

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

Charles Martins Aguilar

Desenvolvimento e Aplicação de  
Metodologias Teóricas para o Estudo de  
Processos de Interesse Biológico  
Envolvendo Complexos de Rutênio em  
Solução

Belo Horizonte  
2012

UFMG/ICEx/DQ. 919

T. 405<sup>a</sup>

Charles Martins Aguilar

**Desenvolvimento e Aplicação de  
Metodologias Teóricas para o Estudo  
de Processos de Interesse Biológico  
Envolvendo Complexos de Rutênio  
em Solução**

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

Belo Horizonte  
2012

Aguilar, Charles Martins

Desenvolvimento e aplicação de metodologias teóricas para o estudo de processos de interesse biológico envolvendo complexos de rutênio em solução./ Charles Martins Aguilar. 2012.

XI, 173 p. : il.

Orientador: Willian Ricardo Rocha

**1.1.1.1 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais,**

**Departamento de Química.**

Bibliografia



**"Desenvolvimento e Aplicação de Metodologias Teóricas para o Estudo de  
Processos de Interesse Biológico Envolvendo Complexos de Rutênio em  
Solução"**

**Charles Martins Aguilar**


Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador  
UFMG

  
Prof. José Walkimar de Mesquita Carneiro  
UFF

  
Prof. Teodorico de Castro Ramalho  
UFLA

  
Profa. Elene Cristina Pereira Maia  
UFMG

  
Prof. Hélio Anderson Duarte  
UFMG

Belo Horizonte, 06 de setembro de 2012.

Para Orlinda (*in memoriam*),

Neides e Helbert

Para Minha filha,

*Isabele*

e

Minha Esposa,

*Sandra*

*Para o Monsenhor Crescenzo Rinaldini (Dom Enzo) (in  
memoriam) e todo o Povo do Vale do Jequitinhonha*

*Esta tese foi desenvolvida sob a orientação do*

*Prof. Dr. Willian R. Rocha*



*“Natura enim simplex est”.*

Sir Isaac Newton

*“Sei que nada sei”.*

Sócrates

---

---

# *Sumário*

---

---

**Agradecimentos .....i**

**Abreviações.....iii**

**Índice de Figuras .....v**

**Índice de Tabelas .....viii**

**Resumo .....x**

**Abstract .....xi**

## **Capítulo 1: Introdução Geral**

1.1 Introdução .....1

1.2 Propriedades dos Complexos de Rutênio Apropriadas para Aplicações Biológicas..3

1.3 Técnicas Computacionais Empregadas no Estudo de Reações em Solução .....	10
1.4 Objetivos .....	15
1.5 Referências Bibliográficas .....	20

## **Capítulo 2: Fundamentos Teóricos**

2.1 Introdução .....	24
2.2 O Método de Monte Carlo .....	24
2.3 Teoria Funcional de Densidade .....	31
2.3.1 Introdução .....	31
2.3.2 O Formalismo .....	31
2.4 O Método do Potencial do Fragmento Efetivo .....	36
2.4.1 Introdução .....	36
2.4.2 O Formalismo .....	38
2.5 Análise de Decomposição de Carga .....	42
2.6 Análise de Decomposição da Energia .....	46
2.7 Referências Bibliográficas .....	48

## **Capítulo 3: Estudo da Reação de Substituição de Ligantes Cloreto em Solução nos**

### **Complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$ e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$**

3.1 Introdução .....	52
3.2 Aspectos Gerais no Estudo das Reações de Troca de Ligantes .....	55

3.3 Reações com Complexos de Rutênio .....	63
3.4 Metodologia Teórica .....	65
3.5 Resultados e Discussões .....	76
3.5.1 Resultados Estruturais .....	76
3.5.1.1 Estudo da Reação 1 .....	76
3.5.1.2 Estudo da Reação 2 .....	82
3.5.2 Resultados dos Estudos Energéticos para as Reações 1 e 2 .....	92
3.6 Conclusões .....	96
3.7 Referências Bibliográficas .....	98

#### **Capítulo 4: Estudo da Coordenação dos Complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ e *trans-***

##### **$[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ às Bases Nitrogenadas Adenina e Guanina do DNA**

4.1 Introdução .....	101
4.2 Metodologia Teórica .....	104
4.3 Resultados e Discussões.....	105
4.3.1 Resultados Estruturais .....	106
4.3.2 Resultados Energéticos de Solvatação dos Adutos .....	111
4.4 Referências Bibliográficas .....	114
4.5 Conclusões .....	115

**Capítulo 5: Estudo da Natureza da Ligação M(II)-NO nos Complexos [M(Imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup> (M = Ru<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>; L = NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup>; PPIX = ProtoporfirinaIX)**

5.1 Introdução .....	117
5.2 Metodologia Teórica .....	125
5.3 Resultados e Discussões .....	127
5.3.1 Estudo Estrutural dos Complexos [M(Imidazol)(PPIX)(L)] <sup>q</sup> .....	127
5.3.2 Estudo da Natureza da Interação M(II)-NO nos Complexos [M(Imidazol)(PPIX)(L)] <sup>q</sup> .....	142
5.3.3 Estudo do Espectro eletrônico dos Complexos [Ru(Imidazol)(PPIX)(L)] <sup>q</sup> , L = NO <sup>+</sup> e NO .....	148
5.4 Conclusões .....	159
5.5 Referências Bibliográficas .....	161
<b>Capítulo 6: Considerações Finais e Perspectivas .....</b>	<b>167</b>
<b>APÊNDICE: Produção Científica Referente ao Período 06/2008 – 06/2012 .....</b>	<b>171</b>

---

# *Agradecimentos*

---

- ❖ Ao Ser Supremo, portador do amor *Ágape*, agradeço a oportunidade de chegar até aqui;
- ❖ Ao amor que o Ser Supremo presenteou-me e atende pelo nome de *Isabele*;
- ❖ Aos meus familiares: *Neides*, *Orlinda* (in memoriam), *Helbert*, *Shirley* (in memoriam), *Nito* (in memoriam), *Alessandra*, *Sebastião* e *Zinho* (in memoriam) eternos amores em minha vida; obrigado pelo apoio, compreensão e carinho de vocês;
- ❖ A *Sandrinha*, esposa querida e amiga, grande amor recebido a mim de Deus. Obrigado pela compreensão dos momentos ausentes, inóspitos. Foi essencial seus conselhos de carinho. Sem você, seria impossível;
- ❖ Ao prof. *Willian R. Rocha*, pela orientação, constante apoio, prestimosidade, discussões prazerosas e sobretudo pela sua amizade. Não tenho palavras para agradecer-lhe. Obrigado, mais uma vez, por fazer parte de minha vida acadêmica. Que Deus abençoe você e seus familiares;
- ❖ Ao prof. *Wagner B. De Almeida*, pessoa que conheci na graduação e por quem tenho um admirável e grande respeito. Principal responsável pela minha carreira acadêmica. Obrigado pela amizade. Que Deus abençoe você e seus familiares;
- ❖ Aos casais: *Magda* e *Manoel*, meu grande sogro; meus queridos compadres *Mirian* e *Fabiano*; queridos padrinhos de minha filhinha, *Ivone* e *Gabriel*, obrigado pelo apoio e carinho de vocês;
- ❖ Ao eterno amigo *Fred*; sua esposa, *Sabrina* e seus filhos, *Isadora* e *Pedro*;
- ❖ Ao meu padrinho *David*;
- ❖ À querida madrinha *Telma*. Obrigado pelos momentos mais oportunos. Sempre presente;

- ❖ Ao querido padrinho Lucas e sua esposa, Andréa;
- ❖ Aos meus queridos padrinhos Richardson e Rosa, e seus filhos, Débora e Arthur;
- ❖ Ao casal Sônia e Marcos e seus filhos, Igor e Vinícius, sem vocês seria impossível. Minha eterna gratidão;
- ❖ Ao “grande” amigo Emílio;
- ❖ À Dona Augusta (in memoriam), principalmente pelos ótimos momentos de discussão e convivência eclesial;
- ❖ Ao amigo Luciano de Oliveira Campos, pessoa fantástica. Meu muito obrigado;
- ❖ Ao grande mentor e mestre Monsenhor Crescenzo Rinaldini (in memoriam) (querido Dom Enzo), diretor do Seminário Diocesano São José, pessoa inigualável. Jamais o esquecerei;
- ❖ Aos padres: João Pinheiro (reitor do Seminário Diocesano São José), Felice Bomtempo e José Guithi, obrigado pela formação oferecida por vocês;
- ❖ Ao Fernando, sua esposa Nirte e seus filhos, Lucas, Tales e Vinícius. Obrigado pela confiança e apoio;
- ❖ À Silvana, obrigado pelo apoio;
- ❖ A todos os professores do Curso Maxopção, meu muito obrigado.
- ❖ Ao casal Heitor e Renata, pelo apoio e ótimo convívio;
- ❖ Aos grandes amigos inesquecíveis: Thiago, Fernando, André, Adilson, Elmira, Seabra, Mafalda, Sebastião, Aparecida, Benício, Cristiane, Éder e Nelson;
- ❖ Aos amigos membros do LQC-MM: Roberta, Dalva (obrigado pelo auxílio nos momentos de dificuldade), Júlio, Marcelo Chagas (grande companheiro e confidente), Luiz, Eider, Mauro, Juliana, Leonardo, Camila, Mateus e Frederico, obrigado pelo agradável convívio;
- ❖ Ao CNPQ, pelo recurso financeiro.

---

# Abreviações

---

**ADF®:** *Amsterdam Density Functional software.*

**ALDA:** Aproximação Adiabática da Densidade Local.

**B3LYP:** Funcional Híbrido devido a Becke, Lee, Yang e Parr.

**CASSCF:** *Complete Active Space Self Consistent Field Method.*

**CDA:** *Charge Decomposition Analysis.*

**CHELPG:** *Charges from Electrostatic Potentials using a Grid.*

**COSMO:** *Conductor-Like Screening Model.*

**DCD:** *Dewar-Chart-Duncanson model.*

**DFT:** *Density Functiona Theory.*

**DMA:** Análise de Distribuição Multipolar.

**DNA:** Ácido Desoxirribonucléico.

**ECP:** *Effective Core Potentials.*

**EDA:** *Energy Decomposition Analysis.*

**EECL:** Energia de Estabilização do Campo Ligante.

**EFP:** *Effective Fragment Potential.*

**eNOS:** *endothelial Nitric Oxide Synthases.*

**EXAFS:** *Extended X-ray Absorption Fine Structure.*

**FDR:** Função de Distribuição Radial.

**FRED:** Fator de Relaxamento do Endotélio.

**GAMESS:** *General Atomic and Molecular Electronic Structure System.*

**GGA:** *Generalized Gradient Approximation.*

**GMPc:** Monofosfato de Guanosina cíclico.

**GSH:** Glutathiona.

**HF:** *Hartree-Fock.*

**iNOS:** *inducible Nitric Oxide Synthases.*



**IRC:** *Intrinsic Reaction Coordinate.*

**KS:** *Kohn-Sham.*

**LANL2DZ:** *Los Alamos National Laboratory 2-Double-Z.*

**LCFO:** *Linear Combination of Fragment Orbitals.*

**LF:** Campo Ligante.

**LMCT:** Transferência de Carga Ligante Metal.

**LDA:** *Local-Density Approximation.*

**MC:** Monte Carlo.

**MCM:** Monte Carlo Metropolis.

**MLCT:** Transferência de Carga Metal Ligante.

**MP2:** *Second Order Møller-Plesset Perturbation Theory.*

**MQ:** Mecânica Quântica.

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

**NOS:** *Nitric Oxide Synthases.*

**nNOS:** *neuronal Nitric Oxide Synthases.*

**OPLS:** *Optimized Potential for Liquid Simulations.*

**PCM:** *Polarizable Continuum Model.*

**PKG:** Proteína Quinase G.

**PPIX:** Protoporfirina.

**QM:** *Quantum Mechanic.*

**QM/MM:** *Quantum Mechanic/Molecular Mechanic.*

**SBKJC:** *Stevens/Basch/Krauss/Jasien/Cundari.*

**SCF:** *Self-Consistent-Field.*

**SCRf:** *Self-Consistent Reaction Fields.*

**S-MC/MQ:** Seqüencial Monte Carlo/Mecânica Quântica.

**STO:** *Slater Type Orbitals.*

**TD-DFT:** Teoria Funcional de Densidade Dependente do Tempo.

**TFD:** Terapia Fotodinâmica.

**TIP3P:** *Tree Sites Transferable Intermolecular Potential.*

**UV-Vis:** Radiação no ultravioleta-visível.

**UFF:** Campo de Força Universal.

**ZORA:** *Zero-Order Regular Approximation.*

---

# Índice de Figuras

---

<b>Figura 1.1-</b> Representação das Estruturas dos Complexos Representação das Estruturas dos Complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$ e <i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ .....	17
<b>Figura 1.2-</b> Possíveis Sítios de Coordenação.....	18
<b>Figura 2.1-</b> Representação esquemática da divisão do sistema utilizado no método MQ/EFP.....	37
<b>Figura 3.1</b> – Função de distribuição radial $g_{\text{cm}} - \text{cm}(r)$ para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ .....	72
<b>Figura 3.2</b> – Estruturas iniciais do estado de transição + 30 moléculas de água EFP selecionadas da simulação clássica de Monte Carlo-( <b>a</b> ) $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ; ( <b>b</b> ) $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ .....	75
<b>Figura 3.3-</b> Estruturas Otimizadas – ( <b>a</b> ) Cluster de Água EFP + Espécies Reagentes; ( <b>b</b> ) Parâmetros Estruturais das Espécies Reagentes.....	79
<b>Figura 3.4-</b> Estruturas Otimizadas – ( <b>a</b> ) Cluster de Água EFP + Estado de Transição; ( <b>b</b> ) Parâmetros Estruturais do Estado de Transição.....	80
<b>Figura 3.5-</b> Estruturas Otimizadas – ( <b>a</b> ) Cluster de Água EFP + Espécies do Produto; ( <b>b</b> ) Parâmetros Estruturais das Espécies do Produto.....	81
<b>Figura 3.6-</b> Estruturas Otimizadas – ( <b>a</b> ) Cluster de Água EFP + Espécies Reagentes; ( <b>b</b> ) Parâmetros Estruturais das Espécies Reagentes.....	84

<b>Figura 3.7-</b> Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Estado de Transição; (b) Parâmetros Estruturais do Estado de Transição.....	85
<b>Figura 3.8-</b> Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Espécies do Produto; (b) Parâmetros Estruturais do Produto.....	86
<b>Figura 3.9-</b> Coordenada Intrínseca da Reação (IRC) para a troca de Cl <sup>-</sup> / H <sub>2</sub> O (a) [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(NH <sub>3</sub> )] <sup>2+</sup> ; (b) [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(Py)] <sup>2+</sup> .....	90
<b>Figura 3.10-</b> Variação das distâncias de Ru-Cl e Ru-H <sub>2</sub> O ao longo do IRC para a troca de Cl <sup>-</sup> / H <sub>2</sub> O (a) [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(NH <sub>3</sub> )] <sup>2+</sup> ; (b) [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(Py)] <sup>2+</sup> .....	91
<b>Figura 4.1-</b> Representação do ciclo termodinâmico que descreve o processo de solvatação dos adutos .....	105
<b>Figura 4.2-</b> Estruturas otimizadas no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Adenina)(L)] <sup>2+</sup> , L=NH <sub>3</sub> (a) via N3 e (b) N7; L=Py (c) via N3 e (d) N7..	108
<b>Figura 4.3-</b> Estruturas otimizadas no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Guanina)(L)] <sup>2+</sup> , L=NH <sub>3</sub> (a) via N3 e (b) N7; L=Py (c) via N3 e (d) N7..	109
<b>Figura 5.1-</b> Formas de coordenação do NO ao centro metálico.....	128
<b>Figura 5.2-</b> Estruturas Otimizadas de (a) Ru(η <sup>1</sup> -N), (b) Ru(η <sup>1</sup> -O) e (c) Ru(η <sup>2</sup> -ON), para L=NO <sup>+</sup> , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	132
<b>Figura 5.3-</b> Estruturas Otimizadas de (a) Ru(η <sup>1</sup> -N), (b) Ru(η <sup>1</sup> -O) e (c) Ru(η <sup>2</sup> -ON), para L=NO, no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	134
<b>Figura 5.4-</b> Estruturas Otimizadas de (a) Ru(η <sup>1</sup> -N) e (b) Ru(η <sup>1</sup> -O), para L=NO <sup>-</sup> , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	135
<b>Figura 5.5-</b> Estruturas Otimizadas de (a) Fe(η <sup>1</sup> -N) e (b) Fe(η <sup>2</sup> -ON), para L=NO <sup>+</sup> , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	139

<b>Figura 5.6-</b> Estruturas Otimizadas de (a) $\text{Fe}(\eta^1\text{-N})$ e (b) $\text{Fe}(\eta^1\text{-O})$ , para $\text{L}=\text{NO}$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	140
<b>Figura 5.7-</b> Estrutura Otimizada de $\text{Fe}(\eta^1\text{-O})$ , para $\text{L}=\text{NO}^-$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	141
<b>Figura 5.8-</b> Espectro eletrônico calculado via TD-DFT para os complexos <b>(a)</b> Complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ e <b>(b)</b> Complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]$ .....	153
<b>Figura 5.9-</b> Orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas transições eletrônicas do complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ .....	156
<b>Figura 5.10-</b> Orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas transições eletrônicas do complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]$ .....	158

---

# *Índice de Tabelas*

---

<b>Tabela 3.1-</b> Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação de Monte Carlo ( $q_i$ em unidade de carga elementar, $\epsilon_i$ em kcal mol <sup>-1</sup> e $\sigma_i$ em Å, para a estrutura [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> (Cl)(H <sub>2</sub> O)] <sup>2+</sup> .....	67
<b>Tabela 3.2 -</b> Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação de Monte Carlo ( $q_i$ em unidade de carga elementar, $\epsilon_i$ em kcal mol <sup>-1</sup> e $\sigma_i$ em Å, para a estrutura [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Py)(Cl)(H <sub>2</sub> O)] <sup>2+</sup> .....	68
<b>Tabela 3.3-</b> Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível B3LYP para as espécies presentes ao longo das reações de troca de ligantes envolvendo os complexos [Ru(Cl)(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (L)] <sup>2+</sup> , L= NH <sub>3</sub> , Py.....	87
<b>Tabela 3.4-</b> Energias relativas calculadas MQ/EFP, $\Delta E$ , para a reação de troca de Cl <sup>-</sup> / H <sub>2</sub> O nos complexos [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(L)] <sup>2+</sup> .....	95
<b>Tabela 3.5-</b> Entalpia Relativa, $\Delta H$ , e Energia Livre de Gibbs, $\Delta G$ , calculadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP para a reação de troca de Cl <sup>-</sup> / H <sub>2</sub> O nos complexos [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Cl)(L)] <sup>2+</sup> .....	95
<b>Tabela 4.1-</b> Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Adenina)(L)] <sup>2+</sup> e [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Guanina)(L)] <sup>2+</sup> com L=NH <sub>3</sub> , Py; coordenados via N3 e N7 da adenina e guanina.....	110

<b>Tabela 4.2</b> – Energia livre em solução para os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{L})]^{2+}$ e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Guanina})(\text{L})]^{2+}$ com $\text{L}=\text{NH}_3$ , Py; coordenados via N3 e N7 da adenina e guanina.....	113
<b>Tabela 5.1-</b> Parâmetros estruturais otimizados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para os complexos $[\text{Ru}(\text{Im})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e $\text{NO}^-$ , para o nível B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	130
<b>Tabela 5.2-</b> Parâmetros estruturais otimizados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para os complexos $[\text{Fe}(\text{Im})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e $\text{NO}^-$ , para o nível B3LYP/SBKJC/6-31G(d).....	137
<b>Tabela 5.3-</b> Densidade de Spin de Mulliken para os Modos de Coordenação dos Complexos $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ e $[\text{Fe}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ .....	138
<b>Tabela 5.4-</b> Análise de decomposição de carga (CDA) para os complexos $[\text{M}(\text{Im})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , $\text{M}=\text{Ru}^{2+}$ , $\text{Fe}^{2+}$ e $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e $\text{NO}^-$ .....	144
<b>Tabela 5.5-</b> Resultados EDA para os complexos $[\text{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , $\text{M}=\text{Ru}^{2+}$ , $\text{Fe}^{2+}$ e $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e $\text{NO}^-$ no nível B3LYP/TZP.....	147
<b>Tabela 5.6-</b> Atribuições das Transições UV-Vis para o Complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ calculadas via TD-DFT.....	151
<b>Tabela 5.7-</b> Atribuições das Transições UV-Vis para o Complexo $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]$ calculadas via TD-DFT.....	152

---

## *Resumo*

---

Nesta tese, foram estudadas as reações de troca de ligante cloreto em solução aquosa de complexos que possuem alguma importância biológica. Os complexos escolhidos foram  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ . Cálculos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade, mediante a aproximação híbrida QM/EFP, foram realizados para estimar as propriedades estruturais, eletrônicas e energéticas das espécies reagentes, estado de transição e produto ao longo da curva de energia potencial.

Estudos da coordenação dos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  ao DNA foram realizados para obter o sítio de coordenação preferencial, N3 ou N7, das nucleobases de adenina e guanina. Utilizando nível de teoria DFT e MP2 estimou-se a formação dos adutos de Ru(II)-DNA,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Nucleobase})(\text{L})]^{2+}$  para  $\text{L} = \text{NH}_3$  e  $\text{L} = \text{Py}$ .

Usamos também a DFT para investigar a estrutura, a natureza da ligação M(II)-NO e o espectro eletrônico dos complexos  $[\text{M}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , com  $\text{M} = \text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Ru}^{2+}$  e  $\text{L} = \text{NO}^+$ , NO e  $\text{NO}^-$ , onde todas as possibilidades de coordenação ( $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$ ) foram utilizadas. Para o estudo da natureza da ligação usamos a Análise de Decomposição de Cargas (CDA) e a Análise da Decomposição da Energia. Utilizamos TD-DFT com o funcional TPSSh para realizar os estudos espectroscópicos dos complexos de  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ .

---

# *Abstract*

---

In this thesis, we studied the ligand exchange reactions in aqueous chloride complexes that have some biological importance. They were chosen  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  and *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$  complexes. Calculations using the Density Functional Theory, by approximating hybrid QM / EFP, were performed to estimate the structural, electronic and energy properties of the reacting species, product and transition state along the potential energy curve.

Studies of the coordination of  $\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})^{2+}$  and *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  to DNA were performed to obtain the preferred coordination site, N3 or N7, to the adenine or guanine nucleobases. Using level of theory DFT and MP2 estimated the formation of adducts of Ru(II)-DNA,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Nucleobase})(\text{L})]^{2+}$  for  $\text{L} = \text{NH}_3$  and  $\text{L} = \text{Py}$ .

We also used the DFT for investigating the structure, the nature of the binding M(II)-NO and electronic spectra of the complexes  $\text{M}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})^q$ , with  $\text{M} = \text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Ru}^{2+}$  and  $\text{L} = \text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$ , where all the possibilities for coordination ( $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  and  $\eta^2\text{-ON}$ ) were used.

To study the nature of the binding we use the Charge Decomposition Analysis (CDA) and the Energy Decomposition Analysis (EDA). We use TD-DFT with the functional TPSSh to perform spectroscopic studies of complexes  $[\text{Ru}(\text{imidazole})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  and  $[\text{Ru}(\text{imidazole})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]$ .



---

# *Capítulo 1: Introdução Geral*

---

## **1.1 - Introdução**

Os elementos inorgânicos, em particular os metálicos, apesar de constituírem menos de 1% dos átomos dos organismos vivos, são essenciais à vida, pela sua participação em numerosos processos bioquímicos vitais. No entanto, muitos metais são tóxicos e mesmo aqueles que são essenciais tornam-se tóxicos quando em excesso. Durante muito tempo os cientistas mostraram pouco interesse no desenvolvimento de aplicações terapêuticas de complexos metálicos, devido em parte ao conhecimento da sua toxicidade, agravada pela existência de numerosos casos de envenenamentos, especialmente com metais pesados [1].

Entretanto, atualmente, vários grupos de pesquisa têm se dedicado à química sintética de complexos de metais de transição, após perceberem o amplo espectro de potencial terapêutico e ação biológica apresentados por alguns destes compostos [2,3], bem como seu uso em possíveis drogas e agentes de diagnóstico.

No início do século XX surgiram os primeiros medicamentos contendo metais: o salvarsan (1910), um medicamento à base de arsênio, eficiente no tratamento da sífilis e os medicamentos contendo mercúrio, novasural (1910) e saligran (1924), usados como agentes diuréticos. A lista se estende a: sais de lítio, usados em psiquiatria para

tratamento da depressão; o bismuto, utilizado no tratamento de úlceras; muitas preparações à base de zinco e ferro para a dermatologia; nitroprussiato de sódio, usado especialmente em emergências de crise hipertensiva (vasodilatação), um complexo metálico (ferro) que carrega o ligante reativo, o óxido nítrico (NO), ao seu sítio de ação [4].

Temos também complexos metálicos que mimetizam a ação da superóxido dismutase [5], o que demonstra a amplitude de atividades biológicas que esses complexos podem apresentar.

Outros, como por exemplo, os complexos de vanádio (IV) e zinco (II), têm sido estudados para o tratamento de *Diabetes mellitus*, por possuírem efeitos miméticos à insulina [6].

A descoberta das propriedades anti-tumorais da cisplatina, indicada no tratamento de tumores de cabeça e pescoço, pulmão, esofágiano, tireóide, mama, próstata, testículo, bexiga, colo do útero, ovário, tumores germinativos, sarcomas, linfomas, neuroblastoma e melanoma maligno, em meados dos anos 60 por Rosenberg [7], permitiu o reconhecimento do potencial de fármacos que apresentam um metal em sua estrutura de coordenação aplicados como agentes anti-neoplásicos. Mas a cisplatina como qualquer fármaco apresenta vários efeitos secundários, onde se incluem, náusea, mucosite, anemia, nefrotocidade, hepatocidade e neurotoxicidade, além da resistência intrínseca ou adquirida, limitando a sua aplicação. Portanto, a busca por outros complexos de platina com menores efeitos colaterais levou ao uso clínico da segunda geração de agentes antitumorais que é exemplificado pela carboplatina – *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)], indicada no tratamento de carcinoma de ovário de origem epitelial, carcinoma de pequenas células do pulmão, carcinoma epidermóide das vias aéreas e

digestivas superiores. Sua estrutura difere da estrutura da cisplatina pela presença de ligantes do tipo carboxilato no lugar dos ligantes abandonadores cloreto. O carboxilato confere maior solubilidade em água, comparado à cisplatina. A carboplatina também é menos reativa, ligando-se em menor extensão às proteínas do plasma, além de ser mais facilmente excretada pela urina. Todos esses fatores reduzem a toxicidade da carboplatina, o que aumenta a dose da droga tolerada pelo organismo [8]. Entretanto, a descoberta de que certos tumores podem desenvolver resistência às drogas à base de platina (II) serviu de impulsão para o desenvolvimento da terceira geração de outros agentes anti-tumorais à base platina [8].

Embora seja possível e bastante desejável que novas platino-drogas participem de testes clínicos e que superem com sucesso o limite da cisplatina, nestas últimas décadas tem sido observado um crescente interesse por compostos de coordenação de outros metais de transição como potenciais agentes antitumorais. Assim, o principal objetivo desta área de pesquisa foi, e ainda é, a descoberta de complexos que possam ser ativos contra os tipos de tumores que não respondem, ou adquirem resistência, à cisplatina. Uma toxicidade menor é notadamente uma característica fundamental para qualquer novo complexo ativo sobre desenvolvimento clínico [9].

Muitas classes de compostos de coordenação e derivados organometálicos foram propostos e testados em modelos de tumores com o objetivo de serem ativos contra estes, e alguns resultados promissores foram obtidos com complexos de diferentes íons metálicos (por exemplo: Ga (III), Rh (II), Au (II), Ti (IV), e Ru (II, III)) [9].

Dentre as novas possibilidades está a produção de metalofármacos à base de rutênio, escolhido por apresentar baixa toxicidade e cujas propriedades podem ser

alteradas por dois fatores importantes: a natureza do ligante e o estado de oxidação do metal, o que determina sua possível atividade biológica [2].

Diversos complexos de rutênio destacam-se pela sua capacidade de ter múltiplas ações *in vivo* e *in vitro* que podem ser modificadas e/ou moduladas através da troca do ligante; dentre estas várias atividades podemos citar o efeito anti-tumoral, e o efeito anti-oxidante [7]. Portanto, tem-se observado uma intensa atividade biológica para alguns complexos de rutênio. Para exemplificar, podemos citar a redução de metástases de tumores pulmonares [10-13], a diminuição de dano pela reperfusão e ocorrência de infartos, a inibição da proliferação de linhas de células cancerígenas no câncer de colo retal, sua habilidade em se coordenar a biomoléculas importantes, como a histidina, ao DNA [14], e, algumas proteínas do plasma sanguíneo que exercem função transportadora no organismo, como a albumina [15,16] e a transferrina [15].

Recentemente, complexos de rutênio (III) como [Im]*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)(DMSO)] (Im=imidazol), conhecido como *NAMI-A*, acrônimo para *New Anti-tumour Metastasis Inhibitor-A* (novo anti-tumoral inibidor de metástase) o *A* significa ser o primeiro da série. É capaz de inibir de forma eficaz o desenvolvimento e crescimento de metástases pulmonares em modelos experimentais de tumores sólidos testados *in vivo* [17]. Também, o complexo [IndH]*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Ind)<sub>2</sub>] (Ind=indazol), conhecido como *KP1019*, apresenta atividade citotóxica por indução de apoptose em uma grande linhagem de células cancerígenas, especialmente tumores colorretais [18]. Portanto, devido a ampla atividade terapêutica anti-neoplásica de ambos os compostos, atualmente estes são os primeiros complexos de rutênio a serem avaliados em fase clínica, no ranking dos promissores agentes anti-tumorais [17,18].

## 1.2 – Propriedades dos Complexos de Rutênio Apropriadas Para Aplicações Biológicas -

São três as propriedades, como já comentadas anteriormente, principais dos complexos de rutênio que fazem com que seus derivados sejam bem apropriados para aplicações biológicas: (i) substituição de ligante; (ii) diferentes estados de oxidação e (iii) habilidades do rutênio em mimetizar o íon ferro na coordenação com certas moléculas biológicas.

### *i) Substituição de Ligantes:*

Muitos complexos de rutênio têm sido avaliados em testes clínicos, particularmente no tratamento do câncer, devido em parte, aos complexos Ru (II) e Ru (III) apresentarem cinéticas de troca de ligantes similares aos complexos de Pt (II). Reações de troca de ligante se mostram um importante e determinante fator da atividade biológica, uma vez que muitas drogas metálicas que atingem o alvo biológico sofrem modificações. Muitas reagem sofrendo interações com macromoléculas, como as proteínas, ou pequenos compostos doadores de enxofre ou água, presentes no organismo. Algumas interações são essenciais para induzir as propriedades terapêuticas desejáveis dos complexos, como a taxa de substituição dos ligantes, é dependente da concentração destes ao redor do complexo, doenças que alteram diretamente estas concentrações nas células ou nos tecidos vizinhos podem ter efeito na atividade da droga [19].

## *ii) Diferentes Estados de Oxidação:*

Rutênio é o único entre o grupo de metais de transição em que os estados de oxidação Ru (II), Ru (III) e Ru (IV) são todos acessíveis em condições fisiológicas. Nestes estados, o centro de coordenação do rutênio é predominantemente hexacoordenado com geometria essencialmente octaédrica. Os complexos de Ru (III) tendem a ser biologicamente mais inertes em relação aos derivados de Ru (II) e Ru (IV). Assim drogas contendo Ru (III) poderão ser ativadas por redução formando complexos de Ru (II) nos tecidos alvo. Com base nestas informações, sugere-se que complexos de rutênio (III) podem servir como “pró-drogas”, as quais são ativadas por redução *in vivo* para se ligarem mais rapidamente a biomoléculas alvos. As pró-drogas são compostos químicos convertidos em substâncias farmacologicamente ativas após a biotransformação, que é a transformação do fármaco em outra(s) substância(s), por meio de alterações químicas, geralmente sob ação de enzimas específicas. Nos sistemas biológicos, a redução de Ru (IV) e Ru (III) é favorecida pela glutathione (GSH), ascorbato e proteínas transportadoras de um único elétron, enquanto que o O<sub>2</sub> e a citocromo oxidase promovem a oxidação do Ru (II). Em células cancerígenas, a alteração do metabolismo causado pelo câncer induz o aumento de consumo de nutrientes, resultando em uma baixa concentração de O<sub>2</sub> (hipóxia) no interior dessas células. Conseqüentemente, estas células dependem da glicólise anaeróbica para obtenção de energia que gera um excesso de ácido láctico, reduzindo o pH do meio intracelular. Devido a essas diferenças metabólicas, o potencial eletroquímico relativo dentro das células tumorais é geralmente menor em relação a células normais presentes ao redor, o que favorece a redução do Ru (III) para Ru (II) nas células neoplásicas.

Além disso as células tumorais são conhecidas por apresentarem altos níveis de glutathiona.

A “*ativação por redução*” é uma das propostas para o mecanismo de ação dessas substâncias. Essa hipótese sugere que os compostos de Ru (III) funcionam como pró-drogas que são reduzidas, *in vivo* (o potencial de redução é +160 mV [20], pelas condições citoplasmáticas das células tumorais, que criam um ambiente favorável à redução: concentrações de O<sub>2</sub> baixas em decorrência do consumo atípico de nutrientes; baixo pH, devido à produção de ácido láctico na glicólise anaeróbica, compensatória da falta de oxigênio; e, à presença de glutathiona em níveis tipicamente mais altos nas células neoplásicas. Essas diferenças das células tumorais relativamente às células normais favorecem a produção de Ru (II) a partir do Ru (III). A importância disto é que o Ru (II) forma um número maior de ligações ao DNA que o Ru (III), gerando toxicidade seletiva às células tumorais [7]. Além disso, alguns compostos de Ru (III) podem ser reduzidos por outras proteínas que participam de sistemas de transporte de elétrons [7]. Esta informação é altamente relevante para entender os mecanismos de ação dessas drogas na matriz extracelular [19].

### *iii) Mimetização do Íon Ferro (III):*

A baixa toxicidade das drogas à base de rutênio é explicada pela habilidade que este elemento tem em imitar o ferro em sua coordenação a várias biomoléculas, incluindo a transferrina e a albumina. Em mamíferos, estas duas proteínas são responsáveis pela solubilização e transporte de íons ferro, reduzindo a toxicidade deste metal. Em condições fisiológicas, a transferrina circula no sangue com cerca de 30% de saturação de Fe (III) e, portanto está disponível como proteína transportadora para

outros íons metálicos trivalentes. A transferrina consiste de uma única cadeia polipeptídica, com dois sítios de ligação para o íon férrico, envolvendo resíduos de histidina, entre outros. A liberação de ferro (III) é induzida a baixo pH que deve promover a protonação do anel imidazólico e/ou induzir mudanças na disposição das interações de hidrogênio intramoleculares. Em adição aos resíduos de histidina dos sítios de ligação para o íon ferro, a transferrina humana contém outros 17 resíduos de histidina na superfície da molécula que podem servir como potenciais sítios de ligação para Ru (II) e Ru (III). As células tumorais apresentam um requerimento nutricional elevado, favorecido pela angiogênese (aumento do crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes, sendo a hipoxia um sinal para o início deste aumento) que promove aumento de fluxo sanguíneo, e pelo aumento da permeabilidade das membranas, resultando numa maior captação de nutrientes. Há demonstrações de que as células tumorais apresentam um aumento no número de receptores para transferrina localizados na superfície celular e deste modo, sequestrando mais transferrinas circulantes. Estudos *in vivo* comprovam o aumento de compostos de rutênio radiativo ( $^{103}\text{Ru}$ ) no interior das células cancerígenas quando comparadas com células normais, indicando uma maior captação específica e inespecífica desse metal. Atingindo o interior das células tumorais ou dos endossomos, o baixo pH e o potencial de redução do complexo transferrina-Ru (III/II) acessível em condições fisiológicas favorecem a liberação de compostos de rutênio dos sítios de ligação da apoproteína [19].

Portanto, a possibilidade de emprego de complexos de rutênio com fins terapêuticos tem estimulado grupos de pesquisa em todo mundo, o que pode ser



corroborado pelo volume de informações e publicações nos últimos anos [5,7,9,14,45-48].

De forma geral, estudos feitos utilizando complexos metálicos mostraram que estes aumentam as possibilidades de formação de moléculas que sejam melhor preparadas para interagirem com alvos biológicos, isto porque os íons metálicos exibem vários números de coordenação e várias geometrias associadas, permitindo assim distribuir os ligantes espacialmente de modo a atingir melhor o alvo pretendido [1]. Porém, na prática, ainda existem muitas lacunas com relação, por exemplo, aos prováveis mecanismos de ação dos complexos metálicos em sistemas biológicos. Até atingir o alvo pretendido são raras as exceções onde estes complexos não sofrem alterações. Assim é importante inferir a respeito da cinética de troca de seus ligantes. Como estes ligantes se distribuem frente aos efeitos espaciais (estéreos) e eletrônicos em seus complexos? No estudo das reações envolvendo troca de ligantes, algumas questões são de profundo interesse. Por exemplo: informações sobre os valores da barreira energética na troca de ligantes ao longo de cada uma das reações envolvidas, importantes para se inferir quanto à labilidade do ligante; o mecanismo de reação que ocorre; o entendimento da natureza da interação que acontece entre o íon metálico e os ligantes; como o meio solvente afeta a distribuição das espécies reagentes e produtos no meio reacional, bem como, as propriedades espectroscópicas e magnéticas ao longo da reação, entre outras possibilidades. A relação entre a estrutura química do composto e sua atividade biológica é fundamental para compreender as reações/interações que acontecem. É neste sentido que a Química Computacional se mostra uma ferramenta importante para, em conjunto com estudos experimentais, validar algumas propostas mecanísticas através do estudo isolado de cada uma das prováveis reações que ocorrem

no sítio biológico. Certamente, a elucidação destas questões é primordial para que num futuro próximo, tais substâncias possam ser empregadas mostrando sua eficácia como agentes terapêuticos.

### **1.3 – Técnicas Computacionais Empregadas no Estudo de Reações Em Solução -**

As dificuldades para se descrever o meio solvente e, portanto, para entender uma reação química em solução, ainda representa um desafio para químicos teóricos e experimentalistas. Pensando assim, as reações de substituição conduzidas em meio biológico apresentam mecanismos de ação bastante complexos, principalmente devido aos efeitos da presença do meio solvente e de vários outros ligantes, o que, muitas vezes, dificulta a interpretação de resultados experimentais. Portanto, numa tentativa de se levar em conta esses efeitos, bem como uma melhor compreensão destes no âmbito das reações de troca de ligantes em solução, uma abordagem alternativa é o seu estudo teórico empregando técnicas modernas computacionais que contemple as propriedades eletrônicas e estruturais em nível molecular das espécies de reagentes e produtos, e, inclusive que elucide as estruturas dos estados de transição envolvidos, traçando assim o caminho mais provável pelo qual a reação acontece [21].

A grande maioria das reações sintéticas e toda parte da bioquímica ocorre em fase líquida. Há muito tempo é conhecido que o solvente não afeta somente a velocidade das reações, podendo mudar também o mecanismo de reações [22], bem como o produto de uma reação [23]. Há ainda muitos exemplos na literatura que

demonstram a relevância e influência que o meio solvente desenvolve em diversas reações de interesse para a química [24-30].

Dada a necessidade da elucidação do mecanismo de reações químicas e mediante a complexidade dos vários fenômenos químicos que ocorrem em solução, fez-se necessário desenvolver uma variedade de modelos e de técnicas computacionais para representar cada uma das moléculas presentes na estrutura em solução. Estas técnicas diferem, principalmente, no detalhe usado para descrever o sistema químico, as proposições feitas ao exame subjacente do processo de interesse, e, as fórmulas matemáticas usadas para descrever estas proposições. O objetivo final de todos estes modelos é a compreensão do comportamento das moléculas no ambiente solvatado. Por causa do progresso rápido da tecnologia computacional nos últimos anos, o número de aproximações computacionais que levem em conta a descrição dos efeitos do meio solvente em processos químicos e bioquímicos, envolvendo principalmente o tratamento para reações químicas, cresceu consideravelmente. Portanto, o estudo e o desenvolvimento de metodologias, não somente teóricas, mas também experimentais, tornam-se cada vez mais necessários para a compreensão de tais processos em solução [31].

Para o estudo teórico de mecanismos de reações de troca de ligantes em solução o principal desafio é selecionar um método ou uma combinação de métodos que produzam resultados que sejam capazes de expressar alguma confiabilidade. Dentre as principais técnicas computacionais conhecidas para o estudo dos mecanismos de troca de ligantes em solução, nesta tese destacamos as abordagens: (i) simulação computacional e (ii) cálculos químicos quânticos sobre pequenos clusters que envolvam

as espécies dos reagentes, estados de transição e produtos, onde o volume do solvente é tratado usualmente com modelos contínuos [21].

Como uma solução é composta por um grande número de componentes, uma abordagem analítica torna-se inviável. Logo, a simulação computacional foi proposta como um procedimento formal para tratar problemas complexos ou com grande número de componentes. Baseada na teoria das probabilidades, além de estudar as propriedades de cada componente individualmente, a simulação também estuda as propriedades de conjuntos de componentes. Esta propriedade, de estudar conjuntos de componentes, faz das simulações um meio adequado para a descrição dos sistemas líquidos e, portanto, em solução. A simulação pode ser feita mediante os métodos de Dinâmica Molecular e Monte Carlo. No primeiro caso a amostragem do espaço de fase é feita através da evolução temporal, integrando-se as equações de movimento. No segundo caso o espaço de fase é amostrado gerando-se aleatoriamente novas configurações. Portanto, em ambos os métodos é permitido, em princípio, tratar todo o sistema com o soluto e o solvente.

O modelo de clusters geralmente emprega as moléculas das espécies dos reagentes, estados de transição e produtos, e um pequeno número de moléculas do solvente, ligadas às espécies que constituem as moléculas da reação em estudo. Um cluster pode ser aumentado, bastando acrescentar, por exemplo, mais moléculas do solvente. A robustez deste modelo reside no fato de que a geometria “exata” dos constituintes da reação pode ser computada para um mecanismo de interesse, independente da reatividade do sistema. Portanto, muitos mecanismos podem ser investigados de maneira simples, aplicando este modelo, utilizando sistematicamente métodos melhorados que tratam da correlação eletrônica, como a Teoria do Funcional

de Densidade (DFT), mediante um conjunto de funções de base viável. Assim, estudos de estruturas eletrônicas e estados eletrônicos do complexo são possíveis. O solvente pode ser tratado aproximadamente mediante determinados modelos como: *Self-Consistent Reaction Fields* (SCRF) [32,33], *Polarizable Continuum Model* (PCM) [34] ou *Conductor-Like Screening Model* (COSMO) [35]. Há também a possibilidade de se introduzir outra forma para tratar o solvente, em vez de se usar o modelo contínuo. Nesta outra forma, as moléculas do solvente podem ser calculadas classicamente usando campos de forças empíricos que constitui o formalismo do método *Effective Fragment Potential* (EFP) [36,37], em que cada molécula do solvente é descrita como um fragmento com uma geometria e um potencial fixo para interagir com o meio, tratada portanto, explicitamente, descrevendo as interações entre soluto e as moléculas do solvente. O método EFP é baseado na filosofia dos métodos híbridos QM/MM convencionais. Como, em toda metodologia híbrida, o sistema em estudo é dividido em duas regiões: trata-se quanticamente a parte de interesse (por exemplo, o centro reativo de uma reação de troca de ligante por outro que ocorra em presença de um solvente) e classicamente as demais moléculas constituintes do solvente através de um campo de força empírico. Mesmo a região quântica pode ser dividida em subregiões, de modo que a parte mais importante seja tratada num nível mais alto de teoria, enquanto que outras partes são tratadas num nível mais modesto, e assim diminuindo o custo computacional. Recentemente, Ferreira e colaboradores [38] investigaram a hidrólise de monoésteres de fosfatos em solução aquosa mediante o emprego da metodologia EFP. Também, Gordon e colaboradores [39] estudaram a solvatação da reação de Menshutkin (reação entre brometo de metila e amônia) utilizando essa metodologia.

Ambas as técnicas citadas de simulação computacional e modelo de clusters, apesar de sua robustez, têm suas limitações, pois sabemos que há reações de troca de ligantes envolvendo complexos de metais de transição que não podem ser modeladas exatamente. De maneira geral, para um melhor entendimento das técnicas computacionais empregadas no estudo da modelagem de reações químicas de troca de ligantes as referências [40,41] oferecem um bom suporte. Em particular, Rotzinger [41] oferece critérios na escolha da técnica computacional e o conjunto de funções de base adequadas para serem usadas, uma vez que, a escolha destes critérios guarda um compromisso entre os resultados esperados inferidos a dados experimentais, caso existirem, e a confiabilidade do método. Assim, métodos aplicados correntemente, como: *Hartree-Fock Method* (HF), *Second Order Møller-Plesset Perturbation Theory* (MP2), *Complete Active Space Self Consistent Field Method* (CASSCF) e *Density Functional Theory* (DFT), baseada na *Local Density Approximation* (LDA) ou *Generalized Gradient Approximation* (GGA), podem produzir diferentes resultados [40], demonstrando, assim, que a escolha destes métodos deve ser feita de maneira que os resultados das propriedades de interesse obtidas sejam confiáveis.

Neste sentido, para estudos de reações químicas em solução, o tratamento da solvatação pode ser melhorado sistematicamente, permitindo assim a avaliação do efeito do solvente em propriedades de interesse. Portanto, temos um compromisso entre a melhora na descrição do meio solvente e a convergência dos cálculos para resultados confiáveis e precisos. Nesta conformidade, muitos estudos e esforços são feitos para se inferir sobre o efeito do meio solvente mediante tratamentos com metodologias híbridas QM/MM em reações químicas que envolvam complexos metálicos de interesse biológico em solução. Tomemos, como exemplo, importantes publicações recentes [42-

45], que empregam técnicas modernas de metodologias híbridas QM/MM. A importância destes métodos está em sua capacidade de gerar confiabilidade e validar mecanismos de reação quando comparados aos resultados experimentais disponíveis.

Já citamos aqui que um grande desafio no estudo de reações que envolvam complexos de rutênio é determinar o mecanismo de ação em nível molecular, o que nos leva a reconhecer que a droga administrada pode ser diferente da molécula que reage com o sítio alvo. Isso é particularmente verdade para complexos metálicos, que são normalmente mais suscetíveis à hidrólise do que as moléculas orgânicas. Em geral, o mecanismo de ação é proposto por extrapolação de estudos *in vitro* [1]. Como tais complexos de rutênio são em geral hexacoordenados, o mecanismo é o de troca ( $I$ ), onde os grupos de saída e entrada são trocados em uma única etapa, formando um estado de transição. Portanto, a única questão real é saber então se a etapa determinante da velocidade de uma reação é via um mecanismo associativo ( $I_a$ ) ou dissociativo ( $I_d$ ). Assim, a distinção entre estas duas classes de mecanismos depende do fato se a etapa determinante da velocidade de uma reação é a formação de uma nova ligação química ou a quebra de uma ligação já existente [1].

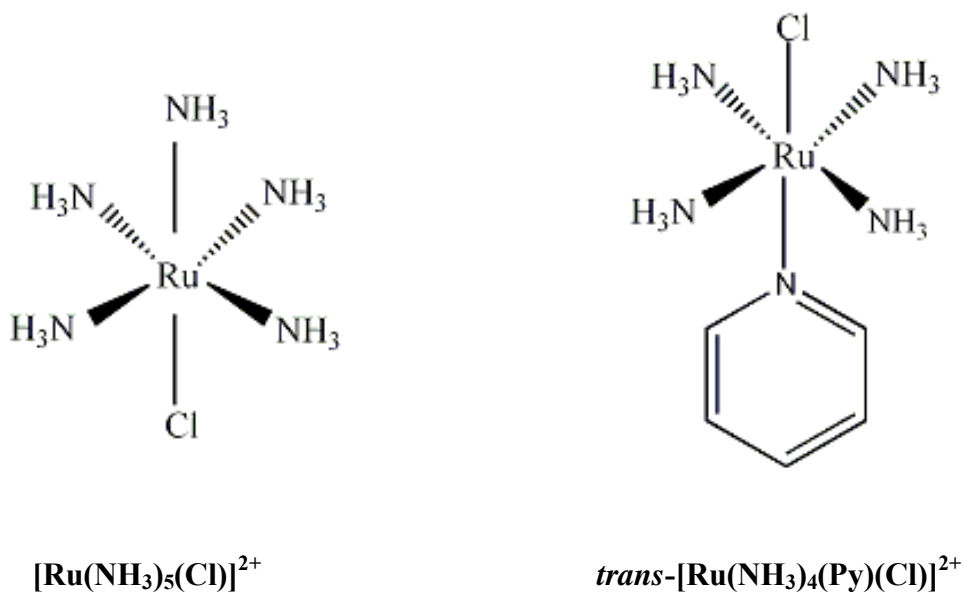
## 1.4 – Objetivos -

O escopo geral desta tese é entender como os efeitos eletrônicos e espaciais dos ligantes bem como o efeito do solvente estão correlacionados com a atividade de compostos antitumorais de Ru (II) e Ru (III), utilizando para isto mecânica quântica computacional e métodos clássicos e híbridos modernos de simulação computacional. Especificamente:

- a) estudar as propriedades cinéticas, termodinâmicas e estruturais das espécies participantes da reação de troca de ligantes cujo centro metálico é o Ru (III) utilizando metodologias teórico-computacionais que permitam incluir o efeito do solvente;
- b) Outrossim, é avaliar a coordenação de compostos de Ru (II) com as bases nitrogenadas adenina e guanina da molécula do DNA;
- c) Investigar a possibilidade de compostos à base de Ru (II) atuarem como captadores/liberadores de óxido nítrico, NO no organismo, utilizando para isto o grupamento prostético heme da protoporfirina IX com base na variação dos vários modos de coordenação entre o NO e o centro metálico. A ideia é fazer a substituição do íon Fe (II) pelo íon Ru (II) no anel da protoporfirina IX.

O estudo da reação de troca de ligantes cloreto em solução aquosa foi realizado no capítulo 3 desta tese. Os complexos escolhidos foram  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ , veja figura 1.1.



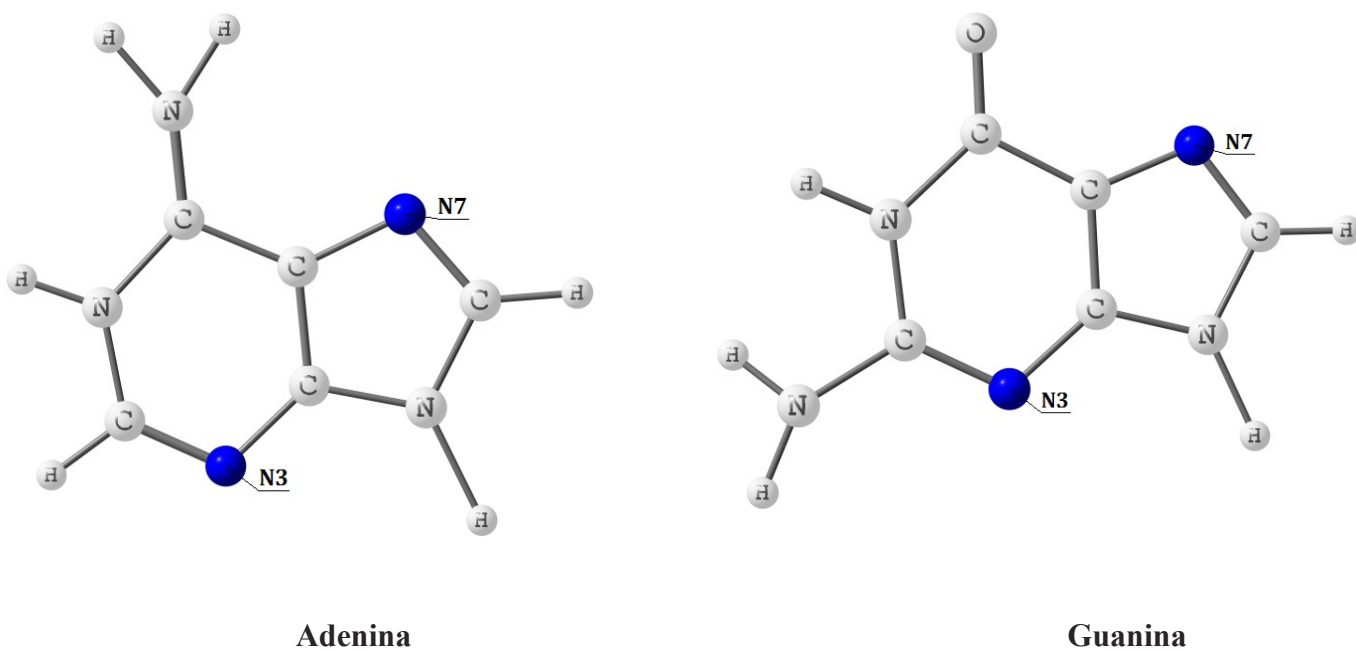


**Figura 1.1** - Representação das Estruturas dos Complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$

Tais complexos foram escolhidos por apresentarem interesse biológico, pois possuem atividades antitumorais [46,47] sendo que o complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  é também utilizado na Doença de Chagas atuando como agente tripanocida [48,49]. A escolha também se passa pela simplicidade de suas estruturas, constituindo portanto, como exemplos de modelos “simplificados” para a proposta de estudo. No estudo das reações de troca de ligantes em solução, cálculos utilizando a DFT foram realizados para estimar as propriedades estruturais, eletrônicas e energéticas do sistema em estudo, das espécies constituintes dos reagentes, estado de transição e produto ao longo da curva de energia potencial. Utilizou-se, então, um cluster de moléculas de água advindas de uma simulação clássica via Método de Monte Carlo, para solvatar o sistema. Os cálculos quânticos foram realizados no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, utilizando a aproximação híbrida QM/EFP para tratar os efeitos do solvente ao longo da curva de energia potencial das espécies constituintes da reação. Para estimar os efeitos de longo

alcance, a inclusão do solvente foi feita mediante o PCM. O procedimento geral para a obtenção do cluster de água e do tratamento quântico utilizado é relatado no capítulo 3 desta tese.

O capítulo 4 desta tese trata da coordenação dos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  ao DNA, visando estudar teoricamente, por qual sítios de átomos esta coordenação acontece, se é via átomos N3 ou N7 (veja a figura 1.2 abaixo) das nucleobases de adenina e guanina, na formação dos adutos de Ru(II)-DNA.



**Figura 1.2** – Possíveis Sítios de Coordenação

O capítulo 5 desta tese se ocupará do estudo da natureza da ligação M(II)-NO nos complexos  $[\text{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$  onde  $\text{M} = \text{Ru}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{L} = \text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$  e

PPIX = protoporfirina IX, aqui cálculos utilizando a DFT foram realizados com o intuito de investigar a estrutura, a natureza da ligação M(II)-NO e o espectro eletrônico dos compostos de Ru(II)-NO também foram estudados. Utilizamos também as metodologias EDA e CDA para investigar as principais contribuições para a energia de interação e de decomposição de carga dos fragmentos metálicos quando estes se coordenam ao NO.

O capítulo 6 traz as considerações finais e algumas perspectivas acerca do trabalho realizado.

Finalizando, temos o apêndice que mostra as produções acadêmicas, bem como as participações em congresso no período de 07/2008 a 07/2012.

No próximo capítulo apresentaremos os fundamentos teóricos, ferramentas e aparatos metodológicos de uso regular no laboratório de química computacional, utilizados para a confecção desta tese.

## 1.5 – Referências Bibliográficas -

- [1] - Shriver, D.; Atkins, P. Química Inorgânica. Tradução Roberto de Barros Faria - 4ª edição – Porto Alegre: Bookman, **2008**.
- [2] – Beirith, A.; Creczynski-Pasa, T. B.; Bonetti, V. R.; Konzen, M.; Seifriz, I.; Paula, M. M. S.; Franco, C. V.; Calixto, J. B., *Eur. J. Phar.*, **1999**, 369, 289.
- [3] - Seifriz, I.; Konzen, M.; Paula, M. M. S., *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 76, 153.
- [4] - Oszejca, J.; Stochel, G.; wasielewska, E.; Stasicka, Z.; Gryglewski, R.J.; Jakubowski, A.; Cieslik, K., *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 69, 121.
- [5] – Zhang, C. X.; Lippard, S. J., *Cur. Op. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 481.
- [6] – Sakurai, H., *Chem. Rec.*, **2002**, 2(4), 237.
- [7] - Clarke, M. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 236, 209.
- [8] – Davey, J. M.; Moerman, K. L.; Ralph, S. F.; Kanttz, R.; Sheil, M. M., *Inorg. Chem. Acta*, **1998**, 281, 10.
- [9] – Mestroni, G.; Alessio, E.; Sava, G.; Pacor, S.; Coluccia, M., *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*. New York: VCH, Ed. Bernhard K. Keppler, **1993**.
- [10] – Sava, G.; Capozzi, I.; Bergamo, R.; Cocchiato, M.; Masiero, L.; Onisto, M.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Garbisa, S., *Inter. J. Can.*, **1996**, 27, 60.
- [11] – Sava, G.; Clerici, K.; Capozzi, I.; Cocchiato, M.; Gagliardi, R.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Parbelini, A., *Antic. Drug.*, **1999**, 10, 129.
- [12] – Alessio, E.; Xu Y.; Caucis.; Mestroni G.; Quadrifoglio, F.; Viglino, P.; Marzilli, L. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7068.
- [13] – Berger, M. R.; Garzon, F. T.; Keppler, B. K.; Schmahl, D., *Anticancer Research*, **1989**, 9, 761.

- [14] – Zhao, M; Clarke, M. J., *J. Biol. Inorg. Biochem.*, **1999**, 4, 318.
- [15] – González-Vilchez, F.; Vilaplana, R.; Blasco, G.; Messori, L., *J. Biol. Biochem.*, **1998**, 71, 45.
- [16] – Trynda-Lemiesz, B. K.; Keppler, B.K.; Kostowiski, J., *J. Inorg.c Biochem.*, **1999**, 73, 123.
- [17] - Fricker, S. P.; Slade, E.; Powell, N. A.; Vaughan, O. J.; Henderson, G. R; Murrer, B. A.; Megson, I. L.; Bisland, S. K.; Flitney, F. W., *British J. Pharm.*, **1997**, 122, 1441.
- [18] – Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Seifried, S. Z.; Groessl, M.; Egger, A.; Berger, W.; Zorbas, H.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K.; *Chem. Bio.*, **2008**, 5, 2140.
- [19] – Lacerda, E. P. S., *Avaliação da atividade antitumoral do cis-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl sobre linhagens tumorais humanas e de camundongos*. Uberlândia. Tese de Doutorado - Universidade Federal de Uberlândia – **2003**.
- [20] – Lim, H. S.; Barclay, D. J.; Anson, F., *Inorg. Chem.*, **1972**, 11, 1460.
- [21] – Rotzinger, F. P., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2003.
- [22] - Gutmann, V., Schmidt, R., *Coord. Chem. Rev.*, **1974**, 12, 263.
- [23] - Reichardt, C., *Solvents And Solvent Effects In Organic Chemistry*. VHC: Weinheim, Germany, **1988**.
- [24] - Pitarch, J.; Ruiz-López, M. F.; Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Tuñón, I., *J. Phys. Chem. B*, **1997**, 101, 3581.
- [25] - Massova, I.; Kollman, P. A., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 8628.
- [26] - Hoffner, E.; Hu, C.; Brick, T.; Norin, T., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1999**, 459, 85.
- [27] - Florian, J.; Warshel, A., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, 719.
- [28] - Florian, J.; Åqvist, J.; Warshel, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5473.

- [29] - Florian, J.; Warshel, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11524.
- [30] - Chang, Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2156.
- [31] – Aguilar, C. M., *Aplicação de Metodologias Teóricas Para o Estudo do Processo de Solvatação e Espectroscopia Eletrônica de Íons de Metais de Transição em Solução*. Belo Horizonte. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Minas Gerais – **2008**.
- [32] – Kirkwood, J. G., *J. Chem. Phys.*, 1934, 2, 351.
- [33] – Onsager, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 1486.
- [34] – Tomasi, J.; Persico, M., *Chem. Rev.*, 1994, 94, 2027.
- [35] – Klamt, A.; Schüürmann, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1993, 2, 799.
- [36] - Day, P. N.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S.; Webb, S. P.; Stevens, W. J.; Krauss, M.; Garmer, D.; Basch, H.; Cohen, D., *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 1968.
- [37] - Gordon, M. S.; Freitag, M. A.; Bandyopadhyay, P.; Jensen, J. H.; Kairys, V.; Stevens, W. J., *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 293.
- [38] – Ferreira, D. E. C.; Florentino, B. P. D.; Nome, F.; Rocha, W. R., *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113 (44), 14831.
- [39] – Gordon, M. S.; Webb, S. P.; *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 1265.
- [40] – Erras-Hanauer, H.; Clark, T.; van Eldik, R., *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 238, 233.
- [41] - Rotzinger, F. P., *J. Phys. Chem. B*, **2005**, 109, 1510.
- [42] – Bo, C.; Maseras, F., *Dalton Trans.*, **2008**, 2911.
- [43] – Spiegel, K.; Magistrato, A., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2507.
- [44] – Gossens, C.; Tavernelli, I.; Rothlisberger, U., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10921.
- [45] - Besker, N.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N., *J. Phys. Chem. B*, **2007**, 111, 9955.

- [46] – Frasca, D. R.; Clarke, M. J. , *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 8523.
- [47] - Frasca, D. R.; Gehrig, L. E.; Clarke, M. J. , *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 83, 139.
- [48] - Lopez, B. E.; Wink, D. A.; Fukuto, J. M.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, 465, 430.
- [49] - Silva, J. J. N.; Guedes, P. M. M.; Zottis, A.; Balliano, T. L.; da Silva, F. O. N.; Lopes, L. G. F.; Ellena, J.; Oliva, G.; Silva, J. S.; Andricopulo, A. D.; Franco, D. W.; *Br. J. Pharmacol.* **2010**, 160, 260.

---

## *Capítulo 2: Fundamentos Teóricos*

---

### **2.1 – Introdução**

Neste capítulo, apresentamos alguns conceitos fundamentais para a compreensão dos resultados gerados pelo uso de metodologias teóricas. É importante salientar que não se pretende aqui uma discussão aprofundada dos métodos teóricos, mas sim uma pequena apresentação das principais ferramentas teóricas que foram utilizadas para o desenvolvimento desta tese.

### **2.2 – O Método de Monte Carlo**

A descrição microscópica da matéria, em especial focando o estudo de líquidos e/ou soluções contendo íons metálicos, é tarefa árdua e não tão trivial. O estudo de tais sistemas inicia-se em suas propriedades macroscópicas, as quais estão intrinsecamente e inexoravelmente ligadas à *termodinâmica*. Assim, a diversidade inerente ao formalismo desta ciência faz com que seja possível deduzir as equações de estado de um sistema em equilíbrio, independente de qual seja a constituição microscópica deste. A conexão entre



as propriedades macroscópicas termodinâmicas e sua origem microscópica é feita através da *mecânica estatística*.

O objetivo da mecânica estatística é converter a informação presente em nível molecular (posições, momentos moleculares, energia potencial intermolecular etc) em termos macroscópicos, ou mais concretamente, em termos termodinâmicos (pressão, temperatura, energia interna etc) [1]. É possível obter qualquer propriedade termodinâmica por meio da mecânica estatística. As grandezas termodinâmicas são medidas experimentais e, a mecânica estatística, expressa-as como médias sobre os estados que caracterizam os sistemas em um determinado nível molecular (microestados). Um microestado é entendido como qualquer possível valor para as velocidades e as posições das partículas, mantendo-se fixo o número de partículas ( $N$ ), o volume ( $V$ ), e a energia ( $E$ ) de um determinado sistema. O efeito conjunto das possíveis configurações e como estas se distribuem devido às condições de contorno é chamado de *ensemble*. Assim, uma função de estado, como a entropia, pode ser entendida como função do número total de microestados acessíveis, da qual se deriva a *equação fundamental* do sistema e se obtém todas as propriedades termodinâmicas como médias sobre estes estados.

Uma equação de estado para um líquido e/ou soluções contendo íons metálicos em equilíbrio por meio da mecânica estatística leva-nos a pensar em como promover o cálculo da energia de determinada configuração. Como há geração de várias configurações, podemos nos perguntar: como poderemos considerar um número quase infinito de configurações? Tais pensamentos poderiam ser resolvidos, naturalmente, por meios analíticos, integrando-se sobre todo o espaço configuracional acessível. Contudo, imaginando que conhecêssemos a forma analítica da energia, o número de variáveis e

vínculos de um sistema físico real, tornaria este procedimento inexecutável. Na tentativa de resolução deste problema, torna-se preciso a utilização de métodos numéricos, em especial a *simulação computacional* [1].

Para se conseguir uma propriedade termodinâmica via mecânica estatística dos sistemas em estudo, deve-se realizar uma média sobre todas as configurações acessíveis mediante as configurações geradas, pois há variação contínua das coordenadas de posição e velocidade de cada partícula, o que caracteriza cada configuração em particular.

Na literatura conhece-se dois métodos [2-5] para a geração das configurações: o *Determinista*, conhecido como *Método da Dinâmica Molecular* e o *Estocástico*, conhecido como *Método de Monte Carlo*. O *determinista* consiste em gerar uma configuração a partir de outra de forma dinâmica utilizando-se das forças de interação para atualizar as coordenadas do sistema, por meio de incrementos da variável temporal. Já o *método estocástico* consiste em produzir configurações por meios aleatórios, sorteando-as segundo a distribuição característica do ensemble. Daremos ênfase neste segundo uma vez que foi o utilizado para realização do nosso trabalho, que consiste em aplicar cálculos mecânicos quânticos nas configurações geradas pelo Método Estocástico. O nome “Monte Carlo” foi sugerido pelo físico Nicholas Metropolis, se referindo ao famoso cassino do principado de Mônaco [6]. O sucesso destes métodos reside, principalmente, na qualidade dos modelos de potencial empregados, sem comprometer a viabilidade computacional dos cálculos. Portanto, interações intermoleculares específicas em solução entre soluto-solvente e solvente-solvente, necessárias para fornecer detalhes sobre a estrutura e a origem dos efeitos do solvente, também podem ser tratadas [7].

O método de Monte Carlo (MC) consiste em sortear pontos do espaço, procurando configurações possíveis para um determinado sistema. Estimar médias de propriedades mecânicas (energia e pressão, por exemplo) sobre um conjunto (ensemble) de configurações, gerado aleatoriamente ao longo do espaço configuracional de um sistema com temperatura, volume e número de moléculas constantes, é o seu principal objetivo. O conjunto de configurações nas condições termodinâmicas referidas, designa-se por ensemble canônico [1]. O uso do ensemble canônico reduz a dificuldade de se sortear as configurações.

O espaço configuracional do sistema é representado por um conjunto com um número finito (M) de configurações (estados), sendo cada uma identificada pelas coordenadas de cada molécula. Por definição, uma propriedade mecânica, A, depende das coordenadas moleculares, portanto, encontra-se definida para cada configuração do ensemble. A média canônica dessa propriedade sobre os M estados do ensemble é dada, de acordo com a mecânica estatística, por:

$$\langle A \rangle = \left( \frac{1}{Q} \right) \sum_{i=1}^M A(i) e^{-\beta E(i)} \quad (2.1)$$

com

$$Q = \sum_{i=1}^M e^{-\beta E(i)}$$

em que

$E(i)$  = energia potencial do estado  $i$ ;

$\beta = 1/kT$ ,  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  a temperatura absoluta;

$Q$  = a função de partição

Caso cada configuração do ensemble for simplesmente gerada com probabilidade uniforme e a média da propriedade mecânica,  $\langle A \rangle$ , for realizada afetando  $A(i)$  do peso do fator de Boltzmann, fator exponencial, conforme a equação (2.1), então o método será ineficiente. De fato, um número substancial de configurações terá moléculas sobrepostas implicando uma elevada energia potencial, ou seja, um fator de Boltzmann muito pequeno. Logo, sua contribuição será irrelevante para a média canônica da propriedade.

Variante do método de Monte Carlo foi implementada em 1953 por Metropolis e colaboradores [8] no célebre e clássico trabalho “*Equation of State Calculations by Fast Computing Machines*” trabalho este que marca uma nova etapa da Mecânica Estatística dos estados condensados da matéria. O sucesso do método reside no fato de permitir a escolha de configurações que contribuem significativamente para as integrais, a idéia plausível de Metropolis e colaboradores [8], foi substituir o método sugerido pela aplicação direta da equação (2.1), por um processo totalmente equivalente, operacionalmente eficiente: as configurações são geradas com probabilidade proporcional ao fator de Boltzmann e pesadas uniformemente em vez de, como a equação (2.1) sugere, gerar as configurações uniformemente e pesá-las com o fator de Boltzmann. Em outras palavras, temos o método de Monte Carlo empregando o algoritmo de Metropolis (MC Modificado, MCM), onde as configurações são escolhidas segundo seu peso estatístico a fim de realizar uma média simples, ao invés de escolher configurações aleatoriamente e depois executar uma média ponderada. Basta que se garanta a convergência estocástica do processo, isto é, que cada configuração no ensemble ocorra com uma frequência proporcional ao fator de Boltzmann. Esse tipo de amostragem é denominado *importance sampling*.

O algoritmo de Metropolis gera uma série de configurações através de uma cadeia de Markov [9,10], que consiste de uma seqüência de eventos, onde a probabilidade do evento escolhido depende somente do evento precedente. Partindo-se de um sistema inicial  $i$ , o próximo estado na cadeia é obtido gerando-se randomicamente uma nova configuração  $j$ . Estes dois estados são ligados por uma probabilidade de transição, que é a probabilidade do sistema passar da configuração  $i$  para a nova configuração  $j$ . Adotando  $P(r)$  [11-13] como a distribuição de probabilidade, temos: se  $P(r_j) \geq P(r_i)$ , a nova configuração é aceita. Se  $P(r_j) < P(r_i)$ , a nova configuração é aceita com uma probabilidade  $P(r_j) / P(r_i)$ . Portanto:

$$\frac{P(r_j)}{P(r_i)} = \frac{e^{-E(r_j)/kT}}{e^{-E(r_i)/kT}} = e^{\{-E(r_j) - E(r_i)\}/kT} = e^{(-\Delta E/kT)} \quad (2.2)$$

onde  $\Delta E$  é a diferença de energia entre os estados  $i$  e  $j$

Agora, usando o método de Monte Carlo, a seguinte seqüência de passos é efetuada na obtenção de um conjunto de configurações  $r_i$ , utilizadas na avaliação da média configuracional da equação (2.1) [11]:

- i) especifica-se uma configuração inicial do sistema,  $r_0$ ;
- ii) calcula-se a energia total  $E(r_0)$  desta configuração;
- iii) gera-se uma nova configuração  $r_i$ ;
- iv) calcula-se a energia total  $E(r_i)$  desta nova configuração;
- v) calcula-se  $\Delta E = E(r_i) - E(r_0)$ ;

- vi) se  $\Delta E \leq 0$ , a nova configuração é aceita;
- vii) se  $\Delta E > 0$ , gera-se um número aleatório  $\xi$  entre 0 e 1:

se  $\xi \leq e^{(-\Delta E/kT)}$ , aceita-se a nova configuração

se  $\xi > e^{(-\Delta E/kT)}$ , rejeita-se a nova configuração e a configuração anterior é contada novamente.

- viii) calcula-se o valor de A para a configuração corrente e retorna ao passo ii.

A probabilidade de transição de um estado  $i$  para outro estado  $j$  quando  $P(r_j) < P(r_i)$  é dada pela razão entre as distribuições  $P(r)$ . Interessante notar que a função de partição é cancelada quando a razão das probabilidades dos estados  $j$  e  $i$  respectivamente é formada, pois a função de partição não é mais do que o fator de normalização da distribuição de Boltzmann. E é este fato que torna a metodologia possível. Assim, a própria função de partição não é diretamente acessível na simulação, o que impede que grandezas termodinâmicas, tais como a energia livre, possam ser calculadas diretamente usando este método [12].

## 2.3 – Teoria do Funcional de Densidade –

### 2.3.1 - Introdução

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) tornou-se, nas últimas décadas, um importante método para o estudo de estrutura eletrônica de sólidos e moléculas encontrando aplicações importantes no estudo de metais, semicondutores [13] etc. Teve um representativo pioneirismo na física do estado sólido, sendo aplicada a estudo de metais e semicondutores. A sua introdução na Química foi possível devido o surgimento dos funcionais GGA que permitiram fazer cálculos com MP2, sendo possível graças ao desenvolvimento de computadores cada vez mais capazes de realizarem cálculos para sistemas químicos complexos com custo computacional reduzido, quando comparado a métodos correlacionados tradicionais, como a teoria de perturbação e *coupled cluster*. Assim a DFT permitiu o desenvolvimento de uma nova forma de estudar o que nos rodeia, em que os computadores são usados para nos ajudar a compreender e a prever as propriedades dos átomos, moléculas e sólidos. Constitui também uma ferramenta fundamental em áreas tão diversas como a nanotecnologia, a biotecnologia, o desenvolvimento de novos materiais [13] etc.

### 2.3.2 – O Formalismo

Antes de entrarmos no problema de muitos corpos, vamos olhar para um problema de um único corpo. Um dos exemplos mais simples, estudado em Mecânica Quântica é o átomo de hidrogênio. Neste caso a equação de Schrödinger independente

do tempo [14] que descreve um elétron no campo elétrico criado pelo núcleo de hidrogênio tem a seguinte forma:

$$\left[ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(x) \right] \Psi(r) = E\Psi(r) \quad (2.3)$$

a primeira contribuição dentro dos colchetes é o termo cinético, escrito em função, da constante de Planck,  $\hbar$ , da massa do elétron,  $m$ , e do operador laplaciano:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.4)$$

a segunda contribuição, descreve a interação eletrostática entre o elétron (carga  $-e$ ) e o próton (carga  $+e$ ) separados por uma distância  $r$ . Sabemos que esta equação de valores próprios a três dimensões determina os níveis de energia, que podem ser ocupados pelo elétron, e a função de onda do sistema  $\Psi$ , pois esta fornece informações de observáveis que podem ser obtidos de um sistema particular em estudo. Neste caso, a densidade eletrônica do sistema, isto é, a probabilidade de encontrarmos um elétron no ponto  $r$ , é o quadrado do módulo da função de onda,

$$\rho(r) = |\Psi(r)|^2 \quad (2.5)$$

É fácil imaginar o que acontece quando se aumenta o número de elétrons no sistema. O número de termos aumenta substancialmente, a função de onda fica com mais variáveis (para um sistema com  $N$  elétrons  $\Psi$  depende de  $3N$  variáveis). Além disso, os elétrons não interagem apenas com os prótons do núcleo, mas também entre si, repelindo-se mutuamente. Assim, a dificuldade de resolver a equação de Schrödinger aumenta drasticamente, devido ao aumento de variáveis.

Para tentar resolver o problema de muitos corpos, em 1964 Walter Kohn e Pierre Hohenberg [15] apresentaram uma reformulação da mecânica quântica que não utiliza



funções de onda. A grandeza básica que propuseram foi a *densidade eletrônica*  $\rho(r)$ , uma função tridimensional que contém toda informação relevante sobre o sistema. De fato, Hohenberg e Kohn provaram que todos os observáveis, ou seja, todas as grandezas físicas que podemos medir num sistema, são unicamente determinadas por  $\rho(r)$ , sendo, portanto, *funcionais* da densidade. Por outras palavras, para conhecermos qualquer propriedade de um átomo, de uma molécula ou de um sólido, só precisamos saber qual é a sua densidade eletrônica. Além disso, o estado fundamental do sistema pode ser encontrado minimizando a energia total, uma vez que esta é observável, como funcional da densidade, isto é,  $E[\rho]$ . A partir dessa densidade podemos calcular qualquer outra propriedade. Todavia, Kohn e Hohenberg disseram apenas que os funcionais existiam, e não a sua forma analítica exata. Há, contudo, aproximações razoáveis para a  $E[\rho]$ , sendo a mais conhecida chamada de *Teoria de Thomas-Fermi*. Nesta, que curiosamente surgiu muito antes da teoria do funcional da densidade, todas as componentes da energia são escritas em função de  $\rho(r)$ . Portanto, encontrar o estado fundamental do sistema não é assim mais do que um exercício de cálculo variacional. Embora a Teoria de Thomas-Fermi seja capaz de explicar muitas propriedades, ela não é capaz de descrever as camadas atômicas – que estão no cerne da teoria atômica e molecular.

Assim, para descrever as camadas, Walter Kohn [16], desta vez com Lu Sham [16] propuseram um sistema constituído de elétrons “fictícios”, onde os elétrons não interagem uns com os outros, mas cuja densidade é igual à densidade do sistema original. Para tanto, estes elétrons são imersos num potencial efetivo, o *potencial de Kohn-Sham*. Como trata-se de elétrons independentes (não-interagentes), eles obedecem

a equação de Kohn-Sham, semelhante a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. A única diferença é que o potencial elétrico criado pelo núcleo do hidrogênio é substituído pelo potencial de Kohn-Sham,  $v_{ks}(r)$ . Ele próprio é um funcional da densidade,  $v_{ks}[\rho](r)$ . É escrito como a soma de três partes:

$$v_{KS}[\rho](r) = v_{ext}(r) + v_{Hartree}[\rho](r) + v_{xc}[\rho](r) \quad (2.6)$$

o primeiro termo à direita representa o potencial externo, que numa molécula ou num sólido é normalmente criado pelos núcleos atômicos. O segundo termo refere-se ao potencial de Hartree (é também um funcional da densidade), já presente na teoria de Thomas-Fermi, que leva em conta a interação clássica dos elétrons, ou seja, a interação entre o elétron e a densidade média de carga de todos os elétrons do sistema. O último termo, denominado potencial de troca e correlação, inclui todos os termos não triviais da interação. Assim, o problema agora é encontrar boas aproximações para este último termo.

A aproximação mais simples para  $v_{ks}[\rho](r)$ , a *Aproximação da Densidade Local* (LDA: *Local Density Approximation*), foi proposta por Kohn-Sham [16]. A LDA está baseada no paradigma mais utilizado em Física do Estado Sólido, o *gás homogêneo de elétrons*, um sistema idealizado onde os núcleos atômicos são substituídos por uma carga positiva contínua e constante. Para sólidos, a LDA oferece melhores resultados do que qualquer outra teoria existente até aos anos 80. Por isso tornou-se o método padrão para calcular propriedades mecânicas, eletrônicas etc. Contudo, já se passaram cerca de quarenta anos desde a invenção da LDA. Desde então já foram propostas inúmeras outras aproximações para o potencial de troca e correlação. As mais populares para o estudo de sólidos são agora as chamadas *Aproximações do Gradiente Generalizado*

(GGA: *Generalized Gradient Approximation*), aproximações um pouco mais complexas do que a LDA, já que envolvem o gradiente da densidade. Em Química Quântica, os métodos mais utilizados são híbridos, contendo uma mistura de GGA com Hartree-Fock. Tais métodos híbridos têm uma precisão mais elevada do que muitos dos métodos tradicionais, mantendo, contudo, uma grande simplicidade computacional, o que permite a sua aplicação a sistemas de grande complexidade.

Para além desta evolução teórica, as últimas décadas assistiram a um notável desenvolvimento dos computadores. Assim, conjuntamente com o desenvolvimento de softwares empregando métodos numéricos cada vez mais sofisticados, é agora possível usar a DFT para calcular propriedades de sistemas contendo milhares de átomos, o que é suficientemente plausível para simular diversas moléculas e materiais de grande interesse tecnológico. Desta forma, a DFT tornou-se numa ferramenta fundamental não somente em física e em química, mas também em áreas de bioquímica, nanotecnologia etc.

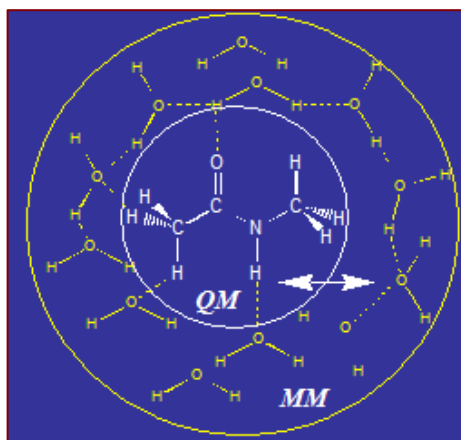
Infelizmente, a DFT original desenvolvida por Walter Kohn, não pode ser aplicada a todos os sistemas eletrônicos. Em particular, sistemas magnéticos, supercondutores, condensados de Bose-Einstein etc, estão fora do domínio desta teoria. Nos últimos anos foram construídas diversas extensões que resolvem alguns destes problemas. Como exemplo, nos anos 80 foi proposta uma nova abordagem teórica da DFT para estudar problemas dependentes do tempo. Portanto, de acordo com esta nova abordagem é possível calcular espectros de absorção óptica, espectros de fluorescência etc. Há também extensões da DFT (adição recente) que permitem o estudo de sistemas magnéticos e supercondutores. Os condensados de Bose-Einstein ainda estão além das possibilidades da DFT [17].

## 2.4 – O Método do Potencial do Fragmento Efetivo -

### 2.4.1 - Introdução

Estudos teóricos de grandes moléculas tornaram-se possíveis graças a duas formas principais de aproximações: (i) a molécula real tem seu comportamento simulado por meio de cálculos em moléculas mais simples, aqui métodos *ab initio* são aplicados em todo o sistema; (ii) a outra é baseada em campos de forças, ou Mecânica Molecular (MM). Cada aproximação possui a sua robustez e seus limites. Entretanto, surgem problemas nos cálculos destes sistemas modelos, como desconsideração dos efeitos eletrônicos assim como também, das interações entre os ligantes, o que interfere na avaliação dos resultados obtidos. Assim, há muitas formas propostas para se tentar contornar tais limitações. Uma delas é tentar aproveitar as vantagens de cada uma das aproximações [18,19], conhecidos como métodos combinados (híbridos) de Mecânica Quântica (QM) e Mecânica Molecular (MM). A aproximação QM/MM envolve a separação do sistema em regiões QM e MM, onde o potencial de interação molecular é determinado parcialmente pelo cálculo da estrutura eletrônica por mecânica quântica e parcialmente pelo campo de força da mecânica molecular. Em função da complexidade o sistema em estudo pode ser separado em partes e cada uma pode ser tratada separadamente. Por exemplo, em partes mais difíceis, onde existam átomos não parametrizados, interações incomuns, ou átomos diretamente participantes do estado de transição de uma reação, são aplicados métodos precisos com um relevante custo computacional (parte onde se aplica a Mecânica Quântica). Enquanto, para o restante da molécula, constituída por átomos parametrizados e interações consideradas simples, é

calculado por métodos rápidos, baseados na Mecânica Molecular. Para ilustrar veja a figura abaixo.



**Figura 2.1:** Representação esquemática da divisão do sistema utilizado no método híbrido MQ/MM

Neste contexto, para estudos teóricos de reações químicas em solução uma forma de se tratar o efeito do meio solvente é utilizar a técnica de métodos híbridos, em especial a metodologia do potencial do fragmento efetivo QM/EFP (EFP: Effective Fragment Potential) [20,21], cujo formalismo se baseia na filosofia da metodologia híbrida QM/MM, mas não se trata de um método QM/MM. Nesta metodologia as moléculas do solvente podem ser calculadas classicamente usando campos de forças empíricos. Cada molécula do solvente é descrita como um fragmento com uma geometria e um potencial fixado para interagir com o meio, tratada, portanto, explicitamente, descrevendo as interações entre soluto e as moléculas do solvente. Os fragmentos escolhidos são constituídos por um número pequeno de moléculas do solvente, tipicamente, são esses que interagem fortemente com o soluto, geralmente são os constituintes da primeira camada de solvatação. No sentido de se utilizar técnicas

computacionais que ofereçam resultados confiáveis das propriedades de interesse no estudo de reações químicas, complexos enzimáticos, entre outros, em solução, guardando um compromisso prático entre eficiência e acuracidade, o método QM/EFP está bem fundamentado, o que é corroborado pelo volume e relevância de publicação nos últimos tempos [22-40].

## 2.4.2 – O Formalismo

Para entender o formalismo da aproximação QM/EFP, convém entender como a metodologia híbrida está estruturada.

Numa abordagem convencional para a metodologia QM/MM, onde o tratamento quântico e o tratamento clássico se dão ao mesmo tempo, o sistema como um todo deve ser descrito através do hamiltoniano total:

$$H_{total} = H_{MQ} + H_{MM} + H_{MQ/MM} \quad (2.7)$$

onde  $H_{MQ}$  é o termo que descreve a região quântica,  $H_{MM}$  descreve a região clássica e  $H_{MQ/MM}$  descreve as interações entre as regiões quântica e clássica, podendo este termo ter várias formas. Este termo é o diferencial frente a outros métodos híbridos. Portanto, a energia total é:

$$E_{tot} = E_{MQ} + E_{MM} + E_{MQ/MM} \quad (2.8)$$

O ponto crucial então está na descrição do termo de interação entre as regiões quânticas e clássica,  $E_{MQ/MM}$ .

No método da aproximação QM/EFP, frente a um sistema composto pelo soluto e pelo solvente, o soluto é tratado como sendo a região em que se emprega a mecânica quântica, mediante cálculos *ab initio*, enquanto as moléculas do solvente são tratadas

como potenciais efetivos, sendo a região em que se emprega a mecânica molecular. O número de moléculas que serão tratadas explicitamente vai depender do nível de aproximação no potencial de interação.

Definindo  $H_{RA}$  para o hamiltoniano do sistema que descreve a Região *Ab initio* (RA) e  $V$  para o potencial devido aos fragmentos moleculares, temos:

$$H_{total} = H_{RA} + V \quad (2.9)$$

O método tem sua robustez definida pelo termo em  $V$ . Este é adicionado como termo de um elétron que representam os 3 tipos de interações: interações eletrostáticas soluto-solvente e solvente-solvente, polarização (indução) entre as moléculas do solvente e soluto-solvente, e as interações de troca/transferência de carga.

Portanto, os três termos de um elétron em  $V$  representam o potencial devido aos fragmentos moleculares correspondendo aos termos: eletrostático, polarização (indução) e o termo de troca/transferência de carga, daí o fato deste potencial ser efetivo.

Assim, a energia total é definida por:

$$E_{total} = E_{abinitio} + E_{interação} \quad (2.10)$$

onde:

$E_{abinitio}$  = termo de energia relativo à região *ab initio*.

$E_{interação}$  = termo de energia relativo à região dos fragmentos, que corresponde à soma das

interações isoladas, definida por:

$$E_{interação} = E_{Coulomb} + E_{indução} + E_{repulsão} \quad (2.11)$$

Explicitando estes termos, temos:

$$V_{is}^{efp} = \sum_{k=1}^K V_k^{Elec}(i, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{Pol}(i, s) + \sum_{m=1}^M V_m^{Rep}(i, s) \quad (2.12)$$

onde:

$i$ , representa uma molécula do solvente na região MM;

$s$ , as coordenadas eletrônicas na região do soluto (QM);

$$\sum_{k=1}^K V_k^{Elec}(i, s) = \text{termo eletrostático};$$

$$\sum_{l=1}^L V_l^{Pol}(i, s) = \text{termo de polarização};$$

$$\sum_{m=1}^M V_m^{Rep}(i, s) = \text{termo de troca/tranferência de carga}$$

Para a  $i$ -ésima molécula de solvente, essas contribuições são expandidas sobre um certo número  $k$ ,  $l$  e  $m$  de pontos de expansão.

Uma representação precisa do potencial eletrostático é conseguida usando a Análise de Distribuição Multipolar (DMA) [41] da distribuição de cargas dos fragmentos.  $K$  no primeiro termo da equação 2.12 é o número de pontos da expansão. Cada centro nuclear e cada ponto médio de ligação é escolhido para ser um ponto de expansão e esta é estendida até octopolos. Para representar uma distribuição adequada de carga do fragmento, vários pontos  $K$ 's são necessários. Assim, a expansão de cada ponto  $K$  pode ser dada por uma Expansão de Taylor do potencial eletrostático:

$$V_k^{Elec} = \frac{q_k(\mu)q_s}{r_{sk}} - \sum_a^{x,y,z} \mu_a^k(\mu)F_a(r_{sk}) - \frac{1}{3} \sum_{a,b}^{x,y,z} \Theta_{ab}^k(\mu)F_{ab}(r_{sk}) - \frac{1}{15} \sum_{a,b,c}^{x,y,z} \Omega_{abc}^k(\mu)F_{abc}(r_{sk}) \quad (2.13)$$

onde:

$q$ ,  $\mu$ ,  $\Theta$  e  $\Omega$ , são a carga, dipolo, quadrupolo, e octopolo, respectivamente, e,

$F_a$ ,  $F_{ab}$  e  $F_{abc}$ , são o campo elétrico do soluto, gradiente do campo elétrico, Hessiana do campo elétrico do soluto.

Assim a carga do fragmento interage com o potencial elétrico da região *ab initio*, o dipolo do fragmento interage com o campo elétrico da região *ab initio*, o quadrupolo



do fragmento interage com o gradiente do campo elétrico da região *ab initio*, e o octopolo do fragmento interage com Hessiana do campo elétrico da região *ab initio*.

A polarização das moléculas do fragmento por moléculas do campo elétrico da região *ab initio* (segundo termo da equação 2.12) é tratada por um modelo de perturbação auto-consistente empregando o modelo dos Orbitais Moleculares Localizados (LMOs).

Matematicamente, temos:

$$V_i^{Pol}(\mu) = - \sum_{a,b}^{x,y,z} F_a(r_i) \alpha_{ab}^l(\mu) \langle F_b(r_i) \rangle \quad (2.14)$$

onde:

$F$  = operador campo elétrico da parte *ab initio*;

$\alpha_{ab}^l$  = componente do tensor de polarizabilidade das moléculas do fragmento.

A repulsão de troca entre duas entidades com ou sem carga é puramente um efeito mecânico quântico. Esta interação entre a parte *ab initio* e os fragmentos é modelada pelo termo (terceiro termo da equação 2.12) de um elétron no Hamiltoniano *ab initio*, que tem a forma simples de uma função gaussiana:

$$V_m^{Rep} = \sum_j^J \beta_{m,j}(\mu) e^{-\alpha_{mj}(\mu)r_{j,s}^2} \quad (2.15)$$

onde:

$m$  = contem o número de espécies interagentes;

$\alpha$  e  $\beta$  = são parâmetros escolhidos.

As funções Gaussianas são otimizadas por um procedimento de ajuste. Por exemplo, cálculos *ab initio* são realizados em um determinado número de pontos.

Assim, a energia da parte *ab initio* da repulsão de troca/transferência de carga é encontrado por:

$$E_{res\ tant e} = E_{total} - E_{ele} - E_{pol} \quad (2.16)$$

Usando a aproximação EFP é possível incluir o efeito do solvente nas estruturas e energias nas espécies presentes ao longo da coordenada de reação. Esta aproximação tem sido aplicada com sucesso em vários estudos em solução. Uma das características mais atrativas do método QM/EFP é que não precisa parametrizar os potenciais intermoleculares em função do solvente, qualquer que seja o sistema estudado.

## 2.5 – Análise de Decomposição de Carga (CDA) -

Para interpretação da interação do metal de transição e os ligantes em complexos de metais de transição utiliza-se a teoria do campo ligante, mediante a natureza eletrostática da interação. Todavia, para uma abordagem mais sofisticada, o modelo de Dewar-Chatt-Duncanson (DCD) [42] foi criado, onde se considera dois fatores, as interações  $\sigma$ -doadoras dos ligantes para o metal e a retro-doação  $\pi$  do metal para os ligantes. Aqui o termo doação significa não necessariamente uma interação por transferência de carga, mas sim a uma reorganização global da carga eletrônica incluindo polarização, repulsão de troca e transferência de carga.

Uma metodologia eficiente para correlacionar a função de onda com o conceito de doação e retro-doação, que caracteriza orbitais únicos bem como o complexo como um todo, foi desenvolvido por Dapprich e Frenking [43]. Tal método baseia-se numa Combinação Linear dos Orbitais dos Fragmentos (LCFO) corretamente escolhidos os fragmentos A e B para interpretação das interações em uma molécula AB.

A matriz de transformação, dos coeficientes do cálculo LCFO, entre os orbitais moleculares do complexo AB e os orbitais moleculares que não há interação dos fragmentos A e B indicam diretamente as interações entre os fragmentos A e B nos termos de interações dos orbitais. A interpretação das interações que usam a matriz inteira de transformação é muito complexa, porque cada orbital molecular de AB é expresso em termos dos orbitais A e B [43]. Observa-se que a complexidade aumenta quando o número de interações é maior que as bases mínimas utilizadas.

Pode-se dividir a interação em três diferentes contribuições principais:

- (a) mistura entre os orbitais ocupados de A e orbitais vazios de B, que dá a magnitude da doação de carga de A para B;
- (b) mistura entre os orbitais ocupados de B com os orbitais vazios de A, que dá a magnitude da retro-doação, isto é, a doação de carga de B para A;
- (c) mistura entre os orbitais ocupados de A e os orbitais ocupados de B, que indica a magnitude de polarização da carga na região da ligação.

Para um sistema de camada fechada, a função de densidade  $\rho(r)$  é definida por:

$$\rho(r) = \sum_i m_i \phi_i^* \phi_i \quad (2.17)$$

onde  $m_i$  é o número de ocupação dos orbitais moleculares canônicos (naturais)  $\phi_i$ .

Expandindo para um conjunto de bases  $\varphi_\mu$ , temos:

$$\rho(r) = \sum_i \sum_\mu \sum_\nu m_i c_{\mu i} c_{\nu i} \varphi_\mu \varphi_\nu \quad (2.18)$$

Integrando sobre todo o espaço, chegamos ao número  $n$  de elétrons:

$$n = \sum_i \sum_\mu \sum_\nu m_i c_{\mu i} c_{\nu i} \langle \varphi_\mu | \varphi_\nu \rangle \quad (2.19)$$

A carga eletrônica  $n_i$  de um orbital molecular  $\phi_i$  é então dada por:

$$n_i = \sum_{\mu} \sum_{\nu} m_i c_{\mu i} c_{\nu i} \langle \varphi_{\mu} | \varphi_{\nu} \rangle \quad (2.20)$$

Normalmente as funções são orbitais atômicos, no entanto, constroi-se uma base a partir dos fragmentos dos orbitais moleculares derivados da escolha apropriada dos fragmentos A e B, que são tomados de cálculos separados das partes das moléculas cujas interações estão sendo analisadas.

A doação de carga  $d_i$  do fragmento A para o fragmento B pode então ser definida como:

$$d_i = \sum_{k \in A}^{ocup.A} \sum_{n \in B}^{virt.B} m_i c_{ki} c_{ni} \langle \varphi_k | \varphi_n \rangle \quad (2.21)$$

para todo orbital molecular da molécula. O somatório dos  $d_i$  leva à doação de carga global de A para B.

De maneira análoga, a retro-doação  $b_i$  pode ser escrita como:

$$b_i = \sum_{l \in B}^{ocup.B} \sum_{m \in A}^{virt.A} m_i c_{li} c_{mi} \langle \varphi_l | \varphi_m \rangle \quad (2.22)$$

Para uma interação de camada fechada de dois fragmentos é definida por:

$$r_i = \sum_{k \in A}^{ocup.A} \sum_{m \in B}^{ocup.B} m_i c_{ki} c_{mi} \langle \varphi_k | \varphi_m \rangle \quad (2.23)$$

Enquanto os termos de doação e retro-doação podem ser facilmente interpretados como cargas doadas entre os fragmentos, a interação do termo em camada fechada é mais difícil de ser compreendida. Como os termos são calculados da sobreposição dos orbitais ocupados dos fragmentos, um sinal positivo pode indicar um acúmulo de carga nesta região e um sinal negativo que a carga eletrônica está sendo removida. O somatório dos termos é negativo, pois as interações entre orbitais preenchidos são repulsivas. Uma interpretação plausível dos termos é que eles indicam

a mudança na polarização repulsiva, isto é, o termo fornece a quantidade de carga eletrônica que é removida das regiões de sobreposição dos orbitais moleculares ocupados para as regiões de não sobreposição. Assim, este termo é chamado de polarização de carga.

Para se calcular a função de onda LCFO de AB dos fragmentos dos orbitais moleculares utiliza-se geometrias para A e B tomadas da geometria otimizada de AB e mantidas fixo. Uma outra possibilidade seria utilizar a geometria otimizada dos fragmentos separados.

Portanto, para se realizar uma análise de decomposição de cargas deve-se primeiro calcular os orbitais moleculares do complexo em sua geometria de equilíbrio. Depois se calcular os orbitais moleculares dos fragmentos A e B usando coordenadas do complexo. Então, fazer a soma direta dos orbitais moleculares dos dois fragmentos. Feito isto, calcula-se os auto-valores do complexo na base dos orbitais moleculares dos fragmentos e depois se calculam as integrais de sobreposição na base dos orbitais moleculares dos fragmentos. Calculam-se, então, os termos  $d_i$ ,  $b_i$  e  $r_i$  pela soma das respectivas contribuições dos orbitais.

Para efetuar o cálculo de energia, utilizamos as mesmas transformações usadas na análise de decomposição de cargas (CDA), onde esta é escrita por:

$$E = \sum_i^{n/2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu}^* c_{\nu} \left( \langle \varphi_{\mu} | F | \varphi_{\nu} \rangle + \langle \varphi_{\mu} | H^{core} | \varphi_{\nu} \rangle \right) + V_{NN} \quad (2.24)$$

A energia e as cargas calculadas podem ser utilizadas para se definir cargas parciais dos fragmentos A e B:

$$Q_A = q_d - q_b \text{ e } Q_B = q_b - q_d = -Q_A \quad (2.25)$$

A análise de decomposição de cargas foi construída para analisar sistemas químicos que podem ser descritos como complexos doador-receptor [43,44]. As mudanças eletrônicas e energéticas associadas à formação de um complexo formado por dois fragmentos A e B são decompostas em termos do modelo Dewar-Chatt-Duncanson. A análise de energia é facilmente feita dentro da aproximação Hartree-Fock, enquanto, que análise de decomposição de cargas pode também ser feita com métodos correlacionados.

Uma vantagem do método CDA é que ele pode ser usado para funções de onda Hartree-Fock e com correlação, fornecendo importante informação acerca da influência da correlação eletrônica, sobretudo a magnitude relativa das interações doação/retrodoação.

## 2.6 – Análise de Decomposição de Energia (EDA) -

O método da Análise de Decomposição da Energia (EDA), desenvolvido por Morokuma e colaboradores [45] está formulado dentro das bases do método Hartree-Fock no qual a energia de interação,  $\Delta E$ , de um determinado complexo intermolecular é decomposta basicamente em três termos contribuintes: termo eletrostático ( $\Delta E_{\text{elstat}}$ ), termo de repulsão de troca (repulsão de Pauli,  $\Delta E_{\text{Pauli}}$ ), e o termo de orbital,  $\Delta E_{\text{orb}}$ , que corresponde à soma das contribuições de polarização e transferência de carga. Tendo em vista estes termos, a metodologia EDA é capaz de revelar quais deles mais contribuem para a energia de interação de um determinado sistema molecular. Para sua compreensão, pode-se aplicar o procedimento de cálculo da metodologia EDA para um complexo intermolecular do tipo AB formado a partir da interação entre duas moléculas

isoladas A e B. Portanto, o cálculo da energia de interação do complexo intermolecular AB, é feito da seguinte forma: primeiro são calculadas as funções de onda Hartree-Fock,  $\Theta\Psi_A^0$  e  $\Theta\Psi_B^0$  que descrevem as moléculas A e B e as energias  $E_A$  e  $E_B$  associadas a estas funções. O símbolo  $\Theta$  indica que estas funções seguem o princípio de exclusão de Pauli. Posteriormente, são calculadas a função de onda e a energia do complexo intermolecular AB,  $\Psi_{complexo} = \Theta\Psi_{AB}$  e  $E_{complexo}$ , respectivamente. Assim, a energia total de interação para esta metodologia,  $\Delta E_{interação}$ , é obtida como a diferença entre a energia do complexo AB ( $E_{complexo}$ ) e a soma das energias das espécies A e B isoladas ( $E_{isoladas} = E_A + E_B$ ):

$$\Delta E_{interação} = E_{complexo} - E_{isoladas} \quad (2.26)$$

Em síntese, os termos contribuintes são definidos e calculados como:

- a) Termo Eletrostático ( $\Delta E_{elstat}$ )** – corresponde à interação eletrostática entre as distribuições eletrônicas não distorcidas dos monômeros A e B. Esta contribuição inclui as interações de todas as cargas e multipolos permanentes. No esquema da EDA esse termo é calculado como a diferença entre uma energia  $E_1$ , que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B ( $\Psi_1 = \Theta\Psi_A^0 \cdot \Theta\Psi_B^0$ ) e a soma das energias das espécies A e B isoladas. No cálculo do termo eletrostático não é permitido a troca de elétrons entre os monômeros A e B. Esta interação pode ser tanto atrativa quanto repulsiva;
- b) Termo de troca ( $\Delta E_{Pauli}$ )** – representa a repulsão de Pauli, que fisicamente corresponde a uma interação de curto alcance devido à sobreposição das distribuições eletrônicas dos monômeros A e B. Esta componente é calculada como a diferença entre uma energia  $E_2$  que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das

funções de onda dos monômeros A e B  $\Psi_2 = \Theta(\Psi_A^0 \cdot \Psi_B^0)$  nas quais são permitidas as trocas de elétrons entre elas, e a energia  $E_1$  obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B nas quais não são permitidas as trocas de elétrons entre elas.

**c) Termo de transferência de carga** – corresponde à interação causada pela transferência de carga dos orbitais moleculares ocupados de A para os orbitais moleculares vazios de B e dos ocupados de B para os vazios de A. De acordo com a proposta da metodologia EDA, a contribuição do termo de transferência de carga é calculada como a diferença entre a energia  $E_4$ , que é uma energia obtida incluindo as transferências de carga entre os orbitais, e uma energia  $E_3$ , onde estas interações envolvendo transferência de cargas não são contabilizadas.

**d) Termo de polarização** – corresponde à distorção (polarização) da distribuição eletrônica do monômero A provocada pela distribuição eletrônica do monômero B e vice-versa. Este termo inclui as interações entre todas as cargas e multipolos permanentes e multipolos induzidos, como por exemplo, dipolo-dipolo induzido, quadrupolo-dipolo induzido etc. Sua contribuição é calculada como a diferença entre a energia  $E_5$ , que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda dos monômeros A e B ( $\Psi_3 = \Theta\Psi_A^0 \cdot \Theta\Psi_B^0$ ), nas quais cada função é permitida serem distorcidas pela presença da outra, e a energia  $E_1$  obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B ( $\Psi_1 = \Theta\Psi_A^0 \cdot \Theta\Psi_B^0$ ). Para esse termo, a troca de elétrons entre A e B não é permitida. Tal interação é sempre atrativa.



O objetivo principal da metodologia EDA é tentar fornecer uma possível interpretação para os cálculos de mecânica quântica aplicados a sistemas moleculares, e dentro de suas limitações a análise EDA tem sido uma ferramenta importante na análise da natureza de uma dada ligação química [46].

## 2.7 – Referências Bibliográficas

- [1] - Fernandes, F. M. S. S.; Ramalho, J. P. P., *Ciência*, Série V, **1989**, 3, 7.
- [2] - Alder, B. J.; Wainwright, T. E., *J. Chem. Phys.*, **1957**, 27, 1208.
- [3] - Wood, W.W.; Jacobson, J. D.; *J. Chem. Phys.*, **1957**, 27, 1207.
- [4] - Alder, B. J.; Wainwright, T. E., *J. Chem. Phys.*, **1959**, 31, 459.
- [5] - Alder, B. J.; Wainwright, T. E., *J. Chem. Phys.*, **1960**, 33, 1439.
- [6] - Metropolis, N., *The Beginning Of The Monte Carlo Method*, Los Alamos Science, Special Issue, **1987**.
- [7] - Freitas, L. C. G., Barlette, V. E., *Química Nova*, **1999**, 22(2), 254.
- [8] - Metropolis, N.; Rosenbluth, M.N.; Teller, A. H.; Teller, E., *J. Chem. Phys.*, **1953**, 21, 1087.
- [9] - Lowry, G. G.; Myhre, J. M.; Fluendy, M., *Markov Chains and Monte Carlo Calculations in Polymer Science*, ed. G. G. Lowry, Marcel Dekker, Inc., **1970**.
- [10] - Feller, W., *An Introduction to Probability Theory And Its Applications*, vol. 1, 3<sup>a</sup> edição, John Wiley & Sons, **1970**.
- [11] - Allen, M. P. and Tildesley, D. J., *Computer Simulation Of Liquids*, Clarendon Press, Oxford **1987**.

- [12] - Hermann, D. W., *Computer Simulation Methods*, Springer-Verlag, Berlin **1986**.
- [13] - Morgon, N. H.; Coutinho, K., *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, São Paulo: Editora Livraria da Física, **2007**.
- [14] - Levine, I. N., *Quantum Chemistry*, Prentice-Hall International, Inc., **1991**.
- [15] - Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, B864.
- [16] - Kohn, W., Sham, L., *Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.
- [17] - Fiolhais, C.; Marques, M.; Nogueira, F., *A Primer In Density Functional Theory*, Springer Lecture Notes in Physics, **2003**, 620.
- [18] - Warshel, A.; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5612.
- [19] - Warshel, A.; Levitt, M. *J. Mol. Biol.*, **1976**, 103, 227.
- [20] – Day, P. N.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S.; Webb, S. P.; Stevens, W. J.; Krauss, M.; Garmer, D.; Basch, H.; Cohen, D., *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 1968.
- [21] – Gordon, M. S.; Freitag, M. A.; Bandyopadhyay, P.; Jensen, J. H.; Kairys, V.; Stevens, W. J., *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 294.
- [22] – Adamovic, I; Freitag, M. A.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 6725.
- [23] – Krauss, M., *Comp. Chem.*, **1995**, 19, 199.
- [24] – Kairys, V.; Jensen, J. H., *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 6656.
- [25] – Minikis, R. M.; Kairys, V.; Jensen, J. H., *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 3829.
- [26] – Nemukhin, A. V.; Grigorenko, B. L.; Rogov, A. V.; Topol, I. A.; Burt, S. K., *Theor. Chem, Acc.*, **2004**, 111, 36.
- [27] - Day, P. N.; Pachter, R.; Gordon, M. S.; Merrill, G. N.; *J. Chem. Phys.*, **2000**, 112, 2063.
- [28] - Bandyopadhyay, P.; Gordon, M. S.; Mennuci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.*, **2002**, 116, 5023.

- [29] – Petersen, C. P.; Gordon, M. S., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 4162.
- [30] – Webb, S. P.; Gordon, M. S., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 1265.
- [31] – Merrill, G. N.; Webb, S. P., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 833.
- [32] – Slipchenko, L. V.; Gordon, M. S., *J. Comput. Chem.*, **2007**, 28, 276.
- [33] - Adamovic, I; Gordon, M. S., *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 1629.
- [34] – Jensen, J. H.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **1998**, 108, 4772.
- [35] – Chen, W.; Gordon, M. S., *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 11081.
- [36] - Kairys, V.; Jensen, J. H., *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 315, 140.
- [37] – Grigorenko, B. L.; Rogov, A. V.; Topol, I. A.; Burt, S. K.; Martinez, H. M.; Nemukhin, A. V., *PNAS*, **2007**, 104, 7057.
- [38] – Zorn, D.; Lin, V. S.-Y.; Pruski, M.; Gordon, M. S., *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 12753.
- [39] – Krauss, M.; Wladkowski, B. D.; *Inter. J. Quant. Chem.*, **1998**, 69, 11.
- [40] - Merrill, G. N.; Gordon, M. S., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 2650.
- [41] - (a) Stone, A. J. *Chem. Phys. Lett.*, **1981**, 83, 233. (b) Stone, A. J. *The Theory of Intermolecular Forces*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1996.
- [42] (a) Dewar, J. S. *Bull. SOC. Chim. Fr.*, **1951**, 18, c79. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. *A. J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- [43] Dapprich, S.; Frenking, G. *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 9352.
- [44] (a) Frenking, G.; Heinrich, N. *Theor. Chim. Acta (Berlin)*, **1984**, 65, 65. (b) Frenking, G. *J. Mol. Struct.*, **1983**, 104, 233. (c) Frenking, G.; Schmidt, J. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2123.
- [45] - Kitaura, K.; Morokuma, K., *Int. J. Quantum Chem.*, **1976**, 10, 325.
- [46] – Umeyama, H.; Kitaura, K.; Yamabe, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 99, 330.

---

## *Capítulo 3: Estudo das Reações de Substituição de Ligantes Cloreto em Solução nos Complexos*



### **3.1 – Introdução -**

Neste capítulo ocupar-se-á com o estudo das reações de substituição de ligantes em solução. Há muito tempo é conhecido que o solvente não afeta somente a velocidade das reações, podendo mudar também o mecanismo de reações, bem como o produto de uma reação. Outrossim, a grande maioria das reações sintéticas e toda parte da bioquímica ocorre em fase líquida. Portanto, os desafios em se tratar reações de substituição de ligantes são muito extensos, sejam estes experimentais ou teóricos. Para uma abordagem teórica, a complexidade de fenômenos químicos em solução fez necessário desenvolver uma variedade de modelos e de técnicas computacionais para representar moléculas em solução. Como já abordado na introdução desta tese, estas técnicas diferem no detalhe usado para descrever o sistema químico, as proposições do exame subjacentes ao processo de interesse, e a abordagem matemática usada para descrever estas proposições. O objetivo final de todos estes modelos é a compreensão do comportamento das moléculas em diversos ambientes químicos.

Todavia, o estudo teórico dos efeitos do solvente em processos químicos envolvendo, em particular, reações de substituição em solução, é um problema bastante desafiador. A química básica nos ensinou que quando um íon ou um complexo de metal de transição é imerso em solução, as moléculas do solvente podem agir não somente como uma distribuição da carga, mas, podem participar efetivamente no processo. Por exemplo, o solvente pode agir deslocando um dado ligante em torno da esfera de coordenação do metal, mudando o curso de uma reação etc. Este constitui apenas alguns de uma série de problemas que podem ocorrer. Por exemplo, apenas para uma pequena compreensão, alguns desafios para a modelagem teórica de reações de substituição que envolva complexos de metais de transição em solução podem ser sumarizados em três categorias principais:

- (i) descrição correta da interação dos íons, em seu estado eletrônico fundamental, com o solvente, que é essencial para gerar a estrutura do líquido em torno do íon;
- (ii) tratamento dos processos de troca de ligante, que podem afetar a estabilidade das diferentes multiplicidades do subnível  $d$  dos metais, parcialmente preenchido;
- (iii) método mecânico quântico adequado para descrever transições eletrônicas do complexo em solução.

Como mencionado na introdução geral desta tese, o principal “gargalo” em se utilizar metodologias teóricas para tratar o meio solvente está na descrição e elucidação de sua estrutura, uma vez que, um líquido é composto por um grande número de componentes sendo uma abordagem analítica inviável. Logo, foi proposto um procedimento formal para tratar problemas complexos ou com grande número de

componentes. Este aparato é a simulação computacional que, baseada na teoria das probabilidades, além de estudar as propriedades de cada componente individualmente, também estuda as propriedades de conjuntos de componentes. Esta propriedade, de estudar conjuntos de componentes, tornam as simulações um meio adequado para a descrição dos sistemas líquidos.

A próxima parte deste capítulo traz um discussão geral, via uma revisão da literatura sobre as reações de substituição.

## 3.2 – Aspectos Gerais no Estudo das Reações de Troca de Ligantes -

A principal reação que pode ocorrer em um complexo é a de substituição de ligante, que é uma reação onde uma base de Lewis desloca outra de um ácido de Lewis [1]:

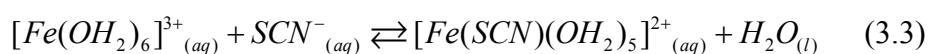


Esta classe de reação inclui as reações de formação de complexos, nas quais o grupo de saída, a base X, é uma molécula de solvente ou não, e o grupo de entrada, a base Y, é outro ligante. Para ilustrar, temos a substituição de um ligante água pelo ligante Cl<sup>-</sup> [1]:



Quando avaliamos as reações químicas, precisamos considerar tanto os aspectos termodinâmicos quanto os cinéticos, uma vez que uma reação pode ser termodinamicamente possível, mas apresentar uma restrição cinética. Para uma consideração termodinâmica, algumas propriedades são de fundamental importância, tais como:

a) constante de formação, que expressa a força de um ligante em relação à força das moléculas presentes como ligante. Um exemplo específico é a reação do Fe(III) com SCN<sup>-</sup> para formar [Fe(SCN)(OH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>]<sup>2+</sup>, um complexo vermelho usado para detectar o íon ferro (III) ou o íon tiocianato:



$$K_f = \frac{[Fe(SCN)(OH_2)_5]^{2+}}{[Fe(OH_2)_6]^{3+}[SCN^-]} \quad (3.4)$$

A constante de equilíbrio,  $K_f$ , é a constante de formação do complexo. A concentração do solvente (normalmente  $H_2O$ ) não aparece porque ela é considerada constante em solução diluída e é absorvida no valor de  $K_f$ . O valor de  $K_f$  indica a força de ligação do ligante em relação ao  $H_2O$ : se  $K_f$  é grande, o ligante de entrada liga-se mais firmemente do que o  $H_2O$ ;

b) O efeito quelato, que causa uma maior estabilidade de um complexo contendo um ligante polidentado coordenado quando comparado com um complexo contendo o número equivalente de ligantes monodentados análogos. Tal efeito está relacionado com o efeito entrópico, e possui muitas aplicações práticas em química analítica;

c) efeitos estéreos e a deslocalização eletrônica que influenciam a estabilidade dos complexos;

d) a série de Irving-Williams que apresenta as estabilidades relativas dos complexos formados por íons  $M^{2+}$  e reflete uma combinação dos efeitos eletrostáticos e de Energia de Estabilização do Campo Ligante (EECL) [1].

As velocidades das reações são tão importantes quanto o equilíbrio na química de coordenação. Por exemplo, os numerosos isômeros das aminas de  $Co(II)$  e de  $Pt(II)$ , que foram tão importantes para o desenvolvimento desta área, não teriam sido isolados se as substituições de ligantes e interconversão de isômeros não fossem rápidas [2]. Agora, que fatores determinam se um complexo sobreviverá por longos períodos enquanto um outro sofrerá uma reação rápida?

A velocidade com que um complexo converte-se em outro é governada pela magnitude da barreira de energia de ativação que existe entre eles. Os complexos



termodinamicamente estáveis que sobrevivem por longos períodos (por convenção, no mínimo por um minuto) são chamados de “inertes”. Os complexos que sofrem um equilíbrio rápido são chamados lábeis. Um exemplo de um complexo lábil é o  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ , que possui uma meia-vida da ordem de milisegundos antes que o ligante  $\text{H}_2\text{O}$  seja deslocado por uma base forte. Como um exemplo de um complexo não-lábil tem-se o  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ , no qual o ligante  $\text{H}_2\text{O}$  permanece por vários minutos como ligante antes de ser deslocado por uma base forte [1].

Aqui duas generalizações quanto à labilidade dos complexos: (i) complexos de metais que não possuem um fator adicional para lhes fornecer estabilidade extra (o efeito quelato e a EECL, por exemplo) estão entre os mais lábeis. Qualquer estabilidade adicional de um complexo resulta em um aumento da energia de ativação para a reação de deslocamento de um ligante e, conseqüentemente, diminui a labilidade do complexo; (ii) íons muito pequenos são frequentemente menos lábeis, pois eles possuem uma maior força de ligação  $\text{M—L}$ , e porque, do ponto de vista estérico, é muito difícil para os ligantes de entrada aproximarem-se do átomo metálico.

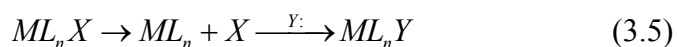
A identidade dos ligantes também afeta a velocidade das reações. A identidade do ligante de entrada tem o maior efeito na velocidade, e as constantes de equilíbrio das reações de deslocamento podem ser usadas para ordenar os ligantes segundo suas forças como bases de Lewis. Entretanto, uma ordem diferente pode ser encontrada se as bases forem posicionadas de acordo com a velocidade com que deslocam um ligante de um íon metálico. Assim, em considerações cinéticas, o conceito de basicidade empregado no equilíbrio é substituído pelo conceito cinético de nucleofilia, que é a velocidade de ataque a um complexo por uma dada base de

Lewis em relação à velocidade de ataque por uma base de Lewis de referência. Essa mudança das concentrações de equilíbrio para cinética é enfatizada chamando-se o deslocamento do ligante como uma substituição nucleofílica [1].

Outros ligantes além dos grupos de entrada e de saída podem desempenhar um papel importante no controle das velocidades das reações; esses ligantes são chamados de ligantes espectadores. Por exemplo, observa-se para os complexos quadráticos planos que o ligante *trans* ao grupo de saída X possui um grande efeito na velocidade de substituição de X por um grupo de entrada Y.

O mecanismo de uma reação é a sequência de etapas elementares pela qual a reação ocorre. Uma vez que este tenha sido desvendado, as atenções se voltam para os detalhes do processo de ativação da etapa determinante da velocidade. Em alguns casos, o mecanismo geral não está completamente resolvido, e a única informação disponível é a etapa determinante da velocidade.

Três classes principais de mecanismos de reação foram identificadas na literatura. Um mecanismo dissociativo, **D**, é uma sequência de reações que leva à formação de um intermediário com um número de coordenação reduzido pela perda do grupo de saída [1]:



Aqui,  $ML_n$  (o átomo do metal junto com quaisquer ligantes espectadores) é um intermediário verdadeiro que pode, em princípio, ser detectado ou até mesmo isolado.

Um mecanismo associativo, *A*, envolve uma etapa de formação de um intermediário com um número de coordenação mais elevado do que no complexo original [1]:



Aqui, o intermediário  $ML_nXY$  pode, ser em princípio, detectado. Este mecanismo atua em muitas reações de complexos  $d^8$  quadráticos planos de Pt (II), Pd(II), Ni(II), e Ir(I).

O mecanismo de troca, *I*, ocorre em uma única etapa [1]:



Os grupos de saída e de entrada são trocados em uma única etapa, formando um estado de transição, mas não um intermediário verdadeiro. O mecanismo de troca é comum para muitas reações de complexos hexacoordenados.

A diferença entre os mecanismos *A* e *I* depende se o intermediário persiste o suficiente para ser detectado. Um tipo de evidência é o isolamento de um intermediário em outra reação assemelhada ou em condições diferentes. Caso um argumento, por extrapolação das condições de reações empregadas, sugerir que um intermediário de vida moderadamente longa pode existir durante a reação em questão, isto indica o mecanismo *A*. Uma segunda indicação da formação de um intermediário é a observação de uma mudança estereoquímica, o que implica que o intermediário tem um tempo de vida suficiente para sofrer um rearranjo.

Considerando a etapa determinante da velocidade de uma reação e os detalhes da sua formação, temos: etapa associativa e simbolizada por *a* se sua velocidade depende fortemente da identidade do grupo de entrada Y, indicando que o estado de

transição deve envolver uma significativa ligação com Y. Uma reação com um mecanismo associativo (**A**) será ativada associativamente (**a**) se a ligação de Y com o reagente inicial  $ML_nX$  for a etapa determinante da velocidade; tal reação é designada como  $A_a$  e, neste caso, o intermediário  $ML_nXY$  não poderá ser detectado. Uma reação com um mecanismo dissociativo é ativada associativamente se a ligação de Y com o intermediário  $ML_n$  for a etapa determinante da velocidade; tal reação é designada como  $D_a$ . Um mecanismo de troca é ativado associativamente se a velocidade de formação do estado de transição depender da velocidade com que a nova ligação  $Y \dots M$  se forma. Para as reações ocorrerem, é necessário que se estabeleça uma população de um complexo formado pela colisão de  $X-M$  com Y em uma etapa de pré-equilíbrio [1]; etapa determinante da velocidade é chamada de dissociativa, **d**, se sua velocidade for em grande parte independente da identidade de Y. A fraca dependência de um processo ativado dissociativamente com a identidade de Y indica que a velocidade de formação do estado de transição é determinada, em grande parte, pela velocidade pela qual a ligação com o grupo de saída X se rompe. Uma reação com um mecanismo associativo será ativada dissociativamente desde que a perda de X do intermediário  $YML_nX$  seja a etapa determinante da velocidade; tal reação é designada  $A_d$ . Uma reação com mecanismo dissociativo é ativada dissociativamente se a perda inicial de X do reagente  $ML_nX$  for a etapa determinante da velocidade; tal reação é designada  $D_d$ . Neste caso, o intermediário  $ML_n$  não precisa ser detectado.

Uma reação que tenha um mecanismo de troca (**I**) pode ser ativada tanto associativamente quanto dissociativamente e designada por  $I_a$  ou  $I_d$ , respectivamente. Em um mecanismo  $I_a$ , a velocidade de reação depende da velocidade na qual a

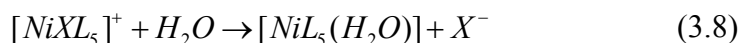
ligação  $M \dots Y$  se forma, enquanto que em uma reação  $I_a$  a velocidade de reação depende da velocidade na qual a ligação  $M \dots X$  se rompe.

Os complexos octaédricos ocorrem para uma grande variedade de metais, numa larga faixa de estados de oxidação e com uma grande diversidade de modos de ligação. Podemos, portanto, esperar uma grande variedade de mecanismos de substituição; contudo, quase todos os complexos octaédricos reagem pelo mecanismo de troca [3-5]. A única questão real é se a etapa determinante da velocidade é associativa ou dissociativa. A análise das leis de velocidade para as reações que ocorrem por tal mecanismo ajuda a formular as condições precisas para distinguir estas duas possibilidades e identificar a substituição como  $I_a$  (mecanismo de troca com a etapa determinante da velocidade sendo associativa) ou  $I_d$  (mecanismo de troca com a etapa determinante da velocidade sendo dissociativa). A distinção entre as duas classes de reação depende se a etapa determinante da velocidade é formação de uma nova ligação  $Y \dots M$  ou a quebra de uma ligação  $M \dots X$  já existente.

Muitos estudos de substituição em complexos octaédricos corroboram com a ideia de que a etapa determinante da velocidade é dissociativa. Entretanto, as reações dos complexos octaédricos podem adquirir um evidente caráter associativo no caso de íons centrais grandes (como nas séries 4d e 5d) ou quando a população de elétrons  $d$  no metal é baixa (para os primeiros membros do bloco  $d$ ). Mais espaço para o ataque ou uma menor densidade eletrônica nos orbitais  $\pi^*$  parece facilitar o ataque nucleofílico e permitir, conseqüentemente, a associação.

Podemos esperar que a identidade do grupo de saída  $X$  tenha um grande efeito nas reações ativadas dissociativamente, pois suas velocidades dependem da cisão da ligação  $M \dots X$ .

Em complexos octaédricos os ligantes *cis* e *trans* afetam as velocidades de substituição de maneira proporcional à força das ligações que eles formam com o átomo metálico. Considerando a interação metal-ligante, para ligantes doadores mais fortes, observa-se um aumento da velocidade da reação pela estabilização do estado de transição. Como exemplo, reações de hidrólise como:



são muito mais rápidas quando L é NH<sub>3</sub> do que quando é H<sub>2</sub>O. Esta diferença pode ser explicada considerando que o ligante NH<sub>3</sub> é um doador  $\sigma$  mais forte do que o ligante H<sub>2</sub>O. Com isto, o ligante NH<sub>3</sub> proporciona um acréscimo na densidade eletrônica no átomo metálico, facilitando a cisão da ligação M—X e a formação do X<sup>-</sup>. Assim, no estado de transição, o doador mais forte estabiliza um número de coordenação menor [1].

O estereoiimpedimento favorece a ativação dissociativa, pois a formação do estado de transição pode aliviar a tensão dos ligantes.

Outro fato a considerar é o volume de ativação. Este é obtido, com considerável dificuldade, a partir da dependência da constante de velocidade com a pressão; sua medida está relacionada com a mudança de volume que ocorre na formação do estado de transição. Em outras palavras, reflete as mudanças na compactação (incluindo o solvente circunvizinho) quando o estado de transição é formado a partir dos reagentes. Os casos limite para o volume de ativação nas reações de substituição de ligante ( $\Delta V^\ddagger$ ) correspondem ao aumento no volume molar do ligante de saída (para uma reação dissociativa) e à diminuição no volume molar do ligante de entrada (para uma reação associativa). Assim, o valor limite para o  $\Delta V^\ddagger$  é de aproximadamente  $\pm 18 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , o volume molar da água, com as reações A

possuindo valores negativos (contração quando a molécula de H<sub>2</sub>O passa a fazer parte do estado de transição) e as reações *D* possuindo valores positivos.

### 3.3 – Reações com Complexos de Rutênio -

Como já discutido na introdução, a extensa química de coordenação dos complexos nitrogenados de rutênio o potencializa para várias aplicações, como sua aplicação em reações de substituição de ligantes em solução. Complexos de rutênio contendo ligantes amônia têm sido objeto de estudo por causa de sua ativação nas reações de substituição [3,6,7], o que parece ser promissor para sua aplicação como agente antitumoral [8]. Portanto, átomos de rutênio são distribuídos em tecidos tumorais com níveis maiores do que aqueles em tecidos normais (cerca de 5 vezes mais do que no músculo). Esta distribuição seletiva é facilitada pelo transporte via transferrina, conforme sugerido por Srivastava e colaboradores, citado na referência [8], que baseou sua teoria no conceito de que as células tumorais possuem uma necessidade maior de ferro e conseqüentemente apresentam um número maior de receptores de transferrina. A ligação à transferrina é favorecida pela similaridade do rutênio ao ferro, que pertencem ao grupo VIII da tabela periódica. Portanto, o rutênio, uma vez no nível plasmático, liga-se à transferrina sendo transportado aos tecidos como um complexo de rutênio-transferrina.

Neste contexto, uma importante reação que ocorre é a substituição do ligante Cl<sup>-</sup> pela molécula de H<sub>2</sub>O no complexo [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(Cl)]<sup>2+</sup>, o qual é uma importante pró-droga atuante em células em hipóxia. Esta substituição é feita via coordenação do complexo com a molécula de glutatona, que é um transportador celular de metais

pesados. A glutatona primeiro reduz, em condições fisiológicas, o  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  a  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  antes de se coordenar completamente ao complexo. Entretanto, seu mecanismo ainda é desconhecido, e o que se tem até agora é de conhecimento superficial. Portanto, uma contribuição para sua elucidação é de muita valia.

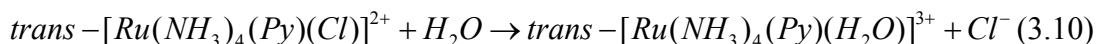
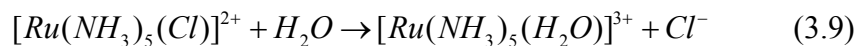
Frente a este contexto, no presente trabalho nós procuramos investigar teoricamente, utilizando o modelo da aproximação híbrida QM/EFP [9,10], o mecanismo de ação da reação supra citada. O propósito da aplicação deste método é analisar a influência do meio solvente na cinética de troca de ligantes  $\text{Cl}^-$  por  $\text{H}_2\text{O}$ , nos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ , Py = piridina, em solução aquosa.

No próximo tópico apresentaremos a metodologia teórica que descreve os principais passos utilizados para o estudo das reações de troca de ligantes propostas.



### 3.4 – Metodologia Teórica

Estudamos as reações representadas aqui pelas equações químicas:



Para propor o mecanismo, construiu-se em ambas as reações, uma suposta estrutura inicial para o estado de transição que mostra o ataque da H<sub>2</sub>O ao centro metálico com a saída simultânea do ligante Cl<sup>-</sup>. Para gerar uma configuração com a estrutura solvatada, fez-se uma simulação clássica de Monte Carlo [11,12], utilizando o programa DICE [13]. A estrutura inicial foi submetida a um cálculo no ponto no nível de teoria B3LYP [14] com um conjunto de funções de base LANL2DZ [15] para o átomo de Ru e 6-31+G(d) para os demais átomos, para obter uma distribuição inicial de cargas via potencial eletrostático CHELPG [16]. O potencial utilizado na simulação foi o de Lennard-Jones [17,18] mais o de Coulomb com três parâmetros para cada átomo *i* ( $\epsilon_i$ ,  $\sigma_i$  e  $q_i$ ) sendo as regras de combinação  $\epsilon_{ij} = (\epsilon_i \epsilon_j)^{1/2}$  e  $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)^{1/2}$ . O potencial de Lennard-Jones é o potencial mais usado na descrição de sistemas em fase líquida:

$$U(r_{ij}) = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] = \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{C}{r_{ij}^6} \quad (3.11)$$

O potencial de Lennard-Jones é formado por dois termos: um atrativo e outro repulsivo. Os parâmetros do potencial efetivo são  $\epsilon$  e  $\sigma$ , ou  $A$  e  $C$ . Para líquidos atômicos,  $\epsilon$  e  $\sigma$  podem ser interpretados como a energia de ligação e a distância para energia potencial zero ( $U(\sigma)=0$ ), respectivamente. Entretanto não existem parâmetros  $\epsilon$  e  $\sigma$  reportados na literatura para o íon Ru<sup>3+</sup> (4d<sup>5</sup> multiplicidade de spin = 2). Assim, os parâmetros  $\epsilon$  e  $\sigma$  foram obtidos através de uma adaptação nos parâmetros  $\epsilon$  e  $\sigma$  (procedimento descrito

pelas equações 3.12 à 3.19) para atender as formas do campo de força UFF [19] (potencial de dois-corpos). A qualidade dessa modificação pode ser atestada verificando a descrição adequada da estrutura do líquido em torno do íon complexo, a qual é corroborada por valores experimentais. O ensemble isotérmico-isobárico (NpT) foi empregado com  $T=298$  K e  $p=1$  atm. O sistema constituiu-se de 600 moléculas de água (EFP), mantidas na geometria do EFP  $r(OH) = 0,9468$  Å,  $\angle(HOH) = 106,70^\circ$  [9,10] e usando os parâmetros intermoleculares do potencial TIP3P [20], e o íon complexo, tratado como soluto, contidos em uma célula cúbica de  $26,3998$  Å de lado. O conjunto de parâmetros intermoleculares usados na simulação é mostrado nas tabelas 3.1 e 3.2.

**Tabela 3.1** - Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação de Monte Carlo ( $q_i$  em unidade de carga elementar,  $\epsilon_i$  em kcal.mol<sup>-1</sup> e  $\sigma_i$  em Å), para a estrutura [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(Cl)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup>

Espécies	Átomos	$q_i$	$\epsilon_i$	$\sigma_i$
H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	O	-0,834	0,1521	3,15061
	H	0,417	0,000	0,000
	H	0,417	0,000	0,000
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> (Cl)(H <sub>2</sub> O)] <sup>2+</sup> <sup>b</sup>	Ru	1,024856	0,056	2,6397329
	N	-0,658	0,210	3,36
	H	0,30057	0,000	0,000
	C	0,04838	0,105	3,75
	O	-0,834	0,1521	3,15061
	Cl	-0,111	0,300	3,470

<sup>a</sup>Potencial intermolecular TIP3P [20].

<sup>b</sup>Parâmetros OPLS [21] usados para todos os átomos, com as cargas calculadas usando o procedimento CHELPG [16] no nível de teoria B3LYP [14] com um conjunto de funções de base LANL2DZ [15] para o átomo de Ru e 6-31+G(d) para os demais átomos.

**Tabela 3.2** - Parâmetros do potencial intermolecular usados na simulação de Monte Carlo ( $q_i$  em unidade de carga elementar,  $\epsilon_i$  em kcal.mol<sup>-1</sup> e  $\sigma_i$  em Å), para a estrutura [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Py)(Cl)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup>

Espécies	Átomos	$q_i$	$\epsilon_i$	$\sigma_i$
H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	O	-0,834	0,1521	3,15061
	H	0,417	0,000	0,000
	H	0,417	0,000	0,000
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Py)(Cl)(H <sub>2</sub> O)] <sup>2+ b</sup>	Ru	1,024856	0,056	2,6397329
	N	-0,7585426	0,210	3,36
	H	0,29951	0,000	0,000
	C	0,04838	0,105	3,75
	O	-0,635904	0,1521	3,15061
	Cl	-0,335315	0,300	3,470

<sup>a</sup>Potencial intermolecular TIP3P [20].

<sup>b</sup>Parâmetros OPLS [21] usados para todos os átomos, com as cargas calculadas usando o procedimento CHELPG [16] no nível de teoria B3LYP [14] com um conjunto de funções de base LANL2DZ [15] para o átomo de Ru e 6-31+G(d) para os demais átomos.

Os parâmetros  $\epsilon$  e  $\sigma$  para o íon Ru<sup>3+</sup> foram obtidos usando a expressão típica Lennard-Jones (6-12) utilizando o campo de força UFF na descrição de interações não ligadas [19]:

$$E_{vdW} = D_{LJ} \left\{ -2 \left[ \frac{x_{LJ}}{x} \right]^6 + \left[ \frac{x_{LJ}}{x} \right]^{12} \right\} \quad (3.12)$$

onde  $D_{LJ}$  é dado em kcal.mol<sup>-1</sup> e  $x_{LJ}$  é a distância de interação de van der Waals em Å.

Podemos escrever:

$$\left[ D \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2D \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.13)$$

$$\left[ \left( \frac{B}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{A}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.14)$$

Igualando os termos de expoentes iguais de (3.13) e (3.14);

$$\left( \frac{B}{r_{ij}} \right)^{12} = D \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12}$$

$$\left( \frac{A}{r_{ij}} \right)^6 = 2D \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6$$

Após uma pequena manipulação algébrica, encontramos:

$$B = \sigma_{ij} (D)^{\frac{1}{12}} \quad (3.15)$$

$$A = (2D)^{\frac{1}{6}} (\sigma_{ij}) \quad (3.16)$$

onde  $D$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) e  $\sigma_{ij}$  (Å) são os parâmetros do campo de força universal UFF.

Levando estes em:

$$4\varepsilon\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} = \left(\frac{B}{r}\right)^{12} \quad (3.17)$$

$$4\varepsilon\left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 = \left(\frac{A}{r}\right)^6 \quad (3.18)$$

Encontramos os novos parâmetros modificados para as simulações realizadas:

$$\sigma = \frac{B^2}{A} \quad \text{e} \quad \varepsilon = \frac{A^6}{4\sigma^6} \quad (3.19)$$

Portanto, para o íon  $\text{Ru}^{3+}$ :

\* Parâmetros do campo de força universal (UFF) [17]:

$$\sigma_{ij} = 2,963 \text{ \AA}$$

$$D = 0,056 \text{ kcal mol}^{-1}$$

\* Parâmetros do campo de força universal (UFF) modificado usados na simulação:

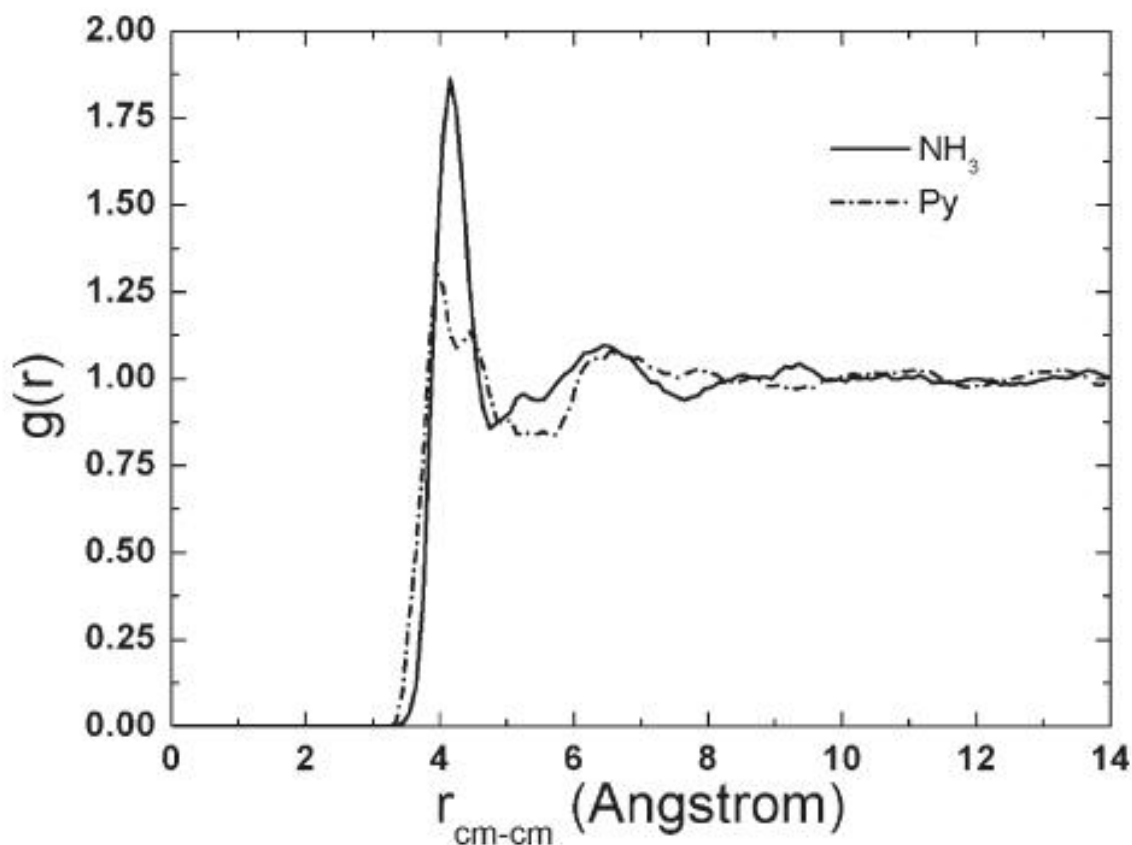
$$\sigma = 2,6397329 \text{ \AA}$$

$$\varepsilon = 0,056 \text{ kcal mol}^{-1}$$

O número de moléculas do solvente foi escolhido após análise do comportamento de longo alcance apresentado pelas funções de distribuição radiais, envolvendo a estrutura inicial e as moléculas de água, que não mostram nenhuma flutuação em efeitos de longa distância, convergindo para a unidade. Uma nova

configuração é gerada após 600 passos de MC, ou, melhor dizendo, após todas as moléculas do solvente tentarem transladar e rodar em torno de um eixo escolhido aleatoriamente. Após a fase de equilíbrio, a simulação consistiu de  $6,0 \times 10^6$  passos de MC, para  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e,  $2,0 \times 10^7$  passos de MC, para  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ .

A análise da função de distribuição radial entre o centro de massa da suposta estrutura do estado de transição e o centro de massa da água,  $g_{\text{cm}-\text{cm}}(r)$ , observe a figura 3.1, mostra por integração, aproximadamente 30 moléculas de água distantes 5 Å da molécula do soluto, para  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ , e, também cerca de 30 moléculas, para  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ . Selecionou-se, aleatoriamente uma configuração das configurações geradas, sendo a estrutura do suposto estado de transição solvatada agora pelas 30 moléculas de água advindas da simulação (TS + 30 moléculas de água), veja a figura 3.2.



**Figura 3.1** – Função de distribuição radial  $g_{\text{cm} - \text{cm}}(r)$  para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

É fundamental dizer que esta simulação inicial é importante para se gerar a configuração inicial do cluster contendo as moléculas de água EFP's.

Posteriormente, as moléculas de água advindas da simulação foram tratadas como um fragmento EFP, formando agora TS + 30 moléculas de água EFP. Veja com detalhe a figura 3.2. Esta estrutura foi então submetida a um cálculo de otimização global [22], a uma temperatura de 300 K. Neste procedimento de otimização global todas as coordenadas cartesianas da estrutura do TS são mantidas fixas enquanto as moléculas de



água EFP podem se mover ao longo de uma caixa cúbica de 10 Å de tamanho, mediante os passos da simulação, por um critério de convergência de  $10^{-5}$  do gradiente, para a rotação e translação. Este procedimento permite selecionar uma configuração de menor energia, ao longo da superfície de energia potencial, das moléculas de água EFP ao redor da estrutura do TS congelada. Finalmente, as moléculas de água EFP, terminado o procedimento de otimização global, juntamente com a estrutura do TS de menor energia (agora com as coordenadas não mais fixas), são submetidas a um cálculo de otimização de geometria total e frequência no nível de teoria B3LYP [14], com o conjunto de funções de base DZVP [23] para o átomo de Ru e cc-pVDZ [24] para os átomos de N, H, O, Cl e C da estrutura do TS. As estruturas do reagente e produto foram caracterizadas como ponto de mínimos na curva de energia potencial obtidas mediante cálculo de frequência no mesmo nível de teoria e conjunto de funções de base. O programa utilizado foi o programa GAMESS [25].

Como parte integrante ao mecanismo de reação em solução, fez-se também o cálculo da coordenada de reação intrínseca (IRC) usando o mesmo nível de cálculo, funcional e função de base [26].

Obteve-se também o cálculo da constante de velocidade destes complexos pela reação [27]:

$$k = \frac{K_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (3.20)$$

Onde:

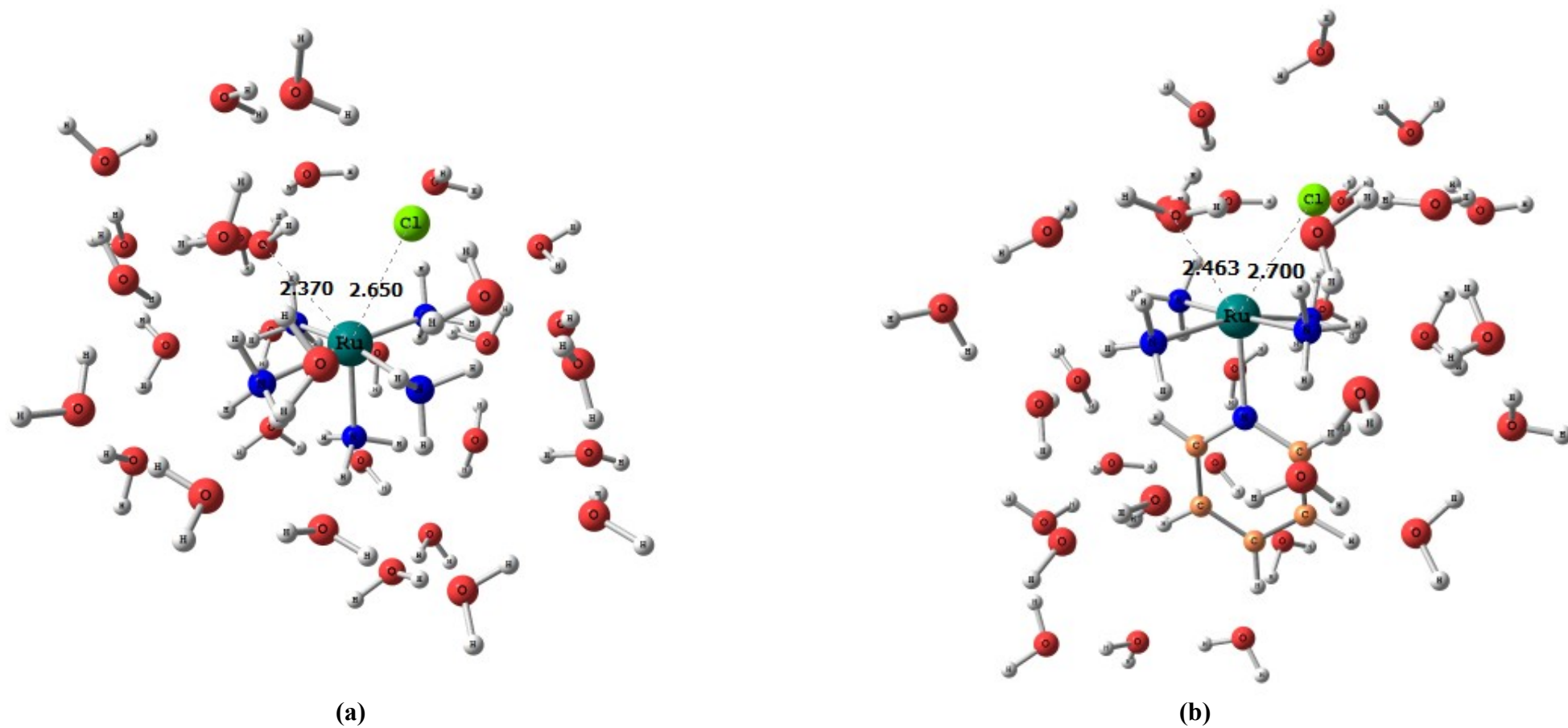
$K_B = 1,38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$  (Constante de Boltzmann)

T= temperatura em Kelvin

$h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$  (Constante de Planck)

$R = 8,3145 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

$\Delta G^\ddagger =$  energia livre de Gibbs de ativação



**Figura 3.2** – Estruturas iniciais do estado de transição + 30 moléculas de água EFP selecionadas da simulação clássica de Monte Carlo-

(a)  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ; (b)  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$

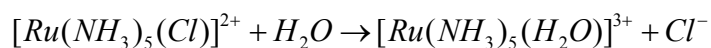
Nota: Comprimento de ligação em Å.

### 3.5 – Resultados e Discussões –

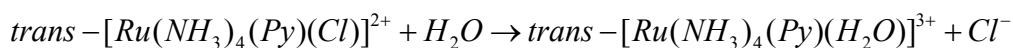
Nesta parte deste capítulo apresentaremos e discutiremos os resultados advindos da metodologia teórica utilizada. Primeiro discutiremos os resultados dos estudos estruturais para as reações 1 e 2 abaixo em separado. Posteriormente, passamos à discussão dos resultados dos estudos energéticos para as duas reações agora em conjunto, buscando compará-las mediante à sensibilidade da troca dos ligantes.

#### 3.5.1 – Resultados Estruturais –

Discutir-se-ão nesta parte os parâmetros estruturais das espécies constituintes das reações 1:



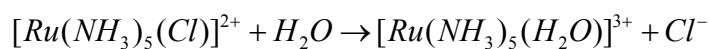
e reação 2:



Finalizando, apresentamos os cálculos de IRC para ambas as reações.

##### 3.5.1.1 – Estudo da reação 1 –

Na reação:



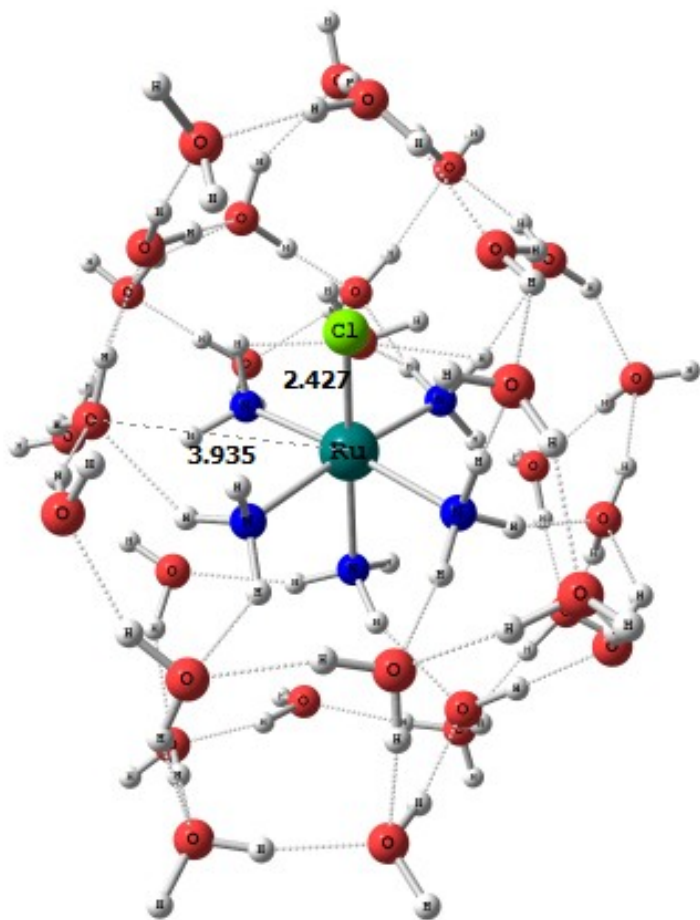
os principais parâmetros estruturais envolvendo a troca do  $\text{Cl}^-$  por  $\text{H}_2\text{O}$ , obtidos para o reagente  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+}$ , estado de transição (TS),  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e produto,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ , são mostrados na figuras 3.3 a 3.5.

Como pode ser visto pela figura 3.3, a espécie reagente apresenta uma estrutura similar à octaédrica, com uma ligação Ru-Cl alongada de 2,427 Å. Esta estrutura é estabilizada por ligações de hidrogênio em sua camada de solvatação entre as moléculas de água EFP e os átomos de hidrogênio das amônias, bem como, o átomo de Cl. Aqui as moléculas de água EFP possuem um papel fundamental no sentido de estabilizar, via ligações de hidrogênio, o reagente na estrutura do líquido. O ligante  $\text{Cl}^-$ , com distância de ligação de 2,427 Å, é propício à ruptura e, portanto, substituição, pois apresenta-se *trans* ao ligante amônia, um forte doador  $\sigma$ . Este aumenta então a intensidade da ligação metal-ligante, aumentando a densidade eletrônica do centro metálico ( $\text{Ru}^{3+}$ ), facilitando a cisão da ligação Ru-Cl.

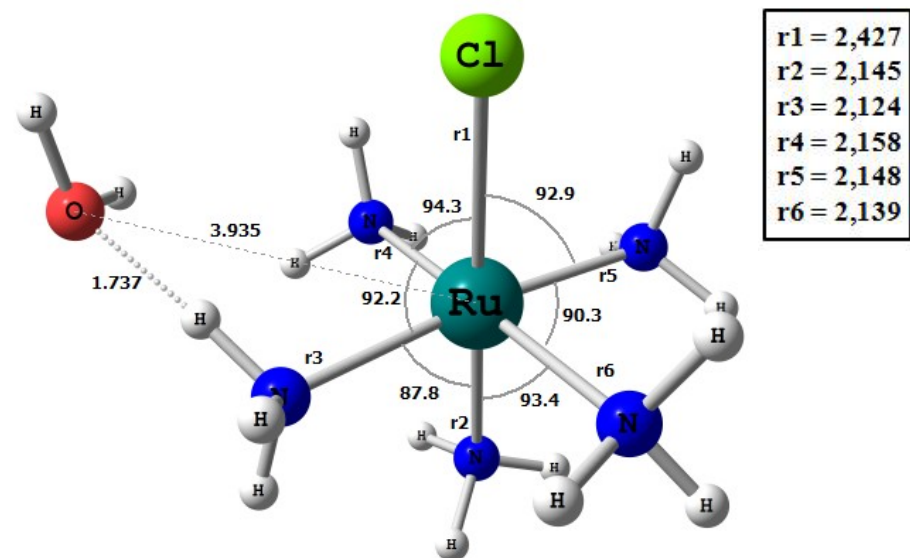
A estrutura do estado de transição, veja a figura 3.4, foi caracterizada por apresentar uma frequência de  $94,31i \text{ cm}^{-1}$ . A análise do deslocamento nuclear associado a este modo imaginário envolve um movimento concertado que corresponde aos modos de vibração da ligação do ligante  $\text{H}_2\text{O}$  (grupo de entrada) e  $\text{Cl}^-$  (grupo de saída) ao centro metálico. Observa-se que o mecanismo é consistente com o de troca, *I*, onde os grupos de entrada e saída são trocados em uma única etapa. Nota-se ainda o forte efeito dos ligantes espectadores na substituição. Aqui o estado de transição é estabilizado pelas cinco moléculas de amônias ligadas ao centro metálico. Portanto, a densidade eletrônica do centro metálico ( $\text{Ru}^{3+}$  ávido por elétrons) aumentada gera a estabilidade para o estado de transição. Entretanto, apesar deste fato, em fase gás não é observada a sua formação. Caso tentarmos otimizar esta

estrutura ela se decompõe, ou seja, sugerindo que em fase gás não temos este mecanismo, não existe este processo. Agora, quando se adiciona o solvente, temos sua formação. Assim, observa-se aqui que as moléculas de água EFP possuem um papel fundamental, no sentido de conferir uma estabilidade extra à estrutura do TS, via ligações de hidrogênio formadas entre aquelas moléculas e os átomos de hidrogênio das cinco moléculas de amônias, bem como, o átomo de Cl. Esta estabilidade é de cabal importância, pois denota a necessidade do meio solvente para a descrição de importantes interações que ocorrem entre a camada de solvatação do TS e o meio.

Observando a figura 3.5, vemos que a espécie do produto apresenta também estrutura octaédrica distorcida, estabilizada por ligações de hidrogênio e pelo efeito dos ligantes aminos e água, ligantes que são  $\sigma$  doadores, advindo da reação de substituição. Podemos também notar que agora o comprimento da ligação Ru-O, com a água coordenada, é de 2,081 Å e que a ligação Ru-Cl é de 4,127 Å. Isto mostra que houve a quebra de ligações Ru-Cl e formação da ligação Ru-O.



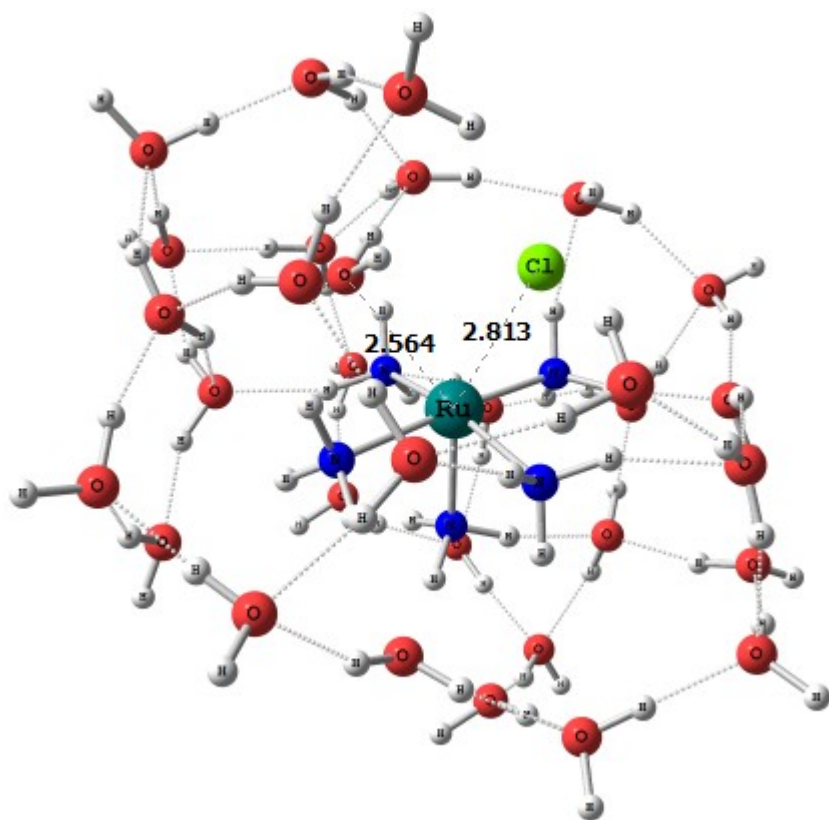
(a)



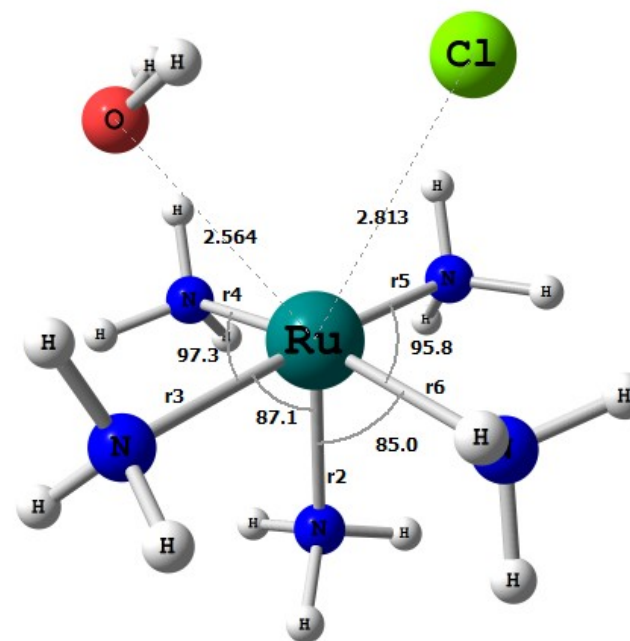
(b)

**Figura 3.3** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Espécies Reagentes; (b) Parâmetros Estruturais das Espécies Reagentes.

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.



(a)



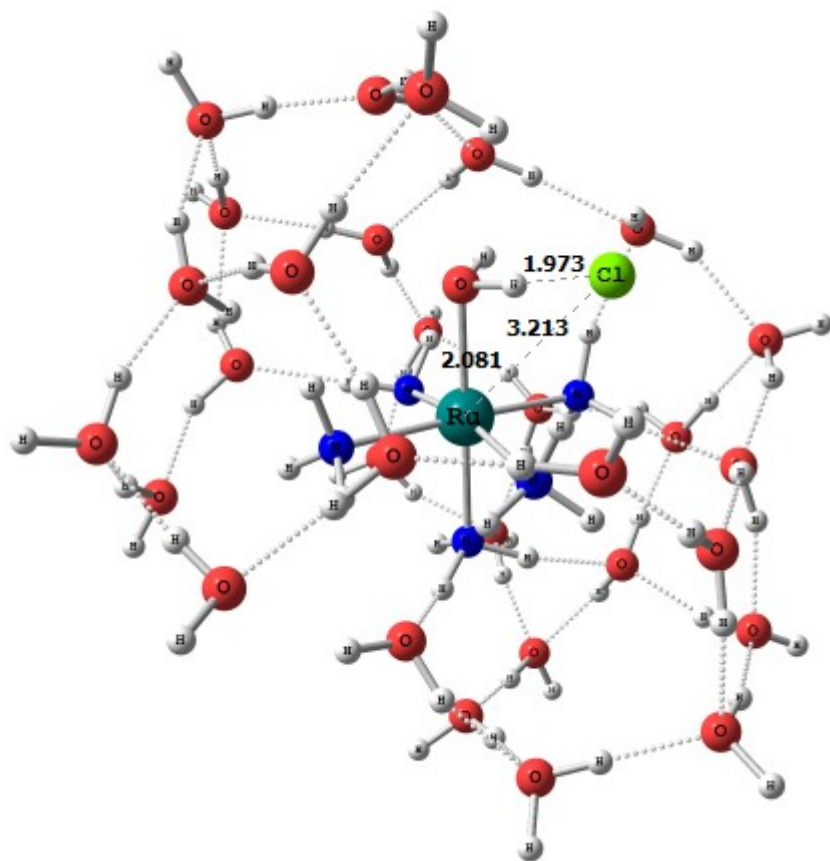
r2 = 2,110
r3 = 2,165
r4 = 2,152
r5 = 2,124
r6 = 2,156

(b)

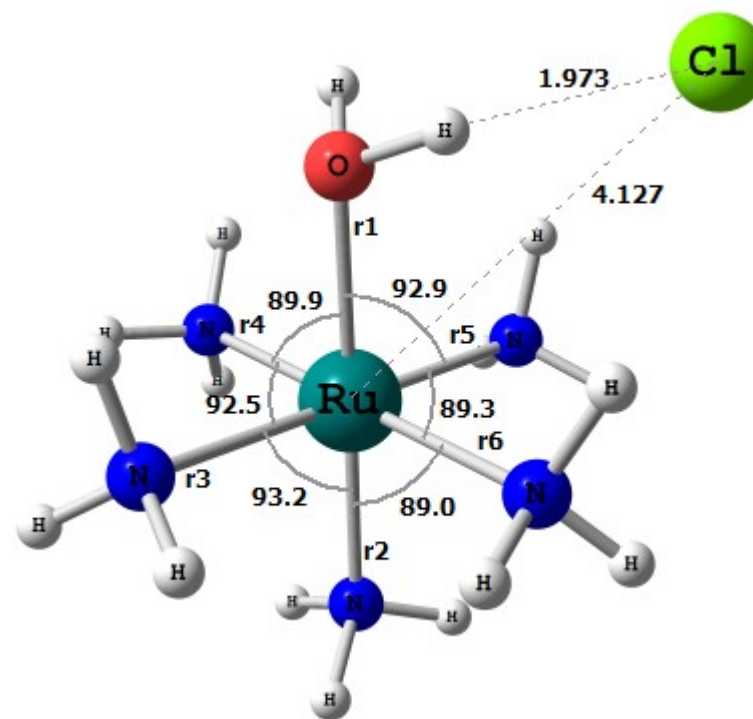
**Figura 3.4** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Estado de Transição; (b) Parâmetros Estruturais do Estado de Transição

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.





(a)



(b)

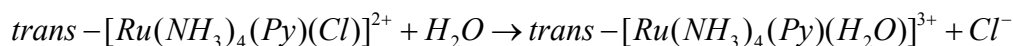
r1 = 2,081
r2 = 2,120
r3 = 2,155
r4 = 2,163
r5 = 2,110
r6 = 2,115

**Figura 3.5** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Espécies do Produto; (b) Parâmetros Estruturais das Espécies do Produto

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.

### 3.5.1.2 – Estudo da reação 2 -

Na reação:



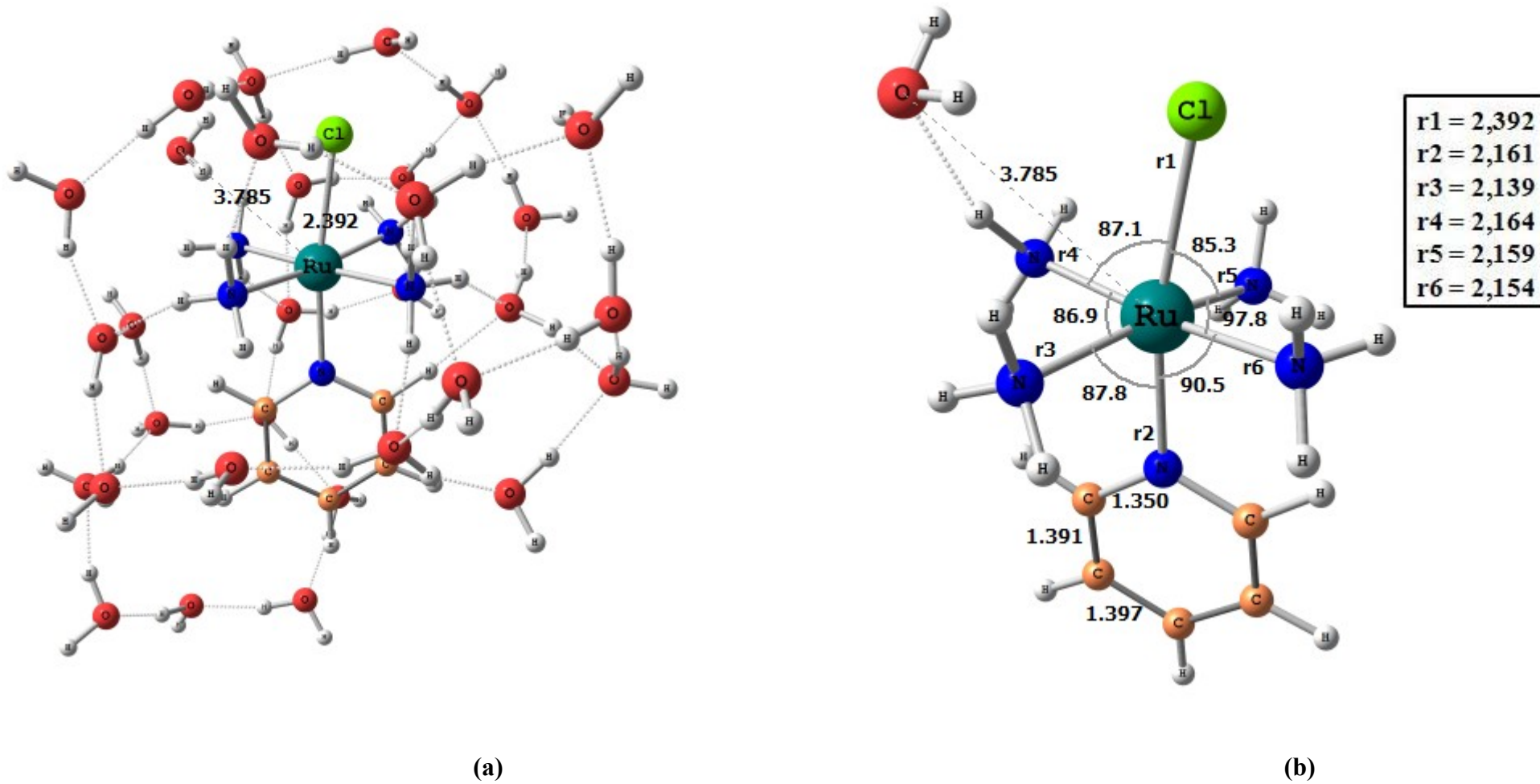
os principais parâmetros estruturais envolvendo a troca do  $\text{Cl}^-$  por  $\text{H}_2\text{O}$ , obtidos para as espécies reagente  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ , estado de transição (TS),  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e produto,  $\textit{trans} - [\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ , são mostrados na figuras 3.6 a 3.8. Aqui uma análise similar pode ser feita em relação aos resultados encontrados para a reação 1.

Observando a figura 3.6, para as espécies reagentes, nota-se a presença de uma estrutura também similar à octaédrica, com a ligação Ru-Cl alongada de 2,392 Å estabilizada por ligações de hidrogênio em sua camada de solvatação pelas moléculas de água EFP.

A estrutura do estado de transição, veja a figura 3.7, foi caracterizada por apresentar uma frequência de 95,67i  $\text{cm}^{-1}$ . Sua análise sugere o movimento concertado do ligante  $\text{H}_2\text{O}$  (grupo de entrada) e  $\text{Cl}^-$  (grupo de saída) ao centro metálico. Aqui também, o mecanismo é o de troca, *I*, onde os grupos de entrada e saída são substituídos em uma única etapa. De uma forma geral, pode-se fazer as mesmas considerações como as já discutidas para a primeira reação. Entretanto, o ligante piridina desta reação oferece uma menor estabilidade, pois apresenta uma alta densidade eletrônica pela presença do anel. Portanto, para uma maior estabilidade do estado de transição, a distância de ligação é diminuída, havendo maior interação metal-ligante ( $\text{Ru}^{3+}$ -piridina), o que pode ser notado, pela menor distância de ligação

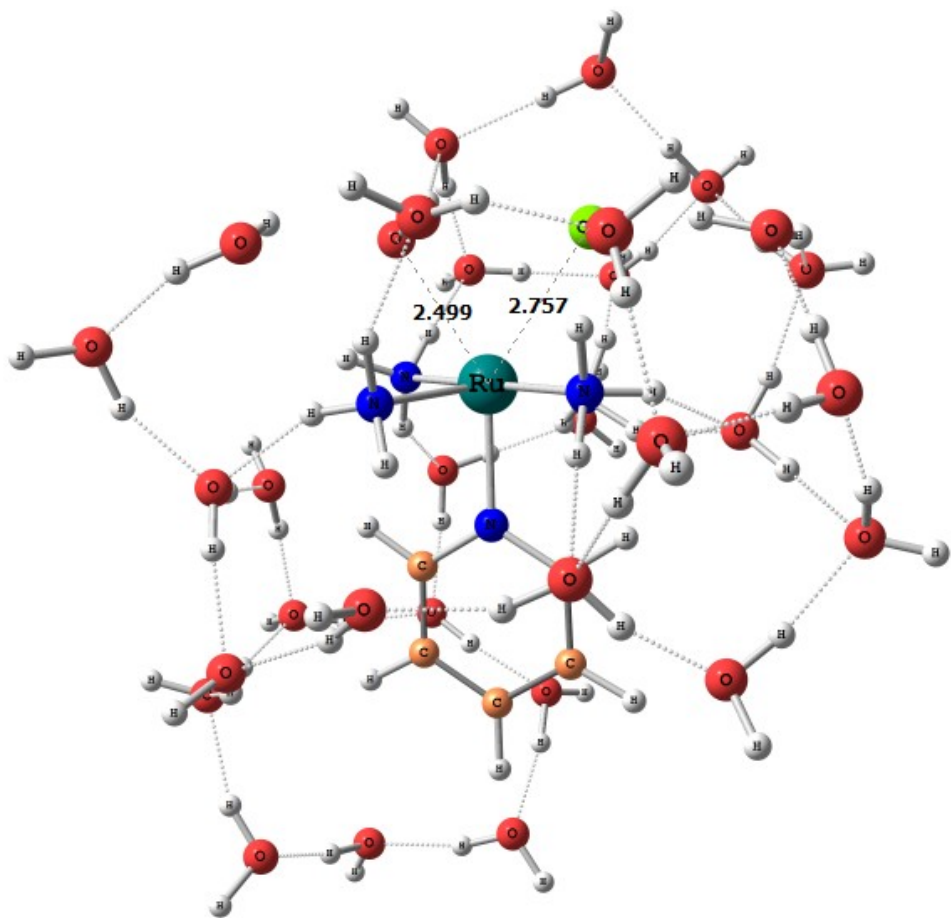
de 2,124 Å, frente às demais distâncias de ligações no estado de transição. Isto provoca uma maior velocidade de substituição.

Observando a figura 3.8, notamos que os parâmetros estruturais do produto apresentam também uma estrutura similar à octaédrica, estabilizada por ligações de hidrogênio e pelo efeito dos ligantes amônia (doador  $\sigma$ ), piridina (doador  $\pi$ ) e o ligante água (doador  $\sigma$ ) advindo da reação de substituição. Podemos também notar que agora o comprimento da ligação Ru-O, com a água coordenada, é de 2,082 Å e que a ligação Ru-Cl é de 4,038 Å. Isto mostra que houve a quebra de ligações Ru-Cl e formação da ligação Ru-O.

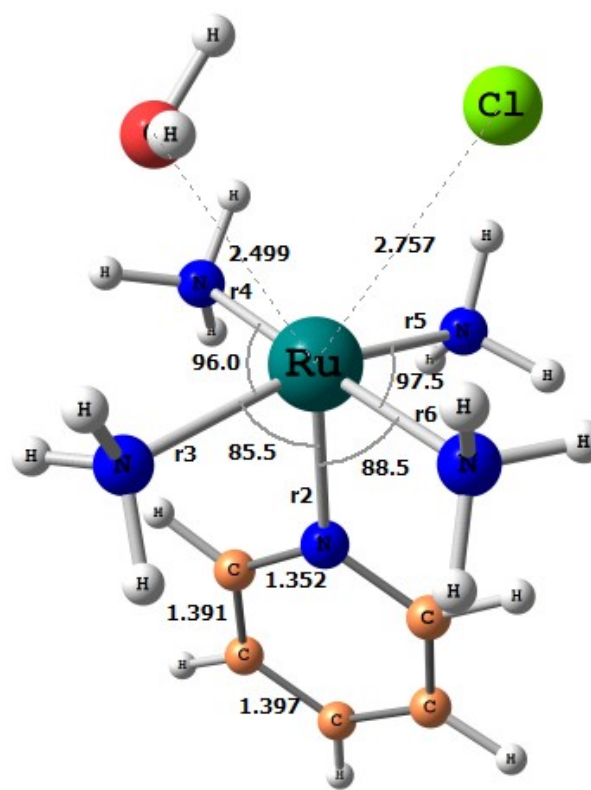


**Figura 3.6** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Espécies Reagentes; (b) Parâmetros Estruturais das Espécies Reagentes

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.



(a)

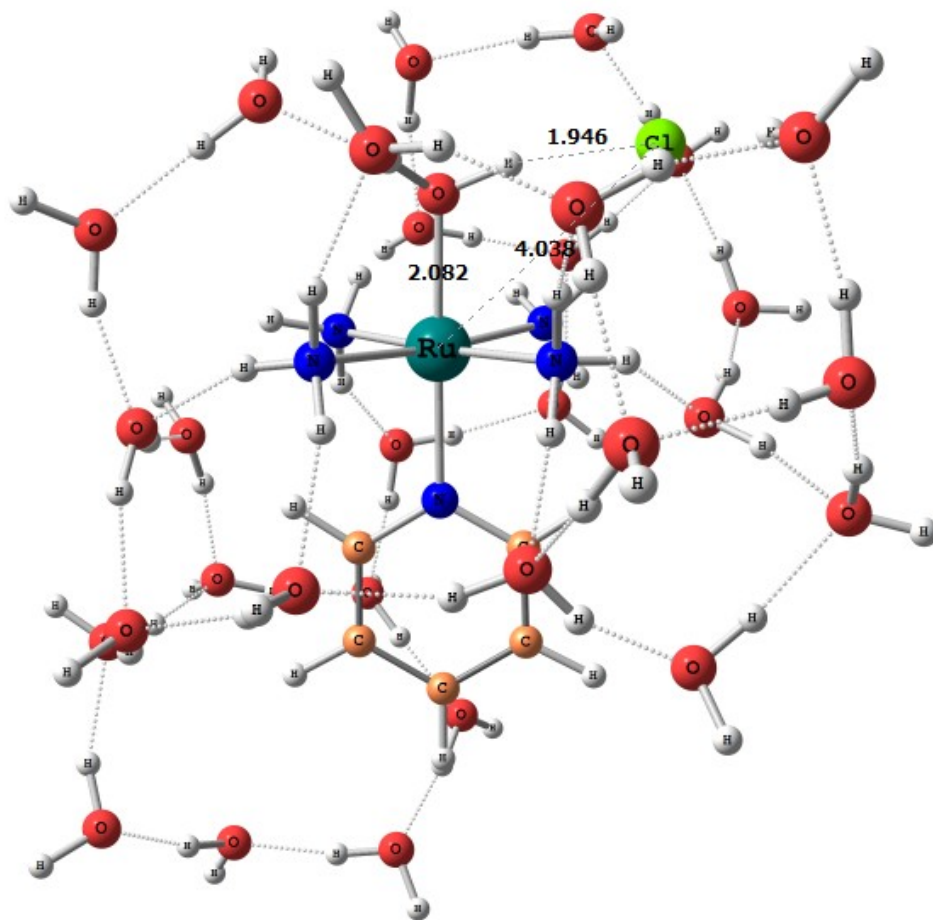


(b)

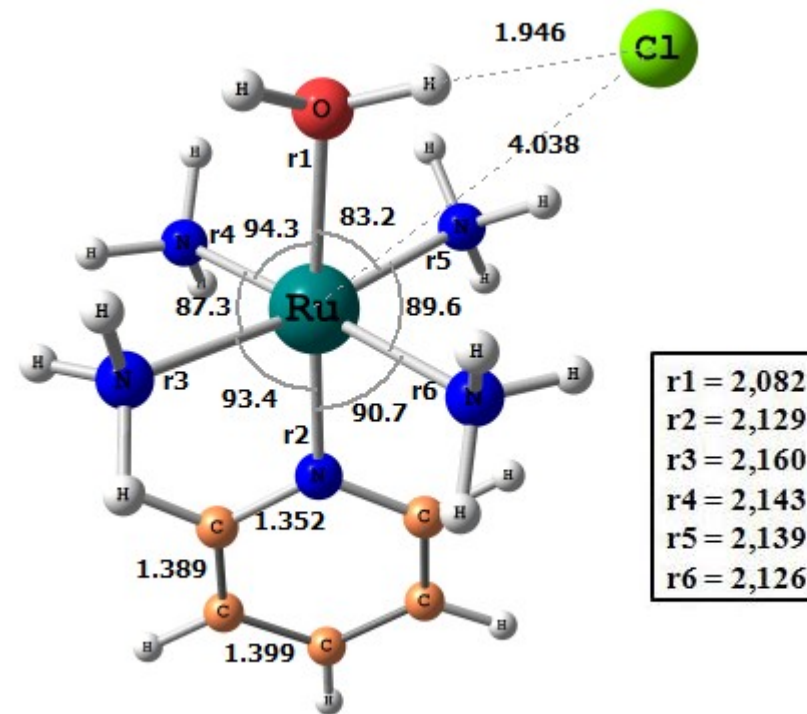
$r2 = 2,124$
$r3 = 2,157$
$r4 = 2,179$
$r5 = 2,184$
$r6 = 2,155$

**Figura 3.7** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Estado de Transição; (b) Parâmetros Estruturais do Estado de Transição

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.



(a)



(b)

**Figura 3.8** – Estruturas Otimizadas – (a) Cluster de Água EFP + Espécies do Produto; (b) Parâmetros Estruturais do Produto

Nota: Comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus.

A tabela 3.3 nos mostra, de forma resumida, os valores dos parâmetros estruturais otimizados para as espécies presentes ao longo das duas reações de substituição de ligante. Dados experimentais são mostrados para comparação. Observe-se um bom acordo entre as distâncias de ligação calculadas apresentadas e as obtidas experimentalmente por difração de raios X de monocristal.

**Tabela 3.3** – Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível B3LYP para as espécies presentes ao longo das reações de troca de ligantes envolvendo os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{L})]^{2+}$ , L=  $\text{NH}_3$ , Py.\*

Comprimento de Ligação	Reação 1 (L= $\text{NH}_3$ )			Reação 2 (L=Py)		
	R	TS	P	R	TS	P
r1	2,147	-	2,081	2,392	-	2,082
r2	2,145(2,144) <sup>b</sup>	2,110	2,120	2,161(2,165) <sup>a</sup>	2,124	2,129
r3	2,124(2,127) <sup>b</sup>	2,165	2,155	2,139	2,157	2,160
r4	2,158	2,152	2,163	2,164	2,179	2,143
r5	2,148	2,124	2,110(2,109) <sup>c</sup>	2,159	2,184	2,139
r6	2,139	2,156	2,115	2,154	2,155	2,126

\*Valores em Å. Valores experimentais se encontram entre parênteses.

<sup>a</sup>Ref. [28]. <sup>b</sup>Ref. [29]. <sup>c</sup>Ref. [30].

Para um melhor entendimento do mecanismo de troca em solução destas duas reações, foram realizados os cálculos de Coordenada Intrínseca de Reação (IRC), observe a figura 3.9. A variação dos principais parâmetros estruturais ao longo do IRC para ambos os complexos é mostrada na figura 3.10. Pela análise da figura 3.10

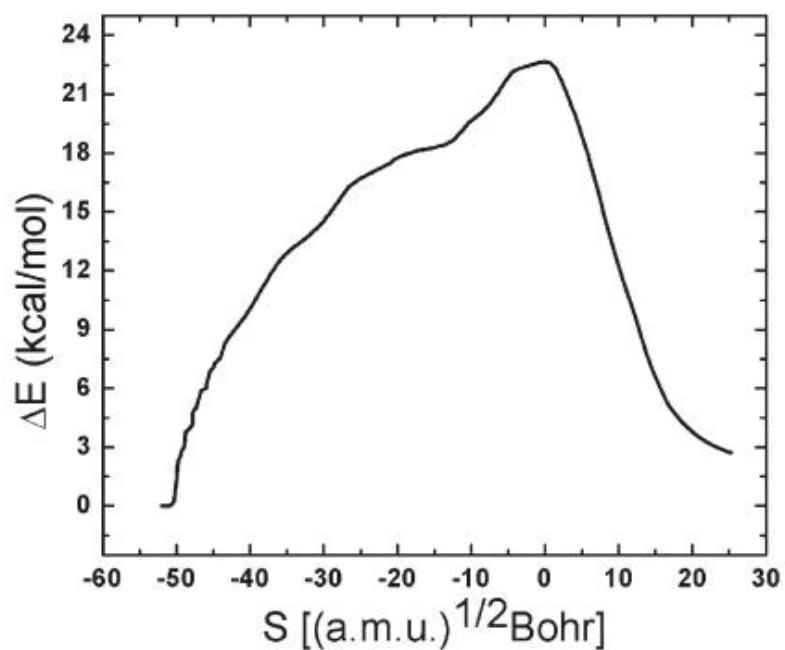
observamos que a variação nas distâncias de ligação de Ru-Cl e Ru-H<sub>2</sub>O ao longo do IRC segue o mesmo perfil para os dois complexos estudados. Para o complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Py)(Cl)]<sup>2+</sup>, a distância inicial de Ru-H<sub>2</sub>O é 3,785 Å (S=-23,5), com valor de 2,499 Å para o estado de transição (S=0,00), reduzindo para 2,082 Å para o produto (S=23,5). Concomitantemente, a distância Ru-Cl aumenta de 2,392 Å para 2,757 Å (S=0,00) e continua aumentando para até 4,038 Å para o produto.

Como já mencionado aqui, e observado pelas figuras 3.5 e 3.8, os produtos de ambos os complexos mostram uma estrutura octaédrica distorcida com o ligante de entrada ocupando a posição axial. Comparando a distância Ru-Cl calculada para o reagente e também para o estado de transição com a distância Ru-OH<sub>2</sub> calculada para o produto e para o estado de transição, pode-se ter uma indicação se o mecanismo de troca é de natureza associativa ou dissociativa. Isto é, se a quebra da ligação Ru-Cl, ou a formação da ligação Ru-OH<sub>2</sub>, será o mais relevante para a formação do produto. A distância Ru-Cl calculada para as espécies reagentes [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Cl)(NH<sub>3</sub>)]<sup>2+</sup> é de 2,427 Å (veja figuras 3.9 e 3.10) é 16% mais alongada no estado de transição, 2,813 Å (veja figura 3.7). Todavia, a distância Ru-H<sub>2</sub>O no estado de transição (2,564 Å) é 23% mais alongada quando comparada com a distância de 2,081 Å de Ru-H<sub>2</sub>O no produto [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)(NH<sub>3</sub>)]<sup>3+</sup>, figura 3.5. Estes resultados indicam que a ligação Ru-Cl é mais forte no estado de transição do que a ligação de Ru-H<sub>2</sub>O. Portanto, a ligação Ru-Cl será mais difícil de se romper do que formar a ligação Ru-OH<sub>2</sub> nas espécies do produto, o que sugere ser este mecanismo classificado como de troca dissociativo, *I<sub>d</sub>*.

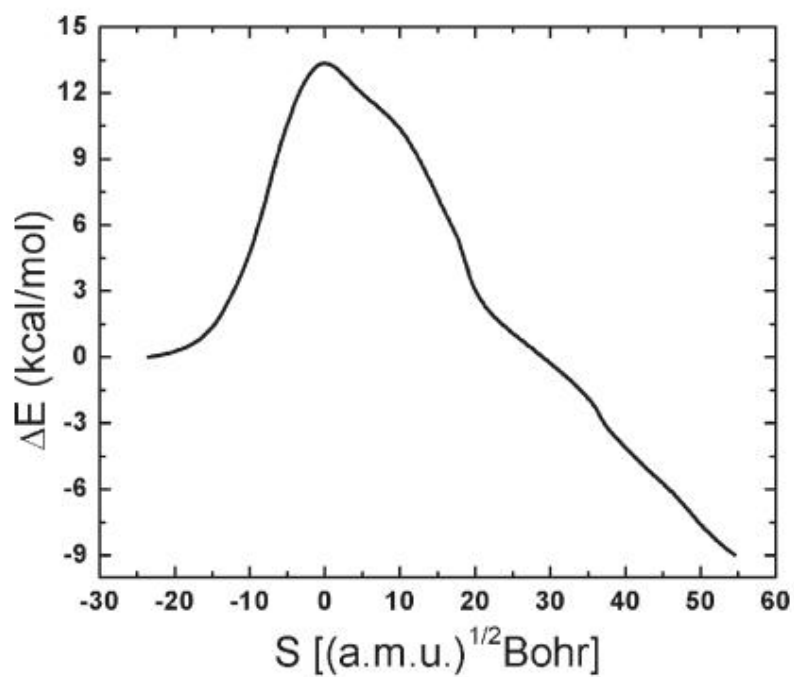
Para o complexo *trans*-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Py)(Cl)]<sup>2+</sup> o mesmo raciocínio pode ser aplicado. Como pode ser visto pelas figuras 3.6, 3.7 e 3.8, a ligação Ru-Cl no estado de transição é 15% mais alongada, e a Ru-H<sub>2</sub>O é 20%, indicando também ser um



mecanismo de troca dissociativo ( $I_d$ ), com a quebra da ligação Ru-Cl sendo mais importante para a formação do produto.

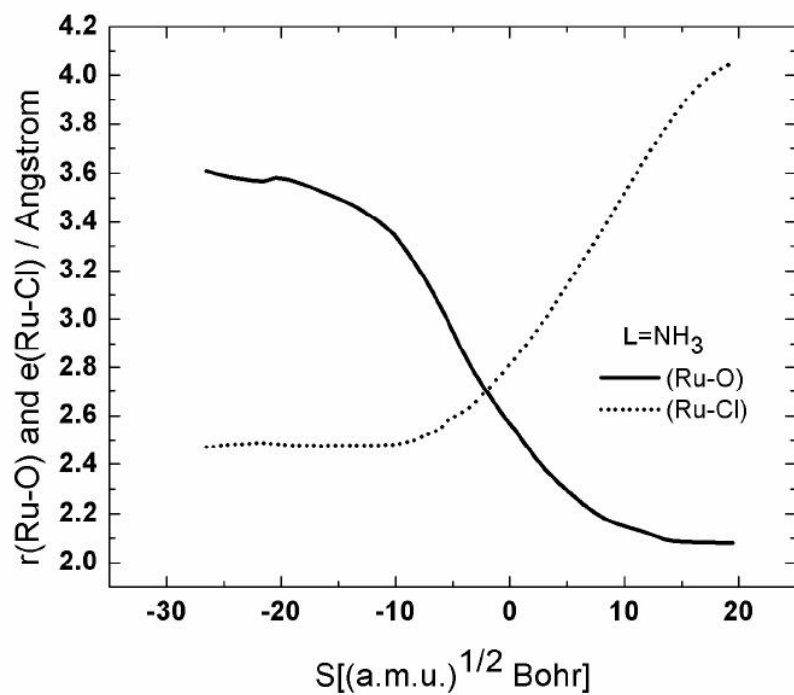


(a)

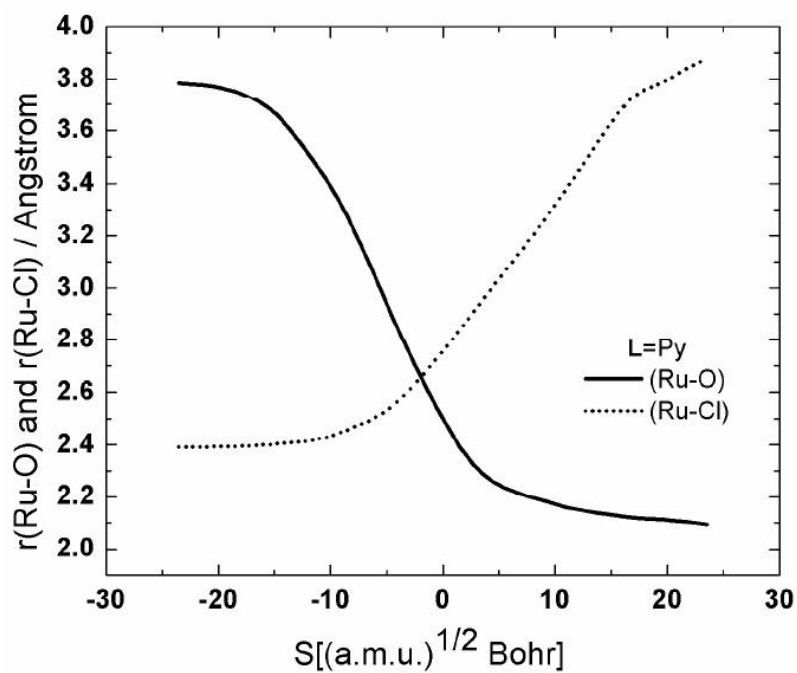


(b)

**Figura 3.9** – Coordenada Intrínseca da Reação (IRC) para a troca de  $\text{Cl}^- / \text{H}_2\text{O}$  **(a)**  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{NH}_3)]^{2+}$ ; **(b)**  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$



(a)



(b)

**Figura 3.10** – Variação das distâncias de Ru-Cl e Ru-H<sub>2</sub>O ao longo do IRC para a troca de Cl<sup>-</sup> / H<sub>2</sub>O **(a)**  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{NH}_3)]^{2+}$ ; **(b)**  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$

### 3.5.2 – Resultados dos Estudos Energéticos para as Reações 1 e 2 -

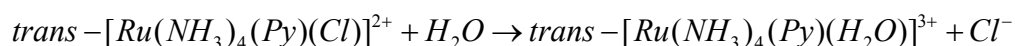
A variação de energia ao longo da coordenada de reação para a reação de troca de  $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$  é mostrada na figura 3.9 e os resultados para os pontos estacionários calculados mostrados na tabela 3.4. Como podemos notar, os resultados enérgéticos mostram que esta reação de troca de ligante é bastante sensível à natureza do ligante **L** nitrogenado *trans* ao  $\text{Cl}^-$  nos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{L})]^{2+}$ . Em especial para o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP estudado, a reação procede com uma energia de ativação de  $22,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , quando  $\text{L}=\text{NH}_3$ , que é aproximadamente 40% maior que o valor calculado de  $13,4 \text{ kcal mol}^{-1}$  quando  $\text{L}=\text{Py}$ . Além disso, a reação é endotérmica, com uma energia de reação  $2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , quando  $\text{L}=\text{NH}_3$ , procedendo exotermicamente com uma entalpia de reação de  $-21,2 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $\text{L}=\text{Py}$ . Tratando o sistema quanticamente, melhorando o nível de teoria para MP2, com um largo conjunto de funções de base, MP2/cc-pVTZ, foi observado que este procedimento fornece um pequeno efeito na energia de ativação e na energia de reação, exceto para  $\text{L}=\text{NH}_3$ , em que a energia de reação muda de  $2,3$  para  $5,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , no nível de teoria MP2/cc-pVTZ/EFP.

Com o intuito de se analisar os efeitos de longo alcance das interações eletrostáticas no cluster de água EFP, cálculos no ponto das estruturas otimizadas foram feitos usando o *Polarizable Continuum Model* (PCM) [33,34] no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, onde a cavidade molecular foi gerada utilizando o Método GEPOL-GB [35]. Observando a tabela 3.4, notamos que os resultados de B3LYP/cc-pVDZ/EFP/PCM revelam que interações de longo alcance com a inclusão dos efeitos do solvente via PCM tem um efeito negligenciável sobre as energias de reação e

ativação calculadas para ambos os compostos, sugerindo que o cluster de água escolhido foi capaz de contemplar, à sua vizinhança, o efeito das interações de longo alcance.

A tabela 3.5 mostra a variação de entalpia e energia livre de Gibbs para a troca  $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$  calculada no nível B3LYP/cc-pVDZ/EFP. A correção térmica ( $\Delta G_T$  e  $\Delta H_T$ ) para os valores de energias eletrônica-nuclear relativa ( $\Delta E_{\text{elect-nucl.}}$ ) foram calculados a partir de cálculos de frequência com a temperatura de 25 °C. Como pode ser visto pela análise da tabela 3.5, a entalpia de ativação de 23,7 kcal mol<sup>-1</sup> calculada para a troca de  $\text{Cl}^- / \text{H}_2\text{O}$  para o complexo  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{NH}_3)]^{2+}$  apresenta um bom acordo com o valor experimental de 23,2 kcal mol<sup>-1</sup> [31] o que demonstra a validade da aproximação usada para tratar estes sistemas. Podemos notar também que os valores calculados para a energia livre de Gibbs denotam que a reação é espontânea para Py,  $\Delta G_{\text{reação}} = -17,0$  kcal mol<sup>-1</sup>, e que o processo não é espontâneo quando  $\text{NH}_3$  é usado,  $\Delta G_{\text{reação}} = 6,6$  kcal mol<sup>-1</sup>.

Usando os resultados obtidos da energia livre de ativação para a reação de troca  $\text{Cl}^-/\text{H}_2\text{O}$ , pode-se avaliar, pela teoria do estado de transição [36,37], a constante de velocidade da reação. Assim, mediante os valores calculados de MQ/EFP para a energia livre de ativação de Gibbs, mostrados na tabela 3.5, observamos que quando se usa amônia obtém-se o valor de  $k = 4,1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$  para a constante de velocidade da reação:  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{Cl})]^{2+} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+} + \text{Cl}^-$ . Quando piridina é usada, temos o valor de  $k = 111,2 \text{ s}^{-1}$ , para a constante da velocidade da reação:



O valor teórico encontrado está em acordo com o experimental de  $3,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  para a amônia. O alto valor da constante de velocidade para o ligante Py pode ser

atribuído ao aumento da densidade eletrônica do centro metálico quando comparado com o  $\text{NH}_3$ . O que conduz então a um enfraquecimento da ligação Ru-Cl, *trans* ao ligante Py, favorecendo a reação em uma menor energia de ativação, aumentando a taxa para o processo de hidrólise.

Em condições fisiológicas o complexo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ , que apresenta Ru (III), é reduzido a Ru (II) no interior da célula formando o complexo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  [36]. Experimentalmente, observa-se que na cultura de células do câncer, o complexo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  possui alta afinidade de ligação ao sítio de ligação N7 da base nitrogenada guanina do DNA [38], contrastando com o seu análogo,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ , que é menos seletivo podendo se ligar a qualquer uma das bases guanina, citosina e adenina. Contudo, a cinética de ligação do composto  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  ao DNA é reduzida, em relação ao seu análogo,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ , compensada pela alta constante de velocidade do composto  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{Cl})]^{2+}$ . Este comportamento aumenta a biodisponibilidade do complexo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$  no interior da célula [8,36]. Portanto, por esta análise, concluímos que nosso resultado calculado da constante de velocidade  $k = 111,2 \text{ s}^{-1}$  para a formação do complexo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$  está em conformidade com o comportamento observado experimentalmente [8,38].

**Tabela 3.4:** Energias relativas calculadas MQ/EFP,  $\Delta E$ , para a reação de troca de  $\text{Cl}^- / \text{H}_2\text{O}$  nos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{L})]^{2+}$  <sup>a</sup>

<b>Nível de Teoria usado</b>			
<b>na parte MQ</b>	<b>Reagente</b>	<b>Estado de Transição</b>	<b>Produto</b>
		<b>L = NH<sub>3</sub></b>	
B3LYP/cc-pVDZ	0,00	22,7	2,3
MP2/cc-pVTZ <sup>b</sup>	0,00	23,0	5,0
B3LYP/cc-pVDZ/PCM <sup>b</sup>	0,00	23,8	4,3
		<b>L = Py</b>	
B3LYP/cc-pVDZ	0,00	13,4	-21,2
MP2/cc-pVTZ <sup>b</sup>	0,00	14,6	-20,4
B3LYP/cc-pVDZ/PCM <sup>b</sup>	0,00	13,8	-19,7

<sup>a</sup>Valores de energia incluem correção ZPE. <sup>b</sup>Cálculos no ponto utilizando a estrutura obtida no nível B3LYP/cc-pVDZ/EFP. Valores em kcal mol<sup>-1</sup>.

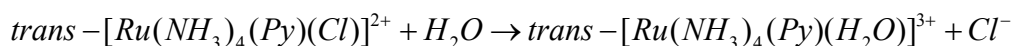
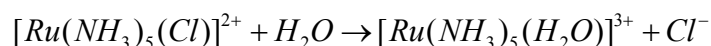
**Tabela 3.5:** Entalpia Relativa,  $\Delta H$ , e Energia Livre de Gibbs,  $\Delta G$ , calculadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP para a reação de troca de  $\text{Cl}^- / \text{H}_2\text{O}$  nos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Cl})(\text{L})]^{2+}$

<b>Propriedade</b>			
<b>Termodinâmica</b>	<b>Reagente</b>	<b>Estado de Transição</b>	<b>Produto</b>
		<b>L = NH<sub>3</sub></b>	
$\Delta H$	0,00	23,7 (23,2) <sup>a</sup>	3,9
$\Delta G$	0,00	27,6	6,6
		<b>L = Py</b>	
$\Delta H$	0,00	14,2	-18,3
$\Delta G$	0,00	14,7	-17,0

<sup>a</sup>Valor experimental ref. [31]. Valores em kcal mol<sup>-1</sup>.

### 3.6 – Conclusões –

Neste trabalho foram estudadas as reações de substituição em solução, representadas aqui pelas equações químicas:



usando a aproximação híbrida QM/EFP, que possibilita tratar os efeitos do solvente, sua influência na cinética de troca dos ligantes sobre todas as estruturas ao longo da curva de energia potencial das reações. Aqui o sistema consiste de uma molécula do soluto tratada com nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ circundado por 30 moléculas de água EFP. A disposição das 30 moléculas de água ao redor do soluto foi obtida mediante uma simulação clássica via Método de Monte Carlo, seguindo-se de análise dos pares de centro de massa gerados pela função de distribuição radial da estrutura do solvente e do soluto.

Os resultados indicam que a reação procede ao longo de um mecanismo de troca apresentando caráter dissociativo ( $I_d$ ), com a quebra da ligação Ru-Cl sendo mais importante para a formação do produto.

A reação é muito sensível quanto à basicidade do ligante. Como foi observado, a mudança da natureza do ligante gera uma grande diferença nas energias de ativação e de reação. Prova disto, para o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP, quando amônia é usada, a entalpia de ativação encontrada é de 23,7 kcal mol<sup>-1</sup>; quando piridina é usada a entalpia de ativação é reduzida em torno de 40%, assumindo um valor de 14,2 kcal mol<sup>-1</sup>. É importante salientar que os valores das entalpias de ativação calculados para o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP estão em bom acordo com os resultados experimentais encontrados. Portanto, isto justifica e valida a abordagem



metodológica utilizada. A inclusão do solvente mediante o PCM não afeta significante os valores das energias de reação e ativação, sugerindo que o cluster de água escolhido contempla as interações de longo alcance do solvente.

Os valores encontrados para a constante de velocidade para o processo mostram que a reação é mais rápida quando se usa piridina,  $k = 111,2 \text{ s}^{-1}$ , do que amônia,  $k = 4,1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ .

### 3.7 – Referências Bibliográficas -

- [1] - Shriver, D.; Atkins, P., *Química Inorgânica*. Tradução Roberto de Barros Faria - 4ª edição, Porto Alegre: Bookman, **2008**.
- [2] - Basolo, F.; Pearson, R., *Mechanisms of Inorganic Reactions*, 2ª edição, Wiley, New York, **1967**.
- [3] - Rotzinger, F. P., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2003.
- [4] - Ritchens, D. T., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1961.
- [5] - Helm, L.; Merbach, A. E., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1923.
- [6] - Erras-Hanauer, H.; Clark, T.; van Eldik, R., *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 238, 233.
- [7] - Burgess, J.; Hague, D. N.; Kemmitt, R. D. W.; McAuley, A.; Smith, M. A., *Inorganic Reaction Mechanism - A Review of the Literature* – The Chemical Society London, **1973**.
- [8] - Clarke, M. J.; *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 69.
- [9] - Day, P. N.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S.; Webb, S. P.; Stevens, W. J.; Krauss, M.; Garner, D.; Basch, H.; Cohen, D. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 1968.
- [10] - Chen, W.; Gordon, M. S. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 11081.
- [11] - Aguilar, C. M.; De Almeida, W. B.; Rocha, W.R., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 449,144.
- [12] - Aguilar, C. M.; De Almeida, W. B.; Rocha, W. R., *Chem. Phys.*, **2008**, 353, 66.
- [13] - Coutinho, K.; Canuto, S., *DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation*, University of São Paulo, São Paulo, **1997**.
- [14] - Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G., *Phys. Rev. B*, **1998**, 37, 785.
- [15] - Hay, P.J.; Wadt, W.R., *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 270.

- [16] - Breneman, C. M.; Wiberg, K. B., *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 361.
- [17] - Lennard-Jones, J. E., *Proc. Phys. Soc.*, **1940**, 52, 729.
- [18] - Lennard-Jones, J. E., *Physica*, **1937**, 4, 957.
- [19] - Rappé, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard III, W.A.; Skiff, W.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10024.
- [20] - Jorgensen, W.L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J.D.; Impey, R.W.; Klein, M., *J. Chem. Phys.*, **1983**, 79, 926.
- [21] - Jorgensen, W.L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6638.
- [22] - Li, Z.; Sheraga, H. A., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1983**, 84, 6611.
- [23] - Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E., *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 560.
- [24] - Dunning, Jr. T. H., *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 1007.
- [25] - Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.*, **1993**, 14, 1347.
- [26] - Fukui, K. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, 14, 363.
- [27] - Levine, I. N., *Physical Chemistry*, 5<sup>a</sup> edição, McGrawHill, New York, **2002**.
- [28] - Gress, M. E.; Creutz, C.; Quicksall, C., *Inorg. Chem.*, **1981**, 20, 1522.
- [29] - Marchant, J. A.; Matsubara, T.; Ford, P., *Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 2160.
- [30] - Che, C.M.; Kwong, S.S.; Poon, C.K.; Lai, T.F.; Mak, T.C.W., *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 1359.
- [31] - Broomhead, J.A.; Basolo, F.; Pearson, R.G., *Inorg. Chem.*, **1964**, 3, 826.

- [32] - Shinohara, T.; Yamaba, T.; Takebayashi, N.; Hiraki, S.; Ohyoshi, A., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1972**, 45, 3081.
- [33] - Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027.
- [34] - Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.
- [35] - Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Tomasi, J.; Bonaccorsi, R. *J. Comput. Chem.* **1987**, 8, 778.
- [36] - Eyring, H. J. *Chem. Phys.* **1935**, 3, 107.
- [37] - Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1935**, 31, 875.
- [38] - Zhao, M.; Clarke, M. J. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, 4, 318.

---

## ***Capítulo 4: Estudo da Coordenação dos Complexos $[Ru(NH_3)_5(H_2O)]^{2+}$ e *trans*- $[Ru(NH_3)_4(Py)(H_2O)]^{2+}$ às Bases Nitrogenadas Adenina e Guanina do DNA***

---

### **4.1 – Introdução**

Neste capítulo foi estudada a coordenação direta dos complexos  $[Ru(NH_3)_5(H_2O)]^{2+}$  e *trans*- $[Ru(NH_3)_4(Py)(H_2O)]^{2+}$  às bases nitrogenadas adenina e guanina do DNA.

As espécies hidrolisadas destes compostos, em presença do meio biológico, certamente atingem alguns alvos biológicos, como algumas proteínas, enzimas, mitocôndrias e os ácidos nucleicos RNA e DNA [1]. Portanto, até chegarem ao alvo pretendido, o DNA celular, muitas reações paralelas podem ocorrer. Apesar destas reações paralelas, vários estudos mostram que o DNA pode ser o alvo para alguns complexos de rutênio que são ativos contra o câncer [2,3]. Assim, a evidência crescente na literatura [4-7] mostra que as propriedades antitumorais de muitos destes complexos de rutênio, sobretudo sua baixa toxicidade, podem ser atribuídas às suas interações com as nucleobases do DNA.

O ácido desoxirribonucléico, DNA, é um oligonucleotídeo no qual cada unidade monomérica é constituída basicamente por três unidades estruturais: uma molécula de açúcar, a 2-desoxi-D-ribose, um radical fosfato e uma base nitrogenada, que pode ser púrica ou pirimídica. Temos as bases guanina (G) e adenina (A) para as bases púricas, e citosina (C) e timina (T), para as pirimídicas. Assim, os nucleotídeos que compõem o DNA se organizam estruturalmente em duas fitas através de ligações glicosídicas entre os grupos fosfatos, açúcares e bases [8].

Acredita-se que a ativação da atividade biológica destes compostos aconteça pela coordenação direta ao DNA que ocorre no núcleo da célula por uma “ligeira preferência” de coordenação a sítios de átomos específicos de nucleobases da adenina e guanina, particularmente, os sítios dos átomos N3 e N7 [4,9,10,7] (lembre-se da figura 1.2 no capítulo 1, página 18 desta tese), pois estão estruturalmente mais disponíveis para a coordenação. Os outros átomos de nitrogênio estão envolvidos em ligações de hidrogênio responsáveis pela manutenção da estrutura do DNA, ou utilizados em ligações glicosídicas com as moléculas de ribose. Estas diferenças de acessibilidade dos dois diferentes locais potenciais de coordenação nas nucleobases é o que desempenha o papel chave das atividades biológicas dos complexos de rutênio fazendo com que estes sejam ativos como antitumorais. Neste sentido, mais recentemente, vários estudos experimentais que relatam a síntese de complexos de Ru (II), com atividade antitumoral, coordenados a derivados de nucleobases do DNA têm sido feitos. Estes complexos sintetizados servem de modelos, tendo suas estruturas investigadas mediante técnicas de Ressonância Magnética Nuclear e difração de raios X [11,12].

Em comparação com os esforços experimentais realizados até agora, trabalhos de estudos teóricos que relatam o uso de complexos de rutênio coordenados ao DNA

destinados a elucidar o seu modo de ação, incluindo o mecanismo de hidrólise e de interação ao DNA, são ainda bastante escassos. Outro agravante, é o fato de muitos destes estudos disponíveis não incluírem o efeito do meio solvente. Alguns bons trabalhos podem ser encontrados como os de Chen e colaboradores [13], usando DFT e incluindo o meio solvente com o modelo COSMO, que estudaram as propriedades termodinâmicas para uma série de adutos formados entre Ru(II)-DNA, entre outros [14,15]. Entretanto, entender as diferentes características estruturais, bem como as propriedades termodinâmicas da formação de adutos de Ru (II) com as nucleobases do DNA, tanto em fase gás, e, principalmente em solução, são etapas importantes que ajudam a compreender a interação destes compostos. Portanto, nesta linha, trabalhos teóricos que auxiliem algumas dessas etapas são muito bem vindos.

Levando-se em conta a proposta de ativação por redução, temos os complexos de Ru (II) formados,  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ . Estes se constituem agora prontos para a coordenação aos átomos N3 ou N7 do DNA. Neste sentido, procuramos então, estudar teoricamente, a interação dos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  à molécula do DNA via átomos N3 e N7 das nucleobases de adenina e guanina. A ideia foi investigar o sítio preferencial de coordenação, os efeitos espaciais e eletrônico dos ligantes na estrutura dos adutos formados Ru(II)-DNA.

No próximo tópico apresentamos a metodologia teórica utilizada, posteriormente, apresentaremos os resultados e suas discussões.

## 4.2 – Metodologia Teórica-

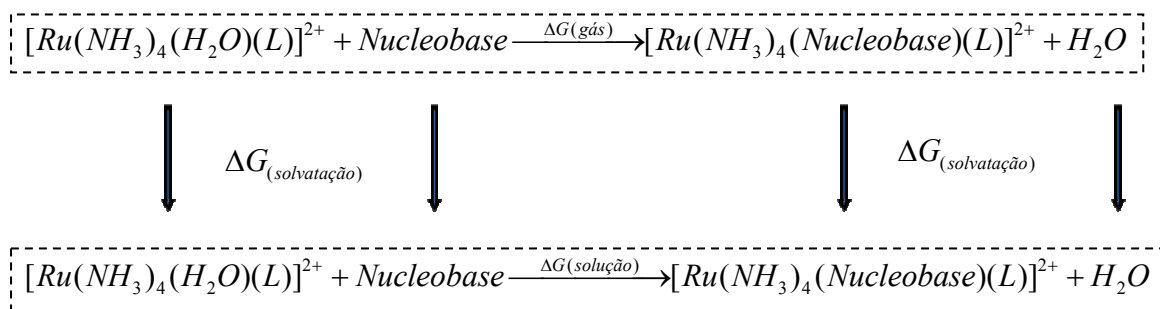
Estudamos os adutos formados pela reação dos complexos hidrolisados de rutênio com a nucleobase do DNA representada aqui pela equação química generalizada:



Como pode ser visto pela equação 4.1, substituímos os ligantes  $L=NH_3$  e Py em cada um dos adutos formados das reações com os complexos de rutênio coordenados aos sítios N3 e N7 das nucleobases usadas, a adenina ou guanina.

Os cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais foram realizados ao nível DFT de teoria utilizando o funcional de troca-correlação B3LYP. Os elétrons da camada interna para o  $Ru^{2+}$  foram tratados com uso do potencial efetivo de caroço SBKJC [16]. Foi utilizado o conjunto de funções de base cc-pVDZ [17] para tratar todos os elétrons dos outros átomos de C, H, N e O. Para os cálculos no ponto foi utilizado o conjunto de funções de base 6-31G(d) [18,19] em nível DFT com o funcional B3LYP e nível MP2 [20]. Os cálculos de otimização foram realizados em fase gás ao nível B3LYP/SBKJC/ccPVDZ e a fase condensada foi utilizado PCM, apenas cálculo no ponto, para determinar a energia livre de solvatação pelo ciclo termodinâmico proposto mostrado na figura 4.1. O programa utilizado foi o programa GAMESS-US [21].





**Figura 4.1** – Representação do ciclo termodinâmico proposto que descreve o processo de solvatação dos adutos.

Onde:

$\Delta G_{(gás)}$  = variação da energia livre de Gibbs para os constituintes em fase gás.

$\Delta G_{(solução)}$  = variação da energia livre de Gibbs dos constituintes em solução.

Portanto:

$$\Delta G_{(solução)} = \Delta G_{(gás)} + \Delta(\Delta G_{(solvação)}) \quad (4.2)$$

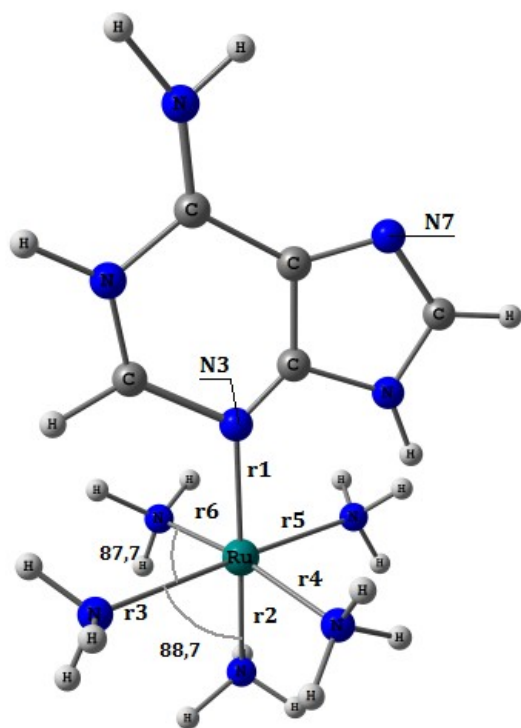
### 4.3 – Resultados e Discussões –

Nesta parte deste capítulo apresentaremos e discutiremos os resultados advindos da metodologia teórica utilizada no estudo de interação de complexos de Ru com nucleobase de DNA. Organizamos assim: primeiro discutiremos os resultados dos estudos estruturais para os adutos gerados e, posteriormente, passamos à discussão dos resultados dos estudos da energia livre de solvatação das espécies dos adutos formados fazendo uma comparação mediante à sensibilidade da troca dos ligantes.

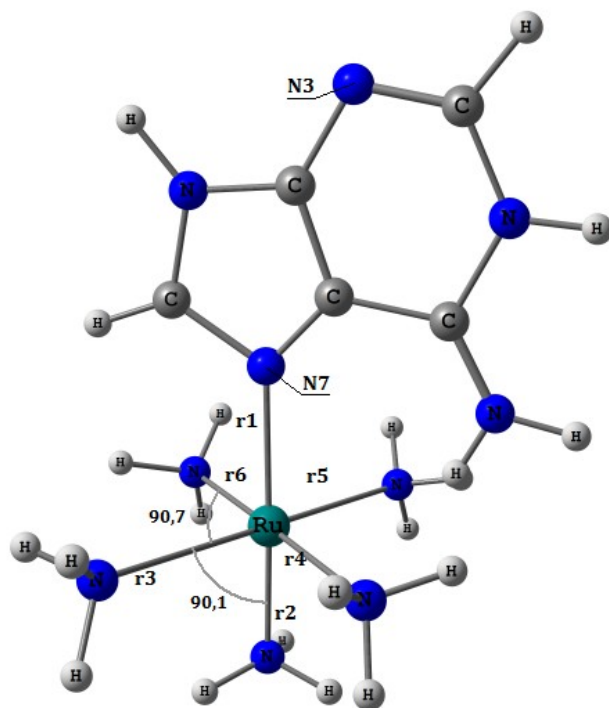
### 4.3.1 – Resultados Estruturais –

As figuras 4.2 e 4.3 nos mostram as estruturas otimizadas no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os adutos formados  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{L})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Guanina})(\text{L})]^{2+}$ , quando  $\text{L}=\text{NH}_3$  e  $\text{L}=\text{Py}$ , respectivamente. A tabela 4.1 nos mostra os principais parâmetros estruturais para estas espécies quando coordenadas via átomo N3 ou N7 da base nitrogenada. Como pode ser visto pela tabela 4.1, todas as espécies otimizadas apresentam essencialmente uma estrutura octaédrica distorcida ao redor do átomo de rutênio. Observamos que há uma tendência para um menor comprimento de ligação para o parâmetro **r1**, referente à ligação Ru(II)-Nucleobase, em ambas as nucleobases para a coordenação via N7. Sendo que esta tendência torna-se mais acentuada quando temos a coordenação pelo N7 da guanina. Resultados experimentais mostram que a coordenação de complexos de rutênio ao DNA se dê preferencialmente, via N7 [4,9,10,7]. Portanto, nossos resultados estão em bom acordo com os resultados esperados experimentais. A preferência pela coordenação ao átomo N7 pode ser explicada por 3 motivos: i) os átomos N7 estão mais disponíveis para a ligação nas nucleobases; ii) quando há coordenação ao N7 da guanina forma-se uma ligação de hidrogênio entre uma amônia do plano equatorial e o grupo carbonil presente na guanina; iii) menor impedimento estérico para a coordenação via átomo N7. Ainda pela tabela 4.1, observamos também que quando  $\text{L}=\text{NH}_3$  os comprimentos de ligação para o parâmetro **r2**, *trans* à nucleobase ligada, são menores, quando comparados com  $\text{L}=\text{Py}$ . A explicação, como já relatado na discussão dos resultados do capítulo 3 desta tese, está no fato do ligante amônia ser um forte doador  $\sigma$ , frente à piridina; esta é um forte aceptor  $\pi$ . Portanto, a ligação Ru(II)- $\text{NH}_3$  *trans* à nucleobase é mais

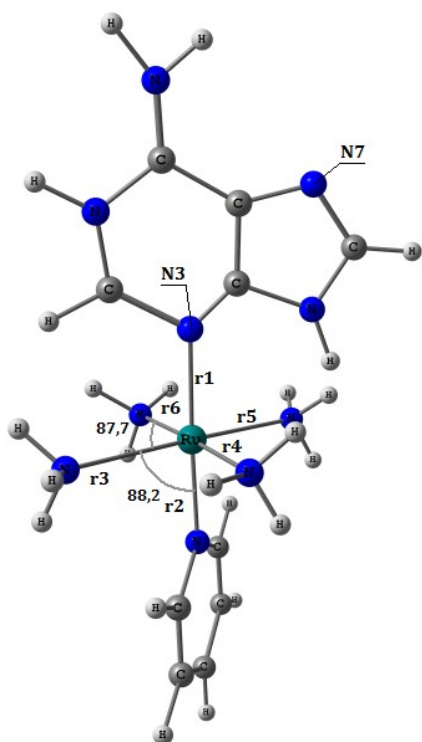
intensificada, o que provoca um menor comprimento de ligação em comparação com a piridina, como observado para o parâmetro  $r_2$ .



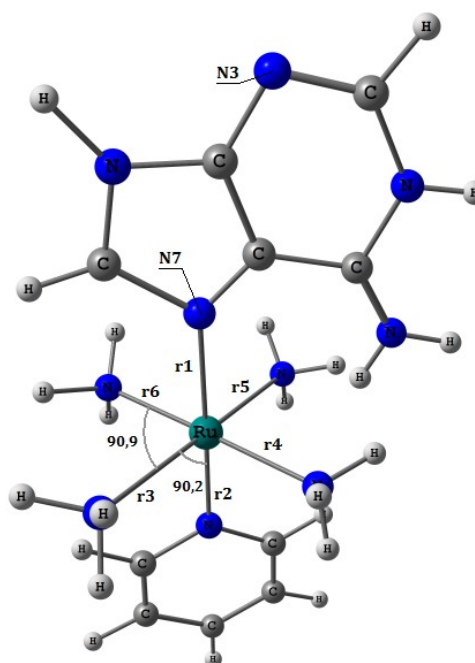
(a)



(b)

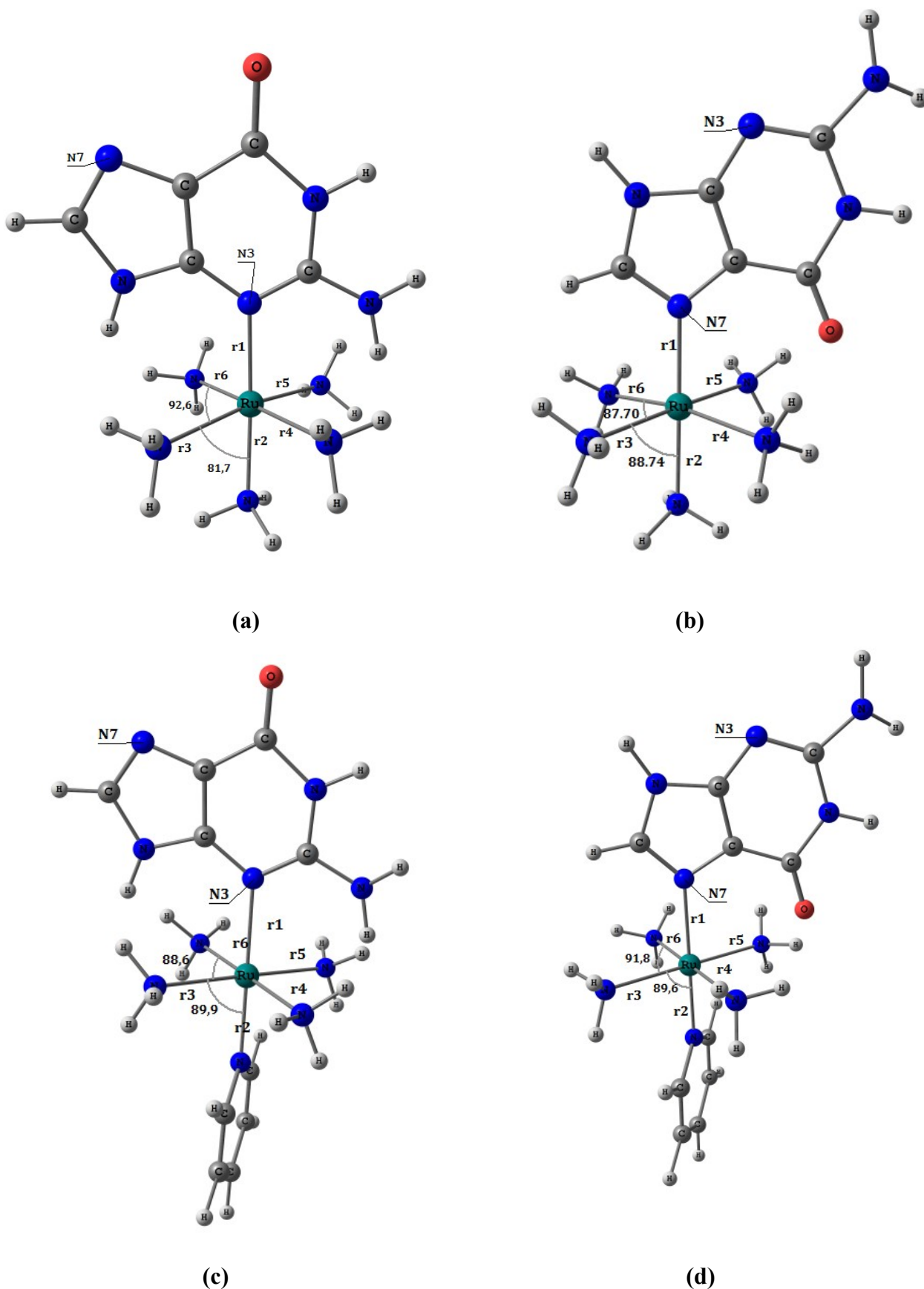


(c)



(d)

**Figura 4.2**–Estruturas otimizadas no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{L})]^{2+}$ ,  $\text{L}=\text{NH}_3$  (a) via N3 e (b) N7;  $\text{L}=\text{Py}$  (c) via N3 e (d) N7.



**Figura 4.3**-Estruturas otimizadas no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos  $[Ru(NH_3)_4(Guanina)(L)]^{2+}$ ,  $L=NH_3$  (a) via N3 e (b) N7;  $L=Py$  (c) via N3 e (d) N7.

**Tabela 4.1** – Valores dos parâmetros estruturais otimizados no nível B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{L})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Guanina})(\text{L})]^{2+}$  com  $\text{L}=\text{NH}_3$ , Py; coordenados via N3 e N7 da adenina e guanina.

	<b>L=NH<sub>3</sub></b>				<b>L=Py</b>			
	<b>Adenina</b>		<b>Guanina</b>		<b>Adenina</b>		<b>Guanina</b>	
	<b>N3</b>	<b>N7</b>	<b>N3</b>	<b>N7</b>	<b>N3</b>	<b>N7</b>	<b>N3</b>	<b>N7</b>
<b>r1</b>	2,181	2,180	2,180	2,171	2,181	2,182	2,180	2,170
<b>r2</b>	2,180	2,179	2,179	2,171	2,183	2,180	2,181	2,172
<b>r3</b>	2,184	2,183	2,184	2,182	2,185	2,181	2,182	2,182
<b>r4</b>	2,183	2,180	2,183	2,181	2,183	2,182	2,185	2,181
<b>r5</b>	2,182	2,181	2,180	2,180	2,184	2,182	2,182	2,181
<b>r6</b>	2,181	2,180	2,183	2,183	2,182	2,181	2,184	2,182
<b>∠ r1-Ru-r4</b>	90,3	91,2	87,4	89,7	89,3	92,4	91,3	89,7
<b>∠ r6-Ru-r3</b>	87,7	90,7	92,6	87,7	87,7	90,9	88,6	91,8
<b>∠ r3-Ru-r2</b>	88,7	90,1	81,7	88,7	88,2	90,2	89,9	89,6

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

### 4.3.2 – Resultados Energéticos de Solvatação dos Adutos –

A tabela 4.2 mostra os valores da energia livre em solução, para os adutos estudados utilizando o ciclo termodinâmico da figura 4.1. Pela análise da tabela 4.2, para o nível de cálculo B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, no qual foi feita a otimização das espécies dos adutos, observamos que a coordenação se dá de fato via átomos de N7 em ambas às nucleobases, pois apresentam menores valores para as energias livre em solução. Por exemplo, os valores das energias livre em solução para a adenina são  $-6,9 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $-11,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , para coordenações via N3 e N7, respectivamente, quando se usa  $L=\text{NH}_3$ . Quando se usa  $L=\text{Py}$ , temos  $-4,3 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $-6,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , e portanto, temos uma estabilização de 58,4% na energia livre em solução para os complexos contendo amônia, coordenada via átomo N7 da nucleobase adenina. Já para a guanina, temos uma estabilização de 83,2% para o complexo contendo piridina, coordenada via N7.

Podemos observar que quando se usa o nível de cálculo B3LYP/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, realizado apenas para cálculo no ponto empregando outro conjunto de função de base, notamos também que a tendência observada anteriormente é seguida. Para uma coordenação via N7, temos 62,9% de estabilização com a amônia e 81,7% com a piridina para a adenina e guanina, respectivamente.

Para o último nível de cálculo realizado, MP2/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, feito também apenas para cálculo no ponto, com mesma função de base anterior, entretanto, utilizando agora Teoria de Pertubação de Segunda Ordem de Møller-Plesset (MP2), a mesma tendência é observada e, portanto, temos, para uma coordenação via N7, temos 79,1% de estabilização com a amônia e 89,0% com a piridina para a adenina e guanina, respectivamente.

Estes resultados nos permite dizer que, para todos os níveis de teoria estudados, a coordenação se dá preferencialmente pelo átomo N7 da nucleobase. Numa comparação entre os ligantes, obsevamos que quando L=NH<sub>3</sub> há preferência de coordenação pela nucleobase de adenina e quando L=Py, guanina. Portanto, os complexos de rutênio (II) estudados aqui se coordenarão às nucleobases adenina e guanina do DNA e, preferencialmente, formarão os adutos de [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Adenina)(NH<sub>3</sub>)]<sup>2+</sup> e [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Guanina)(Py)]<sup>2+</sup>.



**Tabela 4.2** – Energia livre em solução\* para os complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{L})]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Guanina})(\text{L})]^{2+}$  com  $\text{L}=\text{NH}_3$ , Py; coordenados via N3 e N7 da adenina e guanina.

Base Nitrogenada	Sítios de Ligação	L= $\text{NH}_3$			L=Py		
		$\Delta\text{G}_{(\text{gás})}$	$\Delta\Delta\text{G}_{(\text{solvatação})}$	$\Delta\text{G}_{(\text{solução})}$	$\Delta\text{G}_{(\text{gás})}$	$\Delta\Delta\text{G}_{(\text{solvatação})}$	$\Delta\text{G}_{(\text{solução})}$
<b>B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ</b>							
Adenina	N3	-8,98	2,13	-6,85	-6,30	2,04	-4,26
	N7	-11,76	0,49	-11,27	-8,60	2,02	-6,58
Guanina	N3	-9,75	2,97	-6,78	-7,46	2,24	-5,22
	N7	-9,64	2,33	-7,31	-10,15	1,36	-8,79
<b>B3LYP/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ</b>							
Adenina	N3	-9,52	2,24	-7,28	-6,82	2,16	-4,66
	N7	-11,91	0,67	-11,24	-9,17	2,09	-7,08
Guanina	N3	-9,98	3,01	-6,97	-7,53	2,32	-5,21
	N7	-9,87	2,56	-7,31	-10,63	1,68	-8,95
<b>MP2/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ</b>							
Adenina	N3	-18,42	2,32	-16,10	-16,29	2,36	-13,93
	N7	-20,31	0,79	-19,52	-17,57	2,13	-15,44
Guanina	N3	-17,35	2,94	-14,41	-16,23	2,34	-13,89
	N7	-17,38	2,63	-14,75	-19,37	1,85	-17,52

\* Valores em kcal mol<sup>-1</sup>.

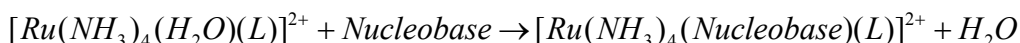
**B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ**, nível de teoria utilizado para a otimização da geometria.

**B3LYP/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ** e **MP2/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ**, níveis de teoria utilizados para cálculos no ponto.

Cálculos no ponto feitos com PCM.

## 4.4–Conclusões –

Estudamos os adutos formados pela reação dos complexos hidrolisados de rutênio com a nucleobase do DNA representada aqui pela equação química generalizada:



Os resultados estruturais, utilizando o nível de teoria B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, revelaram estruturas com geometria octaédrica distorcida em torno do átomo de rutênio. Nossos resultados mostraram também que há uma sensibilidade quanto ao comprimento da ligação da coordenação do ligante *trans* ao átomo de Ru (II)-aduto quando se usa os ligantes amônia e piridina, respectivamente. Por exemplo, com ligante amônia temos um comprimento de ligação de 2,179 Å quando coordenada à adenina, e, 2,171 Å quando coordenada à guanina, via sítio N7. A coordenação à nucleobase se dá preferencialmente pelo átomo de N7.

Os resultados energéticos para a energia livre de solvatação para estes adutos, utilizando os níveis de teoria B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, B3LYP/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ e MP2/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ revelaram que a coordenação se dá preferencialmente pelo átomo N7 da nucleobase e, quando L=NH<sub>3</sub> há coordenação pela nucleobase de adenina e quando L=Py, guanina, sendo os adutos formados de  $[Ru(NH_3)_4(Adenina)(NH_3)]^{2+}$  e  $[Ru(NH_3)_4(Guanina)(Py)]^{2+}$ , os mais estáveis termodinamicamente.

Apesar desses resultados, ainda é necessário um estudo mais sistemático desses sistemas empregando um nível de cálculo mais elevado e diferentes conjuntos de funções de base. Como as bases nitrogenadas apresentam isômeros tautoméricos, outro ponto fundamental seria o teste destas possibilidades.

## 4.5– Referências Bibliográficas -

- [1] - Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Perez, J. M. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 645.
- [2] - Clarke, M. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 69.
- [3] - Velders, A. H.; Hotze, A. C. G.; van Albada, G. A.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4073.
- [4] - Brabec, V.; Novakova, O. *Drug Resistance Update* 2006, 9, 111.
- [5] - Kuehn, C. G.; Taube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 689.
- [6] - Fruhauf, S.; Zeller, W. J. *Cancer Res.* **1991**, 51, 2943.
- [7] - Gallori, E.; Vettori, C.; Alessio, E.; Vilchez, F. G.; Vilaplana, R.; Orioli, P.; Casini, A.; Messori, L. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 376, 156.
- [8] - Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L., *Bioquímica – sexta edição – Guanabara Koogan*.
- [9] - Novakova, O.; Kasparkova, J.; Vrana, O.; Van VliBroiet, P. M.; Reedijk, J.; Brabec, V. *Biochemistry* **1995**, 34, 12369.
- [10] - McNamara, M.; Clarke, M. J. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 195, 175.
- [11] - Hotze, A. C. G.; Broekhuisen, M. E. T.; Velders, A. H.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 14, 2809.
- [12] - Hotze, A. C. G.; Broekhuisen, M. E. T.; van der Schilden, K.; Haasnoot, A. H.; Reedijk, J. G. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2, 369.
- [13] - Chen, J. C.; Chen, L. M.; Xu, L. C.; Zheng, K. C.; Ji, L. N., *J. Phys. Chem.*, **2008**, 112, 9966.
- [14] - Besker, N.; Coletti, C.; Marrone, A.; Re, N. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 9955.
- [15] - Gossens, C.; Tavernelli, I.; Rothlisberger, U. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, 3, 1212.

- [16] - Stevens, W. J.; Krauss, M.; Basch, H.; Jasien, P. G., *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 612.
- [17] - Dunning, Jr. T. H., *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 1007.
- [18] - Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257.
- [19] - Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724.
- [20] - Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
- [21] - Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.*, **1993**, 14, 1347.

---

***Capítulo 5: Estudo da Natureza da Ligação M(II)-  
NO nos Complexos [M(Imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup>  
(M=Ru<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>; L=NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup>; PPIX=  
Protoporfirina IX)***

---

## **5.1 - Introdução**

Neste capítulo trataremos do estudo das possibilidades de compostos à base de Ru (II) atuarem como captadores/liberadores de óxido nítrico, NO no organismo, utilizando o grupamento prostético heme da protoporfirina IX como ligante, sendo o último dos objetivos desta tese.

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de interesse químico e biológico, que tem nos últimos anos estimulado a comunidade científica, principalmente por suas funções bioquímicas e possíveis aplicações terapêuticas [1-4]. Neste sentido, muitos estudos têm sido feitos visando uma compreensão de sua bioquímica. Sua importância biológica reside sobretudo na participação em vários processos fisiológicos [5-10]: a modulação da resposta imune e endócrina, controle cardiovascular, regulação da pressão arterial, a neurotransmissão, a indução de apoptose, inibição do crescimento tumoral e destruição de parasitas intracelulares e no sistema respiratório, participando do controle da perfusão pulmonar e da broncodilatação [11]. A importância destes achados sobre o NO

o saudou como "molécula do ano" em 1992, e rendeu em 1998, o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina a J. Louis Ignarro, Robert F. Furchgott e Murad Ferid por suas pesquisas acerca de sua ação vasodilatadora [12].

A molécula de NO apresenta um elétron desemparelhado em sua distribuição eletrônica (paramagnética), sendo uma espécie radicalar. Na temperatura e pressão ambiente é um gás incolor, com solubilidade máxima em água de aproximadamente 2 mM, com capacidade de difundir-se livremente pela membrana celular sem canais ou receptores com a mesma facilidade em meio hidrofílico e em meio hidrofóbico, sendo sua solubilidade cerca de 6 a 8 vezes maior em solventes não polares [13]. Embora tenha sido reportado que o NO tem um tempo de meia vida biológica menor que 1 segundo [14], esta molécula pode colidir aproximadamente 10 bilhões de vezes neste intervalo de tempo e mover-se rapidamente entre células num raio de até 25  $\mu\text{m}$ , ocupando um volume de até 65  $\text{mm}^3$  [14]. É importante ressaltar que um glóbulo vermelho tem aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  de diâmetro e que nenhuma outra molécula biológica pode percorrer a mesma distância que o NO dentro de seus estimados tempos de meia vida [14]. Fisiologicamente, o NO é sintetizado por enzimas características, nitric oxide synthase – NOS, que convertem o aminoácido L-arginina em L-citrulina com conseqüente produção de óxido nítrico. Há basicamente 3 isoformas de NOS: a neuronal (nNOS), a endotelial (eNOS) e a induzível (iNOS) [15].

Talvez a área de pesquisa sobre a bioquímica do NO que mais se desenvolveu esteja relacionada com sua ação vasodilatadora, uma vez que, em 1987, ficou constatado ser o NO o Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (FRED), causando o relaxamento da musculatura lisa (endotélio) das artérias [16]. O papel biológico do NO foi demonstrado, inicialmente, no mecanismo de relaxamento vascular. Neste

processo, este gás atua como molécula sinalizadora ativando a guanilato ciclase sensível ao óxido nítrico, induzindo assim a produção de GMPc e ativação da proteína quinase G (PKG). A ativação da PKG determina alterações na concentração de cálcio intracelular e também na sensibilidade dos filamentos contráteis da célula muscular lisa o que provoca o relaxamento da musculatura vascular [17].

Drogas vasodilatadoras são conhecidas há muito tempo como tentativa de liberação de NO no organismo, como a nitroglicerina, utilizada como droga no tratamento da *angina pectoris*, cuja ação se dá pela formação de óxido nítrico, que conseqüentemente ativa a enzima guanilato ciclase solúvel na célula muscular lisa, induzindo a produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Outras drogas vasodilatadoras são o trinitrato de gliceril e o complexo de ferro nitroprussiato de sódio,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ . Entretanto, tais compostos possuem efeitos secundários graves. Por exemplo, o nitroprussiato de sódio apresenta problemas associados ao seu uso, pois a suscetibilidade a fotólise e ação oxidativa do sistema imunitário leva à liberação de íons cianeto, que é reconhecidamente tóxico por afetar as funções hepáticas podendo levar o organismo a óbito, além de não permitir a modelagem de suas propriedades por mudança em sua esfera de coordenação [18].

Somando-se ao fato da ação danosa do nitroprussiato, há ainda o efeito no que tange às concentrações de NO, o que acaba por gerar situações patológicas por parte do NO. Dessa forma, dependendo da concentração e do local de produção do NO, efeitos ambíguos podem ocorrer:

- i) Uma produção de alta concentração de NO, como a que se segue após a expressão da iNOS, pode influenciar negativamente na função cardíaca [19].

Por exemplo, no tecido cardíaco humano, existe correlação entre o aumento na expressão de iNOS e a insuficiência cardíaca [20];

- ii) A concentração intracelular de NO deve ser mantida baixa para que não ocorram reações paralelas como a oxidação do NO, gerando não o íon nitrosônio  $\text{NO}^+$ , mas espécies radicalares altamente reativas de óxido de nitrogênio (ERONs) [21], derivando um estresse oxidativo que pode desnaturar macromoléculas, como a oxidação de ácidos nucléicos, determinando quebra da fita de DNA; peroxidação de lipídeos e oxidação de proteínas, impedindo processos enzimáticos;
- iii) NO pode ligar-se ao citocromo P450, e, quando em alta concentração, inibir a enzima, causando muitos danos [22];
- iv) O NO pode também competir de maneira reversível com o oxigênio pelo sítio de ligação da enzima citocromo c oxidase durante a respiração celular possivelmente controlando-a, entretanto, altas concentrações de NO combinadas com alta concentração de superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), podem gerar espécies reativas do oxigênio que estão implicadas na toxicidade mitocondrial e na morte celular [23,24].

Baseado no fato de que a deficiência de NO pode acarretar várias disfunções e de que altas doses associam-se a diversas patologias como diabetes, artrite, epilepsia e choque séptico, entre outras, advindas dos processos em i, ii, iii e iv acima; tornam-se necessárias algumas ações moduladoras e ou reguladoras para liberação/captação de NO. Portanto, terapias alternativas têm se concentrado na busca de inibição, por exemplo, da enzima iNOS, contudo tal procedimento pode ocasionar maiores danos ao organismo [25]. Outra, bem mais atrativa e menos deletéria, é a obtenção de compostos



metálicos de transição (pois reagem rapidamente com NO) que sirvam como fonte de NO ou mesmo espécies capazes de remover o excesso de NO, no processo de liberação/captação. Neste caso alguns requisitos são importantes como: alta afinidade pelo NO, sendo termodinamicamente estáveis em condições fisiológicas; toxicidade baixa; solubilidade em água; permeabilidade à membrana celular. Entretanto, tais compostos devem ser susceptíveis (lábeis) à ação de certos estímulos químicos [26], eletroquímicos [27] e fotoquímicos [28-29] que promovem a liberação de NO.

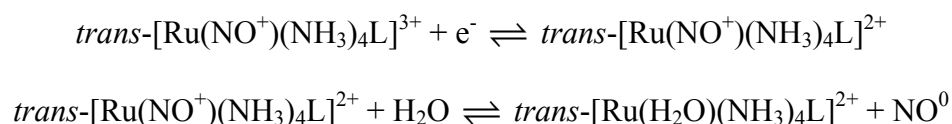
A Natureza, inteligentemente ao longo do processo evolutivo e, provavelmente, pela biodisponibilidade, relevante a fatores fundamentais como a estabilidade termodinâmica máxima (determinada sobretudo pela inserção da biomolécula na esfera de coordenação do íon metálico) e o alto grau de seletividade para gerenciar suas funções de armazenamento, transporte e regulação das atividades do organismo, escolheu e dotou o átomo de ferro, frente aos diferentes metais de transição, para atuar como transportador de O<sub>2</sub>. O átomo de ferro também se complexa com o NO no organismo formando macrociclos (anel porfirínico) combinados a outros ligantes, o que minimiza algumas reações paralelas à liberação de NO. Os principais compostos biológicos para este fim são os utilizados no metabolismo normal, como a guanilil ciclases [30], monóxido nítrico sintetases [14], hemoglobinas [31], mioglobinas [32], entre outros [33]. Todavia, complexos de ferro possuem o problema de reagirem fortemente na presença de NO [34]. A constante de velocidade do NO com diferentes proteínas heme encontra-se no intervalo de 10<sup>2</sup> a 10<sup>8</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> [35], por exemplo, para a reação de formação do Fe<sup>II</sup>(TPPS)(NO), TPPS = tetra(4-sulfonatofenil) porfirina, temos uma constante de reação de  $k = 1,8 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  [35] acarretando dificuldade no processo de liberação/captação de NO. Neste sentido, metalo-drogas, cujo centro

metálico é o rutênio, possuem boa aplicação como captadoras/liberadoras de NO, o que já está bem fundamentado na literatura [36,37], principalmente por apresentar baixa toxicidade e maior estabilidade. Isto se deve em parte à semelhança das propriedades físico-químicas deste metal com as do ferro. O rutênio está na mesma família encontrando-se logo após o ferro no quadro periódico, possuindo, portanto, propriedades químicas semelhantes às do ferro. Lembrando ainda que a toxicidade do metal também está relacionada com seus estados de oxidação, pode-se afirmar que um outro fator que proporciona uma baixa toxicidade do rutênio é sua habilidade de atingir vários estados de oxidação (II, III e IV) em meio fisiológico [38]. Provavelmente, isto ocorre devido às reações redox causadas pela enzima citocromo oxidase ou pela glutatona ou pelo ascorbato [38]. Doravante o processo evolutivo, a Natureza preparou o organismo para se proteger dos efeitos causados por um excesso de ferro mediante um aumento da produção de proteínas captadoras de ferro, como a transferrina e a albumina, o que promove seu controle e regulação no organismo. Assim, alguns autores acreditam que o mecanismo de proteção contra a toxicidade do rutênio seria igual à do ferro [38].

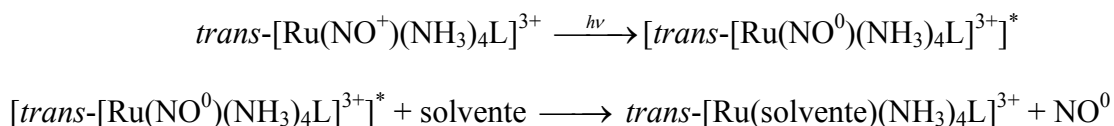
Cameron e colaboradores recentemente relataram resultados de testes usando complexos de rutênio como potenciais e efetivos captadores de NO em sistemas biológicos [39]. Em outro trabalho interessante, Clarke e colaboradores [40] mostraram que a administração do complexo *trans*-[Ru(cyclam)Cl(NO)]<sup>2+</sup> reduz a pressão sanguínea em ratos Wistar, especialmente em ratos hipertensos. Notavelmente, a taxa mais lenta de liberação de NO a partir do complexo gera uma redução do efeito hipertensivo de 20 vezes maior do que o produzido quando se administra o nitroprussiato de sódio, normalmente usado para baixar a pressão sanguínea. Assim,

estes resultados sugerem que os complexos de rutênio com cyclam poderiam ser utilizados como sistemas liberadores de NO para controlar os níveis fisiológicos disponíveis de NO. Teoricamente, Caramori e colaboradores [41] empregaram Teoria do Funcional de Densidade (DFT) no estudo dos complexos *trans*-[Ru<sup>II</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>q</sup> e *trans*-[Ru<sup>II</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO]<sup>q-1</sup> com L = NH<sub>3</sub>, Cl<sup>-</sup>, e H<sub>2</sub>O para investigar o efeito da natureza da ligação química de Ru-NO<sup>+</sup> e Ru-NO através da Análise de Decomposição de Energia (EDA). Concluíram que tanto os termos de orbital e repulsão de Pauli contribuem para o enfraquecimento da ligação NO, sendo este mais susceptível a dissociação em comparação com o NO<sup>+</sup>, devido à contribuição do aumento do termo de repulsão de Pauli.

Tfouni e colaboradores mostraram que íons complexos *trans*-[Ru(H<sub>2</sub>O)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L]<sup>2+</sup>, reagem com NO gasoso ou com íon nitrito em meio ácido produzindo complexos do tipo *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L]<sup>3+</sup> [42], para uma coordenação Ru-NO<sup>+</sup>. Cálculos da decomposição de orbitais feitos por Teoria do Funcional de Densidade (DFT) para os compostos *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>L]<sup>3+</sup>, onde L=piridina (py) e pirazina (pz), indicam que o LUMO correspondente ao fragmento Ru-NO<sup>+</sup> possui aproximadamente 70 % de caráter π\* do NO (43). Portanto, sua redução monoelétrica produz o composto análogo reduzido Ru-NO<sup>0</sup> [37], que por sua vez sofre reação de substituição em meio aquoso, gerando o complexo NO<sup>0</sup> livre:



A liberação de NO por estes compostos também pode ser obtida por irradiação da banda de transferência de carga metal-ligante (MLCT), atribuída principalmente ao fragmento Ru-NO<sup>+</sup>:



Dentro deste contexto, tudo isso nos serve de motivação e interesse para a proposta de moléculas que possuem a labilidade da ligação reversível ao NO e, nada mais lógico do que a tentativa de mimetizar a estrutura do grupamento prostético heme da protoporfirina IX pela substituição do átomo de ferro pelo átomo de rutênio, com melhor desempenho de estabilidade termodinâmica e estrutural, baixa toxicidade, permeabilidade da membrana, eliminação rápida, entre outros. Por outro lado não se tem notícia de nenhum estudo sistemático até o momento conduzido neste sentido. Portanto, um estudo de cunho teórico destes sistemas ofereceria uma contribuição importante e relevante para o entendimento do transporte/captação de NO no organismo. Neste trabalho, nós investigamos a estrutura proposta como captadores/liberadores de NO com base na variação da interação entre NO e o metal da protoporfirina IX. O objetivo é entender a natureza da ligação M-NO, no complexo  $[M(\text{imidazol})(PPIX)(L)]^q$  onde  $M = Fe^{2+}, Ru^{2+}$  e  $L = NO^+, NO$  e  $NO^-$ , PPIX = protoporfirina IX, além da compreensão de como os ligantes PPIX e imidazol influenciam sua estrutura eletrônica pelas diversas formas de interação entre L e o centro metálico.

No próximo tópico apresentaremos a metodologia teórica utilizada para o referido estudo.

## 5.2 – Metodologia Teórica -

Os cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais dos complexos  $[M(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , aqui  $M = \text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Ru}^{2+}$  e  $L = \text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$  foram realizados via nível de Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com uso do funcional de troca-correlação B3LYP [44]. O uso deste funcional se justifica pelo bom desempenho deste em estudos envolvendo interações deste tipo [45].

Nos cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais, para todos os complexos, os elétrons da camada interna dos metais foram tratados com uso do potencial efetivo de caroço SBKJC, sendo  $(1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10})$  para o rutênio e  $(1s^2 2s^2 2p^6)$  para o ferro. Os elétrons de valência foram incluídos explicitamente mediante o conjunto de funções de base associadas VDZ, sendo estes  $(4s^2 4p^6 5s^2 4d^6)$  para o rutênio e  $(3s^2 3p^6 4s^2 3d^6)$  para o átomo de ferro [46]. Utilizou-se o conjunto de funções de base 6-31G(d) [47,48] para tratar todos os elétrons dos demais átomos de C, H, O e N dos ligantes. Para todos os complexos tanto o átomo de rutênio quanto o de ferro foram tratados assumindo uma configuração de baixo spin, sendo  $S=1/2$  para o complexo neutro de NO, pois tem um elétron desemparelhado. Todas as estruturas aqui referidas foram verificadas como um mínimo de energia sobre a superfície de energia potencial. Todos os cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais relatados aqui foram executados usando o programa Gaussian 09 [49].

Para a análise da natureza da ligação, orbitais do tipo Slater (STOs) [50], com qualidades triple- $\zeta$ , para a região de valência, e de duplo  $\zeta$ , região do caroço, aumentado por um conjunto de funções de polarização (TZP) utilizadas como funções de base para os cálculos do Campo Auto-Consistente (SCF), com o funcional B3LYP. Efeitos relativísticos escalares foram considerados para os metais de transição usando a Zero-

Order Regular Approximation (ZORA) [51,52]. Os cálculos foram realizados utilizando o pacote do programa ADF (2009.01) [53].

A natureza das ligações químicas envolvendo as espécies NO com os fragmentos metálicos nos complexos  $[\mathbf{M}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\mathbf{L})]^q$  foi investigada mediante Análise de Decomposição da Energia (EDA) formulada por Ziegler e Rauk [54] e Análise de Decomposição de Carga (CDA) de Frenking and Dapprich [55]. As várias aplicações da metodologia EDA e CDA têm mostrado que estes métodos consistem numa ferramenta confiável e poderosa, em sistemas cuja intenção é uma melhor compreensão sobre a natureza da ligação química, por exemplo, em compostos de metais de transição [56] e com vasta revisão em outros [57].

Por fim, visando investigar as mudanças espectrais decorrentes da coordenação de NO em diferentes estados de oxidação, realizou-se um estudo TD-DFT dos complexos  $[\mathbf{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\mathbf{L})]^q$ , onde  $\mathbf{L} = \text{NO}^+$  e NO. Neste estudo utilizou-se um funcional de troca e correlação meta-GGA TPSSh [58]. O conjunto de base Ahlrichs SVP [59] foi usado para todos os átomos e os efeitos relativísticos foram incluídos usando a Zero-Order Regular Approximation (ZORA) [51,52]. A razão para se utilizar esta metodologia para o estudo de espectros eletrônicos dos compostos foi baseada em um estudo anterior da constante de acoplamento magnético de complexos bimetálicos [60] mostrando que o funcional TPSSh pode descrever, com precisão, pequenas diferenças de energia entre os diferentes estados eletrônicos. O cálculo dos espectros eletrônicos foram realizados usando o programa ORCA [61].

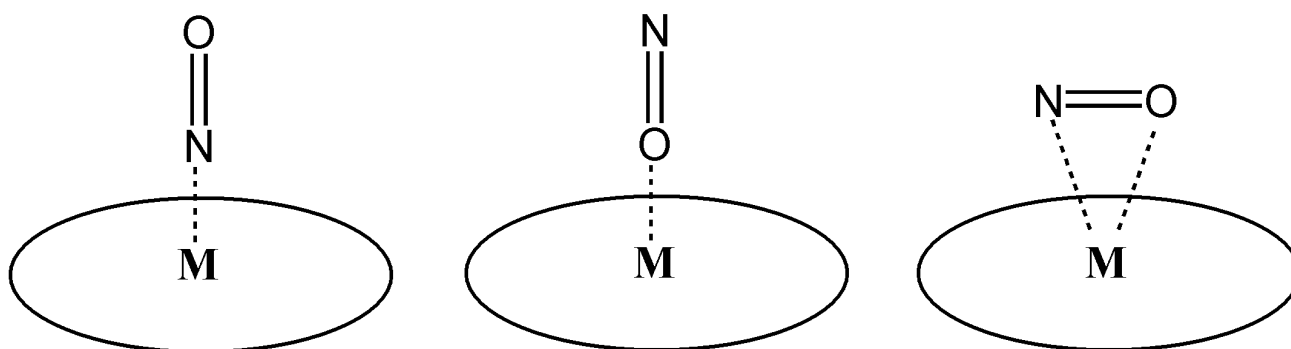
No próximo tópico apresentaremos os resultados obtidos bem como suas discussões.

## 5.3 – Resultados e Discussões –

Nesta parte apresentaremos e discutiremos os resultados advindos da metodologia teórica utilizada. Está assim organizada: primeiro discutiremos os resultados dos estudos estruturais para ambos os complexos, iniciando pelo complexo de rutênio (II), seguido do complexo de ferro (II). Posteriormente, passaremos à discussão dos resultados dos estudos da natureza da interação da ligação M-NO para ambos os complexos, sendo estes discutidos pelas análises CDA e EDA. Finalizando, discutiremos os resultados advindos do estudo do espectro eletrônico dos complexos  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ ,  $\text{L} = \text{NO}^+$  e  $\text{NO}$ .

### 5.3.1 – Estudo Estrutural dos Complexos $[\text{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$

Nas espécies estudadas observou-se que o NO pode se coordenar ao centro metálico através de três modos de coordenação diferentes, como é mostrado na figura 5.1: (i) a coordenação através do nitrogênio ( $\eta^1\text{-N}$ ); (ii) através do oxigênio ( $\eta^1\text{-O}$ ) e (iii) através de oxigênio e nitrogênio ( $\eta^2\text{-ON}$ ).



**Figura 5.1-** Formas de coordenação do NO ao centro metálico.

Todos os cálculos de otimização de geometria foram realizados sem nenhuma restrição de simetria. Parâmetros estruturais selecionados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , PPIX= Protoporfirina IX,  $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e  $\text{NO}^-$  para o nível de teoria B3LYP/6-31G(d), estão mostradas na tabela 5.1. As estruturas otimizadas para o complexo estão representadas pelas figuras 5.2, 5.3 e 5.4. Como pode ser visto para  $\text{L} = \text{NO}^+$  e NO, três complexos diferentes para cada ligantes foram obtidos, sendo os de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$  para ambos os ligantes. Quando  $\text{L}=\text{NO}^-$  apenas os complexos com coordenação  $\eta^1\text{-N}$  e  $\eta^1\text{-O}$  foram obtidos. Os complexos apresentam uma estrutura octaédrica distorcida com os átomos de nitrogênio da PPIX ocupando o plano equatorial e os ligantes imidazol e espécies de **L** ocupando a posição axial. Pela tabela 5.1, o modo de coordenação preferencial dos ligandos **L** é através do átomo de nitrogênio, gerando complexos que são muito mais estáveis. Por exemplo, quando  $\text{L} = \text{NO}^+$  e  $\text{NO}^-$  o complexo com modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  é aproximadamente  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$  mais estável do que os demais outros modos de coordenação. Quando  $\text{L} = \text{NO}$  o complexo com modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  é cerca de  $19 \text{ kcal mol}^{-1}$  mais estável. O comprimento de ligação Ru-N para os complexos mais estáveis  $\eta^1\text{-N}$  mostra ser sensível ao estado de



oxidação do ligante NO. Prova disto, os comprimentos da ligação Ru-N calculados para as espécies  $\text{NO}^+$  (oxidado) e  $\text{NO}^-$  (reduzido) são 1,768 e 1,950 Å, respectivamente, correspondendo a uma variação de 0,182 Å na ligação Ru-N. O que indica que a espécie  $\text{NO}^+$  se coordena de forma mais eficaz ao fragmento metálico.

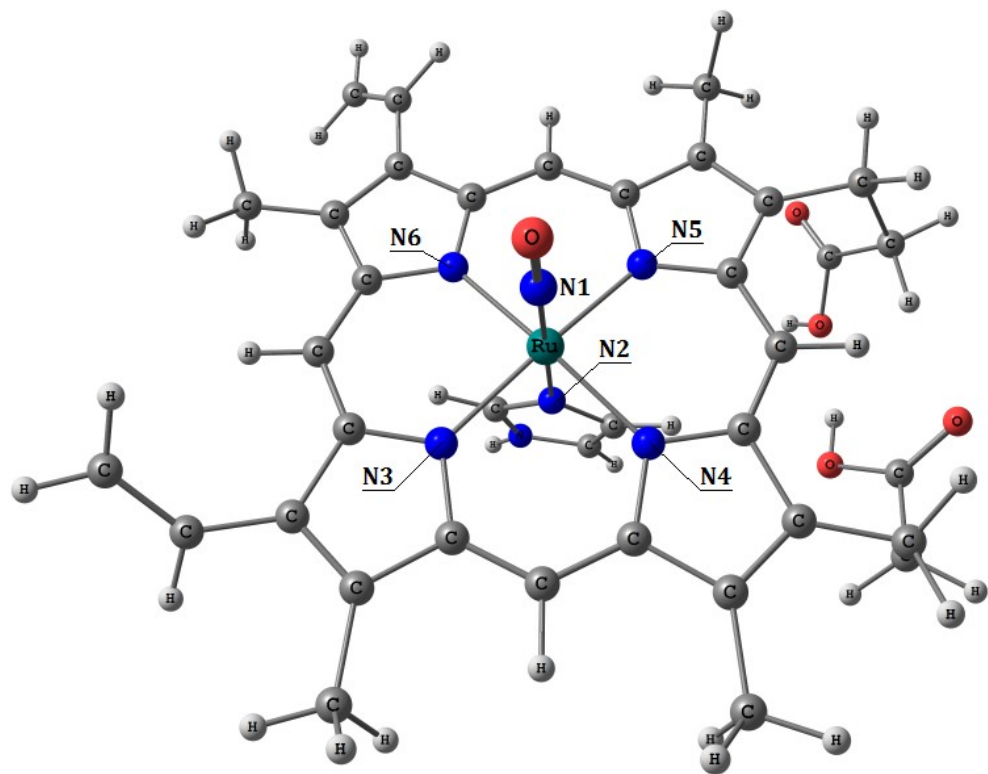
É importante observar ainda que apenas as espécies oxidadas ( $\text{NO}^+$ ) se coordenam linearmente ao metal via modos  $\eta^1\text{-N}$  e  $\eta^1\text{-O}$ , com ângulos de  $180^\circ$  para (Ru-N-O) e (Ru-O-N). As espécies do NO, neutra e reduzida, se coordenam com ângulos menores que  $180^\circ$  (forma dobrada), ver figura 5.2, o que pode ser observado pelos seus ângulos (Ru-N-O) e (Ru-O-N) pela Tabela 5.1. É relevante notar também que a frequência vibracional, associada ao modo de estiramento do NO nos complexos, é dependente do modo de coordenação e do estado de oxidação do ligante NO. Por exemplo, para o modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ , a frequência vibracional de estiramento de NO nos complexos diminui de sua espécie oxidada ( $\text{NO}^+$ ) para a reduzida ( $\text{NO}^-$ ), mudando a partir de 1.987 ( $\text{NO}^+$ ) a 1.770 (NO) e 1.590  $\text{cm}^{-1}$  para ( $\text{NO}^-$ ). Para comparação com dados experimentais, em geral, os parâmetros estruturais otimizados para o composto com  $\text{L}=\text{NO}^+$  estão em boa concordância com os valores experimentais, em compostos semelhantes de rutênio, como por exemplo o comprimento de ligação Ru(II)- $\text{NO}^+$  obtido por técnicas de EXAFS do complexo (OEP)Ru<sup>II</sup>(NO)(SC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>), OEP = octaetilporfirinato [62].

**Tabela 5.1** - Parâmetros estruturais otimizados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para os complexos [Ru(Imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup>, L=NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup>, para o nível B3LYP/SBKJC/6-31G(d).\*

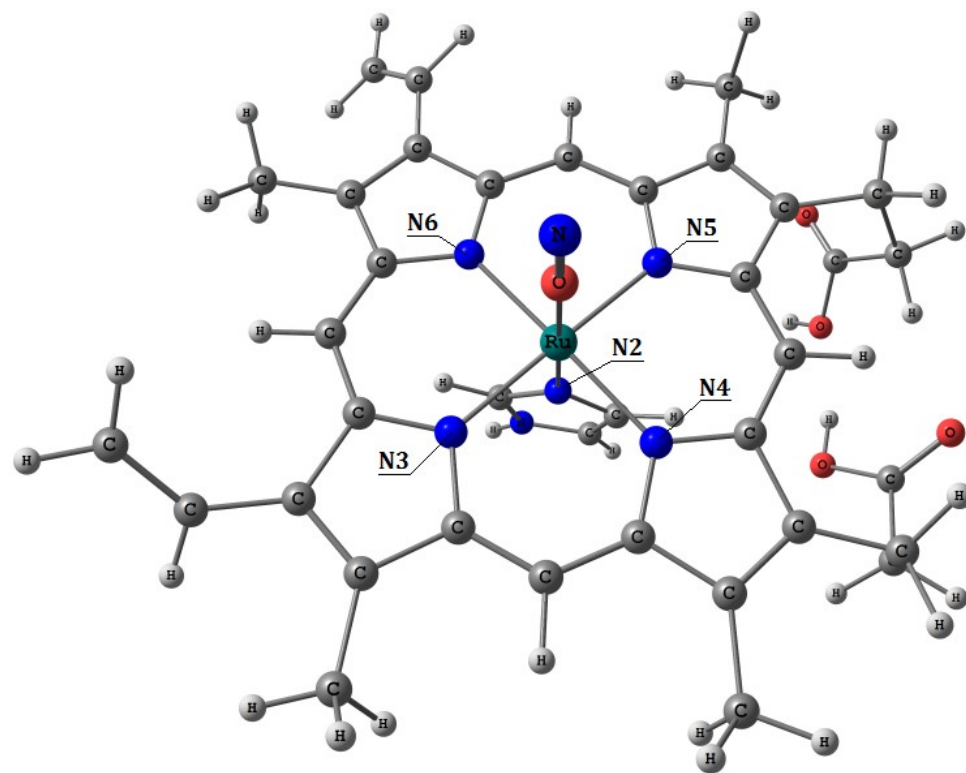
	L = NO <sup>+</sup>			L = NO			L = NO <sup>-</sup>	
	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$	$\eta^2-ON$	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$	$\eta^2-ON$	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$
v(NO)	1,987	1,942	1,721	1,770	1,669	1,573	1,590	1,576
r(N1-O)	1,149	1,143	1,178	1,182	1,178	1,221	1,211	1,207
r(Ru-N1)	1,768 [1,769] <sup>a</sup>	-	1,991	1,908	-	2,197	1,950	-
r(Ru-O)	-	1,893	2,235	-	2,110	2,179	-	2,093
r(Ru-N2)	2,175	2,103	2,098	2,227	2,109	2,118	2,662	2,220
r(Ru-N3)	2,083 [2,060]	2,078	2,082	2,081	2,076	2,079	2,077	2,084
r(Ru-N4)	2,084 [2,063]	2,077	2,103	2,088	2,080	2,098	2,083	2,072
r(Ru-N5)	2,089 [2,057]	2,083	2,095	2,093	2,084	2,086	2,093	2,089
r(Ru-N6)	2,092 [2,060]	2,085	2,070	2,088	2,081	2,089	2,076	2,077
∠ Ru-N1-O	179,6 [172,8]	-	85,6	138,9	-	73,0	120,1	-
∠ Ru-O-N1	-	179,6	62,7	-	133,3	74,6	-	126,9
∠ N3-Ru-N2	85,3	87,3	88,9	87,7	89,8	88,9	89,8	89,6
∠ N3-Ru-N6	90,6 [89,5]	90,7	90,6	90,7	90,7	90,7	90,5	90,6
∠ N4-Ru-N2	85,9	88,2	80,9	88,6	90,5	84,9	81,7	91,8
∠ N4-Ru-N5	90,5 [89,6]	90,6	90,7	90,3	90,3	90,5	89,8	90,3
ΔE <sub>rel</sub>	0,00	38,09	30,58	0,00	19,46	19,67	0,00	31,02

\* Frequências Vibracionais em cm<sup>-1</sup>, comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus e ΔE<sub>rel</sub> em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>a</sup>Dado experimental da ref. [62]

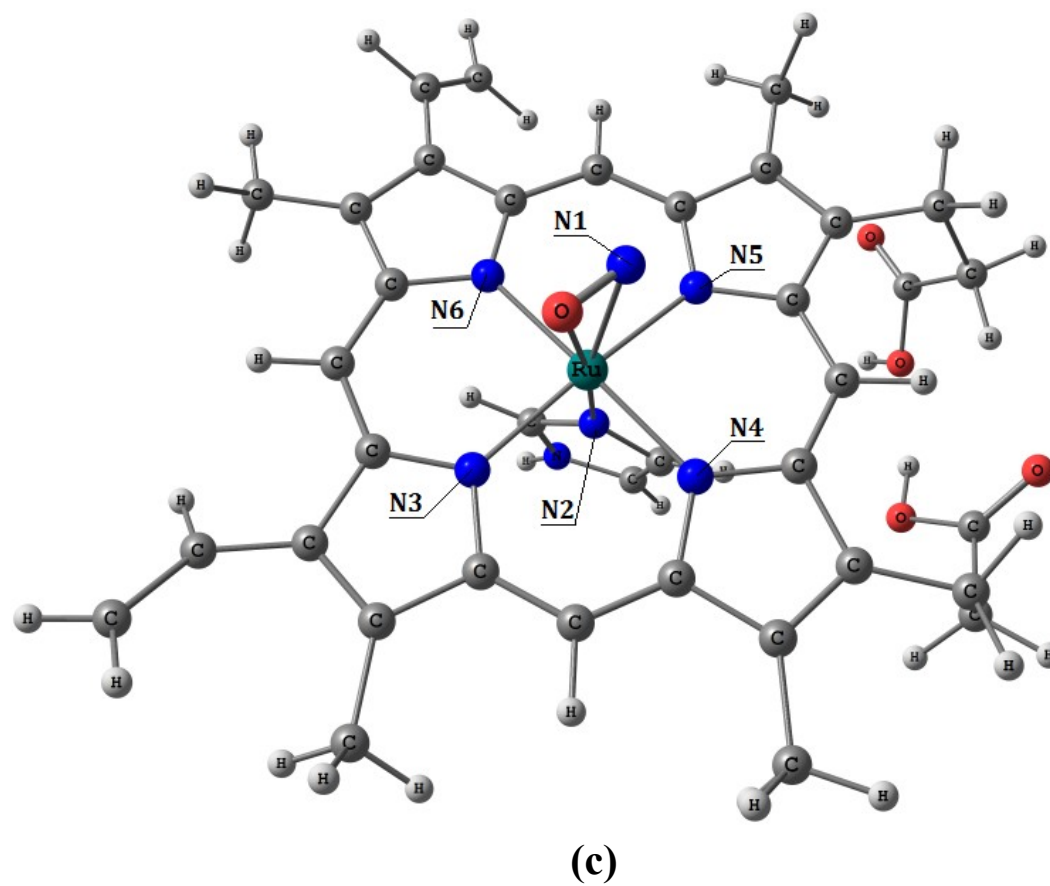
obtido para um composto similar.



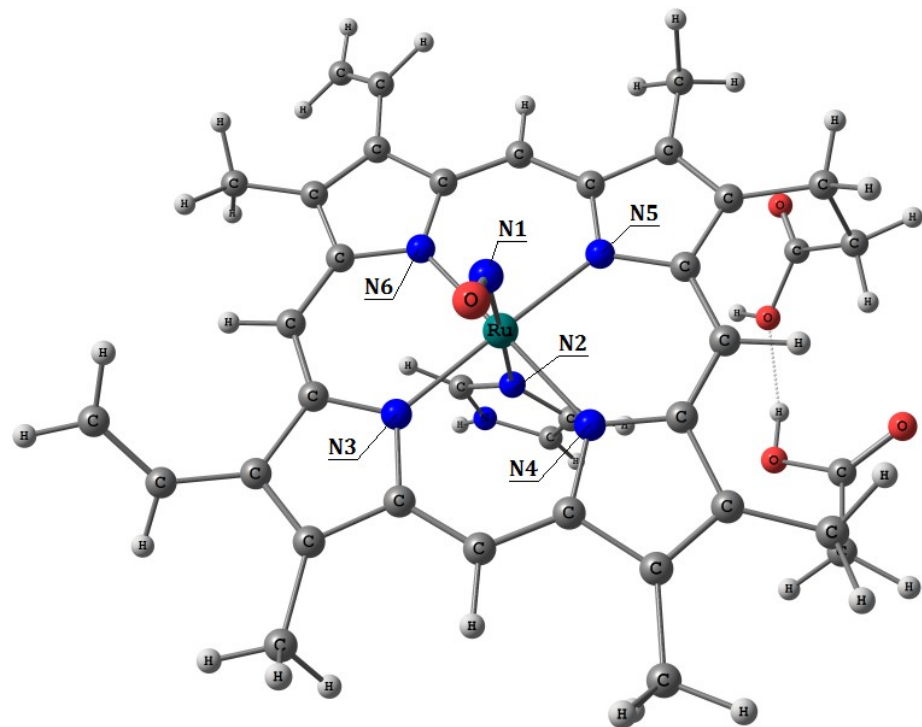
(a)



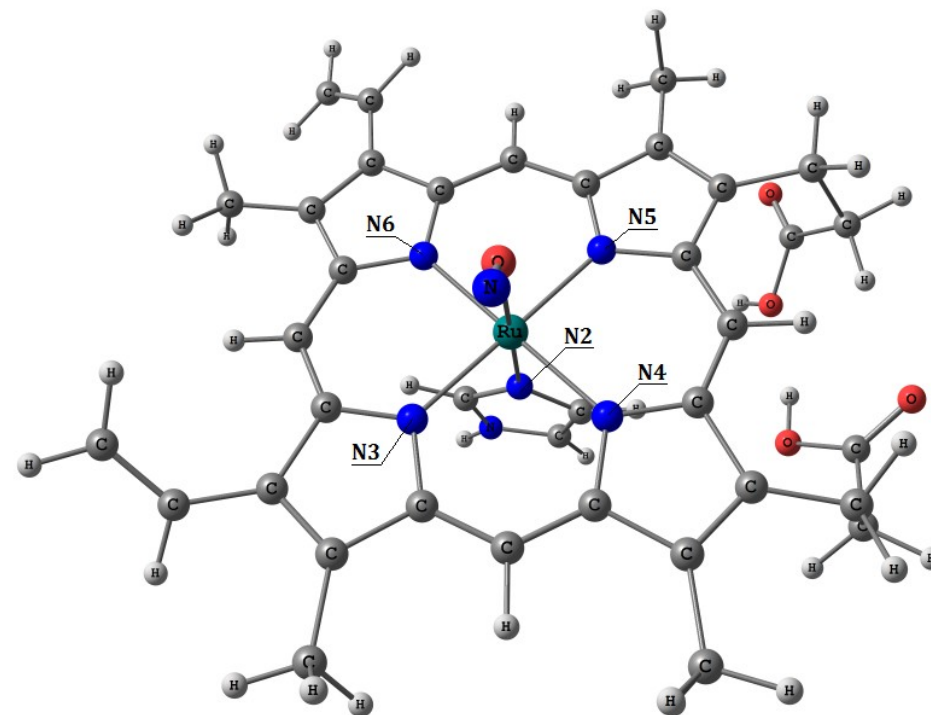
(b)



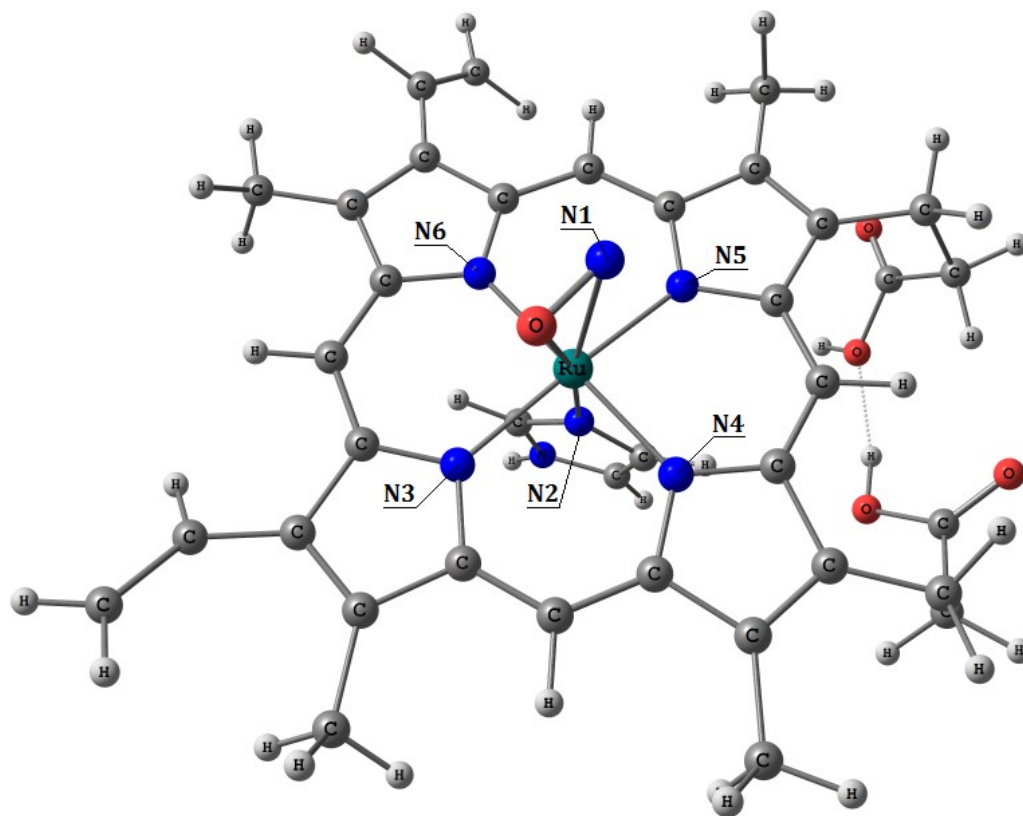
**Figura 5.2** - Estruturas Otimizadas de (a)  $\text{Ru}(\eta^1\text{-N})$ , (b)  $\text{Ru}(\eta^1\text{-O})$  e (c)  $\text{Ru}(\eta^2\text{-ON})$ , para  $\text{L}=\text{NO}^+$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).



(a)



(b)



(c)

**Figura 5.3** - Estruturas Otimizadas de (a)  $\text{Ru}(\eta^1\text{-N})$ , (b)  $\text{Ru}(\eta^1\text{-O})$  e (c)  $\text{Ru}(\eta^2\text{-ON})$ , para  $\text{L}=\text{NO}$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).

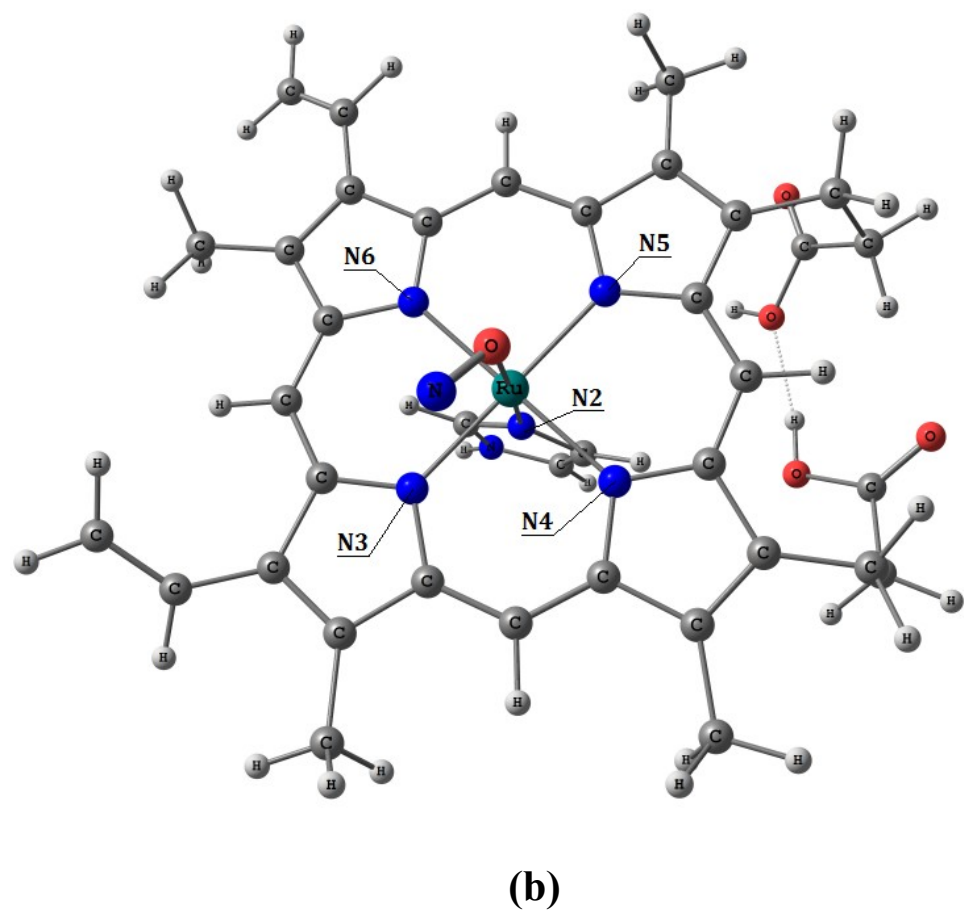
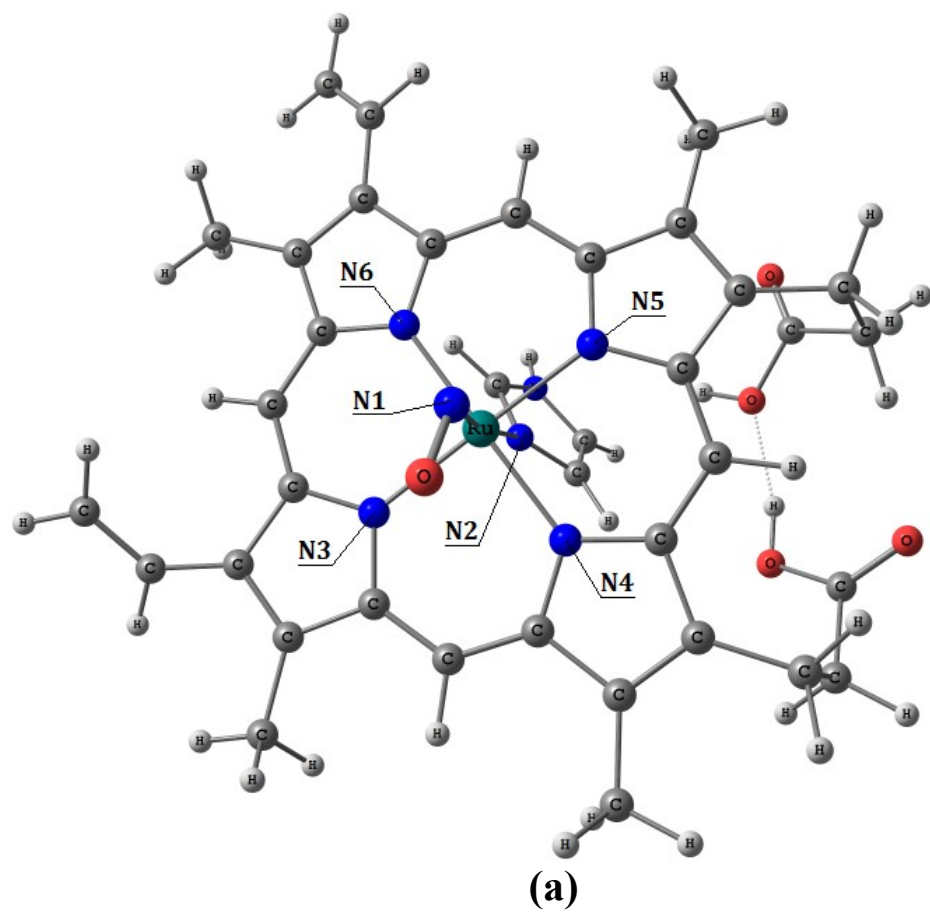


Figura 5.4 - Estruturas Otimizadas de (a) Ru( $\eta^1$ -N) e (b) Ru( $\eta^1$ -O), para L=NO<sup>-</sup>, no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).

A tabela 5.2 nos mostra parâmetros estruturais selecionados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para o complexo  $[\text{Fe}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , PPIX= Protoporfirina IX,  $\text{L}=\text{NO}^+$ , NO e  $\text{NO}^-$  para o nível de teoria B3LYP/6-31G(d). Como no caso dos complexos de rutênio, o modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  da espécie NO gera os complexos mais estáveis. No entanto, em contraste com os complexos de rutênio, quando  $\text{L}=\text{NO}^+$ , apenas complexos com os modos de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  e  $\eta^2\text{-ON}$  são obtidos, e quando  $\text{L}=\text{NO}$ , somente os complexos com os modos  $\eta^1\text{-N}$  e  $\eta^1\text{-O}$ . Para  $\text{L}=\text{NO}^-$  apenas o complexo com o modo  $\eta^1\text{-O}$  é obtido. Em geral as mesmas tendências nas frequências vibracionais e parâmetros geométricos obtidos, como no caso dos complexos de rutênio, são observadas para os complexos de ferro, ver tabela 5.2 e figuras 5.5, 5.6 e 5.7. Também o acordo com resultados experimentais são seguidos para complexos similares de ferro com  $\text{L}=\text{NO}^+$  via modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ , como por exemplo o comprimento de ligação  $\text{Fe}(\text{II})\text{-NO}^+$  obtido por técnicas de EXAFS do complexo  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{NO})(\text{OH}_2)]^+$ , TPP = tetrafenilporfirinato [63].

A molécula livre de NO apresenta um elétron desemparelhado no orbital  $\pi^*$ . A interação desta molécula com os fragmentos metálicos contendo  $\text{Ru}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$  gera complexos paramagnéticos que dão origem a sinais em medições de ressonância paramagnética eletrônica. A tabela 5.3 mostra que após a formação dos complexos a densidade de spin devido ao desemparelhamento eletrônico permanece sobre o ligante NO, independente do modo de coordenação.



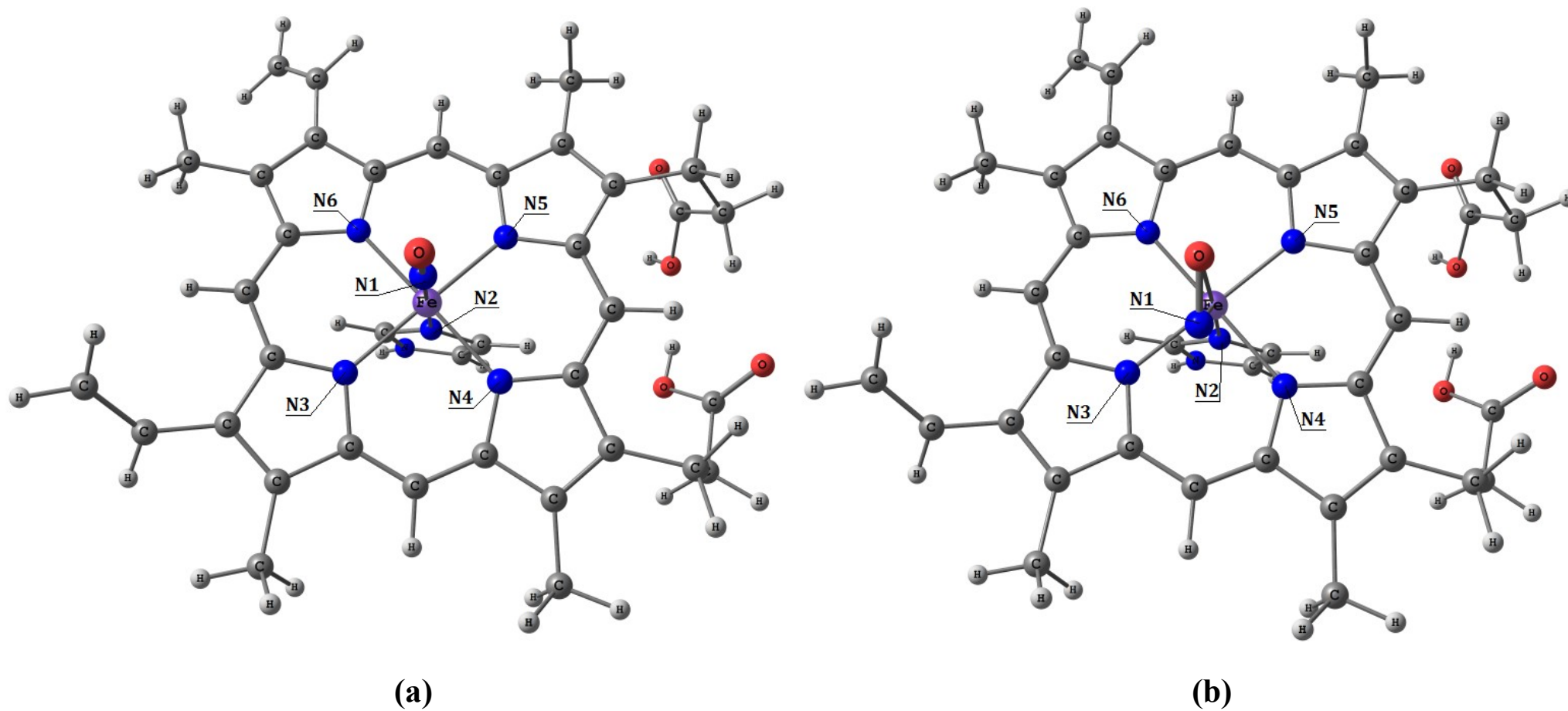
**Tabela 5.2** - Parâmetros estruturais otimizados, frequências vibracionais do NO e energias relativas para os complexos [Fe(Imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup>, L=NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup>, para o nível B3LYP/SBKJC/6-31G(d) .\*

	L = NO <sup>+</sup>		L = NO		L = NO <sup>-</sup>
	$\eta^1-N$	$\eta^2-ON$	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$	$\eta^1-O$
v(NO)	2.058	1.836	1.821	1.782	1.597
r(N1-O)	1,136	1,156	1,174	1,168	1,203
	[1,150] <sup>a</sup>				
r(Fe-N1)	1,638 [1,652]	2,038	1,798	-	-
r(Fe-O)	-	-	-	2,053	1,992
r(Fe-N2)	2,015 [2,04]	1,957	2,135	2,033	2,075
r(Fe-N3)	2,014 [2,00]	2,053	2,021	2,022	2,029
r(Fe-N4)	2,015	1,970	2,030	2,022	2,009
r(Fe-N5)	2,023	1,979	2,038	2,030	2,039
r(Fe-N6)	2,027	2,064	2,031	2,031	2,040
∠ Fe-N1-O	179,6 [174]	100,7	139,3	-	-
∠ Fe-O-N1	-	-	-	135,1	123,5
∠ N3-Fe-N2	87,1	85,7	87,8	90,4	90,1
∠ N3-Fe-N6	90,8	91,4	90,9	90,7	90,3
∠ N4-Fe-N2	87,9	96,1	89,0	91,7	91,6
∠ N4-Fe-N5	90,7	92,2	90,4	90,5	90,6
$\Delta E_{rel}$	0,00	18,82	0,00	12,55	0,00

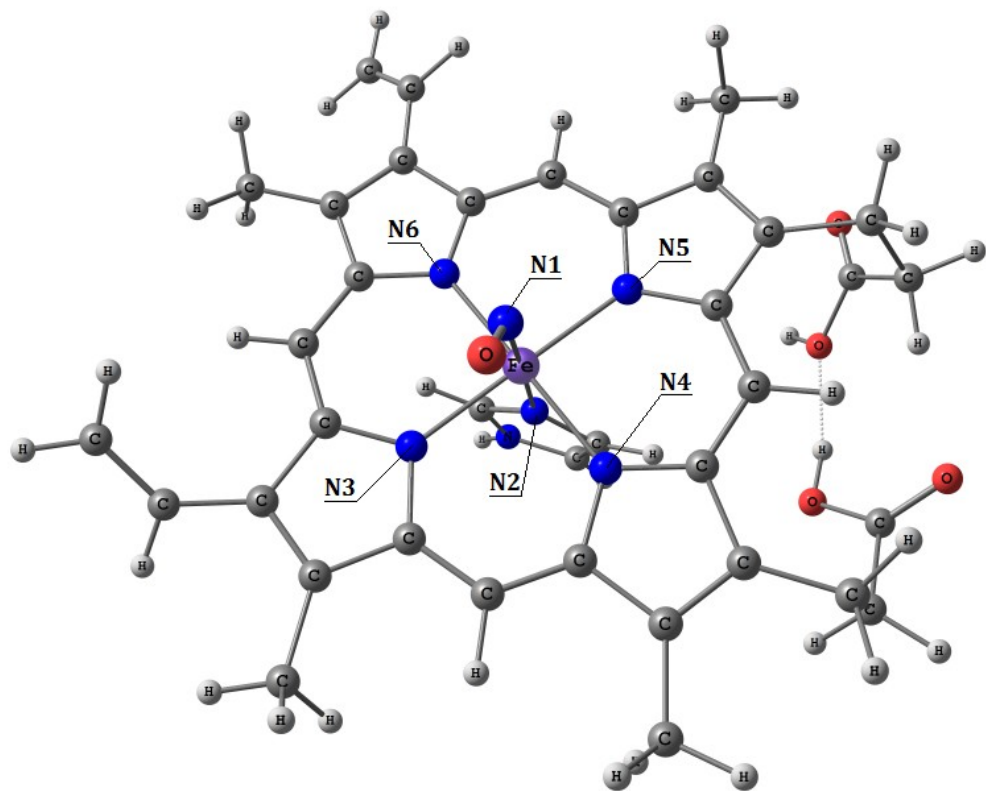
\* Frequências Vibracionais em cm<sup>-1</sup>, comprimento de ligação em Å, ângulos de ligação em graus e  $\Delta E_{rel}$  em kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>a</sup>Dado experimental da ref. [63] obtido para um composto similar.

**Tabela 5.3** - Densidade de Spin de Mulliken para os Modos de Coordenação dos Complexos [Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)] e [Fe(Imidazol)(PPIX)(NO)].

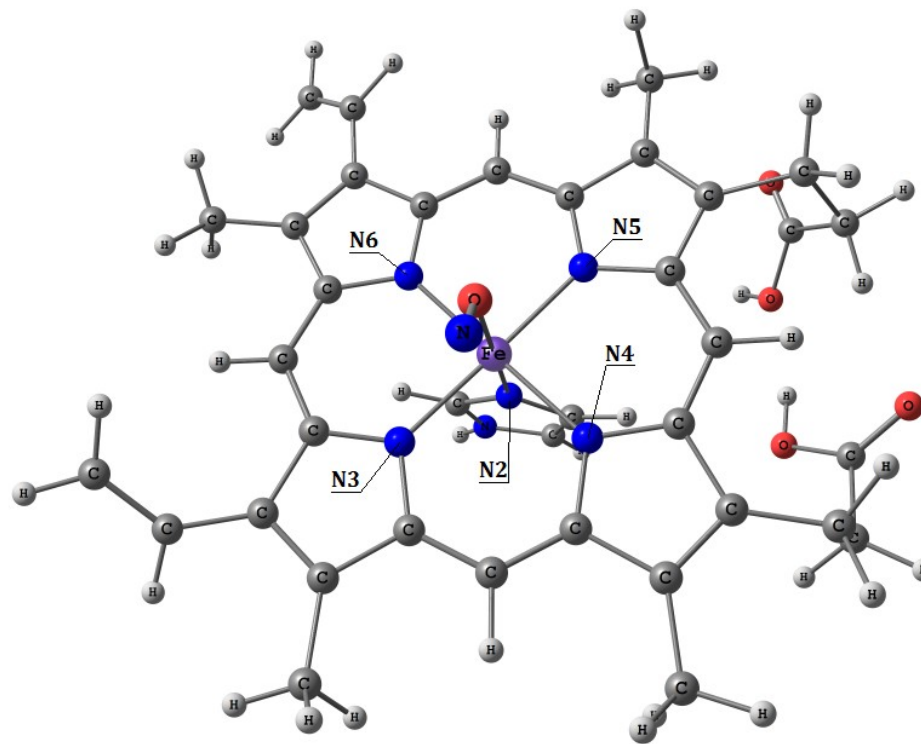
	[Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)]			[Fe(Imidazol)(PPIX)(NO)]	
	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$	$\eta^2-ON$	$\eta^1-N$	$\eta^1-O$
Ru	-0,150	-0,104	-0,089	-	-
N	0,504	0,889	0,789	-	-
O	0,307	0,198	0,299	-	-
Fe	-	-	-	0,148	-0,036
N	-	-	-	0,532	0,802
O	-	-	-	0,316	0,222



**Figura 5.5** - Estruturas Otimizadas de (a)  $\text{Fe}(\eta^1\text{-N})$  e (b)  $\text{Fe}(\eta^2\text{-ON})$ , para  $\text{L}=\text{NO}^+$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).

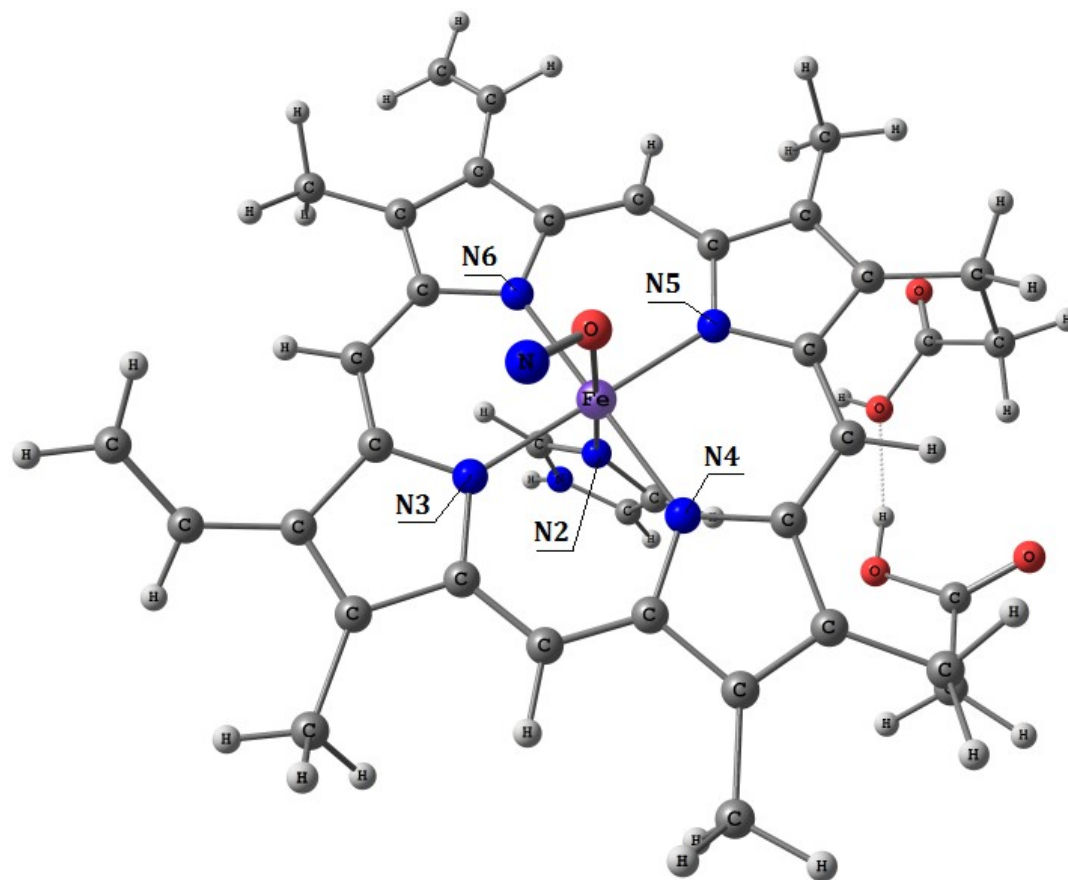


(a)



(b)

Figura 5.6 - Estruturas Otimizadas de (a)  $\text{Fe}(\eta^1\text{-N})$  e (b)  $\text{Fe}(\eta^1\text{-O})$ , para  $\text{L}=\text{NO}$ , no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).



**Figura 5.7** - Estrutura Otimizada de Fe( $\eta^1$ -O), para L=NO<sup>-</sup>, no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d).

### 5.3.2 – Estudo da Natureza da Interação M(II)-NO nos Complexos [M(Imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup>

Os resultados da Análise de Decomposição de Carga (CDA) para a interação das espécies NO com os fragmentos metálicos nos complexos [M(imidazol)(PPIX)(L)]<sup>q</sup>, com **M**= Fe<sup>2+</sup> e Ru<sup>2+</sup> e **L**=NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup> são mostrados na tabela 5.4. Os resultados foram obtidos assumindo a espécie NO como o fragmento doador. Quando o fragmento metálico contém rutênio (II), os resultados CDA mostram que o ligante NO<sup>+</sup> comporta-se como um fragmento receptor, independente do modo de coordenação. A porcentagem das cargas retrodoadas do fragmento metálico para o ligante NO<sup>+</sup> é de 86, 80 e 78% para os modos de coordenação  $\eta^1$ -N,  $\eta^1$ -O e  $\eta^2$ -ON, respectivamente. Esses valores refletem o fato de que este ligante possui orbitais do tipo  $\pi$  vazios que podem, portanto, receber densidade eletrônica do fragmento metálico através da retrodoação. Isso está de acordo com estudos espectroscópicos experimentais, pois estes confirmam que o ligante NO<sup>+</sup> possui forte habilidade de ser um  $\pi$ -receptor [64,65]. A natureza doadora/aceptora da espécie neutra NO depende do modo de coordenação ao fragmento metálico. Para tanto, tomemos os modos de coordenação  $\eta^1$ -O e  $\eta^2$ -ON. Suas porcentagens de cargas retrodoadas,  $\Sigma b / (\Sigma b + \Sigma d)$ , são baixas sendo de 26 e 34% respectivamente. Entretanto, para o modo de coordenação  $\eta^1$ -N, a extensão da doação e retrodoação são quase o mesmo. A forma reduzida de NO atua como um ligante doador, independente do modo de coordenação, com baixa porcentagem de cargas retrodoadas. Como um resultado da interação sinérgica mais efetiva com o fragmento metálico, as espécies oxidadas NO<sup>+</sup> interagem mais fortemente com o fragmento metálico para todos os modos de coordenação.

Quando o fragmento metálico contém ferro, as mesmas tendências são observadas. Contudo, a porcentagem de cargas retrodoadas no fragmento com o ferro, quando comparadas com o análogo do fragmento com o rutênio, é reduzida. Para os modos de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  e  $\eta^2\text{-ON}$  o caráter  $\pi$ -aceitador diminui para 76 e 59%, respectivamente. Importante ainda notar que a espécie NO interage mais fortemente com o fragmento de rutênio, para todos os estados de oxidação do ligante NO e independe do modo de coordenação. Para exemplificar, no caso do ligante  $\text{NO}^+$ , a energia de interação com rutênio via modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$  é de aproximadamente  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$  mais favorável do que a interação com o ferro. Para todos os complexos o termo repulsivo (rep.) foi negativo e o termo residual (res.) foi próximo de zero, indicando que as interações que envolvem os ligantes e os átomos de rutênio ou de ferro podem ser descritas como interações doadoras-aceitadoras, de acordo com o modelo de Dewar-Chat-Duncanson [66,67].

**Tabela 5.4** - Análise de decomposição de carga (CDA) para os complexos  $[M(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ ,  $M=\text{Ru}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{L}=\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$ .\*

	$\text{L} = \text{NO}^+$			$\text{L} = \text{NO}$			$\text{L} = \text{NO}^-$	
	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$	$\eta^2\text{-ON}$	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$	$\eta^2\text{-ON}$	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$
<b>[Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)]</b>								
$\Sigma$ doação	0,068	-0,049	0,072	0,097	0,108	0,253	0,088	0,277
$\Sigma$ retro-doação	0,402	0,192	0,255	0,103	0,037	0,132	-0,029	0,035
$\Sigma$ rep.	-0,184	-0,136	-0,166	-0,217	-0,147	-0,222	-0,057	-0,091
$\Sigma$ res.	0,002	0,009	0,010	0,081	0,021	0,011	0,116	-0,009
$\Sigma$ b/ $(\Sigma$ d+ $\Sigma$ b)	85,5%	79,6%	77,9%	51,5%	25,5%	34,3%	24,7%	11,2%
$E_{\text{ligação}}$ (kcal/mol)	-161,0	-115,9	-137,7	-37,9	-13,2	-21,5	-131,2	-80,4
<b>[Fe(Imidazol)(PPIX)(NO)]</b>								
$\Sigma$ doação	0,102	-	0,127	0,126	0,098	-	-	0,294
$\Sigma$ retro-doação	0,316	-	0,185	0,048	0,013	-	-	0,025
$\Sigma$ rep.	-0,211	-	-0,149	-0,234	-0,128	-	-	-0,097
$\Sigma$ res.	0,005	-	0,025	0,084	0,030	-	-	-0,009
$\Sigma$ b/ $(\Sigma$ d+ $\Sigma$ b)	75,6%	-	59,3%	27,6%	11,7%	-	-	7,8%
$E_{\text{ligação}}$ (kcal/mol)	-130,3	-	-109,1	-27,9	-7,5	-	-	-70,9

\* A análise CDA foi feita assumindo  $\text{L}=\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$  como os fragmentos doadores.



A Análise de Decomposição da Energia (EDA) para a interação envolvendo os fragmentos metálicos e as espécies de NO são mostradas na tabela 5.5. Como pode ser visto, a interação das espécies NO com os fragmentos metálicos é maximizada para as espécies oxidadas  $\text{NO}^+$  via modo de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ . Quando  $\text{L} = \text{NO}^+$ , para o fragmento metálico de rutênio, a energia de interação,  $\Delta E_{\text{int}}$ , é computada como -161,0, -115,9 e -137,7 kcal mol<sup>-1</sup> para os modos de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$ , respectivamente.

Cabe aqui um comentário importante. Tal como foi observado com a análise CDA, a análise EDA também revela que a interação das espécies NO com o fragmento de rutênio é sempre mais favorável, independente do modo de coordenação e estado de oxidação do ligante NO.

Para todos os complexos estudados, os resultados de EDA mostram que o termo orbital,  $\Delta E_{\text{orb}}$ , é o termo que mais contribui favoravelmente para o efeito de estabilização para a energia de interação. Por exemplo, na interação do ligante  $\text{NO}^+$ , com o fragmento de rutênio, 87% do total da interação atrativa ( $\Delta E_{\text{orb}} + \Delta E_{\text{elstat}}$ ) vem do termo orbital, quando há a coordenação através do átomo de nitrogênio. Este valor aumenta de 89 % para os modos de coordenação  $\eta^2\text{-ON}$  e 92% para  $\eta^1\text{-O}$ . Estes resultados estão em consonância com os resultados advindos da análise CDA, uma vez que estes mostraram que o ligante  $\text{NO}^+$  é um forte ligante  $\pi$ -aceitador, favorecendo as interações orbitais. Os dois fragmentos têm cargas positivas residuais, como pode ser visto pelas cargas de Hirshfeld computadas, que carrega a repulsão de Coulomb. No entanto, apesar da repulsão coulombiana entre os dois fragmentos, as interações atrativas compensam essa repulsão.

A coordenação do ligante neutro NO é menos favorável do que a coordenação das formas reduzidas e oxidadas. Para as espécies neutras a contribuição do termo eletrostático para a interação é maior do que para as espécies oxidadas. Para a interação do NO com o fragmento de rutênio o termo eletrostático contribui com 31, 34 e 30 %, estabelecendo a interação dos modos de coordenação  $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$ , respectivamente.

**Tabela 5.5** - Resultados EDA para os complexos  $[\mathbf{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ ,  $\mathbf{M}=\text{Ru}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\mathbf{L}=\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$  no nível B3LYP/TZP<sup>a,\*</sup>

	$\mathbf{L} = \text{NO}^+$			$\mathbf{L} = \text{NO}$			$\mathbf{L} = \text{NO}^-$	
	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$	$\eta^2\text{-ON}$	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$	$\eta^2\text{-ON}$	$\eta^1\text{-N}$	$\eta^1\text{-O}$
<b>[Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)]</b>								
$\Delta E_{\text{int}}$	-160,8	-112,9	-135,0	-53,4	-20	-27,9	-140,3	-87,6
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	145,8	78,6	119,7	152,6	55,9	114,4	192,5	77,8
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-41,1(13,4%) <sup>a</sup>	-15,2(7,9%)	-28,3(11,1%)	-64,4(31,3%)	-26,0(34,3%)	-43,1(30,3%)	-130,0(39,0%)	-52,0(31,4%)
$\Delta E_{\text{orb}}$	-265,5(86,6%)	-176,3(92,2%)	-226,4(88,9%)	-141,6(68,7%)	-49,9(65,7%)	-99,2(69,7%)	-202,8(60,9%)	-113,4(68,6%)
$\Delta E_{\text{prep}}$	163,2	112,9	138,0	37,7	12,5	18,8	131,8	81,6
$Q(\text{f1})^c$	0,85	0,78	0,81	0,22	0,08	0,25	-0,39	-0,55
$Q(\text{f2})^c$	0,15	0,22	0,19	-0,21	-0,08	-0,25	-0,61	-0,44
<b>[Fe(Imidazol)(PPIX)(NO)]</b>								
$\Delta E_{\text{int}}$	-128,7	-	-103,7	-37,5	-12,5	-	-	-78,3
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	144,2	-	80,5	138,1	44,9	-	-	73,6
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-41,8(15,3%) <sup>a</sup>	-	-54,3(25,6%)	-57,7(32,9%)	-21,2(36,9%)	-	-	-46,4(30,5%)
$\Delta E_{\text{orb}}$	-231,0(84,7%)	-	-158,0(74,4%)	-117,9(67,1%)	-36,3(63,1%)	-	-	-105,5(69,5%)
$\Delta E_{\text{prep}}$	131,8	-	106,7	25,1	6,3	-	-	69,0
$Q(\text{f1})^b$	0,74	-	0,74	0,17	0,02	-	-	-0,59
$Q(\text{f2})^b$	0,26	-	0,26	-0,17	-0,02	-	-	-0,41

\* Fragmentos interagentes são ( $[\mathbf{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$  (f1) e  $\mathbf{L}(\text{f2})$ ). Valores de Energia em  $\text{kcal.mol}^{-1}$ . <sup>a</sup>Valores em parênteses fornecem a porcentagem.

### 5.3.3 – Estudo do Espectro Eletrônico dos Complexos $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^q$ , $\text{L}=\text{NO}^+$ e $\text{NO}$

O uso de luz em combinação com a administração de um fotossensibilizador é o princípio básico da Terapia Fotodinâmica (TFD), um dos tratamentos existentes para conter o câncer. Derivados da porfirina, como a protoporfirina, são utilizados como fotossensibilizadores químicos em Terapia Fotodinâmica com o intuito de inibir o crescimento de tumores sólidos. A aplicabilidade se reduz basicamente na absorção de luz num determinado comprimento de onda pela protoporfirina. Assim, as características estruturais da protoporfirina explicaria o fato desta absorção [68]. Portanto, o estudo do espectro eletrônico de compostos com estas estruturas pode ser útil em TFD. Assim, neste item 5.3.3 desta tese mostraremos os resultados dos estudos feitos dos espectros eletrônicos para os complexos  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  e  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ . Os espectros eletrônicos calculados são mostrados na figura 5.8 e as atribuições das transições eletrônicas observadas nos espectros são feitas nas tabelas 5.6 e 5.7. Também os orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas transições eletrônicas são mostrados nas figuras 5.9 e 5.10. O estudo aqui nesta parte do capítulo se concentrará na atribuição das transições para um determinado comprimento de onda. Como pode ser visto pela figura 5.8, ambos os espectros são dominados por uma banda muito intensa centrada nos comprimentos de onda de 377 nm para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e 328 nm para  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ . Estas bandas podem ser associados a banda de Soret [68] do anel da protoporfirina, PPIX. Observando a tabela 5.6, vemos que, para o complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  a banda que aparece em 377 nm no espectro do complexo com NO é uma mistura de

várias transições, envolvendo os orbitais  $188\alpha \rightarrow 197\alpha$  e  $194\beta \rightarrow 199\beta$  contribuindo com 23 e 14%, respectivamente. A transição  $188\alpha \rightarrow 197\alpha$  pode ser atribuída à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel da protoporfirina mais a transição  $d \rightarrow d$  do rutênio. A transição  $194\beta \rightarrow 199\beta$  também envolve, além do orbital  $\pi$  anel da protoporfirina, uma transferência de carga do orbital ligante da ligação Ru-NO para o orbital  $\pi^*$  do anel da protoporfirina. As transições  $190\beta \rightarrow 198\beta$  e  $193\beta \rightarrow 198\beta$  contribuem com 52% e 31%, respectivamente para a banda centrada em 419 nm. Estas transições são essencialmente uma transferência de carga dos orbitais  $d$  do rutênio e o orbital ligante do anel da porfirina para o orbital anti-ligante da ligação Ru-NO. Além disso, as transições envolvidas na banda centrada em 477 nm podem ser atribuídas como a soma de uma transferência de carga dos orbitais  $d$  do rutênio e o anel da porfirina para o orbital anti-ligante de Ru-NO. Ainda pela tabela 5.6, podemos notar que a banda centrada em 525 nm pode ser atribuída à banda Q do anel da protoporfirina, sendo esta composta como pequena contribuição das transições eletrônicas  $191\beta \rightarrow 198\beta$  com 11% e  $194\beta \rightarrow 197\beta$  com 15%, respectivamente.

Quando o NO se coordena em sua forma oxidada  $\text{NO}^+$ , no complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ , as alterações espectrais observadas não são tão significativas. Pela análise da tabela 5.7, naturalmente, como podemos notar, as bandas espectrais são deslocadas para comprimentos de onda menores. O espectro para o complexo com  $\text{NO}^+$  é dominado por uma intensa banda de Soret centrada em 328 nm com uma transição de transferência de carga ligante-metal (LMCT)  $193\alpha \rightarrow 201\alpha$ , contribuindo com 43%. A banda centrada em 502 nm é essencialmente composta de transições envolvendo uma transferência de carga do orbital ligante do anel da protoporfirina para o orbital anti-ligante da ligação Ru-NO. Ainda observando a tabela

5.7 concluímos que a principal transição ( $190\alpha \rightarrow 198\alpha$ ), constituindo com 75% para a banda em 384 nm, é também uma transferência de carga da protoporfirina para o orbital anti-ligante da ligação Ru-NO.

Em síntese a análise via TD-DFT mostrou que os espectros visíveis dos complexos de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  são semelhantes, uma vez que ambos mostram bandas de absorção com atribuições semelhantes. Todavia, pela análise feita nos parágrafos acima conclui-se que as bandas no espectro de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  são deslocadas para o azul quando comparadas com o complexo de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ . Um fato relevante neste estudo do espectro eletrônico para estes complexos é que não fizemos estudos destes em meio solvente, e, pelo nosso conhecimento químico, sabemos que as interações do meio com o solvente podem afetar as transições eletrônicas, mas estas interações não foram incluídas nos cálculos demonstrados aqui. Outrossim, não se considerou neste estudo feito por nós, outros pormenores técnicos, como a habilidade do funcional TPSSh para reproduzir os espectros eletrônicos de compostos estudados. Portanto, os nossos resultados obtidos aqui sobre os espectros eletrônicos dos compostos de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  e  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  devem ser analisados segundo uma questão qualitativa, em vez de quantitativa. Contudo, podemos sim qualitativamente, fornecer suporte à atribuição experimental dos espectros informando que a transição eletrônica que conduz à dissociação da ligação Ru-NO ocorre em 419 nm, para o complexo de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ , e se o NO se coordena ao rutênio em sua forma oxidada, como no complexo de  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ , sua transição é deslocada para o vermelho em 384 nm.

**Tabela 5.6** – Atribuições das Transições UV-Vis para o Complexo [Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)] Calculadas via TD-DFT

<b>Comprimento de onda<sup>a</sup></b>	<b>Composição<sup>b</sup></b>	<b>Atribuição</b>
377 [0,164427]	188 $\alpha$ $\rightarrow$ 197 $\alpha$ (23%)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (anel PPIX) + transição d $\rightarrow$ d do Ru
	194 $\beta$ $\rightarrow$ 199 $\beta$ (14%)	$\pi$ (anel PPIX) + $\pi$ (Ru-NO) $\rightarrow$ $\pi^*$ (anel PPIX)
419 [0,01270]	190 $\beta$ $\rightarrow$ 198 $\beta$ (52%)	$\pi$ (anel PPIX) + d(Ru) $\rightarrow$ $\pi^*$ (Ru-NO)
	193 $\beta$ $\rightarrow$ 198 $\beta$ (31%)	
477 [0,011981]	191 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (21%)	d(Ru) $\rightarrow$ $\pi^*$ (Ru-NO)
	194 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (15%)	$\pi$ (anel PPIX) $\rightarrow$ $\pi^*$ (Ru-NO)
	192 $\beta$ $\rightarrow$ 197 $\beta$ (19%)	$\pi$ (anel PPIX) $\rightarrow$ d(Ru)- $\pi^*$ (NO)
525 [0,006873]	191 $\beta$ $\rightarrow$ 198 $\beta$ (11%)	$\pi$ (anel PPIX) + $\pi$ (Ru-NO) $\rightarrow$ $\pi^*$ (Ru-NO)
	194 $\beta$ $\rightarrow$ 197 $\beta$ (15%)	$\pi$ (anel PPIX) + $\pi$ (Ru-NO) $\rightarrow$ d(Ru)- $\pi^*$ (NO)

<sup>a</sup>Força do oscilador em colchetes.

<sup>b</sup>Transição eletrônica principal, com a contribuição para a banda maior que 10%.

Porcentagem de contribuição em parênteses.

**Tabela 5.7** - Atribuições das Transições UV-Vis para o Complexo [Ru(Imidazol)(PPIX)(NO<sup>+</sup>)] Calculadas via TD-DFT

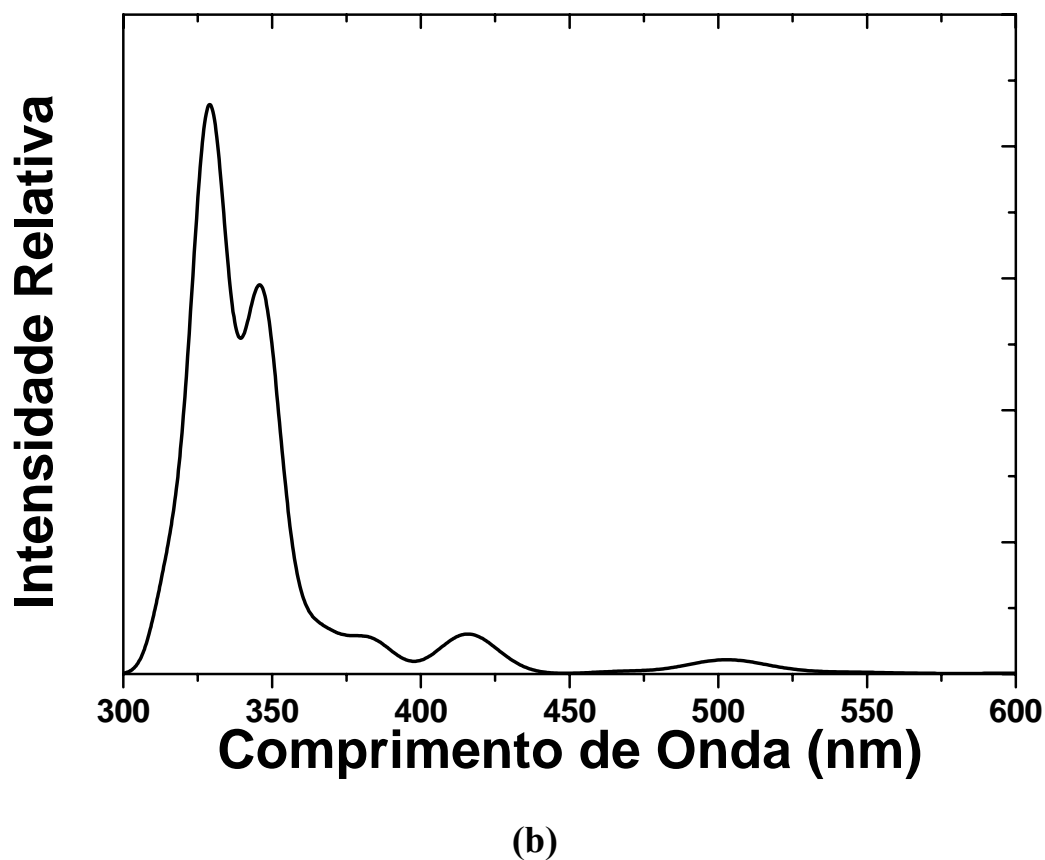
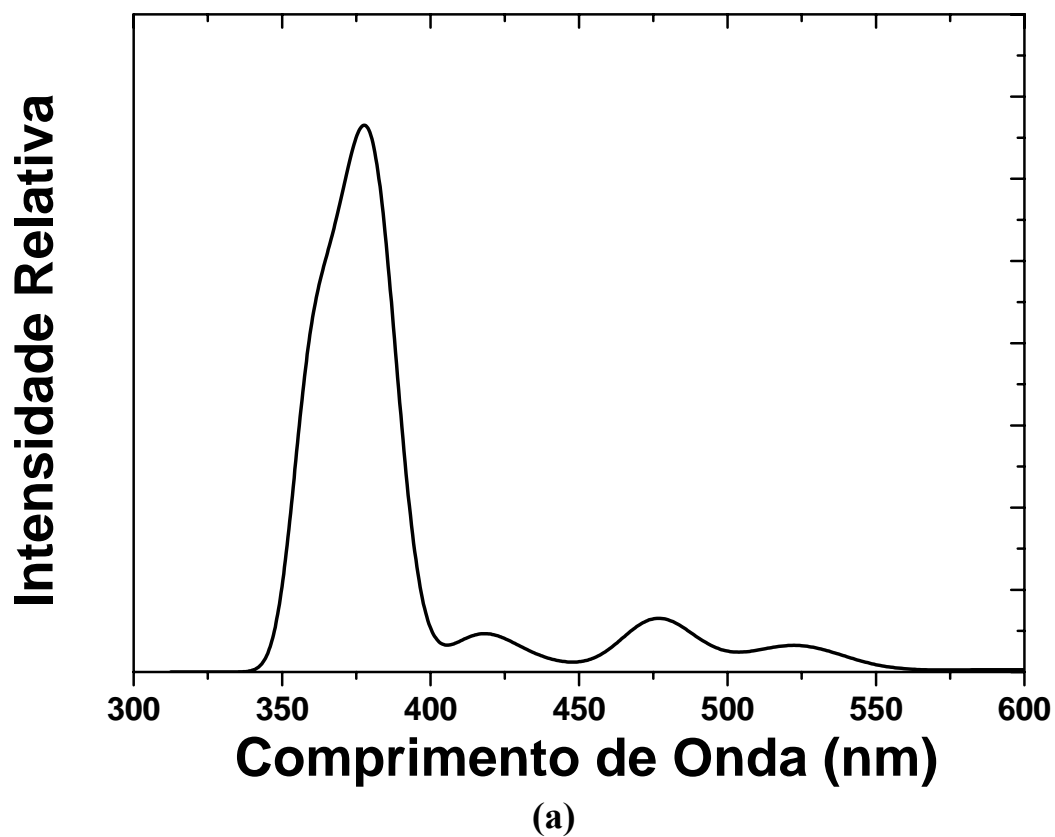
<b>Comprimento de onda<sup>a</sup></b>	<b>Composição<sup>b</sup></b>	<b>Atribuição</b>
328 [0,4122]	191 $\alpha$ $\rightarrow$ 199 $\alpha$ (19%)	$\pi(\text{anel PPIX}) + \pi(\text{Ru-NO}) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-NO})$
	193 $\alpha$ $\rightarrow$ 201 $\alpha$ (44%)	$\pi(\text{anel PPIX}) \rightarrow d(\text{Ru})$
347 [0,3206]	184 $\alpha$ $\rightarrow$ 196 $\alpha$ (11%)	$\pi(\text{anel PPIX}) + \pi(\text{Ru-NO}) \rightarrow \pi^*(\text{Ru-NO})$
	192 $\alpha$ $\rightarrow$ 199 $\alpha$ (36%)	$\pi(\text{anel PPIX}) + \pi(\text{Ru-NO}) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-NO})$
	193 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (13%)	$\pi(\text{anel PPIX}) \rightarrow \pi^*(\text{anel PPIX}) + \pi^*(\text{Ru-NO})$
384 [0,03384]	190 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (75%)	$\pi(\text{anel PPIX}) + \pi(\text{Ru-NO}) \rightarrow \pi^*(\text{anel PPIX})$
	190 $\alpha$ $\rightarrow$ 197 $\alpha$ (13%)	$+ \pi^*(\text{Ru-NO})$
412 [0,04212]	191 $\alpha$ $\rightarrow$ 197 $\alpha$ (18%)	$\pi(\text{anel PPIX}) + \pi(\text{Ru-NO}) \rightarrow \pi^*(\text{anel PPIX})$
	191 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (56%)	$+ \pi^*(\text{Ru-NO})$
502 [0,01509]	193 $\alpha$ $\rightarrow$ 198 $\alpha$ (35%)	$\pi(\text{anel PPIX}) \rightarrow \pi^*(\text{anel PPIX}) + \pi^*(\text{Ru-NO})$
	194 $\alpha$ $\rightarrow$ 197 $\alpha$ (38%)	

<sup>a</sup>Força do oscilador em colchetes.

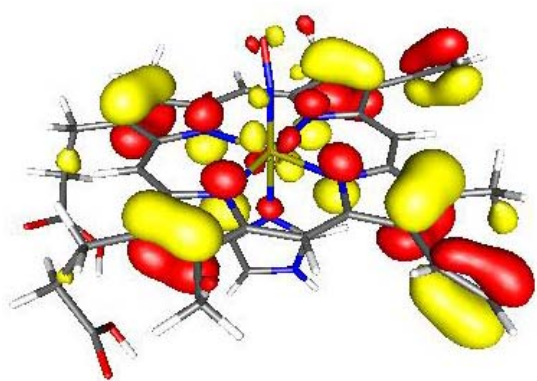
<sup>b</sup>Transição eletrônica principal, com a contribuição para a banda maior que 10%.

Porcentagem de contribuição em parênteses.

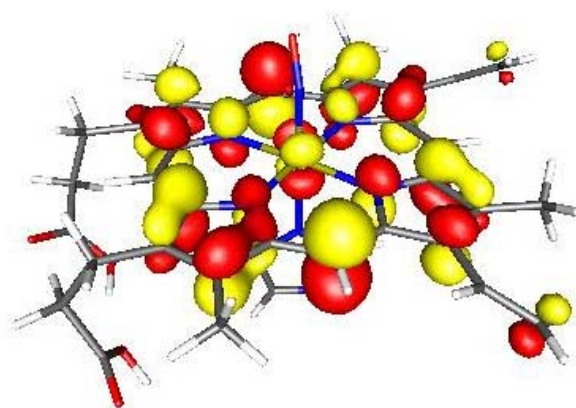




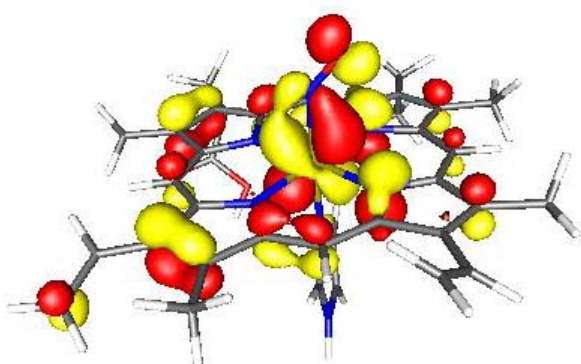
**Figura 5.8** – Espectro eletrônico calculado via TD-DFT para os complexos **(a)** Complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e **(b)** Complexo  $[\text{Ru}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]$ .



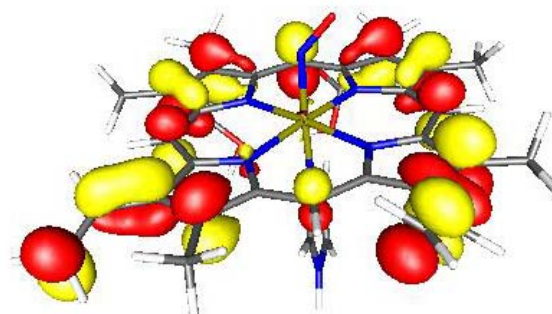
188α



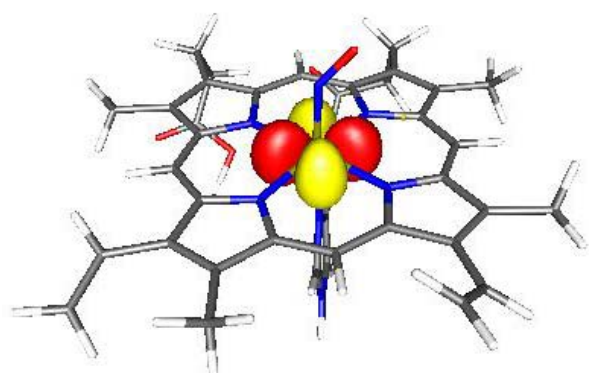
197α



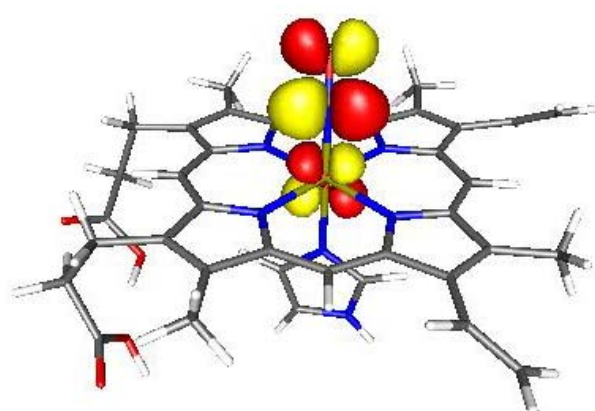
194β



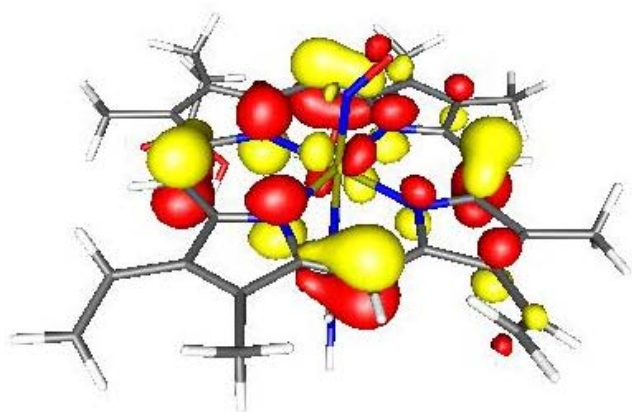
199β



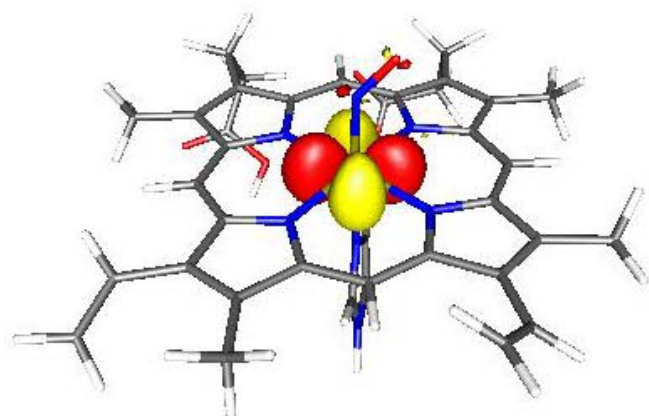
190β



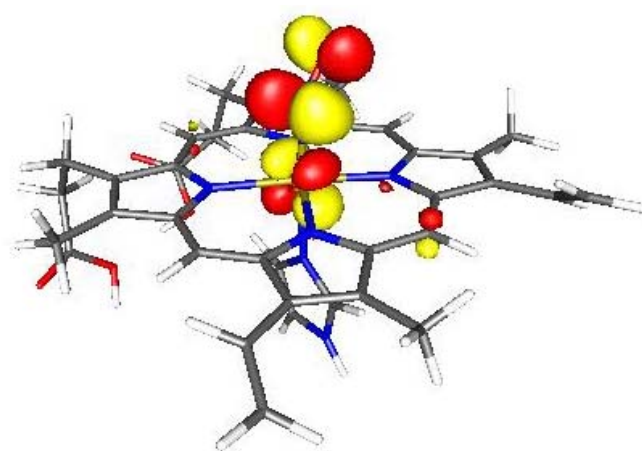
198β



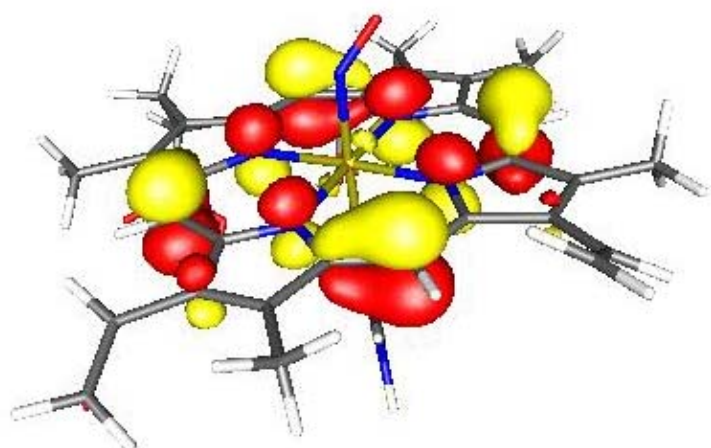
**193 $\beta$**



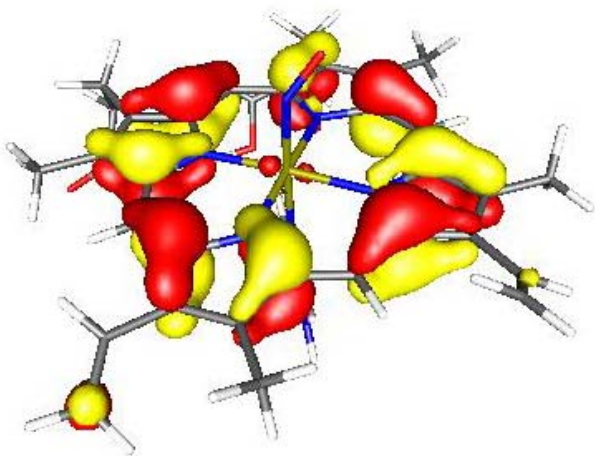
**191 $\alpha$**



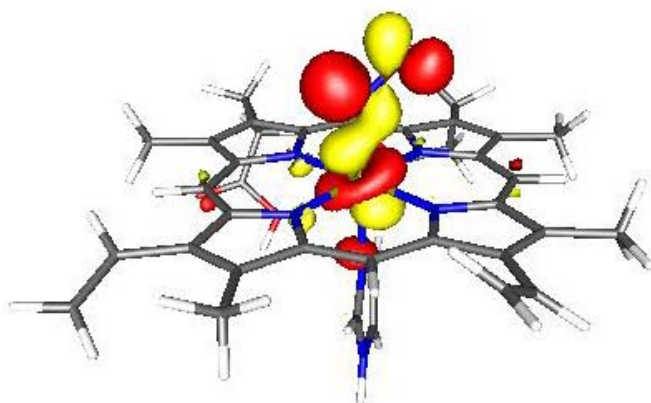
**198 $\alpha$**



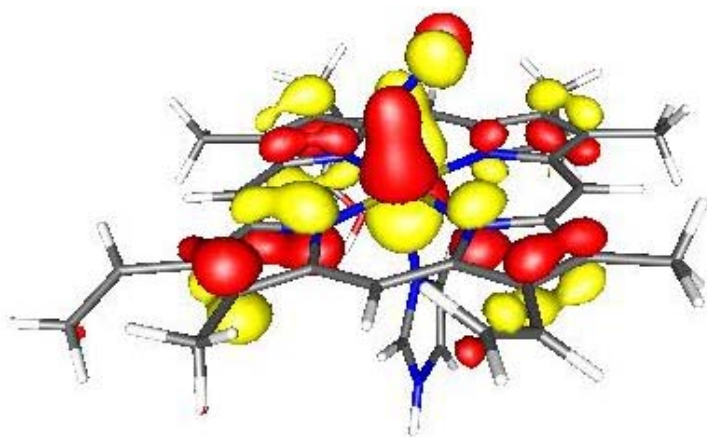
**194 $\alpha$**



192 $\beta$

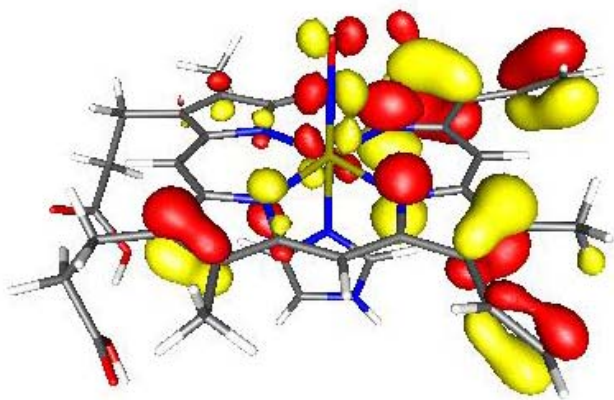


197 $\beta$

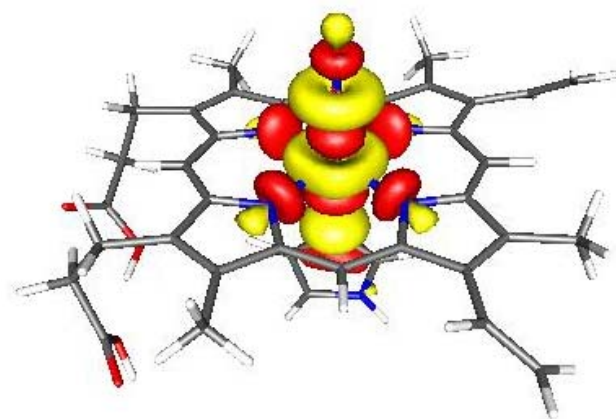


191 $\beta$

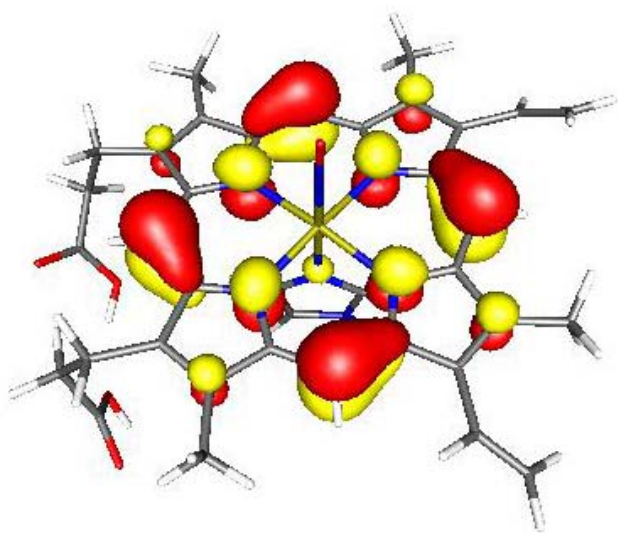
**Figura 5.9** – Orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas transições eletrônicas do complexo [Ru(Imidazol)(PPIX)(NO)].



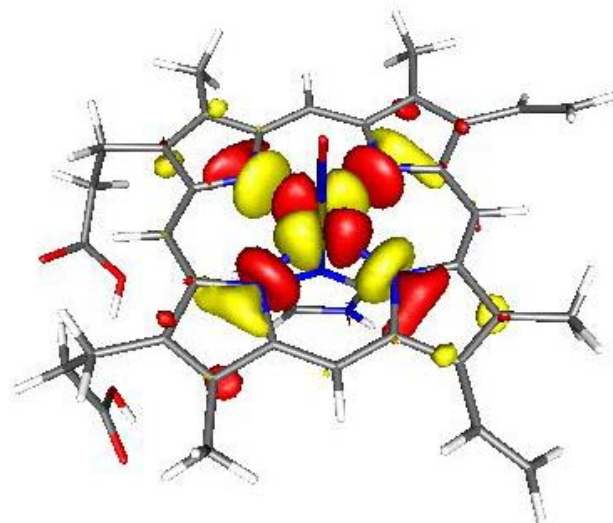
**191 $\alpha$**



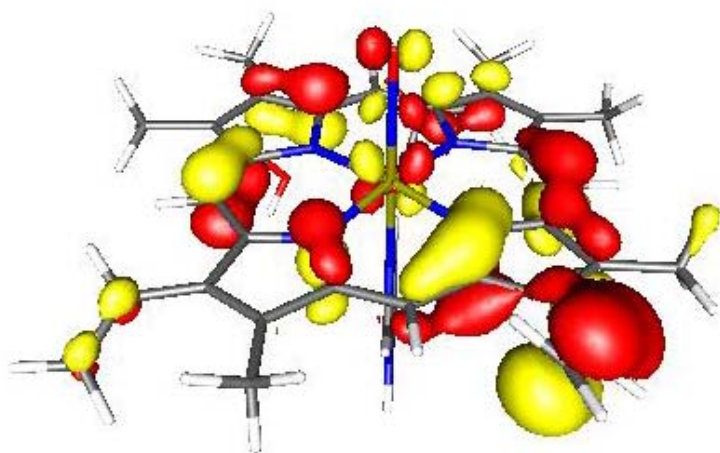
**199 $\alpha$**



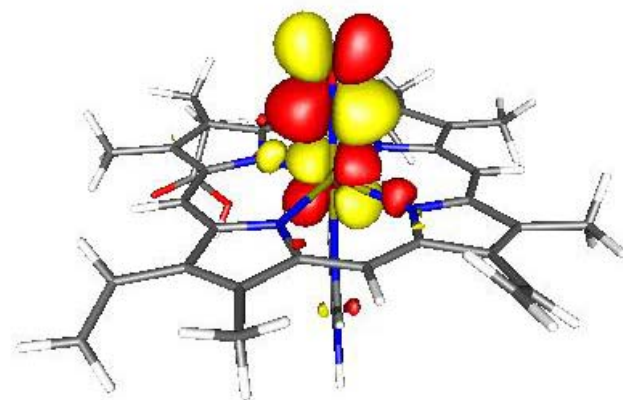
**193 $\alpha$**



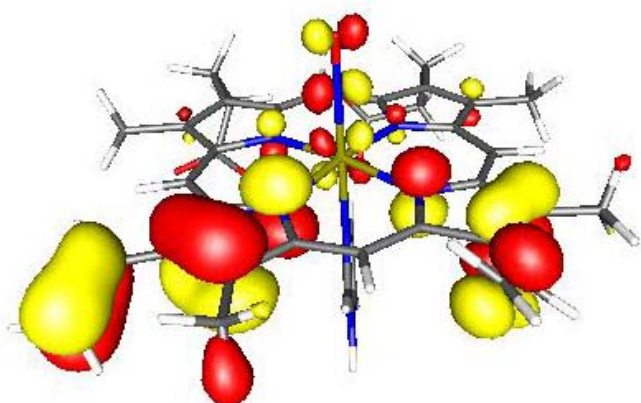
**201 $\alpha$**



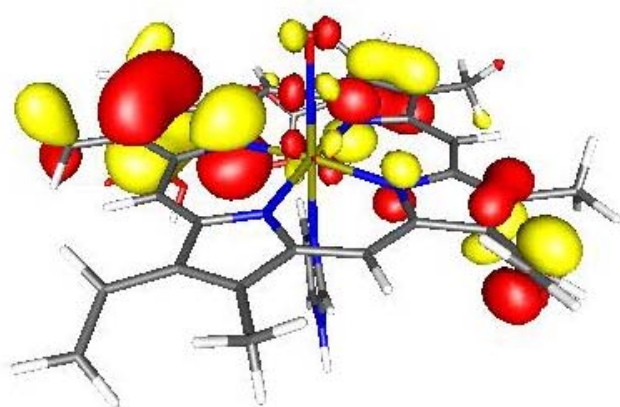
**184 $\alpha$**



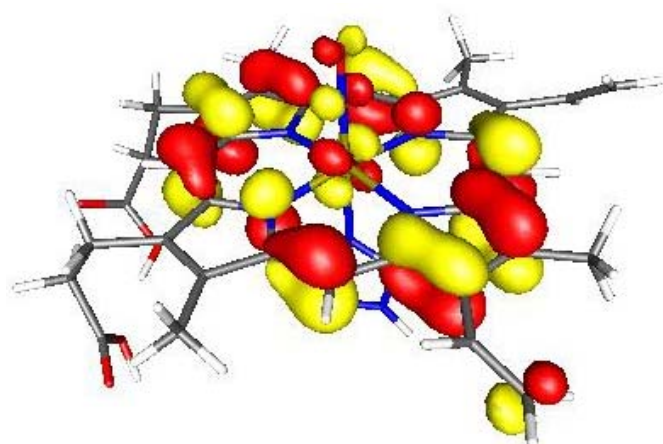
**196 $\alpha$**



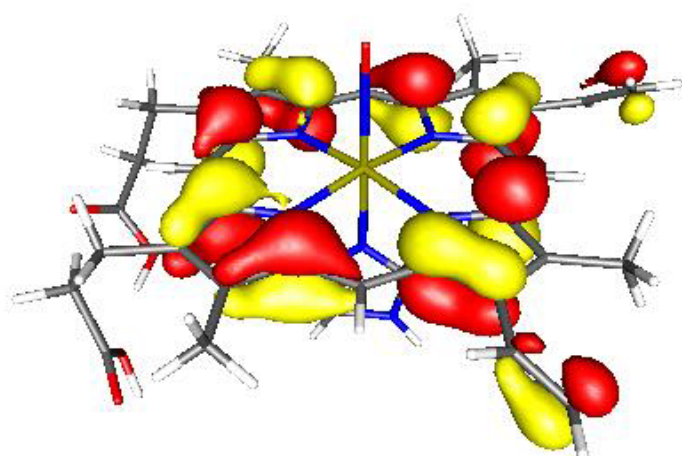
**192 $\alpha$**



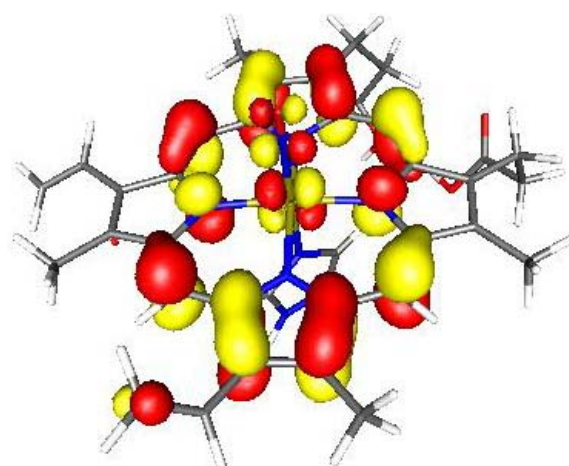
**190 $\alpha$**



**197 $\alpha$**



**194 $\alpha$**



**198 $\alpha$**

**Figura 5.10** – Orbitais de Kohn-Sham envolvidos nas transições eletrônicas do complexo [Ru(Imidazol)(PPIX)(NO<sup>+</sup>)].

## 5.4 – Conclusões -

Em suma, neste capítulo, cálculos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) foram realizados para investigar a estrutura, a natureza da ligação M-NO e o espectro eletrônico dos complexos  $[\mathbf{M}(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\mathbf{L})]^q$ , com  $\mathbf{M} = \text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Ru}^{2+}$  e  $\mathbf{L} = \text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$ . Para estes complexos todas as possibilidades de coordenação ( $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$ ) foram investigadas. O objetivo principal foi investigar o efeito da substituição do íon de ferro (II) pelo íon de rutênio (II) no ligante prostético protoporfirina IX (PPIX) do grupo heme, bem como entender a natureza da ligação Metal-NO.

Resultados estruturais e de energias foram obtidos no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d) indicando que para todos os complexos estudados a coordenação para as espécies de NO se dá via o átomo de nitrogênio na forma  $\eta^1\text{-N}$ . Também, para ambos os complexos a coordenação do NO na forma oxidada  $\text{NO}^+$  é a mais favorável, gerando complexos mais estáveis. A Análise de Decomposição de Cargas (CDA) revelou que a espécie  $\text{NO}^+$  comporta-se essencialmente como um ligante  $\pi$ -aceitador de elétrons, independente do modo de coordenação. A natureza da ligação envolvendo a espécie neutra de NO depende do modo de coordenação e, para o modo  $\eta^2\text{-ON}$  a extensão das cargas doadas e retrodoadas é quase a mesma. As espécies reduzidas  $\text{NO}^-$  atuam essencialmente como ligantes doadores, com pequena quantidade de retrodoação ao metal. Para um resultado mais eficiente da interação sinérgica geral com o fragmento metálico, a espécie oxidada  $\text{NO}^+$  interage mais fortemente com o fragmento metálico para todos os modos de coordenação. A análise CDA revelou também que as espécies de NO interagem mais fortemente com o fragmento de rutênio,

para todos os estados de oxidação do ligante NO independente do modo de coordenação. A Análise da Decomposição da Energia mostrou que o termo de orbital,  $\Delta E_{orb}$ , contribui mais favoravelmente para o efeito estabilizante ( $\Delta E_{orb} + \Delta E_{clstat}$ ) da interação, sendo mais pronunciado no complexo  $NO^+$  decrescendo para os complexos de NO e  $NO^-$ , em ambos os centros metálicos.

Os resultados da Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) para os complexos de  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  mostraram que o espectro na região do visível de ambos os compostos são similares, uma vez que ambos mostram bandas de absorção com atribuições semelhantes. Todavia, as bandas no espectro do complexo  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  são deslocadas para o azul quando comparada com as do complexo  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ . Adicionalmente, os resultados da TD-DFT qualitativamente prevê que a transição que conduz à dissociação da ligação Ru-NO ocorre em 419 nm, para o complexo  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ , e se o NO estiver coordenado em sua forma oxidada,  $[Ru(\text{Imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ , sua transição é deslocada para o vermelho para 384 nm.

Por fim, os resultados obtidos neste capítulo também oferecem suporte para concluir que complexos de rutênio com a protoporfirina IX (PPIX) podem ligar-se fortemente ao NO, sugerindo assim que podem ser usados para capturar espécies NO, liberando-o sobre algum estímulo químico, como a irradiação com luz visível, o que pode ser útil em Terapia Fotodinâmica (TFD). Como já sabemos, o íon  $Ru^{2+}$  é conhecido por mimetizar a química de complexos com  $Fe^{2+}$  [38] e os resultados que mostramos aqui nos permitem inferir que, se o íon  $Ru^{2+}$  pode deslocar um íon  $Fe^{2+}$  na



transferrina, o complexo resultante proposto com a protoporfirina pode ser utilizado sim como um transportador de NO em importantes ambientes biológicos.

## 5.5 – Referências Bibliográficas -

- [1] - Ignarro, L. J.; Buga, G. M.; Wood, K. S.; Byrnes, R. E.; Chaudhuri, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 9265-9269.
- [2] - Palmer, R. M. J.; Ashton, D. S.; Moncada, S. *Nature (London)* **1988**, 333, 664-666.
- [3] - Ignarro, L. J.; Murad, F. *Nitric Oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications – Volume Editors*, Academic Press; Califórnia, 1995.
- [4] - Ignarro, L. J. *Pharmacol. Res.* **1989**, 6, 651-659.
- [5] - Cullota, E.; Koshland, D. E. *Science* **1992**, 258, 1862-1865.
- [6] - Feldman, P. L.; Griffith, O. W.; Stuehr, D. *J. Chem Eng. News* **1993**, 20, 26-38.
- [7] - Richter-Addo, G. B.; Legzdins, P. *Metal Nitrosyls*. New York: Oxford University Press, 1992.
- [8] - Wink, A. A.; Darbyshire, J.F.; Nims, R. W.; Saavedra, J. E.; Ford, P. C. *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, 6 (1), 23-27.
- [9] - Chiang, T. M.; Sayre, R. M.; Dowdy, J. C.; Wilkin, N. K.; Rosenberg, E. W. *Melanoma Res.* **2005**, 15 (1), 3-6.
- [10] - Weller, R. *Clin. Exp. Dermatol.* **2003**, 28 (5), 511-514.
- [11] - Ricciardolo, F. L. *et al. Physiol. Rev.*, **2004**, 84 (3), 731.
- [12] - [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1998/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/) - acesso em junho de 2012.

- [13] - Fukuto, J. M.; CHO, J. Y.; Switzer, C. H. *The Chemical Properties of Nitric Oxide and Related Nitrogen Oxides*. In: Ignarro, L. J., (Ed.). *Nitric Oxide Biology and Pathobiology*. San Diego, CA: Academic Press, **2000**. p. 23-40.
- [14] - Pacher, P.; Beckman, J. S.; Liaudet, L., *Physiological Reviews*, **2007**, 87, 315.
- [15] - Forstermann, U. *et al.*, *Hypertension*, **1994**, 23 (6), 1121.
- [16] - Ignarro, L. J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1987**, 84 (24), 9265.
- [17] - Friebe, A.; Koesling, D., *Circ. Res.*, **2003**, 93 (2), 96.
- [18] - Swinehart, J. H.; *Coord. Chem. Rev.* **1967**, 2, 385.
- [19] - Barth, E.; Radermacher, P.; Thiemermann, C.; Weber, S.; Georgieff, M.; Albuszies, G. *Crit. Care Med.* **2006**, 34 (2), 307.
- [20] - Haywood, G. A. *et al.*, *Circulation*, **1996**, 93 (6), 1087.
- [21] - Wink, D. A.; Miranda, K. M.; Espey, M. G.; Mitchell, J. B.; Grisham, M. B.; Fukuto, J.; Feelisch, M. In: Mayer, B., (Ed.). *Nitric Oxide*. Berlin: Springer, **2000**.
- [22] - Wink, D. A.; Osawa, Y.; Darbyshire, J. F.; Jones, C. R.; Eshenaur, S. C.; Nims, R. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, 300 (1), 115.
- [23] - Cleeter, M. W. J.; Cooper, J. M.; Darley-USmar, V. M.; Moncada, S.; Schapira, A. H. V. *FEBS Lett.* **1994**, 345, 50.
- [24] - Moncada, S.; Erusalimsky, J. D. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, 3, 214-220.
- [25] - Ziolo, M. T. *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2001**, 33 (9), 1691.
- [26] - Ford, P. C.; Wink, D. A.; Stanbury, D. M. *FEBS Lett.* **1993**, 326, 1-3.
- [27] - Raveh, O.; Peley, N.; Bettelheim, A.; Silberman, I.; Rishpon, J. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1997**, 43, 19-23.
- [28] - Oliveira, F. D.; Togniolo, V.; Pupo, T. T.; Tedesco, A. C.; Da Silva, R. S. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, 7, 160-164.

- [29] - Sauaia, M. G.; De Lima, R. G.; Tedesco, A. C.; Da Silva, R. S. *Inorg. Chem.* **2005**, 44 (26), 9946-9951.
- [30] - Stone, J. R.; Marletta, M. A. *Biochemistry* 1995, 34, 16397-16403.
- [31] - Rose, E. J; Hoffman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (9), 2866-2873.
- [32] - Lancaster, Jr. J. R. (Ed.); *Nitric Oxide: Principles and Actions*. Boca Raton: Academic Press. **1996**.
- [33] - Cooper, C. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1411, 290-309.
- [34] - Lopes, L. G. F.; Sousa, E. H. S.; Miranda, J. C. V.; *Dalton Trans.* **2002**, 1903.
- [35] - Ford, P. C.; Bourassa, J.; Miranda, K.; Lee, B.; Lorkovic, I.; Boggs, S.; Kudo, S.; Laverman, L. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 171, 185.
- [36] - Toledo, J. C.; Lima Neto, B. S.; Franco, D. W., *Coordination Chemistry Reviews*, **2005**, 249, 419.
- [37] - Toledo Junior, J. C.; Silva, H. A. S.; Scarpellini, M.; Mori, V.; Camargo, A. J.; Bertotti, M.; Franco, D. W., *European Journal Of Inorganic Chemistry*, **2004**, 9, 1879.
- [38] - Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. *Platinum Metals Rev.* **2001**, 45, 62-69.
- [39] - Cameron, B. R.; Darkes, M. C.; Yee, H.; Olsen, M.; Fricker, S. P.; Skerlj, R. T.; Bridger, G. J.; Davies, N. A.; Wilson, M. T.; Rosa, D. J.; Zubieta, J. *Inorg. Chem.* **2003**, 42 (6), 1868.
- [40] - Clarke, M. J., *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 69.
- [41] - Caramori, G. F.; Frenking, G. *Organometallics* **2007**, 26, 5815.
- [42] - Tfouni, E.; Krieger, M. H.; Mcgarvey, B. R.; Franco, D. W., *Coordination Chemistry Reviews*, **2003**, 236, 57.
- [43] - Gorelsky, S. I.; Silva, S. C.; Lever, A. B. P.; Franco, D. W., *Inorganica Chimica Acta*, **2000**, 302, 698.

- [44] - Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- [45] – Cobar, E. A.; Khaliullin, R. Z.; Bergman, R. G.; Head-Gordon M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104, 6963-6968.
- [46] - Stevens, W. J.; Krauss, M.; Bash, H.; Jasien, P. G. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 612-630.
- [47] - Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257-2261.
- [48] - Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724-728.
- [49] - Gaussian 09, Revision **A.1**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [50] - Snijders, J. G.; Vernooijs, P.; Baerends, E. J. *At. Data Nucl. Data Tables* **1981**, 26, 483-509.

- [51] - van Lenthe, E.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 4597-4610.
- [52] - van Leeuwen, R.; van Lenthe, E.; Baerends, E.J.; Snijders, J. G. *Int. J. Quantum Chem.* **1996**, 57, 281-293.
- [53] - Velde, G. Te; Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J.; Guerra Fonseca, C.; Van Gisbergen, S. J. A.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, 931-967.
- [54] - Ziegler, T.; Rauk, A. *Theor. Chim. Acta* **1977**, 46, 1-10.
- [55] - Dapprich, S.; Frenking, G. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9352-9362.
- [56] - (a) Antes, I.; Frenking, G. *Organometallics* **1995**, 14, 4263-4268; (b) Dapprich, S.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 354-357; (c) Frenking, G.; Pidun, U. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1653-1662; (d) Szilagyi, R. K.; Frenking, G. *Organometallics* **1997**, 16, 4807-4815.
- [57] - Frenking, G.; Fröhlich, N. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 717-774.
- [58] - Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 12129-12137.
- [59] - Schäfer, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571-2577.
- [60] - Ferreira, D. E. C.; De Almeida, W. B.; Neves, A.; Rocha, W. R. *Computational and Theoretical Chemistry* **2012**, 979, 89-95.
- [61] - Neese, F.; *ORCA – An Ab Initio, Density Functional and Semiempirical Electronic Structure Package*, Version 2.8.0, September 2010, Universität Bonn, 2010.
- [62] - Yi, G. B.; Khan, M. A.; Powell, D. R.; Richter-Addo, G. B. *Inorg. Chem.* **1998**, 37 (2), 208.
- [63] - Rich, A. M.; Armstrong, R. S.; Ellis, P. J.; Lay, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (42), 10827-10836.

- [64] - Gorelsky, S. I.; da Silva, S. C.; Lever, A. B. P.; Franco, D. W. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 300, 698-709.
- [65] - McCleverty, J. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 403-418.
- [66] - Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71–C79.
- [67] - Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.
- [68] - Dolphin, D. *The Porphyrins*. New York: Academic Press. **1978.**, X.; Pirani, A.; Azad, A.; Csont, T.; Shulz, R.; Butany, J.; Stewart, D. J. *J. Clin. Invest.* **2002**, 109 (6), 735-743.

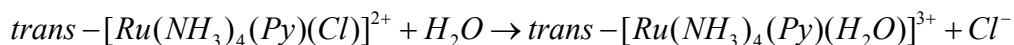
---

## Capítulo 6: Considerações Finais e Perspectivas

---

O desenvolvimento desta tese possibilitou estudar e entender, mediante a aplicação de ferramentas modernas teórico-computacionais, propriedades estruturais, eletrônicas, energéticas e espectroscópicas de compostos de coordenação com importância biológica, cujo centro metálico apresenta os íons Ru (II) e Ru (III).

De acordo com o que foi aqui apresentado, primeiramente, no capítulo 3 desta tese estudamos as reações de troca de ligantes cloreto em solução aquosa:



usando a aproximação híbrida QM/EFP, que possibilita tratar os efeitos do solvente, sua influência na cinética de troca dos ligantes sobre todas as estruturas ao longo da curva de energia potencial. Neste aparato o sistema constituiu-se de uma molécula do soluto tratada com nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ circundado por 30 moléculas de água EFP. Os resultados indicaram que a reação procede ao longo de um mecanismo de troca com caráter dissociativo ( $I_d$ ). Percebemos que a reação é muito sensível à natureza do ligante, gerando uma grande diferença nas energias de ativação e de reação. Quando amônia é usada, a entalpia de ativação encontrada é de 23,7 kcal mol<sup>-1</sup>; para a piridina, 14,2 kcal mol<sup>-1</sup>. Observamos também que os valores das entalpias de ativação calculados para o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ/EFP estão em bom acordo com os resultados experimentais encontrados, validando nossa abordagem metodológica

utilizada. A inclusão do solvente mediante o PCM não afeta significativamente os valores das energias de reação e ativação, sugerindo que o cluster de água escolhido contempla as interações de longo alcance do meio com o solvente. Os valores encontrados para a constante de hidrólise para o processo mostraram que a reação é mais rápida quando se usa piridina.

O capítulo 4 desta tese se ocupou do estudo da coordenação dos complexos  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  e *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Py})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  ao DNA. Nossos resultados, utilizando o nível de teoria B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, revelaram que as estruturas dos adutos formados apresentam geometria octaédrica distorcida em torno do átomo de rutênio. Além disso, a energia livre de solvatação para estes adutos, utilizando os níveis de teoria B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ, B3LYP/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ e MP2/SBKJC/6-31G(d)//B3LYP/SBKJC/cc-pVDZ mostraram que a coordenação se dá preferencialmente pelo átomo N7 da nucleobase, e, quando  $\text{L}=\text{NH}_3$  a coordenação se dá pela adenina e quando  $\text{L}=\text{Py}$ , guanina, sendo os adutos formados de  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Adenina})(\text{NH}_3)]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Guanina})(\text{Py})]^{2+}$ , os mais estáveis termodinamicamente.

No capítulo 5 desta tese usamos a DFT para investigar a estrutura, a natureza da ligação  $\text{M}(\text{II})\text{-NO}$  e o espectro eletrônico dos complexos  $[\text{M}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{L})]^\text{q}$ , com  $\text{M}=\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Ru}^{2+}$  e  $\text{L}=\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$ , onde todas as possibilidades de coordenação ( $\eta^1\text{-N}$ ,  $\eta^1\text{-O}$  e  $\eta^2\text{-ON}$ ) foram contempladas. Resultados estruturais e de energias, no nível de teoria B3LYP/SBKJC/6-31G(d), mostraram que em todos os complexos estudados a coordenação para as espécies de NO se dá via o átomo de nitrogênio na forma  $\eta^1\text{-N}$ , sendo que a coordenação do NO na forma oxidada  $\text{NO}^+$  é a mais favorável. A Análise de Decomposição de Cargas (CDA) mostrou também que a espécie  $\text{NO}^+$  comporta-se



como um ligante  $\pi$ -aceitador de elétrons. A natureza da ligação envolvendo a espécie neutra de NO depende do modo de coordenação e, para o modo  $\eta^2$ -ON a extensão das cargas doadas e retrodoadas é quase a mesma. As espécies reduzidas  $\text{NO}^-$  atuam essencialmente como ligantes doadores, com pequena quantidade de retrodoação ao metal. Sinergicamente a espécie oxidada  $\text{NO}^+$  interage mais fortemente com o fragmento metálico para todos os modos de coordenação, o que está de acordo com resultados experimentais. A Análise da Decomposição da Energia mostrou que o termo de orbital,  $\Delta E_{\text{orb}}$ , contribui mais favoravelmente para o efeito estabilizante da interação, sendo mais pronunciado no complexo  $\text{NO}^+$  decrescendo para os complexos de NO e  $\text{NO}^-$ , em ambos os centros metálicos. Os resultados espectroscópicos da TD-DFT para os complexos de  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$  e  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  mostraram que o espectro na região do visível de ambos os compostos são similares, mas, as bandas no espectro do complexo  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$  são deslocadas para o azul quando comparada com as do complexo  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ . A transição que conduz à dissociação da ligação Ru-NO ocorre em 419 nm, para o complexo  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO})]$ , e quando o NO estiver coordenado em sua forma oxidada,  $[\text{Ru}(\text{imidazol})(\text{PPIX})(\text{NO}^+)]^+$ , a dissociação ocorre em 384 nm.

Como perspectivas, esta tese não visa esgotar e exaurir todo o conteúdo relativo ao estudo dos sistemas investigados nesta tese, mas ao contrário, acreditamos que nossa contribuição foi importante no sentido de fornecer maior compreensão e maiores detalhes químicos relevantes a sistemas promissores de se explorar. Nesta mesma linha muito pode ainda ser feito, por exemplo: (i) estudar a coordenação do complexo  $[\text{Im}]_{\text{trans}}\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{Im})(\text{DMSO})]$ , NAMI-A, em fase de testes clínicos na quimioterapia, ao DNA, uma vez que seu mecanismo de atuação é desconhecido; (ii) aplicar métodos

híbridos QM/MM ao estudo de interação dos complexos de rutênio a proteínas transportadoras como transferrina e glutathione; (iii) estudar o efeito do meio solvente a complexos de rutênio (II) coordenados à protoporfirina (PPIX) e ao NO.

---

**APÊNDICE:**  
***Produção Científica Referente ao Período***  
***06/2008 – 06/2012***

---

**A.1) Participação em Eventos:**

i) **XV Simpósio Brasileiro de Química Teórica, apresentação de pôster** – Poços de Caldas, MG, outubro de 2009.

Título: *“Estudo Teórico da Reação de Troca de Ligantes do Íon Complexo  $[Ru(NH_3)_5(Cl)]^{2+}$  Utilizando o Modelo da Aproximação Híbrida QM/EFP.”*

Autores: Charles M. Aguilar, Wagner B. De Almeida, Willian R. Rocha.

ii) **XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, apresentação de pôster** – Viçosa, MG, novembro de 2010.

Título: *“Estudo Teórico da Reação de Troca de Ligantes do Íon Complexo  $[Ru(NH_3)_4(Py)(Cl)]^{2+}$  Utilizando a Aproximação Híbrida QM/EFP.”*

Autores: Charles M. Aguilar, Wagner B. De Almeida, Willian R. Rocha.

iii) **XVI Simpósio Brasileiro de Química Teórica, apresentação de pôster** – Ouro Preto, MG, novembro de 2011.

Título: “*The Nature of the Ru-NO Bond in [Ru(Imidazole)(PPIX)(L)]<sup>q</sup> Complexes (L=NO<sup>+</sup>, NO and NO<sup>-</sup>).*”

Autores: Charles M. Aguilar, Willian R. Rocha.

## **A.2) Artigos Publicados:**

**1) “*Ligand Exchange Reaction Involving Ru(III) Compounds in Aqueous Solution: A Hybrid Quantum Mechanical/Effective Fragment Potential Study.*”**

Charles M. Aguilar, Willian R. Rocha.

*Journal of Physical Chemistry B*, **2011**, 115, 2030-2037.

**2) “*Ruthenium Protoporphyrin as a Possible Nitric Oxide Binding/Releasing System: A Density Functional Theory Study.*”**

Charles M. Aguilar, Willian R. Rocha.

Artigo submetido ao *Inorganica Chimica Acta*.

**3) “*Studies of the coordination of [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> and trans-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(Py)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> to DNA in a Ru(II)-DNA adducts.*”**

Charles M. Aguilar, Willian R. Rocha.

Artigo em preparação.

### A.3) Artigo Publicado – Colaboração

1) *“Influence of oxidation state of sulfur on the dissociation of [Tz-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Tz + Na<sup>+</sup>] adducts generated by electrospray ionization (Tz = tetrazole ring; n = 2, 3; m = 0, 1, 2).”*

Sheila Rodrigues Oliveira, Luciano José Nogueira, Rodinei Augusti, Maria Aparecida de Resende Stoianoff, Charles Martins Aguilar, Willian Ricardo Rocha, Claudio Luis Donnici.

*Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, 26, 377–384.