J. He, *Molecules*, 2021, **26**.
- 115 H. Li, N. Xia, A. Daiber and U. Förstermann, Themed Section: Redox Biology and Oxidative Stress in Health and Disease, *Br. J. Pharmacol.*, 2017, **174**, 1633–1646.
- 116 T. Constantinescu and A. G. Mihis, Resveratrol as a privileged molecule with antioxidant activity, *Food Chem. Adv.*, 2023, **3**, 100539.
- 117 R. Amorati and L. Valgimigli, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4147–4158.
- 118 R. Á. Rodríguez, I. R. Lahoz, O. N. Faza, M. M. Cid and C. S. Lopez, Theoretical and experimental exploration of the photochemistry of resveratrol: Beyond the simple double bond isomerization, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 9175–9182.
- 119 M. Yoshinaga, J. M. Toldo, W. R. Rocha and M. Barbatti, Photoisomerization pathways of trans - resveratrol, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2024, **26**, 24179–24188.
- 120 Y. Zhao, M. Shi, J.-H. Ye, X.-Q. Zheng, J.-L. Lu and Y.-R. Liang, Photo-induced chemical reaction of trans-resveratrol, *Food Chem.*, 2015, **171**, 137–143.
- 121 T. Rodríguez-Cabo, I. Rodríguez, M. Ramil and R. Cela, Comprehensive evaluation of the photo-transformation routes of trans-resveratrol, *J. Chromatogr. A*, 2015, **1410**, 129–139.
- 122 J. Fan and W. J. Buma, Molecular beam laser spectroscopic studies of the photoactive properties of resveratrol, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2023, **22**, 2715–2724.
- 123 A. Francioso, A. Boffi, C. Villani, L. Manzi, M. D’Erme, A. Maccone and L. Mosca, Isolation and Identification of 2,4,6-Trihydroxyphenanthrene as a Byproduct of *trans* -Resveratrol Photochemical Isomerization and Electrocyclization, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 9381–9384.
- 124 A. Francioso, L. Mosca, I. M. Menéndez-Perdomo, S. Fanelli, M. Fontana, M. D’Erme, F. Fuentes-Leon and A. Sanchez-Lamar, 2,4,6-Trihydroxyphenanthrene, a trans-resveratrol photoreaction byproduct: First evidences of genotoxic risk, *Phytochem. Lett.*, 2019, **30**, 362–366.
- 125 I. Yang, E. Kim, J. Kang, H. Han, S. Sul, S. B. Park and S. K. Kim, Photochemical generation of a new, highly fluorescent compound from non-fluorescent resveratrol, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 3839–3841.
- 126 Q. Kong, X. Ren, J. Qi, J. Yu, J. Lu and S. Wang, Carbon-carbon double bond and resorcinol in resveratrol and its analogues: What is the characteristic structure in quenching singlet oxygen?, *Biomolecules*, 2019, **9**, 268.

- 127 J. A. Celaje, D. Zhang, A. M. Guerrero and M. Selke, Chemistry of trans-resveratrol with singlet oxygen: [2 + 2] addition, [4 + 2] addition, and formation of the phytoalexin moracin M, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4846–4849.
- 128 G. Mazzone, M. E. Alberto, N. Russo and E. Sicilia, Ab initio calculations on the $^{1}O_2$ quenching mechanism by trans-resveratrol, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 12773–12781.
- 129 S. Fotiou, D. Fotiou, A. Alamanou and G. Deliconstantinos, Resveratrol Activation of Nitric Oxide Synthase in Rabbit Brain Synaptosomes: Singlet Oxygen ($^{1}O_2$) Formation as a Causative Factor of Neurotoxicity, *In Vivo*, 2010, **24**, 49–53.
- 130 I. Lagunes, F. Vázquez-Ortega and Á. Trigos, Singlet Oxygen Detection Using Red Wine Extracts as Photosensitizers, *J. Food Sci.*, 2017, **82**, 2051–2055.
- 131 I. Lagunes and Á. Trigos, Photo-oxidation of ergosterol: Indirect detection of antioxidants photosensitizers or quenchers of singlet oxygen, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2015, **145**, 30–34.
- 132 D. P. Dos Santos, D. P. Soares Lopes, R. C. De Moraes, C. Vieira Gonçalves, L. Pereira Rosa, F. C. Da Silva Rosa and R. A. A. Da Silva, Photoactivated resveratrol against *Staphylococcus aureus* infection in mice, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2019, **25**, 227–236.
- 133 D. P. Dos Santos, M. P. L. Galantini, I. S. Ribeiro, I. P. R. Muniz, I. S. Pereira and R. A. A. Da Silva, Photoactivated resveratrol controls intradermal infection by *Staphylococcus aureus* in mice: a pilot study, *Lasers Med. Sci.*, 2020, **35**, 1341–1347.
- 134 S. Montanaro, V. Lhiaubet-Vallet, M. Iesce, L. Previtera and M. A. Miranda, A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: Singlet oxygen generation by a phenanthrene-Like photoproduct, *Chem. Res. Toxicol.*, 2009, **22**, 173–178.
- 135 C. G. Monsour, A. C. Tadle, B. J. Tafolla-Aguirre, N. Lakshmanan, J. H. Yoon, R. B. Sabio and M. Selke, Singlet Oxygen Quenching by Resveratrol Derivatives, *Photochem. Photobiol.*, 2023, **99**, 672–679.
- 136 N. L. Doltsinis, Molecular Dynamics Beyond the Born-Oppenheimer Approximation: Mixed Quantum–Classical Approaches, *NIC*, 2006, **31**, 389–409.
- 137 S. Mai, P. Marquetand and L. González, Quantum Chemistry and Dynamics of Excited States, *Wiley*, 1ed., 2020, 499–530.
- 138 J. C. Tully, Molecular dynamics with electronic transitions, *J. Chem. Phys.*, 1990, **93**, 1061–1071.
- 139 B. J. Schwartz, E. R. Bittner, O. V. Prezhdo and P. J. Rossky, Quantum decoherence and the isotope effect in condensed phase nonadiabatic molecular dynamics simulations, *J. Chem. Phys.*, 1996, **104**, 5942–5955.
- 140 M. Barbatti, Nonadiabatic dynamics with trajectory surface hopping method, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 2011, **1**, 620–633.
- 141 P. O. Dral, X. Wu and W. Thiel, Semiempirical Quantum-Chemical Methods with Orthogonalization and Dispersion Corrections, *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, **15**, 1743–1760.
- 142 P. O. Dral, X. Wu, L. Spörkel, A. Koslowski, W. Weber, R. Steiger, M. Scholten and W. Thiel, Semiempirical Quantum-Chemical Orthogonalization-Corrected Methods: Theory, Implementation, and Parameters, *J. Chem. Theory Comput.*, 2016, **12**, 1082–1096.
- 143 W. Weber and W. Thiel, Orthogonalization corrections for semiempirical methods, *Theor. Chem. Acc.*, 2000, **103**, 495–506.
- 144 S. Battaglia, I. F. Galván and R. Lindh, Theoretical and Computational Photochemistry

2023, 135–162.

- 145 P. Pulay, A perspective on the CASPT2 method, *Int. J. Quantum Chem.*, 2011, **111**, 3273–3279.
- 146 G. Ghigo, B. O. Roos and P.-Å. Malmqvist, A modified definition of the zeroth-order Hamiltonian in multiconfigurational perturbation theory (CASPT2), *Chem. Phys. Lett.*, 2004, **396**, 142–149.
- 147 Program MNDO, Max Plank Institut. Disponível em: <https://mndo.kofo.mpg.de/>. Acesso em: 14 de abril de 2025.
- 148 M. Barbatti, M. Ruckebauer, F. Plasser, J. Pittner, G. Granucci, M. Persico and H. Lischka, Newton-X: A surface-hopping program for nonadiabatic molecular dynamics, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2014, **4**, 26–33.
- 149 M. Barbatti, A. J. A. Aquino and H. Lischka, The UV absorption of nucleobases: semi-classical *ab initio* spectra simulations, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 4959.
- 150 P.-O. Widmark, J. P. Zobel, V. P. Vysotskiy, T. Tsuchiya and V. Veryazov, New compact density matrix averaged ANO basis sets for relativistic calculations, *J. Chem. Phys.*, 2018, **149**, 194102.
- 151 K. Pierloot, B. Dumez, P.-O. Widmark and O. Roos, *Theor Chim Acta*, 1995, **90**, 87–114.
- 152 F. Aquilante, J. Autschbach, A. Baiardi, S. Battaglia, V. A. Borin, L. F. Chibotaru, I. Conti, L. De Vico, M. Delcey, I. Fdez. Galván, N. Ferré, L. Freitag, M. Garavelli, X. Gong, S. Knecht, E. D. Larsson, R. Lindh, M. Lundberg, P. Å. Malmqvist, A. Nenov, J. Norell, M. Odelius, M. Olivucci, T. B. Pedersen, L. Pedraza-González, Q. M. Phung, K. Pierloot, M. Reiher, I. Schapiro, J. Segarra-Martí, F. Segatta, L. Seijo, S. Sen, D.-C. Sergentu, C. J. Stein, L. Ungur, M. Vacher, A. Valentini and V. Veryazov, Modern quantum chemistry with [Open]Molcas, *J. Chem. Phys.*, 2020, **152**, 214117.
- 153 M. Yoshinaga, J. M. Toldo, W. R. Rocha and M. Barbatti, Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2025, Accepted Manuscript.
- 154 S. Hirata and M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **314**, 291–299.
- 155 F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker and C. Riplinger, The ORCA quantum chemistry program package, *J. Chem. Phys.*, 2020, **152**, 224108.
- 156 T. Yanai, D. P. Tew and N. C. Handy, A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.*, 2004, **393**, 51–57.
- 157 S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- 158 S. Grimme, S. Ehrlich and L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comput. Chem.*, 2011, **32**, 1456–1465.
- 159 F. Weigend, Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2006, **8**, 1057.
- 160 V. Barone and M. Cossi, Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 1995–2001.
- 161 K. Shizu and H. Kaji, Quantitative prediction of rate constants and its application to organic emitters, *Nat. Commun.*, 2024, **15**, 4723.
- 162 N. Metropolis and S. Ulam, The Monte Carlo Method, *J. Am. Stat. Assoc.*, 1949, **44**, 335–341.

- 163 J. Everett and S. Ulam, Multiplicative Systems I, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1948, **34**, 403–405.
- 164 N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller and E. Teller, Equation of State Calculations by Fast Computing Machines, *J. Chem. Phys.*, 1953, **21**, 1087–1092.
- 165 H. M. Cezar, S. Canuto and K. Coutinho, DICE: A Monte Carlo Code for Molecular Simulation including the Configurational Bias Monte Carlo Method, *J. Chem. Inf. Model.*, 2020, **60**, 3472–3488.
- 166 E. Pieri, D. Lahana, A. M. Chang, C. R. Aldaz, K. C. Thompson and T. J. Martínez, The non-adiabatic nanoreactor: Towards the automated discovery of photochemistry, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 7294–7307.
- 167 S. Bai, R. Mansour, L. Stojanović, J. M. Toldo and M. Barbatti, On the origin of the shift between vertical excitation and band maximum in molecular photoabsorption, *J. Mol. Model.*, 2020, **26**, 107.
- 168 A. A. Ghogare and A. Greer, Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9994–10034.
- 169 S. Bai and M. Barbatti, Mechanism of Spin-Exchange Internal Conversion: Practical Proxies for Diabatic and Nonadiabatic Couplings, *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, **15**, 1503–1513.
- 170 C. M. Marian, Spin-orbit coupling and intersystem crossing in molecules, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2012, **2**, 187–203.
- 171 C. M. Marian, in *Reviews in Computational Chemistry*, eds. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, Wiley, 2001, **18**, 99–204.
- 172 M. Kasha, Characterization of electronic transitions in complex molecules, *Discuss. Faraday Soc.*, 1950, **9**, 14.
- 173 S. Liu, Y. Lee, L. Chen, J. Deng, T. Ma, M. Barbatti and S. Bai, Unexpected longer T1 lifetime of 6-sulfur guanine than 6-selenium guanine: the solvent effect of hydrogen bonds to brake the triplet decay, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2024, **26**, 13965–13972.
- 174 J.-S. Yang, K.-L. Liao, C.-W. Tu and C.-Y. Hwang, Excited-State Behavior of N-Phenyl-Substituted trans-3-Aminostilbenes: Where the “m-Amino Effect” Meets the “Amino-Conjugation Effect”, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 6450–6456.
- 175 K. Veys, M. H. E. Bousquet, D. Jacquemin and D. Escudero, Modeling the Fluorescence Quantum Yields of Aromatic Compounds: Benchmarking the Machinery to Compute Intersystem Crossing Rates, *J. Chem. Theory Comput.*, 2023, **19**, 9344–9357.
- 176 A. Manian, The dominant nature of Herzberg–Teller terms in the photophysical description of naphthalene compared to anthracene and tetracene, *Sci. Reports*, 2022, **12**, 21481.
- 177 X. Gao, S. Bai, D. Fazzi, T. Niehaus, M. Barbatti and W. Thiel, Evaluation of Spin-Orbit Couplings with Linear-Response Time-Dependent Density Functional Methods, *J. Chem. Theory Comput.*, 2017, **13**, 515–524.
- 178 N. J. Turro, V. Ramamurthy and J. C. Scaiano, Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules, *University Science Books*, 2010.

APÊNDICE A - Substância híbrida molecular derivada do TDPP e azul de toluidina candidata a agente fototérmico.

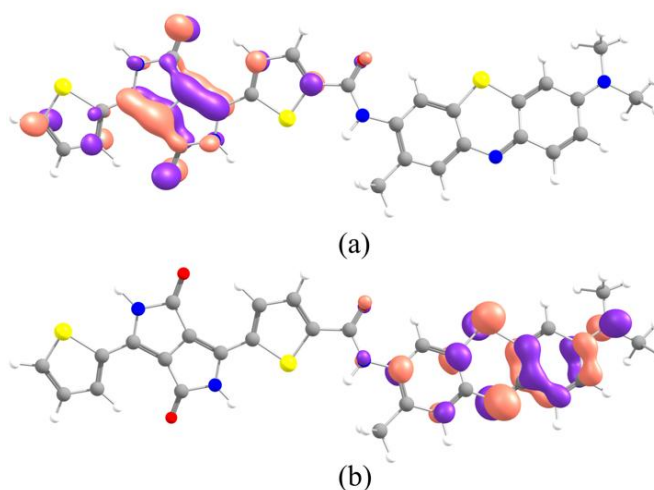
Tabela A 1. Resultados referentes à transição principal ($S_0 \rightarrow S_1$) a partir da transição vertical das espécies isoladas (TB and TDPP) e da substância híbrida molecular na conformação TB-TDPP1 calculados em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ /cpcm(água)

Substância	Propriedade			
	E (ev)	λ (nm)	$f_{osc.}$	$\Delta\lambda$ (nm)
TB	1,951	652,2	0,7418	-
		610,0 ^a		
TDPP	2,449	508,7	0,5813	-
TB-TDPP1	1,887	689,8	0,9079	37,6

^aValor experimental para a transição eletrônica $S_0 \rightarrow S_1$ da azul de toluidina em solução aquosa.

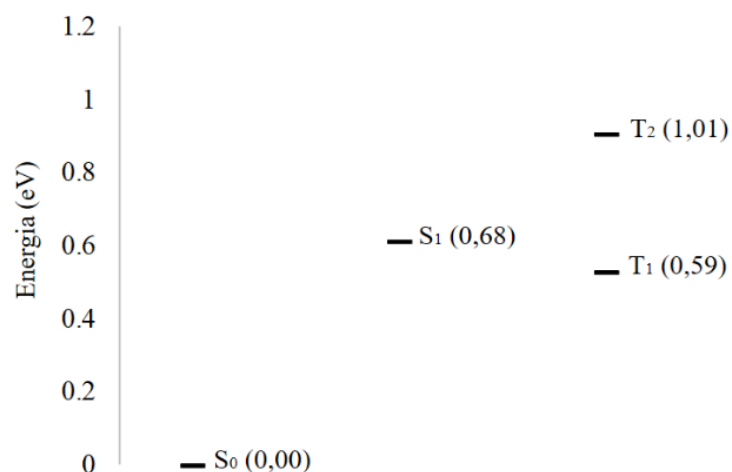
Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Figura A 1. Orbitais moleculares envolvidas na transição principal ($S_0 \rightarrow S_1$) do espectro de absorção da TB-TDPP1 obtido em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ em solução aquosa (a) HOMO (b) LUMO.



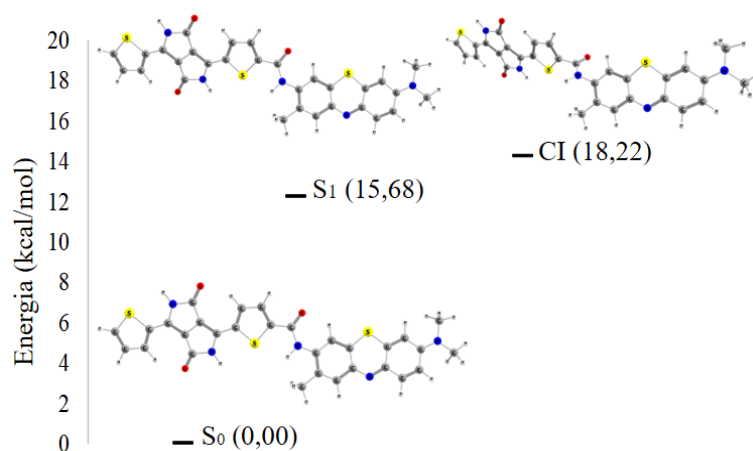
Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Figura A 2. Diagrama de energia dos estados S_0 , S_1 , T_1 e T_2 da substância na conformação TB-TDPP1, obtidos em nível PBE/Def2-SVP/cpcm (água)



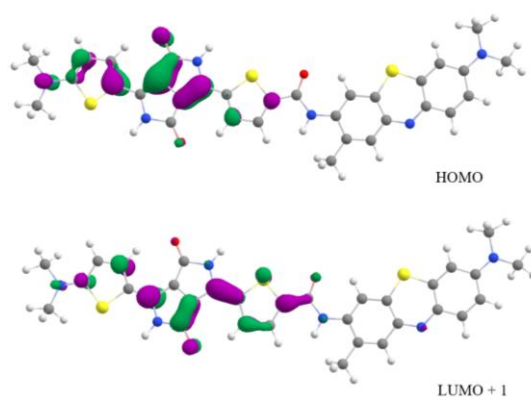
Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Figura A 3. Diagrama de energia dos estados S₀, S₁ e no ponto de CoIn da substância na conformação TB-TDPP1, calculado em nível PBE/Def2-SVP/cpcm (água)



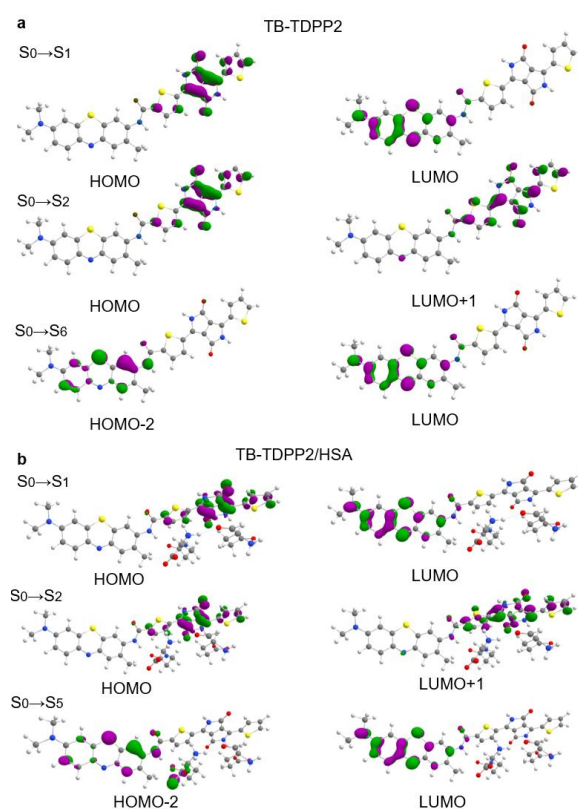
Reproduzido da Ref. [25] com a permissão da editora Wiley (APÊNDICE D).

Figura A 4. Orbitais moleculares envolvidos na transição eletrônica principal (S₀ → S₁) do espectro de absorção vertical da substância TB-TDPP-N obtido em nível DLPNO-STEOM-CCSD/cc-pVDZ/CPCM (água).



Fonte: Própria autora.

Figura A 5. Orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas principais de absorção vertical da substância a) na conformação TB-TDPP2 e b) do conjunto TB-TDPP2/HSA, obtidos em nível TPSSh/Def2-TZVP/CPCM (água).



Fonte: Própria autora

Coordenadas cartesianas das geometrias otimizadas para os estados fundamental e excitados (S_0 , S_1 , T_1 , T_2 e $CoIn$) em duas conformações principais, TB-TDPP1, TB-TDPP2 e TB-TDPP-N calculadas no nível de teoria PBE/Def2-SVP/CPCM (água).

❖ TB-TDPP1

•	S_0		
6	-0.437217000	-0.847003000	0.079041000
6	-0.290759000	-0.655027000	1.487780000
7	0.940801000	-0.830464000	2.017792000
6	-1.471144000	-0.291659000	2.226951000
16	-1.422007000	-0.026753000	3.948365000
6	0.251495000	-0.310493000	4.350060000
6	1.207711000	-0.679623000	3.314507000
6	-1.644166000	-0.700933000	-0.583614000
6	-2.706074000	-0.138334000	1.587926000
6	0.634614000	-0.172607000	5.679060000
6	2.565483000	-0.896711000	3.745491000
6	2.948986000	-0.762424000	5.054443000
6	1.990189000	-0.390899000	6.073601000
1	-0.121032000	0.108195000	6.423539000
1	3.290217000	-1.177827000	2.967830000
1	3.996461000	-0.941642000	5.325424000
7	2.373926000	-0.255550000	7.364367000
6	-2.807287000	-0.337135000	0.194643000
1	0.470796000	-1.123541000	-0.476752000
6	-1.751202000	-0.912125000	-2.068425000
1	-3.606665000	0.131962000	2.151877000
7	-4.001404000	-0.195085000	-0.489932000
6	-5.266008000	0.128316000	0.006511000
8	-5.500505000	0.301441000	1.205665000
6	-8.527019000	0.470339000	-1.817306000
6	-7.815553000	0.390704000	-3.027307000
16	-6.099643000	0.221360000	-2.737071000
6	-6.337666000	0.241451000	-1.005361000
6	-7.691502000	0.390494000	-0.687573000
1	-9.622173000	0.581997000	-1.801735000
1	-8.036224000	0.428864000	0.354238000
6	-9.806614000	0.571364000	-6.137318000
6	-11.160880000	0.701474000	-6.504892000
7	-11.889629000	0.785270000	-5.330069000
6	-11.073491000	0.716302000	-4.164658000
6	-9.724505000	0.577004000	-4.713737000
6	-8.462281000	0.429849000	-6.688555000
8	-11.513046000	0.771705000	-3.013426000
6	-8.374124000	0.441736000	-4.346733000
1	-12.905939000	0.889142000	-5.268934000
7	-7.645229000	0.356708000	-5.522740000
8	-8.021333000	0.374855000	-7.841185000
6	-11.017623000	0.672148000	-9.029035000
6	-11.864864000	0.740102000	-10.162427000
6	-13.206880000	0.861118000	-9.823334000
16	-13.449700000	0.892435000	-8.116123000
6	-11.725908000	0.743156000	-7.820104000

1	-9.920928000	0.573837000	-9.048383000
1	-11.511618000	0.702519000	-11.202040000
1	-3.940951000	-0.379484000	-1.495843000
1	-2.463419000	-1.729489000	-2.313389000
1	-2.110429000	0.003836000	-2.585569000
1	-0.768851000	-1.179850000	-2.497484000
6	3.766214000	-0.465034000	7.761790000
6	1.399475000	0.112730000	8.388574000
1	4.442165000	0.238150000	7.233813000
1	4.092972000	-1.502197000	7.543605000
1	3.856766000	-0.289601000	8.846312000
1	0.579926000	-0.633217000	8.443333000
1	1.903627000	0.154135000	9.367829000
1	0.955128000	1.107071000	8.175567000
1	-6.629499000	0.249453000	-5.585669000
1	-14.075740000	0.933587000	-10.490628000

• S_1

6	-0.419320000	-0.936799000	0.085039000
6	-0.252913000	-0.690284000	1.478297000
7	0.996184000	-0.867091000	2.008480000
6	-1.420170000	-0.283571000	2.196227000
16	-1.380861000	0.051361000	3.918393000
6	0.295466000	-0.273058000	4.332349000
6	1.246351000	-0.678345000	3.316036000
6	-1.635806000	-0.804032000	-0.582647000
6	-2.662466000	-0.136870000	1.553032000
6	0.662441000	-0.119880000	5.669393000
6	2.588074000	-0.900788000	3.779375000
6	2.961066000	-0.750516000	5.098649000
6	2.002252000	-0.355406000	6.096318000
1	-0.102704000	0.187321000	6.394087000
1	3.323837000	-1.206773000	3.021059000
1	4.004042000	-0.939880000	5.381121000
7	2.365059000	-0.213203000	7.405028000
6	-2.778297000	-0.394359000	0.176954000
1	0.478141000	-1.250118000	-0.469326000
6	-1.746126000	-1.081611000	-2.059084000
1	-3.549664000	0.173860000	2.117244000
7	-3.999938000	-0.267321000	-0.514356000
6	-5.212377000	0.175767000	-0.044152000
8	-5.446194000	0.487701000	1.124867000
6	-8.515436000	0.415314000	-1.851153000
6	-7.800505000	0.433311000	-3.057671000
16	-6.075054000	0.343622000	-2.772307000
6	-6.320452000	0.263682000	-1.056227000
6	-7.671662000	0.323777000	-0.722078000
1	-9.614470000	0.468811000	-1.824994000

1	-8.014595000	0.295606000	0.320292000
6	-9.834269000	0.627102000	-6.138590000
6	-11.213986000	0.689652000	-6.500275000
7	-11.924581000	0.678145000	-5.325236000
6	-11.090547000	0.607578000	-4.166960000
6	-9.738761000	0.573836000	-4.734748000
6	-8.482706000	0.593288000	-6.703714000
8	-11.516564000	0.586674000	-3.016184000
6	-8.362790000	0.508354000	-4.374025000
1	-12.945529000	0.717428000	-5.246444000
7	-7.647599000	0.521650000	-5.542432000
8	-8.050189000	0.615091000	-7.852238000
6	-11.056561000	0.771255000	-9.017913000
6	-11.900807000	0.830511000	-10.146580000
6	-13.251059000	0.852047000	-9.803112000
16	-13.505918000	0.800308000	-8.103764000
6	-11.774977000	0.748667000	-7.806489000
1	-9.956550000	0.744329000	-9.042122000
1	-11.547243000	0.857168000	-11.185985000
1	-3.967428000	-0.566832000	-1.492287000
1	-2.458625000	-1.908380000	-2.271300000
1	-2.102619000	-0.190661000	-2.619978000
1	-0.765247000	-1.372648000	-2.477464000
6	3.741350000	-0.451404000	7.823398000
6	1.375858000	0.179117000	8.399546000
1	4.447849000	0.234543000	7.309941000
1	4.056889000	-1.494904000	7.611714000
1	3.820744000	-0.279410000	8.910175000
1	0.540707000	-0.551696000	8.449668000
1	1.856966000	0.225632000	9.391119000
1	0.945108000	1.177609000	8.171741000
1	-6.626567000	0.480017000	-5.621602000
1	-14.120031000	0.895809000	-10.473522000

•	T_1		
6	-0.411206000	-0.869576000	0.079412000
6	-0.250182000	-0.654408000	1.480101000
7	0.994336000	-0.842014000	2.007831000
6	-1.422867000	-0.261733000	2.199472000
16	-1.387205000	0.034682000	3.932436000
6	0.293205000	-0.290044000	4.342553000
6	1.243015000	-0.675255000	3.324466000
6	-1.621560000	-0.719067000	-0.592611000
6	-2.659034000	-0.096742000	1.552631000
6	0.658140000	-0.155633000	5.683576000
6	2.581894000	-0.902219000	3.784833000
6	2.955811000	-0.771343000	5.107881000
6	1.997738000	-0.393143000	6.109150000
1	-0.108542000	0.139099000	6.411332000

1	3.319338000	-1.195047000	3.023424000
1	3.998875000	-0.963238000	5.386668000
7	2.360277000	-0.267115000	7.422008000
6	-2.767952000	-0.321491000	0.168240000
1	0.488557000	-1.172615000	-0.476284000
6	-1.721570000	-0.965718000	-2.075433000
1	-3.550066000	0.203109000	2.116459000
7	-3.980210000	-0.172393000	-0.529061000
6	-5.212146000	0.198515000	-0.051459000
8	-5.470830000	0.445209000	1.130191000
6	-8.501580000	0.472374000	-1.867188000
6	-7.788577000	0.425422000	-3.078305000
16	-6.065058000	0.295959000	-2.792956000
6	-6.307731000	0.288606000	-1.073599000
6	-7.659637000	0.399586000	-0.740365000
1	-9.599039000	0.555916000	-1.840369000
1	-7.997184000	0.419027000	0.303979000
6	-9.840716000	0.586491000	-6.141202000
6	-11.225738000	0.684820000	-6.494770000
7	-11.923769000	0.734885000	-5.316042000
6	-11.081244000	0.674657000	-4.163056000
6	-9.734195000	0.577254000	-4.742384000
6	-8.493918000	0.486566000	-6.718478000
8	-11.495389000	0.705618000	-3.009853000
6	-8.352706000	0.474277000	-4.388894000
1	-12.942673000	0.810612000	-5.229286000
7	-7.650708000	0.424093000	-5.562769000
8	-8.074808000	0.455131000	-7.870040000
6	-11.079591000	0.677531000	-9.012605000
6	-11.927060000	0.734117000	-10.137564000
6	-13.273957000	0.821262000	-9.786887000
16	-13.522341000	0.833967000	-8.087114000
6	-11.792366000	0.723218000	-7.796847000
1	-9.981301000	0.606014000	-9.041389000
1	-11.579917000	0.713016000	-11.179389000
1	-3.922297000	-0.399325000	-1.525242000
1	-2.442386000	-1.778354000	-2.311070000
1	-2.059596000	-0.059348000	-2.622850000
1	-0.740415000	-1.260191000	-2.490371000
6	3.737351000	-0.504763000	7.834659000
6	1.370715000	0.108746000	8.420959000
1	4.442129000	0.188387000	7.328559000
1	4.058491000	-1.544374000	7.612245000
1	3.819319000	-0.344360000	8.923012000
1	0.536463000	-0.623511000	8.462747000
1	1.851446000	0.141979000	9.413246000
1	0.937011000	1.109629000	8.209940000
1	-6.631856000	0.344733000	-5.649132000
1	-14.144765000	0.878614000	-10.454563000

•	T ₂		
6	-0.421799000	-0.827062000	0.078649000
6	-0.276949000	-0.643800000	1.487074000
7	0.961031000	-0.809798000	2.017174000
6	-1.459469000	-0.298496000	2.226162000
16	-1.418115000	-0.046262000	3.950996000
6	0.259072000	-0.316099000	4.353023000
6	1.221240000	-0.664853000	3.316241000
6	-1.631378000	-0.687364000	-0.584596000
6	-2.697670000	-0.151586000	1.587126000
6	0.636956000	-0.186949000	5.685123000
6	2.579920000	-0.868381000	3.751589000
6	2.958230000	-0.742543000	5.063786000
6	1.992587000	-0.394768000	6.083523000
1	-0.124072000	0.079038000	6.429554000
1	3.311111000	-1.132794000	2.974103000
1	4.007448000	-0.910544000	5.335275000
7	2.369660000	-0.271220000	7.379320000
6	-2.796940000	-0.340451000	0.193631000
1	0.488661000	-1.090488000	-0.479586000
6	-1.734874000	-0.887113000	-2.071494000
1	-3.600267000	0.106490000	2.153572000
7	-3.994184000	-0.202660000	-0.493134000
6	-5.260162000	0.123907000	0.000340000
8	-5.496636000	0.296902000	1.200529000
6	-8.513043000	0.507084000	-1.827461000
6	-7.798145000	0.397901000	-3.048582000
16	-6.075724000	0.201208000	-2.746727000
6	-6.326765000	0.246999000	-1.011424000
6	-7.684534000	0.425136000	-0.701616000
1	-9.605635000	0.638741000	-1.814454000
1	-8.030801000	0.482308000	0.338861000
6	-9.817283000	0.565239000	-6.127814000
6	-11.199794000	0.712364000	-6.513673000
7	-11.902181000	0.821915000	-5.331985000
6	-11.079957000	0.758020000	-4.176694000
6	-9.732071000	0.590258000	-4.732697000
6	-8.466663000	0.393183000	-6.684141000
8	-11.506357000	0.837126000	-3.019607000
6	-8.346681000	0.436945000	-4.348607000
1	-12.916607000	0.941050000	-5.257045000
7	-7.643557000	0.326385000	-5.532889000
8	-8.044635000	0.314546000	-7.841189000
6	-11.046309000	0.634195000	-9.034374000
6	-11.892048000	0.699121000	-10.162955000
6	-13.234458000	0.853578000	-9.827275000
16	-13.480934000	0.921110000	-8.117331000

6	-11.753998000	0.741163000	-7.816221000
1	-9.952638000	0.514131000	-9.056082000
1	-11.541110000	0.635815000	-11.202151000
1	-3.931603000	-0.386717000	-1.498554000
1	-2.441328000	-1.706848000	-2.325737000
1	-2.099161000	0.030593000	-2.582273000
1	-0.750347000	-1.145164000	-2.501696000
6	3.761796000	-0.470967000	7.779472000
6	1.386125000	0.070360000	8.403137000
1	4.433306000	0.247163000	7.265810000
1	4.102126000	-1.500913000	7.547385000
1	3.846038000	-0.311505000	8.867092000
1	0.575739000	-0.686497000	8.444233000
1	1.885181000	0.105123000	9.385446000
1	0.929348000	1.061684000	8.202027000
1	-6.629802000	0.203381000	-5.610359000
1	-14.100669000	0.931786000	-10.497246000

• CoIn

6	-0.190239000	-1.085161000	0.095480000
6	-0.119670000	-0.840600000	1.499858000
7	1.115826000	-0.882700000	2.086853000
6	-1.364690000	-0.571733000	2.152071000
16	-1.462285000	-0.253925000	3.890974000
6	0.234421000	-0.363980000	4.379858000
6	1.267550000	-0.654968000	3.425186000
6	-1.376276000	-1.059571000	-0.644420000
6	-2.572315000	-0.556071000	1.435422000
6	0.505406000	-0.152872000	5.737164000
6	2.588885000	-0.706809000	3.965311000
6	2.877112000	-0.498174000	5.307639000
6	1.834336000	-0.214529000	6.244349000
1	-0.333887000	0.064721000	6.410910000
1	3.399835000	-0.926067000	3.254327000
1	3.920447000	-0.555291000	5.641849000
7	2.101921000	-0.009794000	7.578300000
6	-2.584268000	-0.789757000	0.052958000
1	0.764711000	-1.292095000	-0.411792000
6	-1.383310000	-1.304074000	-2.131526000
1	-3.517502000	-0.348604000	1.957266000
7	-3.813669000	-0.749248000	-0.671914000
6	-4.684162000	0.292049000	-0.624593000
8	-4.572983000	1.302774000	0.073402000
6	-8.111332000	-0.144093000	-2.179576000
6	-7.555653000	0.412642000	-3.350980000
16	-5.843757000	0.743836000	-3.141603000
6	-5.896882000	0.165936000	-1.518801000
6	-7.169908000	-0.280878000	-1.146411000

1	-9.172501000	-0.428641000	-2.112172000
1	-7.388848000	-0.684836000	-0.149260000
6	-9.939258000	0.802153000	-6.127000000
6	-11.336979000	0.546476000	-6.398881000
7	-11.852044000	0.000959000	-5.262557000
6	-10.884275000	-0.132621000	-4.216580000
6	-9.654028000	0.404333000	-4.828133000
6	-8.711028000	1.346076000	-6.735885000
8	-11.130130000	-0.594160000	-3.114679000
6	-8.259556000	0.670616000	-4.553001000
1	-12.823166000	-0.300770000	-5.126846000
7	-7.744696000	1.220002000	-5.686875000
8	-8.464833000	1.809958000	-7.836613000
6	-11.483860000	1.363274000	-8.771825000
6	-12.431719000	1.507785000	-9.799655000
6	-13.700871000	1.072114000	-9.413525000
16	-13.755981000	0.484081000	-7.805995000
6	-12.041254000	0.810410000	-7.597489000
1	-10.421139000	1.640187000	-8.842064000
1	-12.214720000	1.914793000	-10.795726000
1	-4.012343000	-1.507856000	-1.331291000
1	-1.903093000	-2.252779000	-2.387693000
1	-1.920277000	-0.496348000	-2.671021000
1	-0.352950000	-1.368054000	-2.528490000
6	3.470092000	-0.075303000	8.067423000
6	1.017259000	0.278931000	8.501938000
1	4.120702000	0.687349000	7.586714000
1	3.927500000	-1.072552000	7.888478000
1	3.473712000	0.110606000	9.155643000
1	0.270394000	-0.544232000	8.533132000
1	1.429119000	0.405059000	9.518471000
1	0.478879000	1.213263000	8.230118000
1	-6.775139000	1.527272000	-5.821657000
1	-14.622409000	1.071595000	-10.011979000

❖ TB-TDPP2

• S_0

6	-0.788635000	1.574506000	0.631309000
6	-0.400805000	0.962702000	1.863819000
7	0.840284000	1.228151000	2.329657000
6	-1.368580000	0.114154000	2.508507000
16	-1.015853000	-0.687853000	4.014930000
6	0.613332000	-0.175794000	4.369960000
6	1.319278000	0.722102000	3.465916000
6	-2.030767000	1.385177000	0.049835000
6	-2.632184000	-0.097232000	1.947568000
6	1.205170000	-0.649769000	5.534927000

6	2.658799000	1.090606000	3.847480000
6	3.246820000	0.628829000	4.996348000
6	2.535625000	-0.264502000	5.886257000
1	0.633308000	-1.323975000	6.185169000
1	3.195588000	1.768169000	3.167948000
1	4.269366000	0.944216000	5.236446000
7	3.120083000	-0.719098000	7.019321000
6	-2.974535000	0.524394000	0.727876000
1	-0.042444000	2.221957000	0.147717000
6	-2.397853000	2.052107000	-1.246777000
1	-3.371985000	-0.739667000	2.439842000
7	-4.206246000	0.344749000	0.125384000
6	-5.302390000	-0.390883000	0.574373000
8	-5.325565000	-1.000108000	1.650051000
6	-7.952914000	-0.117055000	-2.119274000
6	-8.749901000	-0.847951000	-1.219510000
16	-7.877623000	-1.217073000	0.249757000
6	-6.459967000	-0.389750000	-0.336302000
6	-6.662623000	0.139541000	-1.615945000
1	-8.330847000	0.200375000	-3.103398000
1	-5.899134000	0.690616000	-2.183551000
6	-12.185102000	-1.633496000	-2.341952000
6	-12.987258000	-1.423481000	-3.481554000
7	-12.214272000	-0.723208000	-4.392784000
6	-10.902577000	-0.446703000	-3.911125000
6	-10.907111000	-1.046886000	-2.576653000
6	-12.193111000	-2.234739000	-1.011546000
8	-10.048491000	0.165429000	-4.557206000
6	-10.105825000	-1.258317000	-1.440426000
1	-12.516886000	-0.428374000	-5.325000000
7	-10.879925000	-1.961391000	-0.530099000
8	-13.049648000	-2.845573000	-0.364076000
6	-15.151513000	-2.542166000	-2.805075000
6	-16.447248000	-2.793533000	-3.319681000
6	-16.626331000	-2.279985000	-4.598267000
16	-15.214071000	-1.484331000	-5.187156000
6	-14.341830000	-1.831487000	-3.703687000
1	-14.779065000	-2.851056000	-1.815737000
1	-17.234380000	-3.334384000	-2.776681000
1	-4.329793000	0.842843000	-0.759693000
1	-2.648379000	1.306285000	-2.032259000
1	-3.282682000	2.713957000	-1.127559000
1	-1.560943000	2.668439000	-1.621540000
6	4.477119000	-0.312426000	7.383077000
6	2.399355000	-1.627062000	7.908163000
1	4.544439000	0.787355000	7.509266000
1	5.210648000	-0.626618000	6.612791000
1	4.746460000	-0.791097000	8.338823000
1	2.108826000	-2.555798000	7.375298000

1	3.051316000	-1.895941000	8.755421000
1	1.479887000	-1.149056000	8.305328000
1	-10.579207000	-2.254812000	0.403066000
1	-17.520776000	-2.326749000	-5.233258000

• S_1

6	-0.773992000	1.634014000	0.642391000
6	-0.380473000	1.016574000	1.864411000
7	0.879088000	1.280253000	2.330684000
6	-1.348288000	0.173486000	2.493147000
16	-1.015128000	-0.656523000	4.002246000
6	0.629131000	-0.154270000	4.360711000
6	1.341138000	0.744485000	3.472253000
6	-2.025082000	1.453858000	0.054875000
6	-2.620368000	-0.029782000	1.928038000
6	1.209216000	-0.653962000	5.526483000
6	2.678611000	1.082874000	3.876053000
6	3.259925000	0.594490000	5.026586000
6	2.539393000	-0.297802000	5.897005000
1	0.621069000	-1.330489000	6.160286000
1	3.232510000	1.763699000	3.213014000
1	4.285755000	0.894991000	5.273139000
7	3.112394000	-0.784063000	7.036306000
6	-2.962831000	0.599366000	0.719621000
1	-0.029488000	2.283787000	0.158212000
6	-2.381612000	2.135020000	-1.240582000
1	-3.355564000	-0.675631000	2.422495000
7	-4.218059000	0.421982000	0.106826000
6	-5.292273000	-0.311777000	0.542585000
8	-5.342998000	-0.931096000	1.610350000
6	-7.961757000	-0.142980000	-2.169462000
6	-8.757563000	-0.813488000	-1.228512000
16	-7.884962000	-1.113375000	0.256693000
6	-6.471518000	-0.337287000	-0.381493000
6	-6.661197000	0.125345000	-1.681802000
1	-8.335452000	0.126613000	-3.169218000
1	-5.887913000	0.634357000	-2.274463000
6	-12.192828000	-1.624011000	-2.339260000
6	-12.999427000	-1.467329000	-3.504981000
7	-12.218834000	-0.821559000	-4.433568000
6	-10.905373000	-0.528452000	-3.955083000
6	-10.923725000	-1.063834000	-2.590167000
6	-12.208140000	-2.162069000	-0.977036000
8	-10.045535000	0.042779000	-4.620156000
6	-10.117504000	-1.226002000	-1.429100000
1	-12.510898000	-0.569449000	-5.382859000
7	-10.889882000	-1.872030000	-0.499395000
8	-13.064474000	-2.733120000	-0.307158000

6	-15.157035000	-2.544752000	-2.760141000
6	-16.447679000	-2.824294000	-3.257233000
6	-16.623428000	-2.382314000	-4.566656000
16	-15.219232000	-1.622367000	-5.205586000
6	-14.346130000	-1.883840000	-3.703038000
1	-14.789111000	-2.799351000	-1.754513000
1	-17.236044000	-3.333119000	-2.686515000
1	-4.336963000	0.921458000	-0.776840000
1	-2.631803000	1.400007000	-2.036575000
1	-3.262028000	2.803610000	-1.124763000
1	-1.538824000	2.749882000	-1.605843000
6	4.470317000	-0.402421000	7.406503000
6	2.367605000	-1.688858000	7.901500000
1	4.560971000	0.695461000	7.545657000
1	5.206244000	-0.715932000	6.636197000
1	4.734064000	-0.894625000	8.357844000
1	2.064907000	-2.609415000	7.358631000
1	3.003869000	-1.980935000	8.753931000
1	1.448800000	-1.206312000	8.298255000
1	-10.595687000	-2.125484000	0.449197000
1	-17.519475000	-2.466712000	-5.196266000

• T_1

6	-0.791140000	1.601935000	0.635847000
6	-0.391441000	0.999492000	1.865482000
7	0.865453000	1.270001000	2.321633000
6	-1.359381000	0.161680000	2.505347000
16	-1.016438000	-0.650452000	4.026196000
6	0.633494000	-0.144942000	4.368450000
6	1.336938000	0.743348000	3.471355000
6	-2.041206000	1.413083000	0.052445000
6	-2.629897000	-0.049375000	1.945363000
6	1.220975000	-0.636525000	5.535576000
6	2.673058000	1.085439000	3.863589000
6	3.264786000	0.606640000	5.015739000
6	2.552932000	-0.278159000	5.895992000
1	0.636772000	-1.308104000	6.177682000
1	3.222645000	1.761196000	3.192247000
1	4.291546000	0.910680000	5.252169000
7	3.134503000	-0.757526000	7.037015000
6	-2.977240000	0.564404000	0.727953000
1	-0.048792000	2.247126000	0.142946000
6	-2.399751000	2.079726000	-1.250281000
1	-3.364298000	-0.691137000	2.446161000
7	-4.229641000	0.377800000	0.119423000
6	-5.305856000	-0.345560000	0.564421000
8	-5.359303000	-0.962022000	1.636330000

6	-7.978706000	-0.133117000	-2.134662000
6	-8.768004000	-0.835159000	-1.204702000
16	-7.884852000	-1.162423000	0.271651000
6	-6.482835000	-0.359306000	-0.355988000
6	-6.683149000	0.134058000	-1.647895000
1	-8.358130000	0.158303000	-3.126413000
1	-5.917635000	0.663796000	-2.232442000
6	-12.189441000	-1.623719000	-2.347769000
6	-12.996218000	-1.436554000	-3.516121000
7	-12.215157000	-0.765115000	-4.421702000
6	-10.904161000	-0.482116000	-3.930000000
6	-10.926456000	-1.055966000	-2.577407000
6	-12.209307000	-2.200272000	-0.997130000
8	-10.043951000	0.108476000	-4.574397000
6	-10.119051000	-1.247920000	-1.412736000
1	-12.502936000	-0.487227000	-5.365753000
7	-10.894462000	-1.920269000	-0.506458000
8	-13.067551000	-2.790589000	-0.350041000
6	-15.145653000	-2.542153000	-2.797951000
6	-16.434904000	-2.813319000	-3.299928000
6	-16.613904000	-2.335341000	-4.597323000
16	-15.216327000	-1.552025000	-5.219296000
6	-14.339166000	-1.851381000	-3.725399000
1	-14.774855000	-2.822843000	-1.799966000
1	-17.220549000	-3.341078000	-2.742622000
1	-4.347175000	0.867518000	-0.770072000
1	-2.650520000	1.336411000	-2.038064000
1	-3.279685000	2.749862000	-1.141347000
1	-1.557526000	2.690465000	-1.623369000
6	4.494172000	-0.372210000	7.392854000
6	2.396227000	-1.656380000	7.912341000
1	4.586845000	0.726415000	7.525042000
1	5.225437000	-0.688992000	6.619406000
1	4.767289000	-0.857912000	8.344895000
1	2.091418000	-2.582363000	7.380002000
1	3.037697000	-1.941457000	8.763278000
1	1.478906000	-1.173914000	8.312483000
1	-10.604569000	-2.199131000	0.436906000
1	-17.511448000	-2.406519000	-5.227127000

• T₂

6	-0.782300000	1.578970000	0.631385000
6	-0.393581000	0.973103000	1.864303000
7	0.852610000	1.241748000	2.331031000
6	-1.359223000	0.128076000	2.509082000
16	-1.009671000	-0.675878000	4.016594000
6	0.621993000	-0.165909000	4.370763000
6	1.327950000	0.733413000	3.467718000

6	-2.026396000	1.386729000	0.049234000
6	-2.625980000	-0.085035000	1.949674000
6	1.213750000	-0.644017000	5.535014000
6	2.667373000	1.099074000	3.853864000
6	3.254841000	0.633319000	5.002394000
6	2.543694000	-0.262267000	5.888604000
1	0.640749000	-1.319540000	6.183010000
1	3.206034000	1.778036000	3.177178000
1	4.277457000	0.947521000	5.243884000
7	3.128310000	-0.722607000	7.021503000
6	-2.969696000	0.531432000	0.729436000
1	-0.036969000	2.224644000	0.143913000
6	-2.391722000	2.047061000	-1.251742000
1	-3.364325000	-0.725862000	2.446048000
7	-4.206208000	0.350101000	0.127490000
6	-5.302700000	-0.382166000	0.582475000
8	-5.323588000	-0.984602000	1.663506000
6	-7.958209000	-0.133722000	-2.107040000
6	-8.762107000	-0.866881000	-1.196149000
16	-7.878224000	-1.225963000	0.281660000
6	-6.463128000	-0.393807000	-0.321435000
6	-6.673874000	0.127113000	-1.608514000
1	-8.337729000	0.177977000	-3.092072000
1	-5.911971000	0.676966000	-2.179663000
6	-12.181506000	-1.629723000	-2.349440000
6	-13.009922000	-1.417528000	-3.512047000
7	-12.221528000	-0.720156000	-4.403213000
6	-10.916769000	-0.450822000	-3.914159000
6	-10.927193000	-1.055615000	-2.576504000
6	-12.190821000	-2.238311000	-1.010846000
8	-10.052311000	0.159634000	-4.551933000
6	-10.098327000	-1.272113000	-1.412226000
1	-12.512350000	-0.417045000	-5.337246000
7	-10.887927000	-1.973731000	-0.521481000
8	-13.057211000	-2.847645000	-0.376887000
6	-15.165254000	-2.537347000	-2.819655000
6	-16.456676000	-2.788499000	-3.331406000
6	-16.641539000	-2.277791000	-4.613493000
16	-15.229829000	-1.479967000	-5.213609000
6	-14.349327000	-1.822949000	-3.725605000
1	-14.793907000	-2.845453000	-1.830530000
1	-17.242820000	-3.328587000	-2.786096000
1	-4.329757000	0.841405000	-0.760764000
1	-2.643681000	1.297412000	-2.033152000
1	-3.275288000	2.711744000	-1.138045000
1	-1.553656000	2.660021000	-1.629826000
6	4.484320000	-0.315739000	7.386694000
6	2.406556000	-1.633449000	7.905455000
1	4.552588000	0.784259000	7.511528000

1	5.219302000	-0.630348000	6.617615000
1	4.753243000	-0.793131000	8.343329000
1	2.115782000	-2.560458000	7.369410000
1	3.057913000	-1.905974000	8.752118000
1	1.486657000	-1.157260000	8.304250000
1	-10.599089000	-2.276749000	0.413198000
1	-17.538406000	-2.327833000	-5.244721000

• CoIn

C	-1.045987	1.487244	0.637622
C	-0.506714	0.923512	1.831106
N	0.693048	1.413733	2.280790
C	-1.295730	-0.102810	2.431032
S	-0.779798	-0.938484	3.910160
C	0.741305	-0.104179	4.285365
C	1.254763	0.927599	3.435283
C	-2.258888	1.101497	0.058043
C	-2.521162	-0.515535	1.877435
C	1.404450	-0.523224	5.448190
C	2.490889	1.492962	3.865710
C	3.165736	1.091491	5.015675
C	2.638396	0.060389	5.848945
H	0.949533	-1.321284	6.050111
H	2.909489	2.289818	3.231944
H	4.112985	1.581540	5.273213
N	3.293145	-0.354371	6.991748
C	-3.008562	0.076987	0.700184
H	-0.448563	2.280018	0.161192
C	-2.755324	1.760209	-1.206121
H	-3.110539	-1.302901	2.362735
N	-4.246812	-0.304732	0.115988
C	-5.169364	-1.177554	0.581458
O	-5.117655	-1.860179	1.610981
C	-7.916505	-2.221982	-1.815321
C	-8.720377	-1.257307	-1.170922
S	-7.814977	-0.395337	0.060649
C	-6.404246	-1.317563	-0.289300
C	-6.606697	-2.253224	-1.311809
H	-8.299938	-2.864202	-2.622761
H	-5.816207	-2.929278	-1.662748
C	-12.173889	-1.085445	-2.419716
C	-13.013163	-1.749431	-3.404435
N	-12.229763	-2.682338	-4.002384
C	-10.892725	-2.704809	-3.487500
C	-10.911872	-1.643762	-2.458087
C	-12.194451	-0.029391	-1.385503
O	-10.023598	-3.461152	-3.876952
C	-10.077013	-0.988224	-1.465007

H	-12.523027	-3.322180	-4.749618
N	-10.858822	-0.057460	-0.864644
O	-13.061772	0.728170	-0.995150
C	-15.169232	-0.506980	-3.053655
C	-16.481542	-0.484903	-3.550774
C	-16.681687	-1.439279	-4.552436
S	-15.288659	-2.367641	-4.899687
C	-14.370557	-1.487284	-3.687163
H	-14.778120	0.149756	-2.262154
H	-17.270043	0.195457	-3.204670
H	-4.480998	0.162240	-0.764188
H	-2.882320	1.029609	-2.034507
H	-3.738877	2.256344	-1.057430
H	-2.042424	2.531697	-1.551829
C	4.552650	0.262006	7.370971
C	2.717297	-1.400652	7.817433
H	4.445275	1.352319	7.564672
H	5.332250	0.135244	6.587890
H	4.923450	-0.211903	8.297090
H	2.605049	-2.357843	7.261406
H	3.377382	-1.586607	8.683110
H	1.713622	-1.120376	8.207283
H	-10.567113	0.579022	-0.113849
H	-17.606573	-1.639776	-5.111233

❖ TB-TDPP-N

- S_0

C	-0.923377	1.450902	0.737728
C	-0.551836	0.836791	1.975394
N	0.677974	1.107474	2.462763
C	-1.528490	-0.019043	2.599635
S	-1.195137	-0.829309	4.108151
C	0.425389	-0.306362	4.494167
C	1.140286	0.599057	3.608506
C	-2.155313	1.260993	0.136180
C	-2.781536	-0.230950	2.018728
C	0.998378	-0.781758	5.668962
C	2.467917	0.975224	4.017527
C	3.038429	0.513614	5.177049
C	2.318295	-0.388673	6.048431
H	0.417786	-1.461456	6.305774
H	3.013406	1.658873	3.350970
H	4.054237	0.835217	5.436781
N	2.884408	-0.845274	7.191922
C	-3.109678	0.396525	0.796251
H	-0.171464	2.101977	0.267845
C	-2.503256	1.931868	-1.163920
H	-3.528192	-0.877656	2.494954

N	-4.331748	0.221584	0.179104
C	-5.437844	-0.517910	0.609659
O	-5.464142	-1.146164	1.677020
C	-8.071750	-0.154388	-2.083871
C	-8.876999	-0.921264	-1.216844
S	-8.008051	-1.343555	0.243602
C	-6.583836	-0.491216	-0.303457
C	-6.786650	0.084465	-1.565512
H	-8.445472	0.200116	-3.056585
H	-6.023062	0.659949	-2.108522
C	-12.306974	-1.671241	-2.372001
C	-13.117244	-1.423046	-3.514165
N	-12.334782	-0.683982	-4.393997
C	-11.031338	-0.422647	-3.896411
C	-11.035405	-1.072570	-2.582688
C	-12.316086	-2.324778	-1.071767
O	-10.174477	0.215976	-4.513829
C	-10.227162	-1.324304	-1.455435
H	-12.631846	-0.351564	-5.314852
N	-11.006880	-2.067097	-0.577043
O	-13.175249	-2.967553	-0.449302
C	-15.264771	-2.578269	-2.877300
C	-16.544164	-2.838039	-3.373254
C	-16.754682	-2.281435	-4.662366
S	-15.323963	-1.436222	-5.240328
C	-14.448794	-1.825873	-3.752006
H	-14.881766	-2.910460	-1.898354
H	-17.312998	-3.406842	-2.836840
H	-4.445067	0.726538	-0.703330
H	-2.742873	1.188699	-1.955326
H	-3.389559	2.593935	-1.056384
H	-1.660936	2.549613	-1.524204
C	4.223819	-0.415616	7.591004
C	2.158744	-1.773603	8.054350
H	4.273744	0.686629	7.702784
H	4.985403	-0.730359	6.848046
H	4.470145	-0.876454	8.561706
H	1.872619	-2.690216	7.498730
H	2.805426	-2.062983	8.899146
H	1.235693	-1.306971	8.457909
H	-10.707860	-2.398367	0.343529
H	-17.608421	-0.642782	-6.664592
H	-17.145147	-2.212553	-7.420289
C	-17.874587	-1.719470	-6.740327
H	-18.883057	-1.802435	-7.180431
N	-17.864659	-2.341693	-5.423209
C	-19.024313	-3.078538	-4.930101
H	-19.380769	-2.656084	-3.967733
H	-18.777860	-4.149719	-4.773257

H	-19.837273	-3.004508	-5.672125
• S ₁			
C	-1.207343	1.276127	1.226492
C	-0.817383	0.618126	2.428062
N	0.449684	0.838530	2.888554
C	-1.793486	-0.220510	3.054547
S	-1.454726	-1.085296	4.531491
C	0.193962	-0.628613	4.885946
C	0.917530	0.278444	4.001404
C	-2.467991	1.136849	0.654513
C	-3.077020	-0.381478	2.504623
C	0.780956	-1.157469	6.030994
C	2.272702	0.588218	4.388142
C	2.854985	0.069585	5.517136
C	2.124005	-0.827528	6.384662
H	0.192763	-1.834753	6.663534
H	2.827473	1.269910	3.727247
H	3.889738	0.343212	5.757184
N	2.702945	-1.337872	7.501025
C	-3.419454	0.284624	1.315070
H	-0.453708	1.920216	0.749475
C	-2.830410	1.852820	-0.618278
H	-3.822790	-1.017870	2.995427
N	-4.677956	0.149566	0.719851
C	-5.755280	-0.622522	1.128993
O	-5.801660	-1.229584	2.202005
C	-8.283995	-0.561718	-1.706091
C	-9.160288	-1.122798	-0.767713
S	-8.380516	-1.345843	0.780343
C	-6.890921	-0.677492	0.172576
C	-6.997706	-0.310755	-1.166035
H	-8.595671	-0.358626	-2.742174
H	-6.168615	0.113844	-1.750597
C	-12.594204	-1.895997	-1.939952
C	-13.344301	-1.801680	-3.139534
N	-12.492740	-1.253068	-4.091431
C	-11.194028	-0.972705	-3.585971
C	-11.280780	-1.397505	-2.189397
C	-12.681215	-2.323437	-0.553822
O	-10.283335	-0.483064	-4.261551
C	-10.533330	-1.496990	-1.002354
H	-12.741727	-1.058633	-5.064663
N	-11.373664	-2.045697	-0.049602
O	-13.588968	-2.813620	0.133540
C	-15.576901	-2.732861	-2.422181
C	-16.848011	-3.017773	-2.930192
C	-16.978769	-2.677180	-4.301289
S	-15.476666	-2.020833	-4.944716
C	-14.689013	-2.180407	-3.369901

H	-15.254080	-2.910862	-1.383671
H	-17.663176	-3.457970	-2.343756
H	-4.809869	0.674361	-0.147529
H	-3.113297	1.139359	-1.422781
H	-3.693069	2.538107	-0.470626
H	-1.979974	2.455438	-0.985725
C	4.073457	-0.984999	7.864793
C	1.958712	-2.249411	8.363968
H	4.181345	0.109453	8.010357
H	4.793480	-1.308804	7.084886
H	4.332078	-1.489746	8.810333
H	1.631756	-3.150270	7.804192
H	2.607027	-2.568741	9.196584
H	1.057837	-1.755514	8.784999
H	-11.122357	-2.239327	0.923467
H	-17.505238	-1.489411	-6.650921
H	-17.364490	-3.240996	-7.058940
C	-17.972893	-2.487282	-6.511349
H	-18.987166	-2.460847	-6.946415
N	-18.063434	-2.804899	-5.092957
C	-19.268913	-3.426831	-4.555208
H	-19.554530	-2.953208	-3.594926
H	-19.120629	-4.514746	-4.382219
H	-20.093504	-3.287717	-5.275591

- T₁

C	3.035018	2.295294	2.639065
C	3.458597	1.689854	3.859044
N	4.748061	1.895958	4.251203
C	2.479689	0.915044	4.560726
S	2.852546	0.111879	6.075074
C	4.539783	0.527097	6.328563
C	5.247207	1.363367	5.380924
C	1.751248	2.163810	2.118926
C	1.174645	0.763931	4.065593
C	5.158365	0.021286	7.471741
C	6.620472	1.637607	5.698530
C	7.241218	1.143047	6.825821
C	6.525449	0.310807	7.756676
H	4.573282	-0.608803	8.153871
H	7.170386	2.272513	4.988598
H	8.293800	1.392735	7.006287
N	7.136679	-0.183051	8.872381
C	0.802885	1.375584	2.853631
H	3.786792	2.891193	2.100408
C	1.366796	2.825790	0.822091
H	0.431188	0.170678	4.611069
N	-0.480049	1.243954	2.308189
C	-1.566117	0.549429	2.797896
O	-1.587285	-0.050469	3.880212

C	-4.294389	0.805768	0.165626
C	-5.082045	0.125362	1.109541
S	-4.179680	-0.213050	2.570372
C	-2.763016	0.556892	1.916826
C	-2.982321	1.046422	0.628007
H	-4.688743	1.098091	-0.819998
H	-2.217674	1.555606	0.023843
C	-8.541668	-0.643054	0.055050
C	-9.365251	-0.463851	-1.097913
N	-8.585844	0.203262	-2.029466
C	-7.272287	0.479525	-1.565614
C	-7.271728	-0.080597	-0.209126
C	-8.537762	-1.207213	1.402451
O	-6.414444	1.061049	-2.230921
C	-6.447994	-0.269827	0.928359
H	-8.887946	0.473559	-2.969485
N	-7.214317	-0.934183	1.862360
O	-9.391065	-1.791956	2.076777
C	-11.506258	-1.556343	-0.341735
C	-12.787215	-1.844621	-0.798525
C	-13.010461	-1.383743	-2.128937
S	-11.586462	-0.589222	-2.788966
C	-10.698434	-0.872964	-1.286874
H	-11.113596	-1.818862	0.653881
H	-13.552829	-2.366886	-0.212421
H	-0.620433	1.730022	1.420101
H	1.029812	2.083959	0.066044
H	0.535978	3.550965	0.961070
H	2.224085	3.375847	0.393158
C	8.536922	0.117785	9.146910
C	6.393369	-1.019802	9.804748
H	8.704169	1.209112	9.264248
H	9.199050	-0.248501	8.334437
H	8.833212	-0.380404	10.085307
H	6.018992	-1.941931	9.311566
H	7.056501	-1.314160	10.635485
H	5.520839	-0.478172	10.227755
H	-6.902870	-1.211398	2.797707
H	-13.907943	0.107032	-4.227163
H	-13.430319	-1.511078	-4.868510
C	-14.160418	-0.975027	-4.223962
H	-15.172203	-1.106256	-4.643134
N	-14.126843	-1.499825	-2.862790
C	-15.287092	-2.187720	-2.296844
H	-15.622124	-1.686569	-1.366052
H	-15.041144	-3.244099	-2.063655
H	-16.108792	-2.162937	-3.031926
• T ₂			
C	-0.956508	1.422985	0.739959

C	-0.564909	0.827267	1.978586
N	0.672854	1.113052	2.447530
C	-1.524988	-0.027098	2.625215
S	-1.167177	-0.817894	4.137577
C	0.455202	-0.282293	4.495752
C	1.152367	0.619904	3.589866
C	-2.195161	1.215033	0.156228
C	-2.785826	-0.256765	2.063977
C	1.048619	-0.742364	5.666440
C	2.484270	1.008636	3.977586
C	3.073368	0.561644	5.132609
C	2.371072	-0.337169	6.023015
H	0.482159	-1.419670	6.318372
H	3.015898	1.689390	3.297012
H	4.090595	0.892124	5.375247
N	2.956784	-0.778757	7.162350
C	-3.134948	0.351968	0.838519
H	-0.216149	2.074155	0.252065
C	-2.564710	1.864801	-1.148466
H	-3.520503	-0.903745	2.558373
N	-4.363082	0.160628	0.238221
C	-5.463763	-0.585566	0.689261
O	-5.467649	-1.204010	1.764400
C	-8.109685	-0.237608	-1.986570
C	-8.918113	-1.021841	-1.116952
S	-8.034551	-1.447671	0.349370
C	-6.616407	-0.575843	-0.207131
C	-6.833051	0.005953	-1.472327
H	-8.491591	0.119091	-2.955999
H	-6.075565	0.591399	-2.013256
C	-12.322894	-1.723379	-2.343943
C	-13.134947	-1.448151	-3.494956
N	-12.330720	-0.698419	-4.339770
C	-11.032838	-0.457368	-3.822715
C	-11.060724	-1.134149	-2.527208
C	-12.344092	-2.405366	-1.041971
O	-10.159831	0.191872	-4.421086
C	-10.247220	-1.415768	-1.367847
H	-12.611090	-0.340713	-5.256362
N	-11.049935	-2.169359	-0.522706
O	-13.219588	-3.051004	-0.453748
C	-15.313897	-2.600263	-2.913750
C	-16.586791	-2.826237	-3.448044
C	-16.761433	-2.233466	-4.723992
S	-15.301686	-1.391387	-5.246721
C	-14.466152	-1.835606	-3.752009
H	-14.961727	-2.965784	-1.937017
H	-17.374798	-3.399229	-2.944436
H	-4.490250	0.653218	-0.648848

H	-2.809388	1.108391	-1.925679
H	-3.454736	2.521750	-1.039434
H	-1.731868	2.483388	-1.528942
C	4.299305	-0.337124	7.537485
C	2.249654	-1.702921	8.044586
H	4.344545	0.766643	7.634862
H	5.052224	-0.657122	6.787944
H	4.561922	-0.784079	8.510454
H	1.967118	-2.629677	7.504066
H	2.908317	-1.973721	8.886228
H	1.326210	-1.239721	8.450925
H	-10.770554	-2.524418	0.395566
H	-17.532306	-0.532970	-6.711274
H	-17.093164	-2.096791	-7.494536
C	-17.822603	-1.600583	-6.817141
H	-18.824493	-1.648868	-7.276576
N	-17.854478	-2.252945	-5.514867
C	-19.038060	-2.982009	-5.070421
H	-19.400932	-2.586742	-4.099095
H	-18.815959	-4.063127	-4.948158
H	-19.835689	-2.863763	-5.823342

- CoIn

C	-1.457918	1.387112	0.865596
C	-0.864051	0.827845	2.037529
N	0.291457	1.385547	2.482150
C	-1.549594	-0.277816	2.645452
S	-0.935808	-1.058084	4.086495
C	0.518075	-0.145999	4.436061
C	0.929547	0.949924	3.577993
C	-2.641599	0.919139	0.310013
C	-2.744024	-0.776250	2.107356
C	1.254606	-0.515476	5.558846
C	2.141224	1.624348	3.957199
C	2.874812	1.266495	5.064607
C	2.451846	0.177338	5.910588
H	0.897438	-1.351831	6.173242
H	2.462899	2.455802	3.313170
H	3.790185	1.822825	5.300325
N	3.174067	-0.174813	7.007946
C	-3.296120	-0.188812	0.952431
H	-0.928998	2.234042	0.403672
C	-3.226269	1.552471	-0.923393
H	-3.264447	-1.620767	2.575669
N	-4.490434	-0.642087	0.388398
C	-5.312448	-1.672680	0.794594
O	-5.111658	-2.401457	1.765588
C	-7.941174	-2.591661	-1.790702
C	-8.826068	-1.783042	-1.063311
S	-8.020747	-1.064000	0.320136

C	-6.521883	-1.840711	-0.088415
C	-6.639172	-2.621219	-1.234680
H	-8.261603	-3.124899	-2.698948
H	-5.797530	-3.190306	-1.652926
C	-12.274159	-1.477813	-2.367819
C	-13.034628	-1.954737	-3.473310
N	-12.181825	-2.765057	-4.209850
C	-10.876396	-2.853608	-3.655271
C	-10.962189	-2.010425	-2.460858
C	-12.358837	-0.631950	-1.184695
O	-9.961491	-3.516517	-4.150054
C	-10.201477	-1.527218	-1.372679
H	-12.429576	-3.255574	-5.073215
N	-11.046241	-0.718822	-0.633394
O	-13.270460	0.038360	-0.683486
C	-15.262912	-0.849728	-3.062997
C	-16.539540	-0.753247	-3.615086
C	-16.677970	-1.509162	-4.811508
S	-15.189295	-2.357860	-5.212638
C	-14.380283	-1.679467	-3.793848
H	-14.929482	-0.343675	-2.142718
H	-17.356881	-0.162624	-3.184645
H	-4.810696	-0.140095	-0.445370
H	-3.312785	0.822668	-1.757028
H	-4.245163	1.954451	-0.733379
H	-2.593397	2.389019	-1.271215
C	4.401371	0.536757	7.353667
C	2.734982	-1.278818	7.853916
H	4.205577	1.613137	7.539607
H	5.158251	0.453242	6.546220
H	4.822368	0.095919	8.272728
H	2.700026	-2.232061	7.285414
H	3.442449	-1.396279	8.691692
H	1.724226	-1.086898	8.271123
H	-10.793780	-0.219633	0.223829
H	-16.826698	-2.327028	-7.358980
H	-17.744193	-3.580495	-6.440593
C	-17.738500	-2.512953	-6.752796
H	-18.622943	-2.318522	-7.383600
N	-17.763506	-1.624350	-5.597935
C	-19.006629	-0.966401	-5.202490
H	-18.829326	0.108533	-5.000055
H	-19.434666	-1.433298	-4.290143
H	-19.734637	-1.055978	-6.026868

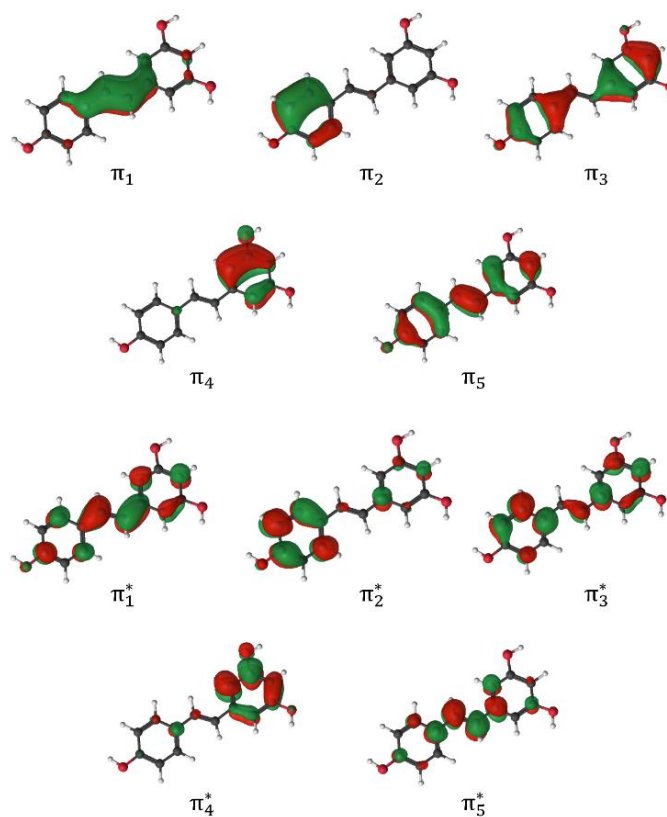
APÊNDICE B - Caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol e avaliação das propriedades fotofísicas de seus derivados para formação de oxigênio singlete.

All.1 Caminhos de fotoisomerização do *trans*-resveratrol

All.1.1 Cálculos CASSCF/CASPT2

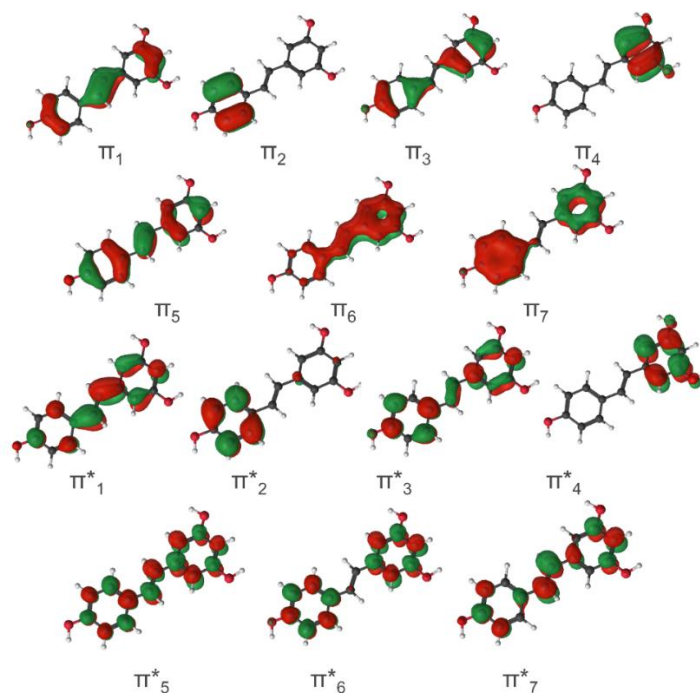
Ao analisar os orbitais naturais e suas ocupações consideradas no espaço ativo 14,14 (Figura A7), concluímos que os orbitais π_6 , π_7 , π_6^* e π_7^* poderiam ser excluídos sem comprometer a descrição do sistema. Portanto, o espaço ativo (10,10) (Figura A 6) foi escolhido para dar continuidade aos cálculos.

Figura A 6. Orbitais usados no espaço ativo para os cálculos CASSCF(10,10).



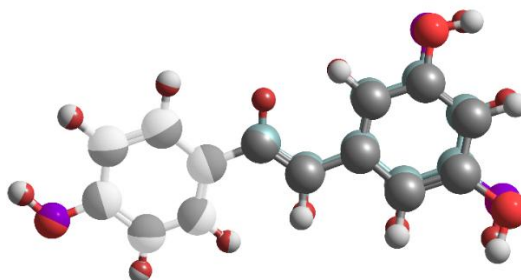
Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Figura A 7. Orbitais usados no espaço ativo para os cálculos CASSCF(14,14).



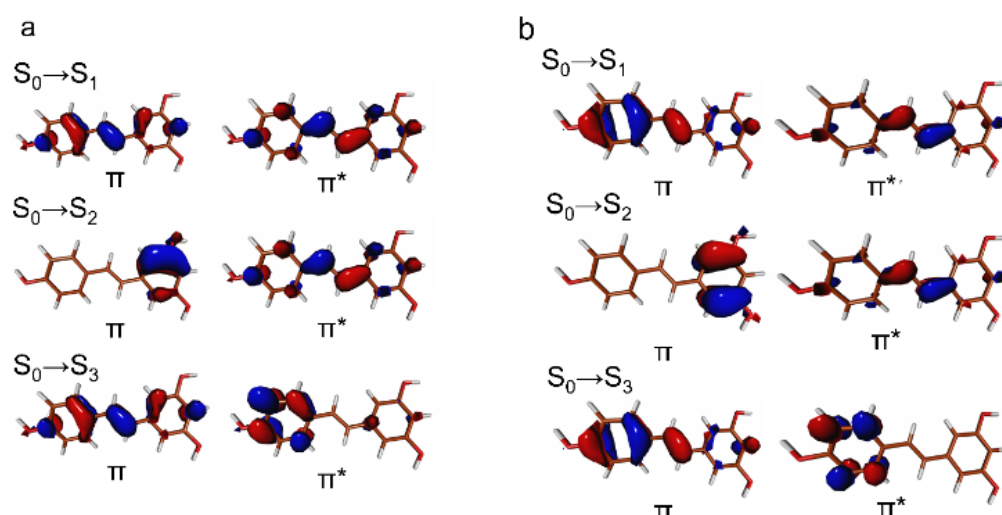
Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Figura A 8. Sobreposição das estruturas do estado fundamental do *trans*-resveratrol otimizadas nos níveis CASSCF(10,10) e MRCI/ODM3.



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Figura A 9. Orbitais naturais envolvidos nas principais transições $S_0 \rightarrow S_1$, $S_0 \rightarrow S_2$ e $S_0 \rightarrow S_3$ do *trans*-resveratrol, calculadas com (a) SA-CASSCF e (b) MRCI/ODM3.



Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Tabela A 2. Energias de excitação vertical e força do oscilador (f) para *trans*-resveratrol no nível XMS-CASPT2//CASSCF.

S ₀ Geom	ANO-S-VDZ				ANO-RCC-VDZP			
	IPEA 0,00		IPEA 0,25		IPEA 0,00		IPEA 0,25	
	Energia (eV)	f	Energia (eV)	f	Energia (eV)	f	Energia (eV)	f
S ₁	3,94	0,948	4,46	1,074	4,10 4,24 ^a	0,986 0,445 ^a	4,60	1,11
S ₂	4,59	0,010	5,10	0,017	4,73 4,52 ^a	0,009 0,196 ^a	5,25	0,01
S ₃	4,72	0,012	5,36	0,007	4,90 5,79 ^a	0,008 0,002 ^a	5,53	0,004

^aResultados computacionais obtidos usando espaço ativo XMS-CASPT2(12,10)//CASSCF (12,10). Reproduzido com adaptações da Ref. [119] com permissão da Royal Society of Chemistry.

Coordenadas cartesianas em angstroms das geometrias otimizadas na fase gasosa no nível CASSCF (10,10).

trans-S_{0min}

Energia (SA-CASSCF): -761.95686037

Energia (XMS-CASPT2): -764.23355123

O	-2.649287440	5.053426780	-3.126987040
H	-3.430451960	5.481289160	-2.810608530
C	0.069679000	-0.010540590	0.035369210
H	0.625134870	0.040280280	-0.888916310
C	-0.927444440	0.873981880	0.251973500
H	-1.501458460	0.793675440	1.163032490
C	-1.355197470	1.962281430	-0.642918040
C	-0.676651660	2.317502580	-1.824635460

H	0.217791270	1.788214680	-2.112859050
H	-0.585510190	3.601207220	-3.533831090
C	-1.118537260	3.338309850	-2.630882180
C	-2.266585220	4.059783270	-2.291501230
C	-2.958852420	3.740175320	-1.127304770
C	-2.499291500	2.699150810	-0.313650860
H	-3.045543270	2.460690640	0.588098130
C	1.787632850	-3.115787420	1.239249040
C	1.368984580	-2.071159540	0.440937840
C	1.352777430	-3.223075630	2.554222130
H	1.716318980	-2.003108930	-0.580431480
H	1.695737970	-4.046949040	3.163630710
C	0.486581020	-1.096511860	0.943274790
C	0.487241600	-2.257012900	3.057595770
O	0.033862950	-2.300451180	4.334304440
C	0.052436950	-1.195264440	2.266576420
H	-0.603907730	-0.463348140	2.705923210
O	2.630350460	-4.076392270	0.795940550
H	2.868945420	-3.925584950	-0.106167560
H	0.389060880	-3.045201330	4.795035410
H	-3.846982210	4.292925890	-0.851314040

cis-S_{0min}

Energia (SA-CASSCF): -761.95133193

Energia (XMS-CASPT2): -764.23311640

O	-1.00994929	5.05615263	-1.04423036
H	-0.08491597	5.23837840	-1.11071720
C	-1.64933969	-1.51128525	-0.54507220
H	-2.05904698	-2.48670718	-0.77490642
C	-2.23486187	-0.45476208	-1.15261421
H	-3.10197237	-0.67768968	-1.76254486
C	-1.85749979	0.97781957	-1.11227348
C	-0.53134563	1.41696425	-1.18770141
H	0.26989380	0.69971500	-1.26101512
H	0.80777013	3.10123427	-1.22753616
C	-0.22353800	2.77992386	-1.16608062
C	-1.24573225	3.72298685	-1.07262085
C	-2.57248134	3.30010628	-1.01455114
C	-2.86601503	1.95367672	-1.04444337
H	-3.90106851	1.64119743	-1.00783597
C	1.52167668	-2.58223240	1.17783574
C	0.44854053	-2.53769945	0.28588183
C	1.64104408	-1.64178589	2.19339533
H	0.37503378	-3.28730865	-0.48794036
H	2.46352051	-1.66862214	2.89399331
C	-0.50701023	-1.52919334	0.40334642
C	0.66984735	-0.65280679	2.31648500
O	0.82663761	0.22756101	3.33096187
C	-0.39467427	-0.58827322	1.44200965

H	-1.13836513	0.18395052	1.55342049
O	2.42748358	-3.57535807	1.00755851
H	3.10321710	-3.53428936	1.66704330
H	0.13185147	0.86887673	3.32896498
H	-3.35784186	4.04029291	-0.95334206

Anel Fechado S₀min

Energia (SA-CASSCF): -761.89858320

Energia (XMS-CASPT2): -764.19057183

O	-0.930037340	4.618759960	-0.100688920
H	-0.044557540	4.745446520	0.207121830
C	-1.578363360	-1.756857820	-0.664632920
H	-1.772242080	-2.725598970	-1.104709160
C	-2.490317700	-0.645985300	-0.953363860
H	-3.488713430	-0.851903870	-1.313322630
C	-2.064223960	0.639096890	-0.798443360
C	-0.615538370	0.859195620	-0.350140770
H	0.025613960	0.594864180	-1.202061650
H	0.677587650	2.557212490	0.301611280
C	-0.322027340	2.309313440	-0.016900330
C	-1.194034820	3.300320130	-0.287603330
C	-2.527371610	3.049028390	-0.833341010
C	-2.923702230	1.773926360	-1.079232340
H	-3.913418770	1.575881760	-1.466678070
C	1.587073340	-2.390429620	1.047403180
C	0.443759770	-2.639519250	0.371549420
C	1.867629020	-1.081155480	1.630288740
H	0.245292630	-3.614018360	-0.051436490
H	2.752879310	-0.961614820	2.236380620
C	-0.519308010	-1.571698090	0.118654680
C	0.997856350	-0.065039940	1.485619680
O	1.255227480	1.099407720	2.139807780
C	-0.322781460	-0.184023760	0.750147040
H	-1.102199120	-0.068125820	1.518170030
O	2.557149550	-3.305042390	1.281585030
H	2.332822220	-4.140151450	0.898354900
H	0.455863820	1.571601280	2.313214360
H	-3.166791840	3.897174090	-1.026358060

trans-S₁min

Energia (SA-CASSCF): -761.79192724

Energia (XMS-CASPT2): -764.071498

O	-2.662513000	5.018527000	-3.130112000
H	-3.336989000	5.561351000	-2.750245000
C	0.071281000	-0.073704000	-0.017443000
H	0.566248000	-0.039258000	-0.972928000
C	-0.947775000	0.928169000	0.261172000

H	-1.430854000	0.887252000	1.223553000
C	-1.368259000	1.942065000	-0.588056000
C	-0.816215000	2.149239000	-1.948144000
H	-0.049022000	1.486476000	-2.310830000
H	-0.845606000	3.286655000	-3.725020000
C	-1.249703000	3.137276000	-2.733024000
C	-2.279427000	4.044131000	-2.275320000
C	-2.839511000	3.880660000	-0.971748000
C	-2.399032000	2.870543000	-0.164033000
H	-2.824731000	2.750463000	0.822064000
C	1.925075000	-3.007803000	1.233632000
C	1.517843000	-2.028311000	0.432110000
C	1.354696000	-3.197184000	2.568844000
H	1.952909000	-1.906889000	-0.549986000
H	1.715043000	-4.004331000	3.185810000
C	0.467073000	-1.084041000	0.854378000
C	0.343023000	-2.302461000	2.997339000
O	-0.219577000	-2.434098000	4.226359000
C	-0.100474000	-1.277566000	2.190059000
H	-0.870462000	-0.627863000	2.565070000
O	2.876001000	-3.916187000	0.936249000
H	3.223328000	-3.767023000	0.068523000
H	0.153313000	-3.164375000	4.695290000
H	-3.608845000	4.560795000	-0.630407000

cis-S₁min

Energia (SA-CASSCF): -761.78254296

Energia (XMS-CASPT2): -764.08283114

O	-1.247525000	5.152129000	-1.254782000
H	-0.330654000	5.381480000	-1.284025000
C	-1.367106000	-1.439352000	-0.666085000
H	-1.559156000	-2.325362000	-1.258001000
C	-2.278578000	-0.325606000	-0.881449000
H	-3.317845000	-0.590564000	-1.038448000
C	-1.963803000	1.031639000	-0.994729000
C	-0.604765000	1.535857000	-1.048837000
H	0.215379000	0.840487000	-1.047759000
H	0.668727000	3.253831000	-1.181980000
C	-0.352119000	2.897670000	-1.135988000
C	-1.413430000	3.811749000	-1.182839000
C	-2.778229000	3.335649000	-1.168297000
C	-3.033877000	2.023100000	-1.088877000
H	-4.056382000	1.672170000	-1.079371000
C	1.501737000	-2.830215000	1.247054000
C	0.497067000	-2.716108000	0.322671000
C	1.727498000	-1.809378000	2.228387000
H	0.357403000	-3.495390000	-0.410616000
H	2.527378000	-1.869393000	2.948443000

C	-0.358590000	-1.542029000	0.297041000
C	0.836578000	-0.664743000	2.240928000
O	1.099499000	0.207957000	3.235820000
C	-0.143613000	-0.524626000	1.347433000
H	-0.807209000	0.320641000	1.398852000
O	2.298432000	-3.928167000	1.216892000
H	2.908058000	-3.927155000	1.938264000
H	0.500300000	0.939986000	3.204050000
H	-3.574318000	4.064564000	-1.228281000

cis-piramidalizada CoIn

Energia (SA-CASSCF): -761.60600233

Energia (XMS-CASPT2): -764.0428195

O	-0.451242000	4.491294000	-0.614882000
H	-1.084320000	5.196024000	-0.748985000
C	-1.888780000	-2.072241000	-0.376228000
H	-1.425306000	-2.253065000	-1.536010000
C	-2.246249000	-0.712333000	-0.641936000
H	-3.262709000	-0.347114000	-0.192088000
C	-1.792831000	0.663506000	-1.057051000
C	-0.394931000	0.978857000	-1.140634000
H	0.221220000	0.094243000	-1.244197000
H	0.971369000	2.382563000	-0.341924000
C	0.065663000	2.236116000	-0.851333000
C	-0.891924000	3.274400000	-0.895324000
C	-2.243097000	3.016328000	-0.882481000
C	-2.733597000	1.691680000	-1.017629000
H	-3.760477000	1.415574000	-0.946256000
C	1.582486000	-2.032991000	0.901868000
C	0.577467000	-1.985495000	-0.076773000
C	1.536638000	-1.092824000	1.888693000
H	0.645290000	-2.630492000	-0.926443000
H	2.506209000	-0.953326000	2.311080000
C	-0.741416000	-1.485059000	0.334239000
C	0.316067000	-0.534558000	2.334362000
O	0.165234000	0.299377000	3.371176000
C	-0.775397000	-0.605575000	1.447009000
H	-1.605316000	0.024416000	1.655300000
O	2.782544000	-2.627358000	0.608826000
H	2.691453000	-3.201321000	-0.153065000
H	0.869649000	0.137728000	3.988055000
H	-2.901333000	3.897552000	-1.015955000

Cíclica CoIn

Energia (SA-CASSCF): -761.78898581

Energia (XMS-CASPT2): -764.1281293

O	-0.650999757	4.564541560	-0.323038424
H	0.286546468	4.645018625	-0.220169518

C	-1.538727843	-1.670924654	-0.804941430
H	-1.793805381	-2.669401194	-1.122281804
C	-2.358986536	-0.578076444	-1.172278434
H	-3.370681005	-0.773354686	-1.522039398
C	-1.952694716	0.726081856	-1.085514664
C	-0.559328703	0.908519598	-0.736102637
H	0.133798687	0.262069205	-1.264366289
H	0.942090594	2.474780160	-0.361585426
C	-0.111927469	2.271486204	-0.478138479
C	-1.018578641	3.284988797	-0.480016390
C	-2.441660719	3.095284148	-0.681890776
C	-2.863447460	1.853308723	-0.999386390
H	-3.913199442	1.667057611	-1.184943129
C	1.543900466	-2.100595034	1.190788854
C	0.325096417	-2.503908223	0.615682883
C	1.874475661	-0.812089660	1.613324485
H	0.244816558	-3.514161251	0.241875221
H	2.810061772	-0.592554620	2.095748562
C	-0.562454905	-1.506124757	0.183056528
C	0.781696194	0.035980974	1.629156800
O	0.864634832	1.144410191	2.331770208
C	-0.401731512	-0.227215625	0.898564977
H	-1.305387567	0.155299700	1.346593341
O	2.493145944	-2.998884191	1.340853823
H	2.203894796	-3.856689234	1.060932236
H	0.097867586	1.687169709	2.204241690
H	-3.088370426	3.956898453	-0.643045435

HOOP CoIn

Energia (SA-CASSCF): -761.70668035

Energia (XMS-CASPT2): -764.0418625

O	-3.106045927	4.958108318	-3.350598866
H	-3.723674927	5.559900318	-2.955849866
C	-0.772494927	-0.230095682	-0.744007866
H	-1.916348927	-0.530668682	-0.851164866
C	-1.542820927	0.798390318	-0.291882866
H	-2.310351927	0.719475318	0.513705134
C	-1.573064927	2.178936318	-0.803270866
C	-0.930190927	2.432659318	-2.020238866
H	-0.300375927	1.631110318	-2.379875866
H	-0.969067927	3.602865318	-3.849274866
C	-1.404373927	3.426752318	-2.876928866
C	-2.451637927	4.209512318	-2.442224866
C	-2.919583927	4.161193318	-1.103962866
C	-2.520535927	3.114833318	-0.291541866
H	-2.752848927	3.033706318	0.755427134
C	0.371445073	-3.519470682	0.584044134
C	0.199629073	-2.440190682	-0.290002866

C	0.414476073	-3.360769682	1.946957134
H	0.185467073	-2.590723682	-1.351160866
H	0.799874073	-4.091484682	2.638339134
C	-0.299743927	-1.233210682	0.237474134
C	0.097971073	-2.098128682	2.472172134
O	0.076507073	-1.882599682	3.809938134
C	-0.249963927	-1.046770682	1.625807134
H	-0.539610927	-0.147408682	2.147377134
O	0.775000073	-4.735138682	0.093931134
H	0.364494073	-4.874757682	-0.745586866
H	0.583369073	-2.577807682	4.205780134
H	-3.697985927	4.873952318	-0.864159866

twisted-piramidalizada CoIn

Energia (SA-CASSCF): -761.7715369

Energia (XMS-CASPT2): -764.0880137

O	-2.664231000	5.014006000	-3.103265000
H	-3.327987000	5.553266000	-2.700449000
C	0.107602000	-0.110416000	-0.068457000
H	-0.162739000	-1.123608000	0.211542000
C	-0.943329000	0.852414000	0.228566000
H	-1.632961000	0.633405000	1.043329000
C	-1.370605000	1.965632000	-0.612134000
C	-0.837263000	2.139800000	-1.897690000
H	-0.075128000	1.456218000	-2.233293000
H	-0.876727000	3.301949000	-3.713192000
C	-1.284437000	3.167501000	-2.721541000
C	-2.263140000	4.030441000	-2.276142000
C	-2.821358000	3.873638000	-0.995791000
C	-2.375344000	2.846903000	-0.177026000
H	-2.799042000	2.729605000	0.810448000
C	1.882884000	0.381838000	3.173480000
C	1.328125000	-0.251574000	2.134248000
C	2.011849000	1.836989000	3.240728000
H	1.216291000	-1.326239000	2.139152000
H	2.452774000	2.280735000	4.119253000
C	0.871750000	0.490137000	0.954930000
C	1.595072000	2.563660000	2.158386000
O	1.697149000	3.913717000	2.094368000
C	1.066555000	1.937543000	0.997901000
H	0.964317000	2.532627000	0.114713000
O	2.348282000	-0.232674000	4.270643000
H	2.256945000	-1.172091000	4.194139000
H	2.128963000	4.255745000	2.862567000
H	-3.594153000	4.550183000	-0.657091000

H-dissociado CoIn

Energia (SA-CASSCF): -761.7302159

Energia (XMS-CASPT2):-764.0196151

O	-2.841838000	4.913198000	-3.101240000
H	-4.354405000	5.453427000	-2.031236000
C	-0.109455000	-0.113974000	0.008106000
H	0.111277000	-0.216794000	-1.067037000
C	-0.916346000	0.884271000	0.426623000
H	-1.519635000	0.906946000	1.323556000
C	-1.358833000	1.984642000	-0.587679000
C	-0.914891000	2.139353000	-1.914234000
H	-0.492649000	1.212303000	-2.349217000
H	-0.735053000	3.184880000	-3.697707000
C	-1.240013000	3.203351000	-2.729976000
C	-2.254877000	4.025865000	-2.300183000
C	-2.812449000	3.837162000	-1.014601000
C	-2.371084000	2.833543000	-0.133653000
H	-2.725804000	2.855930000	0.859715000
C	1.763938000	-3.194103000	1.185668000
C	1.072874000	-2.257452000	0.430081000
C	1.854083000	-2.944034000	2.577838000
H	1.256677000	-2.398976000	-0.700151000
H	2.498162000	-3.466056000	3.260372000
C	0.414558000	-1.157042000	0.941652000
C	0.958812000	-1.978497000	3.122028000
O	1.097727000	-1.578245000	4.432040000
C	0.228887000	-1.094390000	2.307956000
H	-0.252911000	-0.221872000	2.770236000
O	2.593513000	-4.064037000	0.621160000
H	3.376589000	-3.574396000	0.264150000
H	1.854522000	-2.041447000	4.708488000
H	-3.668647000	4.373030000	-0.723299000

AII.2 Investigação de geração de oxigênio singlete

AII.2.1. Cálculos TDA-DFT/ TDA-TDDFT

Tabela A 3. Energias (em hartree) dos estados S_0 , S_1 e T_m para *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone, obtidas usando TDA-CAM-B3LYP/Def2-TZVP nas suas respectivas geometrias otimizadas.

<i>trans</i> - resveratrol	<i>cis</i> -resveratrol	THP	resveratrone
-------------------------------	-------------------------	-----	--------------

CPCM				
S ₀	-766,346	-766,339	-765,170	-766,354
S ₁	-766,217	-766,214	-765,025	-766,235
T ₁	-766,265	-766,266	-765,069	-766,276
T ₂	-766,215	-766,207	-765,044	-766,24
T ₃	-	-	-765,044	-766,209
T ₄	-	-	-765,025	-
Explícito				
S ₀	-995,703	-995,696	-994,541	-995,718
S ₁	-995,574	-995,571	-994,397	-995,603
T ₁	-995,621	-995,623	-994,439	-995,641
T ₂	-995,570	-995,560	-994,416	-995,605
T ₃	-	-	-994,415	-995,587
T ₄	-	-	-994,399	-

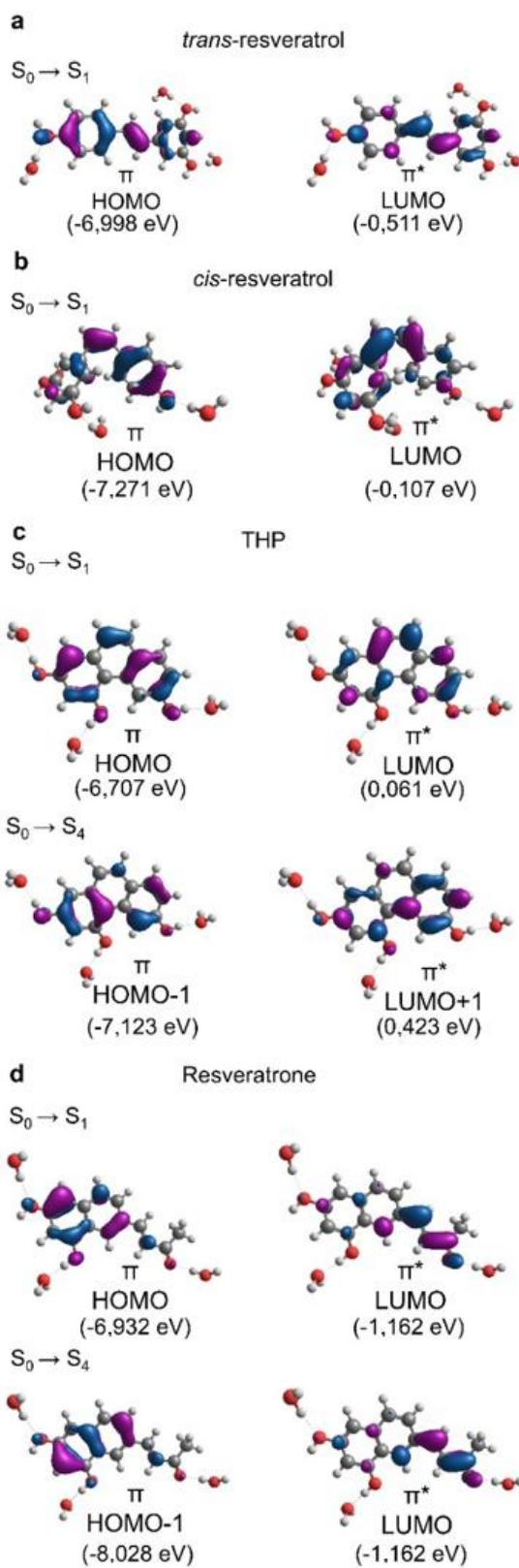
Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Tabela A 4. Valores de acoplamento spin-órbita (cm⁻¹) para *trans*-, *cis*-resveratrol, THP e resveratrone, referentes a todas as transições cujo estado tripleto possui energia mínima inferior à do estado S₁.

	S ₁ →T ₁	S ₁ →T ₂	S ₁ →T ₃	S ₁ →T ₄
CPCM				
<i>trans</i> -resveratrol	0,02	-	-	-
<i>cis</i> -resveratrol	0,00	-	-	-
THP	0,02	0,09	0,08	0,09
Resveratrone	0,02	0,10	-	-
Explícito				
<i>trans</i> -resveratrol	0,01	-	-	-
<i>cis</i> -resveratrol	0,10	-	-	-
THP	0,01	0,05	0,09	0,04
Resveratrone	0,02	0,09	-	-

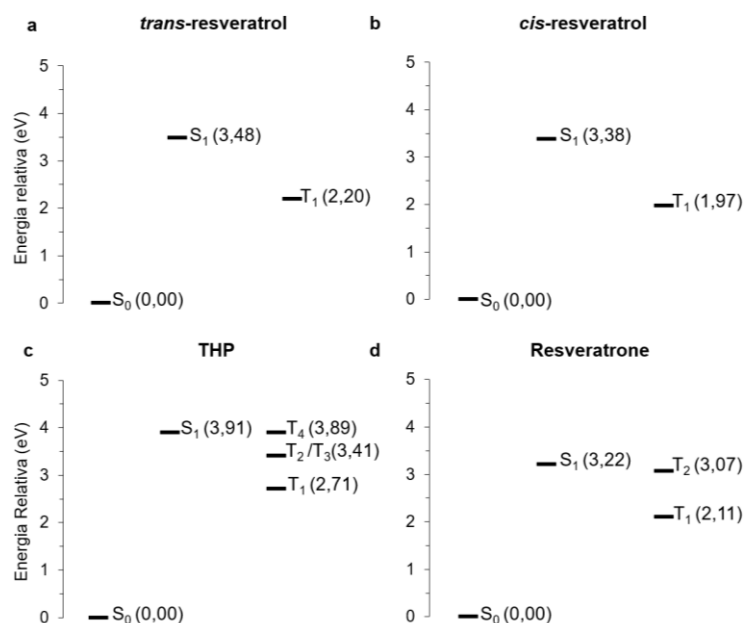
Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Figura A 10. Orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas principais transições de (a) *trans*-resveratrol, (b) *cis*-resveratrol, (c) THP e (d) resveratrone, calculados no nível TDA-CAM-B3LYP/Def2-TZVP em CPCM(água).



Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Figura A 11. Diagrama de energia (considerando a solvatação implícita) para (a) *trans*-resveratrol, (b) *cis*-resveratrol, (c) THP e (d) resveratrone, mostrando as energias relativas dos estados singlete e tripleto nas suas respectivas geometrias otimizadas. As diferenças de energia são apresentadas com o S_0 como referência.



Reproduzido com adaptações da Ref. [153] com permissão da Royal Society of Chemistry

Coordenadas cartesianas em angstroms das geometrias otimizadas em solvente implícito no nível CAM-B3LYP/Def2-TZVP/CPCM(água).

Trans-resveratrol

• S_0

O	-2.660495	5.016352	-3.118533
H	-3.334933	5.561370	-2.694033
C	0.013610	-0.048934	0.004781
H	0.519754	-0.048217	-0.954042
C	-0.910380	0.878309	0.257805
H	-1.410949	0.875601	1.220154
C	-1.347389	1.944900	-0.642187
C	-0.838074	2.125698	-1.931384
H	-0.079148	1.456950	-2.314390
H	-0.882245	3.279634	-3.737943
C	-1.282674	3.148055	-2.741427
C	-2.257717	4.026356	-2.280912
C	-2.779547	3.868627	-1.006719
C	-2.323643	2.837508	-0.204619
H	-2.736300	2.721194	0.789954

C	1.903791	-2.994317	1.299003
C	1.454664	-1.971322	0.478251
C	1.360977	-3.182351	2.559168
H	1.891177	-1.840140	-0.504465
H	1.718334	-3.984555	3.192152
C	0.446026	-1.113462	0.914412
C	0.355608	-2.326452	2.986463
O	-0.217849	-2.463615	4.211680
C	-0.104375	-1.299010	2.180767
H	-0.890000	-0.659643	2.556738
O	2.885161	-3.850567	0.911408
H	3.189175	-3.628950	0.022369
H	0.173461	-3.208259	4.685046
H	-3.539184	4.551750	-0.646343

• **S₁**

O	-2.614910	4.985217	-3.102888
H	-3.303303	5.534774	-2.703060
C	0.030529	-0.066849	-0.006469
H	0.517366	-0.029663	-0.972570
C	-0.963583	0.899202	0.280398
H	-1.460743	0.861546	1.240970
C	-1.363532	1.913555	-0.584059
C	-0.808580	2.108731	-1.892804
H	-0.036427	1.445645	-2.253868
H	-0.814839	3.268219	-3.687081
C	-1.237860	3.125938	-2.701077
C	-2.234665	4.003845	-2.265902
C	-2.805015	3.844850	-0.991272
C	-2.382296	2.834282	-0.180409
H	-2.822534	2.714264	0.801439
C	1.897220	-2.988274	1.261405
C	1.468493	-1.987478	0.431983
C	1.352901	-3.156345	2.542278
H	1.902513	-1.875842	-0.554446
H	1.706996	-3.954779	3.181739
C	0.448288	-1.080134	0.854899
C	0.355830	-2.279555	2.966271
O	-0.203148	-2.405885	4.201634
C	-0.100194	-1.260252	2.162773
H	-0.874232	-0.609228	2.540679
O	2.867101	-3.874355	0.903760
H	3.181152	-3.680221	0.011611
H	0.191828	-3.149764	4.672800
H	-3.577519	4.531061	-0.665578

• **T₁**

O	-6.029411	-1.665913	-0.407780
H	-6.635258	-0.929602	-0.562134

C	0.434633	-0.838316	-0.215574
H	0.316105	-1.899880	-0.390564
C	-0.722370	0.017638	-0.378889
H	-0.560483	1.078267	-0.515918
C	-2.044391	-0.424506	-0.383888
C	-2.422901	-1.784431	-0.182143
H	-1.662037	-2.531874	-0.011678
H	-4.013571	-3.205791	-0.039396
C	-3.739138	-2.170314	-0.193259
C	-4.746809	-1.230985	-0.403758
C	-4.415239	0.115419	-0.601158
C	-3.105346	0.504969	-0.591575
H	-2.855508	1.547063	-0.745800
C	4.037789	-0.935457	0.581113
C	2.775367	-1.342455	0.230205
C	4.314422	0.406977	0.855368
H	2.579565	-2.386411	0.018236
H	5.317711	0.709828	1.126410
C	1.715103	-0.399790	0.143147
C	3.284033	1.335938	0.768611
O	3.504035	2.654144	1.023633
C	2.003452	0.959848	0.422352
H	1.235991	1.717102	0.369585
O	5.084913	-1.798846	0.679026
H	4.795591	-2.695423	0.468210
H	4.430367	2.799565	1.251196
H	-5.204540	0.840047	-0.762689

Cis-resveratrol

• S₀

O	-1.043643	4.914732	-1.367135
H	-0.093858	5.064181	-1.454322
C	-1.672737	-1.549147	-0.348175
H	-2.090711	-2.543482	-0.465336
C	-2.316463	-0.549407	-0.950619
H	-3.247196	-0.803574	-1.448095
C	-1.937570	0.867997	-1.053242
C	-0.619564	1.285907	-1.222881
H	0.172084	0.552024	-1.278510
H	0.729519	2.935267	-1.467902
C	-0.299879	2.625582	-1.330793
C	-1.303401	3.583853	-1.271583
C	-2.625275	3.190213	-1.125480
C	-2.930427	1.845697	-1.029789
H	-3.966045	1.545993	-0.924837
C	1.655112	-2.462414	1.104999
C	0.504580	-2.489094	0.329401
C	1.858868	-1.461522	2.039828

H	0.367641	-3.285271	-0.390155
H	2.753105	-1.441037	2.650032
C	-0.451652	-1.492193	0.476284
C	0.886657	-0.483704	2.196421
O	1.118053	0.471204	3.136293
C	-0.263922	-0.492290	1.426923
H	-1.009660	0.278404	1.568858
O	2.563068	-3.455170	0.910121
H	3.314681	-3.345991	1.505870
H	0.384854	1.098835	3.161114
H	-3.403014	3.941664	-1.094690

S1

O	-1.076573	5.022799	-1.121999
H	-0.125791	5.197047	-1.090142
C	-1.470281	-1.482004	-0.647171
H	-1.672324	-2.396540	-1.198768
C	-2.332802	-0.381921	-0.891159
H	-3.370549	-0.609820	-1.121889
C	-1.971068	0.962558	-0.961606
C	-0.610105	1.411055	-0.964188
H	0.185513	0.683144	-0.973117
H	0.727433	3.078551	-1.028392
C	-0.305312	2.749602	-1.018688
C	-1.321095	3.699387	-1.080485
C	-2.667411	3.294875	-1.120259
C	-2.978489	1.969947	-1.074469
H	-4.015548	1.659390	-1.099934
C	1.496191	-2.680391	1.200411
C	0.457430	-2.645956	0.309339
C	1.698199	-1.649000	2.130106
H	0.339266	-3.446113	-0.409378
H	2.524676	-1.682950	2.828678
C	-0.439191	-1.538319	0.292526
C	0.804472	-0.586579	2.154745
O	1.015426	0.369215	3.101082
C	-0.254158	-0.514843	1.273760
H	-0.974158	0.284453	1.369188
O	2.340849	-3.747911	1.158654
H	3.026613	-3.660605	1.831852
H	0.357856	1.070708	3.014116
H	-3.438210	4.051040	-1.187343

• T₁

O	-1.283473	5.030642	-1.743330
H	-0.347277	5.205932	-1.900628
C	-1.323976	-1.424874	-0.554595
H	-1.426492	-2.248009	-1.256314
C	-2.290909	-0.342047	-0.632882
H	-3.337519	-0.597845	-0.497458

C	-1.998868	0.999459	-0.951857
C	-0.693491	1.458743	-1.237981
H	0.126925	0.755404	-1.240547
H	0.567241	3.120520	-1.716927
C	-0.441624	2.786202	-1.505359
C	-1.480801	3.709566	-1.500920
C	-2.783982	3.287162	-1.240672
C	-3.034151	1.965179	-0.975097
H	-4.047302	1.645412	-0.766128
C	1.676018	-2.685336	1.210068
C	0.634426	-2.594225	0.310598
C	1.841753	-1.736253	2.213303
H	0.530181	-3.340554	-0.465533
H	2.661697	-1.806113	2.917065
C	-0.279954	-1.524787	0.393118
C	0.932646	-0.687880	2.306649
O	1.134061	0.205734	3.311854
C	-0.116329	-0.569567	1.418730
H	-0.809288	0.255858	1.509487
O	2.532978	-3.733801	1.079172
H	3.217107	-3.697087	1.759151
H	0.457730	0.894194	3.285318
H	-3.584122	4.015625	-1.245681

THP• **S₀**

O	3.972814	-1.885894	-0.000001
H	4.903026	-1.618656	-0.000001
C	-0.775596	2.394200	0.000001
H	-1.431833	3.266975	0.000001
C	0.568694	2.537582	0.000001
H	1.023641	3.531054	0.000001
C	1.434926	1.395268	0.000000
C	0.890760	0.077910	0.000000
H	1.447911	-2.024705	0.000000
C	1.802869	-1.001171	0.000000
C	3.172765	-0.794920	0.000000
C	3.700906	0.508516	-0.000001
C	2.833116	1.576419	0.000000
H	3.226195	2.595863	0.000000
C	-3.415184	-0.222462	0.000000
C	-2.790541	1.008783	0.000000
C	-2.638092	-1.389541	0.000000
H	-3.382525	1.927020	0.000000
H	-3.138410	-2.360263	0.000000
C	-1.383868	1.090449	0.000000
C	-1.255325	-1.325729	0.000001
O	-0.546140	-2.474919	0.000001

C	-0.564533	-0.074639	0.000001
O	-4.755008	-0.375789	-0.000001
H	-5.189888	0.489394	-0.000001
H	-1.145974	-3.234900	0.000001
H	4.783321	0.659657	-0.000001

• **S₁**

O	3.960043	-1.863955	0.087582
H	4.893059	-1.612631	0.115622
C	-0.799594	2.367008	-0.024069
H	-1.442528	3.238028	-0.039633
C	0.586775	2.528384	0.021082
H	1.020249	3.518974	0.040709
C	1.434194	1.417796	0.040242
C	0.882749	0.065912	0.014645
H	1.465589	-2.009112	0.014974
C	1.796465	-0.987732	0.033203
C	3.171936	-0.766863	0.074729
C	3.706754	0.524448	0.101271
C	2.841322	1.591621	0.084000
H	3.227152	2.602520	0.103176
C	-3.405189	-0.244802	-0.121085
C	-2.792604	0.992058	-0.095840
C	-2.638956	-1.408237	-0.100300
H	-3.395597	1.892724	-0.111870
H	-3.118921	-2.377306	-0.118728
C	-1.383429	1.107370	-0.049438
C	-1.245501	-1.316369	-0.054390
O	-0.546689	-2.466646	-0.033914
C	-0.554215	-0.086285	-0.028922
O	-4.749478	-0.393066	-0.166295
H	-5.185056	0.469207	-0.176912
H	-1.147300	-3.223628	-0.051278
H	4.779581	0.667582	0.134012

• **T₁**

O	3.960423	-1.873708	0.091080
H	4.896008	-1.633978	0.118437
C	-0.817454	2.355253	-0.025198
H	-1.458686	3.226191	-0.040234
C	0.607109	2.523653	0.020191
H	1.030489	3.517820	0.039041
C	1.439648	1.422370	0.039322
C	0.899828	0.080969	0.015037
H	1.455103	-1.987980	0.017842
C	1.794573	-0.968463	0.034905
C	3.186808	-0.760220	0.076967

C	3.716608	0.522976	0.101641
C	2.856909	1.589848	0.083153
H	3.246829	2.599056	0.101516
C	-3.415676	-0.250125	-0.120407
C	-2.808327	0.986743	-0.095142
C	-2.644710	-1.395728	-0.101179
H	-3.405130	1.890528	-0.109621
H	-3.118189	-2.368475	-0.120387
C	-1.393236	1.094195	-0.050100
C	-1.237388	-1.302105	-0.056011
O	-0.541257	-2.467001	-0.038473
C	-0.568565	-0.085304	-0.030298
O	-4.764068	-0.402396	-0.164255
H	-5.197719	0.460162	-0.173735
H	-1.148337	-3.217113	-0.055965
H	4.789213	0.669829	0.134448

• **T₂**

O	3.971612	-1.869553	0.089718
H	4.898023	-1.598075	0.116969
C	-0.790814	2.393451	-0.022299
H	-1.443671	3.257549	-0.037397
C	0.559786	2.548617	0.020624
H	1.004598	3.533763	0.040553
C	1.431589	1.411891	0.039504
C	0.869106	0.063373	0.014533
H	1.473292	-2.028079	0.017455
C	1.804408	-1.007962	0.034663
C	3.162464	-0.780254	0.075035
C	3.694249	0.510910	0.099689
C	2.805096	1.589956	0.081054
H	3.193616	2.599261	0.099105
C	-3.393316	-0.242410	-0.121531
C	-2.766392	1.002576	-0.094305
C	-2.626450	-1.416686	-0.100975
H	-3.370954	1.902974	-0.109688
H	-3.117459	-2.380044	-0.119541
C	-1.386044	1.109060	-0.048526
C	-1.255956	-1.339456	-0.055160
O	-0.546737	-2.475767	-0.033793
C	-0.537882	-0.081525	-0.028004
O	-4.731892	-0.380294	-0.167108
H	-5.167661	0.482820	-0.177153
H	-1.136828	-3.242169	-0.052447
H	4.765021	0.663070	0.131596

• **T₃**

O	3.967406	-1.870799	0.012962
H	4.894601	-1.602561	0.041337

C	-0.792438	2.394404	-0.000043
H	-1.445852	3.257905	-0.019001
C	0.558412	2.550859	0.058925
H	1.001960	3.536622	0.091214
C	1.430529	1.414347	0.062087
C	0.867858	0.065693	0.017981
H	1.469803	-2.025290	-0.055666
C	1.801677	-1.006169	-0.005758
C	3.159949	-0.780633	0.035178
C	3.691970	0.508832	0.094773
C	2.803890	1.589871	0.102973
H	3.193704	2.598540	0.139128
C	-3.388242	-0.245860	-0.155805
C	-2.763284	1.000441	-0.120428
C	-2.623373	-1.419118	-0.089747
H	-3.368966	1.898677	-0.157794
H	-3.113559	-2.383135	-0.086602
C	-1.386007	1.110740	-0.039009
C	-1.254968	-1.337655	-0.007509
O	-0.548261	-2.470631	0.086608
C	-0.537711	-0.079368	-0.004836
O	-4.724193	-0.382887	-0.240619
H	-5.156841	0.480852	-0.276803
H	-1.140314	-3.235624	0.081916
H	4.763056	0.658944	0.127112

• T₄

O	3.987520	-1.862460	0.094914
H	4.916276	-1.597831	0.123014
C	-0.777529	2.379136	-0.024844
H	-1.428550	3.243185	-0.039975
C	0.566505	2.528108	0.017175
H	1.011134	3.514968	0.036266
C	1.436494	1.395085	0.037663
C	0.898840	0.050436	0.014018
H	1.465180	-2.018161	0.019602
C	1.797935	-0.996074	0.035697
C	3.183494	-0.770426	0.078480
C	3.711953	0.544199	0.102531
C	2.845945	1.589600	0.082010
H	3.220638	2.605064	0.099469
C	-3.419031	-0.215491	-0.119036
C	-2.802956	0.995167	-0.094375
C	-2.645332	-1.397711	-0.101480
H	-3.384263	1.909037	-0.107683
H	-3.136217	-2.361460	-0.120402
C	-1.381003	1.079345	-0.050321
C	-1.234741	-1.321401	-0.058246
O	-0.552139	-2.493450	-0.043874

C	-0.561183	-0.106058	-0.031420
O	-4.763549	-0.390219	-0.160713
H	-5.211596	0.465638	-0.168824
H	-1.166491	-3.237725	-0.063266
H	4.783474	0.696501	0.136194

Resveratrone

• S₀

H	-0.772004	-0.055552	-3.471820
C	-0.614040	0.462130	-2.535528
C	-0.684375	1.826031	-2.484836
C	-0.480489	2.524764	-1.276975
C	-0.208699	1.836117	-0.130679
C	-0.129973	0.414516	-0.132132
C	-0.336638	-0.263197	-1.361020
C	-0.254501	-1.675600	-1.357375
C	0.010987	-2.359122	-0.210673
C	0.214267	-1.686776	1.019566
C	0.141654	-0.312966	1.036105
H	-0.539644	3.607466	-1.263347
H	0.292268	0.233351	1.955623
H	0.069181	-3.440445	-0.228421
H	-0.407935	-2.206922	-2.287914
C	0.487959	-2.486415	2.207581
H	0.516818	-3.555974	2.030423
C	0.696774	-2.042944	3.450460
H	0.679375	-0.986574	3.689927
C	0.962909	-2.915597	4.596399
C	1.014479	-4.406402	4.409804
H	1.215087	-4.879772	5.366956
H	0.069480	-4.776727	4.011105
H	1.796380	-4.676640	3.699224
O	-0.955616	2.502160	-3.627915
H	-0.983919	3.452658	-3.462982
O	-0.001420	2.451081	1.055217
H	-0.062145	3.409547	0.954228
O	1.142048	-2.421748	5.699928

• S₁

H	-0.810939	-0.040327	-3.437736
C	-0.631162	0.455370	-2.493385
C	-0.685277	1.860735	-2.445239
C	-0.458359	2.542153	-1.256677
C	-0.178510	1.830381	-0.110472
C	-0.118726	0.390680	-0.110081
C	-0.354869	-0.270964	-1.356379
C	-0.293649	-1.705360	-1.373243
C	-0.026099	-2.405960	-0.247219
C	0.205745	-1.764411	1.004083

C	0.151944	-0.328868	1.028895
H	-0.499300	3.625052	-1.228586
H	0.326262	0.196835	1.954377
H	0.014665	-3.487476	-0.280988
H	-0.467987	-2.213970	-2.312364
C	0.470695	-2.538991	2.143287
H	0.488261	-3.611057	1.991796
C	0.702901	-2.042794	3.420870
H	0.687347	-0.974671	3.601486
C	0.970625	-2.843166	4.571648
C	1.018155	-4.346006	4.432827
H	1.238243	-4.789179	5.400990
H	0.066028	-4.737702	4.069350
H	1.783848	-4.652002	3.717349
O	-0.962236	2.489691	-3.592697
H	-0.984774	3.449624	-3.472523
O	0.052178	2.423397	1.058380
H	0.006407	3.387560	0.981630
O	1.166854	-2.328122	5.691552

• **T₁**

H	-0.826354	-0.045636	-3.437032
C	-0.641493	0.457539	-2.497061
C	-0.687489	1.852832	-2.448750
C	-0.452588	2.532146	-1.258451
C	-0.172618	1.821079	-0.111545
C	-0.120020	0.397803	-0.115076
C	-0.363384	-0.262579	-1.355076
C	-0.307434	-1.705214	-1.369280
C	-0.039105	-2.411058	-0.255045
C	0.203799	-1.770546	1.007410
C	0.155464	-0.333433	1.032408
H	-0.488761	3.615452	-1.231079
H	0.335403	0.193683	1.954665
H	-0.002905	-3.492644	-0.290592
H	-0.488946	-2.210417	-2.309572
C	0.467227	-2.546415	2.127088
H	0.480240	-3.618519	1.983111
C	0.711048	-2.041738	3.419067
H	0.701539	-0.975466	3.600425
C	0.980402	-2.844378	4.574018
C	1.022309	-4.344342	4.446671
H	1.240146	-4.783148	5.416773
H	0.068415	-4.729302	4.082764
H	1.787458	-4.651124	3.731868
O	-0.966495	2.500248	-3.598697
H	-0.979597	3.456413	-3.460331
O	0.064226	2.428357	1.066116
H	0.018975	3.388933	0.972093

O 1.178808 -2.308078 5.674040

• **T₂**

H -0.805946 -0.008294 -3.480584
 C -0.630137 0.484226 -2.534161
 C -0.681643 1.875460 -2.465189
 C -0.461535 2.546914 -1.277546
 C -0.180820 1.802590 -0.111439
 C -0.121946 0.391273 -0.124972
 C -0.349598 -0.284689 -1.365646
 C -0.288832 -1.671803 -1.388357
 C -0.015003 -2.408706 -0.230782
 C 0.203736 -1.753998 0.987582
 C 0.148267 -0.355343 1.021727
 H -0.502741 3.628356 -1.234050
 H 0.317864 0.170954 1.948636
 H 0.026397 -3.488023 -0.271943
 H -0.458490 -2.187551 -2.324944
 C 0.478387 -2.534432 2.169345
 H 0.516250 -3.606040 2.017234
 C 0.684473 -2.049545 3.442935
 H 0.649732 -0.986869 3.646482
 C 0.954477 -2.872984 4.598100
 C 1.029638 -4.367765 4.452643
 H 1.236246 -4.813779 5.421716
 H 0.091606 -4.766599 4.063534
 H 1.816215 -4.647922 3.750305
 O -0.956160 2.529110 -3.614614
 H -0.975162 3.483768 -3.467796
 O 0.041027 2.422322 1.063000
 H -0.010549 3.381508 0.959691
 O 1.122518 -2.341688 5.700023

Coordenadas cartesianas em angstroms das geometrias otimizadas em solvente explícito no nível CAM-B3LYP/Def2-TZVP/CPCM(água).

Trans-resveratrol

• **S₀**

O -2.766247 5.228088 -2.108728
 H -3.466297 5.618092 -1.569621
 C 0.396212 -0.152974 -0.204216
 H 0.873216 0.095028 -1.145640
 C -0.591208 0.616227 0.254690
 H -1.067176 0.360192 1.195101
 C -1.135982 1.813977 -0.383647
 C -0.668510 2.322579 -1.598513
 H 0.139090 1.827681 -2.120241

H	-0.845827	3.844625	-3.098692
C	-1.216934	3.455468	-2.160009
C	-2.254671	4.113721	-1.512345
C	-2.737468	3.633610	-0.307283
C	-2.177534	2.494558	0.243511
H	-2.558482	2.122579	1.186532
C	2.484927	-3.189678	0.368213
C	1.947360	-2.049650	-0.204696
C	2.033140	-3.657702	1.589674
H	2.318009	-1.703274	-1.161689
H	2.461507	-4.548676	2.030156
C	0.931728	-1.351519	0.446586
C	1.024058	-2.955242	2.229479
O	0.535291	-3.363686	3.437087
C	0.471192	-1.815137	1.677084
H	-0.308743	-1.301605	2.219989
O	3.476232	-3.897682	-0.243039
H	3.731936	-3.482561	-1.076667
H	1.001353	-4.150270	3.748784
H	-3.546557	4.149471	0.195206
O	-1.153369	6.828530	-3.857506
H	-1.721962	6.311084	-3.264832
H	-1.359728	6.510685	-4.742859
O	0.076973	-1.205401	5.281901
H	0.233936	-1.961156	4.693100
H	0.506493	-0.459800	4.849120
O	4.850438	-6.076959	1.020629
H	4.411643	-5.337911	0.570110
H	5.220029	-5.694881	1.823780

• S₁

O	-2.362483	5.444755	-1.809582
H	-3.065673	5.849045	-1.282217
C	0.413370	-0.203781	-0.223413
H	0.870579	0.086104	-1.160838
C	-0.576080	0.641331	0.333650
H	-1.046670	0.347311	1.262829
C	-1.007600	1.841616	-0.222273
C	-0.488201	2.384040	-1.444370
H	0.282108	1.853596	-1.983972
H	-0.553738	3.975268	-2.868624
C	-0.949490	3.570320	-1.946374
C	-1.945370	4.279755	-1.271864
C	-2.481075	3.784913	-0.072757
C	-2.025218	2.604479	0.433986
H	-2.437695	2.222500	1.359256
C	2.317651	-3.335169	0.200161
C	1.866412	-2.161596	-0.335373
C	1.822496	-3.829495	1.413915

H	2.269272	-1.801877	-1.274456
H	2.197886	-4.758800	1.822318
C	0.860322	-1.399338	0.335654
C	0.843218	-3.092991	2.074575
O	0.327951	-3.530977	3.262804
C	0.357306	-1.910142	1.572792
H	-0.401444	-1.381550	2.129510
O	3.275456	-4.096384	-0.409838
H	3.578396	-3.669318	-1.221893
H	0.753050	-4.353485	3.537568
H	-3.252327	4.347991	0.438463
O	-1.622818	6.375440	-4.465284
H	-1.894035	6.082557	-3.582405
H	-1.880686	5.658645	-5.054887
O	-0.021309	-1.419640	5.178641
H	0.103718	-2.162602	4.565885
H	0.377065	-0.663068	4.735119
O	5.262553	-5.162150	1.367598
H	4.617027	-4.796003	0.741272
H	5.164145	-4.630869	2.164931

• **T₁**

O	6.374193	-0.042342	-0.145290
H	6.837985	0.805256	-0.150216
C	-0.125377	-0.502330	0.014912
H	0.238239	-1.514773	0.122646
C	0.842936	0.575669	-0.027408
H	0.482151	1.594713	-0.033569
C	2.222738	0.397277	-0.054782
C	2.857807	-0.881558	-0.054839
H	2.260389	-1.780534	-0.033241
H	4.693142	-1.975611	-0.081960
C	4.223130	-1.000985	-0.085711
C	5.026306	0.135652	-0.115377
C	4.444854	1.409428	-0.115730
C	3.085277	1.534564	-0.086925
H	2.638431	2.520487	-0.087329
C	-3.705466	-1.366047	-0.072702
C	-2.345265	-1.495613	0.001174
C	-4.313227	-0.115375	-0.215190
H	-1.895293	-2.474519	0.109583
H	-5.390447	-0.035621	-0.274816
C	-1.510486	-0.345225	-0.063855
C	-3.503282	1.010725	-0.281401
O	-4.046278	2.254532	-0.424009
C	-2.131510	0.922588	-0.208557
H	-1.548765	1.829105	-0.261085
O	-4.548587	-2.439591	-0.012250
H	-4.049636	-3.261474	0.081977
H	-5.010189	2.212454	-0.448370

H	5.080576	2.286508	-0.138800
O	7.478597	-2.202735	1.401601
H	7.145035	-1.470777	0.858936
H	7.477225	-2.968300	0.817312
O	-2.520777	4.657775	-0.136938
H	-3.060207	3.857800	-0.242634
H	-1.997743	4.714330	-0.943613
O	-6.708171	-2.422063	-1.893445
H	-5.993027	-2.465420	-1.237844
H	-7.422170	-1.948341	-1.453985

Cis-resveratrol

• S₀

O	-2.960738	3.834560	0.220151
H	-2.731862	4.033922	1.137295
C	1.342967	-0.732415	-1.694370
H	2.049488	-1.246656	-2.337112
C	0.688075	0.306843	-2.210265
H	0.856463	0.519179	-3.261155
C	-0.241223	1.228204	-1.536959
C	-0.055318	1.658433	-0.224844
H	0.802654	1.316514	0.336211
H	-0.789230	2.850682	1.400230
C	-0.946998	2.523679	0.379392
C	-2.046675	2.981800	-0.330278
C	-2.241149	2.589825	-1.644588
C	-1.336678	1.728716	-2.237165
H	-1.489437	1.429987	-3.266850
C	2.269958	-2.074749	1.677119
C	2.374429	-1.591669	0.382099
C	1.037083	-2.267284	2.273866
H	3.353573	-1.441846	-0.052492
H	0.954837	-2.641584	3.286266
C	1.224313	-1.277814	-0.329521
C	-0.102568	-1.979606	1.539361
O	-1.304240	-2.166088	2.163668
C	-0.023147	-1.494953	0.248300
H	-0.928992	-1.267871	-0.297440
O	3.432720	-2.347114	2.337345
H	3.254369	-2.681117	3.225984
H	-2.027746	-2.046237	1.533901
H	-3.095559	2.963802	-2.192609
O	-5.666401	3.012678	-0.245161
H	-4.771680	3.357736	-0.092245
H	-5.909490	3.324558	-1.123253
O	-1.413562	0.361864	3.643669
H	-0.699493	0.827343	3.194603
H	-1.425608	-0.521123	3.243587

O	5.400729	-0.272114	2.097811
H	4.770985	-1.003338	2.204674
H	5.922501	-0.502366	1.321784

• S₁

O	-3.082005	3.806609	0.109206
H	-2.894270	3.998773	1.038861
C	1.501143	-0.535424	-1.544285
H	2.437405	-0.664638	-2.080865
C	0.485988	0.220932	-2.184182
H	0.417779	0.149204	-3.266798
C	-0.381032	1.124942	-1.571612
C	-0.241718	1.543968	-0.208292
H	0.600359	1.198636	0.369639
H	-1.012954	2.745772	1.384245
C	-1.129142	2.429973	0.354020
C	-2.179202	2.938645	-0.400575
C	-2.331498	2.577537	-1.749526
C	-1.452532	1.705580	-2.317113
H	-1.569930	1.421815	-3.355310
C	2.430827	-2.300254	1.562816
C	2.537718	-1.736218	0.321983
C	1.204756	-2.380506	2.236987
H	3.505848	-1.664187	-0.155733
H	1.135966	-2.820830	3.223373
C	1.387258	-1.189202	-0.316430
C	0.070784	-1.903592	1.596893
O	-1.112422	-2.016014	2.276569
C	0.128340	-1.329330	0.347305
H	-0.784337	-1.029719	-0.145984
O	3.571974	-2.776767	2.148595
H	3.374962	-3.155090	3.015155
H	-1.847727	-1.768244	1.699904
H	-3.150787	2.999102	-2.316372
O	-5.869448	3.290182	-0.507072
H	-4.949319	3.514174	-0.299151
H	-6.047760	3.720132	-1.350282
O	-0.992077	0.456585	3.838366
H	-0.393588	0.968320	3.283058
H	-1.058248	-0.407238	3.402950
O	5.434329	-0.588534	2.259667
H	4.851985	-1.365164	2.234389
H	4.929922	0.114451	1.836609

• T₁

O	-3.062484	4.245190	-0.433602
H	-2.794222	4.617075	0.416771
C	1.435217	-0.415385	-1.444096
H	2.419872	-0.359965	-1.899769

C	0.314392	0.158147	-2.170929
H	0.097927	-0.244593	-3.155660
C	-0.498166	1.216072	-1.715764
C	-0.255728	1.903927	-0.505370
H	0.600599	1.634065	0.095878
H	-0.890190	3.425093	0.859931
C	-1.089666	2.910600	-0.072503
C	-2.198873	3.265981	-0.827753
C	-2.461737	2.620848	-2.033692
C	-1.624927	1.624559	-2.468842
H	-1.834741	1.122602	-3.404793
C	2.459092	-2.158819	1.651550
C	2.527163	-1.540407	0.423307
C	1.245502	-2.348083	2.301068
H	3.486940	-1.394460	-0.053411
H	1.198855	-2.823784	3.272265
C	1.349324	-1.083063	-0.202264
C	0.083955	-1.911284	1.676544
O	-1.087386	-2.128589	2.343016
C	0.114039	-1.291011	0.447393
H	-0.807326	-0.962289	-0.012622
O	3.631194	-2.577410	2.213914
H	3.474422	-2.966180	3.084057
H	-1.831319	-1.764145	1.845705
H	-3.329512	2.911395	-2.610922
O	-5.862512	3.755458	-0.794794
H	-4.921199	3.957937	-0.669872
H	-6.103202	4.180892	-1.624526
O	-0.994793	-1.644202	5.168115
H	-0.289664	-0.996763	5.274308
H	-1.061212	-1.789887	4.210428
O	5.751363	-0.672045	1.871668
H	5.055872	-1.328816	2.037668
H	5.280481	0.145718	1.678606

THP• S₀

O	4.063477	-1.138546	1.366062
H	5.002833	-0.957678	1.140268
C	-0.829288	1.347060	-1.864494
H	-1.513044	1.862257	-2.526885
C	0.499980	1.466440	-2.016647
H	0.913654	2.081528	-2.806605
C	1.404634	0.789706	-1.144807
C	0.913918	-0.027204	-0.095008
H	1.552909	-1.287601	1.539000
C	1.865582	-0.658381	0.726573
C	3.218725	-0.495458	0.525382

C	3.694028	0.310526	-0.516096
C	2.787307	0.936067	-1.327944
H	3.134752	1.565091	-2.138434
C	-3.358709	-0.317484	0.255827
C	-2.782029	0.453100	-0.724909
C	-2.546010	-1.015019	1.148283
H	-3.396683	0.999249	-1.427749
H	-3.003333	-1.622519	1.917575
C	-1.386310	0.534377	-0.824121
C	-1.172079	-0.944327	1.063701
O	-0.427116	-1.637916	1.949420
C	-0.529094	-0.159314	0.066106
O	-4.694572	-0.441696	0.409754
H	-5.180058	0.081553	-0.267901
H	-0.994319	-2.131662	2.585031
H	4.758221	0.432405	-0.668127
O	6.717498	-0.757700	0.933205
H	7.042231	-1.001128	0.057470
H	7.022052	0.146570	1.078599
O	-1.867178	-3.038290	3.768804
H	-1.551836	-3.944325	3.874679
H	-1.832945	-2.646220	4.650105
O	-6.092167	0.952542	-1.454776
H	-6.288276	1.860545	-1.192906
H	-6.944746	0.553330	-1.667508

• S_I

O	4.051425	-1.170094	1.339032
H	5.000684	-0.998877	1.131335
C	-0.851378	1.371615	-1.841764
H	-1.525651	1.899676	-2.504365
C	0.529161	1.497143	-2.009333
H	0.929509	2.119366	-2.798399
C	1.414517	0.821917	-1.163366
C	0.908457	-0.026376	-0.087882
H	1.556308	-1.302104	1.520001
C	1.859162	-0.664270	0.711059
C	3.229508	-0.508064	0.505610
C	3.717834	0.304694	-0.526555
C	2.815969	0.951698	-1.337772
H	3.169604	1.585096	-2.141314
C	-3.372442	-0.297492	0.284764
C	-2.795902	0.482551	-0.705206
C	-2.563949	-1.002890	1.173851
H	-3.427389	1.029249	-1.393735
H	-3.009110	-1.614276	1.945213
C	-1.391114	0.578839	-0.836496
C	-1.169896	-0.924415	1.064411
O	-0.437665	-1.619898	1.939593

C	-0.522139	-0.145932	0.073812
O	-4.705461	-0.407945	0.431554
H	-5.188572	0.112222	-0.253245
H	-1.001969	-2.114105	2.583788
H	4.783932	0.414838	-0.673408
O	6.695698	-0.822370	0.950777
H	7.025569	-1.061036	0.075483
H	7.004979	0.078773	1.106375
O	-1.836717	-3.008990	3.762718
H	-1.514841	-3.913126	3.866382
H	-1.796150	-2.614638	4.642858
O	-6.079406	0.972503	-1.439917
H	-6.581200	1.719749	-1.091327
H	-6.719352	0.426847	-1.913601

• **T₁**

O	4.056188	-1.083159	1.281168
H	4.999800	-0.894681	1.067447
C	-0.956906	1.375346	-1.808403
H	-1.648236	1.892771	-2.460022
C	0.455499	1.533448	-2.002671
H	0.821595	2.167721	-2.797691
C	1.350157	0.878466	-1.179726
C	0.886497	0.023441	-0.108266
H	1.553854	-1.244491	1.478653
C	1.841171	-0.598088	0.669558
C	3.223547	-0.421986	0.452193
C	3.677257	0.399445	-0.576433
C	2.757521	1.032330	-1.370216
H	3.089831	1.675126	-2.175179
C	-3.410708	-0.338231	0.342799
C	-2.867550	0.453190	-0.652383
C	-2.570849	-1.019842	1.203067
H	-3.509957	0.993514	-1.334820
H	-2.985476	-1.643695	1.982381
C	-1.460474	0.569437	-0.797048
C	-1.166216	-0.914252	1.072758
O	-0.411846	-1.607587	1.950194
C	-0.569935	-0.132668	0.087876
O	-4.743566	-0.476582	0.515722
H	-5.245192	0.034696	-0.158970
H	-0.967334	-2.108514	2.590538
H	4.738710	0.532795	-0.738414
O	6.664271	-0.565523	0.771852
H	7.057885	-1.155960	0.117520
H	7.222440	-0.637401	1.556001
O	-1.804324	-3.081180	3.742594
H	-1.407548	-3.951941	3.869022

H	-1.855158	-2.688102	4.622640
O	-6.280858	0.846172	-1.285090
H	-6.198432	0.508119	-2.185427
H	-6.133648	1.797746	-1.352299

• **T₂**

O	4.043896	-1.264911	1.293374
H	4.984743	-1.080753	1.076148
C	-0.851051	1.441144	-1.819680
H	-1.531185	1.969918	-2.476465
C	0.494757	1.581749	-1.961312
H	0.909519	2.223754	-2.725974
C	1.402209	0.865429	-1.112281
C	0.884453	-0.014433	-0.071703
H	1.542420	-1.395966	1.471954
C	1.851363	-0.715664	0.701957
C	3.207118	-0.554593	0.501999
C	3.693230	0.307240	-0.482619
C	2.770912	1.000743	-1.277194
H	3.133339	1.663821	-2.051604
C	-3.369467	-0.321851	0.256595
C	-2.784352	0.480568	-0.724704
C	-2.561940	-1.006256	1.182557
H	-3.419612	1.013243	-1.421451
H	-3.022292	-1.601885	1.956846
C	-1.404981	0.609996	-0.822037
C	-1.191536	-0.901567	1.113926
O	-0.449004	-1.529108	2.019909
C	-0.518180	-0.115352	0.093138
O	-4.693055	-0.463319	0.368405
H	-5.177520	0.053604	-0.323507
H	-1.000886	-2.031176	2.672906
H	4.757691	0.427589	-0.628812
O	6.704223	-0.902802	0.850695
H	7.009225	-1.115107	-0.040125
H	7.027762	-0.010621	1.026769
O	-1.805048	-2.961917	3.820056
H	-1.429463	-3.846293	3.914991
H	-1.794077	-2.577151	4.705433
O	-6.025739	0.900888	-1.514550
H	-6.522577	1.659507	-1.183558
H	-6.662888	0.361411	-1.999153

• **T₃**

O	4.025217	-1.198818	1.367918
H	4.967746	-1.030202	1.144698
C	-0.849290	1.408209	-1.858960
H	-1.527102	1.929747	-2.524045
C	0.497718	1.531355	-2.009522

H	0.917027	2.150160	-2.791331
C	1.399719	0.835448	-1.137481
C	0.874728	-0.011442	-0.070966
H	1.524243	-1.321551	1.537562
C	1.837554	-0.676519	0.739642
C	3.194091	-0.524424	0.540495
C	3.686682	0.294319	-0.477062
C	2.768875	0.960378	-1.301653
H	3.136702	1.595233	-2.097376
C	-3.380707	-0.274170	0.267416
C	-2.788094	0.504590	-0.728669
C	-2.578996	-0.973761	1.185847
H	-3.420433	1.040125	-1.425256
H	-3.042803	-1.567185	1.959759
C	-1.408511	0.605720	-0.841817
C	-1.207678	-0.897269	1.102672
O	-0.472164	-1.557536	1.989580
C	-0.527031	-0.115214	0.082562
O	-4.704760	-0.384354	0.394782
H	-5.188886	0.138124	-0.293533
H	-1.031635	-2.054376	2.640267
H	4.752175	0.405841	-0.622591
O	6.685286	-0.877929	0.915815
H	6.984771	-1.159769	0.042761
H	7.013501	0.023490	1.021798
O	-1.862659	-2.946300	3.798108
H	-1.529535	-3.846441	3.901384
H	-1.836739	-2.554276	4.679860
O	-6.053403	1.007882	-1.448649
H	-6.601410	1.711011	-1.078365
H	-6.647285	0.467612	-1.984476

Resveratrone

• S₀

H	-0.989308	1.303595	-3.906706
C	-1.349026	1.260785	-2.887877
C	-2.570722	1.777274	-2.563004
C	-3.067209	1.742468	-1.247212
C	-2.317266	1.177904	-0.251249
C	-1.033663	0.625282	-0.541431
C	-0.561164	0.675692	-1.878022
C	0.712683	0.123881	-2.151187
C	1.459973	-0.437237	-1.161586
C	0.992930	-0.489315	0.174735
C	-0.244301	0.042590	0.459618
H	-4.040562	2.161603	-1.025702
H	-0.633054	0.021611	1.467055
H	2.432949	-0.854692	-1.389378

H	1.085366	0.155874	-3.167013
C	1.846822	-1.102223	1.182102
H	2.793646	-1.471019	0.803054
C	1.583962	-1.247146	2.485483
H	0.656390	-0.900185	2.923721
C	2.502338	-1.870985	3.431383
C	3.829192	-2.396780	2.967416
H	4.362156	-2.834024	3.806717
H	3.690370	-3.151535	2.193043
H	4.426669	-1.592919	2.536443
O	-3.318519	2.336945	-3.555471
H	-4.144480	2.695231	-3.205804
O	-2.732998	1.113752	1.022444
H	-3.632159	1.508350	1.130903
O	2.174549	-1.957453	4.611413
O	3.809143	-2.985324	6.610967
H	4.612284	-2.454477	6.602106
H	3.252984	-2.620300	5.894338
O	-1.840990	3.794322	-5.538655
H	-1.025676	4.036721	-5.086794
H	-2.369444	3.329212	-4.870253
O	-5.191781	2.141794	1.334087
H	-5.237913	2.898965	1.930995
H	-5.832511	1.503191	1.670891

• S₁

H	-1.008567	1.357646	-3.844600
C	-1.350913	1.284898	-2.821233
C	-2.613930	1.802960	-2.486074
C	-3.097157	1.739604	-1.191540
C	-2.323858	1.154466	-0.201817
C	-1.020612	0.609042	-0.502982
C	-0.563757	0.697692	-1.853333
C	0.729122	0.159159	-2.157926
C	1.491076	-0.413678	-1.196656
C	1.052289	-0.509883	0.155146
C	-0.241038	0.026364	0.465953
H	-4.071170	2.143393	-0.947969
H	-0.614218	-0.024494	1.476547
H	2.465241	-0.814477	-1.446798
H	1.083208	0.221755	-3.178593
C	1.883520	-1.110762	1.113623
H	2.836577	-1.474286	0.750621
C	1.579104	-1.264785	2.462105
H	0.633482	-0.906547	2.850499
C	2.432519	-1.863885	3.424389
C	3.779488	-2.395183	3.008047
H	4.239981	-2.923522	3.838893
H	3.695438	-3.072289	2.157133

H	4.436835	-1.577529	2.703659
O	-3.321636	2.356573	-3.487775
H	-4.170751	2.701461	-3.177015
O	-2.725966	1.065209	1.047730
H	-3.632235	1.464863	1.193335
O	2.084437	-1.949459	4.630414
O	3.675216	-2.899436	6.589053
H	4.511144	-2.426166	6.532241
H	3.124349	-2.548191	5.848432
O	-1.962348	3.671060	-5.716696
H	-1.189340	4.073035	-5.305877
H	-2.438398	3.245015	-4.988836
O	-5.094946	2.112180	1.436596
H	-5.096357	2.873818	2.030277
H	-5.745792	1.494833	1.794072

• **T₁**

H	-1.014886	1.270378	-3.908839
C	-1.360911	1.210816	-2.885320
C	-2.602678	1.752326	-2.546299
C	-3.083699	1.699512	-1.246833
C	-2.320714	1.102736	-0.259052
C	-1.042706	0.540461	-0.563153
C	-0.588758	0.612988	-1.912610
C	0.700711	0.042512	-2.219228
C	1.462766	-0.528740	-1.267548
C	1.033958	-0.602461	0.100997
C	-0.257123	-0.053124	0.412561
H	-4.048777	2.125227	-1.002893
H	-0.627203	-0.089773	1.423645
H	2.429536	-0.945728	-1.519916
H	1.045742	0.089806	-3.244559
C	1.871876	-1.173467	1.049406
H	2.825654	-1.541137	0.695849
C	1.573594	-1.290887	2.419179
H	0.624062	-0.944390	2.804236
C	2.454957	-1.833454	3.399584
C	3.807023	-2.349960	2.993354
H	4.321763	-2.758164	3.858580
H	3.711842	-3.126040	2.232890
H	4.409217	-1.548559	2.562598
O	-3.313888	2.331137	-3.545664
H	-4.146434	2.694669	-3.214517
O	-2.728702	1.023961	1.007707
H	-3.616287	1.443891	1.142624
O	2.100914	-1.875769	4.595024
O	3.713440	-2.759595	6.630910
H	4.519114	-2.234184	6.594379
H	3.164605	-2.444386	5.880585

O	-1.717872	3.966737	-5.328923
H	-0.956052	4.204875	-4.789575
H	-2.291139	3.452817	-4.739282
O	-5.102136	2.159833	1.414933
H	-5.078582	2.884734	2.052218
H	-5.780567	1.551834	1.734520

• **T₂**

H	-1.044926	1.354690	-3.877216
C	-1.386729	1.266996	-2.855172
C	-2.635118	1.772503	-2.499874
C	-3.117227	1.690584	-1.211480
C	-2.313666	1.078765	-0.213992
C	-1.035708	0.555275	-0.523062
C	-0.562597	0.642290	-1.871530
C	0.686200	0.118480	-2.176362
C	1.487049	-0.477455	-1.194704
C	1.035371	-0.555726	0.128342
C	-0.227040	-0.038821	0.444662
H	-4.090698	2.086450	-0.956401
H	-0.595990	-0.089651	1.457556
H	2.458564	-0.874481	-1.452596
H	1.044757	0.180869	-3.195993
C	1.880338	-1.156621	1.130739
H	2.843672	-1.502297	0.776172
C	1.581245	-1.318377	2.463061
H	0.629863	-0.994700	2.865270
C	2.476959	-1.895186	3.432148
C	3.830057	-2.391111	3.012333
H	4.340806	-2.830258	3.864520
H	3.740297	-3.136994	2.221785
H	4.430515	-1.570472	2.616788
O	-3.358364	2.350393	-3.493357
H	-4.194922	2.697023	-3.154830
O	-2.740774	0.984462	1.046566
H	-3.625974	1.409837	1.179171
O	2.116721	-1.971683	4.616466
O	3.732925	-2.922086	6.648976
H	4.539883	-2.398008	6.619038
H	3.181965	-2.587926	5.911532
O	-1.832047	3.986374	-5.323065
H	-1.070111	4.259110	-4.800613
H	-2.375825	3.459886	-4.716267
O	-5.084789	2.098445	1.616309
H	-5.860116	1.761898	1.149782
H	-5.121775	3.058991	1.527224

APÊNDICE C - Trabalhos publicados

Artigos aceitos e publicados

- YOSHINAGA, M.; ROCHA, W. R. New Hybrid Compound Candidate as Photothermal Agent Based on DPP Derivatives and Toluidine Blue: A Theoretical Perspective . **Photochemistry and Photobiology**, n. 16, p. 1–9, 2023. DOI: [10.1111/php.13799](https://doi.org/10.1111/php.13799)



Research Article

New Hybrid Compound Candidate as Photothermal Agent Based on DPP Derivatives and Toluidine Blue: A Theoretical Perspective

Mariana Yoshinaga, Willian R. Rocha✉

First published: 08 March 2023 | <https://doi.org/10.1111/php.13799>

[Read the full text >](#)

PDF TOOLS SHARE

Abstract

In this article, the synthesis of a new hybrid compound, candidate as photothermal agent, is proposed, based on TDPP (3,6-di(thiophene-2-yl)-2,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,4-dione) and toluidine blue. Electronic structure calculations at the DFT, TD-DFT and CCSD level of theories were performed to obtain ground and excited states molecular structures, photophysical properties and absorption spectrum of the hybrid and the starting compounds. Additionally, ADMET calculations were performed to predict the pharmacokinetic, metabolic and toxicity properties of the proposed compound. The results showed that the proposed compound is a strong candidate for photothermal agent since (1) it absorbs close to the near-infrared region, (2) it has low fluorescence and intersystem crossing rate constants, (3) it has accessible conical intersection with low energy barrier, (4) the compound shows lower toxicity than the well know compound toluidine blue, which is used in photodynamic therapy, (5) the compound does not show carcinogenic potential, and (6) it obeys the Lipinski's rule of five, used as a reference for the design of new pharmaceuticals.

- YOSHINAGA, M.; TOLDO, J. M.; ROCHA, W. R.; BARBATTI, M.

Photoisomerization pathways of *trans*-resveratrol. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 26, p. 24179-24188, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1039/D4CP02373K>.



From the journal:
Physical Chemistry Chemical Physics

Photoisomerization pathways of *trans*-resveratrol†

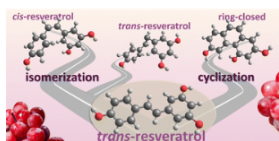
Check for updates

Mariana Yoshinaga,^a Joseane M. Tolido,^b William R. Rocha^{c,d} and Mario Barbatti^{c,d,e}

Author affiliations

Abstract

Resveratrol is well-known for promoting health benefits due to its antioxidant, anti-aging, anti-carcinogenic, and other beneficial activities. Understanding the photophysics of resveratrol is essential for determining its applicability to pharmaceutical innovations. In the present work, we used an explore-then-assess strategy to map the internal conversion pathways of *trans*-resveratrol. This strategy consists of exploring the multidimensional configurational space with nonadiabatic dynamics simulations based on a semiempirical multireference method, followed by a feasibility assessment of reduced-dimensionality pathways at a high *ab initio* theoretical level. The exploration step revealed that internal conversion to the ground state may occur near five distinct conical intersections. The assessment step showed that the main photoisomerization pathway involves a twisted-pyramidalized S₁/S₀ conical intersection, yielding either *trans* or *cis* isomers. However, a secondary path was identified, where *cis*-*trans* isomerization happens in the excited state and internal conversion occurs at a cyclic conical intersection, yielding a closed-ring resveratrol derivative. This derivative, which can be formed through this direct path or an indirect photoexcitation, may be connected to the production of oxygen-reactive species previously reported and have implications in photodynamic therapy.



- YOSHINAGA, M.; TOLDO, J. M.; ROCHA, W. R.; BARBATTI, M. Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2025, Accepted Manuscript. DOI: 10.1039/D5CP00840A.



From the journal:
Physical Chemistry Chemical Physics

Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation



[Mariana Yoshinaga](#), [Josene M Toldo](#), [Willian R. Rocha](#) and [Mario Barbatti](#)

Abstract

Trans-resveratrol, a naturally occurring antioxidant, undergoes significant photochemical transformations upon UV irradiation, producing photoisomers and derivatives such as cis-resveratrol, 2,4,6-trihydroxy-phenanthrene (THP), and resveratrone. Using quantum chemical methods, we investigated the photo-physical properties of these species, including their absorption spectra, fluorescence, and intersystem crossing (ISC) rates, to assess their potential for singlet oxygen generation. Our results indicate that while trans- and cis-resveratrol exhibit limited ISC, resveratrone and THP exhibit competitive ISC and fluorescence rates, making them suitable photosensitizers for singlet oxygen production at the same excitation energy as trans-resveratrol. However, THP is experimentally more abundant than resveratrone upon trans-resveratrol excitation and also demonstrates favorable ISC properties, suggesting that it plays a pre-dominant role in singlet oxygen generation. These findings highlight the potential of resveratrone and THP in photodynamic applications, expanding the functional versatility of resveratrol-derived compounds.

Premiação

Prêmio de melhor pôster por trabalho apresentado na 20th *International Conference on Density Functional Theory and its Applications* realizada na *École Nationale Supérieure de Chimie*, em Paris em agosto de 2024.

O título do trabalho foi "*Exploring Resveratrol Photochemistry and Photodynamic Therapy Potential*".

Autores: Mariana Yoshinaga; Josene Maria Toldo; Mario Barbatti; Willian Ricardo Rocha.



APÊNDICE D - Permissões de reprodução de imagens e conteúdos de artigos próprios publicados.



From the journal:
Physical Chemistry Chemical Physics

Photoisomerization pathways of *trans*-resveratrol†

Check for updates

Mariana Yoshinaga,^a Joseane M. Toledo,^b William R. Rocha,^c *^d and Mario Barbatti^e *^{bc}

^a Author affiliations

Abstract

Resveratrol is well-known for promoting health benefits due to its antioxidant, anti-aging, anti-carcinogenic, and other beneficial activities. Understanding the photophysics of resveratrol is essential for determining its applicability to pharmaceutical innovations. In the present work, we used an explore-then-assess strategy to map the internal conversion pathways of *trans*-resveratrol. This strategy consists of exploring the multidimensional configurational space with nonadiabatic dynamics simulations based on a semiempirical multireference method, followed by a feasibility assessment of reduced-dimensionality pathways at a high *ab initio* theoretical level. The exploration step revealed that internal conversion to the ground state may occur near five distinct conical intersections. The assessment step showed that the main photoisomerization pathway involves a twisted-pyramidalized S₁/S₀ conical intersection, yielding either *trans* or *cis* isomers. However, a secondary path was identified, where *cis*-*trans* isomerization happens in the excited state and internal conversion occurs at a cyclic conical intersection, yielding a

Photoisomerization pathways of *trans*-resveratrol

M. Yoshinaga, J. M. Toledo, W. R. Rocha and M. Barbatti, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2024, **26**, 24179 DOI: 10.1039/D4CP02373K

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence](#). You can use material from this article in other publications, without requesting further permission from the RSC, provided that the correct acknowledgement is given and it is not used for commercial purposes.

To request permission to reproduce material from this article in a commercial publication, please go to the [Copyright Clearance Center request page](#).

If you are an author contributing to an RSC publication, you do not need to request permission provided correct acknowledgement is given.

If you are the author of this article, you do not need to request permission to reproduce figures and diagrams provided correct acknowledgement is given. If you want to reproduce the whole article in a third-party commercial publication (excluding your thesis/dissertation for which permission is not required) please go to the [Copyright Clearance Center request page](#).

Read more about [how to correctly acknowledge RSC content](#).

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 19, 2025

This Agreement between Mariana Yoshinaga/ Universidade Federal de Minas Gerais ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5992581492777
License date	Mar 19, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Photochemistry and Photobiology
Licensed Content Title	New Hybrid Compound Candidate as Photothermal Agent Based on DPP Derivatives and Toluidine Blue: A Theoretical Perspective
Licensed Content Author	Willian R. Rocha, Mariana Yoshinaga
Licensed Content Date	Apr 6, 2023
Licensed Content Volume	99
Licensed Content Issue	6
Licensed Content Pages	1437
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title of new work	Estudos computacionais sobre compostos fotoativos: de aplicações fotodinâmicas a fototérmicas.
Institution name	Universidade Federal de Minas Gerias
Expected presentation date	Jun 2025

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Mariana Yoshinaga/ Universidade Federal de Minas Gerais
Specific Languages	English, Portuguese
Requestor Location	Miss. Mariana Yoshinaga R.22 N. 27, Bueno Franco, Betim, Minas Gerais
	Betim, 32671742 Brazil
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.



From the journal:
Physical Chemistry Chemical Physics

Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation

[Mariana Yoshinaga](#), [Josene M. Toldo](#), [William R. Rocha](#) and [Mario Barbatti](#)

Abstract

Trans-resveratrol, a naturally occurring antioxidant, undergoes significant photochemical transformations upon UV irradiation, producing photoisomers and derivatives such as cis-resveratrol, 2,4,6-trihydroxy-phenanthrene (THP), and resveratrone. Using quantum chemical methods, we investigated the photo-physical properties of these species, including their absorption spectra, fluorescence, and intersystem crossing (ISC) rates, to assess their potential for singlet oxygen generation. Our results indicate that while trans- and cis-resveratrol exhibit limited ISC, resveratrone and THP exhibit competitive ISC and fluorescence rates, making them suitable photosensitizers for singlet oxygen production at the same excitation energy as trans-resveratrol. However, THP is experimentally more abundant than resveratrone upon trans-resveratrol excitation and also demonstrates favorable ISC properties, suggesting that it plays a pre-dominant role in singlet oxygen generation. These findings highlight the potential of resveratrone and THP in photodynamic applications, expanding the functional versatility of resveratrol-derived compounds.

This article is part of the themed collection: [Festschrift for Christel Marian](#)

About Cited by Related

Photophysics of Resveratrol Derivatives for Singlet Oxygen Formation

M. Yoshinaga, J. M. Toldo, W. R. Rocha and M. Barbatti, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2025, Accepted Manuscript, DOI: 10.1039/D5CP00840A

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 Unported Licence](#). You can use material from this article in other publications without requesting further permissions from the RSC, provided that the correct acknowledgement is given.

Read more about [how to correctly acknowledge RSC content](#).

Permissão para uso da Figura 3:

Open Access Review

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. No special permission is required to reuse all or part of the article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. For more information, please refer to <https://www.mdpi.com/openaccess>.

USA

* Author to whom correspondence should be addressed.

Int. J. Mol. Sci. **2021**, *22*(16), 8411; <https://doi.org/10.3390/ijms22168411>