

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

Antonio Luiz Oliveira de Noronha

Estudo Teórico de Sistemas de Coordenação Contendo
Vanádio(IV)/Vanádio(V)/Ácido Acetoidroxâmico,
Alumínio/Citrato e Compostos de Inclusão entre
Espironolactona e β -Ciclodextrina.

Belo Horizonte
2010

UFMG/ICEx/DQ. 817^a
T. 345^a

Antonio Luiz Oliveira de Noronha

Estudo teórico de sistemas de coordenação contendo vanádio(IV)/vanádio(V)/ácido acetoidroxâmico, alumínio/citrato e compostos de inclusão entre espirolactona e β -ciclodextrina

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química

Belo Horizonte
2010

N852e
2010
T

Noronha, Antonio Luiz Oliveira de,
Estudo teórico de sistemas de coordenação contendo vanádio(IV)/vanádio(V)/ácido acetoidroxâmico, alumínio /citrato e compostos de inclusão entre espironolactona e b-ciclodextrina / Antonio Luiz Oliveira de Noronha. 2010.
xvi, 116 f. : il.
Orientador: Hélio Anderson Duarte.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química teórica - Teses 2. Ciclodextrina - Teses
3. Ácido acetoidroxâmico - Teses 4. Vanádio - Teses
I. Duarte, Hélio Anderson, Orientador II. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br



**"Estudo Teórico de Sistemas de Coordenação Contendo
Vanádio(IV)/Vanádio(V)/Ácido Acetoidroxâmico, Alumínio/Citrato e
Compostos de Inclusão entre Espironolactona e b-Ciclodextrina"**

Antonio Luiz Oliveira de Noronha

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Hélio Anderson Duarte - Orientador
UFMG

Prof. Hélio Ferreira dos Santos
UFJF

Prof. Teodorico de Castro Ramalho
UFLA

Prof. Wagner Batista de Almeida
UFMG

Prof. Willian Ricardo Rocha
UFMG

Belo Horizonte, 03 de maio de 2010.

Esta tese foi desenvolvida sob a orientação
do Prof. Hélio Anderson Duarte

À minhas avós Tita e Nilva

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Sarah pelo amor, pelo incentivo e pelos maravilhosos dias que temos passado juntos. Muito obrigado minha morena!

Agradeço a meu pai pelo apoio e ensinamentos. Estou tentando aprender o máximo que posso com o senhor.

Agradeço a minha mãe, Tia Irene, Tia Regina, meus irmãos Guilherme e Luiz Geraldo, minha prima Andréa, meus primos João e Luiz Fernando pelos momentos de descontração e alegria.

Agradeço muito a minhas avós Tita e Nilva pelos ensinamentos de vida. Por me mostrarem que não preciso correr, tudo vai dar certo. Muito obrigado.

Agradeço ao Hélio pela maravilhosa oportunidade de poder trabalhar em seu grupo. Muito obrigado!

Agradeço a todos os amigos do departamento de Química da UFMG: Heitor, Renata, Éder, Abdon, Ramon, Augusto, Anderson, Paulete, Fabiano e tantos outros que fizeram parte de minha jornada até o momento. Muito obrigado!

Muito obrigado Lear, Frank e Juliana, meus gerentes na BASF pelo incentivo em terminar meu doutorado.

Muito obrigado aos meus amigos da SAPS/O, e SAPS/DG da BASF pela companhia e pelos momentos agradáveis que tenho em sua companhia!

Agradeço também aos amigos José Wellington e Gláucio pela amizade e companheirismo.

I am afraid of nothing.
I am a scientist.
(Indiana Jones)

Sem luta não há vitória.
(Autor desconhecido)

Não tentes ser bem sucedido, tenta antes ser um homem de valor.
(Albert Einstein)

O que mais surpreende é o homem, pois perde a saúde para juntar dinheiro, depois perde o dinheiro para recuperar a saúde. Vive pensando ansiosamente no futuro, de tal forma que acaba por não viver nem o presente, nem o futuro. Vive como se nunca fosse morrer e morre como se nunca tivesse vivido.
(Dalai Lama)

A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita.
(Mahatma Gandhi)

Pain....
is the weakness leaving your body.
(US Marines)

Uma vida se desafios
Não vale a pena ser vivida
(Sócrates)

Não são as respostas
Que movem o mundo.
São as perguntas!
(Propaganda do Canal Futura)

O ignorante afirma
O sábio duvida
O sensato reflete.
(Aristóteles)

Índice Analítico:

AGRADECIMENTOS.....	VI
ÍNDICE ANALÍTICO:.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
INDÍCE DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIÇÕES.....	XII
RESUMO.....	XIV
ABSTRACT.....	XVI
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. ESPÉCIES QUÍMICAS.....	3
1.3. REFERÊNCIAS	10
2. ASPECTOS TEÓRICOS.....	12
2.1. TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE ELETRÔNICA	12
2.1.1. Primeiro Teorema de Hohenberg e Kohn	12
2.1.2. Segundo Teorema de Hohenberg e Kohn	15
2.1.3. Representabilidade de V_{ext} e N	16
2.1.4. Equações de Kohn-Sham.....	19
2.1.5. LCGTO-KS-DFT	21
2.1.6. A integral de Coulomb	23
2.1.7. Os funcionais de troca-correlação.....	24
2.2. MODELO CONTÍNUO POLARIZÁVEL	27
2.3. METODOLOGIA DE TRABALHO	31
2.4. REFERÊNCIAS	36
3. MECANISMO DE OXIDAÇÃO V(IV)/V(V) NA PRESENÇA DE ÁCIDO HIDROXÂMICO EM MEIO AQUOSO.....	39
3.1. INTRODUÇÃO.....	39
3.2. ASPECTOS COMPUTACIONAIS.....	41
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
3.4. O PERFIL TERMODINÂMICO DO MECANISMO DE REAÇÃO	48
3.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
3.5. REFERÊNCIAS	56
4. ESPECIAÇÃO QUÍMICA DO SISTEMA AL(III)/CITRATO.....	61
4.1. INTRODUÇÃO.....	61
4.2. DETALHES COMPUTACIONAIS	63
4.3. RESULTADOS	64
4.4. ESTIMATIVA DA ENERGIA LIVRE DE GIBBS.....	69
4.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
4.6. REFERÊNCIAS	76
5. ESPIRONOLACTONA E SEUS COMPLEXOS COM β -CICLODEXTRINA: CÁLCULOS ESTRUTURAIS DFTB-SCC.....	81
5.1. INTRODUÇÃO.....	81
5.2. MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	84

5.2.1.	<i>Método Funcional da Densidade – Tight Binding (DFTB)</i>	85
5.2.2.	<i>Método “Density Functional-Tight Binding – Self Consistent Charge”</i>	90
5.2.3.	<i>Inclusão das forças de Dispersão de London no SCC-DFTB</i>	93
5.3.	RESULTADOS EXPERIMENTAIS.....	95
5.3.1.	<i>Estudo de Análise Térmica</i>	96
5.3.2.	<i>Resultados de RMN</i>	97
5.3.3.	<i>Resultados e Discussão dos Cálculos DFTB-SCC</i>	105
5.4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
5.5.	REFERÊNCIAS	109
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
6.1	REFERÊNCIAS	116

Índice de Figuras

FIGURA 2.1 – DIFERENTES POSSIBILIDADES PARA A CONSTRUÇÃO DA CAVIDADE: A – RAIOS DE VAN DER WAALS; B – UNITED ATOMS	29
FIGURA 2.2– DIAGRAMA SIMPLIFICADO DO PROCEDIMENTO ADOTADO NOS ESTUDOS	31
FIGURA 2.3– PROCEDIMENTO SISTEMÁTICO PARA A OBTENÇÃO DOS MODELOS.....	33
FIGURA 3.1– CONFORMAÇÃO MAIS ESTÁVEL PARA AS ESPÉCIES OXIDADA VO(OH)L ₂ E REDUZIDA VOL ₂	43
FIGURA 3.2– FORMA MAIS ESTÁVEL DAS ESPÉCIES VOL ₂ O ₂ E VOL ₂ H ₂ O ₂	46
FIGURA 3.3– MECANISMO DE REAÇÃO PROPOSTO E SUAS RESPECTIVAS ENERGIAS	53
FIGURA 4.1– ÁCIDO CÍTRICO	61
FIGURA 4.2– ESPÉCIES REPRESENTATIVAS DO COMPLEXO ALL, OTIMIZADAS COM O SISTEMA PBE/TZVP. AS DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO ESTÃO EM ANGSTROMS.	69
FIGURA 4.3 - ESTRUTURA OTIMIZADA PBE/TZVP DAS ESPÉCIES PROTONADA, A, E DESPROTONADA, B, DA ESPÉCIE [ALH(L-OH)(H ₂ O) ₃]. DISTÂNCIAS DE LIGAÇÃO EM ANGSTROMS.	73
FIGURA 5.1– ESTRUTURA DA B-CD, INCLUINDO O ESQUEMA DE NUMERAÇÃO UTILIZADO PARA DEFINIR SEUS PARÂMETROS ESTRUTURAIIS	82
FIGURA 5.2– ESTRUTURA QUÍMICA DA ESPIRONOLACTONA	83
FIGURA 5.3 – DTA DE (1) β-CICLODEXTRINA; (2) ESPIRONOLACTONA; (3) COMPLEXO ESPIRONOLACTONA-β-CICLODEXTRINA PREPARADO PELO MÉTODO “KNEADING”; (4) COMPLEXO ESPIRONOLACTONA-β-CICLODEXTRINA PREPARADO PELO MÉTODO “FREEZE-DRYING”. RETIRADO DA REFERÊNCIA (45);	96
FIGURA 5.4 – ¹ H RMN DA ESPIRONOLACTONA (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz). RETIRADO DA REFERÊNCIA (45)	98
FIGURA 5.5 – ¹ H RMN DO COMPLEXO ESPIRONOLACTONA-β-CICLODEXTRINA FORMADO PELO MÉTODO DE “KNEADING” (D ₂ O, 400 MHz). RETIRADO DA REFERÊNCIA (45).....	99
FIGURA 5.6 – MAPA DE CONTOURNO ROESY BIDIMENSIONAL DO COMPLEXO DE INCLUSÃO PREPARADO PELO MÉTODO DE “FREEZE-DRYING” (D ₂ O, 400 MHz) (SP = ESPIRONOLACTONA). REPRODUZIDO DA REFERÊNCIA (45).....	103
FIGURA 5.7 – ESPECTRO ROESY BIDIMENSIONAL DO COMPLEXO DE INCLUSÃO PREPARADO PELO MÉTODO DE “KNEADING (D ₂ O, 400 MHz) (SP = ESPIRONOLACTONA). REPRODUZIDO DA REFERÊNCIA (45)	104

FIGURA 5.8 – ESTRUTURAS OTIMIZADAS DFTB-SCC DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO ENTRE A β -CICLODEXTRINA E A ESPIRONOLACTONA. (A) COMPLEXO 1:1; (B) COMPLEXO 1:2	106
--	-----

Índice de Tabelas

TABELA 3.1– ENERGIAS DE LIGAÇÃO DAS DIFERENTES ESPÉCIES V/AC. ACETOHIDROXÂMICO. ...	46
TABELA 3.2– ENERGIAS DO HOMO E DO LUMO PARA AS DIFERENTES ESPÉCIES AO NÍVEL PBE/A-PVTZ.....	49
TABELA 3.3 – ENERGIAS ELETRÔNICAS, ENERGIA DO PONTO ZERO, CONTRIBUIÇÃO TERMODINÂMICA, ENERGIA DE SOLVATAÇÃO CALCULADA COM A METOLOGIA PCM E A ENERGIA LIVRE TOTAL PARA AS REAÇÕES ESTUDADAS ¹	51
TABELA 4.1– ENERGIAS LIVRE DE REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DAS ESPÉCIES AL(III)/CITRATO, UTILIZANDO DIFERENTES NÍVEIS DE TEORIA ^{A,B}	71
TABELA 4.2 – RESULTADOS PARA A REAÇÃO DE COMPLEXAÇÃO ENTRE O AL(OH) ₃ E H ₃ L FORMANDO AS DIFERENTES ESPÉCIES ESTUDADAS.	74
TABELA 5.1– DADOS ESPECTRAIS DE ¹ H (400MHz) E ¹³ C (100 MHz) DA ESPIRONOLACTONA (1), INCLUINDO OS RESULTADOS OBTIDOS POR DESLOCAMENTO CORRELACIONADO BIDIMENSIONAL HMBC (DMSO- <i>D</i> ₆). REPRODUZIDO DA REFERÊNCIA (H12).....	100
TABELA 5.2– DADOS ESPECTRAIS DE ESPIRONOLACTONA E DO COMPLEXO DE INCLUSÃO DE ESPIRONOLACTONA COM β -CICLODEXTRINA, EM D ₂ O, ¹ H (400 MHz) E ¹³ C (100 MHz). REPRODUZIDO DA REFERÊNCIA (45)	101
TABELA 5.3– PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DO COMPLEXO DE INCLUSÃO 1:1, ESPIRONOLACTONA- β -CICLODEXTRINA	107
TABELA 5.4– PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DO COMPLEXO DE INCLUSÃO 1:2 ESPIRONOLACTONA- β -CICLODEXTRINA.....	107

Lista de Abreviações

1. A-PVTZ – “Ahlrichs augmented triple zeta valence”
2. BLYP – Funcional de troca desenvolvido por Becke e de correlação por Lee, Yang e Parr
3. BP86 – Funcional de troca desenvolvido por Becke e de correlação por Perdew e Wang em 1986
4. COSY – “2D homonuclear shift correlation”
5. DFT – Teoria do funcional da densidade
6. DFTB – Teoria do Funcional da Densidade – Tight Binding
7. DFTB-SCC – Teoria do Funcional da Densidade – Tight Binding - Cargas Alto Consistentes.
8. DTA – “Differential thermal analysis”
9. DZVP2 – “Valence Double zeta plus polarization”
10. GGA – “Generalized gradient approximation”
11. GPQIT – Grupo de Pesquisa em Química Inorgânica Teórica
12. HMBC – “2D inverse detected heteronuclear long-range shift correlation”
13. HMQC – “2D inverse detected heteronuclear direct bond shift correlation”
14. HOMO – “Highest Occupied Molecular Orbital”
15. HSCQ – “2D inverse detected heteronuclear direct bond shift correlation; with INEPT/reverse”
16. IUPAC – “International Union of Pure and Applied Chemistry”
17. KS – Kohn-Sham
18. LCAO – “Localized atomic orbital”
19. LDA – “Local Density Aproximation”
20. LUMO – “Lowest occupied molecular orbital”
21. NOE – “Nuclear overhauser effect”
22. PBE – Funcional desenvolvido por Becke, Perdew e Ernzerhof
23. PCM – “Polarizable continuum model”
24. QM/MM – “Quantum mechanics/molecular mechanics”
25. RMN – Ressonância Magnética Nuclear
26. ROESY – “2D rotating frame NOE experiment with cw spinlock for mixing”
27. TGA – “Thermo gravimetric analysis”

28. TZVP – “Valence triple zeta plus polarization”

29. UAHF – “United atoms hartree fock”

Resumo

O estudo das reações químicas é certamente uma das áreas mais intrigantes e interessantes da química. Compreender o mecanismo de reações químicas ao nível molecular, determinando os seus intermediários e produtos é ainda um desafio para os pesquisadores. A investigação das diferentes espécies químicas envolvidas numa reação química, sua estrutura geométrica e propriedades eletrônicas e termodinâmicas é o primeiro passo para se compreender a reatividade química. Em solução aquosa o mecanismo de reação química torna-se ainda mais complexo na medida em que moléculas de água podem ser coordenadas pelos íons metálicos, hidrolisar e alterar a conformação e o tautômero predominante através de reações ácido/base. A química teórica dispõe de ferramentas que permitem investigar os processos químicos estimando as propriedades termodinâmicas e eletrônicas das espécies químicas e contribuindo para a compreensão de sistemas complexos. Nesta tese, a teoria do funcional de densidade foi utilizada para investigar três sistemas diferentes em que a especiação química tem grande importância.

O primeiro sistema estudado foi o processo de oxi-redução vanádio(IV)/vanádio(V) em presença do ácido acetoidroxâmico em meio aquoso. O estudo deste sistema é importante para se compreender o mecanismo pelo qual as enzimas da classe das haloperoxidases agem. Este sistema serve como modelo para o sítio ativo destas enzimas. Além disto, a complexação com ácidos acetoidroxâmicos fornece também informações sobre a coordenação do vanádio com proteínas. O mecanismo de reação foi investigado e os vários intermediários calculados. Para a reação global de oxidação, a energia de reação foi estimado em $40,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com um erro de $-1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em relação ao valor experimental conhecido. Este erro corresponde a 2,4 unidades em $\log(\beta)$, ou seja, apresenta um erro semelhante aos erros dos resultados experimentais, se levado em consideração o meio em estudo.

O segundo sistema foi o da coordenação entre o íon alumínio com o ânion citrato em meio aquoso. Este sistema apresenta um complexo equilíbrio envolvendo várias espécies químicas, com algumas espécies poliméricas e algumas outras que, mesmo aparentando simplicidade, provaram ser um desafio interessante. Uma espécie em particular, a espécie 1:1 neutra, foi objeto de diversos estudos ao longo dos anos, incluindo estudos a partir de cálculos teóricos. No entanto, mesmo com toda a informação disponível não havia uma proposta para a espécie química que estivesse de acordo com todos os resultados disponíveis. O modelo proposto neste trabalho está de acordo com os resultados

experimentais divulgados até o momento e apresenta um desvio em relação ao resultado experimental de $2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

O último sistema estudado foi o complexo de inclusão formado pela espironolactona e a β -ciclodextrina. Neste último trabalho o objetivo principal foi corroborar os resultados encontrados via técnicas modernas de RMN para comprovar a formação do complexo de inclusão. Além disto, a forma do complexo também foi estudada e proposta baseando-se nos resultados de RMN. Os resultados encontrados mostram uma concordância excelente com os resultados de RMN e assim foi possível mostrar que quando diferentes processos para a obtenção do complexo de inclusão são utilizados, duas espécies diferentes são formadas. Este estudo encontra-se no limite da utilização dos métodos teóricos devido ao seu tamanho e ao fato das interações intermoleculares desempenharem um importante papel na inclusão. Assim uma aproximação da Teoria do Funcional da Densidade – o método SCC-DFTB – foi utilizado para descrever a formação do complexo. Trata-se do primeiro trabalho em que este método foi utilizado para descrever compostos de inclusão.

O estudo da especiação química é, sem dúvida, um dos mais desafiadores e motivantes assuntos da química da atualidade, e a abordagem da química teórica, e em especial a teoria do funcional da densidade, pode-se obter informações muito importantes a respeito das espécies envolvidas, suas propriedades geométricas, termodinâmicas e eletrônicas. Esta tese contribui para ampliar a utilização das técnicas teóricas na investigação de sistemas químicos complexos em solução aquosa, auxiliando na interpretação de resultados experimentais e na compreensão do mecanismo de reações químicas ao nível molecular.

Abstract

The study of chemical reactions is certainly one of the most challenging and interesting fields within the chemical world. The understanding of the chemical reaction mechanism at a molecular level, determining its intermediates and products is still a challenge for the researchers. The investigation of the different chemical species involved in a chemical reaction, their geometric structure and their electronic and thermodynamic properties is the first step for understanding chemical reactivity. In aqueous solution the mechanism of the chemical reaction becomes even more complex since water molecules coordinated at metal ions centers can hydrolyze, and change the predominant conformation/tautomer through the acid/base reactions. Theoretical chemistry has tools that allows to investigate the chemical processes estimating the thermodynamic and electronic properties of chemical species and contributing for the understanding of complex systems. In this thesis, the density functional theory was used to investigate three different systems in which the chemical speciation is very important.

The first system studied was the oxide-reduction process of the V(IV)/V(V) ions in the presence of acetohydroxamic acid in aqueous solution. The study of this system is important for understanding the mechanism of action of the haloperoxidase class of enzymes. This system serves as a model for the active site of these enzymes. Furthermore, the complexation of acetohydroxamic acids provides also information about the coordination of vanadium with proteins. The mechanism of reaction was investigated and the various intermediates calculated. For the global reaction of oxidation, the reaction energy were estimated in $40,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, with an error of $-1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ in relation to the known experimental value. This error correspond to 2,4 logarithmic unit in the log (b), that is, presents an error similar to the error bars of the experimental results if one takes into account the medium.

The second system was the coordination between aluminum ion and the citrate anion in aqueous solution. This system presents a complex equilibrium involving several chemical species, with some polymeric species and others that, even seeming simplicity, proved to be an interesting challenge. A 1:1 neutral species was the object of several studies in the last years, including theoretical investigations. However, even with all the available information there was not a proposal of a chemical species that was in good agreement with all experimental and theoretical results available. The model proposed in the present thesis is in good agreement with the experimental results and presents a deviation from the experimental results of only $2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

The last system studied was the inclusion compound between the spironolactone and the β -cyclodextrin. In this last work the main goal was to provide information to support the results found using some modern NMR techniques, and prove that the inclusion actually happened. Furthermore, the predicted values show excellent agreement with the NMR results and so it was possible to show that when different processes for obtaining the inclusion complex is used, for this system, two different species are formed, according to the employed system. This system is in the limit of the utilization of theoretical method due to the its size and the fact the intermolecular interactions have an important role. Therefore, it was used an approximate method of the DFT – the SCC-DFTB method – to describe the system of inclusion. This is the first work that this method was used for describing the inclusion compounds.

The chemical speciation study is, without question, one of the more challenging and interesting subjects in chemistry nowadays, and, using techniques of modern theoretical chemistry, in special the density functional theory, important information can be obtained about the species involved in a particular reaction, their geometrical, thermodynamic and electronic properties. This thesis contributes to enlarge the utilization of theoretical techniques in the investigation of complex chemical system in aqueous solution contributing for the interpretation of the experimental results and in the understanding of the reaction chemistry mechanism at a molecular level.

Capitulo 1 - Introdução

1. Introdução

Especiação química é provavelmente um dos problemas mais interessantes e mais antigos que os químicos, farmacêuticos e físicos moleculares tem enfrentado ao longo dos anos. Qual pesquisador de uma destas áreas nunca se perguntou “Qual é a espécie química que, realmente, se encontra nesta solução?”, “O modelo empregado para compreender esta reação está correto?” ou “Será que o resultado da análise de raios-X pode ser extrapolado para sistemas em solução, em pH's diferentes ou ainda em sistemas gasosos?”.

As respostas a estas perguntas não são fáceis. Mesmo com o avanço tecnológico que foi obtido nos últimos 50 anos, muito pouco ainda se sabe sobre a distribuição de espécies em soluções simples e sistemas controlados. Por exemplo, como saber, com precisão, qual a forma molecular de uma substância em solução, à temperatura ambiente e pH neutro? O que podemos dizer então sobre a distribuição das espécies de uma determinada droga na corrente sanguínea, ou em um sistema onde uma reação química esteja ocorrendo?

Mesmo o mais simples dos sistemas, água pura, é controverso. Existem estudos indicando que as propriedades físico-químicas desta substância só podem ser corretamente compreendidas se for considerado que sua fase líquida é um sistema contendo grupos de seis moléculas de água [1,2].

Para que se possa compreender melhor as reações químicas, por exemplo, é necessário saber com certeza quais espécies reagem inicialmente, e tornando-se bastante complexo pois diversos intermediários e estados de transição estejam envolvidos.

Para o planejamento e desenvolvimento de novos, e mais eficientes, medicamentos torna-se necessário conhecer com precisão o local de interação da droga, a forma como ela é transportada, e ainda, como esta se comporta dentro das condições encontradas no organismo vivo.

Assim, a especiação química vem ganhando importância cada vez maior e atraindo a atenção de diversos grupos de pesquisa, devido à necessidade crescente de serem conhecidas as verdadeiras formas moleculares presentes nos mais variados sistemas, tais como em um lago, no solo ou ainda em um meio controlado como o de uma reação química, em um laboratório de pesquisa.

Os pesquisadores contam atualmente com equipamentos altamente sofisticados para os auxiliarem na busca pela compreensão destes sistemas. Espectrômetros de ressonância magnética nuclear, potenciômetros altamente eficientes, técnicas de espalhamento de nêutrons, técnicas de raios-X e espectrofotometria RAMAN estão sendo empregados sistematicamente no estudo de especiação química [3,4,5].

De acordo com a norma da IUPAC [6] as seguintes definições relacionadas a especiação química devem ser empregadas:

- a) Espécies químicas - Forma específica de um elemento definido como a composição isotópica, estado eletrônico e de oxidação, e/ou estrutura molecular.
- b) Especiação ou Especificação de um elemento – Distribuição de um elemento entre as espécies químicas de um sistema.

1.1. Espécies Químicas

A sociedade moderna relaciona freqüentemente produtos químicos com produtos nocivos à saúde e ao meio ambiente, como no caso da poluição e das drogas. A má impressão do público com relação aos produtos químicos se deve as formas de emprego equivocadas e acidentes com algumas classes de substâncias, o que ocasionou esta falsa impressão de que todo produto químico é prejudicial.

A falta de conhecimento científico do cidadão, aliado as informações equivocadas/inadequadas pela mídia a respeito dos efeitos tóxicos causados por produtos químicos, certamente contribuem de maneira significativa para o “preconceito” contra produtos químicos. Usualmente há uma simplificação excessiva da informação, onde uma determinada substância é noticiada como tendo diversos efeitos tóxicos, muitas vezes sem considerar em quais condições este efeito tóxico se apresenta. Um exemplo é a falta de informações básicas tais como em qual concentração, uma determinada substância, representa um risco à saúde pública. Assim o público em geral cria associações equivocadas entre determinados produtos químicos com efeitos maléficos ao ser humano.

Um exemplo claro talvez seja o caso do arsênio. Compostos de arsênio são considerados tóxicos pelo simples fato de conterem o elemento químico arsênio. No entanto a realidade é muito diferente da crença. Compostos orgânicos de arsênio, como por exemplo, arsenocolina, ou açucares de arsênio oriundos de crustáceos ou

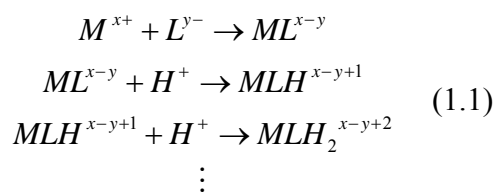
algas não apresentam nenhum efeito no corpo humano sendo expelidos rapidamente e na mesma forma em que foram absorvidos [7]. Ainda assim, mesmo entre as espécies inorgânicas de arsênio que apresentam toxicidade elevada, esta depende de diversos fatores, sendo inclusive dependente da espécie de mamífero considerada no estudo [7].

No entanto, não é divulgado que muito do atual avanço tecnológico da sociedade moderna, se deve ao desenvolvimento de novos produtos químicos. Atualmente é praticamente inconcebível um automóvel que não empregue ligas metálicas ou plásticas de modo a proteger seus ocupantes, por exemplo. Estes novos compostos contribuem significativamente para o desenvolvimento tecnológico e humano no nosso planeta.

As técnicas espectroscópicas e espectrofotométricas empregadas atualmente por químicos e físicos para o estudo da matéria fornecem muitas informações a respeito de átomos e moléculas. As técnicas modernas de ressonância magnética nuclear, por exemplo, empregadas no estudo das propriedades estruturais desde sistemas simples a sistemas tão complexos quanto proteínas, podem fornecer informações quanto à distribuição espacial, alinhamento e proximidade de grupos. As técnicas de raios-X fornecem a geometria das espécies em fase sólida. Técnicas de dicroísmo circular auxiliam com informações sobre a configuração relativa dos ligantes, e as técnicas de potenciometria permitem determinar as constantes de equilíbrio para uma determinada reação e conhecer a distribuição das diferentes espécies formadas.

Em uma reação de complexação, em que um íon metálico interage com um ligante, na sua forma iônica ou não, e realizada em meio aquoso, pode-se observar a formação de diversas espécies.

Assim, supondo-se o íon M^{x+} e o ligante L^{y-} estejam presentes em um meio aquoso, as seguintes espécies podem ser observadas [8]:



onde M representa o íon metálico, um cátion, e L o ligante, usualmente um ânion.

As constantes de formação para as espécies presentes na equação 1.1 podem ser escritas na seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 M^{x+} + L^{y-} &\rightarrow ML^{x-y} & k_1 &= \frac{[ML^{x-y}]}{[M^{x+}] \times [L^{y-}]} \\
 ML^{x-y} + H^+ &\rightarrow MLH^{x-y+1} & k_2 &= \frac{[MLH^{x-y+1}]}{[ML^{x-y}] \times [H^+]} \\
 MLH^{x-y+1} + H^+ &\rightarrow MLH_2^{x-y+2} & k_3 &= \frac{[MLH_2^{x-y+2}]}{[MLH^{x-y+1}] \times [H^+]} \\
 && & \vdots
 \end{aligned}
 \tag{1.2}$$

Assim, pode-se facilmente reescrever as equações acima de forma a ter-se de maneira explícita a concentração da espécie ML que foi formada:

$$\begin{aligned}
 [M^{x+}] \times [L^{y-}] \times k_1 &= [ML^{x-y}] \\
 [ML^{x-y}] \times [H^+] \times k_2 &= [MLH^{x-y+1}] \\
 [MLH^{x-y+1}] \times [H^+] \times k_3 &= [MLH_2^{x-y+2}] \\
 &\vdots
 \end{aligned}
 \tag{1.3}$$

Em uma análise mais cuidadosa, observa-se uma relação entre k_2 e k_1 , também entre k_3 com k_2 e k_1 . Assim substituindo $[ML^{x-y}]$ na equação de k_2 e esta em k_3 tem-se:

$$\begin{aligned} [M^{x+}] \times [L^{y-}] \times k_1 &= [ML^{x-y}] \\ [M^{x+}] \times [L^{y-}] \times [H^+] \times k_2 \times k_1 &= [MLH^{x-y+1}] \\ [M^{x+}] \times [L^{y-}] \times [H^+]^2 \times k_3 \times k_2 \times k_1 &= [MLH_2^{x-y+2}] \\ &\vdots \end{aligned} \quad (1.4)$$

Usualmente utiliza-se β_n para descrever as constantes cumulativas, tais como:

$$\begin{aligned} \beta_1 &= k_1 \\ \beta_2 &= k_1 \times k_2 \\ \beta_3 &= k_1 \times k_2 \times k_3 \end{aligned} \quad (1.5)$$

Para calcular a concentração de cada uma das espécies, é preciso conhecer a concentração do metal e do ligante livres. Ou seja, podemos descrever o sistema a partir somente da concentração individual do metal, ligante e pH, além das concentrações livres do metal e ligante. A partir do balanço de massa temos:

$$\begin{aligned} [M]_0 &= [M] + [ML] + [MLH] + [MLH_2] + \dots \\ [L]_0 &= [L] + [ML] + [MLH] + [MLH_2] + \dots \\ [H]_0 &= [H^+] - \frac{K_w}{[OH]} + [MLH] + 2 \times [MLH_2] + \dots \end{aligned} \quad (1.6)$$

Onde $[H]_0$, $[M]_0$ e $[L]_0$ representam as concentrações analíticas do ácido, do metal e do ligante presentes no sistema, respectivamente. Encontramos assim um sistema de equações não lineares que pode ser resolvido através de um método numérico robusto [9]

No entanto, embora a concentração das espécies seja facilmente conhecida, uma questão ainda permanece: Qual é a estrutura molecular e eletrônica destas espécies? Trata-se de um problema difícil de ser respondido dado que muitas das

espécies se encontram em equilíbrio e são difíceis de serem distinguidas por técnicas experimentais.

Por outro lado, a partir do valor da constante é possível de forma adequada estimar a energia livre de Gibbs do processo de formação do complexo.

A energia livre de Gibbs para o sistema pode ser obtida através da equação:

$$\Delta G^0 = -\overline{R} \times T \times \ln(\beta) \quad (1.7)$$

Onde R é a constante universal dos gases e T a temperatura em Kelvin.

Portanto, sabendo-se as constantes de formação das espécies, em um determinado pH, é possível calcular a energia livre de Gibbs para uma determinada reação.

A partir de cálculos DFT (Teoria do Funcional da Densidade) é possível estimar a energia livre de Gibbs de uma determinada reação em meio aquoso. Para isto torna-se necessário determinar precisamente a geometria, conformação e tautômero mais estável dos reagentes e produtos, definindo assim quais espécies predominam no meio. Trata-se de um problema difícil, pois experimentalmente temos a energia livre de Gibbs e a fórmula mínima da espécie. Informações quanto a participação do solvente na 1ª esfera de coordenação, ou do isômero mais estável não são facilmente obtidas pelas técnicas experimentais. Desta forma, torna-se necessário investigar teoricamente todas as possíveis estruturas para determinar aquela que é mais favorável. O efeito do solvente é um ponto crucial, pois a energia livre de Gibbs depende em grande parte deste efeito. Alguns modelos teóricos permitem a utilização de moléculas de água explicitamente para determinar o efeito do solvente: Monte-Carlo, ou dinâmica molecular, e métodos híbridos (QM/MM, química quântica/mecânica molecular). Para moléculas de tamanho médio, o método quântico deve ser simplificado, caso contrário, o sistema se torna intratável com os recursos computacionais disponíveis atualmente. Outro método possível para se incluir o efeito do solvente é o modelo contínuo polarizável. Neste modelo, a interação do soluto com o solvente é descrita através do momento de dipolo e das cargas parciais do sistema com um meio dielétrico. Este modelo, embora eficiente computacionalmente, apresenta uma falha na descrição de interações específicas, como as ligações de hidrogênio, pois o solvente não está representado em sua

forma molecular, e sim pela sua constante dielétrica. No entanto, em estudos realizados no Grupo de Química Inorgânica Teórica [9,10] mostrou-se que a DFT e o método do contínuo podem ser utilizados com sucesso na predição da energia livre de Gibbs de reações em sistemas aquosos. Para isto a primeira esfera de coordenação do metal é preenchida com moléculas do solvente e procura-se definir as espécies presentes na reação de coordenação, de forma a minimizar os efeitos do solvente.

1.2. Relevância e objetivos desta tese

A especiação química em sistemas aquosos é um tópico de muita importância para os químicos, independentemente de sua área de atuação. Esta tese utiliza a metodologia conhecida como DFT e sua técnica aproximada a DFTB (“*Tight Binding*“ DFT), como ferramentas importantes para investigar a especiação química e contribuir para a compreensão de sistemas químicos bastante complexos.

Nesta tese, a abordagem teórica foi utilizada para contribuir para a compreensão ao nível molecular de três sistemas químicos:

O primeiro consiste na especiação química do V(IV)/V(V) na presença do ácido acetoxidroxâmico [11]. O mecanismo de oxi-redução foi investigado em detalhes. Este sistema é muito interessante, pois pode ser utilizado como modelo de estudo para o mecanismo de ação de uma classe de enzimas conhecida como haloperoxidase. Além de ser parte importante do mecanismo de ação das enzimas descritas anteriormente, o metal vanádio tem uma atuação muito importante em bioquímica como um agente insulino mimético, atuando em casos de diabetes tipo 1 e 2. Sua ação é ainda objeto de muito estudo. Assim toda informação sobre a especiação do vanádio em sistemas protéicos é bastante relevante.

Em seguida foi investigado o interessante caso da especiação química de um sistema aquoso onde estão presentes o alumínio e o ânion citrato [12]. Este sistema vem sendo estudado desde a década de 60 e até o presente momento a busca pela espécie 1:1 neutra formada pelo Al(III) e pelo ânion citrato havia sido em vão. Esta busca vem envolvendo diversos pesquisadores, de diversas áreas como pode ser visto no capítulo 4, e as técnicas empregadas são as mais diversas possíveis: Raios-X, potenciometria, cálculos teóricos, dentre outras. A importância deste estudo

está na ligação entre a presença/transporte de alumínio no corpo humano e o mal de Alzheimer [13]. Sendo o citrato um dos ânions de baixa massa molecular presentes em maior concentração na corrente sanguínea é natural imaginá-lo como sendo um dos responsáveis pelo transporte do Al(III) pela corrente sanguínea [14].

Por fim, estudou-se um sistema supramolecular composto pela inclusão da espironolactona e a β -ciclodextrina. A espironolactona é uma molécula de particular interesse na medicina no tratamento de hipertensão [15]. No entanto a espironolactona apresenta uma baixa solubilidade em água, o que dificulta a formulação de medicamentos menos agressivos ao paciente, e mais eficientes. O problema da solubilidade pode ser resolvido com a utilização de ciclodextrinas. Estas moléculas têm a particularidade de serem hidrofóbicas no interior de sua cavidade e hidrofílicas no exterior, como mostrado no capítulo 5, e podem atuar no transporte, na proteção e/ou melhoria da solubilidade de substâncias de interesse. A β -ciclodextrina, dentre as diversas ciclodextrinas existentes, apresenta uma cavidade capaz de aceitar a inclusão de diversas moléculas orgânicas, tornando-a um bom anfitrião.

O uso do conceito de especiação química é imprescindível para a compreensão de processos químicos envolvendo oxi-redução, complexação e compostos supramoleculares investigados nesta tese. A química teórica é utilizada juntamente com o conceito de especiação química para auxiliar na interpretação resultados experimentais e propor modelos moleculares de processos de interesse para a biologia e meio ambiente.

1.3. Referências

- 1 - Wu, C.; Science News; v. 153, no. 12, March 21, 1998; p. 180.
- 2 - Gregory, J.K., Clary D.C.; Journal of Physical Chemistry A; 101, v 36, September 4, 1997; 6813-6819.
- 3 - Magnani, G; Brillante, A; Farina, L; Beaulardi, L; Journal of the American Ceramic Society; 87, v 4, April 2000; 651-655.
- 4 - Wang, W; De Cola, P. L. ; Glaeser, R; Ivanova, I.I.; Weitkamp, J; Hunger, M; Catalysis Letters; 94, v 1-2, April 2004; 119-123.
- 5 - Chai Z. F.; Zhang, Z.Y.; Feng, W. Y; Chen, C. Y.; Xu, D. D.; Hou, X. L; Journal of Analytical Atomic Spectrometry; 19, vol 1, January 2004; 26-33.
- 6 - Templeton, D. M.; Ariese, F; Cornelis, R.; Danielsson, L.; Muntau, H.; Van Leeuwen, H. P.; Lobiński, R.; Pure and Applied Chemistry; v 72, Nr 8, 2000; pg 1453-1470.
- 7 - Suzuki, K. T.; Mandal, B. K.; Ogra, Y; Talanta; 58, 2002; 111-119.
- 8 - H. A. Duarte; F. F. Campos, filho e E. B. Paniago; Química Nova; 17, 5, 1994; 397-404.
- 9 - Duarte, H. A.; Paniago, E. B.; Carvalho, S.; De Almeida, W. B.; Journal of Inorganic Biochemistry; v 72, 1998; 71-77.
- 10 - De Abreu, H. A.; De Almeida, Wagner B.; Duarte, H. A.; Chemical Physics Letters; 383, 2004; 47-52.
- 11 - Noronha, A. L. O.; Duarte, H. A.; Journal of Inorganic Biochemistry, 99, 2005; 1708–1716.
- 12 - Noronha, A. L. O; Guimarães, L; Duarte, H. A.; Journal of Chemical Theory and Computation; 3 (3), 2007; 930-937.
- 13 - Huh, J. W.; Choi, M. M.; Lee, J. H.; Yang, S. J.; Kim, M. J.; Choi, J.; Lee, K. H.; Lee, J. E.; Cho, S. W. ; Journal of Inorganic Biochemistry; 99, 2005; 2088-2091.
- 14 - Ohman, L. O.; Sjoberg, S.; Journal of Chemical Society, Dalton Transactions; 1983; 2513-2517.
- 15 - C. Bradley; Intensive Criteria Care Nursing; 16, 2000; 403.

Capítulo 2 – Aspectos teóricos

2. Aspectos Teóricos

2.1. Teoria do Funcional da Densidade Eletrônica

A teoria moderna do funcional de densidade tem sua origem com o artigo publicado por Hohenberg e Kohn em 1964 [1].

Neste artigo Hohenberg e Kohn propõem dois teoremas: O primeiro teorema define que o potencial externo \widehat{V}_{ext} é determinado, exceto por uma constante, pela densidade $\rho(\vec{r})$. O segundo trata do teorema variacional aplicado à Teoria do Funcional da Densidade Eletrônica.

2.1.1. Primeiro Teorema de Hohenberg e Kohn

A prova deste teorema é baseada no “Reductio ad Absurdum” e é descrita a seguir.

O potencial \widehat{V}_{ext} define \widehat{H} , para um sistema eletrônico,

$$\widehat{H} = \widehat{T} + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}_{ext} \quad (2.1)$$

observa-se no entanto que o potencial \widehat{V}_{ext} (atração elétron-núcleo) é o único termo do hamiltoniano \widehat{H} que contém informações da disposição geométrica do sistema, pois \widehat{T} e \widehat{V}_{ee} representam a energia cinética eletrônica (\widehat{T}) e a repulsão elétron-elétron (\widehat{V}_{ee}).

Considerando-se dois potenciais externos distintos, \widehat{V}_{ext} e \widehat{V}'_{ext} , diferindo por mais de uma constante um do outro. Supõe-se que ambos determinam a mesma densidade $\rho(\vec{r})$, associada a um estado não degenerado de N partículas.

Supõe-se que um sistema que tem o potencial \widehat{V}_{ext} seja descrito pelo Hamiltoniano

$$\widehat{H} = \widehat{T} + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}_{ext} \quad (2.2)$$

e que \widehat{V}'_{ext} faça parte de um sistema descrito pelo Hamiltoniano

$$\widehat{H}' = \widehat{T} + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}'_{ext} \quad (2.3)$$

Os operadores \widehat{V}_{ee} e \widehat{T} são idênticos em ambos Hamiltonianos. A cada Hamiltoniano descrito anteriormente pelas equações 2.2 e 2.3, pode-se associar uma função de onda, para o estado fundamental Ψ e Ψ' , e também pode-se associar às energias E^0 e E^0' , respectivamente.

A função de onda em si não apresenta um significado físico, somente o quadrado da função de onda o tem, significando a densidade de probabilidade de se encontrar um elétron em uma determinada região do espaço.

Nesta demonstração, está sendo considerado que o quadrado de Ψ , ou de Ψ' dará origem a mesma densidade eletrônica, $\rho(\vec{r})$.

Esquemáticamente

$$\widehat{V}_{ext} \rightarrow \widehat{H} \rightarrow \Psi \rightarrow \rho(\vec{r}) \leftarrow \Psi' \leftarrow \widehat{H}' \leftarrow \widehat{V}'_{ext} \quad (2.4)$$

Se Ψ' for usado como função de onda tentativa para o Hamiltoniano \widehat{H} , lembrando que a energia E_0 é a energia real do sistema e que, de acordo com o teorema variacional, a energia calculada utilizando-se um Hamiltoniano tentativa será sempre maior ou, na melhor hipótese, igual a energia real tem-se:

$$\begin{aligned} E_0 &= \langle \Psi | \widehat{H} | \Psi \rangle < \langle \Psi' | \widehat{H} | \Psi' \rangle \\ &< \langle \Psi' | \widehat{H} - \widehat{H}' + \widehat{H}' | \Psi' \rangle \\ &< \langle \Psi' | \widehat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \widehat{V}_{ext} - \widehat{V}'_{ext} | \Psi' \rangle \end{aligned} \quad (2.5)$$

Expandindo os Hamiltonianos em seus componentes, de acordo com as equações 2.2 e 2.3,

$$E_0 < E_0' + \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext} - \hat{T} - \hat{V}_{ee} - \hat{V}_{ext}' | \Psi \rangle \quad (2.6)$$

observa-se que os termos referentes a energia cinética e à energia de repulsão entre os elétrons são os mesmos em ambos os Hamiltonianos, como definido nas equações 2.2 e 2.3 e podem assim ser cancelados, como observado na última expressão da equação 2.5.

Ainda, os potenciais \hat{V}_{ext} e \hat{V}'_{ext} não dependem diretamente da densidade eletrônica. A equação 2.6, pode ser rearranjada, se lembrado que $\langle \Psi | \Psi \rangle$ é a expressão para $\rho(\vec{r})$ em:

$$E_0 < E_0' + \int \rho(r)(V_{ext} - V'_{ext})dr \quad (2.7)$$

Da mesma maneira, se Ψ for empregado como função de onda tentativa para \hat{H}' tem-se

$$E_0' < E_0 - \int \rho(r)(V_{ext} - V'_{ext})dr \quad (2.8)$$

Somando as equações 2.7 e 2.8

$$E_0 + E_0' < E_0 + E_0' \quad (2.9)$$

Ou seja, dois potenciais externos diferentes por mais de uma constante não podem dar origem a uma mesma densidade eletrônica.

Desta forma, primeiro teorema define que o potencial externo \hat{V}_{ext} é determinado, exceto por uma constante, pela densidade $\rho(\vec{r})$. Como $\rho(\vec{r})$ define também o numero de elétrons, o sistema eletrônico é completamente definido pela densidade.

A energia do sistema pode então ser calculada pela equação

$$E_0 = T[\rho] + V_{ext}[\rho] + V_{ee}[\rho] = \int \rho[r]V_{ext}[r]dr + F_{HK}[\rho] \quad (2.10)$$

Onde:

$T(\rho)$ → Funcional de Densidade da Energia Cinética

$V_{Ne}(\rho)$ → Funcional de Densidade da Energia Potencial

$V_{ee}(\rho)$ → Funcional de Densidade da Interação entre os Elétons

Na equação 2.10 foi definido $F_{HK}(\rho)$, que é um funcional universal que engloba as contribuições para a energia cinética e a interação entre os elétrons, as contribuições devidas exclusivamente aos elétrons.

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (2.11)$$

O funcional de densidade que descreve a interação eletrônica pode ainda ser decomposto em um potencial clássico, $J[\rho]$ (o potencial coulombiano de repulsão eletrônica), e o potencial de interação não clássico, $V_{NC}[\rho]$, que compreende o funcional de troca, o funcional de correlação eletrônica e o funcional que represente quaisquer outras interações não clássicas decorrentes da interação dos elétrons. Assim $F_{HK}[\rho]$ se torna

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + V_{NC}[\rho] \quad (2.12)$$

2.1.2. Segundo Teorema de Hohenberg e Kohn

O segundo teorema de Hohenberg-Kohn está relacionado ao princípio variacional. De acordo com este teorema o funcional de Hohenberg-Kohn, $F_{HK}[\rho]$ tem como resposta a menor energia possível para uma determinada densidade tentativa $\tilde{\rho}(\vec{r})$.

Esta densidade $\tilde{\rho}(\vec{r})$ está sujeita às condições de contorno $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$ e $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$, onde N é o número de elétrons do sistema. Se a densidade escolhida for igual à densidade real do sistema, $\tilde{\rho}(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$, então a energia encontrada será exata. Ou seja

$$E_0 = E[\rho] \leq E[\tilde{\rho}] \quad (2.13)$$

2.1.3. Representabilidade de V_{ext} e N

Como mostrado na seção anterior a densidade eletrônica do estado fundamental determina unicamente as propriedades deste estado, particularmente a energia do estado fundamental.

Assim pode ser definida uma densidade eletrônica como sendo v -representável se esta densidade está associada a uma função de onda antissimétrica do estado fundamental de um Hamiltoniano da forma

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i=1}^N V(r_i) + \sum_{i < j}^N \left(-\frac{1}{r_{ij}} \right) \quad (2.14)$$

Observa-se que potencial externo $V(r_i)$ representa um potencial externo qualquer, não necessariamente o potencial de atração elétron-núcleo.

No entanto uma determinada densidade arbitrária pode ou não ser v -representável.

Como foi mostrado anteriormente, a densidade eletrônica determina o potencial externo e o número de elétrons do sistema, ou seja, define completamente o sistema eletrônico.

Portanto quando se define que todas as propriedades do estado fundamental são funcionais da densidade eletrônica torna-se necessário entender que estes funcionais são definidos somente para densidades eletrônicas v -representáveis.

Neste contexto o funcional F_{HK} é de particular importância

$$F_{HK}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle \quad (2.15)$$

onde Ψ é a função de onda do estado fundamental associada a ρ , que tem que ser v-representável.

O segundo teorema de Hohenberg e Kohn mostra que para todas as densidades v-representáveis

$$E_v[\rho] \equiv F_{HK}[\rho] + \int V_{ext}(r)\rho(r)dr \geq E_v[\rho_0] \quad (2.16)$$

Onde $E_v[\rho_0]$ é a energia do estado fundamental do Hamiltoniano com $V(r)$ como potencial externo, e ρ_0 a densidade real do estado fundamental.

Fica claro que o funcional F_{HK} e o princípio variacional necessitam de densidades que sejam v-representáveis.

O princípio variacional deixa de ser válido se a densidade tentativa não é v-representável.

No entanto as condições para que uma densidade tentativa seja ou não v-representável não são ainda conhecidas.

Felizmente, a teoria do funcional da densidade pode ser formulada de maneira a requerer que a densidade utilizada nos funcionais e o princípio variacional obedeçam a uma condição mais fraca do que a da v-representabilidade. A teoria do Funcional da Densidade pode ser formulada de maneira que apenas a condição de N-representabilidade tenha que ser satisfeita.

Para que uma densidade seja N-representável, ou seja, que a densidade eletrônica esteja associada a um número finito de elétrons, é necessário que esta seja obtida a partir de uma função de onda anti-simétrica. Matematicamente esta segunda condição pode ser expressa da seguinte forma [2]

$$\rho(r) \geq 0; \int \rho(r)dr = N \text{ e } \int \left| \nabla^2 \rho(r)^{\frac{1}{2}} \right|^2 dr < \infty \quad (2.17)$$

Uma segunda abordagem para o problema de se encontrar a função de onda do estado fundamental a partir da densidade eletrônica deste estado é a “procura restrita de Levy”.

Tendo já estabelecido a relação entre a densidade eletrônica do estado fundamental, ρ_0 , e a função de onda do mesmo estado, deve ser notado que não existe uma relação biunívoca entre ambos. Conhecendo-se a função de onda do estado fundamental, Ψ_0 , a densidade eletrônica deste estado pode ser facilmente obtida com a expressão $\rho(r) = \Psi^* \cdot \Psi$. No entanto o sentido inverso não é válido. Ou seja, tendo o conhecimento da densidade ρ_0 não é possível obter-se diretamente Ψ_0 . Isto por que, em princípio, diversas funções de onda podem originar a mesma densidade eletrônica.

Considerando-se a função de onda Ψ_0 exata e a função de onda aproximada, Ψ' , a seguinte relação é válida:

$$\langle \Psi' | H | \Psi' \rangle \geq \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle = E_0 \quad (2.18)$$

Onde E_0 é a energia real do sistema e \hat{H} é o Hamiltoniano para o sistema multieletrônico $\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext}$. Foi mostrado anteriormente que este Hamiltoniano pode ser decomposto em contribuições internas e externas. E ainda que a contribuição do potencial externo para a energia total pode ser escrita como um funcional da densidade eletrônica, $\hat{V}_{ext} = \int V_{ext}(\vec{r}) \rho_0(\vec{r}) dr$.

Substituindo as expressões para \hat{H} e \hat{V}_{ext} na equação 2.18 obtêm-se:

$$\langle \Psi' | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi' \rangle + \int v(\vec{r}) \rho_0(\vec{r}) dr \geq \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle + \int v(\vec{r}) \rho_0(\vec{r}) dr = E_0 \quad \text{Equação 2.19}$$

Pode-se desta forma eliminar a contribuição do potencial externo ao sistema da desigualdade

$$\langle \Psi' | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi' \rangle \geq \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle \quad (2.20)$$

Assim conclui-se que dentre todas as funções de onda teste, Ψ' , que geram ρ_0 , Ψ_0 é a que minimiza o valor esperado do operador $\langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle$.

É interessante notar que na abordagem através da procura restrita de Levy [2] a condição de v-representabilidade é eliminada. Também é removida a restrição de estados não degenerados do teorema de Hohenberg-Kohn.

2.1.4. Equações de Kohn-Sham

Os modelos de Thomas-Fermi e Thomas-Fermi-Dirac [2] desenvolvidos antes do advento dos teoremas de Hohenberg e Kohn, não obtiveram muito sucesso em reproduzir os resultados experimentais. Isto se deve, em grande parte, ao erro associado à contribuição da energia cinética para a energia total do sistema em estudo. Como não é conhecido um funcional da densidade exato para a energia cinética, \hat{T} , nas implementações citadas havia uma discrepância desanimadora do resultado teórico com o resultado experimental. Outra fonte de erro era também o fato de que o funcional para a repulsão elétron-elétron, \hat{V}_{ee} , não ser conhecido. Kohn e Sham [3] propuseram uma maneira de se resolver este problema empregando o operador da energia cinética explicitamente para partículas que não se interagem.

$$T_s(\rho) = \sum_i^N \langle \varphi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (2.21)$$

O operador $T_s(\rho)$ representa a energia cinética para um sistema de partículas não interagentes, e φ_i a função de onda de 1-elétron para este sistema. A diferença entre a energia cinética exata e a energia cinética do modelo de partículas não interagentes é atribuída a $T_c(\rho)$, energia cinética residual.

$$T(\rho) = T_s(\rho) + T_c(\rho) \quad (2.22)$$

Com relação ao problema da falta de um funcional exato para a repulsão eletrônica, V_{ee} , a solução adotada foi considerar que a maior parte da energia referente a este potencial está associada ao potencial de Coulomb $J[\rho]$.

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + V_{ee-NC}[\rho] \quad (2.23)$$

Assim o potencial $V_{ee-NC}[\rho]$ inclui os termos não clássicos devidos à interação elétron-elétron, ou seja, os termos de troca e correlação eletrônica, e a energia cinética residual T_c .

Desta maneira pode ser definido um potencial, $v_{xc}[\rho]$ contendo as contribuições da energia cinética residual e o potencial não clássico associado à repulsão eletrônica

$$v_{xc}[\rho] = T_c[\rho] + V_{ee-NC}[\rho] \quad (2.24)$$

Este potencial é denominado de potencial de Troca-Correlação no formalismo DFT.

Assim o funcional da energia total do sistema pode ser escrito como

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \iint \frac{\rho(r_1) \times \rho(r_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{xc}[\rho] - \sum_i^N \int \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} |\varphi_i(\vec{r})|^2 d\vec{r}_i \quad (2.25)$$

Sendo $v_{xc} = \int \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} d\vec{r}$.

As funções de onda φ_i que aparecem na expressão acima são chamadas de funções de onda de Kohn-Sham [2,3]. Estas funções de onda dão origem à densidade eletrônica real de um sistema de partículas interagentes.

2.1.5. LCGTO-KS-DFT

No programa deMon2004 [4], empregado neste trabalho para a realização dos cálculos DFT, os orbitais de Kohn-Sham são expandidos em uma combinação linear de orbitais atômicos, $\mu(r), \nu(r), \gamma(r), \sigma(r)$.

De maneira a simplificar o problema, somente a solução para a camada fechada será mostrada neste trabalho. A expansão desta metodologia para o sistema de camada aberta pode ser encontrada em Par et al., 1989 [2]. Assim, neste modelo os orbitais Kohn-Sham têm a forma

$$\varphi_i(r) = \sum_{\mu} C_{\mu i} \mu(r) \quad (2.26)$$

Os coeficientes $c_{\mu i}$ são os coeficientes dos orbitais moleculares e empregando-se a expressão 2.26 a densidade eletrônica tem a forma:

$$\rho(r) = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \mu(r) \nu(r) \quad (2.27)$$

A matriz $P_{\mu\nu}$ é conhecida como matriz de densidade de um sistema de camada fechada.

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i C_{\mu i} C_{\nu i} \quad (2.28)$$

As equações 2.22-2.24 podem ser substituídas na equação Kohn-Sham, e empregando notação matricial obtêm-se

$$E^{el} = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu}^{core} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu} \sum_{\sigma\gamma} P_{\mu\nu} P_{\sigma\gamma} \langle \mu\nu | \frac{1}{|r-r'|} | \sigma\gamma \rangle + E_{NC}[\rho] \quad (2.29)$$

A energia eletrônica E^{el} está dividida em três contribuições principais. A contribuição da energia cinética e a contribuição da atração dos elétrons com os núcleos estão localizadas no termo $H_{\mu\nu}^{core}$, conhecido como Hamiltoniano de caroço.

Este termo tem a forma

$$H_{\mu\nu}^{core} = \langle \mu | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \nu \rangle - \sum_a^{Nr-\text{átomos}} \langle \mu | \frac{Z_a}{|r-r_a|} | \nu \rangle \quad (2.30)$$

O segundo termo da equação (2.26) mostra a repulsão eletrônica através da interação coulombiana entre os elétrons. Este termo representa o grande desafio para as implementações em química quântica, pois, trata-se de um sistema de quatro centros como pode ser observado na equação 2.31 abaixo.

$$E^{coul} = \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu} \sum_{\sigma\gamma} P_{\mu\nu} P_{\sigma\gamma} \langle \mu\nu | \frac{1}{|r-r'|} | \sigma\gamma \rangle \quad (2.31)$$

Uma forma para reduzir o tempo necessário para o cálculo destas integrais será apresentada posteriormente.

O último termo da equação (2.29) representa as contribuições devidas ao potencial de troca-correlação eletrônica e também a correção para a energia cinética do sistema

$$E_{xc}(\rho) = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho] dr \quad (2.32)$$

Desta maneira a energia total de um sistema é dada por

$$E_{DF}^{total} = E_{el} + \sum_{A>B}^{\text{Átomos}} \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (2.33)$$

A energia total do sistema é obtida somando-se a contribuição da energia eletrônica com a energia de repulsão nuclear obtida através da repulsão coulombiana entre os núcleos.

A interação coulombiana entre os elétrons é chamada de “integral de quatro centros” e é responsável pelo fato de os programas que utilizam este tipo de implementação terem um elevado custo computacional, da ordem de N^4 . No entanto, esta interação pode ser implementada de forma computacionalmente eficiente reduzindo-a a integrais de três centros.

2.1.6. A integral de Coulomb

$$E_{coul} = \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.34)$$

Dentro do modelo de Kohn-Sham, a integral de Coulomb pode ser expandida nas funções de onda de Kohn-Sham, de acordo com a equação

$$\rho(r) = \Psi^2 = \sum_i \sum_j C_{i\mu} \phi_\mu^* \sum_v C_{iv} \phi_v \quad (2.35)$$

Onde ϕ são as funções de onda de Kohn-Sham, e os $c_{i\mu}$ são os coeficientes dos orbitais moleculares “i” em relação à função de base μ .

Substituindo a equação 2.34 na equação 2.35 tem-se

$$E_{coul} = \sum_\mu \sum_\nu \sum_\sigma \sum_\kappa P_{\mu\nu} P_{\sigma\kappa} \int \frac{\phi_\mu(1)\phi_\nu(1)\phi_\sigma(2)\phi_\kappa(2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.36)$$

em que $P_{\mu\nu}$ e $P_{\sigma\kappa}$ são as matrizes de densidade

$$P_{\mu\nu} = \sum_i C_{i\mu} C_{iv} \quad (2.37)$$

Observando a equação 2.36 pode-se notar a presença de quatro funções de base atômicas na integração, o que torna o sistema oneroso computacionalmente,

pois o número de integrais calculadas varia com número de funções de base a quarta potência.

A forma encontrada por Koster et al. [5] e implementada no pacote deMon 2004 (3), entre outros, para contornar este problema é bastante simples. A repulsão eletrônica pode ser expressa na seguinte equação

$$E_{repulsão-e1/e2} = \langle \phi_\mu | \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} | \phi_\nu \rangle \quad (2.38)$$

Se a densidade do elétron 2 for substituída por

$$\tilde{\rho}(2) = \sum D_i \zeta_i(2) \quad (2.39)$$

esta densidade aproximada é expandida em gaussianas de Hermite, ζ_i , centradas nos diferentes átomos, i , e substituída na equação 2.37 obtendo-se

$$E_{coul} = \sum_i C_{i\mu} \sum_i C_{i\nu} \sum_i D_i \int \frac{\phi_\mu(1)\phi_\nu(1)\zeta_i(2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.40)$$

Desta forma a integral de quatro centros se vê reduzida a uma integral de três centros, ou seja, permitindo a implementação computacional de forma mais eficiente, através de uma densidade aproximada para a densidade eletrônica. Desta maneira o número de integrais a serem calculadas aumenta aproximadamente com o número de funções de base atômicas, elevada à terceira potência.

2.1.7. Os funcionais de troca-correlação

Já foi dito anteriormente que as contribuições não clássicas da energia cinética e as energias de troca e correlação foram introduzidas no funcional $E_{xc}[\rho]$. A grande questão na teoria do funcional de densidade atual é que este funcional não é conhecido na sua forma exata.

Como sugerido por Kohn e Sham em seu artigo original [3], uma primeira aproximação é considerar o sistema como um gás homogêneo de elétrons. Neste

sistema particular, a densidade eletrônica é considerada uniforme em todas as direções, não havendo variações bruscas.

Neste modelo a energia de troca-correlação pode ser escrita na forma

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}[\rho] d\vec{r} \quad (2.41)$$

de maneira que ε_{xc} indica a energia de troca-correlação por partícula em um gás uniforme de elétrons de densidade $\rho(\vec{r})$. Este modelo é chamado de “Aproximação local da densidade”, LDA. A energia $\varepsilon_{xc}[\rho]$ pode ser decomposta em suas contribuições devido aos potenciais de correlação e de troca, de acordo com 2.43.

$$\varepsilon_{xc}[\rho] = \varepsilon_x[\rho] + \varepsilon_c[\rho] \quad (2.42)$$

A energia de troca de um elétron em um gás uniforme foi deduzida originalmente por Bloch e Dirac em 1920 [6].

$$\varepsilon_x[\rho] = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(\vec{r})}{\pi}} \quad (2.43)$$

No entanto a energia de troca não apresenta uma solução analítica conhecida. Na LDA, esta energia é derivada de cálculos numéricos Monte Carlo, altamente precisos, de um gás homogêneo de elétrons. Este trabalho foi realizado por Ceperly and Alder [2].

Este modelo, apesar de aparentemente muito grosseiro, consegue descrever propriedades geométricas e frequências harmônicas com uma precisão razoável. No entanto do ponto de vista termodinâmico, como por exemplo, no caso das energias de ligação, os resultados são desanimadores.

Os resultados positivos do modelo LDA se devem ao fato de que, mesmo sendo uma aproximação, talvez grosseira para um sistema molecular, a LDA mostra resultados comparáveis ou até mesmo melhores do que os resultados encontrados com o método Hartree-Fock, como por exemplo, para energias de atomização.

Para os químicos teóricos, os resultados encontrados empregando a LDA não são satisfatórios. Isto claramente se deve ao fato de que uma ligação química não se assemelha a um gás homogêneo de elétrons.

Em moléculas a densidade eletrônica não é homogênea. Uma maneira de melhorar os funcionais de densidade é incluir parte desta não-homogeneidade nas expressões. A variação da densidade eletrônica está relacionada ao gradiente da densidade eletrônica. Por isso, tentou-se incluir a não-homogeneidade da densidade eletrônica na aproximação LDA considerando-se o gradiente da densidade eletrônica, $\nabla\rho(r)$. Com esta correção, a energia pode ser escrita

$$E_{xc}^{GEA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho \varepsilon_{xc}[\rho_\alpha, \rho_\beta] d\vec{r} + \sum_{\sigma, \sigma'} \int C_{xc}^{\sigma, \sigma'}[\rho_\alpha, \rho_\beta] + \frac{\nabla\rho_\sigma}{\rho_\sigma^{\frac{2}{3}}} \frac{\nabla\rho_{\sigma'}}{\rho_{\sigma'}^{\frac{2}{3}}} + \dots \quad (2.44)$$

De maneira que σ e σ' representam os spins α ou β .

Esta expansão recebe o nome de aproximação da expansão do gradiente. No entanto esta correção não apresentou o resultado esperado, pois a função obtida desta maneira perde muito das propriedades que fizeram a LDA funcionar de maneira satisfatória.

Uma maneira de ajustar isto é impor restrições à equação 2.44, procurando manter as características que fizeram com que a LDA obtivesse bons resultados, mas incluindo ainda o gradiente da densidade.

A aproximação do Gradiente Generalizado (GGA) foi proposta, em seguida, de forma a incluir o gradiente da densidade eletrônica e impondo que as propriedades assintóticas dos funcionais de troca-correlação conhecidas fossem satisfeitas. As diferentes formas de incluir o gradiente da densidade eletrônica formam a família de funcionais GGAs. Estes funcionais são os mais empregados atualmente e tem a forma genérica

$$E_{xc}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f[\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta] d\vec{r} \quad (2.45)$$

Expressões matemáticas para funcionais de troca e correlação foram propostas e são conjuntamente chamadas de funcionais GGA. Os pesquisadores tem propostos diferentes expressões para descrever o funcional de troca e de

correlação. Assim, por exemplo, o funcional de troca devido a Becke [7] em conjunto com o de correlação devido a Perdew and Wang [8] é chamado de BP86. O BLYP é devido à expressão de troca de Becke e de correlação devido a Lee, Yang and Parr [9]. Recentemente, o funcional de troca-correlação PBE foi proposto por Burke, Perdew e Ernzerhof [10]. Este último funcional de troca-correlação foi desenvolvido sem parâmetros empíricos em suas expressões. Os parâmetros utilizados foram determinados a partir de condições impostas, pelos autores, para que o funcional obedeça a certas propriedades.

2.2. Modelo contínuo polarizável

Um dos grandes desafios de se modelar reações químicas em meio aquoso é a inclusão do efeito da solvatação. Computacionalmente existem duas maneiras de se representar o meio solvente. O modelo chamado de explícito, onde as moléculas do solvente estão presentes formando o meio onde está a molécula do soluto. Ou o modelo contínuo, onde as moléculas do solvente são substituídas por um meio com a mesma constante dielétrica do solvente escolhido, mas sem apresentar a estrutura molecular explicitamente. Todas as outras formas de se considerar computacionalmente o solvente são combinações destas duas.

O modelo discreto, ou explícito, tem como principal vantagem a inclusão de interações específicas do sistema solvente/soluto e dos efeitos Coulombianos de longa distância. Sua maior desvantagem refere-se ao tempo de cálculo necessário para que sistemas realísticos sejam representados.

Em um modelo discreto o número de espécies presentes pode facilmente ultrapassar a casa dos milhares, com o número de átomos ultrapassando a casa das dezenas de milhares. Um sistema desta dimensão torna o cálculo extenso mesmo empregando técnicas onde o nível de teoria, e conseqüentemente o custo computacional, seja baixo, como, por exemplo, um campo de força empírico. Dois exemplos de metodologias que empregam o modelo discreto são a dinâmica molecular e o modelo de Monte Carlo.

O modelo contínuo se caracteriza pela ausência das moléculas do solvente, e conseqüentemente, a ausência das interações específicas entre o solvente e o

soluto. Neste modelo a estrutura molecular do solvente é substituída pela constante dielétrica do solvente onde se deseja realizar o estudo.

Esta substituição traz diversos benefícios do ponto de vista computacional, tornando o cálculo mais rápido. No entanto, os dados termodinâmicos calculados com esta técnica devem ser avaliados de maneira cuidadosa. Algumas espécies podem apresentar conformações muito diferentes se o meio permite ou não interações específicas, como por exemplo, ligações de hidrogênio.

Para uma melhor visualização de como é feita a substituição da estrutura molecular do solvente pela constante dielétrica, pode-se imaginar o solvente como uma “gelatina” com a constante dielétrica do solvente em questão. Assim uma questão surge rapidamente: Como inserir o soluto na “gelatina”?

A inserção é feita em uma cavidade criada na “gelatina”. Esta cavidade cria alguns novos problemas no modelo contínuo. Dependendo do formato da cavidade alguns átomos do soluto podem estar mais próximos das extremidades da cavidade do que outros, levando a uma maior interação entre o soluto e a “gelatina” e conseqüentemente a uma espécie não adequada. É importante notar que criar a cavidade na “gelatina” pressupõe que será necessário um gasto energético, o que deve ser levado em consideração no modelo.

O modelo de descrição do solvente empregado neste trabalho é o modelo contínuo polarizável, PCM implementado no programa GAUSSIAN 98 [11,12]. Este modelo apresenta algumas características importantes, que refletem diretamente na qualidade dos resultados encontrados. Primeiramente a cavidade é polarizada pela distribuição de cargas no seu interior, ou seja, a “gelatina” responde à distribuição de cargas em seu interior, fornecendo assim resultados mais realísticos, por exemplo, simulando uma possível polarização do solvente, efeito comum quando o soluto apresenta um momento de dipolo elevado.

Uma segunda característica se relaciona a forma com que a cavidade é construída.

A energia total pode ser decomposta, dentro do modelo contínuo, em suas contribuições eletrostáticas, de cavidade e de dispersão-repulsão

$$E^{continuum} = E^{Eletrostatica} + E^{Cavidade} + E^{Disp-Rep} \quad (2.46)$$

A expressão 2.46 mostra a importância não só do problema eletrostático, mas a necessidade da energia de formação da cavidade.

Assim neste modelo é necessário considerar a energia necessária para gerar a cavidade no meio em que o soluto será inserido. Esquemáticamente o procedimento para o cálculo da energia de solvatação, no modelo contínuo é:

- a) Cria-se o meio
- b) Faz-se a cavidade
- c) Insere-se o soluto

Existem diversas formas de se construir a cavidade, por exemplo:

1. Empregando o raio de Pauli.
2. Superfície acessível ao solvente.
3. UAHF – “United Atoms”.
4. Outros.

O esquema UAHF, “United Atoms”, [11], empregado no modelo deste estudo apresenta algumas vantagens sobre os outros modelos. Basicamente este modelo não inclui os átomos leves de hidrogênio na construção da cavidade. Por exemplo, no caso do metano a cavidade seria construída como mostrado na figura 2.1-b.

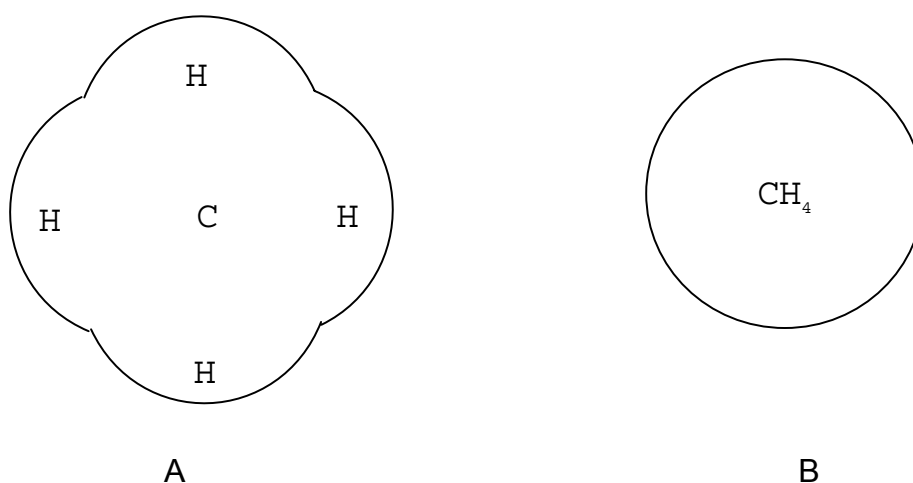


Figura 2.1 – Diferentes possibilidades para a construção da cavidade: A – Raio de Van der Waals; B – United Atoms

Uma vantagem do “United Atoms” é a simplificação da superfície criada, o que leva a um sistema computacionalmente mais eficiente de ser resolvido. Este

modelo é também parametrizado. Esta parametrização considera a conectividade para realizar um escalonamento da superfície gerada, de forma a melhor descrever os resultados experimentais de energia de solvatação [11]. Os parâmetros são:

1 – Os átomos de hidrogênio não têm esferas próprias.
 2 – Cada elemento, que não o hidrogênio, apresenta sua própria esfera de raio R^0 , raio de Van der Waals, e um fator de escalonamento, γ , que varia de acordo com a sua posição na tabela periódica.

3 – O raio da esfera de um elemento depende do número de hidrogênios ligados a este elemento, do número de átomos ativos ligados ao mesmo, n_{ativo} e de seu estado de hibridização. De acordo com a expressão 2.46

$$R(x) = R^0(x) + \gamma(x) * (N_H + 0.5N_{ativo} + \delta_{SP2} + 1,5\delta_{SP}) \quad (2.47)$$

Átomos ativos são aqueles com o mesmo número atômico e a mesma hibridização do átomo X e que estão ligados somente a C e H.

Com esta parametrização da cavidade, e a energia eletrônica sendo obtida dentro do esquema 6-31+G**, o método UAHF/PCM é capaz de descrever o comportamento da energia de solvatação de uma série homóloga de aminas substituídas [12] com muita precisão.

Um cuidado especial deve ser tomado ao se empregar o modelo contínuo no cálculo de espécies aniônicas. Neste caso, a cavidade é difícil de ser definida devido à presença da carga negativa na espécie. Esta carga negativa faz com que a densidade eletrônica seja difusa, podendo, caso a cavidade seja mal definida, levar a um modelo onde a densidade eletrônica do soluto esteja localizada fora da cavidade, o que levaria a um resultado equivocado.

2.3. Metodologia de Trabalho

Na construção dos modelos, foram adotados alguns procedimentos de maneira a padronizar e aperfeiçoar a procura pelas espécies que melhor representam cada um dos sistemas estudados.

Estes procedimentos podem ser sumarizados na figura 2.2, onde é mostrado um diagrama com as diversas etapas do estudo:

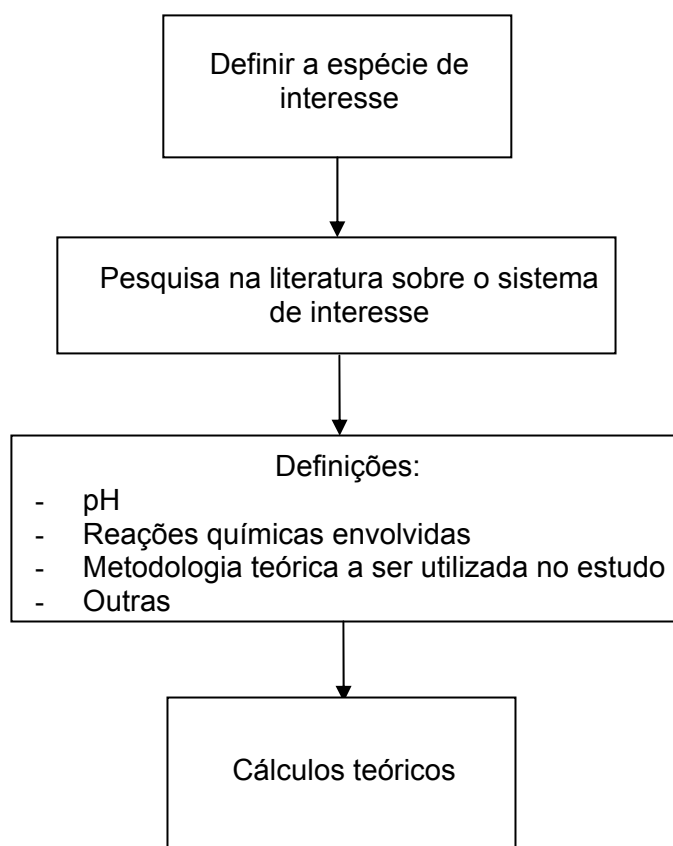


Figura 2.2– Diagrama simplificado do procedimento adotado nos estudos

Uma vez feitas todas as considerações para a realização dos cálculos chega-se ao ponto onde as espécies devem ser idealizadas. Esta etapa é de suma importância para o desenrolar do estudo uma vez que as espécies químicas que serão utilizadas para a confecção dos modelos, referentes aos reagentes e aos produtos da reação química em foco, serão propostas neste momento.

Para que todas as espécies possíveis, em um determinado pH, sejam consideradas, deve se ter um cuidado especial em se avaliar os seguintes itens:

- O número de coordenação do metal, ou dos metais, presentes no sistema.
- A capacidade de atuar como ácido ou base da espécie (podendo estar protonada ou desprotonada, dependendo do pH do meio em questão).
- A formação de dímeros, ou espécies poliméricas.
- O estado eletrônico das espécies.
- Todas as possibilidades de orientação para os ligantes do centro metálico.
- Presença/Possibilidade de tautomerismo nas espécies.
- Necessidade/Possibilidade de inclusão de moléculas de água, ou solvente, na esfera de coordenação do metal.
- Necessidade/Possibilidade de se incluir moléculas de água, ou solvente, na primeira esfera de solvatação do sistema para estabilizar uma espécie ou a presença de uma carga no sistema.

Uma vez que todos os critérios acima tenham sido avaliados e todas as espécies tenham sido propostas, que todas as reações que descrevem o sistema em questão tenham sido escritas e os valores das constantes de formação experimentais, para as reações químicas do sistema, tenham sido determinados, pode-se passar para a fase de cálculo teórico dos sistemas.

Para a realização dos cálculos teóricos também se faz necessário um procedimento sistemático para que os sistemas sejam descritos de maneira correta. Este procedimento está descrito de maneira resumida na figura 2.3.

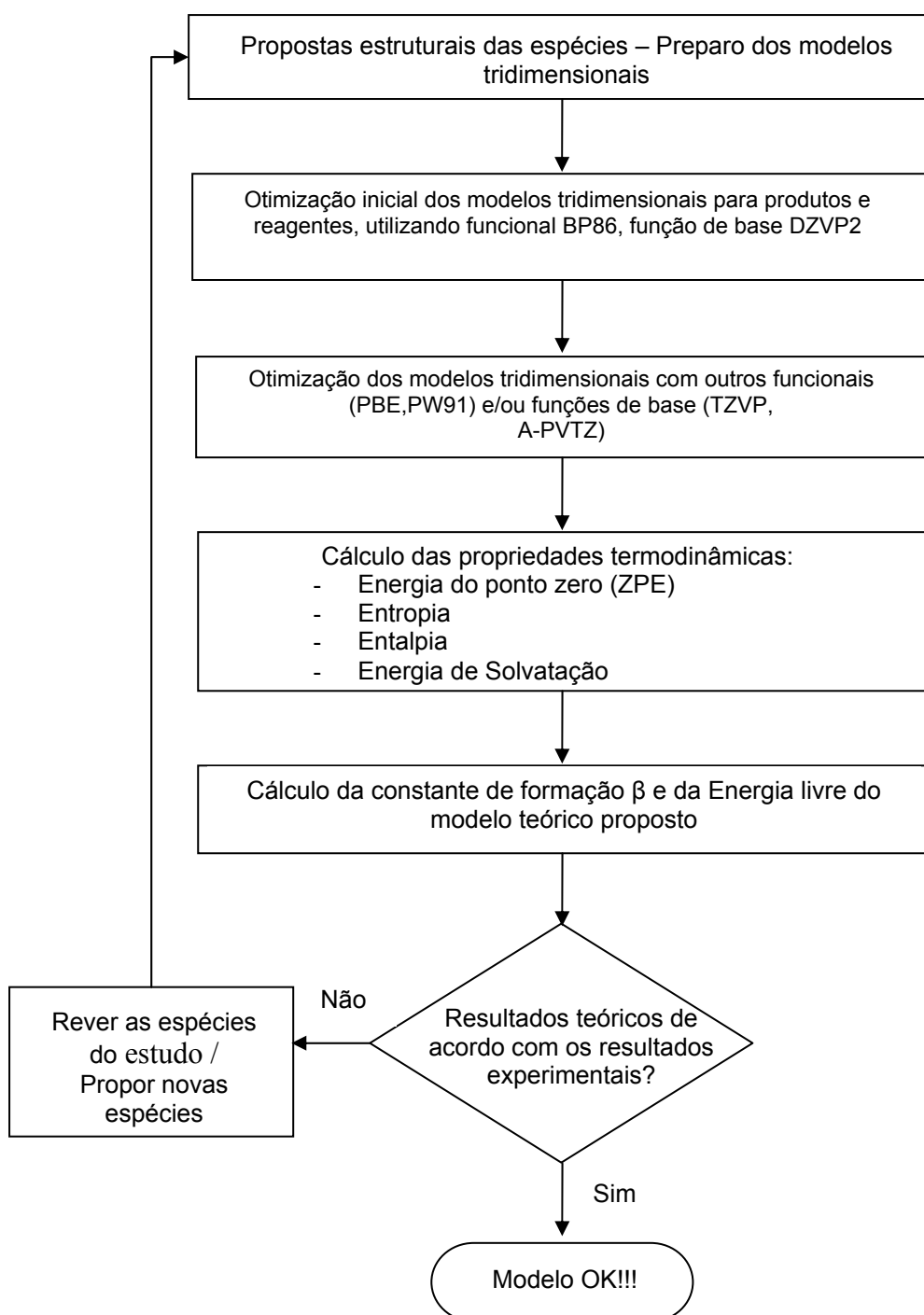


Figura 2.3– Procedimento sistemático para a obtenção dos modelos

É importante tecer alguns comentários a respeito do processo acima mencionado.

Inicialmente o procedimento descrito na figura 2.3 visa encontrar as espécies de menor energia, ou as espécies que minimizem a energia livre do sistema. O procedimento acima foi desenvolvido e utilizado para obter o conjunto de espécies que descrevam a energia livre do sistema real. O objetivo do procedimento acima é

sistematizar a busca pelas espécies que possivelmente predominam no sistema, em condições pré-determinadas e fixas. Tem sido demonstrado que este procedimento permite estimar a energia livre da formação das espécies com um erro médio entre 5-8 kcal/mol em relação ao dado experimental. A utilização de um modelo simplificado para estimar a energia de solvatação, o modelo do contínuo, insere um erro sistemático no cálculo da energia livre de solvatação em meio aquoso. A diminuição do erro na estimativa da energia de solvatação utilizando-se este modelo não é trivial [12,13], e a utilização de modelos sofisticados em que o solvente é tratado de forma explícita envolve um custo computacional muito grande para que sistemas tratados nesta tese sejam investigados.

A energia livre pode ser calculada empregando-se a equação da termodinâmica, para um sistema em equilíbrio à temperatura constante:

$$\Delta G = \Delta H - T * \Delta S = -2,303 * R * T * \log(K_{eq}) \quad (2.48)$$

O termo à direita da equação 2.48 mostra uma relação entre a energia livre de Gibbs e a constante de equilíbrio do sistema. Esta relação traz propriedades interessantes na busca por um sistema teórico que se aproxime o melhor possível de um sistema real. A constante de equilíbrio de um sistema pode ser representada de maneira geral pela equação 2.49

$$K_{eq} = \frac{[\text{Produtos}]_{eq}}{[\text{Reagentes}]_{eq}} \quad (2.49)$$

Utilizando a equação 2.49 pode-se manipular a procura pelas espécies para que se obtenham valores próximos aos valores experimentais de energia livre, e conseqüentemente, valores próximos à constante de formação experimental. Por exemplo, se para o sistema em estudo, os valores para a energia livre, calculada teoricamente, forem sistematicamente superiores aos encontrados no sistema real, mesmo quando a função de base é aumentada, seria possível melhorar o resultado teórico?

Uma resposta para esta pergunta pode ser encontrada avaliando-se a equação 2.49. Observando a equação 2.49 pode-se supor que ou a energia livre de

Gibbs dos produtos esteja alta demais (pouco negativa) ou que a energia dos reagentes esteja baixa demais (muito negativa) em relação aos respectivos valores corretos.

Realizando uma busca sistemática pelas espécies apropriadas como descrito acima, e utilizando-se de resultados experimentais para guiar a busca pelas espécies, pode-se, ao final, concluir que as espécies propostas têm uma grande probabilidade de serem as espécies que estão presentes no sistema real.

2.4. Referências

- 1 - Hohenberg, P.; Kohn, W.; Physical Review; 136,1964; B864-B871.
- 2 - Parr, R.G.; Yang, W.; Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, New York, 1989.
- 3 - Kohn, W.; Sham, L.J.; Physical Reviews; 140, 4A, 1965, November 15; A1133-A1138.
- 4 - Koster, A.M.; Calaminici, P.; Escalante, S.; Flores-Moreno, R.; Goursoot, A.; Patchkovskii, S.; Reveles, J.U.; Salahub, D.R.; Vela, A.; Heine, T.; The deMon User's Guide, Version 1.0.3, 2003-2004.
- 5 - Koster, A.M.; Flores-Moreno, R.; Geudtner, G.; Goursoot, A.; Heine, T.; Reveles, J.U.; Vela, A.; Patchkovskii, S.; Salahub, D.R.; deMon 2004, NRC, Canada.
- 6 - Koch, W.; Holthausen, M.C.; A Chemist's Guide to Density Functional Theory, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- 7 - Becke, A. D.; Physical Reviews; A 38, 1988; 3098.
- 8 - Perdew, J. P.; Wang, Y; Physical. Reviews; B 33, 1986; 8800.
- 9 - Lee, C; Yang, W.; Parr, R. Zg.; Physical Reviews; B 37, 1988; 785 .
- 10 - Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M.; Physical Reviews Letters; 77, 1996; 3865-3868.
- 11 - Frisch, M.J. ; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N; Strain, M. C; Frakas, O.; Tomasi, J. ; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- 12 - Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J.; Journal of Chemical Physics; 8, August 22 1997; 107.

13 – Thrular, D. G.; Pliego Jr., J. R.; "Transition State Theory and Chemical Dynamics in Solution", em Continuum Solvation Models in Chemical Physics - From Theory to Applications, Eds. B. Mennucci and R. Cammi, 2007, J. Wiley and Sons Ltd., New York, P. 338,

Capítulo 3 – Mecanismo de oxidação V(IV)/V(V) na presença de ácido hidroxâmico em meio aquoso*.

*Os resultados deste capítulo foram publicados no *J. Inorg. Biochem.* 2005, 99, 1708-1716.

3. Mecanismo de oxidação V(IV)/V(V) na presença de ácido hidroxâmico em meio aquoso

3.1. Introdução

O vanádio é um elemento químico extremamente versátil e essencial biologicamente, podendo ser encontrado em algas, mostra potencial para ser utilizado como medicamento, em sistemas catalíticos e é também conhecido por ser tóxico [1, 2].

No aspecto bioquímico, o vanádio apresenta um papel importante em diversas classes de enzimas, tais como: nitrogenase [3 – 7] e haloperoxidase [8 – 11].

No campo da medicina sua versatilidade verifica-se por sua capacidade de mimetizar os efeitos da insulina [12 - 14] e também nas potenciais aplicações no campo da oncologia onde pode atuar como antitumoral [15, 16]. Sua versatilidade e importância estão relacionadas à grande variedade de estados de oxidação que o vanádio pode apresentar, de -3 a +5, e estes estados de oxidação podem ser interconvertidos por reações de oxi-redução de um elétron [2]. O mecanismo destas reações de oxi-redução e a química de coordenação do vanádio podem explicar muito de suas propriedades bioquímicas e medicinais [2].

Sua importância e participação em processos bioquímicos justificam os esforços que tem sido despendidos para entender os mecanismos de toxidez do vanádio, os quais tem uma participação importante em processos tais como: iniciação e propagação do câncer, peroxidação lipídica [17], danos ao ADN [18] e também hepatotoxicidade.

Além dos problemas à saúde humana, compostos de coordenação de vanádio estão relacionados a outros fenômenos importantes nos dias atuais. Marcadamente um dos maiores desafios da atualidade se refere à poluição atmosférica e a necessidade de conservação da atmosfera terrestre.

Neste campo é interessante notar que algumas algas podem produzir compostos organo-halogenados, os quais estão relacionados com a degradação da camada de ozônio e, conseqüentemente, com a poluição ambiental. Estes compostos são sintetizados em um ciclo catalítico, no qual a classe de enzimas chamada haloperoxidases tem um papel fundamental. Estas enzimas apresentam

em seu centro catalítico o elemento químico vanádio e acredita-se que a oxidação do V(IV) a V(V) é a base da atividade biológica destas enzimas [19].

Assim especiação química do processo de oxidação do V(IV) ao V(V) em solução aquosa é o primeiro passo para a compreensão deste mecanismo ao nível molecular.

O metabolismo, a ação fisiológica e os efeitos farmacológicos dos compostos de vanádio biologicamente ativos têm sido intensamente estudados [20 – 22]. A interação das espécies de V(V) e V(IV) com ácidos hidroxâmicos têm atraído muita atenção [23 – 27], pois os ácidos hidroxâmicos são também ativos biologicamente e são reconhecidos como agentes antitumorais, fungistáticos e como inibidores do crescimento e divisão celulares [28 – 32].

No Grupo de Pesquisa em Química Inorgânica Teórica (GPQIT) estudou-se a interação da N-hidroxiacetamida (ácido acetoidroxâmico, HL, CH_3CONHOH) com oxovanádio (IV) empregando-se métodos experimentais potenciométricos e espectrofotométricos e também via cálculos DFT [26]. Neste estudo mostrou-se que é possível simular o equilíbrio e a especiação química das espécies oxidadas de V(V), e reduzidas de V(IV), em uma larga escala de pH. No estudo de Santos et al, [26], considerou-se o oxigênio molecular como um ligante dissolvido no meio e as evidências da oxidação do oxovanádio(IV) foram mostradas. Em diversos estudos tem sido evidenciada a habilidade dos compostos de coordenação de vanádio em catalisar a conversão do oxigênio molecular em hidroperóxidos a baixas pressões parciais deste gás [33] e converter estes hidroperóxidos em radicais hidroxila, como mostrado no trabalho de Santos et al. [26], onde as espécies presentes nas curvas de titulação termodinâmicas, em presença do oxigênio molecular, foram reproduzidas sob diferentes concentrações de oxigênio.

Apesar destes estudos, uma melhor compreensão do mecanismo de oxidação do sistema V(IV)/V(V) na presença de ligantes se faz necessária. Em solução, os íons V(IV) e o V(V) formam diversas espécies quando coordenados com o ácido acetoidroxâmico e seu mecanismo de oxidação pode envolver diversos intermediários. A especiação química destes sistemas tem sido intensamente estudada e foi mostrado que métodos DFT podem tratar este complexo equilíbrio de maneira adequada [34, 26].

Neste capítulo o estudo-se o mecanismo de oxidação do V(IV), sua especiação química na presença de ácido acetoidroxâmico e oxigênio molecular,

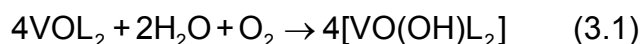
utilizando a DFT com o objetivo de contribuir para o entendimento do processo de oxidação ao nível molecular. O perfil termodinâmico da reação foi descrito e a influência do ligante foi discutida.

3.2. Aspectos computacionais

A interação da N-hidroxiacetamida (HL) com os cátions VO_2^+ e com o VO^{2+} assim como os intermediários advindos da interação destas espécies com oxigênio molecular foram estudados utilizando método LCGTO-KS-DF (combinação linear de orbitais do tipo Gaussiana – Kohn-Sham – funcional da densidade) implementado no programa deMon [35]. As aproximações do gradiente generalizado para o funcional de troca e correlação (XC) utilizadas nos estudos foram: BP86 com a expressão de Becke [36] para o funcional de troca e de Perdew [37] para a correlação. E o esquema PBE de Perdew et al. [38] para as energias de troca e correlação. Foram utilizadas as funções de base DZVP2 otimizadas explicitamente por Godbout et al. [39] e as funções de base de Ahlrichs (A-PVTZ) [40]. Funções de base geradas automaticamente (A2) foram utilizadas para ajustar a densidade de carga. Foi também utilizado um grid adaptativo [41,42] com tolerância de 10^{-6} para a integração numérica da energia de troca e correlação e para o potencial. Os complexos foram completamente otimizados, sem restrição nenhuma nas geometrias, utilizando o método de Broyden-FletcherGoldfarb-Shanno (BFGS) [43]. A análise vibracional foi realizada com as espécies mais estáveis utilizando-se a aproximação harmônica. A matriz do hessiano foi avaliada numericamente dos gradientes analíticos da superfície de potencial eletrostático. Freqüências positivas garantem que um mínimo verdadeiro foi encontrado na superfície de potencial eletrostático. As propriedades termodinâmicas na fase gasoso foram avaliadas utilizando o formalismo canônico a 298 K [44]. Efeitos não específicos do solvente foram estimados com o modelo UAHF/PCM, modelo contínuo polarizável de átomos unidos – Hartree- Fock, [45, 46]. Assim como descrito por Saracino et al [47], em todos os cálculos fora utilizados o raio UAHF obtido por cálculos no ponto no nível de teoria HF/6-31 G(d,p), utilizando as geometrias otimizadas via DFT na fase gasosa. As energias de solvatação foram estimadas utilizando o programa Gaussian 98 [48].

3.3. Resultados e discussão

Santos e colaboradores [26] mostraram que a reação global de oxidação de V(IV) a V(V) na presença de ácido acetoidroxâmico é melhor descrita pela reação (equação 3.1)



A espécie reduzida VOL_2 é oxidada a $VO(OH)L_2$ e, dependendo da faixa de pH, pode ser desprotonada à espécie $[VO_2L_2]^-$. Yamaki e colaboradores mostraram que esta oxidação é mais favorável em pH básico [23]. As conformações mais estáveis das espécies reduzidas e oxidadas são mostradas a seguir, na figura 3.1.

A reação global para a energia (eq. 3.1) foi estimada teoricamente utilizando-se a teoria do funcional da densidade, empregando o funcional BP86 e a função de base DZVP2 com um erro, em relação ao resultado experimental, de $1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A energia de solvatação foi estimada empregando o modelo de Onsager. No entanto, mesmo tendo determinado a energia livre com uma boa aproximação entre os valores teóricos e experimentais, ainda não havia sido realizado um estudo para se determinar as espécies presentes no mecanismo de reação e as espécies referentes aos intermediários de reação, permanecendo ambos desconhecidos.

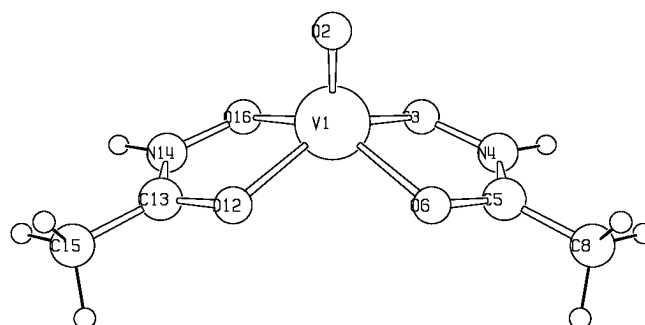
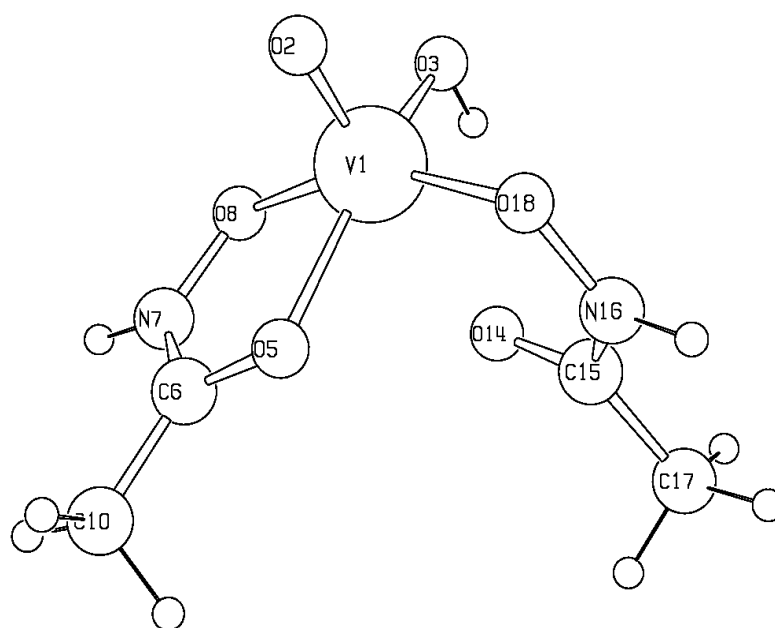
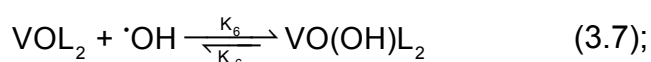
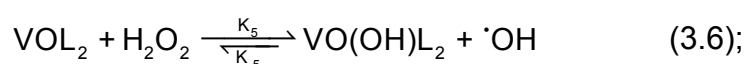
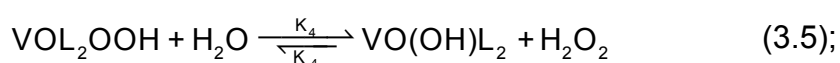
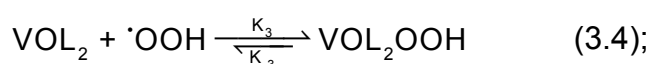
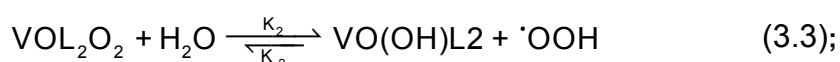
VOL₂VO(OH)L₂

Figura 3.1– Conformação mais estável para as espécies oxidada VO(OH)L₂ e reduzida VOL₂.

Uma proposta para este processo é a redução do oxigênio molecular levando à oxidação do V(IV) através de diferentes intermediários, incluindo radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio. A formação de peróxido de hidrogênio e dos radicais nas reações de oxi-redução envolvendo oxigênio molecular é bem conhecida e discutida

na literatura [1, 49, 50]. Foi mostrado por Ozawa e colaboradores [51] que os radicais hidroxila são produzidos nas reações com $\text{VO}^{2+}\text{-H}_2\text{O}_2$. Ma e colaboradores [52] mostram que a reação do vanádio (IV) com alquil hidroperóxidos em solução aquosa produz os radicais VO^{2+} e $\text{RO}\cdot$. Buglyó e colaboradores [53] estudaram a formação do complexo entre oxovanádio(IV) e vanadato(V) com o ligante tri-hidroxâmico deferoxamina B. Este estudo foi realizado empregando-se EPR e ^{51}V RMN e mostrou que neste sistema ocorre um deslocamento reversível de oxigênio produzindo complexos monoxo V(IV) ou V(V). A partir destes estudos pode-se concluir que o mecanismo envolvendo o complexo V(IV) e oxigênio molecular deve formar peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. Kholuiskaya e colaboradores [54] estudaram a catálise envolvida na ativação do oxigênio molecular na esfera de coordenação do complexo metálico visando a aumentar a seletividade dos processos de oxidação de compostos orgânicos. Em sua procura por um melhor catalisador, foi observada a formação de radicais $\cdot\text{OOH}$ e $\cdot\text{OH}$ e peróxido de hidrogênio como intermediários no mecanismo de ativação do oxigênio molecular pelos compostos de vanádio(IV).

Tendo em mente o que foi discutido até este ponto, o seguinte mecanismo de reação (equações 3.2-3.7) é proposto neste estudo:



Estas reações somadas levam a reação 3.1. As constantes k_x e k_{-x} ($x=1-6$) representam as taxas das reações diretas e inversas, respectivamente.

Os compostos VOL_2 e VO(OH)L_2 já foram estudados [26]. Neste estudo Santos e colaboradores [26] empregaram o método BP86/DZVP2 com sucesso para a descrição do processo termodinâmico da reação global. Este esquema foi

empregado para explorar a superfície de energia potencial, na qual diferentes tautômeros podem ser propostos para as diferentes espécies possivelmente presentes em solução no sistema em questão. As espécies mais estáveis foram também otimizadas com os outros esquemas empregados neste trabalho. A figura 3.1 mostra as estruturas mais estáveis para as espécies oxidadas e reduzidas da reação global (eq. 3.1).

As espécies VO_L_2 e $VO(OH)_L_2$ tem multiplicidades de spin, no estado fundamental, dois (duplete) e um (simpleto), respectivamente. Yamaki e colaboradores [23] mostraram que a espécie $VO(OH)_L_2$ é desprotonada em pH acima de 6,0 e apresenta um pKa igual a 3,55.

O estado fundamental do oxigênio molecular apresenta uma multiplicidade de spin igual a três (triplete) e sua reação com o VO_L_2 pode ocorrer de maneira frontal, monodentado através de somente um dos oxigênios, ou lateral, como um ligante bidentado empregando ambos oxigênios.

O oxigênio também pode interagir com o centro metálico de maneira cis ou trans com respeito ao grupo oxo. Todas as diferentes possibilidades para se formar o complexo $VO_L_2O_2$ foram consideradas. No estudo, realizado nesta tese de doutorado, mostrou-se que o isômero cis, com o oxigênio coordenado de maneira lateral, bidentado, é a espécie mais estável e se apresenta como um duplete, como mostrado na figura 3.2.

A forma monodentada de coordenação, para o sistema VO/O_2 , apresenta uma energia cerca de 4 kcal.mol^{-1} maior ao nível BP86/DZVP2 quando comparada com a bidentada. O sistema quarteto se encontra cerca de 10 kcal.mol^{-1} do que o sistema duplete. Todas as outras espécies estão cerca de 10 kcal.mol^{-1} acima da espécie cis correspondente.

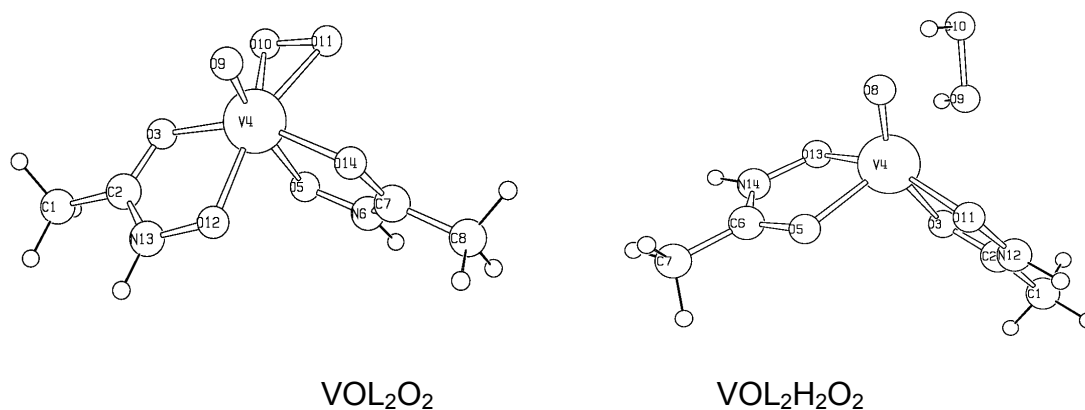


Figura 3.2– Forma mais estável das espécies VOL_2O_2 e $\text{VOL}_2\text{H}_2\text{O}_2$

A presença do grupo oxo enfraquece a ligação V-O₂ como esperado. As distâncias otimizadas para a ligação V-O₂ são 1,984 Å e 2,068 Å, e, devido a um efeito estereoquímico repulsivo, o grupo acetoidroxamato é relativamente distorcido quando comparado com o encontrado na espécie VOL_2 . A tabela 3.1 abaixo mostra a energia de ligação do grupo V-R (R = O₂, OH, OOH, H₂O₂) com respeito a dissociação homolítica para as diferentes espécies.

Tabela 3.1– Energias de ligação das diferentes espécies V/Ac. Acetoidroxâmico.

Espécies	ΔE_o (kcal.mol ⁻¹)			
	BP86/ DZVP2	BP86/ A-PVTZ	PBE/ DZVP2	PBE/ A-PVTZ
$\text{VOL}_2\text{-O}_2$	10,4	5,5	13,1	8,2
$\text{VOL}_2\text{-OOH}$	32,7	31,5	35,0	34,0
$\text{VOL}_2\text{-H}_2\text{O}_2$	1,3	0,1	0,3	2,03
$\text{VOL}_2\text{-OH}$	63,8	63,3	66,6	66,3
HO-OH	55,4	54,3	58,0	56,9

A energia de ligação da espécie $\text{VOL}_2\text{-O}_2$ é de cerca de 10,4 kcal.mol⁻¹ ao nível BP86/DZVP2. Com uma função de base maior, a energia de ligação decresce a 5 kcal.mol⁻¹. O mesmo ocorre quando empregado o funcional de troca/correlação PBE e a energia de ligação é estimada em 5,5 kcal.mol⁻¹ com a função de base A-PVTZ. A distância O-O no complexo é estimada em 1,312 Å, cerca de 0,077 Å maior do que a calculada para a molécula de O₂ em seu estado fundamental. É possível mostrar através da análise de população de Mulliken que o elétron desemparelhado

está localizado principalmente no fragmento O_2 , mostrando que o oxigênio já se encontra parcialmente reduzido. Na espécie VOL_2 , duplete, o elétron desemparelhado está localizado no centro metálico. A interação desta espécie com o oxigênio molecular leva a uma transferência deste elétron desemparelhado do centro metálico para a molécula de O_2 adsorvida.

O grupo $\bullet OOH$ é um radical muito reativo. Seu elétron desemparelhado se localiza essencialmente no oxigênio com a valência livre, O_1 , em um esquema O_1-O_2-H . A sua interação com o complexo VOL_2 leva a um sistema com uma multiplicidade simpleto. A distância de ligação calculada $VO-OH$ é 1,437 Å; 0,091 Å maior do que a encontrada em fase gasosa para o radical $\bullet OOH$. A distância de ligação $V-OOH$ é de 1,851 Å, cerca de 0,251 Å maior do que a distância $V-O$. A energia de ligação é 32,7 kcal.mol⁻¹ ao nível BP86/DZVP2, cerca de 22,4 kcal.mol⁻¹ maior do que a energia de ligação da espécie VOL_2-O_2 . Uma função de base maior não apresenta um efeito considerável nas energias de ligação para este sistema. A energia de ligação $V-OOH$ é 34,0 kcal.mol⁻¹ (PBE/A-PVTZ).

Neste estudo observou-se que a interação entre o peróxido de hidrogênio e a espécie VOL_2 leva a um intermediário de reação em uma superfície de potencial muito plana, e conseqüentemente, difícil de ser caracterizado como um mínimo. O ponto estacionário foi encontrado para o estado duplete com uma frequência estimada em somente 27,5 cm⁻¹ usando o esquema BP86/A-PVTZ. Empregando a maior função de base deste estudo, A-PVTZ, com o funcional PBE, a energia encontrada para a ligação do H_2O_2 com o VOL_2 foi de apenas 2,03 kcal.mol⁻¹. A distância de ligação O-O no complexo foi de 1,472 Å e pode ser comparada com a distância encontrada na molécula de H_2O_2 livre que é de 1,473 Å. A grande distância $V-O(HOOH)$ de 2,306 Å reflete a baixa energia de ligação. O mesmo sistema, com uma multiplicidade de spin quatro (ou seja, quarteto), encontra-se cerca de 30 kcal.mol⁻¹ acima em energia.

O radical $\bullet OH$ é muito reativo, formando ligações fortes com a espécie VOL_2 , com energia de ligação estimada em 63,8 e 66,6 kcal.mol⁻¹ usando BP86/DZVP2 e PBE/DZVP2 respectivamente. A dissociação homolítica do peróxido de hidrogênio tem uma energia estimada em 55,4 kcal.mol⁻¹, uma evidência de que o mecanismo de ligação em ambas as espécies é semelhante. Os dois fragmentos são dupletos

em seus estados fundamentais, e, em ambos, sua dissociação homolítica leva a produtos no estado fundamental simpleto.

Conseqüentemente a energia de dissociação de $\text{VOL}_2\text{H}_2\text{O}_2$ em $\text{VOL}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ é pequena, de somente 0,25 a 2,0 kcal.mol^{-1} , dependendo do potencial de troca/correlação e da função de base empregadas no cálculo. É necessário salientar que estimar a energia de ligação em fragmentos fracamente ligados é muito difícil. A energia relativa entre reagentes e produtos pode ser invertida dependendo do funcional de troca/correlação usado, como foi discutido na literatura [27].

3.4. O perfil termodinâmico do mecanismo de reação

É importante discutir o perfil termodinâmico do mecanismo de reação proposto pelas equações 3.2 a 3.7. A tabela 3.2 mostra as energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO. De acordo com o teorema de Janak [55], os orbitais HOMO e LUMO são uma boa estimativa para o potencial de ionização e para a afinidade eletrônica, respectivamente, de uma molécula. Portanto medem aproximadamente a tendência de um sistema em oxidar e/ou reduzir.

A espécie VOL_2 tem um potencial de ionização relativamente alto, em torno de 4,08 eV, enquanto que o oxigênio molecular apresenta uma afinidade eletrônica de 4,62 eV. Assim a transferência de 1 elétron do HOMO da espécie VOL_2 para o LUMO do O_2 , contribui com cerca de 12,0 kcal.mol^{-1} para a energia livre desta reação, sem levar-se em consideração os efeitos estéreo-químicos desta adição.

Os radicais $\cdot\text{OOH}$ e $\cdot\text{OH}$ apresentam um alto potencial de ionização e alta afinidade eletrônica, mostrando que estes radicais são agentes altamente oxidativos. Entretanto, o peróxido de hidrogênio tem um potencial de ionização alto e uma baixa afinidade eletrônica, assim como o VOL_2 . A reação entre estas espécies não pode ser explicada simplesmente com base em potenciais de ionização e afinidades eletrônicas dos reagentes. Uma análise dos orbitais moleculares deve ser considerada para entender como esta reação ocorre.

Tabela 3.2– Energias do HOMO e do LUMO para as diferentes espécies ao nível PBE/A-PVTZ

Espécies	HOMO (eV)	LUMO(eV)
VOL ₂	-4,08	-2,12
O ₂	-7,07	-4,62
VOL ₂ O ₂	-5,09	-4,63
•OOH	-6,85	-4,95
VOL ₂ OOH	-5,32	-3,18
H ₂ O ₂	-6,53	-1,52
VOL ₂ H ₂ O ₂	-4,05	-2,31
•OH	-7,95	-6,32
VO(OH)L ₂	-5,44	-3,22

O orbital sp³ ocupado por um elétron de cada um dos radicais •OH interage para formar os orbitais moleculares ligantes e antiligantes do H₂O₂.

Os orbitais d ocupados do sistema VOL₂, com simetria adequada, interagem com o orbital molecular antiligante da espécie H₂O₂, transferindo densidade de carga para este orbital antiligante, assim enfraquecendo a ligação HO-OH.

A tabela 3.3 mostra as energias livres de Gibbs para cada passo do mecanismo de reação proposto. A energia de reação foi separada em três contribuições: energia eletrônica, contribuição térmica e energia livre de solvatação, de acordo com a equação 3.8.

$$\Delta G^{aq} = \Delta E_{Eletr\acute{o}nico}^{G\acute{a}s} + \Delta G^{T\acute{e}rmico} + \Delta G_{Solvente}^{PCM} \quad (3.8)$$

A estimativa de constantes de equilíbrio em meio condensado é um trabalho difícil. Devido à falta de dados experimentais, é difícil avaliar a precisão dos resultados. Entretanto, a tabela 3 mostra que a diferença na contribuição da energia eletrônica entre os diferentes esquemas empregados é cerca de 3 kcal.mol⁻¹, mostrando um bom acordo entre os esquemas PBE e o BP86.

Como foi mostrado por De Abreu et al.(34), a contribuição térmica calculada com a DFT não é sensível aos diferentes funcionais de troca/correlação e a diferentes funções de base empregadas em seu cálculo, sendo que a diferença não é maior que 1 kcal.mol⁻¹. Assim, desde que a análise vibracional necessária para calcular as contribuições térmicas é computacionalmente demorada, neste trabalho, foi empregado o funcional BP86 com o conjunto de bases DZVP2 para todas as espécies.

Não é uma tarefa fácil estabelecer uma maneira de melhorar os resultados para estimar as constantes de equilíbrio e as energias livres de reações químicas em solução aquosa. Tem-se especulado que grande parte do sucesso do processo de se estimar constantes de equilíbrio está no bom sinergismo entre o nível de teoria, funções de base e o modelo contínuo polarizável, levando a uma compensação de erros [34].

Para certificar que a metodologia é adequada para tratar o mecanismo de oxidação e redução do V(IV), estimou-se a energia livre global da reação para poder se comparar com o valor experimental, avaliando-se assim a qualidade dos cálculos realizados. O valor experimental para a constante de equilíbrio ($\log(\beta)$) da referência [26] é 32,86 kcal.mol⁻¹ que corresponde a uma energia livre $\Delta G = -44,8$ kcal.mol⁻¹. No entanto para poder ser comparada com a energia livre de Gibbs calculada através da equação 1, deve-se levar em consideração o fato de se ter a água como um dos reagentes do sistema, de acordo com a equação 3.9.

$$\Delta G^{Corrigido} = \Delta G^{Experimental} + 2RT \ln[H_2O] \quad (3.9)$$

A concentração da água é igual a 55,5 mol.L⁻¹ e foi utilizada como tal, levando a uma correção de 4,76 kcal.mol⁻¹, ou seja, a energia livre de Gibbs para a reação 3.1, estimada através de dados experimentais da constante de equilíbrio e da correção para a presença da água como reagente, é de -40,04 kcal.mol⁻¹.

A estimativa obtida com o nível PBE/A-PVTZ é de -41,53 kcal.mol⁻¹, cerca de 1,5 kcal.mol⁻¹ menor do que o valor experimental.

Tabela 3.3 – Energias eletrônicas, energia do ponto zero, contribuição termodinâmica, energia de solvatação calculada com a metodologia PCM e a energia livre total para as reações estudadas¹.

Reações	Função de Base	$\Delta E^{Eletr\hat{o}nico}$	ΔZPE	$\Delta G^{T\hat{e}rmico}$	$\Delta G^{Solvata\hat{c}\tilde{a}o}$	ΔG^{Total}
$VOL_2 + O_2 \rightarrow VOL_2O_2$	BP86/DZVP	-11,51	1,5	10,8	-8,9	-8,2
	BP86/A-PVTZ	-7,02				-3,7
	PBE/DZVP	-14,57				-11,2
	PBE/A-PVTZ	-9,73				-6,4
$VOL_2O_2 + H_2O \rightarrow VOL_2OH + \cdot OOH$	BP86/DZVP	13,31	0,1	-2,3	11,3	22,5
	BP86/A-PVTZ	10,92				20,1
	PBE/DZVP	14,12				23,3
	PBE/A-PVTZ	11,59				20,8
$VOL_2 + \cdot OOH \rightarrow VOL_2OOH$	BP86/DZVP	-34,17	1,9	11,9	9,3	-11,0
	BP86/A-PVTZ	-33,45				-10,3
	PBE/DZVP	-36,89				-13,8
	PBE/A-PVTZ	-35,89				-12,8
$VOL_2OOH + H_2O \rightarrow VOL_2OH + H_2O_2$	BP86/DZVP	2,82	1,0	-1,6	-2,6	-0,4
	BP86/A-PVTZ	2,20				-1,0
	PBE/DZVP	3,02				-0,2
	PBE/A-PVTZ	2,42				-0,8
$VOL_2 + H_2O_2 \rightarrow VOL_2H_2O_2$	BP86/DZVP	-2,66	1,4	10,7	0,1	9,5
	BP86/A-PVTZ	-1,45				10,7
	PBE/DZVP	-1,65				10,6
	PBE/A-PVTZ	-3,43				8,8
$VOL_2H_2O_2 \rightarrow VOL_2OH + \cdot OH$	BP86/DZVP	-5,37	-4,0	-9,0	11,7	-6,6
	BP86/A-PVTZ	-4,95				-6,2
	PBE/DZVP	-4,35				-5,6
	PBE/A-PVTZ	-3,38				-4,6
$VOL_2 + H_2O_2 \rightarrow VOL_2OH + \cdot OH$	BP86/DZVP	-5,37	-2,6	1,8	11,8	5,6
	BP86/A-PVTZ	-6,41				4,6
	PBE/DZVP	-6,00				5,0
	PBE/A-PVTZ	-6,81				4,2
$VOL_2 + \cdot OH \rightarrow VOL_2OH$	BP86/DZVP	-66,70	3,3	9,4	10,3	-55,0
	BP86/A-PVTZ	-66,64				-43,6
	PBE/DZVP	-69,86				-46,8
	PBE/A-PVTZ	-69,60				-46,5
$4VOL_2 + 2H_2O + O_2 \rightarrow 4VOL_2OH$	BP86/DZVP	-101,67	5,2	30,0	31,3	-35,2
	BP86/A-PVTZ	-100,40				-33,9
	PBE/DZVP	-110,19				-43,7
	PBE/A-PVTZ	-108,01				-41,5

¹ Os valores estão em kcal.mol⁻¹, ² A energia livre de Gibbs experimental é 40,0 kcal.mol⁻¹, a partir da constante de equilíbrio.

O perfil termodinâmico do mecanismo de reação é mostrado na figura 3.3. Os intermediários são bem caracterizados e descrevem corretamente a reação global de oxidação das espécies de V(IV). Entretanto deve-se notar que a concentração hidrogeniônica é um fator importante no mecanismo de oxidação e na especiação química do sistema em estudo. Do ponto de vista termodinâmico, em um valor de pH alto, o produto principal $\text{VO}(\text{OH})\text{L}_2$ é prontamente desprotonado. Assim sua concentração decresce deslocando o equilíbrio na direção dos produtos. Ainda é importante notar que o íon hidrônio pode afetar passos determinantes deste mecanismo, principalmente nos passos onde há moléculas de água envolvidas.

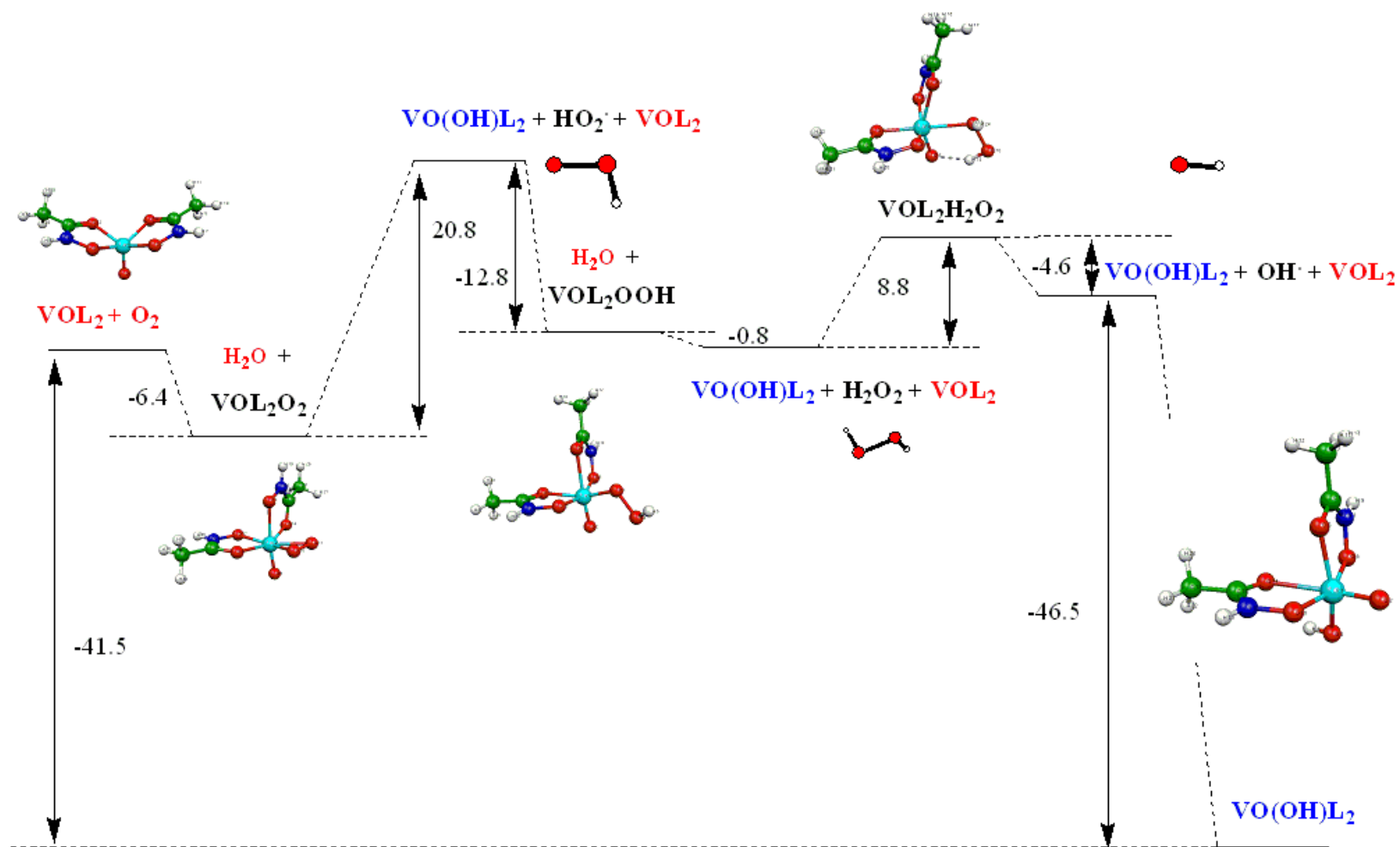


Figura 3.3– Mecanismo de reação proposto e suas respectivas energias

3.4 Considerações finais

O sistema V(IV) e V(V) na presença de ácidos hidroxâmicos vem sendo extensivamente estudado. No entanto o mecanismo de reação não havia sido ainda objeto de um estudo detalhado. Tem-se mostrado que o V(IV) é oxidado na presença de oxigênio molecular levando a conseqüências biológicas interessantes como, por exemplo, a oxidação do V(IV) a V(V) na corrente sanguínea, alterando sua toxicidade [56].

Entretanto, ao nível molecular, existe uma falta de informação referente ao mecanismo desta reação e seus possíveis intermediários. Cálculos DFT têm sido aplicados com sucesso para estudar sistemas diversos onde existe a necessidade de um conhecimento maior das espécies presentes. Nestes estudos há uma colaboração entre químicos experimentais e teóricos.

Neste trabalho esta metodologia foi empregada para estudar o mecanismo de oxidação do V(IV) na presença do ácido acetoidroxâmico. A energia livre de Gibbs em solução aquosa foi estimada a cada etapa da reação. A energia de solvatação foi estimada empregando o UAHF/PCM que, juntamente com o nível de teoria PBE/A-PVTZ forneceram valores para a reação global de oxidação em ótimo acordo com o resultado experimental, estimado em $40,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com um erro de $-1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Este erro corresponde a 2,4 unidades logarítmicas no $\log(\beta)$, isto é, na mesma faixa de erro dos dados experimentais, se levado em consideração que a força iônica do meio foi desprezada.

De acordo com a teoria do estado estacionário empregando as equações 3.2 a 3.7 temos:

Para a transformação de $[\text{VOL}_2]$ a $[\text{VOL}_2\text{OH}]$ a taxa de consumo do VOL_2 é dada por (equação 3.10)

$$\frac{d[\text{VOL}_2]}{dt} = \frac{4k_1k_2[\text{VOL}_2][\text{O}_2]}{k_1 + k_2} \quad \text{Equação 3.10}$$

O passo inicial na oxidação, é uma reação de pseudo primeira ordem com respeito à concentração do VOL_2 no meio, como esperado. A taxa de oxidação merece uma investigação experimental para confirmar estes achados teóricos.

Do perfil termodinâmico (fig 3.3), foi mostrado que a etapa menos favorável é a reação do complexo VOL_2O_2 com água levando ao produto oxidado e ao radical $\bullet\text{OOH}$. A energia livre de Gibbs é cerca de 20 kcal.mol^{-1} e é um passo crucial no primeiro estágio da reação, como pode ser concluído da taxa de reação eq (3.10).

Então, nas etapas iniciais a taxa de oxidação do VOL_2 é pequena até que outras etapas da reação se tornem predominantes. É interessante notar que para cada mol de $\bullet\text{OOH}$ produzido, 4 moles das espécies oxidadas são formadas, aumentando a eficiência da oxidação e assim aumentando a taxa da reação.

O primeiro passo da reação consiste na aproximação do oxigênio ao VOL_2 formando um complexo. O O_2 se aproxima trans ao grupo oxo. Em seguida um rearranjo intra-molecular para a conformação cis ocorre.

É interessante notar, entretanto, que outros ácidos hidroxâmicos previnem a oxidação do vanádio (IV) por serem ligantes tridentados (como por exemplo o ácido histidinoidroxâmico) formando complexos hexacoordenados. Nestes complexos a molécula de O_2 não pode se aproximar do V(IV) , impedindo o início da reação.

3.5. Referências

- 1 - Ding; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 55, 1994; 101-112.
- 2 - Hirao, T.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 80, 2000; 27-33.
- 3 - Rehder, D.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 80, 2000; 133-136.
- 4 - Eady, R. R.; *Chemical Reviews*; 96, 1996; 3013-3030.
- 5 - Robson, R. L.; Eady, R. R.; Richardson, T. H.; Miller, R. W.; Hawkins, M.; Postgate, J. R.; *Nature*; 322, 1986; 388-390.
- 6 - George, G. N. ; Coyle, C. L.; Hales, B. J.; Cramer, S. P.; *Journal of American Chemical Society* ; 110, 1988, 4057-4059.
- 7 - Hales, B. J.; True, A. E.; Hoffman, B. M.; *Journal of American Chemical Society* ; 111, 1989; 8519-8520.
- 8 - Rehder, D.; *Coordination Chemistry Reviews*; 182, 1999; 297-322.
- 9 - ten Brink, H. B.; Tuynman, A.; Dekker, H. L.; Hemrika, W.; Izumi, Y.; Oshiro, T.; Schoenmaker, H. E.; Wever, R.; *Inorganic Chemistry*; 37, 1998; 6780-6784.
- 10 - Messerschmidt, A.; Prade, L.; Wever, R.; *Biological Chemistry*; 378, 1997; 309-315.
- 11 – Wever, R.; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Chichester: John Willey and Sons; V.8, 1994; 4296.
- 12 - Goldwasser, I.; Gefel, D.; Gershonov, E.; Fridkin, M.; Shechter, Y.; *J Journal of Inorganic Biochemistry*; 80, 2000; 21-25.
- 13 - Crans, D. C.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 80, 2000; 123-131.
- 14 - Thompson, K.H.; McNeill, J.H.; Orvig, C.; *Chemical Reviews*. 99, 1999; 2561-2571.
- 15 - Dong, Y.; Narla, R. K.; Sudbeck, E.; Uckun, F. M.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 78, 2000; 321-330.
- 16 - Djordjevic, C.; *Metal Ions in Biological Systems: vol. 31, Vanadium and Its Role in Life*; H. Sigel, A. Sigel (Eds), Marcel Dekker, New York; 1995; pp. 595–616.
- 17 - Stohs, S.J., *Free Radical Biology and Medicine*; 18, nr 2, 1995; 321-336.
- 18 - Shi Xianglin, *Toxicology*; 106, 1996; 27-38.
- 19 – Ligtenbarg; *Coordination chemistry Reviews*; 237, 2003; 89-101.
- 20 - Tracey, A. S.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 80, 2000; 11-16.

- 21 - van de Velde, F. ; Arends, I. W.C.E.; Sheldon, R. A.; Journal of Inorganic Biochemistry; 80, 2000; 81-89.
- 22 - Butler, A.; Walker, J.V.; Chemical Reviews; 93, 1993; 1937-1944.
- 23 - Yamaki, R. T.; Paniago, E. B.; Carvalho, S.; Howarth, O. W.; Kam, W.; Journal of Chemical Society: Dalton Transactions; 1997; 4817-4821.
- 24 - Sigel, H.; Sigel, A.; (Eds.) Metal Ions in Biological Systems, vol. 31, 1996; Marcel Dekker, New York.
- 25 - Bell, J. H.; Pratt, R. F.; Inorganic Chemistry; 41, 2002; 2747-53.
- 26 - Santos, J. M. da S.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Duarte, H. A.; Journal of Inorganic Biochemistry; 95, 2003; 14-24.
- 27 - Duarte, H. A.; Paniago, E. B.; Carvalho, S.; De Almeida, W. B.; Journal of Inorganic Biochemistry; 72, 1998; 71-77.
- 28 - H. Kehl (Ed.), Chemistry and biology of hydroxamic acids, Karger, New York, 1982.
- 29 - Bauer, L.; Exner, O.; Angewandte Chemie International Ed. enl.; 13, 1974; 376-384.
- 30 - Crich, D.; Quintero, L.; Chemical Reviews; 89, 1989; 1413-1432.
- 31 - Miller, J. M.; Chemical Reviews; 89, 1989; 1563-1579.
- 32 - Lipczynska-Kochany, E.; Chemical Reviews; 91, 1991; 477-491.
- 33 - Raspopov; Journal of Alloys and compounds; 205, 1994; 59-62.
- 34 - De Abreu, H. A.; De Almeida, W. B.; Duarte, H. A.; Chemical Physics Letters; 383, 2004; 47-52.
- 35 - Köster, A.M.; Flores, R.; Geudtner, G.; Goursot, A.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Reveles, J. U.; Vela, A.; Salalhub, D. R.; deMon 2003, NRC Ottawa, Canada.
- 36 - Becke, A. D.; Physics Review A; 38, 1988; 3098-3100.
- 37 - Perdew, J. P.; Physics Review; B 34, 1986; 7406; Perdew, J.P. ; Physics Review; B 33, 1986, 8822-8824.
- 38 - Perdew, J.P. ; Burke, K.; Ernzerhof, M.; Physical Reviews Letters; 77, 1996, 3865-3868.
- 39 - Godbout, N. ; Salalhub, D.R. ; Andzelm, J. ; Wimmer, E.; Canadian Journal of Chemistry; 70, 1992, 560-571; Godbout, N.; The'se de Doctorat, Universite' de Montre'al, 1996.
- 40 - Schäfer, A. ; Horn, H. ; Ahlrichs, R.; Journal of Chemical Physics; 97, 1992 2571- 2577.

- 41 - Krack, M. ; Köster, A.M. ; Journal of Chemical Physics; 108, 1998, 3226–3234.
- 42 - Köster, A.M. ; Flores-Moreno, R. ; Reveles, J.U. ; Journal of Chemical Physics; 121, 2004, 681–690.
- 43 - Schlegel, H.B.; Ab Initio Methods in Quantum Chemistry – I, Wiley, New York, 1987.
- 44 - McQuarrie, D.A.; Simon, J.D. ; Molecular Thermodynamics, University Science Books, Sausalito, 1999.
- 45 - Tomasi, J.; Persico, M.; Chemical Reviews; 94, 1994, 2027–2094.
- 46 - Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J.; Chemical Physics Letters; 255, 1996, 327.
- 47 - Saracino, G.A.A. ; Improta, R.; Barone, V.; Chemical Physics Letters; 373, 2003, 411–415.
- 48 - Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J.A.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J.M.; Daniels, A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Frakas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G.A.; Ayala, P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G. ; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Head-Gordon, M.; Replogle E.S.; Pople, J.A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- 49 - Hersleth, H.P.; DIlhus, B.; Görbitz, C. H.; Andersson, K. K.; Journal of Biological Inorganic Chemistry; 7, 2002; 299-304.
- 50 - Hamstra, B. J.; Colpas, G. J.; Pecoraro, V. L.; Inorganic Chemistry; 37, 1998, 949-955.
- 51 – Ozawa, T.; Hanaki, A.; Chemical Pharmaceutical Bulletin; 37, 1989, 1407.
- 52 – Ma, R.; Bakac, A. ; Espenson, J. H.; Inorganic Chemistry ; 31, 1992 ; 1925-1930.
- 53 – Bablyó, P.; Culeddu, N.; Kiss, T.; Micera, G.; Sanna, D.; Journal of Inorganic Biochemistry; 60, 1995; 45-59.

54 – Kholuiskaya, S. N.; Kasparov, V. V.; Rubailo, V. L.; Kinetics and Catalysis, 32, 1991, 1025-1030.

55 – Parr, R. G.; Yang, W.; "Density-Functional Theory of Atoms and Molecules – International Series of Monographs on Chemistry - 16, Oxford University Press, 1989, New York.

56 – Thompson, K. H; Orvig, C; Journal of Inorganic Biochemistry 100, 12, 2006; 1925-1935

Capítulo 4 – Especificação química do sistema Al(III)/Citrato*

* Os resultados deste capítulo foram publicados no *J. Chem. Theor. Comp.* 3, 930-937 (2007)

4. Especificação química do sistema Al(III)/Citrato

4.1. Introdução

O alumínio está presente em diversas áreas na vida cotidiana e é um dos maiores constituintes do solo. Alumínio, e sua especificação química na presença de diversos ligantes, têm atraído a atenção dos pesquisadores [1-6] devido à sua importância em diversos processos relacionados ao meio ambiente, biologia e materiais. O íon alumínio (III) quando em solução aquosa forma um sistema muito complexo. Isto ocorre devido à formação de diversas espécies, com estequiometrias diversas, oriundas do processo de hidrólise. Além disto, na presença de ligantes, tais como ácidos orgânicos, o Al(III) se coordena formando diversas espécies. A importância destas espécies nos processos biológicos e ambientais ainda levanta questionamentos e tem chamado a atenção nos últimos anos.

O ácido cítrico (H_3L), estrutura 1, é uma molécula muito versátil, com três grupos carboxílicos e um grupo hidroxílico terciário, o que torna esta molécula capaz de coordenar-se com diversos íons metálicos em solução aquosa.

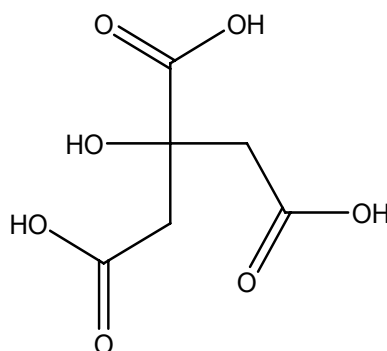


Figura 4.1– Ácido cítrico

O ácido cítrico é ligante importante na natureza sendo derivado de extratos de raízes, matéria orgânica em decomposição, dentre outras fontes. Sendo um ligante capaz de se coordenar ao Al(III) de diversas maneiras o ácido cítrico influencia de maneira drástica a hidrólise do Al(III) e, conseqüentemente, sua especificação no ambiente [7]. Esta capacidade está relacionada ao fato de o ânion citrato ser um bom agente quelante, formando complexos estáveis com metais.

O ácido cítrico também é um importante componente do plasma sanguíneo, e tem se proposto que esta substância é capaz de diminuir a toxidez de íons metálicos em organismos vivos [8], provavelmente devido à sua capacidade de coordenação. O conhecimento das propriedades estruturais e termodinâmicas dos complexos de Al(III)-Citrato tem uma importância fundamental na compreensão da especiação química do metal em organismos vivos, e tem sido objeto de diversas investigações. As propriedades termodinâmicas e as constantes de equilíbrio das diferentes espécies de Al/Citrato têm sido estudadas por potenciometria [9, 10]. Têm-se evidências de que as espécies mononucleares devem ser predominantes no plasma sanguíneo, ao menos no que se refere à suas propriedades cinéticas e termodinâmicas. O complexo AIL é a espécie predominante nos pH's de 2 a 4, esta espécie, após uma desprotonação, transforma-se na espécie $[Al(OH)L]^{-1}$ predominante dos pH's de 4 a 6.

É esperado que o íon Al(III) se coordene através de grupos doadores de densidade eletrônica tais como os grupos carboxílicos do íon citrato. No entanto se somente estes grupos estiverem envolvidos na coordenação com o Al(III) serão formados anéis de 7 membros, uma configuração não estável devido à tensão imposta por esta geometria às ligações químicas, causando a formação de ligações mais fracas do que o esperado. Assim tem-se proposto que o citrato age como um ligante tridentado com o envolvimento de dois grupos carboxilatos e do grupo hidroxílico formando anéis de cinco ou seis membros, dependendo de qual grupo carboxilato esteja envolvido na ligação. De fato, a determinação da estrutura por raios-X da espécie $[(NH_4)_5\{Al(C_6H_4O_7)_2\} \cdot 2H_2O]$ mostra que uma das ligações do ligante com o centro metálico se dá através do grupo hidroxílico. Esta ligação é razoável mesmo que o grupo carboxílico seja um doador de densidade eletrônica mais eficiente do que o grupo hidroxílico. Entretanto o grupo hidroxílico não deve estar desprotonado tendo em vista que o pKa do álcool 2-metil-propano-2-ol (álcool isobutílico) é de 19.

Aquino et al. [11] realizaram uma investigação, utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT), para o sistema Al(III)/Citrato. Os autores realizaram os cálculos para diversas conformações dos complexos AIL e incluíram os efeitos do solvente utilizando o modelo contínuo polarizável (PCM). A energia livre de formação do complexo no estudo de Aquino et al. mostrou um erro de 40 kcal.mol^{-1} em comparação aos resultados experimentais. Entretanto na literatura existem diversos

estudos onde a energia de formação de complexos é calculada, utilizando o sistema DFT-GGA/PCM, com um erro estimado em torno de 6 kcal.mol⁻¹, quando comparados os resultados experimentais e teóricos [12-21].

Este aparente desacordo entre as observações experimentais e os resultados teóricos foi a motivação para revisar o estudo deste sistema focando inicialmente no complexo mononuclear Al/Citrato. As observações experimentais usualmente fornecem informações globais a respeito da estabilidade termodinâmica das diferentes espécies. O objetivo deste trabalho é prover informações mais detalhadas da especiação química do sistema Al/Citrato visando contribuir para o entendimento deste complexo sistema ao nível molecular.

4.2. Detalhes computacionais

Todas as possíveis conformações e tautômeros resultantes da interação entre o Al³⁺ com o ácido cítrico (H₃L) foram calculadas utilizando-se o método LCGTO-KS-DFT (Combinação Linear de Orbitais de Kohn-Sham Tipo Gaussiano-Funcional da Densidade) implementado no programa deMon [22]. Os funcionais de troca-correlação baseados na aproximação do gradiente generalizado foram empregados: BP86 – utiliza a expressão de Becke [23] para a troca, de Perdew [24, 25] para a expressão de correlação, e o funcional PBE XC que utiliza expressões desenvolvidas por Perdew, Burke e Ernzerhof [26]. As funções de base DZVP e TZVP explicitamente otimizadas para DFT e a função de base the Ahlrichs (A-PVTZ) [27] foram utilizadas.

Funções de base auxiliares, automaticamente geradas (A2*) foram utilizadas para ajustar a densidade de cargas. Um grid adaptativo [28, 29] com uma tolerância de 10⁻⁶ foi empregado nas integrações numéricas para o potencial e a energia de troca-correlação.

Todas as espécies foram completamente otimizadas em fase gasosa, sem restrições de geometria utilizando-se o esquema de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) [30]. Uma análise vibracional foi realizada, e a matriz Hessiana foi avaliada numericamente a partir dos gradiente analíticos da superfície de energia potencial. As frequências positivas encontradas garantem que mínimos foram encontrados na superfície de energia potencial. Todas as otimizações de geometria e cálculos de frequências harmônicas foram realizados no programa deMon, em

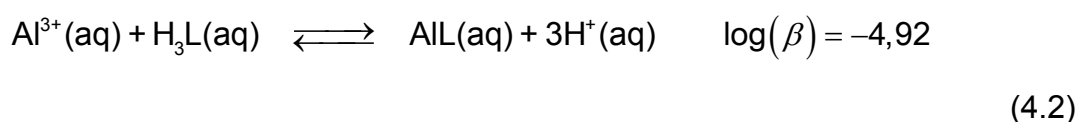
fase gasosa. As propriedades termodinâmicas foram obtidas dentro do formalismo canônico [31] à 298 K. Efeitos da presença do solvente, não específicos, foram obtidos utilizando-se o modelo de Átomos Unidos Hartree Fock – Continuo Polarizável (UAHF/PCM) [32,33]. Como descrito por Saracino [34], em cálculos UAHF/PCM, o raio da cavidade empregado no modelo contínuo foi obtido em cálculos de energia no ponto, após a otimização das geometrias, ao nível HF/6-31G(d,p). As energias livres de solvatação foram obtidas utilizando-se o programa Gaussian 98 [35].

Do ponto de vista energético, é adequado separar a energia livre de uma reação no meio aquoso em uma soma de três contribuições: energia eletrônica e de repulsão (ΔE^{ele}), a contribuição térmica (ΔG^T), e a energia livre de solvatação (ΔG^{Solv}), como descrito pela equação 4.1. A contribuição térmica é estimada utilizando-se modelo do gás ideal, as frequências vibracionais harmônicas são utilizadas para estimar-se a correção da energia do ponto zero (ZPE), e a correção devido à ocupação térmica dos níveis vibracionais.

$$\Delta G_{aq}^{tot} = \Delta E^{ele} + \Delta G^T + \Delta G^{solv} \quad (4.1)$$

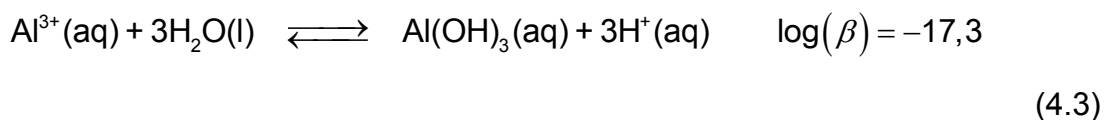
4.3. Resultados

O íon Al(III) interage com o ácido cítrico (H3L) formando espécies com a proporção metal ligante 1:1 e 1:2. A espécie predominante em uma solução ácida é a 1:1 como mostrado por Öhman [10]. A formação da espécie AIL é usualmente descrita pela interação do Al(III) aquoso e do ácido cítrico (H3L) de acordo com a equação 4.2 [10]:

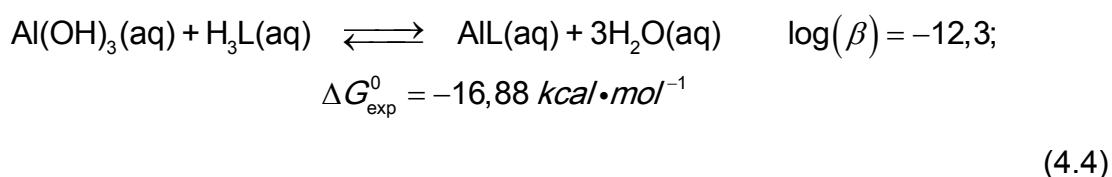


A estimativa teórica da constante de estabilidade de complexos em solução é um desafio difícil, principalmente devido à dificuldade de se estimar a variação da energia livre de solvatação, $\Delta G^{Solvatação}$. As variações da energia livre de solvatação de reagentes neutros são melhor descritas pela aproximação UAHF/PCM como tem

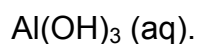
sido demonstrado na literatura [16, 17, 21]. Por outro lado, $\text{Al}(\text{OH})_3(\text{aq})$ é formado de acordo com a equação abaixo:



Entretanto é possível reescrever a equação 4.2 utilizando a equação 4.3 e com isto obter-se uma equação na qual todos os reagentes são neutros, como mostrado na equação 4.4 abaixo:



A estratégia, de se reescrever as reações de maneira a utilizar reagentes e produtos neutros, tem se mostrado muito útil quando se faz necessário obter equações químicas mais adequadas para serem descritas com o modelo DFT/PCM [17, 21]. Entretanto cada um dos reagentes deve ser corretamente modelado em solução para que se possa prever a energia livre de Gibbs para a formação da espécie AlL como descrito pela equação 4.4. Também é importante notar que o ΔG_{exp}^0 mostrado na equação 4.4 apresenta um erro maior do que encontrado experimentalmente devido à propagação de erros. Além disto, as constantes de estabilidade das espécies presentes em concentrações muito baixas, como é o caso da espécie $\text{Al}(\text{OH})_3$, são estimadas via medidas potenciométricas e, conseqüentemente, estão associadas a erros maiores do que a determinação das constantes de estabilidade das espécies predominantes no sistema.



A espécie $\text{Al}(\text{OH})_3(\text{aq})$ exibe uma geometria trigonal plana como esperado. Entretanto em solução pode-se argumentar que o melhor modelo para esta espécie inclui moléculas de água na esfera de coordenação do alumínio, por exemplo, as espécies $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ e $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$. É razoável supor a presença de moléculas de água como ligantes em solução aquosa. Os resultados deste trabalho mostram que, mesmo que possível, não há uma tendência das

moléculas de água presentes no meio se ligarem ao alumínio na espécie $\text{Al}(\text{OH})_3$. A espécie hexacoordenada não é um mínimo na superfície de energia potencial, e as moléculas de água não estão ligadas ao alumínio. A coordenação de uma molécula de água à espécie $[\text{Al}(\text{OH})_3]$, formando uma espécie tetraédrica $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})]$ mostra uma energia desfavorável em $3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. A inclusão de duas moléculas de água, formando a espécie $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ mostra uma energia livre de Gibbs desfavorável em cerca de $12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Uma observação detalhada da energia livre de Gibbs mostra que a contribuição da energia eletrônica, ΔE^{Ee} , é favorável para a formação da espécie $[\text{Al}(\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})]$, entretanto as contribuições térmicas, ΔE^T , e de solvatação, ΔG^{Solv} , são positivas, tornando o sistema instável. Esta observação é coerente uma vez que com o aumento da temperatura as moléculas de água se tornam ligantes cada vez mais lábeis e com isto, não participam da primeira esfera de coordenação. Atualmente, Ikeda et al. [36] mostraram, utilizando cálculos Car-Parrinello de dinâmica molecular, que a espécie trigonal plana $\text{Al}(\text{OH})_3$ é formada em solução.

Recentemente Rudolph et al. [37] mediram o espectro RAMAN da espécie aquosa $\text{Al}(\text{III})$ e compararam com os cálculos ab initio no nível 6-31+G*/MP2. Eles sugerem que é necessário introduzir uma segunda camada de solvatação com 12 moléculas de água para se reproduzir os resultados de RAMAN. Pode-se argumentar que este fenômeno também deve ocorrer com a espécie $\text{Al}(\text{OH})_3$ em solução, estabilizando as moléculas de água presentes na primeira esfera de coordenação. De acordo com Asthagiri et al. [38] esta afirmação não tem um fundamento termodinâmico. As moléculas de água presentes na segunda esfera de coordenação são normalmente posicionadas maximizando as ligações de hidrogênio através da otimização da geometria. Esta disposição inevitavelmente leva a artefatos que não representam a média do espaço configuracional das moléculas de água presentes na segunda esfera de coordenação.

AlL(aq)

O ácido cítrico tem quatro grupos doadores de densidade eletrônica para o metal. No entanto, por razões geométricas, esta molécula pode atuar somente como um ligante tridentado. Em um complexo 1:1 Al:Citrato, o número de coordenação do metal ainda deve ser determinado. Isto se deve ao fato de a água poder preencher

os sítios de coordenação disponíveis do centro metálico. O ácido cítrico também pode coordenar-se ao Al(III) de maneiras diferentes. Os complexos mais favoráveis formando anéis de 6 e 5 membros quando ligados ao alumínio através dos grupos carboxílicos e hidroxílico foram investigados. O anel de 7 membros formado quando a coordenação com o centro metálico ocorre através dos 3 grupos carboxílicos também foi investigada. Os centros de coordenação ainda disponíveis no centro metálico foram preenchidos com moléculas de água. As geometrias tetraédrica e bipirâmide trigonal, contendo uma ou duas moléculas de água respectivamente, estão pelo menos 14 kcal.mol^{-1} acima em energia quando comparadas com a espécie que apresenta a geometria octaédrica. A figura 4.2 mostra as geometrias possíveis, já otimizadas, para o complexo AIL em solução. A primeira estrutura (figura 4.2) envolve três grupos carboxílicos ácidos, formando um anel de 7 membros. Esta geometria aparentemente improvável pela presença de um anel com 7 membros pode ser possível devido à maior acidez dos grupos carboxílicos quando comparados com o grupo hidroxila do citrato.

A segunda estrutura (figura 4.2b) é a normalmente proposta como sendo a mais razoável, pois apresenta anéis de 5 e 6 membros, com o envolvimento do grupo hidroxila desprotonado. Assim, para manter a neutralidade da espécie, um dos grupos carboxilato, o que não está coordenado ao metal, deve ser protonado. Esta estrutura foi proposta baseada na estrutura obtida por evidências de Raios-X da coordenação com o centro metálico envolvendo anéis de 5 e 6 membros, com a participação do grupo hidroxila [39].

Matzapetakis et al. [39] sugerem a fórmula $[(\text{NH}_4)_5\{\text{Al}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_2\} \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ com o citrato completamente desprotonado, ou seja, com o grupo hidroxila também desprotonado. Entretanto, analisando cuidadosamente a preparação e a estrutura do cristal, pode-se observar que a fórmula $[(\text{NH}_4)_3\{\text{Al}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_2\} \cdot 2\text{NH}_4\text{OH}]$ também é consistente com o modelo em que o grupo hidroxila do citrato ainda está protonado. É importante notar que, de acordo com os autores, o pH foi ajustado para 8 com hidróxido de amônio aquoso durante a preparação. Em solução aquosa, é improvável que o grupo hidroxila terciário do citrato seja desprotonado com a coordenação do Al(III), uma vez que este grupo deve apresentar um pKa em torno de 19 (pKa do ter-butil-alcool). Além disso, existem evidências do grupo hidroxila se coordenando em ponte, como observado na gibbsita.

Recentemente, uma proposta para a adsorção do $\text{As}(\text{OH})_3$ em gibsita envolve a coordenação da hidroxila, $-\text{OH}$, formando ponte entre os grupos As e Al [40]. Assim é razoável propor a estrutura em que o grupo hidroxila permanece com seu próton enquanto, ou o grupo carboxilato livre ou, uma das moléculas de água coordenadas com o centro metálico encontra-se desprotonada. Com isto um zwitterion é formado, contendo uma carga positiva no centro metálico Al(III) e uma carga negativa no grupo carboxilato não envolvido na coordenação com o metal. O zwitterion é formado normalmente em soluções aquosas, aumentando o momento de dipolo da espécie e a interação desta com o solvente polar. A otimização desta estrutura na fase gasosa invariavelmente leva a uma forma não zwitteriônica, isto é, o átomo de hidrogênio migra do grupo hidroxila para o grupo carboxilato. Para impedir esta migração e estabilizar a forma zwitteriônica, três moléculas de água foram posicionadas em torno do grupo hidroxila do citrato. A estrutura completamente otimizada pode ser vista na figura 4.2c. É interessante notar que o grupo carboxilato livre acaba por ser protonado pela migração de um próton de uma das moléculas de água ligadas ao Al(III). Isto é consistente com o pKa dos diferentes grupos envolvidos. O primeiro pKa da espécie $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ é em torno de 5,52 e o terceiro pKa do citrato é em torno de 6,40. Conseqüentemente a estrutura mostrada na figura 4.2c é razoável. Entretanto, a espécie que apresenta o grupo carboxilato livre e desprotonado não pode ser descartada. Na verdade ambas podem estar presentes no meio e não podem ser distinguidas por medidas potenciométricas.

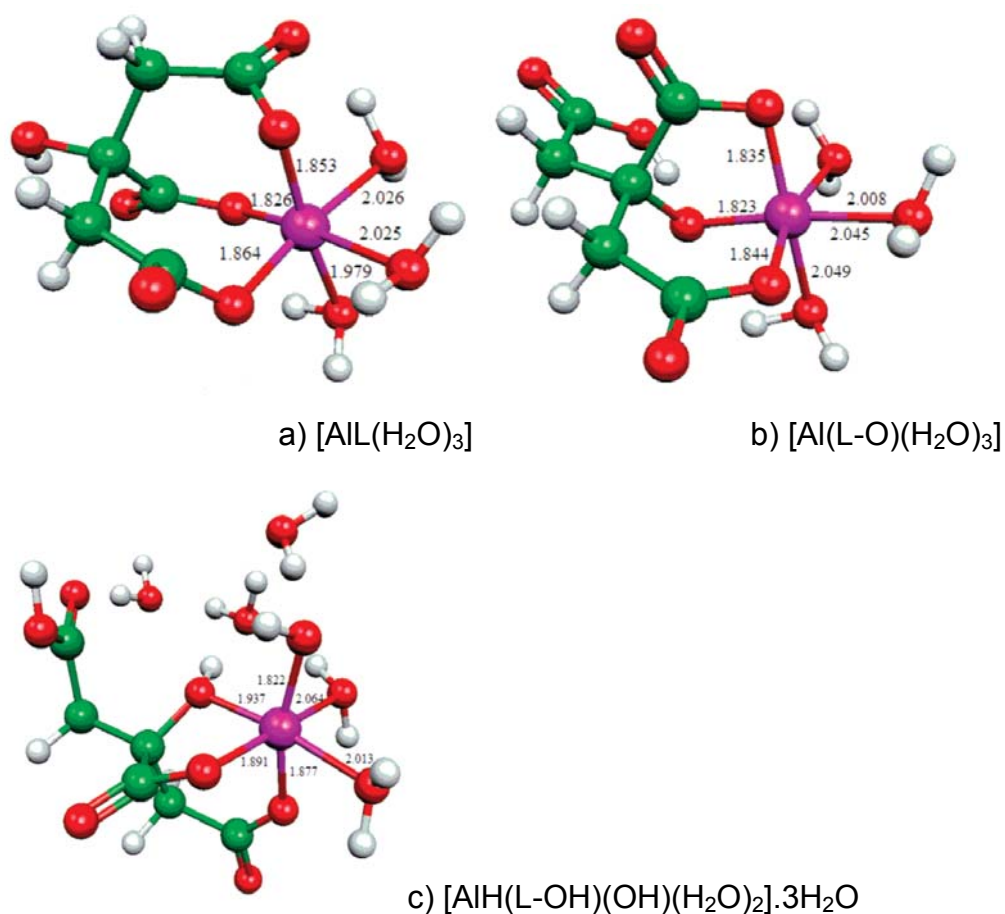


Figura 4.2– Espécies representativas do complexo ALL, otimizadas com o sistema PBE/TZVP. As distâncias de ligação estão em angstroms.

4.4. Estimativa da energia livre de Gibbs

A estimativa da energia livre de Gibbs descrita pela equação 4.2.3, levando a diferentes estruturas referentes às possíveis espécies formadas pela coordenação do Al(III) com o ácido cítrico, é mostrada na tabela 4.1. A energia livre da reação pode ser dividida em suas contribuições de acordo com a equação 4.5 abaixo:

$$\Delta G_{aq}^{tot} = \Delta E^{ele} + \Delta G^T + \Delta G^{solv} \quad (4.5)$$

onde ΔG_{aq}^{tot} refere-se à energia livre de Gibbs do sistema no meio aquoso, ΔE^{ele} corresponde à energia eletrônica da espécie, ΔG^T corresponde à contribuição térmica à energia total e ΔG^{solv} à energia de solvatação.

Estimar a constante de equilíbrio de reações químicas em meio condensado é uma tarefa difícil. Foi demonstrado por Abreu et al. [15] que a contribuição térmica

calculada pelo DFT é insensível à escolha do funcional de troca e correlação e às funções de base. Eles mostraram que a diferença não é maior que 1 kcal.mol^{-1} . Assim, neste trabalho, foi decidido que a contribuição térmica seria calculada utilizando-se o nível BP86/DZVP. O método UAHF/PCM tem limitações como qualquer outro método baseado na aproximação do modelo contínuo polarizável, para o cálculo da energia de solvatação. As interações específicas do solvente com o soluto não são levadas em consideração neste tipo de aproximação. Entretanto a literatura tem evidências de que estas interações específicas são canceladas quando na reação em estudo os reagentes e os produtos são similares [15, 34, 41]. Tem sido especulado que uma grande parte do sucesso das estimativas dos valores das constantes de equilíbrio se deve a um bom sinergismo entre o nível de teoria empregado no cálculo, as funções de base e o modelo contínuo, levando a uma compensação de erros.

De acordo com a tabela 4.1, a espécie $[\text{AlH}(\text{L-OH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ é a espécie mais favorável. As outras espécies investigadas estão pelo menos a 6 kcal.mol^{-1} mais altas em energia. A energia de solvatação favorável observada na reação de formação de $[\text{AlH}(\text{L-OH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (figura 4.2C) é uma consequência da separação de cargas na estrutura, melhorando a solvatação. A energia livre de Gibbs desta reação (reação 4.4), ao nível de teoria PBE/TZVP/PCM, é de $-14,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$, somente $2,42 \text{ kcal.mol}^{-1}$ maior do que o valor experimental. O esquema PBE/TZVP/PCM já mostrou que é capaz de prover valores de pK_a e constantes de hidrólise para Fe(II) e Fe(III) em bom acordo com os resultados experimentais [18, 19]. Os erros estão em torno de 4 kcal.mol^{-1} o que é razoável levando-se em consideração que a força iônica do meio é negligenciada e que os erros dos valores experimentais para a energia livre, oriundos das constantes de equilíbrio, estão em torno de 1 unidade logarítmica. Estes resultados corroboram com o modelo $[\text{AlH}(\text{L-OH})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ para a espécie AIL, em que o grupo hidroxila permanece protonado, enquanto que uma molécula de água ligada ao Al(III) é hidrolisada. Isto está de acordo com os valores relativos de pK_a para os diferentes grupos presentes no ácido cítrico, o primeiro pK_a da espécie $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, e com a percepção de que anéis de 5 e 6 membros são mais estáveis.

Tabela 4.1– Energias livre de reação para a formação das espécies Al(III)/Citrato, utilizando diferentes níveis de teoria^{a,b}.

reações	Funções de base	ΔE^{ele}	ΔG^{Tc}	ΔG^{solv}	ΔG^{Totd}	Log(β)
$Al(OH)_3 + H_3L \rightarrow [Al(L)(H_2O)_3]$	BP86/DZVP	-39,0	18,7	18,0	-2,3	1,7
	BP86/A-PVTZ	-38,7			-2,0	1,5
	BP86/TZVP	-36,8			-0,1	0,1
	PBE/DZVP	-42,0			-5,3	3,9
	PBE/A-PVTZ	-41,6			-4,7	3,4
	PBE/TZVP	-39,1			-2,4	1,8
$Al(OH)_3 + H_3L \rightarrow [Al(L-O)(H_2O)_3]$	BP86/DZVP	-34,3	18,0	10,9	-5,5	4,0
	BP86/A-PVTZ	-34,3			-5,4	4,0
	BP86/TZVP	-28,6			0,3	-0,2
	PBE/DZVP	-35,9			-7,0	5,1
	PBE/A-PVTZ	-37,4			-8,5	6,2
	PBE/TZVP	-34,3			-5,5	4,0
$Al(OH)_3 + H_3L + 3H_2O \rightarrow [Al(L-OH)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	BP86/DZVP	-55,8	53,8	-3,2	-12,4	9,1
	BP86/A-PVTZ	-55,1			-11,6	8,5
	BP86/TZVP	52,1			-8,7	6,4
	PBE/DZVP	-84,3			-33,8	24,7
	PBE/A-PVTZ	-62,8			-19,3	14,2
	PBE/TZVP	-57,9			-14,5	10,6
Experimental					-16,9	12,3

^a Todas as energias estão expressas em kcal.mol⁻¹. ^b O meio utilizado no cálculo da energia de solvatação foi a água, dentro a aproximação do contínuo polarizável ($\epsilon = 78,4$). ^c As contribuições térmicas a 298K incluem a energia de ponto zero (ZPE). ^d

$\Delta G_{aq}^{tot} = \Delta E^{ele} + \Delta G^T + \Delta G^{solv} - rRT \ln[H_2O]$. ^e A presença de água nos reagentes é corrigida pela expressão $-rRT \ln[H_2O]$, onde n representa o número de moléculas de água.

Alguém pode argumentar que outras espécies 1:1 Al/citrato tem sido observadas em estudos potenciométricos e que elas são derivadas da espécie neutra AIL. Atualmente duas espécies são observadas: $[AlHL]^+$ e a $[Al(OH)L]$ [10]. A espécie protonada provavelmente tem seu grupo carboxílico protonado, e somente moléculas de água ocupam os sítios de coordenação livres do centro metálico, desde que esta espécie seja predominante em pH menor que 3. A espécie $[Al(OH)L]^-$ predomina em pH acima de 4 e, conseqüentemente, o grupo carboxílico

livre do citrato está desprotonado. Isto é consistente com o terceiro pK_a do ácido cítrico, o qual é em torno de 6,4. Para verificar se estes modelos são adequados para descrever estas espécies em solução, estimou-se suas constantes de formação utilizando, como ponto de partida, a espécie neutra $[AlH(L-OH)(OH)(H_2O)_2]$.

A figura 4.3 mostra as estruturas otimizadas para as espécies $[AlH(L-OH)(H_2O)_3]^+$ e a espécies $[AlH(L-OH)(H_2O)_2]^-$. A energia livre de Gibbs para a formação de $AlH(L-OH)(H_2O)_3^+$ está em ótimo acordo com o resultado experimental, com um erro de somente 1,1 e 1,6 $kcal.mol^{-1}$ para os níveis PBE/TZVP/PCM e BP86/TZVP/PCM, respectivamente. A espécie carregada positivamente é usualmente melhor descrita pelo modelo contínuo o que impacta positivamente nos resultados finais. A figura 4.3 a mostra a estrutura otimizada para $[AlH(L-OH)(H_2O)_3]^+$. As distâncias de ligação Al-OH₂ estão em cerca de 2,0 Å e a ligação Al-O (de um grupo carboxílico) é de cerca de 1,8 Å. A distância predita para a ligação Al-O (grupo hidroxila) é de 1,959 Å, próxima do resultado observado de 1,937 Å para o complexo $[AlH(L-OH)(OH)(H_2O)_2]$. Para a espécie $[AlH(L-OH)(H_2O)_2]^-$ a energia livre de Gibbs é de cerca de -21,46 e de -14,71 $kcal.mol^{-1}$ aos níveis PBE/TZVP/PCM e BP86/TZVP/PCM, respectivamente. Estes valores devem ser comparados com o valor experimental estimado de -12,00 $kcal.mol^{-1}$. O erros maiores, de cerca de 9 e 3 $kcal.mol^{-1}$ respectivamente, se devem à dificuldade em se tratar espécies carregadas com cargas negativas. A energia livre de solvatação de sistemas carregados negativamente é mais difícil de ser estimada no modelo PCM. Além disso, a energia eletrônica é mais sensível à qualidade das funções de base desde que mais funções de base difusas são necessárias para se tratar ânions adequadamente. Esta limitação irá impactar na energia livre total da reação. Entretanto, pode-se observar na Tabela 4.2 que os resultados são consistentes. Em geral o modelo PBE/TZVP/PCM é o modelo que provê energias livres totais em melhor concordância com os resultados experimentais. As exceções são as espécies negativamente carregadas, para as quais o valor predito pelo modelo BP86/TZVP/PCM está em melhor acordo com os resultados experimentais. A estrutura otimizada para a espécie $[AlH(L-OH)(H_2O)_2]^-$ é mostrada na figura 4.3b. A distância Al-O (hidroxila do citrato) é de 1,919 Å, e não varia muito com a desprotonação. A distância Al-OH₂ também se mantém com esperado em 2,07 Å. A distância de ligação Al-OH (hidroxila) é de 1,785 Å.

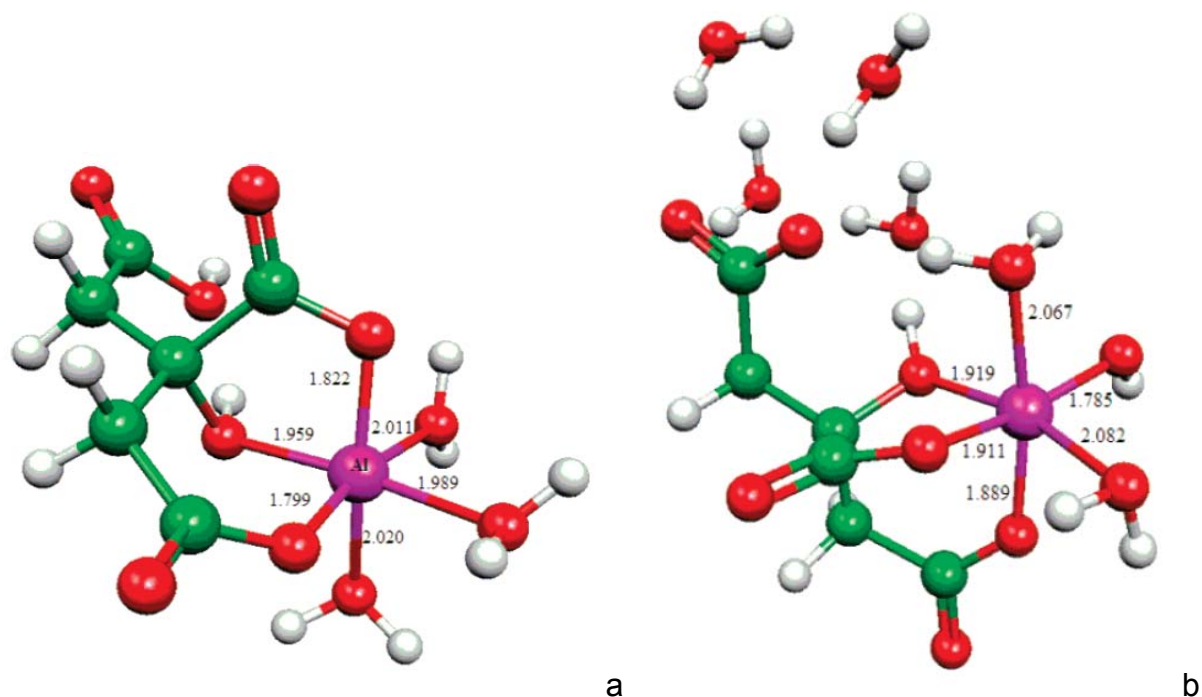


Figura 4.3 - Estrutura otimizada PBE/TZVP das espécies protonada, a, e desprotonada, b, da espécie $[AlH(L-OH)(H_2O)_3]$. Distâncias de ligação em angstroms.

Mesmo ainda sendo um desafio para a química teórica determinar as constantes de equilíbrio de sistemas em solução aquosa, informações a respeito do mecanismo de especiação química têm sido fornecidas por diversos sistemas complexos, utilizando-se cálculos DFT e a aproximação do modelo contínuo polarizável, com um sucesso notável [12 – 15, 17 – 19]. No presente trabalho, a energia livre de Gibbs da coordenação do Al(III) com o ácido cítrico formando a espécie mononuclear em solução aquosa foi estimada. Em acordo com o que tem sido proposto nos experimentos, os cálculos teóricos indicam que o grupo hidroxila do ácido cítrico não está desprotonado mesmo quando está envolvido na coordenação com o Al(III). Isto é consistente com os valores de pK_a do ácido cítrico e as constantes de hidrólise de Al(III). Outras espécies com a razão Al(III)/citrato 1:1 foram calculadas, com diferentes níveis de protonação, e as energias livre de reação foram estimadas. O modelo no qual o grupo hidroxila se mantém protonado enquanto envolvido na coordenação com o centro metálico leva a um melhor acordo com os resultados experimentais.

Tabela 4.2 – Resultados para a reação de complexação entre o Al(OH)_3 e H_3L formando as diferentes espécies estudadas.

reações	Funções de base	ΔE^{ele}	$\Delta G^{\text{T c}}$	ΔG^{solv}	$\Delta G^{\text{Tot d}}$	Log(β)
$\text{Al(OH)}_3 + \text{H}_3\text{L} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow$ $[\text{Al(L - OH)(H}_2\text{O)}_3]^+ + \text{H}_2\text{O}$	BP86/DZVP	-85,91	2,26	59,10	-22,17	16,3
	BP86/A-PVTZ	-85,88			-22,14	16,2
	BP86/TZVP	-85,20			-21,46	15,7
	PBE/DZVP	-88,62			-24,88	18,2
	PBE/A-PVTZ	-88,55			-24,81	18,2
	PBE/TZVP	-84,70			-20,96	15,4
Experimental					-19,90	14,6
$\text{Al(OH)}_3 + \text{H}_3\text{L} + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ $[\text{Al(L - O)(OH)(H}_2\text{O)}_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O} + \text{H}_3\text{O}^+$	BP86/DZVP	50,61	65,74	-135,32	-21,35	15,7
	BP86/A-PVTZ	47,23			-24,73	18,1
	BP86/TZVP	57,25			-14,71	10,8
	PBE/DZVP	42,80			-29,16	21,4
	PBE/A-PVTZ	38,30			-33,66	24,7
	PBE/TZVP	50,50			-21,46	15,7
Experimental					12,0	8,8

^a Todas as energias estão expressas em kcal.mol^{-1} . ^b O meio utilizado no cálculo da energia de solvatação foi a água, dentro a aproximação do contínuo polarizável ($\epsilon = 78,4$). ^c As contribuições térmicas a 298K incluem a energia de ponto zero (ZPE). ^d

$\Delta G_{\text{aq}}^{\text{tot}} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta G^{\text{T}} + \Delta G^{\text{solv}} - nRT \ln[\text{H}_2\text{O}]$. ^e A presença de água nos reagentes é corrigida pela expressão $-nRT \ln[\text{H}_2\text{O}]$, onde n representa o número de moléculas de água.

4.5. Considerações finais

A hidrólise do Al(III) é um sistema complexo com diversas espécies hidroxiladas [42]. Na presença do ácido cítrico, complexos estáveis e meta-estáveis são formados. Espécies mononucleares a baixas concentrações de citrato são predominantes [10]. Recentemente alguns estudos [44, 45] sugerem, através de cálculos DFT, que a espécie presente em solução da substância Al(OH)_3 seja melhor definida através de um sistema supermolecular, com a presença de 15 molécula de água, coordenadas ou presentes na primeira esfera de solvatação, onde a presença desta moléculas de água extras pode ter uma influência importante na estabilidade e na distribuição das espécies deste sistema. Estes estudos sugerem que a espécie

predominante seja a espécie tetraédrica, com uma molécula de água coordenada ao alumínio, no entanto o $\log(\beta)$ encontrado nestes estudos, para as espécies octaédricas e tetraédricas, difere de apenas 1 unidade. Esta diferença corresponde ao erro experimental, portanto, não é possível afirmar a espécie realmente presente no meio. Tem sido sugerido que o ligante citrato é completamente desprotonado incluindo seu grupo hidroxila terciário [39]. Neste trabalho isto se mostrou inconsistente com as propriedades ácidas da espécie e do Al(III) em solução. A desprotonação do grupo hidroxila é somente possível a um pH alto. Entretanto, foi provado que o grupo hidroxila está envolvido na coordenação com o Al(III). Os resultados apresentados indicam que o grupo hidroxila se mantém protonado quando da coordenação com o Al(III). Este modelo é coerente com os resultados de medições potenciométricas desde que o grau de protonação das espécies não seja alterado. De fato, os cálculos indicam que os grupos carboxílicos do citrato e a água ligada ao Al(III), sejam mais ácidos do que o grupo hidroxila do citrato ligado ao Al(III), como esperado. Este fato pode ter consequências importantes no entendimento da especiação química do sistema Al(III)/citrato em pH elevado, quando espécies polinucleares são formadas.

4.6. Referencias

- 1 Huh, J. W.; Choi, M. M.; Lee, J. H.; Yang, S. J.; Kim, M. J.; Choi, J.; Lee, K. H.; Lee, J. E.; Cho, S. W. ; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 2088-2091.
- 2 Zhang, F. P.; Ji, M.; Xu, Q.; Yang, L.; Bi, S. P.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 1756-1761.
- 3 Esteves, M. A.; Cachudo, A.; Chaves, S.; Santos, M. A. ; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 1762-1768.
- 4 Drabek, O.; Mladkova, L.; Boruvka, L.; Szakova, J.; Nikodem, A.; Nemecek, K. ; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 1788-1795.
- 5 Boruvka, L.; Mladkova, L.; Drabek, O.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 1796-1806.
- 6 Missel, J. R.; Schetinger, M. R.; Gioda, C. R.; Bohrer, D.N.; Pacholski, I. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A.; Bonacorso, H.; Morsch, V. M. ; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 99, 2005; 1853-1857.
- 7 Kuan, W. H.; Wang, M. K.; Huang, P. M.; Wu, C. W.; Chang, C. M.; Wang, S. L. ; *Water Research*; 39, 2005; 3457-3466.
- 8 Driscoll, C. T.; Baker, J. P.; Bisogni, J. J.; Schofield, C. L.; *Nature*; 284 1980; 161-164.
- 9 Ohman, L. O.; Sjoberg, S.; *Journal of Chemical, Dalton Transactions* 1983, 2513-2517.
- 10 Ohman, L. O.; *Inorganic Chemistry*; 27, 1988; 2565-2570.
- 11 Aquino, A. J. A.; Tunega, D.; Haberhauer, G.; Gerzabek, M. H.; Lischka, H.; *Physical. Chemistry Chemical Physics*; 3, 2001, 1979-1985.
- 12 Li, J.; Fisher, C. L.; Chen, J. L.; Bashford, D.; Noodleman, L. ; *Inorganic Chemistry*; 35, 1996, 4694-4702.
- 13 Liptak, M. D.; Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Feldgus, S.; Shields, G. C. ; *Journal of American Chemical Society*; 124, 2002; 6421-6427.
- 14 Liptak, M. D.; Shields, G. C.; *Journal of American Chemical Society*; 123, 2001; 7314-7319.
- 15 De Abreu, H. A.; De Almeida, W. B.; Duarte, H. A.; *Chemical Physics Letters*; 383, 2004, 47-52.

- 16 de Noronha, A. L. O.; Duarte, H. A. ; Journal of Inorganic Biochemistry; 99, 2005; 1708-1716.
- 17 Duarte, H. A.; Paniago, E. B.; Carvalho, S.; De Almeida, W. B.; Journal of Inorganic Biochemistry; 72, 1998; 71- 77.
- 18 De Abreu, H. A.; Guimaraes, L.; Duarte, H. A.; Journal of Physical. Chemistry A; 110, 2006; 7713-7718.
- 19 Guimaraes, L.; De Abreu, H. A.; Duarte, H. A.; Chemical Physics; 333, 2007, 10-17.
- 20 Kubicki, J. D. ; Journal of Physical. Chemistry A; 105, 2001; 8756-8762.
- 21 Santos, J. M. D.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Duarte, H. A.; Journal of Inorganic Biochemistry; 95, 2003; 14- 24.
- 22 Koester, A. M.; Flores, R.; Geudtner, G.; Goursot, A.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Reveles, J. U.; Vela, A.; Salahub, D. *Program deMon 2004-Version 1.1.0 exp*; Aug 2004, Ottawa, Canada, 2004.
- 23 Becke, A. D.; Physical Reviews A; 33, 1986; 2786-2788.
- 24 Perdew, J. P.; Physical Reviews B; 33, 1986, 8822-8824.
- 25 Perdew, J. P.; Yue, W.; Physical Reviews. B; 33, 1986; 8800-8802.
- 26 Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. ; Physical Reviews. Letters; 77, 1996; 3865-3868.
- 27 Schafer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R.; Journal of Chemical Physics; 97, 1992; 2571-2577.
- 28 Krack, M.; Koster, A. M.; Journal of Chemical Physics; 108, 1998; 3226 - 3234.
- 29 Koester, A. M.; Flores-Moreno, R.; Reveles, J. U. ; Journal of Chemical Physics; 121, 2004; 681- 690.
- 30 Schlegel, H. B.; Lawley, K. P.; Ed.; Wiley: New York, 1987; Vol. 67, pp 249-286.
- 31 McQuarrie, D. A. In *Statistical Thermodynamics*; University Science Books: CA, 1973; Vol. 1, Chapter 8, pp 129-141.
- 32 Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J.; Chemical Physics Letters; 255, 1996; 327-335.
- 33 Tomasi, J.; Persico, M.; Chemical Reviews; 94, 1994; 2027-2094.
- 34 Saracino, G. A. A.; Improta, R.; Barone, V.; Chemical Physics Letters; 373, 2003; 411-415.

- 35 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkar, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98, ReVision A.6*; Pittsburgh, PA, 1998.
- 36 Ikeda, T.; Hirata, M.; Kimura, T.; *Journal of Chemical Physics*; 124, 7, 2006; 074503-1 - 074503-7.
- 37 Rudolph, W. W.; Mason, R.; Pye, C. C.; *Physical Chemistry Chemical Physics*; 2, 2000; 5030-5040.
- 38 Asthagiri, D.; Pratt, L. R.; Paulaitis, M. E.; Rempe, S. B.; *Journal of the American Chemical Society*; 126, 2004; 1285-1289.
- 39 Matzapetakis, M.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Lakatos, A.; Kiss, T. Salifoglou ; *Inorganic Chemistry*; 38, 1999; 618- 619.
- 40 Oliveira, A. F.; Ladeira, A. C. Q.; Ciminelli, V. S. T.; Heine, T.; Duarte, H. A. ; *Journal of Molecular Structure (Theochem)*; 762, 2006; 17-23.
- 41 Toth, A. M.; Liptak, M. D.; Phillips, D. L.; Shields, G. C.; *Journal of Chemical Physics*; 114, 2001; 4595-4606.
- 42 Pliego, J. R.; *Chemical Physics Letters*; 367, 2003; 145-149.
- 43 Casey, W. H. ; *Chemical Reviews*; 106, 2006; 1-16.
- 44 Yang, W.; Qian, Z.; Miao, Q.; Wang, W.; Bi, S.; *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, 2009, 2396–2401.
- 45 Bogatko, S; Moens, J; Geerlings, P; *Journal of Physical Chemistry A*; 114, 2010; 7791–7799

Capítulo 5 – Espironolactona e seus complexos com β -ciclodextrina: Cálculos estruturais DFTB-SCC*

* Os resultados deste capítulo foram publicados no *J. Incl. Phen. & Macr. Chem.*, 56 (3-4), 293, 2006.

5. Espironolactona e seus complexos com β -ciclodextrina: Cálculos Estruturais DFTB-SCC

5.1. Introdução

Ciclodextrinas estão provavelmente entre as moléculas mais estudadas nas últimas décadas devido à grande variedade de aplicações tecnológicas de seus compostos, principalmente na multimilionária indústria farmacêutica. Muitas formulações estão disponíveis onde ciclodextrinas tem a função de transportadores de fármacos, melhorando sua biodisponibilidade, solubilidade e estabilidade [1,2]. As propriedades químicas e suas estruturas cíclicas chamaram a atenção de diversos pesquisadores que investigaram suas propriedades macrocíclicas e sua habilidade de proteger moléculas ou grupos hidrofóbicos dentro de sua cavidade. O desafio de se estudar o composto de inclusão e não somente o composto de associação formado, é especialmente difícil. RMN, difração de nêutrons, microscopia a laser ultra-rápida, dicroísmo circular magnético e titulação calorimétrica isotérmica [3-8] tem sido empregados para entender o mecanismo de formação da inclusão.

As β -ciclodextrinas (β -CD) são oligômeros derivados do amido contando 7 unidades de glucose. β -CDs tem a forma de um cone truncado com a parte interior hidrofóbica e a parte exterior hidrofílica (figura 5.1). Os orifícios, superior e inferior, têm respectivamente o diâmetro de 6,0 e 6,5 angstroms e uma profundidade de 7,9 angstroms, o que faz com que a cavidade seja grande o suficiente para hospedar muitas moléculas biologicamente ativas. Cerca de 7 moléculas de água estão presentes no interior da cavidade da β -CD, o que pode ser observado em estudos de difração de raios-X (h70) e difração de nêutrons [5, 6, 9]

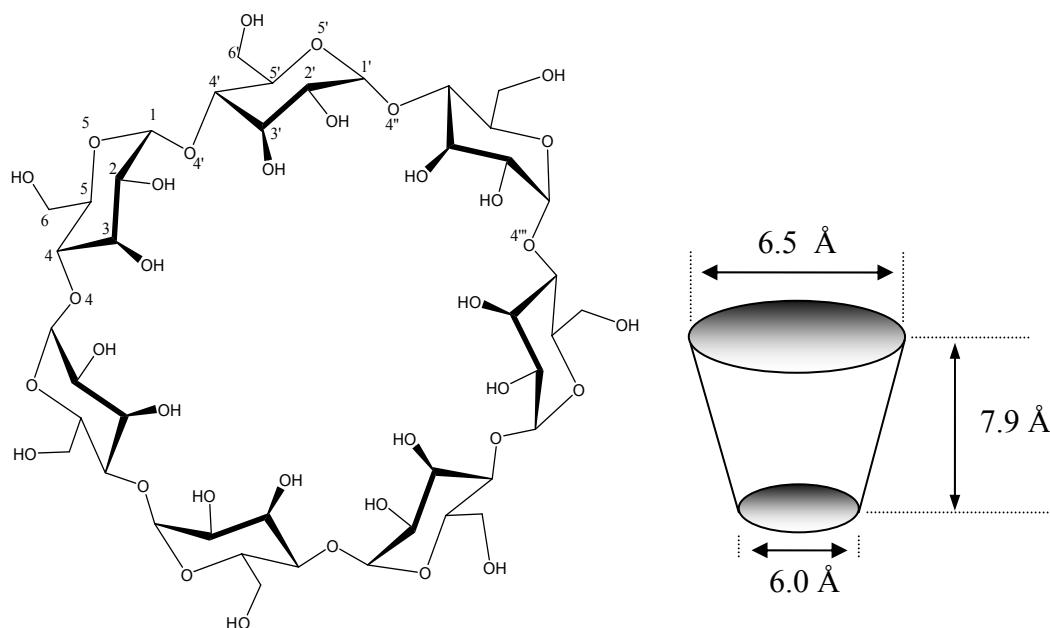


Figura 5.1– Estrutura da β -CD, incluindo o esquema de numeração utilizado para definir seus parâmetros estruturais

A espironolactona (SP) (figura 5.2) é um diurético esteróide sintético extensivamente utilizado em medicina que tem um efeito específico como antagonista da aldosterona e é utilizada no tratamento clínico de hipertensão, falhas do coração (CHF – Congestive Heart Failure), hiperaldosteronismo primário [10] e ainda atua como diurético [10,11]. Devido à sua baixa solubilidade, as formulações contendo espironolactona são formulações sólidas, ou líquidas contendo um agente espessante ou solventes para garantir a estabilidade da suspensão. Estas formulações são potencialmente tóxicas para o tratamento de recém nascidos, sendo que uma formulação à base de água [12] seria mais adequada. Diversos métodos têm sido relatados para a melhoria da dissolução e da biodisponibilidade da espironolactona [12 – 14], dentre estes, a complexação com ciclodextrinas. Mais recentemente, foi descrito o mecanismo da deacetilação da espironolactona catalisada por ciclodextrinas a diversos pH's [15,16]. Os mesmos trabalhos demonstram que a deacetilação é mínima em pH baixo. Além disto, algumas dúvidas sobre a estrutura e a configuração da espironolactona e seus compostos de inclusão ainda estão sob discussão.

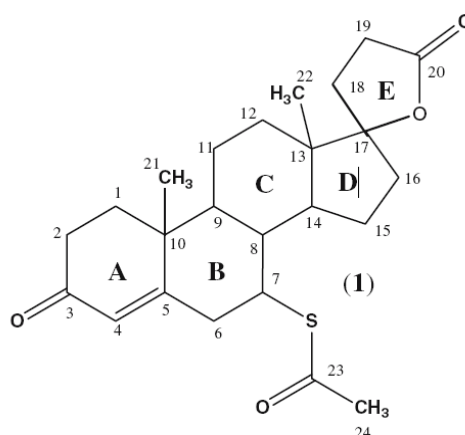


Figura 5.2– Estrutura química da Espironolactona

Desta forma, a caracterização da molécula de espironolactona e seus compostos de inclusão com β -ciclodextrina através de diferentes técnicas físico-químicas e de cálculos teóricos foi realizada a partir de um trabalho em colaboração com o grupo do Prof. Ruben Sinisterra. O grupo do Prof. Ruben Sinisterra tem como uma de suas linhas de pesquisa a formulação de medicamentos através da formação de compostos de inclusão com ciclodextrinas. O mecanismo de formação do composto de inclusão e a sua caracterização é uma tarefa difícil de ser realizada [17-20]. Técnicas de simulação computacional têm sido utilizadas para se estudar o mecanismo de formação e para caracterizar as interações hospedeiro-convidado com o objetivo de auxiliar na interpretação de resultados experimentais [21].

Experimentos modernos de RMN 1D e 2D de deslocamento químico correlacionado, isto é, HSQC [$^1J(C,H)$].HMBC [$^1J(C,H)$; $n=2,3$ e 4], 1H -ROESY and 1H -COSY foram utilizados para atribuir completamente os deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C e para investigar a formação de complexos de inclusão. O efeito nuclear Overhauser foi utilizado para determinar a posição da molécula da espironolactona dentro da cavidade da ciclodextrina, principalmente através da técnica de ROESY bidimensional. Os resultados obtidos pela aplicação dos métodos espectrais uni e bidimensionais em RMN foram utilizados para corrigir os resultados divulgados previamente para a molécula de espironolactona no pH fisiológico (pH = 7,4) [14,22]. Estudos de análise térmica, solubilidade e dissolução foram também empregados para analisar e caracterizar os complexos de inclusão da espironolactona em fase sólida.

Com o objetivo de auxiliar na caracterização e interpretação dos resultados de ROESY bidimensional, realizamos cálculos DFTB-SCC para prover informação das propriedades geométricas dos diversos possíveis arranjos estruturais dos complexos de inclusão. Vale salientar que pesquisadores têm utilizado geralmente campos de força para descrever as estruturas da ciclodextrina e das moléculas convidadas. No entanto, a ciclodextrina tem sido vislumbrada como base para a formação de nanoreatores [23,24] e de sistemas auto-organizados [25]. A simulação computacional é de grande importância; no entanto, é desejável que o método utilizado seja quântico para permitir a investigação de reações químicas que ocorrem no interior da cavidade. Por isso, escolhemos utilizar o método aproximado DFTB-SCC, que embora tenha sido utilizado com sucesso para tratar sistemas biológicos, ainda não tinha sido aplicado para investigar a formação de compostos de inclusão. Trata-se de um trabalho pioneiro que foi realizado. Em seguida, no âmbito do PRONEX-Fármacos, outros trabalhos utilizando o método DFTB-SCC com dinâmica molecular foram realizados com grande sucesso [26-28].

5.2. Métodos computacionais

Os complexos de inclusão 1:1 e 1:2 entre espirolactona- β -ciclodextrina foram pré-otimizados por um campo de força UFF (“Universal Force Field”) [29]. Para a otimização final da geometria das espécies foi utilizado o esquema DFTB-SCC (“Density Functional-Tight Binding-Self-Consistent-Charge”), para o qual, recentemente, foi sugerido um tratamento eficiente “a posteriori” das interações de van der Waals, e que foi incluído no método DFTB-SCC [30,31]. Este método pode ser considerado uma aproximação da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [32], em que o mesmo trata os potenciais atômicos de curta distância e negligencia os termos de três centros no Hamiltoniano. O método DFTB-SCC é conhecido como uma ferramenta rápida para cálculos de química quântica. O modelo DFTB-SCC utilizado nos cálculos do presente estudo está implementado no programa deMon [33].

5.2.1. Método Funcional da Densidade – Tight Binding (DFTB)

O método DFTB utiliza como base para sua metodologia a Teoria do Funcional de Densidade descrita no capítulo 2 desta tese. Diversas revisões a respeito da metodologia DFTB estão disponíveis [31,34].

No formalismo de Kohn-Sham, a energia total pode ser calculada da seguinte forma:

$$E[\rho] = \sum_i n_i \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r \quad (5.1)$$

onde n_i denota o número de ocupação do orbital. A idéia básica do método DFTB é escrever a densidade eletrônica como uma densidade eletrônica e referência ρ_0 mais uma pequena flutuação $\delta\rho$ [35],

$$\rho(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r}) + \delta\rho(\vec{r}). \quad (5.2)$$

Inserindo a equação 5.2 na equação 5.1, e após alguns rearranjos, pode-se escrever a energia total do sistema de acordo com a equação 3:

$$E = \underbrace{\sum_i n_i \langle \psi_i | \hat{H}^0 | \psi_i \rangle}_{E_{bnd}} + E_{rep}[\rho_0] + E_{2nd}[\delta\rho, \rho_0]. \quad (5.3)$$

O primeiro termo contém o Hamiltoniano \hat{H}^0 de referência, o qual depende exclusivamente da densidade de referência ρ_0 :

$$\hat{H}^0 = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ext}(\vec{r}) + \underbrace{\int \frac{\rho_0'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}[\rho_0]}_{v_{KS}[\rho_0]}. \quad (5.4)$$

A soma no primeiro termo da equação 5.3, E_{bnd} , refere-se à soma das energias de todos os orbitais ocupados. O segundo termo da equação 5.3 define a contribuição repulsiva

$$E_{\text{rep}}[\rho_0] = -\frac{1}{2} \iint \frac{\rho'_0 \rho_0}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{\text{xc}}[\rho_0] - \int v_{\text{xc}}[\rho_0] \rho_0 d\vec{r} + E_{\text{nn}}. \quad (5.5)$$

Nota-se que a energia E_{rep} , definida na equação 5.5 inclui a energia de repulsão entre os núcleos, E_{nn} , uma quantidade, de magnitude similar, porém com um sinal diferente, da quantidade representada pelo primeiro termo desta equação, que representa a repulsão entre os elétrons do sistema. Finalmente o último termo da equação 5.3 inclui as correções devido às flutuações na densidade eletrônica. Este termo é definido como

$$E_{\text{2nd}}[\rho_0, \delta\rho] = \frac{1}{2} \iint \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta^2 E_{\text{xc}}}{\delta\rho\delta\rho'} \Big|_{\rho_0} \right) d\vec{r} d\vec{r}'. \quad (5.6)$$

Para se obter uma boa estimativa da densidade eletrônica de referência, ρ_0 , esta pode ser escrita como uma superposição de densidades atômicas centradas no núcleo α ,

$$\rho_0(\vec{r}) = \sum_{\alpha}^N \rho_0^{\alpha}(\vec{r}_{\alpha}), \quad \vec{r}_{\alpha} = \vec{r} - \vec{R}_{\alpha}. \quad (5.7)$$

A representação da densidade eletrônica de referência, como descrito na equação 5.7, faz com que a energia de repulsão, E_{rep} , não dependa das flutuações da densidade eletrônica. Além disto, devido à neutralidade de ρ_0^{α} , as contribuições de Coulomb se tornam negligenciáveis a longas distâncias.

Assim, E_{rep} , pode ser expandida, e examinando-se os termos desta expansão conclui-se que as contribuições dos termos de mais de dois centros deve ser de curto alcance. Entretanto, a energia de repulsão não decai para zero a grandes distâncias interatômicas; ao invés disto, decai para um valor constante dado pelas contribuições atômicas:

$$\lim_{R_{\alpha\beta} \rightarrow \infty} E_{\text{rep}}[\rho_0] = \sum_{\alpha}^N E_{\text{rep}}[\rho_0^{\alpha}]. \quad (5.8)$$

Então, assume-se que $\sum_{\alpha}^N E_{\text{rep}}[\rho_0^{\alpha}] = 0$ para fazer com que E_{rep} dependa exclusivamente de contribuições de dois termos:

$$E_{\text{rep}}[\rho_0] \approx \frac{1}{2} \sum_{\alpha, \beta}^N U[\rho_0^{\alpha}, \rho_0^{\beta}]. \quad (5.9)$$

Mesmo sendo possível calcular E_{rep} para valores conhecidos de ρ_0^{α} , é mais conveniente ajustar E_{rep} através de cálculos *ab initio* de referência. Isto é motivado particularmente por um desbalanço nos termos da equação 5.5, onde a repulsão elétron-elétron é aproximada e tem uma grande magnitude e deve ser compensada exatamente pela energia de repulsão núcleo-núcleo. Assim, E_{rep} é ajustada entre a energia DFT e E_{bnd} , como uma função da distância interatômica $R_{\alpha\beta}$ utilizando uma estrutura de referência adequada, isto é

$$E_{\text{rep}}[\rho_0] \equiv E_{\text{rep}}(R_{\alpha\beta}) = \left\{ E_{\text{DFT}}(R_{\alpha\beta}) - E_{\text{bnd}}(R_{\alpha\beta}) \right\} \Big|_{\text{ref. struct.}}. \quad (5.10)$$

Na DFTB os orbitais KS são representados por uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO) centrados no núcleo. Denominando as funções de base de ϕ_{ν} e os coeficientes da expansão de $C_{i\nu}$ pode-se escrever os orbitais KS na seguinte forma

$$\psi_i(\vec{r}) = \sum_{\nu}^N C_{i\nu} \phi_{\nu}(\vec{r} - \vec{R}_{\alpha}). \quad (5.11)$$

A partir deste modelo LCAO, pode-se obter o problema secular

$$\sum_{\nu}^N C_{i\nu} (H_{\mu\nu}^0 - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0, \forall \mu, \nu, \quad (5.12)$$

onde os elementos $H_{\mu\nu}^0$ da matriz do Hamiltoniano e $S_{\mu\nu}$ da matriz de superposição são definidos como:

$$\begin{aligned} H_{\mu\nu}^0 &= \langle \phi_{\mu} | \hat{H}^0 | \phi_{\nu} \rangle; \\ S_{\mu\nu} &= \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle; \end{aligned} \quad \forall \mu \in \alpha, \nu \in \beta. \quad (5.13)$$

O segundo termo da equação 5.3 pode ser transformado, utilizando-se a equação 5.11 em

$$\sum_i n_i \langle \psi_i | \hat{H}^0 | \psi_i \rangle = \sum_i \sum_{\mu, \nu}^N n_i C_{i\mu} C_{i\nu} \langle \phi_{\mu} | -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{\text{KS}}[\rho_0] | \phi_{\nu} \rangle = \text{tr}(P \cdot H^0); \quad (5.14)$$

na qual os elementos da matriz P são definidos como

$$P_{\mu\nu} = \sum_i n_i C_{i\mu} C_{i\nu}. \quad (5.15)$$

Em 1998, Elstner e colaboradores [36] apresentaram uma forma de derivar as equações da DFTB através uma expansão de segunda ordem da energia total da DFT com respeito à densidade eletrônica. Como resultado os elementos da matriz do Hamiltoniano são calculados como uma densidade de superposições de acordo com a equação

$$H_{\mu\nu}^0 = \left(\phi_{\mu} \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{\text{KS}}[\rho_0^{\alpha} + \rho_0^{\beta}] \right| \phi_{\nu} \right), \mu \in \{\alpha\}, \nu \in \{\beta\}. \quad (5.16)$$

Esta maneira de se obter as equações é extensivamente utilizada para SCC-DFTB. Entretanto é também possível superpor os potenciais atômicos nos

elementos do Hamiltoniano, seguindo de perto o conceito inicial do Tight-Binding [37].

As funções de base ϕ_ν e as densidades atômicas de referência ρ_0^α são obtidas resolvendo-se a equação de Schrödinger

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{KS}}[\rho_0^\alpha] + \left(\frac{r}{r_0}\right)^2 \right] \phi_\nu(\vec{r}) = \varepsilon_\nu \phi_\nu(\vec{r}) \quad (5.17)$$

para o átomo livre dentro do método DFT auto-consistente. A contração parcial $(r/r_0)^2$ na equação 5.17 confina os orbitais atômicos e assim suas densidades, e resulta em melhores funções de base para o estudo de sistemas condensados e também de moléculas livres. O valor do parâmetro r_0 é normalmente escolhido como sendo aproximadamente $2r_{\text{cov}}$, com r_{cov} sendo o raio atômico covalente [38]. Em alguns casos, r_{cov} tem sido tratado como um parâmetro para melhorar a exatidão do método.

Na prática, os elementos da matriz do Hamiltoniano são calculados da seguinte forma: Para os elementos da diagonal, a energia do átomo livre é escolhida, o que garante que os limites de dissociação estejam corretos. Devido à ortogonalidade das funções de base, os elementos fora da diagonal da matriz, dos blocos intra-atômicos, são zero. Os blocos inter-atômicos são calculados como dado pela equação 5.16, dependendo da escolha da forma de se obter o potencial. Dentro da abordagem de superposição da densidade os elementos da matriz do Hamiltoniano se desdobram da seguinte forma:

$$H_{\mu\nu}^0 = \begin{cases} \varepsilon_\mu^{\text{free atom}}, & \mu = \nu, \\ \langle \phi_\mu | \hat{T} + v_{\text{KS}}[\rho_0^\alpha + \rho_0^\beta] | \phi_\nu \rangle, & \mu \in \{\alpha\}, \nu \in \{\beta\}, \alpha \neq \beta, \\ 0, & \text{nas demais}; \end{cases} \quad (5.18)$$

Deve-se notar que os elementos do Hamiltoniano $H_{\mu\nu}^0$ dependem somente dos átomos α e β e, portanto, somente os elementos da matriz de dois centros são explicitamente calculados, bem como os elementos de dois-centros da matriz de

overlap. De acordo com a equação 5.18 os autovalores para o átomo livre formam a diagonal da matriz do Hamiltoniano, o que garante o limite correto para os átomos livres.

Utilizando ϕ_v e ρ_0^α os elementos do Hamiltoniano e da matriz de superposição podem ser calculados e tabulados como uma função da distância entre os pares atômicos. Assim, não é necessário recalculá-los nenhuma das integrais, por exemplo, durante uma otimização de geometria ou uma dinâmica molecular.

5.2.2. Método “Density Functional-Tight Binding – Self Consistent Charge”

É bem conhecido o fato de que a exatidão do método DFTB decresce quando as ligações químicas no sistema são controladas por um balanço delicado de cargas entre os átomos, em especial de sistemas em moléculas heteronucleares e semicondutores polares [36]. É assim natural corrigir a densidade eletrônica através da inclusão das contribuições de segunda ordem E_{2nd} da equação 5.3, as quais são negligenciadas na DFTB. O método de *correção de cargas auto-consistentes DFTB* (SCC-TB) é uma extensão da DFTB a qual melhora a descrição de sistemas e a transferabilidade da DFTB em casos onde as interações de longa distância de Coulomb são significativas. Para incluir as flutuações de maneira simples, porém eficiente, de acordo com o modelo *tight-binding*, $\delta\rho$ é escrito como uma superposição de contribuições aparentemente atômicas $\delta\rho_\alpha$, as quais decaem rapidamente com o aumento da distância do centro atômico correspondente,

$$\delta\rho = \sum_{\alpha}^N \delta\rho_{\alpha}, \quad (5.19)$$

onde as contribuições aparentemente atômicas podem ser simplificadas com a aproximação do monopolo:

$$\delta\rho_{\alpha} \approx q_{\alpha} F_{00}^{\alpha} Y_{00}. \quad (5.20)$$

Aqui q_α é a carga de Mulliken, a diferença entre a população atômica e Mulliken p_α [39] e o número de elétrons de valência de um átomo neutro livre p_α^0 ($q_\alpha = p_\alpha - p_\alpha^0$); F_{00}^α denota a dependência radial normalizada da flutuação da densidade eletrônica no átomo α , aproximadamente esférica pela função angular Y_{00} . Em outras palavras, os efeitos da transferência de cargas estão inclusos, mas alterações na forma da densidade eletrônica são negligenciadas. A equação 5.6 então se torna

$$E_{2\text{nd}} \approx \frac{1}{2} \sum_{\alpha,\beta}^N q_\alpha q_\beta \underbrace{\iint \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \left. \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta \rho \delta \rho'} \right|_{\rho_0} \right) F_{00}^\alpha F_{00}^\beta Y_{00}^2 d\vec{r} d\vec{r}'}_{\gamma_{\alpha\beta}}, \quad (5.21)$$

onde a notação $\gamma_{\alpha\beta}$ foi introduzida por simples conveniência.

Para se resolver a equação 5.21, $\gamma_{\alpha\beta}$ precisa ser analisada. No caso limite onde a separação interatômica é muito grande ($|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta| = |\vec{r} - \vec{r}'| \rightarrow \infty$) pode-se encontrar, por GGA-DFT, que o termo de troca-correlação tende a zero e que $\gamma_{\alpha\beta}$ descreve a interação normalizada entre densidades esféricas, basicamente reduzindo-se a $1/|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|$, então,

$$E_{2\text{nd}} \approx \sum_{\alpha,\beta}^N \frac{q_\alpha q_\beta}{|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|}. \quad (5.22)$$

O caso oposto, para o qual a distância interatômica tende a zero ($|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta| = |\vec{r} - \vec{r}'| \rightarrow 0$), $\gamma_{\alpha\beta}$ descreve a interação elétron-elétron dentro do átomo α e pode ser relacionada à dureza química η_α [40], ou ao parâmetro de Hubbard $\gamma_{\alpha\alpha} = 2\eta_\alpha = U_\alpha$. Dentro da aproximação do monopolo, U_α pode ser calculado – utilizando-se o procedimento DFT – como uma derivada segunda da energia atômica total do átomo α com respeito a sua população atômica:

$$E_{2\text{nd}} \approx \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E_\alpha[\rho_0]}{\partial p_\alpha^2} q_\alpha^2 = \frac{1}{2} U_\alpha q_\alpha^2. \quad (5.23)$$

Para se obter uma expressão bem definida e útil para sistemas e todas as escalas e, ainda assim, manter a consistência das aproximações anteriores, uma expressão analítica foi desenvolvida [36] para aproximar as flutuações da densidade com as densidades eletrônicas esféricas.

Então, a energia total dentro da metodologia SCC-DFTB é escrita como

$$E_{\text{SCC}} = \sum_i n_i \langle \psi_i | \hat{H}^0 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{\alpha, \beta}^N \gamma_{\alpha\beta} q_\alpha q_\beta + E_{\text{rep}}, \quad (5.24)$$

com $\gamma_{\alpha\beta} = \gamma_{\alpha\beta}(U_\alpha, U_\beta, |\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|)$. Aqui a contribuição devida ao Hamiltoniano \hat{H}^0 é exatamente a mesma do método DFTB padrão. É importante notar que no primeiro termo da equação 5.24 somente pode ser simplificado à soma das energias dos orbitais moleculares – a notação conveniente para a DFTB- se todas as cargas são iguais a zero. Assim como no modelo não-auto-consistente, as funções de onda ψ_i são expandidas no modelo LCAO – equação 5.11 – e a equação 5.24 fornece:

$$E_{\text{SCC}} = \text{tr}(P \cdot H^0) + \frac{1}{2} \sum_{\alpha, \beta}^N \gamma_{\alpha\beta} q_\alpha q_\beta + E_{\text{rep}}. \quad (5.25)$$

As flutuações de cargas são calculadas pela análise de população de Mulliken [39]:

$$p_\alpha = \frac{1}{2} \sum_i n_i \sum_{\mu \in \alpha} \sum_v (C_{i\mu} C_{iv} S_{\mu v} + C_{iv} C_{i\mu} S_{v\mu}), \quad (5.26)$$

e pode-se obter equações seculares similares àquelas na equação 5.12, com elementos modificados na matriz do Hamiltoniano:

$$H_{\mu\nu} = \langle \phi_\mu | \hat{H}^0 | \phi_\nu \rangle + \frac{1}{2} S_{\mu\nu} \sum_{\xi}^N (\gamma_{\alpha\xi} + \gamma_{\beta\xi}) q_{\xi} = H_{\mu\nu}^0 + H_{\mu\nu}^1, \quad (5.27)$$

$$\forall \mu \in \alpha, \nu \in \beta.$$

Os elementos de matriz $H_{\mu\nu}^0$ e $S_{\mu\nu}$ são idênticos aqueles encontrados no método DFTB padrão, na equação 5.13. Desde que as cargas atômicas dependem das funções de onda monoatômicas ψ_i , é necessário utilizar um procedimento auto-consistente. Uma vez que os elementos $S_{\mu\nu}$ se estendem sobre os átomos vizinhos, interações multi-partículas são introduzidas. A correção de segunda ordem é conseguida introduzindo-se os elementos $H_{\mu\nu}^1$, os quais dependem das cargas de Mulliken.

Como a correção das cargas auto-consistente permite um tratamento explícito dos efeitos de transferência de cargas, a transferabilidade de E_{rep} é consideravelmente melhor, em comparação com um esquema não auto-consistente.

Em um modelo DFTB padrão, uma expressão analítica simples para as forças atômicas pode ser derivada de acordo com:

$$\vec{F}_{\alpha} = -\sum_i n_i \sum_{\mu,\nu} C_{i\mu} C_{i\nu} \left[\frac{\partial H_{\mu\nu}^0}{\partial \vec{R}_{\alpha}} - \left(\varepsilon_i - \frac{H_{\mu\nu}^1}{S_{\mu\nu}} \right) \frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial \vec{R}_{\alpha}} \right] - q_{\alpha} \sum_{\xi}^N \frac{\partial \gamma_{\alpha\beta}}{\partial \vec{R}_{\alpha}} q_{\xi} - \frac{\partial E_{\text{rep}}}{\partial \vec{R}_{\alpha}}. \quad (5.28)$$

5.2.3. Inclusão das forças de Dispersão de London no SCC-DFTB

A despeito de sua natureza fraca, as interações de London – também chamadas de interações de dispersão – afetam processos fundamentais na química, física e biologia. Elas influenciam, por exemplo, a formação de cristais moleculares, a estrutura de biomoléculas como proteínas e DNA, processos de adsorção e interações do tipo “ π - π stacking”.

Entretanto, DFTB e também a SCCDFTB tratam somente de potenciais de curto alcance, resultando em um Hamiltoniano de curto alcance $H_{\mu\nu}^0$. Entretanto, as interações eletrônicas de longa distância, somente são levadas em consideração na SCC-DFTB, são multiplicadas pela matriz de superposição e ainda tem seu alcance reduzido efetivamente. Além disto, os elementos da matriz aproximam-se de zero a

distâncias geralmente menores do que as distâncias de mínimo de van-der-Waals. Assim, a DFTB negligencia completamente as forças de dispersão de London [41].

Dois tratamentos para incluir *a posteriori* as interações de dispersão foram propostos [41,42]. Em ambos os casos, a energia de dispersão E_{disp} é calculada separadamente utilizando potenciais empíricos, e então adicionada à expressão da energia total DFTB. Desde que as forças de dispersão de London estão totalmente ausentes no tratamento DFTB, a adição da E_{disp} não introduz nenhum erro de dupla-contagem à energia.

Ambos os tratamentos são similares; sendo assim será descrito somente o modelo utilizado neste trabalho [41]. Esta correção foi implementada em uma versão experimental do programa deMon [43] e utiliza o campo de força UFF [44], também já disponível no programa deMon. A interação de dispersão $U_{\alpha\beta}$ entre os átomos α e β à distância R um do outro é dada pelo potencial de Lennard-Jones, o qual inclui dois parâmetros: A distância de van-der-Waals ($R_{\alpha\beta}$) e a profundidade do poço ($d_{\alpha\beta}$):

$$U_{\alpha\beta}(R) = d_{\alpha\beta} \left[-2 \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^6 + \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^{12} \right]. \quad (5.29)$$

Os parâmetros $R_{\alpha\beta}$ e $d_{\alpha\beta}$ foram descritos na publicação original do campo de força UFF [44] e estão disponíveis para os elementos da tabela periódica de H a Lw. No UFF, a parte divergente de curto alcance do termo de van-der-Waals é definida como zero de acordo com um critério de adjacência: O cálculo das interação de van-der-Waals é omitido entre os átomos e seus átomos vizinhos, até duas ligações de distância, de acordo com o mapa das ligações. Isto impõe uma topologia inflexível para o sistema, o que não é desejável em um método de mecânica quântica. Para resolver este problema, a equação 5.29 é utilizada somente quando $U_{\alpha\beta}$ é atrativo (as interações de London nunca são repulsivas), isto é $R < 2^{-1/6} R_{\alpha\beta}$. Em adição, um potencial de curto alcance é derivado utilizando-se o polinômio

$$U_{\alpha\beta}^{\text{short-range}}(R) = U_0 - U_1 R^n - U_2 R^{2n}, \quad (5.30)$$

onde U_0 , U_1 , e U_2 são calculados de forma que a energia de interação e suas derivadas de primeira e segunda ordem estejam de acordo com a equação 5.29 a $R = 2^{-1/6} R_{\alpha\beta}$. O melhor valor sugerido para n é cinco, o que fornece as seguintes expressões para os parâmetros U_0 , U_1 , e U_2 [41]:

$$U_0 = \frac{396}{25} d_{\alpha\beta}, \quad (5.31)$$

$$U_1 = 2^{5/6} \frac{672}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^5}, \quad (5.32)$$

$$U_2 = -2^{2/3} \frac{552}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^{10}}. \quad (5.33)$$

Assim o potencial de dispersão para o método DFTB pode ser escrito como

$$U_{\alpha\beta}(R) = \begin{cases} d_{\alpha\beta} \left[-2 \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^6 + \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^{12} \right], & \forall R \geq 2^{-1/6} R_{\alpha\beta}, \\ \frac{396}{25} d_{\alpha\beta} - 2^{5/6} \frac{672}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^5} R^5 + 2^{2/3} \frac{552}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^{10}} R^{10}, & \forall R < 2^{-1/6} R_{\alpha\beta}, \end{cases} \quad (5.34)$$

e a energia de dispersão é dada por

$$E_{\text{disp}} = \frac{1}{2} \sum_{\alpha,\beta}^N U_{\alpha\beta}(R). \quad (5.35)$$

Este termo é então adicionado à energia total DFTB calculada utilizando-se a correção padrão para dispersão (DC)-SCC-DFTB.

5.3. Resultados experimentais

Este trabalho teórico/experimental foi realizado concomitantemente. Por isso, apresentaremos sucintamente os principais resultados experimentais. Para maiores detalhes, indicamos o trabalho completo publicado, referência [7].

5.3.1. Estudo de Análise Térmica

Os resultados obtidos via DTA e TGA indicam que o complexo existe em estado sólido como mostrado pela figura 5.3 (resultados de TGA não mostrados). Neste caso, um pico endotérmico, o ponto de fusão da espironolactona (213,3 °C) não foi observado no complexo preparado pelo processo de “Kneading” ou pelo processo de “Freeze-drying” (Figuras 3:(3) e 3:(4) respectivamente). A curva DTA do complexo espironolactona- β -ciclodextrina preparada pelo método de “Freeze-frying” mostra três sinais endotérmicos em torno de 334 °C, em contraste com o complexo preparado pelo processo de “Kneading”, o qual mostra somente um pico. Estes resultados reforçam a hipótese de que dois tipos de complexos são formados pelos diferentes métodos de preparo. Finalmente, estes resultados indicam claramente que o complexo espironolactona- β -ciclodextrina existe em fase sólida e mostra algumas diferenças dependendo do procedimento realizado para se preparar o complexo de inclusão.

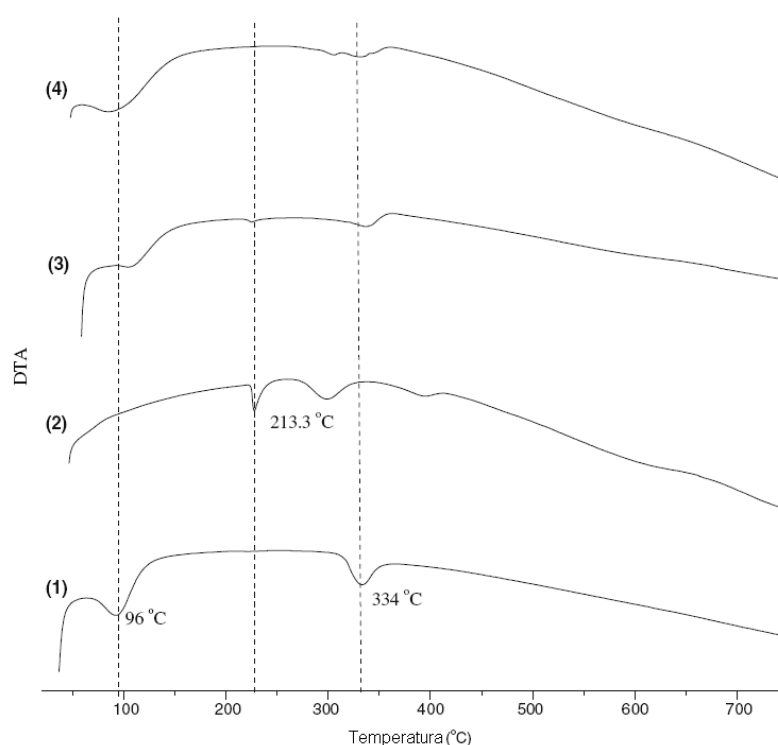


Figura 5.3 – DTA de (1) β -ciclodextrina; (2) espironolactona; (3) complexo espironolactona- β -ciclodextrina preparado pelo método “Kneading”; (4) complexo espironolactona- β -ciclodextrina preparado pelo método “Freeze-drying”. Retirado da referência [7];

5.3.2. Resultados de RMN

Técnicas modernas de RMN baseadas no gradiente de pulso de campo foram utilizadas para determinar e atribuir os sinais referentes à estrutura da espirolactona e seus compostos de inclusão [45, 46]. As atribuições de ressonância de ^1H e ^{13}C da espirolactona foram conduzidas em experimentos utilizando a técnica de deslocamento químico correlacionado 2D. Os resultados deste estudo foram utilizados para confirmar e refutar algumas atribuições equivocadas relatadas na literatura [22, 47, 48]. Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono e hidrogênio, incluindo as correlações heteronucleares estão sumarizados nas tabelas 5.1 e 5.2.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono não hidrogenados, e de diversos dos átomos de carbono hidrogenados, foi realizada principalmente com os resultados do espectro de HMBC.

O ponto de partida para a atribuição dos sinais para a espirolactona foi a ressonância de hidrogênios localizada a δ_{H} 3,89, o qual mostra uma correlação no experimento HSQC ^1H - ^{13}C com o sinal localizado a δ_{H} 44,99. Esta ressonância foi atribuída aos sinais do átomo 9, os quais foram atribuídos equivocadamente em estudos recentes. As atribuições do H-9 foram confirmadas baseadas na conectividade observada nos experimentos bidimensionais homo e heteronucleares de RMN. O hidrogênio H-9, o qual se mostra como um largo multipeto no espectro unidimensional ^1H RMN (figura 4), mostrou correlações com H-1_{eq} (δ_{H} 3,00, dd), H-1_{ax} (δ_{H} 2,29), e H-2_{eq} (δ_{H} 2,40-2,52, m) no experimento de COSY, e com os carbonos C-1 (δ_{C} 39,77), C-5 (δ_{C} 166,46) e C-7 (δ_{C} 48,97) no experimento HMBC, respectivamente.

Da mesma maneira, C-1 mostrou uma correlação com H-4 (δ_{H} 5,59; δ_{C} 125,74), e C-4 mostrou correlações com H-1, H-2 e uma correlação de curto alcance via 4J com H-21 (δ_{H} 1,19; δ_{C} 17,15) as quais confirmaram as atribuições do anel A da molécula da espirolactona.

Baseando-se nos dados de HMBC, o grupo metila C-21 mostrou uma correlação de longa distância com os hidrogênios H-6 (δ_{H} 1,63 e δ_{H} 1,39-1,52) via 3J , H-4 (δ_{H} 5,59; δ_{C} 125,74) via 4J e H-7 (δ_{H} 0,93-0,99) localizados no anel B via 5J no experimento de HMBC modificado com um atraso de evolução de longa distância ($d = 100 \text{ ms} \equiv ^1J_{\text{C-H}} = 10 \text{ Hz}$).

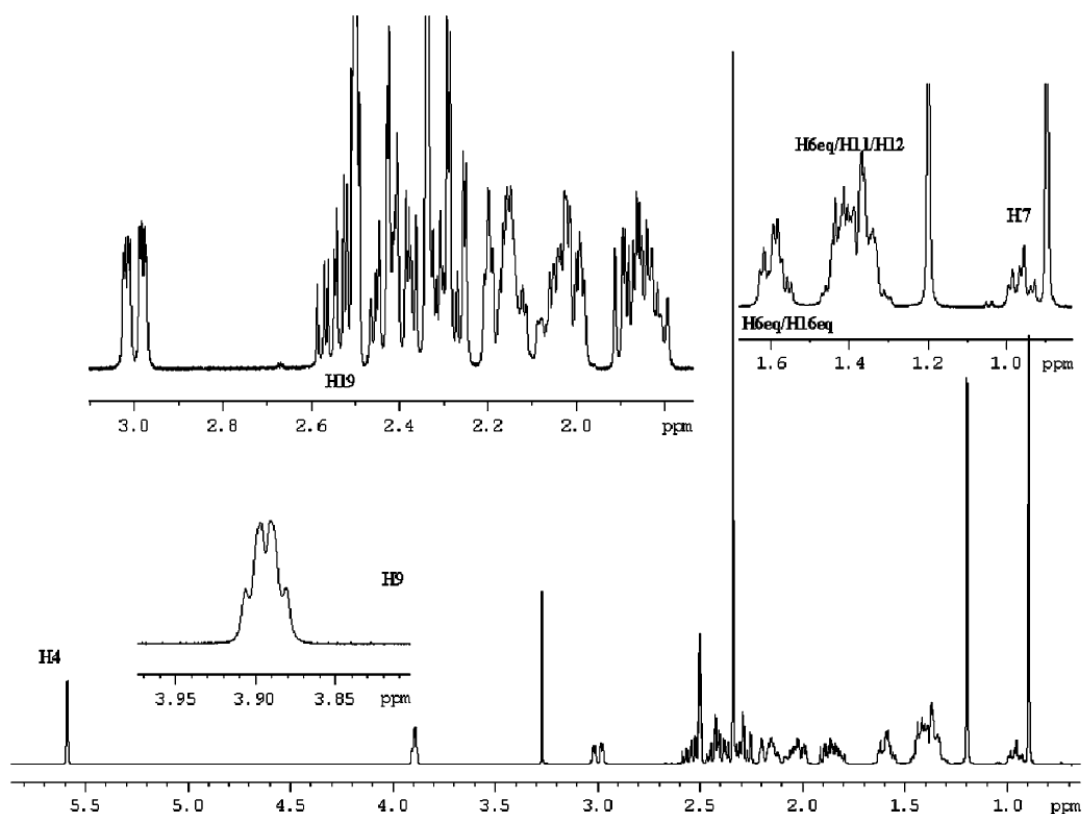


Figura 5.4 – ^1H RMN da espironolactona ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz). Retirado da referência [7]

A atribuição do hidrogênio H-7 foi também modificada em comparação com os dados previamente publicados. Foi confirmado através da conectividade observada entre este sinal e o resto da molécula nos experimentos COSY e HMBC. O hidrogênio H-7 (δ_{H} 0,93-0,99) mostrou correlações homonucleares com o hidrogênio H-6 e H-8 (δ_{H} 1,32-1,41; δ_{C} 45,38) em um experimento de COSY, e correlações heteronucleares de longa distância com o carbono C-9 via 3J (δ_{C} 44,99), C-6 (δ_{C} 20,04) via 2J , C-8 (δ_{C} 45,38) e C-14 (δ_{C} 37,76) via 3J no HMBC.

O sinal de ressonância atribuído a C-8 (δ_{C} 45,38) mostrou uma correlação heteronuclear com H-11 (δ_{H} 1,37-1,51; δ_{C} 21,55) via 3J, H-14 (δ_{H} 2,11-2,17; δ_{C} 37,76) via 2J, e H-15 (δ_{H} 2,05-2,14 e 1,82-1,92; δ_{C} 34,40) via 3J dos anéis C e D no experimento HMBC.

A atribuição do carbono C-17 (δ_{C} 94,88) foi realizada com base na atribuição do carbono C-15. O mesmo mostrou correlações heteronucleares de longa distância com H-16 e H18, H-19 e H-22 no espectro HMBC. Assim a atribuição completa dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C da espironolactona foi realizada.

Para estudar a interação entre o hospedeiro e o convidado, o espectro ^1H RMN do complexo espirolactona- β -ciclodextrina em solução aquosa foi obtido, figura 5.5. A comparação deste espectro com aqueles da espirolactona isolada mostrou algumas diferenças nos sinais de RMN, figura 5.4.

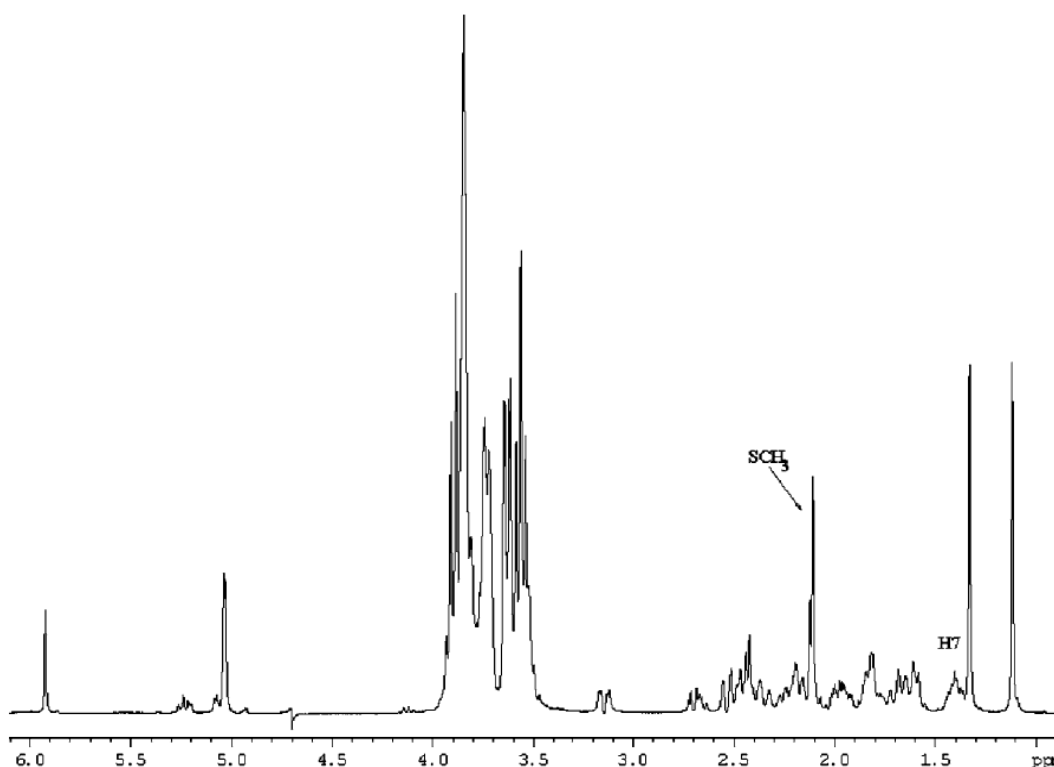


Figura 5.5 – ^1H RMN do complexo espirolactona- β -ciclodextrina formado pelo método de “Kneading” (D_2O , 400 MHz). Retirado da referência [7]

Estas diferenças se devem aos efeitos da complexação e também devido à degradação da molécula de espirolactona. As diferenças mais importantes observadas são o desaparecimento de um simpleto devido ao grupo S-Ac (Me-24 na estrutura da figura 5.2) e o deslocamento químico de multipletos atribuído ao H-7 (δ_{H} 1,39-1,47) e H-9 (δ_{H} 3,34), atribuídos em experimentos bidimensionais de correlação (COSY e HSQC). O experimento de RMN de ^{13}C confirmou a perda do grupo A-Ac. As ressonâncias atribuídas aos carbonos C-23 e C-24 estavam ausentes no espectro do complexo de inclusão e o sinal a δ_{C} 21,48 foi atribuído ao grupo S- CH_3 . As ressonâncias do carbono C-7 (δ_{C} 48,97) e C-9 (δ_{C} 44,99) foram deslocadas para δ_{C} 45,39 e δ_{C} 39,89 ppm como consequência da perda do grupo tioester durante a inclusão, como descrito na literatura [3].

Tabela 5.1– Dados espectrais de ^1H (400MHz) e ^{13}C (100 MHz) da espironolactona (1), incluindo os resultados obtidos por deslocamento correlacionado bidimensional HMBC (DMSO- d_6). Reproduzido da Referência [7]

Átomo	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)	$^2\text{J}_{\text{C-H}}^{\text{a}}$	HMBC $^3\text{J}_{\text{C-H}}^{\text{a,b}}$	$^n\text{J}_{\text{C-H}}^{\text{b; n=4,5}}$
1	2,29 (td, Hax) 3,00 (dd, Heq)	39,77	-	H-9	H-4
2	2,18–2,26 (m, Hax) 2,40–2,52 (m, Heq)	33,51	H-1	H-4	H-6; H-8
3	-	197,50	H-4	H-1	H-6
4	5,59 (s br)	125,74	-	H-2ax	H-1
5	-	166,46	H-6	H-9; H-1; Me-21	H-2
6	1,39–1,52 (m, Hax) 1,63 (Heq)	20,04	H-7	H-8	-
7	0,93–0,99 (m)	48,97	H-6; H-8	H-9; H-14	-
8	1,32–1,41 (m)	45,38	H-14	H-15; H-11	-
9	3,89 (q, br)	44,99	-	H-1	H-4
10	-	38,01	H-1	H-4; H-2	-
11	1,37–1,51 (m, Hax e Heq)	21,55	H-12	-	H-14
12	1,33–1,51 (m, Hax e Heq)	30,46	-	Me-22	H-18
13	-	44,85	Me-22; H-12	H-11; H-16	-
14	2,11–2,17 (m)	37,76	-	H-12; H-16	-
15	1,82–1,92(m, Hax) 2,05–2,14(m, Heq)	34,40	H-14	-	H-18
16	1,58–1,68 (m Hax) 2,01–2,09 (m, Heq)	34,96	-	H-18; H-14	-
17	-	94,98	H-18; H-16	H-19; H-12; Me-22	H-15
18	1,87–1,97(m, Hax) 2,130–2,42(m, Heq)	30,18	H-19	-	H-15
19	2,39–2,49(m, Hax) 2,53–2,64(m, Heq)	28,62	H-18	-	-
20	-	176,08	H-19	H-18	-
21	1,20 (s)	17,15	-	-	H-7; H-4; H-6
22	0,90(s)	14,38	-	H-12	-
23	-	194,06	Me-24	-	-
24	2,35 (s)	31,15	-	-	-

(s) simpleto; (d) duplete; (t) tripleto; (m) multiplete; (br) largo; (a) atraso de longa distância = 65 ms; (b) atraso de longa distância = 100 ms.

A degradação da espironolactona na presença de β -ciclodextrina foi previamente relatada em estudos de ressonância magnética nuclear. A espironolactona reage com os grupos hidroxila ionizadas da β -ciclodextrina, levando à produtos acetilados [15,16]. Além deste processo, foi também verificada a formação de compostos de inclusão com o mesmo esqueleto da espironolactona, na presença de ciclodextrina.

Tabela 5.2– Dados espectrais de espirolactona e do complexo de inclusão de espirolactona com β -ciclodextrina, em D_2O , 1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz).

Reproduzido da Referência [7]

Átomo	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
1	2,29-2,36 (m,Hax)	41,09
2	2,17 (dt, Hax)	33,63
3	-	197,00
4	5,65	126,15
5	-	166,65
6	1,58-1,63 (m, Hax e Heq)	19,75
7	1,58-1,64 (m, Hax)	45,38
8	1,31-1,39 (m)	44,76
9	3,34	39,89
10	-	38,53
11	1,31-1,38 (m, Hax)	21,48*
12	1,30-1,37 (m, Hax)	30,67
13	-	44,80
14	1,89-1,98 (m)	38,58
15	1,83-1,92 (m,Haq)	34,58
16	1,83-1,91 (m, Hax)	34,90
17	-	95,09
18	1,86-1,95 (m, Hax)	30,31
19	2,35-2,46 (m, Hax)	28,72
20	-	176,28
21	2,35-2,45 (m, Hax)	17,28
22	0.89 (s)	14,63
23	1,99 (s, S-CH3)	21,48*
24	-	-

(s) Simpleto; (d) Dupleto; (t) Tripleto; (m) Multipleto; (br) Largo; * Superposição de sinais identificada pelo experimento DEPT.

As atribuições dos deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C na molécula de espirolactona e seus complexos de inclusão são dados na tabela 5.2.

A medida do Efeito Nuclear Overhauser (NOE) é uma das ferramentas mais importantes para se provar a formação do complexo de inclusão. Além disso, é muito útil para se obter informações da geometria supramolecular do complexo formado. O NOE observado entre a espirolactona e os hidrogênios da β -

ciclodextrina, como detectado em experimentos bidimensionais de ROESY, somente apareceriam com a formação do complexo de inclusão.

O NOE entre os hidrogênios H-1 ($\delta_{H(ax)}$ 2,29-2,36; $\delta_{H(eq)}$ 2,99) e H-2 ($\delta_{H(ax)}$ 2,17; $\delta_{H(eq)}$ 2,36-2,42) da espirolactona e os hidrogênios H-3 (δ_H 3,89) e H-5 (δ_H 3,69-3,80) da β -ciclodextrina foram observados no complexo formado pelo método de “Freeze-drying” (figura 5.6). Estes resultados sugerem a formação do complexo de inclusão entre a espirolactona e a β -ciclodextrina via uma razão molar 1:1, principalmente via o anel A da espirolactona.

Diferentes resultados são encontrados quando o complexo é preparado pelo método de “Kneading”. Neste caso um maior Efeito Nuclear Overhauser entre o convidado e o hospedeiro foi observado quando comparado com o complexo preparado pelo método de “Freeze-dryer”.

Como mostrado na figura 5.7, o NOE entre os prótons H-1, H-2, H-6, H-8, H-11, H-12, H-15, H-18, H-19, H-21 e H-22 da espirolactona e os prótons H-3 e H-5 da β -ciclodextrina é observado. Estes dados sugerem que o anel A da espirolactona e parte dos anéis D e E estão situados dentro da cavidade toroidal da ciclodextrina. Estes resultados também sugerem a formação de um complexo com uma razão molar 1:2 entre a espirolactona e a β -ciclodextrina.

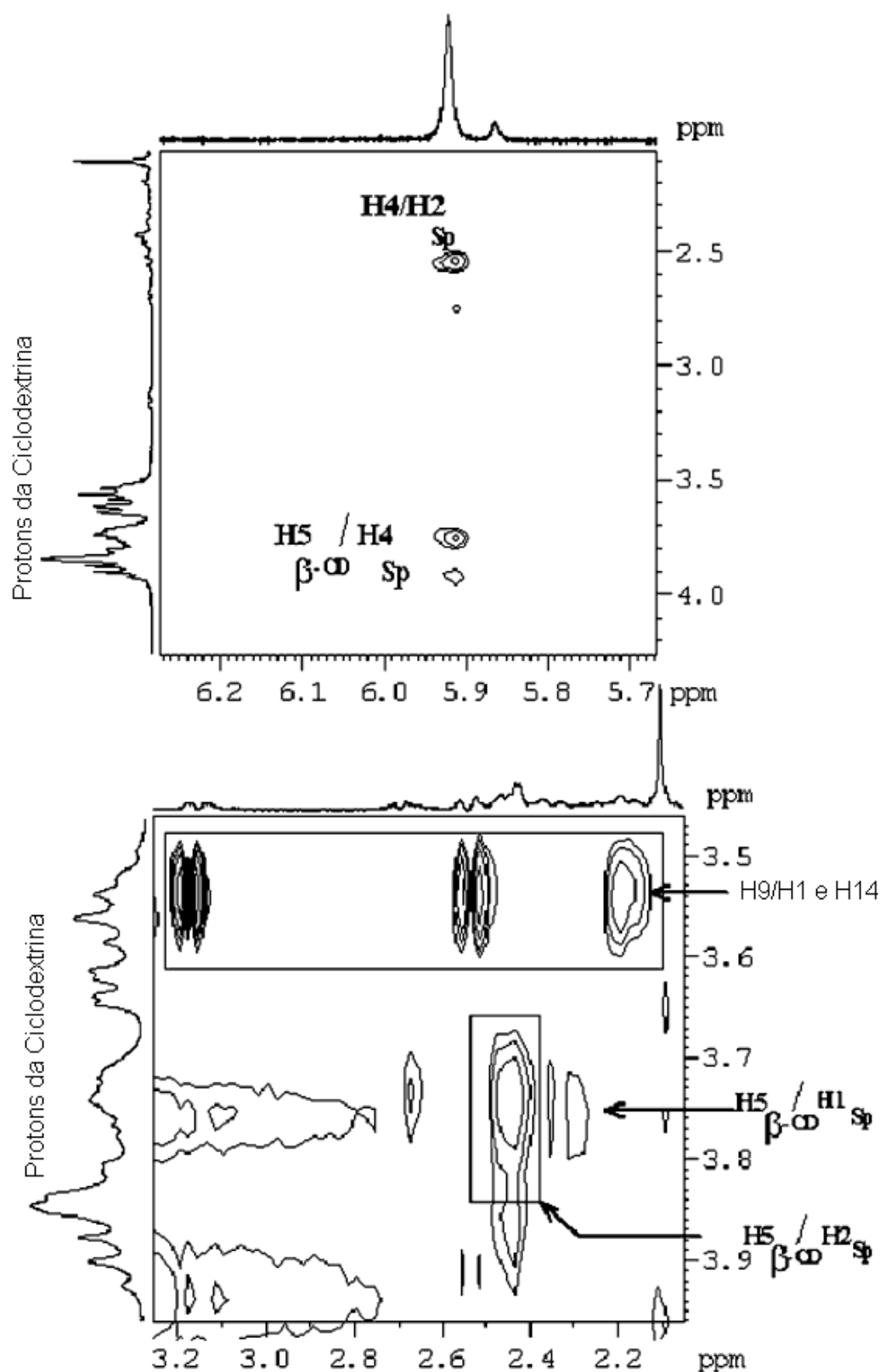


Figura 5.6 – Mapa de contorno ROESY bidimensional do complexo de inclusão preparado pelo método de “Freeze-drying” (D₂O, 400 MHz) (SP = espironolactona).

Reproduzido da Referência [7]

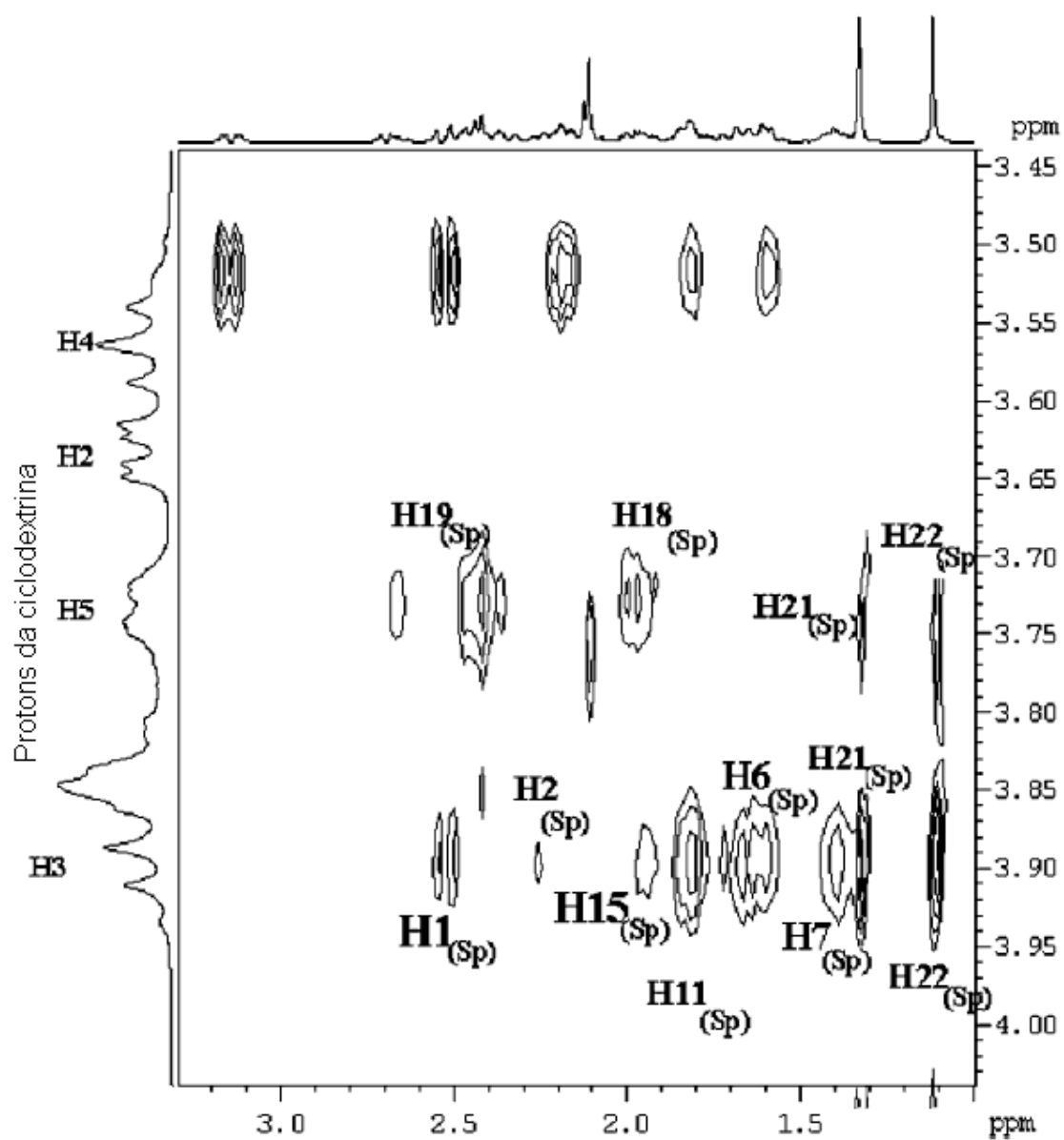


Figura 5.7 – Espectro ROESY bidimensional do complexo de inclusão preparado pelo método de “Kneading (D₂O, 400 MHz) (SP = espironolactona). Reproduzido da Referência [7]

5.3.3. Resultados e Discussão dos Cálculos DFTB-SCC

Cálculos de mecânica quântica DFTB-SCC foram realizados para verificar os dados experimentais de RMN ROESY e para obter maiores informações da geometria supramolecular dos complexos espirolactona: β -ciclodextrina obtidos pelos dois métodos já descritos anteriormente.

Quatro compostos de inclusão possíveis podem ser formados pela interação de uma molécula de β -ciclodextrina e uma molécula de espirolactona. Tanto o anel A quanto os anéis DE da espirolactona podem ser incluídos; além disto, a orientação da inclusão pode ser pela cabeça ou pela cauda da ciclodextrina. Assim os complexos formados seriam A-Cabeça, A-Cauda, DE-Cabeça, DE-Cauda. Se duas moléculas de β -ciclodextrina estão envolvidas no processo de inclusão, temos outras quatro configurações espaciais possíveis, cabeça-cabeça, cauda-cabeça, cabeça-cauda, cauda-cauda. Estas estruturas foram completamente otimizadas e as energias de complexação foram estimadas.

Todas as estruturas são estáveis e o processo de inclusão mostra uma energia que varia entre -43 e -87 kcal.mol⁻¹, para o conjunto das espécies formadas pelos complexos com razão molar 1:1 e 1:2. Os efeitos do solvente têm uma grande importância no fenômeno da inclusão e a ordem relativa das energias de reação pode ser alterada. Ainda assim as propriedades estruturais são apenas ligeiramente afetadas pelo efeito do solvente neste caso.

As propriedades estruturais mais importantes para os compostos de inclusão estão mostradas nas tabelas 5.3 e 5.4. As distâncias para os átomos de hidrogênio da espirolactona e os átomos H-3 e H-5 da β -ciclodextrina estão em um intervalo de 2,0-3,0 Å para as estruturas A-Cauda e A-Cabeça dos complexos 1:1.

A figura 5.8a mostra as estruturas otimizadas do complexo A-Cabeça. As espécies DE-Cabeça e DE-Cauda apresentam distâncias ainda maiores entre os hidrogênios da espirolactona e os da β -ciclodextrina, o que está de acordo com os resultados experimentais de ROESY. Para as espécies 1:2, o arranjo Cabeça-Cabeça mostra as distâncias mais curtas entre os prótons mostrados pelo experimento de NOE, o que é uma evidência de que a espécie Cabeça-Cabeça é preferida na razão molar 1:2 (figura 5.8b).

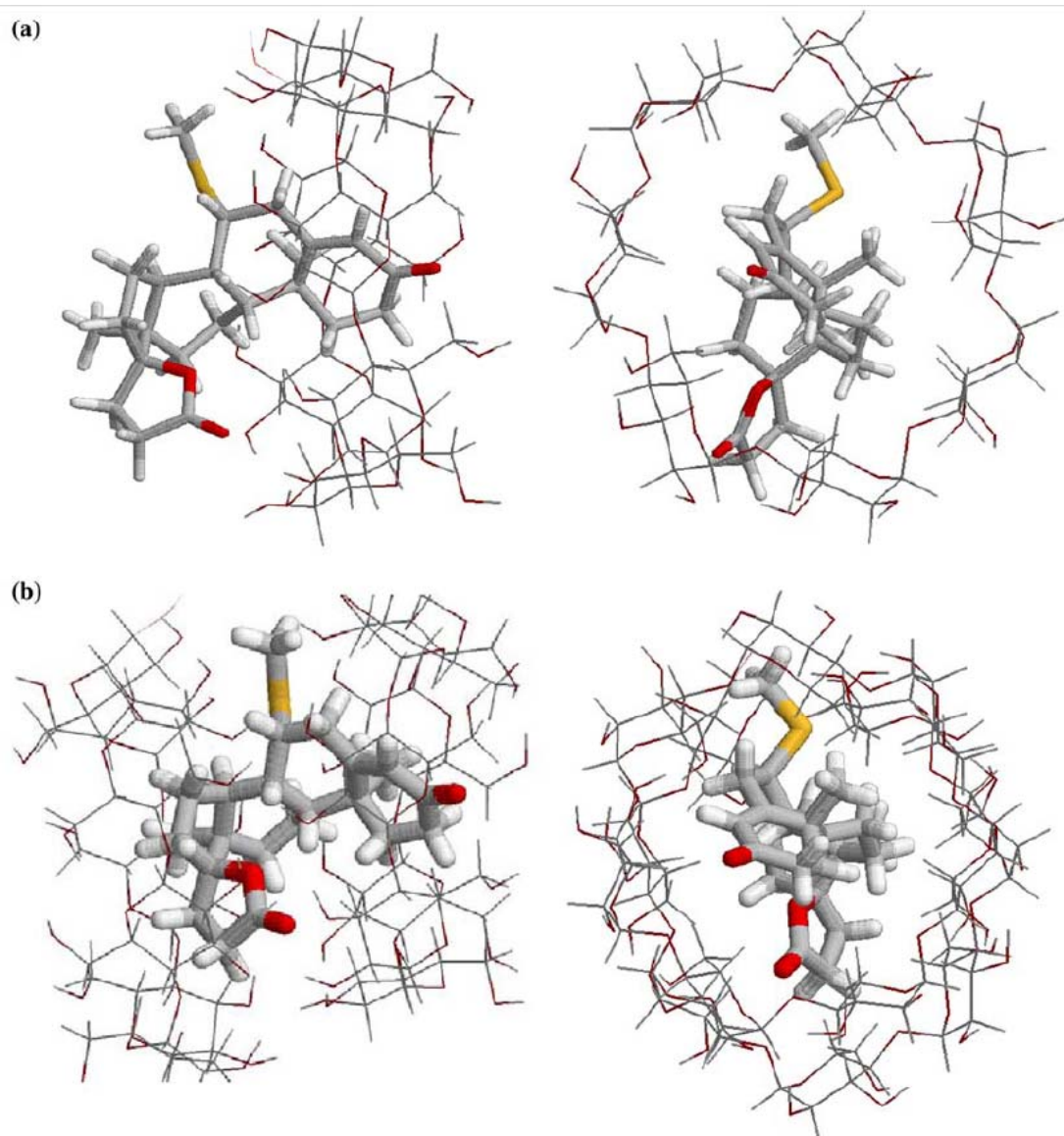


Figura 5.8 – Estruturas otimizadas DFTB-SCC dos complexos de inclusão entre a β -ciclodextrina e a espironolactona. (a) complexo 1:1; (b) complexo 1:2

Tabela 5.3– Propriedades estruturais do complexo de inclusão 1:1, espironolactona- β -ciclodextrina

Átomo da Espironolactona	Átomo da β -ciclodextrina	Distância (Å)	
		A-Cauda	A-Cabeça
H1	H3	2,048/2,737	2,909/2,936
	H5	4,013/4,446	2,603/3,017
H2	H3	2,576/4,296	2,253/3,458
	H5	2,564/3,989	4,206/5,110
H6	H3	3,075/3,210	2,029/2,083
	H5	2,283/2,437	3,509/3,543
H15	H3	D/E Cauda 7,083/7,189	DE-Cabeça 4,328/5,849
	H5	3,984/5,477	6,097/7,164
H18	H3	4,577/4,651	2,421/3,099
	H5	2,760/4,577	2,426/2,766

Tabela 5.4– Propriedades estruturais do complexo de inclusão 1:2 espironolactona- β -ciclodextrina

Átomo da Espironolactona	Átomo da β -ciclodextrina	Distância (Å)			
		Cauda-Cauda	Cauda-Cabeça	Cabeça-Cauda	Cabeça-Cabeça
H1	H3	2,162/3,238	6,356/6,608	3,321/3,479	2,909/3,241
	H5	4,216/4,980	4,090/4,120	2,394/2,642	2,675/3,083
H2	H3	2,843/3,253	1,951/3,333	4,645/5,654	2,387/3,544
	H5	2,450/3,045	4,207/4,803	2,270/3,511	4,116/5,224
H6	H3	4,724/4,853	6,360/7,452	2,342/2,484	2,103/2,312
	H5	2,686/2,790	3,604/4,871	2,380/2,551	3,341/3,769
H15	H3	6,304/6,896	2,742/2,752	4,859/5,783	2,814/2,920
	H5	3,899/4,829	3,949/4,424	3,077/3,430	2,003/3,263
H18	H3	6,757/8,501	3,746/4,122	4,415/4,616	2,455/3,895
	H5	4,171/5,923	3,870/4,010	2,730/3,445	2,513/2,656

5.4. Considerações Finais

A partir do trabalho experimental realizado pelo grupo do Prof. Ruben Sinisterra, a complexação entre as espironolactona com a β -ciclodextrina foi conseguida com sucesso com os métodos de “Kneading” e “Freeze-drying”. Os resultados mostram que os métodos são capazes de produzir dois tipos diferentes de compostos de inclusão. O produto, 1:1, obtido pelo método de “Freeze-drying” mostra um grau de complexação menor que o produto, 1:2, obtido pelo método de

“Kneading”. Os resultados de RMN possibilitaram a correção de alguns equívocos, com relação à atribuição dos deslocamentos químicos, existentes na literatura. Os resultados de NOE obtidos em experimentos bidimensionais de ROESY fornecem maiores informações a respeito da geometria supramolecular dos compostos de inclusão preparados por diferentes métodos.

Estas descobertas em RMN foram confirmadas por análises estruturais via cálculos de química quântica DFTB-SCC-DC para os complexos entre a espirolactona e β -ciclodextrina, os quais permitiram identificar que o complexo A-Cabeça e o complexo Cabeça-Cabeça, como sendo as conformações preferidas para os complexos com razão molar 1:1 e 1:2 entre a espirolactona e a β -ciclodextrina. Desta forma, fica claro que o método DFTB-SCC com a inclusão do tratamento “a posteriori” do termo de dispersão descreve de forma apropriada as interações fracas entre o hospedeiro e o hospede. Este resultado abre a perspectiva de se utilizar o método DFTB-SCC na dinâmica molecular de Born-Oppenheimer para descrever o efeito do solvente de forma explícita além de possibilitar o estudo de reações químicas na cavidade das ciclodextrinas. Outra vantagem de se utilizar o método DFTB-SCC é o fato de que se tratando de um método quântico, as moléculas envolvidas no modelo são polarizáveis e a redistribuição de cargas devido à interação entre as moléculas é levada em consideração. A partir deste trabalho, vislumbrou-se a utilização desta metodologia para se estudar o comportamento da β -ciclodextrina em água e em estudos de outros compostos de inclusão levando-se em conta o efeito do solvente através de dinâmica molecular.

5.5. Referências

- 1 Chourasia, M. K.; Jain, S. K.; *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*; 6, 1, 2003; 33.
- 2 Vyas, A.; Saraf, S.; *Journal of the Inclusion Phenomena. And Macrocyclic Chemistry* ; 62, 1-2, 2008; 23.
- 3 Douhal, A.; *Chemical Reviews*; 104, 4, 2004; 1955.
- 4 Connors, K. A.; *Chemical Reviews*; 97, 5, 1997; 1325.
- 5 Steiner, T.; Koellner, G.; *Journal of the American Chemical Society*; 116, 12, 1994; 5122.
- 6 Steiner, T.; Saenger, W.; Lechner, R. E.; *Molecular Physics*; 72, 6 1991; 1211.
- 7 Lula, I.; Gomes, M. F.; Veloso, D. P.; de Noronha, A. L. O.; Duarte, H. A.; Santos, R. A. S.; Sinisterra, R. D.; *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*; 56, 2006, 293-302.
- 8 Pinto, L. M. A. de Jesus, ; M. B.; de Paula, E.; Lino, A. C. S.; Alderete, J. B.; Duarte, H. A.; Takahata, Y.; *Journal of Molecular Structure (Theochem)*; 678, 1-3, 2004; 63.
- 9 Lindner, K.; Saenger, W.; *Carbohydrate Research*; 99, 2, 1982; 103.
- 10 Bradley, C.; *Intensive Critical Care Nursing*; 16, 2000; 403.
- 11 Zabel, V.; Saenger, W.; Mason, S. A.; *Journal of the American Chemical Society*; 108, 13, 1986; 3664.
- 12 Kaukonen, A. M.; Kilpeläinen, I; Mannermaa, J. P.; *International Journal of Pharmaceutics*; 159, 1997; 159–170.
- 13 Yusuff, N.; York, P.; *International Journal of Pharmaceutics*; 73, 1991; 9.
- 14 Uekama, K. ; Hirayama, F.; Irie, T.; *Chemical Reviews*; 98, 1998; 2045.
- 15 Jarho, P.; Stella, V.; Velde, D.V.; *Journal of Pharmaceutical Science*; 89, 2, 2000; 241.
- 16 Pramari, Y.; Gupta, V.D.; *Journal of Pharmaceutical Science*; 80, 6, 1991, 551.
- 17 Connors, K. A.; *Chemical Reviews*, 97, 5, 1997; 1325-1357.
- 18 Douhal, A.; *Chemical Reviews*, 104, 4, 2004, 1955-1976.
- 19 Hedges, A. R.; *Chemical Reviews*, 98, 5, 1998, 2035-2044.
- 20 Li, S.; Purdy, W. C.; *Chemical Reviews*, 92, 6, 1992; 1457-1470.
- 21 Lipkowitz, K. B.; *Chemical Reviews*, 98, 5, 1998; 1829-1873.

- 22 Wouessidjewe, D.; Crassous, A.; Duchêne, D. ; Carbohydrate Research ; 192, 1989 ; 313.
- 23 Vriezema, D. M.; Aragones, M. C.; Elemans, J.; Cornelissen, J.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Chemical Reviews, 105, 4, 2005; 1445-1489.
- 24 Engeldinger, E.; Armspach, D.; Matt, D.; Chemical Reviews, 103, 11, 2003; 4147-4173.
- 25 Conn, M. M.; Rebek, J.; Chemical Reviews; 97, 5, 1997; 1647-1668.
- 26 Lula, I.; Denadai, A. L.; Resende, J. M.; de Sousa, F. B.; de Lima, G. F.; Veloso, D. P.; Heine, T.; Duarte, H. A.; Santos, R. A. S.; Sinisterra, R. D.; Peptides; 28, 2007; 2199-2210.
- 27 Lima, G. F.; Heine, T.; Duarte, H. A.; Macromolecular Symposia - Reactive Polymers in Inhomogeneous Systems, in Melts, and at Interfaces, 254, 80-86, 2007.
- 28 Heine, T.; dos Santos, H. F.; Patchkovskii, S.; Duarte, H. A.; Journal Physical Chemistry A; 111, 2007; 5648-5656.
- 29 Rappe, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard III, W.A.; Skiff, W.M.; Journal of the American Chemical Society; 114, 25, 1992; 10024 – 10035.
- 30 Zhechkov, L.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Seifert, G.; Duarte, H.A.; Journal of Chemical Theory Computation; 1, 2005; 841.
- 31 Oliveira, A. F.; Heine, T.; Seifert, G.; Duarte, H. A.; Journal of the Brazilian Chemical Society; 20, 7, 2009; 1193.
- 32 Parr, R. G.; Yang, W. ; Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Ed. Oxford Science Publications; 1989.
- 33 Köster, A.M. ; Flores, R.; Geudtner, G.; Goursot, A.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Reveles, J.U.; Vela, A.; Salahub, D.R.; deMon 2003. NRC Ottawa, Canada.
- 34 Elstner, M.; Theoretical Chemistry Accounts; 116, 1-3, 2006; 316;
- 35 Foulkes, W. M. C.; Haydock, R.; Physical Review B; 39, 17, 1989; 12520.
- 36 Elstner, M.; Porezag, D.; Jungnickel, G.; Elsner, J.; Haugk, M.; Frauenheim, T.; Suhai, S.; Seifert, G.; Physical Review B; 58, 11, 1998; 7260.
- 37 König, P. H.; Hoffmann, M.; Frauenheim, T.; Cui, Q.; Journal of Physical Chemistry B; 109, 18, 2005; 9082.
- 38 Frauenheim, T.; Seifert, G.; Elstner, M.; Hajnal, Z.; Jungnickel, G.; Porezag, D.; Suhai, S.; Scholz, R.; Physica Status Solidi B-Basic Research; 217, 1, 2000; 41.

- 39 Mulliken, R. S.; Journal of Chemical Physics; 23, 10, 1955; 1833.
- 40 Parr, R. G.; Pearson, R. G.; Journal of the American Chemical Society; 105, 26, 1983; 7512.
- 41 Zhechkov, L.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Seifert, G.; Duarte, H. A.; Journal of Chemical Theory and Computation; 1, 5, 2005; 841.
- 42 Elstner, M.; Hobza, P.; Frauenheim, T.; Suhai, S.; Kaxiras, E.; Journal of Chemical Physics; 114, 12, 2001; 5149.
- 43 Koester, A. M.; Flores, R.; Geudtner, G.; Goursot, A.; Heine, T.; Patchkovskii, S.; Reveles, J. U.; Vela, A.; Salahub, D. R.; deMon vs. 1.1 NRC, Ottawa, Canada, 2004.
- 44 Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M.; Journal of the American Chemical Society; 114, 25, 1992; 10024.
- 45 Derome, A.E.; Modern NMR Techniques for Chemistry Research, Pergamon Press, UK (1987), 280 p.
- 46 Claridge, T.D.W.: High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry – Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 19, Pergamon Press, UK, (1999), 382pp.
- 47 Hight, R.J.; Burke, T.R.; Trager, W.F.; Pohl, L.R.; Menard, R.H.; Taburet, A.M.; Gillete, J.R.; Steroids; 35, 2, 1980 119.
- 48 Reich, H.J.; Jautelat, M.; Messe, M.T.; Weigert, F.J.; Journal of the American Chemical Society; 91, 26, 1969; 7445.

Capítulo 6 – Considerações Finais

6. Considerações Finais

A especiação química tem sido evocada para explicar mecanismos químicos ao nível molecular. A presença de íons metálicos em um meio rico em ligantes orgânicos leva invariavelmente à formação de espécies químicas distintas. A reatividade química e a atividade biológica estão, geralmente, relacionadas às propriedades químicas da espécie predominante no meio. Em um equilíbrio químico multiligante/multimetálico, o sistema pode ser facilmente deslocado ou perturbado face a uma mudança de pH, concentração, força iônica, entre outros efeitos perturbativos. Embora constantes de equilíbrio sejam estimadas a partir de curvas obtidas por titulação potenciométrica ou espectrofotométricas, as propriedades geométricas, termodinâmicas e eletrônicas destas espécies permanecem desconhecidas. Além disso, muitas dessas espécies podem sofrer mudanças conformacionais e tautoméricas inacessíveis para as técnicas experimentais. Recentemente, técnicas de RMN e EPR têm sido utilizadas para fornecer alguma informação a respeito da esfera de coordenação do íon metálico. A química teórica vem contribuir e complementar as informações a partir de cálculos de estrutura eletrônica das espécies. A proposta de se utilizar um ciclo termodinâmico que permita usar o modelo do contínuo polarizável para estimar a energia de solvatação tem se mostrado útil quando empregado de forma adequada.

Esta tese utiliza técnicas de funcional de densidade (DFT) para fornecer informações a respeito das espécies químicas, suas propriedades e papel no mecanismo de reações químicas.

O mecanismo de oxidação do V(IV) a V(V) na presença de ácidos hidroxâmicos em meio aquoso tem sido questionado na literatura. A observação de que o ácido hidroxâmico altera o equilíbrio do V(IV) / V(V) em meio aquoso levou Dos Santos [1] a discutir este sistema em detalhes. Cálculos teóricos demonstraram que a reação global de oxidação pode ser estimada em bom acordo com o experimento explicando as observações experimentais. O mecanismo de oxidação do V(IV) a partir de sua interação com o oxigênio molecular foi investigado e todos os intermediários calculados. A proposta da formação de radicais hidroxilas ainda não foi devidamente comprovada experimentalmente através de EPR, conforme prevíamos no início do desenvolvimento desta tese, devido a problemas de disponibilização do equipamento. Porém, os resultados concordam com as

observações experimentais inclusive aqueles relacionados à taxa de consumo da espécie coordenada e de oxigênio [2]. Durante a redação desta tese realizou-se também um estudo da interação do V(IV) com o íon picolinato em meio aquoso visando contribuir para a compreensão do mecanismo de transporte do V(IV) no plasma sanguíneo. Os resultados teóricos estão em meio bom acordo com os dados experimentais disponíveis [3].

O íon de alumínio está presente em vários sistemas químicos de importância tais como aqueles relacionados à geoquímica, bioquímica e meio ambiente. O íon citrato é um ligante modelo que permite vários arranjos na coordenação de íons metálicos. O Al^{3+} , por sua vez, é um íon duro, cujo mecanismo de interação com ligantes prevalece a interação eletrostática. Espécies neutras em meio aquoso podem apresentar transferência intramolecular de prótons para formar espécies zwitteriônicas. No caso de complexos metálicos a formação desta espécie mostrando uma separação de cargas intra-molecular ainda não foi observado experimentalmente. No caso da espécie Al^{3+} /citrato 1:1 neutra, a hipótese da formação de uma espécie zwitteriônica em que o grupo hidroxila do citrato interage com o íon metálico permitiu reproduzir os dados termodinâmicos experimentais com razoável acordo. A distribuição de cargas em uma espécie complexa é de fundamental importância para se compreender o mecanismo de transporte e de ação biológica, bem como nos processos geoquímicos e de meio ambiente. A formação de uma espécie zwitteriônica pode alterar muito a nossa compreensão dos mecanismos de retenção de íons metálicos no meio ambiente, pois a presença destas cargas altera a intensidade e as interações intermoleculares que controlam o comportamento desta substância no meio em que a mesma se encontra.

Estruturas supramoleculares como aquelas relacionadas a compostos de inclusão tem sido alvo de estudos visando compreender os processos de auto-organização e nanoreatores. As ciclodextrinas são moléculas excepcionais que podem ser usadas para esta proposta. Reconhecidamente, campos de força têm sido utilizados para simular estes processos químicos. Porém, a utilização de uma abordagem quântica é de fundamental importância para a descrição de processos químicos que ocorrem em nanoreatores.

Nesta tese, um trabalho pioneiro foi realizado ao utilizarmos o método aproximado DFTB-SCC para descrever os compostos de inclusão de espirolactona em β -ciclodextrina. Este trabalho foi realizado em colaboração com

o grupo do professor Ruben Dario Sinisterra. As estimativas teóricas estão em bom acordo com os dados experimentais demonstrando assim a viabilidade desta técnica teórica para a descrição destes sistemas. A influência da água nos processos de inclusão é de fundamental importância. A partir deste nosso trabalho, outros pesquisadores do grupo GPQIT utilizaram a DFTB-SCC para descrever a β -ciclodextrina em solução aquosa [4] e de seu composto de inclusão com angiotensina-1-7 em meio aquoso [5].

A química teórica tem muito a contribuir para o problema da especificação química. Nesta tese, o emprego combinado da DFT e do PCM tem permitido a descrição de sistemas bastante complexos em meio aquoso. Além disso, tem-se demonstrado que o êxito desta metodologia está relacionado à abordagem do equilíbrio químico de forma a descrever reações de complexação que envolvam o mínimo de espécies aniônicas e ou de cargas duplas. Tem-se demonstrado que este cuidado é de fundamental importância para a descrição termodinâmica do equilíbrio das espécies químicas em meio aquoso. Acrescenta-se ainda que o sucesso de tal abordagem esta no fato de que as espécies químicas calculadas na fase gasosa devem ser representativas das espécies em solução aquosa. Isto é condição fundamental para a utilização do método do contínuo polarizável (PCM) para estimar adequadamente a energia livre de solvatação. Por fim, a utilização do método aproximado DFTB-SCC no cálculo de compostos de inclusão expande as fronteiras da utilização de técnicas teóricas quânticas na investigação de sistemas cada vez mais complexos como estes relacionados a química supramolecular, de auto-organização e também nanoreatores [6].

6.1 Referências

1. Santos, J. M. S.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Duarte, H. A.; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 95, 2003; 14-23.
2. Paniago, E.B.; Carvalho S.; resultados não publicados.
3. Rodrigues, G. S. R.; Cunha, I. S. C.; Silva, G. G.; de Noronha, A. L. O.; de Abreu, H. A.; Duarte, H. A.; *International Journal of Quantum Chemistry*; Aceito, 2010.
4. Heine, T.; dos Santos, H. F.; Patchkovskii, S.; Duarte, H. A.; *Journal of Physical Chemistry A*; 111, 2007; 5648-5656.
5. Lula, I.; Denadai, A. L.; Resende, J. M.; de Sousa, F. B.; de Lima, G. F.; Veloso, D. P.; Heine, T.; Duarte, H. A.; Santos, R. A. S.; Sinisterra, R. D.; *Peptides*; 28, 2007; 2199-2210.
6. Vriezema, D. M.; Aragonês, M. C.; Elemans, J.; Cornelissen, J.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; *Chemical Reviews*; 105, 4, 2005; 1445-1489.