

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

**Estudo Computacional do Óxido Nítrico em  
Solução: Dinâmica Molecular, Potenciais de  
Redução e Fotoliberação por complexos de  
Ru-Nitrosil**

Mateus Fernandes Venâncio

Belo Horizonte  
2017

UFMG/ICEX/DQ. 1212<sup>a</sup>

T. 544

**Estudo Computacional do Óxido Nítrico em Solução:  
Dinâmica Molecular, Potenciais de Redução e  
Fotoliberação por complexos de Ru-Nitrosil**

Mateus Fernandes Venâncio

Orientador: Prof. Willian Ricardo Rocha

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

Abril de 2017

v448e Venâncio, Mateus Fernandes  
2017 Estudo computacional do óxido nítrico em solução  
T [manuscrito]: dinâmica molecular, potenciais de  
redução e fotoliberação por complexos de ru-nitrosil /  
Mateus Fernandes Venâncio. 2017.  
[viii], 122 f.: il.

Orientador: Willian Ricardo Rocha.

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

1. Físico-química - Teses 2. Óxido nítrico - Teses  
3. Dinâmica molecular - Teses 4. Redução (Química) -  
Teses 5. Complexos metálicos de transição - Teses 6.  
Rutênio - Teses 7. Espectroscopia de ultravioleta -  
Teses 8. Química bioinorgânica - Teses I. Rocha,  
Willian Ricardo, Orientador II. Título.

CDU 043

**"Estudo Computacional do Óxido Nítrico em Solução: Dinâmica Molecular,  
Potenciais de Redução e Fotoliberação por Complexos de Ru-Nitrosil."**

**Mateus Fernandes Venancio**

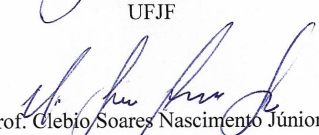
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



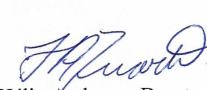
Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador  
UFMG



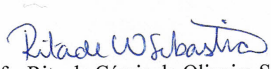
Prof. Luiz Antônio Sodré Costa  
UFJF



Prof. Clebio Soares Nascimento Júnior  
UFSJ



Prof. Hélio Anderson Duarte  
UFMG



Profa. Rita de Cássia de Oliveira Sebastião  
UFMG

Belo Horizonte, 19 de abril de 2017.

*À minha mãe, Sílvia Maria Fernandes,  
por todo o suporte durante toda a minha vida.*

# Agradecimentos

- À minha mãe, Sílvia Maria Fernandes, pelo apoio incondicional;
- Ao meu pai, Paulo Roberto Venâncio, pelas produtivas conversas e por todo o suporte, sempre em ótimos momentos;
- À memória do meu avô, Luiz Fernandes da Silva. Uma das melhores pessoas que eu tive a honra de conhecer durante a vida;
- Aos meus queridos familiares, muito obrigado;
- Ao professor Willian Ricardo Rocha: pela amizade, orientação, paciência e boa vontade, os quais nunca faltaram;
- Ao professor Fabio Doctorovich, pela colaboração;
- Aos amigos Júlio e Roberta, pelas discussões sempre construtivas que, apesar da distância, mantiveram-se presentes;
- À amiga Juliana Fedoce, sempre disposta a ajudar e discutir temas científicos ou não;
- Ao grande amigo Gabriel Libânio, pelas inúmeras discussões científicas, suporte e cervejas;
- Ao grande amigo Marco Túlio Fonseca Rodrigues, por todas as discussões científicas, filosóficas e cotidianas, ao longo de todo o período acadêmico e espero eu, se estenda por longos anos.
- Ao também grande amigo Gabriel Barros de Oliveira.
- Aos amigos do curso de graduação em Química, os quais tornaram a jornada uma experiência de aprendizado sem preço!

- Aos irmãos que a vida me deu: Ciro Cordeiro, Daniel Capu, Irving Otoni, Artur Pádua, Jaime Vinícius, Roberto Amaral, João Camarero, Rafael Toledo, Jorge Luiz Garcia e Rafael Lo Ré. Muito obrigado!
- Aos amigos Rafael Ornelas e Felipe Carlos.
- Aos amigos da Guajajaras: Ivan, Tom, Fred, Rui, Cota, Mafras, Flávio e Zemílio.
- Aos amigos do Laboratório de Química Computacional e Modelagem Molecular (LQCMM) : Thaís, Eufrásia, Marcelo e Marina pelos momentos de descontração e aprendizado.
- As agências de fomento CNPq, CAPES e FAPEMIG, pelo suporte financeiro.

# Resumo

Nas últimas três décadas, muito esforço tem sido empregado na compreensão de processos biológicos nos quais há a participação do Óxido Nítrico (NO). Esse interesse justifica-se em decorrência das diversas funções biológicas atribuídas a essa molécula, conhecida como o menor mensageiro biológico. Dentre os desafios associados ao estudo do NO podemos destacar o seu caráter não inocente, como ligante, e a interconversão do NO à sua forma protonada HNO em solução aquosa. NO e HNO possuem propriedades biológicas que se sobrepõem em alguns casos e, acredita-se que muitos dos efeitos biológicos associados ao NO são na verdade devido à interconversão do NO em HNO e vice-versa.

Nesta Tese foram utilizados cálculos de estrutura eletrônica, termodinâmica estatística e Dinâmica Molecular *ab initio*, no estado fundamental e em estados excitados, para o estudo de processos relacionados com a Dinâmica do Óxido Nítrico em solução, que nos permitiram dar uma contribuição importante para o entendimento de alguns aspectos relacionados à Química do NO em meio biológico. Estes estudos foram (i) dinâmica do NO, em seus diferentes estados de oxidação, em solução; (ii) determinação da energia livre de Gibbs de solvatação do HNO e do potencial de redução do NO a nitroxil ( ${}^2\text{NO}^\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$ ) em solução e, por fim, (iii) dinâmica do processo de fotoliberação do NO em complexos metálicos, exemplificado pelo complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ .

A Dinâmica molecular *ab initio* do NO em solução aquosa revelou que o NO em seus diferentes estados de oxidação apresentam comportamentos bem diferentes quando em solução. O íon nitrosônio é rapidamente consumido dando origem ao íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ). O óxido nítrico permanece em equilíbrio com o íon hidroxil, oriundo do processo de auto ionização da água, dando origem ao radical ânion  ${}^2\text{HONO}^\cdot$ . O íon nitroxil, por possuir estado fundamental tripleto, enquanto sua



forma protonada, HNO, possui estado fundamental singlete, permaneceu inerte em razão da metodologia utilizada realizar a dinâmica molecular apenas em uma superfície eletrônica.

A energia de solvatação do HNO foi obtida, pela primeira vez, através de três metodologias diferentes; duas baseadas na teoria de resposta linear e a outra através do modelo de solvatação contínuo COSMO(SMD). Os resultados obtidos através desses modelos mostraram que a energia estimada anteriormente, e que prevaleceu por mais de 10 anos, possui seu valor super estimado. Os resultados obtidos nesta Tese mostram valores para a energia de solvatação no mínimo 5 vezes menores que o valor estimado presente na literatura. Além disso, o processo de redução do NO foi calculado para os padrões Físico-Químicos e fisiológicos. Ambos os resultados obtidos mostram significados físicos opostos ao que se acreditava em decorrência do valor super estimado para a energia livre de solvatação. Dessa forma, os resultados obtidos aqui mostram um processo favorável à redução do NO através de uma transferência acoplada de próton e elétron, ao contrário dos resultados estimados na literatura recente. A partir dos resultados obtidos na dinâmica molecular *ab initio* do NO, foi proposto um novo caminho para a redução do óxido nítrico ao íon nitroxil através do radical ânion formado observado na dinâmica molecular como intermediário. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram também um potencial de redução favorável tanto no estado padrão Físico-Químico quanto no estado padrão fisiológico.

A dinâmica de fotoliberação do NO no estado excitado, a partir do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ , foi avaliada. Duas metodologias foram empregadas para a dinâmica molecular *ab initio*: (i) o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ , tratado no nível B3LYP/SBKJC, mais 50 moléculas de água tratadas com a metodologia EFP e (ii) o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  e as 10 moléculas de água mais próximas ao complexo no nível B3LYP/SBKJC e as 40 moléculas de água restantes tratadas com a metodologia EFP. Os resultados do modelo (i) mostram a liberação rápida (30 fs) do ligante NO em sua forma radicalar,  $\text{NO}^0$ . Os resultados obtidos para o modelo (ii) mostram apenas o rompimento e formação das ligações Ru–Cl ao longo da dinâmica. Esses resultados mostram a influência no tratamento explícito do solvente, uma vez que a presença dessas moléculas na porção *ab initio* do sistema causam alterações significativas nas transições eletrônicas e, conseqüentemente, uma variação nos efeitos investigados.

**Palavras-chave:** Óxido Nítrico, Nitroxil, DFT, TD-DFT, CASSCF, Dinâmica

Molecular *Ab Initio*, Solvatação, Potencial de Redução.

# Abstract

During the last three decades, much effort has been devoted to understanding biological processes in which Nitric Oxide (NO) is involved. This interest is justified by the various biological functions attributed to this molecule, known as the smallest biological messenger. Among the challenges associated with the study of NO in solution, we may emphasize its non-innocent character, as ligand, and the interconversion of NO to its protonated form HNO in aqueous solution. NO and HNO has overlapping biological properties and, in some cases, the biological effects associated with NO can indeed be due to the interconversion of NO in HNO and vice-versa.

In this Thesis electronic structure calculations, statistical thermodynamics and ab initio molecular dynamics, in the ground and excited states, were employed to study processes related to the dynamics of nitric oxide in solution, that allowed us to contribute to the understanding of some aspects of the NO chemistry in biological medium. Nitric Oxide (NO) was investigated in three different aspects: (i) Dynamics of NO, in its different formal oxidation states, in solution (ii) Determination of the Gibbs Free Energy of solvation of nitroxyl (HNO) and the proton-coupled electron transfer reduction potential of  ${}^2\text{NO}\cdot$  to  ${}^1\text{HNO}$  ( ${}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$ ) in solution and (iii) the dynamics of photorelease of NO from the transition metal complex, using the complex  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  as model.

Ab Initio Molecular Dynamics calculations revealed a rapidly consumption of nitrosonium ( $\text{NO}^+$ ) cation, yielding the nitrite ion ( $\text{NO}_2^-$ ). Ab Initio Molecular Dynamics of NO shows an equilibrium between Nitric Oxide and Hydroxyl ion, generated through the water self-ionization, generating the radical anion specie  ${}^2\text{HONO}^-$ . Nitroxil Ion are not involved in any reaction during the simulated time. This is directly related to its triplet ground state and the singlet ground state of

the protonated form, HNO. The methods used in this work allows only events in a single potential energy surface to occur.

The Gibbs free energy of solvation of the nitroxyl species, HNO, was obtained through three different methods, two of them based on Linear Response Theory and the last one based on the continuum model COSMO(SMD). Our results show values at least five times smaller than the estimated and reference value in literature. The proton-coupled electron transfer reduction of  ${}^2\text{NO}^\bullet$  to  ${}^1\text{HNO}$  ( ${}^2\text{NO}^\bullet, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$ ) in aqueous solution was obtained and indicates a favorable process, in both physical-chemical and physiological conditions. The difference between the values calculated here and the accepted in literature is strictly related to the description of the solvation free Energy and indicates a favorable Proton-Coupled Electron Transfer. Furthermore, a new route for the reduction process of NO to HNO was proposed, based on the intermediate radical anion  ${}^2\text{HONO}^\bullet$ , observed in NO Ab Initio Molecular Dynamics. Our results also indicate a spontaneous process for the reduction when the radical anion is involved.

The dynamics of photorelease of the NO ligand from an excited state of the  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  in the excited state was investigated. Two models were employed: (i)  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  complex treated at the B3LYP/SBKJC level surrounded by 50 water molecules treated in EFP formalism and (ii)  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  and the 10 nearest water molecules at B3LYP/SBKJC surrounded by 40 water molecules at EFP level. The first model revealed a rapid liberation of NO in its radical form  $\text{NO}^0$ , which occurs around 30 fs. The second model employed showed only a sequence of breaking and formation of Ru–Cl bond. These results show how the explicit treatment of the solvent may influence the electronic transitions and also the dynamics of photorelease.

**Keywords:** Nitric Oxide, Nitroxyl, DFT, TD-DFT, CASSCF, Ab Initio Molecular Dynamics, Hydration, Reduction Potential.

---

---

# CONTEÚDO

---

<b>Agradecimentos</b>	<b>ii</b>
<b>Resumo</b>	<b>iv</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>10</b>
1.1 Óxido Nítrico . . . . .	10
1.2 Derivados do Óxido Nítrico . . . . .	14
1.2.1 Íon Nitrosônio, $\text{NO}^+$ . . . . .	14
1.2.2 Íon Nitroxil, $\text{NO}^-$ . . . . .	15
1.3 Óxido Nítrico e Complexos Metálicos . . . . .	17
1.3.1 O ligante NO . . . . .	18
1.4 Motivação . . . . .	20
1.5 Objetivos . . . . .	21
<b>2 Metodologia</b>	<b>28</b>
2.1 Introdução . . . . .	28
2.2 Equação de Schrödinger e Aproximação de Born-Oppenheimer . . . . .	28

---

2.3	Métodos Quânticos de Química Computacional . . . . .	32
2.3.1	Método Hartree-Fock . . . . .	32
2.3.2	Teoria do Funcional da Densidade . . . . .	36
2.3.3	Estados Excitados na DFT . . . . .	40
2.3.4	Correlação Eletrônica . . . . .	41
2.3.5	Complete Active Self-Consistent Field (CASSCF) . . . . .	43
2.4	Correções adicionais . . . . .	44
2.4.1	Efeitos Relativísticos . . . . .	44
2.4.2	Efeitos de Solvente . . . . .	45
2.5	Dinâmica Molecular <i>Ab Initio</i> . . . . .	48
<b>3</b>	<b>Dinâmica Molecular do Óxido Nítrico em diferentes estados for-</b>	
	<b>mais de oxidação</b> . . . . .	<b>55</b>
3.1	Introdução . . . . .	55
3.2	Metodologia . . . . .	56
3.3	Resultados e Discussão . . . . .	58
3.3.1	Simulações MC para os íons $\text{NO}^+$ , $\text{NO}\cdot$ e $\text{NO}^-$ . . . . .	58
3.3.2	Dinâmica Molecular do $\text{NO}^+$ . . . . .	60
3.3.3	Dinâmica Molecular do $\text{NO}\cdot$ . . . . .	62
3.3.4	Dinâmica Molecular do $\text{NO}^-$ . . . . .	64
3.4	Conclusões . . . . .	65
<b>4</b>	<b>Estudo Computacional da Solvatação do Nitroxil e do Potencial</b>	
	<b>de Redução para o par <math>{}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}</math></b> . . . . .	<b>70</b>
4.1	Introdução . . . . .	70
4.2	Metodologia . . . . .	71

---

4.3	Resultados e Discussão . . . . .	74
4.3.1	Solvatação do HNO . . . . .	74
4.3.2	Potencial de Redução para o sistema ${}^2\text{NO}\cdot/{}^3\text{NO}^-$ . . . . .	79
4.3.3	Tratamento do próton para o cálculo do Potencial de Redução . . . . .	82
4.3.4	Potencial de Redução para o sistema ${}^2\text{NO},\text{H}^+/\text{HNO}$ . . . . .	83
4.3.5	Rota alternativa para a redução do ${}^2\text{NO}\cdot$ a ${}^3\text{NO}^-$ . . . . .	85
4.3.6	Redução em Meio Biológico . . . . .	87
4.3.7	Constante de Equilíbrio para o processo ${}^2\text{NO}\cdot + \text{OH}^- \rightleftharpoons {}^2\text{HONO}^-$ . . . . .	89
4.4	Conclusões . . . . .	89
<b>5</b>	<b>Dinâmica de Fotoliberação do NO no Complexo <math>[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{-2}</math></b> . . . . .	<b>95</b>
5.1	Introdução . . . . .	95
5.2	Metodologia . . . . .	97
5.3	Resultados . . . . .	100
5.4	Conclusões . . . . .	110
<b>6</b>	<b>Considerações Finais e Perspectivas</b> . . . . .	<b>115</b>
<b>A</b>	<b>Produção Científica no Período: 1/2013 - 1/2017</b> . . . . .	<b>121</b>
A.1	Artigos publicados e submetidos . . . . .	121
A.2	Artigos em preparação . . . . .	121
A.3	Outros Artigos . . . . .	122
A.4	Participação em eventos . . . . .	122

---

---

## LISTA DE FIGURAS

---

1.1	Diagrama de orbitais moleculares para a molécula NO . . . . .	11
1.2	Esquema representativo da produção endógena do NO . . . . .	13
1.3	Domínio heme da NOS, adaptada da referência [17] . . . . .	13
1.4	Exemplo de mecanismo da nitroação. . . . .	15
1.5	Estrutura geral dos <b>(a)</b> Nitritos, <b>(b)</b> Nitratos e <b>(c)</b> NONOatos. . .	18
1.6	Representação esquemática da utilização de um composto aplicado por luz na Terapia Fotodinâmica, adaptado da referência [23]. . . .	19
1.7	Representação esquemática dos modos de coordenação <b>(a)</b> linear e <b>(b)</b> angular do ligante NO. . . . .	19
2.1	Representação esquemática de uma Superfície de Energia Potencial.	31
2.2	Representação esquemática dos orbitais ativos na metodologia CAS-SCF . . . . .	44
3.1	Função distribuição radial, $g(\mathbf{r})$ , para as distâncias cm-cm entre soluto e solvente . . . . .	57
3.2	Representação esquemática do modelo utilizado para a Dinâmica Molecular do $\text{NO}^-$ , $\text{NO}\cdot$ e $\text{NO}^+$ . . . . .	59
3.3	Variação da energia do sistema em relação ao tempo de simulação .	60
3.4	Imagens da DM do $\text{NO}^+$ para <b>(a)</b> $t = 350$ fs; <b>(b)</b> $t = 400$ fs; <b>(c)</b> $t = 440$ fs; <b>(d)</b> $450$ fs; <b>(e)</b> $t = 500$ fs. . . . .	62



3.5	Varição da energia total do sistema em relação ao tempo de simulação	63
3.6	Imagens da DM do NO para <b>(a)</b> $t = 710$ fs; <b>(b)</b> $t = 720$ fs; <b>(c)</b> $t = 730$ fs; <b>(d)</b> $t = 740$ fs. . . . .	64
4.1	Representação esquemática das interações na Equação 4.1 . . . . .	73
4.2	Função de distribuição radial, $g(\mathbf{r})$ , para o HNO e H <sub>2</sub> O. . . . .	76
4.3	Estruturas escolhidas aleatoriamente da simulação MC com os diferentes tipos de ligações de hidrogênio para o HNO em água. . . . .	77
4.4	Estruturas otimizadas para os pares: <sup>2</sup> NO·/ <sup>3</sup> NO <sup>-</sup> ; ONNO <sup>-</sup> /ONNO <sup>2-</sup> ; HONNO/HONNOH; NO <sub>2</sub> /NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> e NO <sub>3</sub> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> . . . . .	81
4.5	Representação esquemática da estrutura do íon H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> , otimizado no nível TPSSh/def2-QZVP. . . . .	82
4.6	Representação esquemática da estrutura do íon de Zundel (H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> , otimizado no nível TPSSh/def2-QZVP. . . . .	83
4.7	Representação esquemática para os dois caminhos possíveis para o processo <sup>2</sup> NO·/ <sup>3</sup> NO <sup>-</sup> através dos caminhos <b>(a)</b> e <b>(b)</b> . . . . .	86
4.8	Esquema geral para a redução do <sup>2</sup> NO· a <sup>1</sup> HNO. No caminho <b>(a)</b> $x = 1$ e no caminho <b>(b)</b> $x = 2$ . . . . .	91
5.1	Principais orbitais naturais utilizados no nível CASSCF(12,16)/SV(P). . . . .	98
5.2	Estrutura otimizada do complexo [RuCl <sub>5</sub> (NO)] <sup>2-</sup> no nível HF/TZVP . . . . .	100
5.3	Espectro experimental do [RuCl <sub>5</sub> (NO)] <sup>2-</sup> em solução aquosa contendo 1 M de HClO <sub>4</sub> por exposição a luz UV durante 30 minutos [18]. O espectro na região A indica a absorbância no UV distante, enquanto a região B indica a absorbância no UV próximo. Os tempos de exposição à luz UV estão classificados como: 1 (0 min), 2 (7 min), 3 (17 min), 4 (27 min), 5 (10 min), 6 (20 min) e 7 (30 min). A figura mostra também a estrutura de raio-X para o complexo [RuCl <sub>5</sub> (NO)] <sup>2-</sup> , descrito na referência [39]. . . . .	102

---

5.4	Superfície de Energia Potencial para os estados singlete calculados no nível CASSCF(12,16)/SV(P) em função da coordenada $\mathbf{R}_{\text{Ru-NO}}$ , em Å . . . . .	103
5.5	Espectro UV-Vis para o sistema modelo 1 . . . . .	103
5.6	Representação esquemática das transições <b>(a)</b> $S_0 \rightarrow S_1$ e <b>(b)</b> $S_0 \rightarrow S_2$	104
5.7	Representação esquemática das transições <b>(a)</b> $S_0 \rightarrow S_3$ e <b>(b)</b> $S_0 \rightarrow S_4$	105
5.8	Distância de ligação Ru-NO, em Å, em função do tempo $t$ . . . . .	106
5.9	Estruturas do complexo $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ obtidas a partir da DM com 50 moléculas de água tratadas no modelo EFP nos instantes <b>(a)</b> 15, <b>(b)</b> 20, <b>(c)</b> 25, <b>(d)</b> 30 e <b>(e)</b> 35 fs. . . . .	107
5.10	Espectro UV-Vis para o sistema modelo 2. . . . .	108
5.11	Representação esquemática dos Orbitais Moleculares envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_3$ . . . . .	109
5.12	Representação esquemática dos Orbitais Moleculares envolvidos na transição $S_0 \rightarrow S_4$ . . . . .	109

---

---

# LISTA DE TABELAS

---

1.1	Comparação entre a reatividade das espécies NO e HNO em meio biológico [20]. . . . .	17
3.1	Distâncias de ligação (N–O) e cargas CHELPG calculadas para as moléculas de NO <sup>+</sup> , NO <sup>·</sup> e NO <sup>-</sup> no nível MP2/aug-cc-pVDZ . . . . .	59
3.2	Tempo de ocorrência dos fenômenos observados na DM do NO <sup>+</sup> . . . . .	62
4.1	Parâmetros Estruturais para a molécula <sup>1</sup> HNO otimizada no nível TPSSh/Def2-QZVP . . . . .	75
4.2	Análise estatística das ligações de hidrogênio formadas entre o <sup>1</sup> HNO e H <sub>2</sub> O . . . . .	76
4.3	Energias Livres de solvatação estimadas para o HNO . . . . .	78
4.4	Potenciais de Redução (em V) calculados em diferentes níveis de teoria e funções de base para o par ( <sup>2</sup> NO <sup>·</sup> / <sup>3</sup> NO <sup>-</sup> ) . . . . .	79
4.5	Potenciais de Redução calculados para os radicais hiponitrito em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio . . . . .	80
4.6	Comparação entre os potenciais de redução com transferência acoplada de próton e elétron utilizando os íons H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> e de Zundel, [H <sub>2</sub> O—H—OH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> . . . . .	83
4.7	Potenciais de redução obtidos a partir de diferentes modelos para a descrição da energia livre de solvatação para o HNO . . . . .	85

---

4.8	Potenciais de redução para o processo ${}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-$ calculados no nível TPSSh/def2-QZVP . . . . .	86
4.9	Correção para os potenciais de redução em padrão Físico-Químico, $E^\circ({}^2\text{NO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO})$ , e padrão fisiológico $E^{\circ'}({}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-)$	88
5.1	Cargas e parâmetros Lennard-Jones utilizados na simulação MC para o complexo $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ . . . . .	99
5.2	Parâmetros estruturais do complexo $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ . . . . .	101
5.3	Transições do tipo $S_0 \rightarrow S_n$ para o $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ obtidas no nível CASSCF(12,16)/SV(P). . . . .	101
5.4	Transições singleto-singleto para o modelo 1 . . . . .	104
5.5	Populações Naturais para os átomos e valência do Ru e total para os átomos de N e O obtidas nos cálculos NBO no nível TPSSh/GenECP/Def2-TZVP. . . . .	106
5.6	Cargas Naturais para os átomos de Ru, N e O, através de cálculos NBO no nível TPSSh/GenECP/Def2-TZVP. . . . .	107
5.7	Transições singleto-singleto para o modelo 2. . . . .	108

## Lista de Abreviações

- NOS: Nitric Oxide Synthase
- ESDT: Equação de Schrödinger Dependente do Tempo
- ESIT: Equação de Schrödinger Independente do Tempo
- SEP: Superfície de Energia Potencial
- HF: Hartree-Fock
- DFT: Density Functional Theory
- SCF: Self-Consistent Field
- CI: Configuration Interaction
- CASSCF: Complete Active Space Self-Consistent Field
- UV-Vis: Ultra-violeta Visível
- PCM: Polarizable Continuum Model
- COSMO: Conductor-Like Screening Model
- EFP: Effective Fragment Potential
- DM: Dinâmica Molecular
- MC: Monte Carlo
- CHELPG: Charges from Electrostatic Potentials using a Grid Method
- OPLS: Optimized Potential for Liquid Simulations

---

# Introdução

---

## 1.1 Óxido Nítrico

Apesar de sua relativa simplicidade, o Óxido Nítrico (NO) têm sido, ao longo dos últimos 30 anos, alvo de diversos estudos em relação às suas atividades bioquímicas e fisiológicas. Em razão de ser sintetizado em sistemas biológicos, através da enzima NOs (Nitric Oxide Synthase), e em decorrência de sua polaridade e dimensões moleculares pequenas, o NO é capaz de se difundir rapidamente através das paredes celulares, atuando como um mensageiro biológico [1]. Além dessas características, outros papéis biológicos, elucidados ao longo das últimas três décadas, podem ser destacados, como sua modulação às respostas imune e endócrinas, controle cardiovasculares, regulação da pressão sanguínea, neurotransmissão, indução da apoptose<sup>1</sup>, entre outras [2, 3]. Em decorrência do grande esforço realizado nesse período, a presença do NO como uma peça-chave na regulação de processos fisiológicos fez com que a pesquisa de sua química fundamental recebesse cada vez mais importância [4]. A investigação dos aspectos fundamentais do óxido nítrico foi responsável também para que a química de complexos de coordenação de metais de transição com o NO como ligante fosse revisitada, com destaque para a monografia escrita por Richter-Addo e colaboradores [4, 5, 6]. Além disso, o NO foi eleito, em 1992, a molécula do ano pela revista *Science* [1].

O NO possui configuração eletrônica  $(1\sigma)^2(1\sigma^*)^2(1\pi)^4(2\sigma)^2(1\pi^*)^1$ , conforme ilustrado na Figura 1.1, além das seguintes propriedades [1]:

- Ordem de ligação igual a 2,5, com energia de ligação igual a  $627,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , comprimento de ligação igual a 115 pm e frequência de estiramento na região

---

<sup>1</sup>Morte celular programada

do Infravermelho igual a  $1840\text{ cm}^{-1}$ .

- Comportamento paramagnético; em consequência da presença de um elétron desemparelhado no orbital  $\pi^*$ .
- Energia de ionização menor comparada a outras moléculas diatômicas como  $\text{N}_2$  ou  $\text{O}_2$  (9,23 eV contra 15,6 eV e 12,1 eV, respectivamente).
- Momento de dipolo igual 0,166 Debye.
- Possibilidade de coordenação a complexos metálicos em virtude da presença de seus pares de elétrons não-ligantes.
- Do ponto de vista Termodinâmico, o NO é instável; com  $\Delta G^\circ = 86,57\text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\circ = 217,32\text{ J K}^{-1}\text{ mol}^{-1}$ .

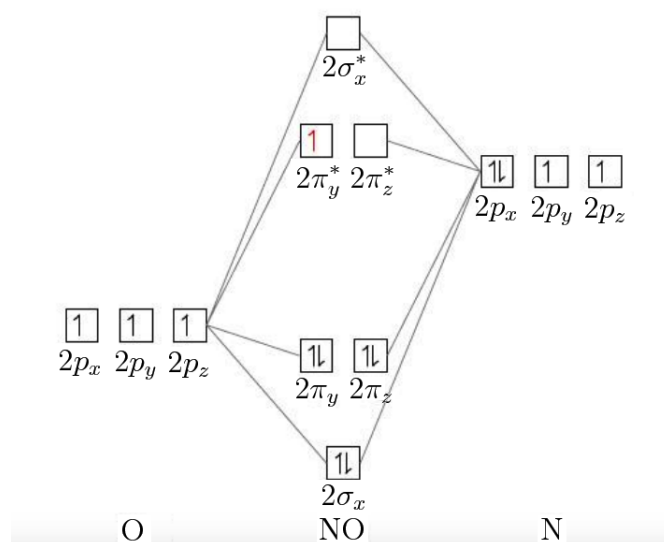


Figura 1.1: Diagrama de orbitais moleculares para a molécula NO

Em decorrência da presença de um elétron desemparelhado em um orbital anti-ligante, o NO apresenta-se como uma espécie bastante reativa e, através da liberação desse elétron, é capaz de assumir sua forma catiônica estável  $\text{NO}^+$ , o que proporciona um aumento de 2,5 para 3,0 em sua ordem de ligação e resulta, consequentemente, na diminuição de seu comprimento de ligação de 115 para 106 pm.

Outro assunto a ser discutido aqui, consiste na formação de dímeros de NO. A formação do  $(\text{NO})_2$  é alvo de intensa discussão na literatura, uma vez que há a

possibilidade de ligação das espécies através de uma ligação N–N, N–O ou ainda O–O. Além disso, outro aspecto relevante consiste na multiplicidade de spin do dímero, que decorrente da associação de duas espécies radicalares, pode apresentar um estado final de spin singlete ou tripleto [7].

Durante os vários anos pelos quais a investigação do  $(\text{NO})_2$  se estendeu, diversos estudos sugeriram como isômero de maior estabilidade aquele com a ligação  $\sigma$  N–N formada pelos dois orbitais  $(\pi^*)^1$  do NO. Foram observados comprimentos de ligação que variam entre 2,26-2,33 Å e energia de ligações que representam uma ligação fraca, sendo considerado um estado quase degenerado em relação a não formação do dímero [7, 14]. Recentemente, cálculos computacionais utilizando métodos multiconfiguracionais mostraram a importância do tratamento de excitações na descrição da ligação N–N e a existência de uma transição  $\sigma_{NN} \rightarrow \sigma_{NN}^*$ , que caracteriza o estado quase degenerado da ligação N–N [15].

Este capítulo possui como objetivo principal uma revisão acerca do óxido nítrico e alguns de seus derivados, bem como uma introdução ao estudo racional de complexos metálicos coordenados ao NO de forma que esse possa ser liberado de forma controlada.

**Produção Endógena do Óxido Nítrico.** Anteriormente ao conhecimento dos efeitos Bioquímicos e Fisiológicos do NO, sua reatividade era associada apenas à sua participação em eventos de Química Atmosférica, na formação de gases do tipo NOx, que possui como exemplo a reação com o oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) para a formação do dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2$ ). Dessa forma, a partir do conhecimento de que o NO pode ser formado de forma direta no ambiente celular de mamíferos, a ideia de que uma molécula pequena e de livre difusão, associada até então à sua toxicidade, fosse capaz de atuar em processos biológicos começou a receber atenção e, conseqüentemente, um grande número de estudos investigativos [16]. A produção endógena do NO ocorre através de uma família de enzimas conhecidas como NO sintase (NOS, mostrada na Figura 1.3 [17]), mostrando a seguir, a partir da conversão do Nitrogênio terminal guanidino da L-arginina em NO [18, 19, 20].

**Atividade Biológica do NO.** Dentre outras funções do NO, podemos destacar a sua descrição como ligante presente na enzima NO-sensível guanilato ciclase solúvel (NO-sensitive sGC, do inglês *NO-sensitive soluble Guanylate Cyclase*), responsável por catalizar a conversão da guanosina-5'-trifosfato à guanosina-3,5'-monofosfato (cGMP, do inglês *cyclic Guanosine Mono Phosphate*) [21]. A ativação



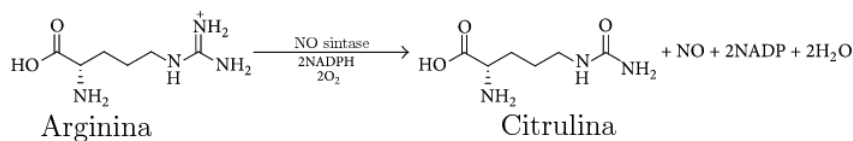


Figura 1.2: Esquema representativo da produção endógena do NO

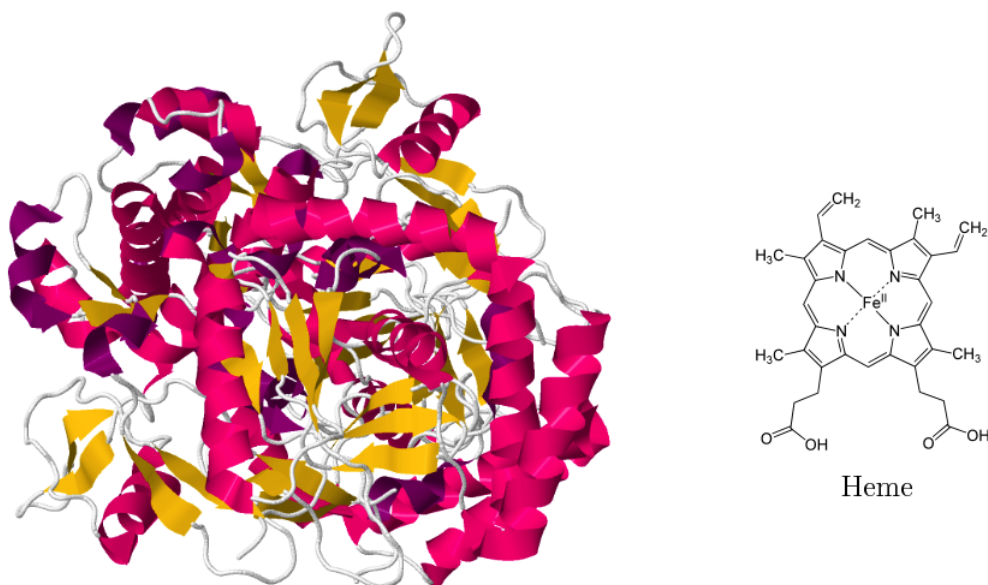


Figura 1.3: Domínio heme da NOS, adaptada da referência [17]

da enzima sGC se dá através da coordenação do NO ao grupo heme da proteína, resultando em um aumento do efeito catalítico e, por consequência, leva um aumento na concentração intracelular da cGMP [16]. O aumento nos níveis da cGMP no interior do músculo vascular liso possui como consequência a vasodilatação [21] e o aumento na concentração do NO regula o grau de constrição mantido pelo vaso sanguíneo e ajuda, então, no controle da pressão arterial [22]. Além disso, acredita-se ainda que o NO seja responsável pelo aumento da concentração da cGMP nas plaquetas e que tal fenômeno seja responsável pelo mecanismo através do qual a inibição da agregação plaquetária ocorra [23]. Outras funções pelas quais a responsabilidade é atribuída ao NO consistem na prevenção da adesão de neutrófilos

e plaquetas às células do endotélio<sup>2</sup>, inibição da proliferação e migração de células em músculos lisos, apoptose e, por fim, como uma barreira para o endotélio celular [24].

## 1.2 Derivados do Óxido Nítrico

Além de sua forma radicalar, ambas as espécies oxidadas e reduzidas do NO apresentam casos de estudos interessantes. Em relação às suas formas reduzidas, podemos destacar o dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2$ ), peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ), dentre outros. O interesse relativo às espécies oxidadas são consequência da facilidade com que ocorre a oxidação do NO em ambientes aeróbicos e, por extensão, a toxicidade dos compostos resultantes como forte agentes oxidantes [25]. Por outro lado os produtos da redução do NO, tais como hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ), nitroxil ( $\text{HNO}$ ) e amônia ( $\text{NH}_3$ ) não foram alvo de tantas investigações em relação aos produtos de oxidação [26]. No entanto, os estudos realizados em torno dos produtos de oxidação do NO devem-se, majoritariamente, a dois fatores: (i) a possibilidade desses produtos serem gerados de forma endógena [27] e (ii) as relações entre suas atividades biológicas e toxicidade [28].

A seguir, serão abordados os principais produtos da oxidação e redução direta do NO, os íons nitrosônio,  $\text{NO}^+$ , e nitroxil,  $\text{NO}^-$ .

### 1.2.1 Íon Nitrosônio, $\text{NO}^+$

O íon Nitrosônio,  $\text{NO}^+$ , corresponde ao produto de oxidação de um elétron do Óxido Nítrico, NO. Essa espécie está relacionada ao ácido nitroso e desempenha um papel fundamental no processo de nitrosação, onde o grupo  $\text{NO}^+$  é transferido até um centro nucleofílico, normalmente ao par de elétrons não-ligantes de um átomo de enxofre ou nitrogênio (Figura 1.4) [29, 30].

De acordo com as investigações de Ridd no controle de difusão na nitrosação e com o artigo de revisão de Hughes, em 1999, o íon nitrosônio é rapidamente hidrolisado em água, gerando o ácido nitroso. Ridd [30] estimou a ordem da constante de equilíbrio para essa reação (esquematizada a seguir) em torno de

---

<sup>2</sup>Camada celular que reveste interiormente os vasos sanguíneos e linfáticos

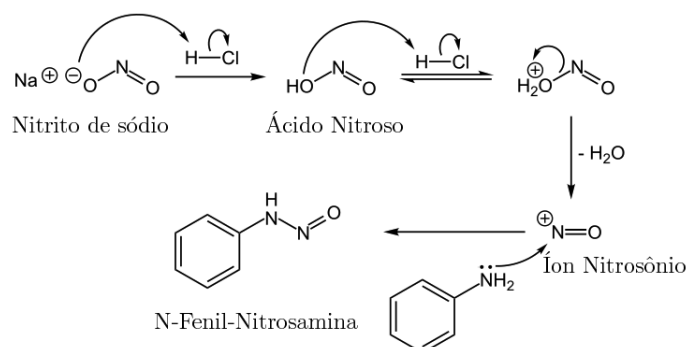
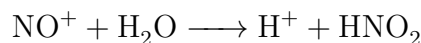


Figura 1.4: Exemplo de mecanismo da nitrosação.

$10^{-6,5}$  a  $25^\circ$  e o tempo de vida do nitrosônio como  $3,0 \times 10^{-10}$  s.



Em sua revisão sobre a relação do NO e seus íons, Hughes [31] ainda relata que a tentativa de que os íons nitrosônio sejam mantidos em solução quando adicionados em forma de sais (como por exemplo  $[\text{NO}^+][\text{BF}_4^-]$  ou  $[\text{NO}^+][\text{PF}_6^-]$ ) também mostrou-se ineficiente. Esse íon só consegue ser encontrado em sistemas nos quais o pH seja extremamente baixo. Em valores biologicamente relevantes, a nitrosação ocorre preferencialmente através da ação de carreadores de  $\text{NO}^+$ , tais como S-nitrosotióis ou N-nitrosaminas.

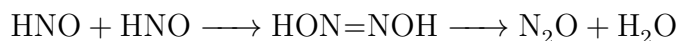
### 1.2.2 Íon Nitroxil, $\text{NO}^-$

Em 1896, Angeli publicou a síntese do sal inorgânico  $\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$  [32], que posteriormente ficou conhecido como sal de Angeli. Alguns anos depois, Angelico [33] propôs que a degradação desse sal em meio aquoso daria resultado ao nitrito e ao NOH. Posteriormente, mais de um século depois, a degradação do sal de Angeli foi revisada e os produtos da decomposição são agora bem determinados como nitrito e HNO (isômero mais estável que o NOH) [34]. Embora as diferenças principais entre o HNO e o  $\text{NO}^\cdot$  estejam relacionadas apenas à adição de um elétron e a protonação, o Nitroxil (HNO) têm apresentado como um potencial agente terapêutico em casos de insuficiência cardíaca [35, 36] dentre outras potenciais aplicações, que serão apresentadas mais adiante.

Embora as investigações acerca das potenciais aplicações do nitroxil tenha crescido nos últimos anos, até 2002 sua relevância biológica era associada à sua

forma desprotonada, o ânion  $\text{NO}^-$ . Essa crença deveu-se ao fato de que o valor do  $\text{p}K_a$  para o HNO, aceito na literatura à época como 4,7 [37]. Com o aumento no número de estudos acerca do HNO, o valor de  $\text{p}K_a$  foi revisado e sofreu um aumento significativo, sendo hoje aceito como 11,4, o que indica a presença exclusiva da espécie protonada em meio biológico [38, 39]. Além disso, outro fator relevante no estudo do equilíbrio ácido-base para o par  $\text{NO}^-/\text{HNO}$  consiste na diferença de spin entre as espécies desprotonada e protonada. Enquanto a espécie mais estável para o  $\text{NO}^-$  corresponde a um tripleto, a espécie mais estável da forma protonada encontra-se em um estado singlete. Tal fato faz com que o equilíbrio ácido-base das espécies seja proibida por spin, o que torna o equilíbrio bastante lento, quando comparado a equilíbrios ácido-base nos quais ambas as espécies possuam mesma multiplicidade de spin [39].

Outra característica complexa em relação ao nitroxil, que torna sua produção e detecção bastante complicada, consiste em sua alta reatividade. A dimerização do nitroxil ocorre de forma espontânea, dando origem ao ácido hiponitroso, que por sua vez, sofre desidratação dando origem ao óxido nitroso e água [40, 41, 42], conforme exemplificado a seguir



A detecção de  $\text{N}_2\text{O}$  como produto final tem sido interpretada como um sinal do envolvimento ou, ao menos, presença de HNO em meio biológico [43]. A reação mostrada acima também foi alvo de estudos teóricos e experimentais que produziram diversos valores para a constante de velocidade. Atualmente, o valor mais aceito corresponde a  $k = 8 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , determinado através de técnicas fotólise instantânea em temperatura ambiente [39].

Recentemente, Shoman e Omar [20] escreveram um artigo de revisão no qual são mostrados os recentes avanços nos estudos em relação às propriedades biológicas do nitroxil. A Tabela 1.1 mostra as principais diferenças na reatividade do NO e HNO frente a reagentes biológicos comuns. É possível destacar, sobretudo a seletividade do HNO aos tióis e aos íons  $\text{Cu}^{2+}$ . Outro fator de destaque consiste na reação com lipídeos, uma vez que o NO se coordena ao lipídeo enquanto a interação com o HNO resulta em uma hidrogenação do lipídeo.

Ainda nesse artigo de revisão, Shoman e colaboradores mostram também os recentes avanços nas investigações acerca das funções biológicas do nitroxil [20]. Dentre essas funções, podemos destacar: (i) Funções antialcolismo [44], (ii) Funções vasculares [45], (iii) Função miocárdia [35], dentre outras. O Capítulo 4 desta

Tabela 1.1: Comparação entre a reatividade das espécies NO e HNO em meio biológico [20].

Reagente biológico	NO	HNO
NO	Não há reação	Dá origem ao par $\text{N}_2\text{O}_2^-/\text{HN}_2\text{O}_2$ , de química desconhecida
HNO	Dá origem ao par $\text{N}_2\text{O}_2^-/\text{HN}_2\text{O}_2$ , de química desconhecida	Dimerização e decomposição a $\text{N}_2\text{O}$
$\text{O}_2$	Auto-oxidação, dando origem a espécies nitrosas ( $\text{N}_2\text{O}$ e $\text{N}_2\text{O}_3$ )	Formação do agente oxidante $\text{ONNO}^-$
RSH/RS <sup>-</sup>	Não há reação direta	Formação de sulfenamida ou disulfeto + hidroxilamina
Fe(II) heme	Formação de Fe(II)-NO estável	Formação de complexo de coordenação
Fe(III) heme	Formação de uma espécie nitroxil instável, primeiro passo na nitrosilação redutiva	Formação de Fe(II)-NO estável, com exceção da enzima sGC
$\text{Cu}^{2+}$	Não há reação	Redução do $\text{Cu}^{2+}$ a $\text{Cu}^+$ com geração de NO
Radical lipídico	Geração de lipídio-NO	Geração de lipídio-H + NO

Tese trará mais informações acerca da Química do HNO.

## 1.3 Óxido Nítrico e Complexos Metálicos

Em decorrência dos estudos realizados ao longo das últimas três décadas, que atribuem ao NO um papel fundamental em diversos processos fisiológicos, a busca e o desenvolvimento de doadores exógenos de NO, afim de extrair desses doadores as funções desejadas, vem cada vez mais ganhando espaço [46, 47]. Dessa forma, diversos compostos começaram a ser desenvolvidos para esse propósito, dentre os quais podemos citar: nitritos e nitratos [48], nitrotiosóis [49], diazêniodiolatos (NONOatos) [50, 51] (Figura 1.5). Alguns doadores orgânicos, tais como trinitrato de gliceril e o dinitrato de isossorbida têm sido aplicados com sucesso no tratamento de hipertensão e casos de angina pectoris<sup>3</sup>. Outros, como nitrosotiosóis, têm se mostrado eficientes na regulação da resposta imune enquanto alguns NONOatos mostraram resultados no aumento da neurotransmissão [6].

No entanto, nas classes doadoras de NO citadas acima a liberação do NO não ocorre de forma seletiva. Além disso, em alguns desses doadores, a liberação do NO pode ocorrer de forma dependente de fatores como temperatura, pH ou presença de enzimas [6]. A partir disso, a busca por compostos capazes de liberar o NO de forma seletiva apresenta-se promissora. Nesse cenário, complexos metálicos capazes de liberar o NO sob exposição à luz têm sido alvos promissores de investigações, uma vez que a liberação induzida por luz permite que o NO seja

<sup>3</sup>Tipo de dor no peito causada pela redução do fluxo sanguíneo para o coração.

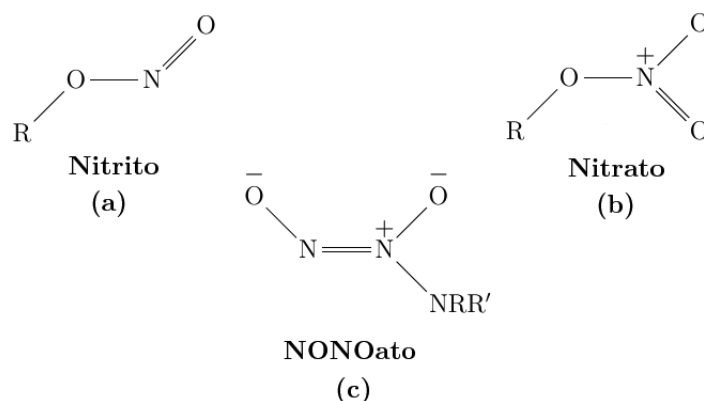


Figura 1.5: Estrutura geral dos (a) Nitritos, (b) Nitratos e (c) NONOatos.

liberado de forma seletiva [23].

Uma importante aplicação dos compostos metálicos ativados por luz consiste na Terapia Fotodinâmica. A Figura 1.6, adaptada da referência [23], mostra seu esquema de funcionamento [53, 54]. Nessa terapia, um composto inativo é injetado e posteriormente acumulado na região tumoral para que, depois da acumulação, seja então realizada a fotoliberação por meio da irradiação de luz na região de interesse. Embora a Terapia Fotodinâmica seja tradicionalmente aplicada através da ativação de fotossensores que geram oxigênio singleto (altamente citotóxico) e outras espécies reativas de oxigênio, fotossensores baseados em complexos de Rutênio têm sido desenvolvidos recentemente. Dessa forma, o desenvolvimento de fotossensores baseados em Rutênio capazes de liberar NO abrem portas a um mecanismo alternativo baseado na atividade antitumoral do NO, a qual é potencialmente mais vantajosa em comparação aos mecanismos que envolvem a formação de oxigênio singleto e outras espécies reativas de oxigênio, uma vez que a hipoxia<sup>4</sup> pode estar relacionada ao crescimento de tumores [55].

### 1.3.1 O ligante NO

Além do interesse de utilização de moléculas capazes de liberar, de forma seletiva, o NO em alvos específicos, outro alvo de estudo do NO como ligante trata-se do seu caráter não inocente de ligação. Em complexos metálicos, por exemplo, o NO pode se coordenar ao metal em três estados formais de oxidação diferente: (i)  $\text{NO}^+$ , (ii) NO e (iii)  $\text{NO}^-$ . Tal fato, além de dificultar a identificação de seu estado

<sup>4</sup>Hipoxia: baixos níveis de oxigênio.

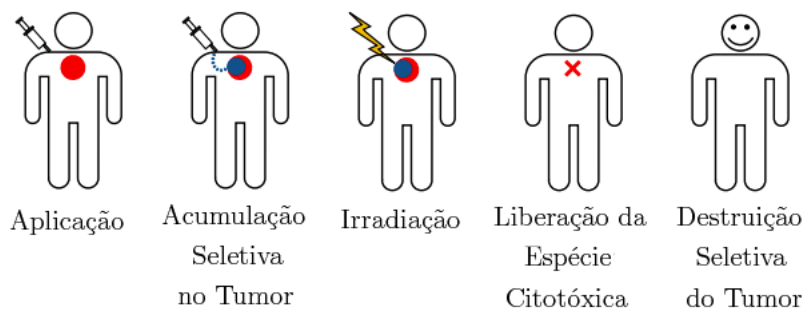


Figura 1.6: Representação esquemática da utilização de um composto aplicado por luz na Terapia Fotodinâmica, adaptado da referência [23].

de oxidação, dificulta também a determinação do estado de oxidação do centro metálico [56].

Em decorrência da dificuldade de se descrever o aspecto eletrônico das ligações  $M(NO)$ , Enemark e Feltham [57, 58] introduziram uma notação na forma  $\{M(NO)\}^n$ , onde  $n$  representa o número de elétrons presentes nos orbitais  $d$  do metal e nos orbitais  $\pi^*$  do NO, sem distingui-los.

Usualmente, diferentes estruturas são atribuídas a diferentes modos de coor-

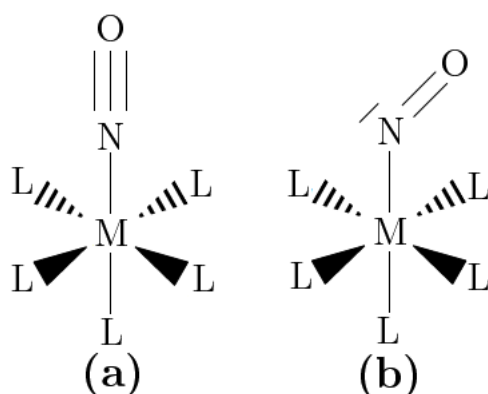


Figura 1.7: Representação esquemática dos modos de coordenação (a) linear e (b) angular do ligante NO.

denação  $\{M(NO)\}^n$ , dentre as quais, as mais frequentes correspondem aos modos de coordenação linear e angular (mostrados na Figura 1.7). Outros modos de coordenação, tais como: a coordenação em ponte e pelo oxigênio também são possíveis, embora sejam raras. Diversos estudos atribuem o modo de coordenação linear ao ligante  $NO^+$  e o modo angular aos ligantes  $NO^0$  e  $NO^-$  [59, 60]. Além

disso, grande parte dos compostos  $\{M(NO)\}^6$ , de modo de coordenação linear, são melhor descritos tratando o ligante nitrosila na forma  $NO^+$ . No entanto, a atribuição ao ligante na forma catiônica ainda é controversa, uma vez que estudos recentes mostraram contribuição significativa de configurações eletrônicas diferentes nas quais o ligante NO é melhor atribuído se considerado no estado formal de oxidação:  $NO^0$  [61].

A partir disso, o conhecimento aprofundado da natureza da ligação Ru–NO é de extrema importância no entendimento da reatividade e processos de oxidação e redução dessas espécies, o que abre caminho, por exemplo, para a investigação de processos fisiológicos nos quais compostos de Rutênio estejam envolvidos com presença de intermediários que contenham o ligante nitrosil.

## 1.4 Motivação

Embora o Óxido Nítrico seja uma molécula pequena e, aparentemente simples, alguns aspectos acerca do seu comportamento fisiológico ainda encontram-se aberto. Dentre tais aspectos podemos citar, por exemplo, o comportamento de seus diferentes estados formais de oxidação em meio fisiológico. A importância no entendimento desse aspecto está relacionada ao fato de que, tendo em vista sua potencial aplicação em terapia fotodinâmica e, em decorrência da sua não inocência enquanto ligante, a liberação do NO pode ocorrer nas formas:  $NO^+$ ,  $NO^0$  e  $NO^-$ .

Outro aspecto em aberto em relação ao NO está relacionado à sua forma aniônica protonada: HNO. O nitroxil foi e é, ainda hoje, alvo de diversos estudos que, conforme abordado anteriormente, mostram uma seletividade dessa espécie em relação a, por exemplo, os tiosóis. No entanto, em decorrência de sua alta reatividade, estudos envolvendo o comportamento do HNO em solução são de extrema dificuldade experimental. Além disso, pouco se conhece a respeito da produção endógena do nitroxil. Nesse ponto, existem duas possibilidades imediatas: (i) a produção direta, como um subproduto da produção do NO, ou (ii) a partir de um processo de redução. Em relação ao primeiro aspecto, alguns estudos têm mostrado cada vez mais a evidência da formação do HNO como subproduto da atividade da enzima NOS [62]. Considerando agora o segundo aspecto, a produção do HNO através da redução, a alta reatividade dessa espécie não permite a formação de um equilíbrio que permita medidas eletroquímicas, o que torna a determinação desse potencial de redução um desafio do ponto de vista experimental.



Nos últimos anos a síntese de complexos metálicos capazes de liberar óxido nítrico *in situ*, sob ação de luz, vem ganhando muita atenção para serem utilizados em terapia fotodinâmica. O estudo da dinâmica deste processo experimentalmente não é trivial, apresentando vários desafios. Aspectos básicos relacionados a esse processo de liberação, como por exemplo, a forma química de como o NO é liberado e as reações subsequentes à sua liberação, ainda estão em aberto.

Nesse sentido, acreditamos que utilização de métodos de simulação computacional e cálculos de estrutura eletrônica possam, em conjunto com os dados experimentais, dar uma contribuição importante o entendimento da química destas espécies em solução. Portanto, espera-se que este trabalho também possa contribuir para o desenvolvimento de protocolos adequados para a simulação destes sistemas e fenômenos em solução, abrindo assim caminho para outros estudos que dependam dos efeitos do solvente, principalmente aqueles que ocorrem em meio fisiológico.

## 1.5 Objetivos

Este trabalho possui como principal objetivo a compreensão de fatores relacionados à Química Fundamental envolvendo o Óxido Nítrico. São aspectos de interesse: (i) O estudo da solvatação do NO e seus íons,  $\text{NO}^+$  e  $\text{NO}^-$ , através de Dinâmica Molecular; (ii) O estudo dos processos pelos quais o NO possa ser reduzido à suas espécies aniônicas  $\text{NO}^-/\text{HNO}$  e, por último (iii) A compreensão do processo de liberação do NO através de processos fotoquímicos em complexos de Ru, a partir do estudo do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ .

A primeira parte citada consiste em um trabalho de investigação dos efeitos de solvatação tanto no tempo de vida de cada um dos íons derivados do NO (e ele próprio). Tal estudo, embora exploratório, foi concebido com o intuito de auxiliar o desenvolvimento racional de complexos metálicos que possuam como objetivo a liberação do NO. Uma vez que compreender o comportamento de cada uma das espécies possíveis de serem liberadas é de extrema importância no que diz respeito a associação do estado de oxidação às funções para as quais essas moléculas podem ser atribuídas tornando portanto possível ou não sua utilização.

A segunda parte deste trabalho consiste no estudo e avaliação do processo de redução  $\text{NO}\cdot, \text{H}^+/\text{HNO}$ . Esse processo apresenta relevância uma vez que, embora os estudos na elucidação dos mecanismos e novas aplicações do NO tenham evoluído ao longo das últimas três décadas, pouco se sabe sobre uma possível rota química para esse processo. Nesse contexto, é interessante avaliar os processos

já descritos na literatura, bem como realizar esforços para a compreensão de tal processo.

A terceira parte deste trabalho trata-se do estudo detalhado da dinâmica de liberação induzida por luz do ligante NO. Para este estudo utilizamos o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  como modelo. Embora esse processo já tenha sido observado e seja comumente utilizado em técnicas de liberação de NO, pouco se sabe a respeito da natureza eletrônica desse processo. Tendo isso em vista, este trabalho espera deixar uma contribuição a respeito do entendimento, em nível eletrônico do processo, bem como prover uma estimativa confiável das energias nele envolvidas. A utilização de luz para a liberação de ligantes com potencial farmacológico têm sido um fator de impulsão no desenvolvimento da Terapia Fotodinâmica e, portanto, justifica o estudo dos aspectos mais fundamentais envolvidos nesse tipo de processo.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Li, W.; Zhou, G.; Mak, T.C.W.; *Advanced Structural Inorganic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2008.
- [2] Ignarro, L.J.; Buga, G.M.; Wood, K.S.; Byrnes, R.E.; Chaudhuri, G.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **84** (1987) 9265.
- [3] Wink, A.A.; Darbyshire, J.F.; Nims, R.W.; Saavedra, J.E.; Ford, P.C.; *Chem. Res. Toxicol*, **6** (1993) 23.
- [4] Richter-Addo, G.B.; P. Legzdins, *Metal Nitrosyl*, Oxford University Press Inc., 1992.
- [5] Richter-Addo, G.B.; Legzdins, P.; Burstyn, J.; *Chem. Rev.*, **102** (4) (2002) 857.
- [6] Rose, M.J.; Mascharak, P.K.; *Coord. Chem. Rev.*, **252**, 18-20 (2008) 2093.
- [7] Dinerman, C.E.; Ewing, G.E.; *J. Chem. Phys.*, **53** (1970) 626.
- [8] Western, C.M.; Langridge-Smith, P.R.R.; Howard, B.J.; *Mol. Phys.*, **44** (1981) 145.
- [9] Kukolich, S.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 4715.
- [10] Casassa, M.P.; Stephenson, J.C.; King, D.S.; *J. Chem. Phys.*, **89** (1988) 1966.
- [11] Howard, B.J.; McKellar, A.R.W.; *Mol. Phys.*, **78** (1993) 55.
- [12] McKellar, A.R.W.; Watson, J.K.G.; Howard, B.J.; *Mol. Phys.*, **86** (1995) 273.

- [13] Kukolich, S.G.; Sickafoose, S.M.; *Mol. Phys.*, **89** (1996) 1659.
- [14] Wade, E.A.; Cline, J.I.; Lorenz, K.T.; Hayden, C.; Chandler, D.W.; *J. Chem. Phys.*, **116** (2002) 4755.
- [15] Taguchi, N.; Mochizuki, Y.; Ishikawa, T.; Tanaka, K., *Chem. Phys. Lett.*, **451** (1) 31 (2008)
- [16] Fukuto, J.M., Bartberger, M.D., Dutton, A.S., Paolucci, N., Wink, D.A., Houk K.N., *Chem. Res. Toxicol*, **18**, 5, (2005) 790.
- [17] [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Nitric\\_Oxide\\_Synthase.png/220px-Nitric\\_Oxide\\_Synthase.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Nitric_Oxide_Synthase.png/220px-Nitric_Oxide_Synthase.png)  
Acessado em 13/12/2016.
- [18] Moncada, S.; Higgs, E.A.; *Eur J. Clin. Invest.*, **21** (4) (1991) 361.
- [19] Griffith, O.W.; Stuehr, D.J.; *Ann. Rev. Physiol.*, **57** (1995) 707.
- [20] Shoman, M.E.; Omar, M.A.; *Oxid. Med. Cell. Long.*, 2016 (2016)
- [21] Arnold, W.P.; Mittal, C.K.; Katsuki, S.; Murad, F.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 74, no. 8, pp. 3203-3207, 1977.
- [22] Thatcher, G.R.L.; *Chem. Soc. Rev.*, **27** (5) (1998) 331.
- [23] Moro, M. A., Russel, R. J., Celtek, S., Lizasoain, I., Su, Y., Darley-Usmar, V. M., Radomski, M. W., Moncada, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93** (4) (1996) 1480.
- [24] Rosselli, M.; Keller, P.J.; Dubey, R.K.; *Hum. Reprod. Update*, **4** (1) (1998) 3.
- [25] Paolucci, N.; Jackson, M.I.; Lopez, B.E.; Miranda, K.; Tocchetti, C.G.; Wink, D.A.; Hobbs, A.J.; Fukuto, J.M.; *Pharmacol. Therapeut.*, **113** (2) (2007) 442.
- [26] J. M. Fukuto, J.M.; Dutton, A.S.; Houk, K.N.; *ChemBioChem*, **6** (4) (2005) 612.
- [27] Spencer, N.Y.; Patel, N.K.; Keszler, A.; Hogg, H.; *Free Rad. Bio. Med.*, **35** (11) (2003) 1515.

- [28] Gross, P.; Smith, R.P.; Crit. Rev. Toxicol., **14** (1) (1985) 87?99
- [29] Williams, D.L.H.; *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988.
- [30] Ridd, J.H.; Adv. Phys. Org. Chem., **16** (1979) 1.
- [31] Hughes, M.N.; Biochim. Biophys. Acta - Bioenergetics, **1411** (2-3)(1999) 263.
- [32] Angeli, A.; Gazzetta Chimica Italiana, **26** (1896) 17.
- [33] Angelico, A.A.A.F.; Gazzetta Chimica Italiana, **33** (1903) 245.
- [34] Dutton, A.S.; Fukuto, J.M., Houk, K.N., J. Am. Chem. Soc., **126**, 12 (2004) 3795.
- [35] Cheong, E., Tumbev, V., Abramson, J., Salama, G., Stoyanovsky, D.A., Cell. Calcium, **37**, 1, (2005) 87.
- [36] Arcaro, A., Lembo, G., Tocchetti, C.G., Curr. Heart Fail. Rep., **11**, 3, (2014) 227.
- [37] Graetzel, M., Taniguchi, S., Henglein, A., Berichte der Bunsen-Gesellschaft, **74**, 10, (1970) 1003.
- [38] Bartberger, M.D., Fukuto, J.M., Houk, K.N., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **98**, 5 (2001) 2194.
- [39] Shafirovich, V., Lyman, S.V., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **99**, 11 (2002) 7340.
- [40] Miranda, K.M., Coord. Chem. Rev., **249**, 3-4 (2005) 433.
- [41] Miranda, K.M., Paolucci, N., Katori T., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **100**, 16 (2003) 9196.
- [42] Wong, P.S., Hyun, J., Fukuto, J.M., Shirota, F.N., DeMaster, EG., Shoeman, D.W., Nagasawa, H.T., Biochemistry, **37**, 16 1998) 5362.
- [43] Donzelli, S., Espey, M.G., Thomas, D.D., Mancardi, D., Tocchetti, C.G., Ridnour, L.A., Paolucci, N., King, S.B., Miranda, K.M., Lazzarino, G., Fukuto, J.M., Wink, D.A., Free Rad. Bio. Med., **40**, 6 (2006) 1056.

- [44] Lee, M.J.C., Nagasawa, H.T., Elberling, J.A., DeMaster, E.G., *J. Med. Chem.*, **35**, 20 (1992) 3648
- [45] Fukuto, J.M., Chiang, K., Hszieh, R., Wong, P., Chaudhuri, G., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **263**, 2, (1992) 546.
- [46] Cai, T.B., Wang, P.G., *Expert Opin. Therap. Patents.*, **14** (2004) 84.
- [47] (a) Napoli, C, Ignaro L.J., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **43** (2003)43:97.  
(b) Ignarro L.J., Napoli, C., Loscalzo, J., *Circ. Res.*, **90** (2002) 21.
- [48] Thatcher, G.R.J., *Curr. Topics Med. Chem.*, **5** (2005) 597.
- [49] (a) Al'Sadoni, H.H., Ferro, A., *Rev. Med. Chem.*, **5** (2005) 247. (b) Williams, D.L.H., *Acc. Chem. Res.*, **32** (1999) 869.
- [50] (a) Keefer, L.K., *Curr. Topics. Med. Chem.*, **5** (2005) 625. (b) Keefer, L.K., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **43** (2003) 585 (c) Hrabie, J.A., Keefer, L.K., *Chem. Rev.*, **102** (2002) 1135.
- [51] Smith, D.J., Chakravorthy, D., Pulfer, S., Simmons, M.L., Hrabie, J.A., Citro, M.L., Saavedra, J.E., Davis, K.M., Hutsell, T.C., Mooradian, D.L., Hanson, S.R., Keefer, L.K.; *J. Med. Chem.*, **39** (1996) 1148.
- [52] Freitag, L.; Quantum chemical studies on electronic structure and photodynamics of Ruthenium complexes, Tese de doutorado, Universidade de Viena, Viena, 2015.
- [53] Ackroyd, R.; Kelty, C.; Brown, N.; Reed, M.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **74** (2001) 656.
- [54] (a) Pandey, R. K. *J. Porphyr. Phtalocyanines*, **04** (2000) 368; (b) Dolmans, D. E. J. G. J.; Fukumura, D.; Jain, R. K.; *Nat. Rev. Cancer*, **3** (2003) 380; (c) Detty, M. R.; Gibson, S. L.;Wagner, S. J. J.; *Med. Chem.*, **47** (2004) 3897; (d) Zhao, B.; He, Y.-Y.; *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **10** (2010) 1797.
- [55] Brown, J. M.; *Methods in Enzymology*; Brüne, H. S., Bernhard, B.; Eds.; *Oxygen Biology and Hypoxia*; Academic Press, 2007; Vol. 435; pp 295.
- [56] Jørgensen, C. K.; *Coord. Chem. Rev.*, **1** (1966) 164.

- 
- [57] Enemark, J.H.; Feltham, R.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 5002.
- [58] Enemark, J.H.; Feltham, R.D.; *Top. Stereochem.* **12** (1981) 155.
- [59] Ford, P. C.; Pereira, J. C. M.; Miranda, K. M.; Nitrosyl Complexes in Inorganic Chemistry, Biochemistry and Medicine II; Mingos, D. M. P., Ed.; Structure and Bonding 154; Springer Berlin Heidelberg, 2013; pp 99.
- [60] Kaim, W. *Advances in Inorganic Chemistry*; Olabe, J. A., van Eldik, R., Eds.; NOx Related Chemistry; Academic Press, 2015; Vol. 67; pp 295.
- [61] Freitag, L.; González, L.; *Inorg. Chem.*, **53** (2014) 6415.
- [62] Martin, W.; *Brit. J. Pharmacol.*, **157** (2009) 537.

---

# Metodologia

---

## 2.1 Introdução

Este capítulo possui como objetivo apresentar, de forma sucinta, os fundamentos das metodologias utilizadas neste trabalho. Para uma leitura mais profunda dos conteúdos apresentados aqui é recomendada a leitura das referências e artigos indicados no decorrer do texto.

Inicialmente, será realizada uma introdução a respeito de dois conceitos de grande importância na Química Computacional, que são a Equação de Schrödinger e a Aproximação de Born-Oppenheimer. Em seguida, uma introdução ao método Hartree-Fock e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Essas metodologias tratam-se de alicerces fundamentais para os cálculos de estrutura eletrônica baseados em função de onda e densidade eletrônica, respectivamente.

Serão abordados ainda os fundamentos de alguns métodos multiconfiguracionais e algumas correções, relativísticas e de inclusão de efeitos do solvente. Por fim, serão apresentados os fundamentos da Dinâmica Molecular Ab Initio (AIMD, do inglês *Ab Initio Molecular Dynamics*).

## 2.2 Equação de Schrödinger e Aproximação de Born-Oppenheimer

Na Mecânica Quântica, a evolução temporal de um sistema dependente de um conjunto de coordenadas  $\{\mathbf{r}\}$  é dada pela Equação de Schrödinger Dependente do Tempo (ESDT)

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\{\mathbf{r}\}, t)}{\partial t} = \hat{\mathcal{H}} \Psi(\{\mathbf{r}\}, t) \quad (2.1)$$



onde o Hamiltoniano  $\hat{\mathcal{H}}$  é responsável pela descrição das energias cinética e potencial do sistema e  $\Psi(\{\mathbf{r}\}, t)$  corresponde à função de onda do sistema em relação ao conjunto de coordenadas  $\{\mathbf{r}\}$  e ao tempo. A função de onda, por si só, não possui nenhum significado físico. No entanto, na descrição de Born, o módulo quadrado da função de onda, isto é  $|\Psi(\{\mathbf{r}\}, t)|^2 = \Psi^*(\{\mathbf{r}\}, t)\Psi(\{\mathbf{r}\}, t)$ , pode ser interpretado como a distribuição de probabilidade das partículas do sistema em relação ao conjunto de coordenadas.

Quando a distribuição de probabilidade de um sistema é independente do tempo, esse estado é então chamado de estado estacionário. Dessa forma, sua função de onda pode ser escrita da seguinte forma

$$\Psi(\{\mathbf{r}\}, t) = \Psi(\{\mathbf{r}\}) \exp\left(-\frac{Et}{\hbar}\right) \quad (2.2)$$

onde a função  $\Psi(\{\mathbf{r}\})$  corresponde à função de onda estacionária do sistema. Essa função, por sua vez, é uma autofunção do Hamiltoniano  $\hat{\mathcal{H}}$  e possui como autovalor de energia a quantidade  $E$ , que representa a energia total do sistema. A partir disso, é possível então escrevermos a Equação de Schrodinger Independente do Tempo (ESIT)

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi(\{\mathbf{r}\}) = E\Psi(\{\mathbf{r}\}) \quad (2.3)$$

Consideremos agora um sistema composto por  $N_e$  elétrons, com carga  $e$ , massa  $m_e$ , descritos pelas coordenadas  $\mathbf{r}_i$  e  $N_N$  núcleos, com carga  $Z_A$ , massa  $M_A$ , descritos pelas coordenadas  $\mathbf{R}_A$ . A partir dessas informações, é possível escrever o Hamiltoniano do sistema levando em conta as interações: elétron-elétron, elétron-núcleo e núcleo-núcleo; além das energias cinéticas eletrônica e nuclear. Dessa forma, temos que

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{en} \quad (2.4)$$

Por simplicidade, daqui em diante será aplicado o sistema de unidades atômicas, no qual as quantidades  $m_e$ ,  $e$ ,  $\hbar$  são equivalentes a 1 e a quantidade  $M_A$  é expressa em unidades de  $m_e$ . Dessa forma, é possível então escrever os operadores cinéticos do Hamiltoniano,  $\hat{T}_e$  e  $\hat{T}_n$  como

$$\hat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 \quad (2.5)$$

$$\hat{T}_n = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^{N_N} \nabla_A^2 \quad (2.6)$$

e os operadores potenciais na forma

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{j>i}^{N_e} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (2.7)$$

$$\hat{V}_{nn} = \sum_{A=1}^{N_N} \sum_{B>A}^{N_N} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} \quad (2.8)$$

$$\hat{V}_{en} = \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{A=1}^{N_N} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} \quad (2.9)$$

Uma vez descritos os operadores cinéticos e potenciais, é possível então reescrever o Hamiltoniano da ESIT (Equação 2.3) na seguinte forma

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}} = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^{N_N} \nabla_A^2 + \\ & \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{j>i}^{N_e} \frac{i}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{A=1}^{N_N} \sum_{B>A}^{N_N} \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} + \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{A=1}^{N_N} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} \end{aligned} \quad (2.10)$$

A introdução desse Hamiltoniano para sistemas que contenham mais de dois corpos (além do átomo de Hidrogênio) não possui solução analítica. Dessa forma, aproximações são necessárias para a solução de átomos multieletrônicos e moléculas.

Uma das aproximações mais utilizadas em Química Computacional para o estudo da estrutura eletrônica molecular trata-se da Aproximação de Born-Oppenheimer [1, 4]. Inicialmente, propõe-se uma separação entre os movimentos dos elétrons e núcleos em virtude da razão entre as suas massas ser suficientemente pequena. Essa razão entre as massas possui como consequência o fato de que os núcleos, por possuírem massa muito maior que a dos elétrons (cerca de  $10^3$  vezes maior) não são capazes de acompanhar o movimento eletrônico. Dessa forma, a função de onda, que antes dependia do conjunto de coordenadas eletrônicas,  $\{\mathbf{r}\}$ , e nucleares,  $\{\mathbf{R}\}$ , pode ser aproximada na forma

$$\Psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = \psi_e(\{\mathbf{r}\}; \mathbf{R}) \psi_n(\{\mathbf{R}\}) \quad (2.11)$$

de forma que a separação entre as funções de onda eletrônica e nuclear resultem em uma função de onda eletrônica,  $\psi_e(\{\mathbf{r}\}, \mathbf{R})$ , que depende de forma paramétrica de um dado conjunto de coordenadas nucleares e a função de onda nuclear  $\psi_n(\{\mathbf{R}\})$ .

Dessa forma, a partir de um dado conjunto de coordenadas nucleares  $\{\mathbf{R}\}$  (por exemplo, uma geometria molecular de partida) é possível então resolver a Equação de Schrodinger eletrônica

$$\hat{\mathcal{H}}_e\psi(\{\mathbf{r}\}) = E_e\psi(\{\mathbf{r}\}) \quad (2.12)$$

onde o Hamiltoniano eletrônico,  $\hat{\mathcal{H}}_e$  é composto pela energia cinética eletrônica,  $\hat{T}_e$ , interação elétron-elétron,  $\hat{V}_{ee}$ , e interação elétron-núcleo,  $\hat{V}_{en}$ . Uma vez obtida então a energia eletrônica do sistema, sua energia total,  $E_T$ , é dada pela soma da energia eletrônica,  $E_e$  ao termo de repulsão nuclear  $V_{nn}$ .

A solução da parte eletrônica para diferentes geometrias nucleares dá origem à Superfície de Energia Potencial (SEP), exemplificada na Figura 2.1. A construção de uma SEP pode ser utilizada para o estudo de dissociação de moléculas, parametrizações para métodos clássicos e semi-clássicos e estudos de Dinâmica Molecular, assunto que será tratado mais adiante.

A seguir, serão apresentados alguns métodos computacionais para a solução

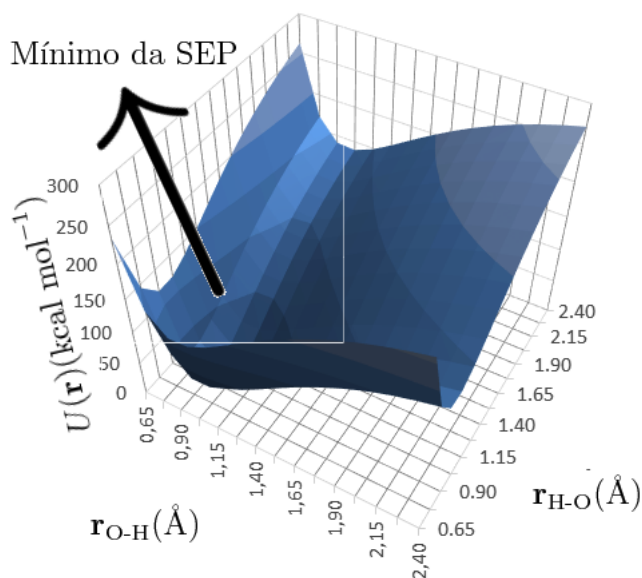


Figura 2.1: Representação esquemática de uma Superfície de Energia Potencial.

da Equação de Schrodinger Independente do Tempo para sistemas moleculares.

## 2.3 Métodos Quânticos de Química Computacional

### 2.3.1 Método Hartree-Fock

Apesar do ganho computacional oriundo da Aproximação de Born-Oppenheimer, o movimento acoplado dos elétrons ainda requer que aproximações sejam feitas. A partir disso, uma função de onda aproximada,  $\Phi_0$ , para um sistema de  $N$  elétrons como um determinante de Slater pode ser construída, como segue

$$\Phi_0 = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_1^{(1)} & \chi_2^{(2)} & \cdots & \chi_N^{(1)} \\ \chi_1^{(2)} & \chi_2^{(2)} & \cdots & \chi_N^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1^{(N)} & \chi_2^{(N)} & \cdots & \chi_N^{(N)} \end{vmatrix} \quad (2.13)$$

onde  $\chi_i^\mu$  corresponde ao produto das partes espacial,  $\phi_i$ , e de spin,  $\xi^\mu$ :

$$\chi_i^{(\mu)} = \phi_i \xi^\mu \quad (2.14)$$

e

$$\xi^{(\mu)} = \begin{cases} \alpha(\mu), & \uparrow \\ \beta(\mu), & \downarrow \end{cases} \quad (2.15)$$

O Determinante de Slater garante a antissimetria das funções de onda mostradas acima. Uma consequência importante da antissimetria é que dessa resulta o princípio da indistinguibilidade dos elétrons, uma vez que esses estão associados a todos os spin orbitais e não podem ser atribuídos a uma região fixa.

No método Hartree-Fock, o Hamiltoniano para um sistema que contenha  $N$  elétrons e  $M$  núcleos pode ser escrito como a soma de dois operadores: um que contempla apenas os operadores de um elétron,  $\hat{O}_1$  e outro que contemple os operadores de dois elétrons,  $\hat{O}_2$ , como segue

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{O}_1 + \hat{O}_2 \quad (2.16)$$

com

$$\hat{O}_1 = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (2.17)$$

com

$$h(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{\mathbf{r}_{iA}} \quad (2.18)$$

e

$$\hat{O}_2 = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{\mathbf{r}_{ij}} \quad (2.19)$$

Ainda em razão da indistinguibilidade dos elétrons, temos que a quantidade  $\langle \Phi_0 | \hat{O}_1 | \Phi_0 \rangle$  pode ser escrita na forma:

$$\langle \Phi_0 | \hat{O}_1 | \Phi_0 \rangle = N \langle \Phi_0 | h(1) | \Phi_0 \rangle \quad (2.20)$$

Por outro lado, a quantidade  $\langle \Phi_0 | \hat{O}_2 | \Phi_0 \rangle$  pode ser calculada como

$$\left\langle \Phi_0 \left| \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} + \frac{1}{\mathbf{r}_{13}} + \dots \right| \Phi_0 \right\rangle \quad (2.21)$$

Ainda pela indistinguibilidade dos elétrons, esse operador pode ser escrito na forma da seguinte permutação

$$\langle \Phi_0 | \hat{O}_2 | \Phi_0 \rangle = \frac{N(N-1)}{N} \left\langle \Phi_0 \left| \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} \right| \Phi_0 \right\rangle \quad (2.22)$$

Essa permutação pode ser escrita em uma notação mais simplificada. Para tal, será introduzida a notação

$$\langle ab || ab \rangle = \langle ab | ab \rangle - \langle ab | ba \rangle \quad (2.23)$$

onde

$$\langle ab | cd \rangle = \left\langle \chi_a(\mathbf{r}_1) \chi_b(\mathbf{r}_2) \left| \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} \right| \chi_c(\mathbf{r}_1) \chi_d(\mathbf{r}_2) \right\rangle \quad (2.24)$$

Dessa forma, reescrevendo a permutação mostrada na Equação 2.22 temos que

$$\langle \Phi_0 | \hat{O}_2 | \Phi_0 \rangle = \frac{1}{2} \sum_{a,b}^N \langle ab || ab \rangle \quad (2.25)$$

Uma vez introduzidas as quantidades oriundas dos operadores  $\hat{O}_1$  e  $\hat{O}_2$ , o valor esperado do Hamiltoniano total, que corresponde à energia  $E$ , pode ser escrito na

forma

$$E = \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}} | \Phi_0 \rangle = \sum_a \langle a | h | a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{a,b} \langle ab || ab \rangle \quad (2.26)$$

onde  $a$  e  $b$  variam de 1 a  $N$ .

A partir de agora, uma vez conhecida a função de onda  $\Phi_0$  e a expressão para o valor esperado para a energia, devemos então encontrar um método para que esse valor possa, efetivamente, ser calculado. Um bom método para se obter os valores esperados para a Energia consiste na utilização do método variacional. Esse método otimiza a função de onda  $\Phi_0$  de forma que o valor esperado para a energia possua como limite inferior fechado a energia total exata do sistema<sup>1</sup>. Essa afirmação pode ser escrita na forma (os passos intermediários necessários para se chegar a expressão a seguir podem ser encontrados na referência [20]):

$$E_{\text{exata}} \leq \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}} | \Phi_0 \rangle. \quad (2.27)$$

Adicionando a forma explícita do Hamiltoniano à Equação 2.27, a Energia Hartree-Fock pode então ser escrita como

$$E_{HF} = 2 \sum_{a=1}^{N/2} \epsilon_a - \sum_{a=1}^{N/2} \sum_{b=1}^{N/2} (2\mathcal{J}_{ab} - \mathcal{K}_{ab}) + V_N \quad (2.28)$$

onde  $\mathcal{J}_{ab}$  e  $\mathcal{K}_{ab}$  correspondem às integrais de Coulomb e de Troca, respectivamente, dadas pelas expressões

$$\mathcal{J}_{ab} = \int_{\mathbf{r}_1} \int_{\mathbf{r}_2} \chi_a^*(\mathbf{r}_1) \chi_b^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(\mathbf{r}_1) \chi_b(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.29)$$

$$\mathcal{K}_{ab} = \int_{\mathbf{r}_1} \int_{\mathbf{r}_2} \chi_a^*(\mathbf{r}_1) \chi_b^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(\mathbf{r}_2) \chi_b(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.30)$$

O termo  $\epsilon_a$ , apresentado na Equação 2.28, corresponde à energia do  $a$ -ésimo orbital molecular. Esse valor é ainda autovalor da Equação de Fock [5], mostrada a seguir

$$\hat{\mathcal{F}} \chi_a = \epsilon_a \chi_a \quad (2.31)$$

Para a solução da Equação de Fock, Roothaan [6] propôs um método que consiste em escrever os orbitais moleculares  $\chi_a$  como uma combinação linear de

---

<sup>1</sup>Alcançado apenas quando a função de onda  $\Phi_0$  corresponde à função de onda exata do sistema.

orbitais atômicos centrados nos átomos do sistema

$$\chi_a = \sum_{\mu=1}^B c_{\mu a} \varphi_{\mu} \quad (2.32)$$

onde os termos  $c_{\mu a}$ 's correspondem aos coeficientes lineares da expansão para os orbitais  $\mu$  (atômico) e  $a$  (molecular), os termos  $\varphi_{\mu a}$ 's correspondem aos orbitais atômicos e  $B$  representa o número de orbitais atômicos utilizados na expansão.

Utilizando a expansão dos orbitais moleculares na expressão de Fock e integrando, temos então que

$$\sum_{\mu=1}^B c_{\mu a} (F_{\mu\nu} - \epsilon_a S_{\mu\nu}) = 0 \quad (2.33)$$

onde

$$F_{\mu\nu} = \langle \varphi_{\mu} | \hat{\mathcal{F}} | \varphi_{\nu} \rangle \quad (2.34)$$

$$S_{\mu\nu} = \langle \varphi_{\mu} | \varphi_{\nu} \rangle \quad (2.35)$$

com  $F_{\mu\nu}$  correspondente à integral de Fock e  $S_{\mu\nu}$  à integral de superposição.

A integral de Fock pode ainda ser escrita na forma como segue:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[ (\mu\nu | \lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\nu | \nu\sigma) \right] \quad (2.36)$$

onde

$$H_{\mu\nu} = \int_{\mathbf{r}_1} \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \left[ -\frac{1}{2} \nabla_1^2 + \sum_A \frac{Z_A}{\mathbf{r}_{1A}} \right] \varphi_{\nu} d\mathbf{r}_1 \quad (2.37)$$

e

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \int_{\mathbf{r}_1} \int_{\mathbf{r}_2} \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \varphi_{\nu}(\mathbf{r}_1) \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} \varphi_{\lambda}^*(\mathbf{r}_2) \varphi_{\sigma}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.38)$$

$$(\mu\lambda | \nu\sigma) = \int_{\mathbf{r}_1} \int_{\mathbf{r}_2} \varphi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \varphi_{\lambda}(\mathbf{r}_2) \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} \varphi_{\nu}^*(\mathbf{r}_1) \varphi_{\sigma}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.39)$$

que correspondem, respectivamente, às integrais de troca e correlação. Por fim, o termo  $P_{\sigma\lambda}$ , que corresponde à superposição dos coeficientes  $c_{i\lambda}$  e  $c_{\sigma i}$ , na forma

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{N/2} c_{i\lambda} c_{\sigma i} \quad (2.40)$$

Uma vez definido o elemento de matriz do operador de Fock, a energia  $\varepsilon$  de um determinado orbital molecular  $a$  é obtida através do determinante secular, dado por

$$|F_{\mu\nu} - \varepsilon_a S_{\mu\nu}| = 0 \quad (2.41)$$

o qual é resolvido de maneira iterativa, partindo de um conjunto de funções de base ( $c_{\mu a}, \varphi_{\mu}$ , necessários na geração das funções  $\chi_a$ ) até que a convergência da solução seja alcançada com o critério de convergência desejado.

### 2.3.2 Teoria do Funcional da Densidade

A principal vantagem, do ponto de vista teórico, introduzida pela Teoria do Funcional da Densidade (DFT) consiste na possibilidade de determinarmos as propriedades do estado fundamental de um sistema a partir da sua densidade eletrônica, sem depender de funções de onda complicadas. Esse fato torna-se vantajoso uma vez que a densidade eletrônica de um sistema depende apenas de uma variável espacial  $\mathbf{r}$ , enquanto a função de onda  $\Psi$  depende de um conjunto de coordenadas  $\mathbf{r} = \{\mathbf{r}_i\}$ . Em outras palavras, é possível então obter informações utilizando a densidade eletrônica, dependente de três variáveis  $\mathbf{r} = (x, y, z)$ , sem utilizarmos a função de onda, que depende de  $3N$  variáveis, com  $N$  correspondente ao número de elétrons do sistema. Computacionalmente, as vantagens apresentadas por métodos DFT consistem no aumento da velocidade de execução de cálculos e menor demanda de espaço em disco.

Historicamente, a DFT desenvolveu-se a partir do modelo proposto independentemente por Thomas e Fermi [7], que utilizava um modelo de gás homogêneo de elétrons para o estudo das propriedades de metais. Nesse modelo, os elétrons são tratados como constituintes de um gás homogêneo e distribuídos uniformemente no espaço de coordenadas. Com isso, a partir da distribuição de Fermi-Dirac - a qual trata das partículas chamadas férmions, partículas cujo spin pode ser descrito como  $2n + 1$ , caso dos elétrons - foi possível a construção de um novo modelo, que leva em conta a densidade eletrônica.

Mais a frente, Hohenberg e Kohn demonstraram, em 1964, que moléculas cujo



estado fundamental fosse não degenerado, ou seja, apresentassem uma única configuração energética no estado fundamental, devem possuir todas as propriedades eletrônicas dependentes apenas da densidade de probabilidade eletrônica desse mesmo estado fundamental,  $\rho(\mathbf{r})$ . Em outras palavras, a energia eletrônica desse sistema, sua função de onda e quaisquer propriedades eletrônicas dependem exclusivamente da quantidade  $\rho(\mathbf{r})$ . Ainda como demonstrado por Hohenberg e Kohn [8], em virtude da dependência entre o potencial externo<sup>2</sup> e a densidade eletrônica do estado fundamental - o que nos permite escrever esse funcional como um funcional da densidade eletrônica, como segue

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (2.42)$$

onde o funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$  contém a energia cinética e as interações de Coulomb, enquanto  $v_{ext}(\mathbf{r})$  representa o potencial externo que atua sobre as partículas. A otimização desse funcional com a condição de que o número total de partículas,  $N$ , seja mantido constante

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad (2.43)$$

nos dá as propriedades do estado fundamental bem como a densidade de cargas, a partir da qual, todas as outras propriedades físicas do sistema podem ser derivadas. O princípio variacional no formalismo DFT apresenta uma grande importância no sentido de que são sugeridos procedimentos com os quais o acesso às propriedades do sistema torna-se possível. Entretanto, infelizmente a forma do funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$ , o qual independe de  $v_{ext}(\mathbf{r})$ , não é conhecida.

Com o intuito de transformar a DFT, até o momento uma teoria que depende de uma função de forma analítica desconhecida, em uma ferramenta aplicável à solução de problemas de estrutura eletrônica, Kohn e Sham [9] desenvolveram um procedimento que consiste na transformação do problema inicial - no qual os elétrons interagem entre si - em um problema auxiliar no qual não há essa interação. A partir disso, nesse sistema auxiliar, o teorema de Hohenberg e Kohn também pode ser aplicado e o funcional único  $F[\rho(\mathbf{r})]$  corresponde, nesse caso, à energia cinética do sistema auxiliar,  $T_0[\rho(\mathbf{r})]$ . A partir disso, o funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$  pode então ser escrito como a soma da energia cinética do problema auxiliar para a densidade do problema real e os termos adicionais que descrevem os termos relacionados à

---

<sup>2</sup>O potencial externo  $v_{ext}(\mathbf{r})$  corresponde à energia sentida pelos elétrons em decorrência dos núcleos.

interação de partículas, resultando em

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T_0[\rho(\mathbf{r})] + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.44)$$

onde o segundo termo do lado direito da equação corresponde à interação de Coulomb, descrito através das densidades de carga dos elétrons, e o terceiro termo corresponde à energia de troca-correlação (também chamada de *exchange-correlation*) e descreve todas as outras interações entre as partículas que não são descritas pelo segundo termo. Na prática, o termo de *exchange-correlation* contém todas as diferenças entre o problema real e o sistema fictício. A aproximação aqui utilizada consiste em tentar concentrar os erros em apenas um termo que a princípio, sofrerá pequenas alterações em relação à interação intereletrônica, ou seja, um termo que dependa apenas da energia cinética e interação de Coulomb. Essa aproximação é bastante válida quando minimizamos o funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$ , com a restrição de manter constante o número  $N$  de partículas do sistema, para obtermos as propriedades físicas do estado fundamental do sistema real. Se determinarmos que a energia desse sistema fictício

$$E^0[\rho(\mathbf{r})] = T_0[\rho(\mathbf{r})] + \int V_{KS}(\mathbf{r})d\mathbf{r}, \quad (2.45)$$

onde  $V_{KS}$  corresponde a um potencial efetivo que será denominado potencial de Kohn-Sham, seja minimizada com a mesma densidade eletrônica que irá minimizar a energia do sistema real

$$\begin{aligned} E[\rho(\mathbf{r})] = & T_0[\rho(\mathbf{r})] + \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' \\ & + E_{xc} + \int v_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r} - \mu \left( \int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} - N \right) \end{aligned} \quad (2.46)$$

a expressão para o potencial de Kohn-Sham será então dada por

$$V_{KS}(\mathbf{r}) = v_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (2.47)$$

$$v_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.48)$$

o qual contém a presença de uma constante aditiva sem maior importância. O potencial químico,  $\mu$ , é introduzido na equação da energia total como um mul-

tiplicador de Lagrange para que a condição de invariância do número total de partículas fosse mantida. A partir disso, o Hamiltoniano efetivo para o sistema descreve um gás de elétrons que não interagem entre si sob a ação de um potencial efetivo  $V_{KS}(\mathbf{r})$  que contém todas as interações entre partículas do sistema real. Para a formulação do potencial efetivo de Kohn-Sham podemos aproximar o problema eletrônico utilizando as funções de onda do problema fictício e escrever a densidade de carga, para o problema real, na forma

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i f_i |\psi(\mathbf{r})|^2 \quad (2.49)$$

onde  $i$  corresponde ao índice para o estado de uma partícula,  $f_i$  é a distribuição de Fermi (que corresponde a  $\theta(\epsilon_F + \epsilon_i)$  para  $T = 0$ ). A energia cinética do sistema auxiliar é relativamente simples de ser calculada se utilizarmos esse formalismo e assume a forma

$$T_0[\rho(\mathbf{r})] = - \sum_i f_i \int \psi_i^*(\mathbf{r}) \frac{1}{2} \nabla^2 \psi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.50)$$

Agora, a partir da minimização do funcional fictício em relação a  $\psi_i^*(\mathbf{r})$  com a restrição de que o número de elétrons seja fixo, podemos escrever um conjunto de equações semelhantes às equações utilizadas em métodos baseados na solução da equação de Schrödinger, essas equações são chamadas de equações de Kohn-Sham, que segue

$$\hat{\mathcal{H}}_{KS} \psi_i(\mathbf{r}) = \left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{KS}(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.51)$$

aqui, a hermiticidade dos operadores que aparecem na expressão garantem a possibilidade de fazermos restrições de modo que as condições de ortonormalidade das funções de onda fictícias sejam mantidas, isto é

$$\int \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \delta_{ij} \quad (2.52)$$

É importante lembrar que as funções de onda presentes nas equações de Kohn-Sham não apresentam significado físico, essas funções correspondem a autoestados da matriz de densidade usada na teoria mas não podem ser consideradas como os orbitais eletrônicos para o sistema real assim como são para o sistema auxiliar. As equações de Kohn-Sham são também equações não lineares, isso ocorre pois as funções de onda eletrônicas, que supostamente correspondem à solução do problema, também fazem parte da construção do potencial efetivo  $V_{KS}(\mathbf{r})$  e também são uti-

lizados na construção da densidade de carga. Isso significa que para resolvermos nosso problema, devemos adotar um método iterativo, ou seja, devemos alimentar o problema com valores de funções de onda e potencial até que ambas as quantidades alcancem a auto-consistência. Tendo em conta que a otimização das equações de Kohn-Sham consiste em otimizar o funcional energia total para o sistema de  $N$  elétrons em um conjunto de funções de onda de um elétron ortonormais, a energia do estado fundamental pode ser escrita na seguinte forma

$$E_0[\rho(\mathbf{r})] = \sum_i f_f \epsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{xc}(\mathbf{r}) - \int v_{xc}(\mathbf{r})d\mathbf{r} + E_{ion} \quad (2.53)$$

onde a contribuição de Hartree (H) e de Exchange (xc) são compensadas, uma vez que a primeira conta duas vezes a mesma quantidade que a segunda não conta, e o termo  $E_{ion}$  leva em consideração as interações de Coulomb para os núcleos iônicos. O princípio variacional no qual a teoria é baseada, exige que nas proximidades do ponto de auto-consistência o funcional da Equação 2.46 seja quadrático nas flutuações da função de onda em torno dos seus valores auto-consistentes.

É de se esperar que as aproximações feitas na teoria (as quais devem ser interpretadas como alternativas para a solução do problema real de interesse) funcionem de forma satisfatória para sistemas nos quais os termos de energia cinética e eletrostática contribuam com maior peso no resultado final da energia. Isso se deve ao fato de que esses termos são descritos quase de forma exata. Dessa forma, a eficiência real da DFT está relacionada a escolha do funcional que descreve a energia de troca/correlação, cuja função consiste em fazer a conexão entre os problemas ideal e real.

### 2.3.3 Estados Excitados na DFT

Embora a DFT seja uma teoria desenvolvida essencialmente para o estado fundamental, é possível obter informações sobre estados excitados e algumas de suas propriedades a partir dessa formulação. A obtenção dessas informações é possível quando o estado excitado de interesse apresenta multiplicidade de spin diferente do estado fundamental, simetria espacial diferente da simetria do estado fundamental e que tal estado excitado corresponda ao estado fundamental de sua multiplicidade de spin (por exemplo: se imaginarmos uma molécula cujo estado fundamental seja um singleto, é possível, através da DFT, calcular o primeiro estado tripleto excitado). Quando a obtenção de um gap de energia singleto-tripletto é obtido através da DFT, essa diferença de energia é comumente chamada de energia SCF e seus re-

sultados normalmente provém boas estimativas desses valores energéticos [10, 11].

Quando os estados de interesse não são acessíveis através dos métodos  $\Delta$ SCF, ainda é possível obter informações dos estados excitados através da Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT, do inglês *Time-Dependent Density Functional Theory*)[12, 13]. A ideia central da TD-DFT consiste na solução da Equação de Schrödinger Dependente do Tempo (Equação 2.1 que possui, em seu Hamiltoniano, uma perturbação de um campo elétrico dependente do tempo. Através da Teoria de Resposta Linear, sem a necessidade de resolver a ESDT de forma explícita, é possível então obtermos a Função Resposta Linear de Densidade

$$\begin{aligned} \Xi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) = & \lim_{\eta \rightarrow 0} \sum_k \left( \frac{\langle \Psi_0 | \rho(\mathbf{r}) | \Psi_k \rangle \langle \Psi_k | \rho(\mathbf{r}') | \Psi_0 \rangle}{\omega - (E_k - E_0) + i\eta} \right. \\ & \left. - \frac{\langle \Psi_0 | \rho(\mathbf{r}') | \Psi_k \rangle \langle \Psi_k | \rho(\mathbf{r}) | \Psi_0 \rangle}{\omega + (E_k - E_0) + i\eta} \right) \end{aligned} \quad (2.54)$$

onde  $\Psi_0$  e  $\Psi_k$  correspondem às funções de onda do estado fundamental e do estado excitado, respectivamente e  $\omega$  corresponde à frequência de oscilação do campo elétrico. A Função  $\Xi$  possui seus picos quando o denominador é nulo, ou seja, quando a frequência do campo elétrico é igual à diferença energética entre os estados fundamental e excitado:  $E_k - E_0 = \omega$ . Do numerador da função  $\Xi$  é possível obter a força do oscilador para uma transição  $0 \rightarrow k$ , que determina a intensidade da transição, como segue

$$f = \frac{2}{3} \langle \Psi_0 | \mu | \Psi_k \rangle^2 \cdot (E_k - E_0) \quad (2.55)$$

Em razão da aplicabilidade a um número maior de sistemas, quando comparado a métodos multiconfiguracionais, a TD-DFT têm sido amplamente empregada no estudos de estados excitados com um notável sucesso [14, 15]. No entanto, a aplicação da TD-DFT ainda é limitada para descrever excitações duplas, energias de excitação de Rydberg e excitações por transferência de carga [16, 17]

### 2.3.4 Correlação Eletrônica

Embora tanto os métodos Hartree-Fock e DFT produzam bons resultados qualitativos para o estado fundamental de diversas moléculas, essas metodologias não tratam, de forma completa, a correlação eletrônica - que consiste na dependência do movimento eletrônico em razão das posições instantâneas dos outros elétrons do sistema. A correlação eletrônica pode ser dividida em duas categorias: (i) correla-

ção dinâmica e (ii) estática [18, 19]. A segunda mantém os elétrons separados ao longo de sua movimentação e pode ser contemplada através do funcional de troca e correlação na DFT. No entanto, a correlação dinâmica depende da utilização de mais de um determinante de Slater na descrição do estado fundamental e é fundamental no estudo de dissociação de moléculas, estados excitados e no tratamento de metais de transição.

Quando a correlação estática é negligenciável, a aproximação HF pode ser utilizada como um excelente ponto de partida para métodos pós-Hartree-Fock, tais como Interação de Configurações (CI) [20], Teoria de Perturbação de Møller-Plesset (MP $n$ ) [21] ou Métodos Coupled-Cluster [22], os quais permitem bons cálculos quantitativos na energia e função de onda e incorporam a correlação dinâmica [23].

Por outro lado, sistemas que possuem alta correlação estática requerem a utilização de vários determinantes de Slater na descrição do estado fundamental e, portanto, a utilização de funções de onda de apenas um determinante não são aconselhadas para o tratamento dos mesmos e métodos multiconfiguracionais devem então ser empregados. Dessa forma, é de extrema importância reconhecer o caráter multiconfiguracional de um sistema - grau de correlação estática - para a escolha de um método capaz de descrevê-lo corretamente. Tradicionalmente essa escolha é feita através de cálculos CI, Teoria de Perturbação de Møller-Plesset, cálculos Coupled-Cluster ou ainda, através da avaliação dos números de ocupação dos orbitais naturais de um sistema [24, 25].

Métodos multiconfiguracionais apresentam a função de onda do estado fundamental baseada em uma soma de diferentes determinantes de Slater que consistem na excitação de uma configuração de referência, que pode ser constituída de um ou mais de um estado de referência. Tomando um sistema com apenas uma configuração de referência  $|\Psi_0\rangle$ , a função de onda que leva em conta a interação das diferentes configurações possíveis pode ser escrita como

$$\begin{aligned} |\Phi_0\rangle = & c_0|\Psi_0\rangle + \sum_r c_a^r |\Psi_a^r\rangle + \sum_{r>s} c_{ab}^{rs} |\Psi_{ab}^{rs}\rangle \\ & + \sum_{r>s>t} c_{abc}^{rst} |\Psi_{abc}^{rst}\rangle + \sum_{r>s>t>u} c_{abcd}^{rstu} |\Psi_{abcd}^{rstu}\rangle + \dots \end{aligned} \quad (2.56)$$

onde os índices  $a, b, c, d$  correspondem aos estados inicialmente ocupados e os estados  $r, s, t, u$  correspondem aos estados para os quais os elétrons foram excitados.

É natural esperar que com o aumento no número de elétrons presente em um dado sistema, o custo computacional para o uso de funções de onda multiconfigu-

racionais torna-se extremamente caro, o que impõe um limite para a aplicabilidade desses métodos. Caso a expansão mostrada na Equação 2.56 seja feita para todos os elétrons e orbitais do sistema ( $n_{orb} \rightarrow \infty$ ), essa expansão é então chamada de *full-CI* e corresponde à solução exata em relação ao conjunto de funções de base utilizado, da Equação de Schrödinger Independente do Tempo.

Para se ter uma ideia da impraticabilidade desse tipo de solução para sistemas que não sejam extremamente pequenos, se considerarmos um sistema cujo estado de spin seja dado por  $S$ , o tamanho da expansão *full-CI* para esse sistema é dado pela fórmula de Weyl [26]

$$N_{full-CI} = \frac{2S + 1}{n_{orb} + 1} \binom{n_{orb} + 1}{n_{el}/2 - S} \binom{n_{orb} + 1}{n_{el}/2 + S + 1} \quad (2.57)$$

### 2.3.5 Complete Active Self-Consistent Field (CASSCF)

Tendo em vista o alto recurso computacional requerido para o tratamento do estado fundamental de um sistema químico através de vários determinantes de Slater, o método CASSCF apresenta-se como uma alternativa viável no estudo de complexos metálicos, uma vez que um conjunto de orbitais é escolhido e, dentro desse espaço, todas as perturbações possíveis são realizadas. Esse espaço é chamado então de espaço ativo e, são definidas também, outras duas regiões: (i) orbitais de caroço e (ii) inativos.

A Figura 2.2 mostra o espaço ativo e as consecutivas excitações que nele ocorrem. Usualmente, a metodologia CASSCF é apresentada na forma CASSCF( $m, n$ ), onde  $m$  representa o número de elétrons do sistema e  $n$  o número de orbitais do sistema. É importante lembrar que o número de orbitais CAS gerados, assim como no método CI, é dado pela fórmula de Weyl (Equação 2.57) e, portanto, quanto maior o número de orbitais escolhidos para o espaço ativo, maior demanda computacional será requerida para o cálculo. Usualmente, o limite de aplicabilidade do métodos gira em torno de CASSCF(16,16), o que significa definir o espaço ativo contendo 16 elétrons distribuídos em 16 orbitais.

Não existe, no entanto, uma regra geral para a escolha dos orbitais que irão compor o espaço ativo, uma vez que esse varia de sistema para sistema. Em casos de complexos metálicos, como o empregado neste trabalho, a ideia consiste em escolher orbitais, ligantes e antiligantes, que possam participar das ligações Ru–L afim de promover ou quebrar ligações químicas. Usualmente, são escolhidos os orbitais  $d$  do metal,  $\pi$  ligante e antiligante de um determinado ligante (neste caso,

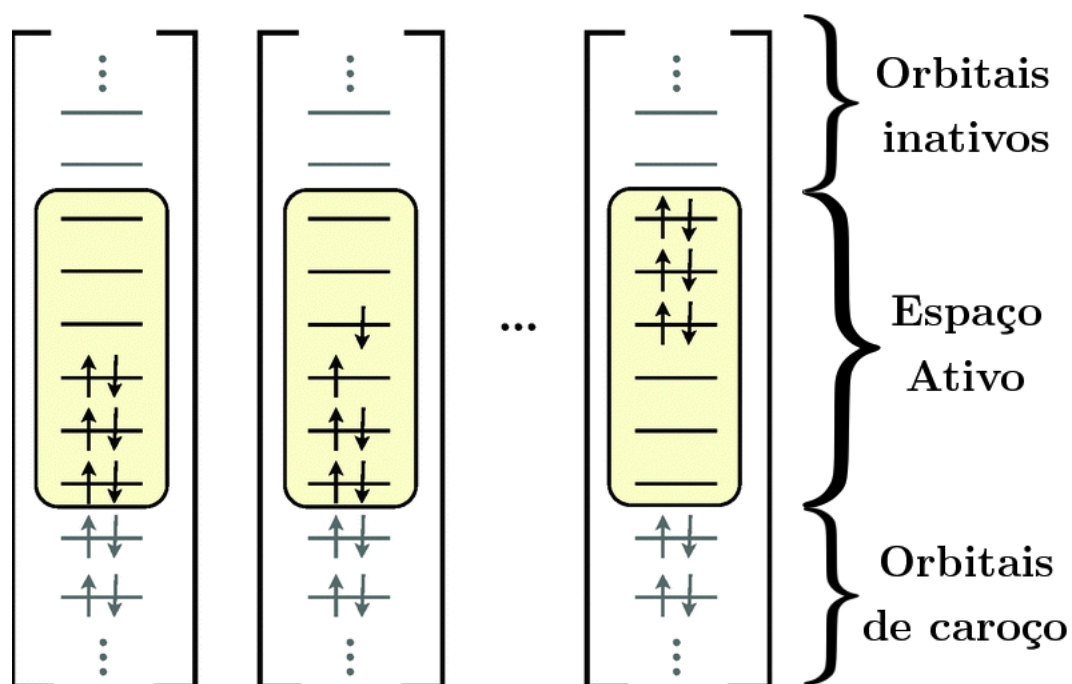


Figura 2.2: Representação esquemática dos orbitais ativos na metodologia CASSCF

o NO) e os orbitais  $\sigma$  ligante e antiligante dos outros ligantes (Cl, para o complexo estudado).

## 2.4 Correções adicionais

### 2.4.1 Efeitos Relativísticos

A Equação de Schrödinger independente do tempo (ESIT), usada na grande maioria dos pacotes computacionais disponíveis, não leva em conta os efeitos relativísticos decorrente da alta velocidade dos elétrons de átomos cujas cargas nucleares sejam altas, em especial para metais a partir da segunda série de transição. Com isso, considerar os efeitos relativísticos torna-se indispensável para a descrição de complexos de Rutênio. Os métodos de correção relativística à ESIT de maior sucesso são aqueles baseados na Equação de Dirac e funções de onda de quatro



componentes [27]. No entanto, essas correções são, em prática, restritas à sistemas pequenos de forma que sua aplicação em complexos metálicos é, do ponto de vista computacional, proibitiva. Com isso, aproximações que envolvam um ou dois componentes foram desenvolvidas com o intuito de possibilitar a inclusão de efeitos relativísticos em sistemas maiores. Dentre as duas aproximações de dois componentes mais usadas podemos destacar os métodos ZORA (do inglês, *Zeroth Order Regular Approximations*) [24] e as transformações de segunda-ordem de Douglas-Kroll-Hess (DKH) [29].

De forma geral, os efeitos relativísticos podem ser divididos em duas partes, que são os efeitos relativísticos escalares independentes de *spin*, e.g. expansão e contração dos orbitais por efeitos relativísticos, e os acoplamentos spin-órbita (SOC, do inglês *Spin-Orbit Coupling*), derivados da interação entre os momentos de *spin* e angular. Em relação à primeira classe de efeitos relativísticos, é possível obter resultados cujos efeitos relativísticos sejam incluídos através de um potencial efetivo de caroço (ECP, do inglês *Effective Core Potentials*) [35], que leva em conta as camadas de caroço de átomos pesados sem gerar custos computacionais adicionais. Já a segunda classe de efeitos relativísticos requer a utilização de funções de onda multi-configuracionais [31] ou TD-DFT [32], o que, conseqüentemente, demanda maior custo computacional e impõe limites para a aplicação em sistemas de muitos átomos.

### 2.4.2 Efeitos de Solvente

Embora cálculos de estrutura eletrônica sejam capazes de fornecer informações relevantes a respeito do sistema, tais como espectro vibracional, dados termodinâmicos, espectros UV-Vis e outros, é de extrema importância ter em mente o acordo em relação ao experimento. Experimentos são, comumente, conduzidos em solução. Isso faz com que os efeitos do solvente produzam conseqüências na medida de dados experimentais. Com isso, a construção de modelos que sejam capazes de incluir os efeitos do solvente é de fundamental importância para que as simulações, da melhor forma possível, aproximem-se de condições experimentais.

Dentre as aproximações mais comumente utilizadas no estudo de sistemas químicos através de cálculos de estrutura eletrônica, as mais populares consistem no tratamento implícito do solvente. Este tratamento é feito através da inclusão de uma constante dielétrica que reproduza aquela do solvente de interesse e a criação de uma cavidade, que abriga o soluto. Dentre as aproximações de solvente

implícito, podemos destacar os modelos PCM (do inglês, *Polarizable Continuum Model*) [33] e COSMO (do inglês, *Conductor-Like Screening Model*) [15]. Esses modelos tornaram-se populares em virtude de causarem pouco aumento no custo computacional de cálculos de estrutura eletrônica e possibilitam que efeitos que não dependam da interação explícita com moléculas do solvente possam ser incluídos.

Para que os efeitos explícitos do solvente sejam levados em conta, foram abordadas neste trabalho duas aproximações: uma vez incluídas de forma explícita as moléculas do solvente, através do método Monte Carlo [32], cujo procedimento será descrito adiante (i) o tratamento quântico das moléculas do solvente e (ii) a aplicação do modelo dos fragmentos efetivos de potencial (EFP, do inglês *Effective Fragment potential*).

O modelo EFP consiste na divisão do Hamiltoniano em duas regiões, uma região *ab initio* (RA) e um potencial efetivo,  $\mathbf{V}$ , como segue

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_{\text{RA}} + \mathbf{V}. \quad (2.58)$$

O potencial  $\mathbf{V}$ , o qual é adicionado como termo de um elétron, traz consigo as contribuições eletrostáticas para as interações soluto-solvente e soluto-soluto, de polarização (indução) e troca/transferência de carga. A partir disso, temos então que a energia total do sistema,  $E_{\text{total}}$  pode ser escrita como

$$E_{\text{total}} = E_{\text{RA}} + E_{\text{interação}} \quad (2.59)$$

onde  $E_{\text{RA}}$  representa a energia da região *ab initio* e  $E_{\text{interação}}$  a energia relativa ao método EFP, que contém as três interações descritas acima. O potencial  $\mathbf{V}$ , que descreve a interação da  $i$ -ésima molécula na região EFP e as coordenadas da região *ab initio*,  $s$ , pode ser escrito como

$$V_{el}(i, s) = \sum_{k=1}^K V_k^{Elec}(i, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{Pol}(i, s) + \sum_{m=1}^M V_m^{Rep}(i, s) \quad (2.60)$$

onde o primeiro termo do lado direito da equação corresponde às contribuições eletrostáticas, o segundo termo corresponde às interações de polarização e o terceiro corresponde à troca/repulsão.

O potencial eletrostático pode ser escrito de forma exata, e relativamente compacta, através da Análise de Distribuição Multipolar (DMA, do inglês *Distributed Multipolar Analysis*) [35]. Nessa análise, são necessários  $K$  pontos de expansão,

correspondentes às coordenadas nucleares e pontos médios de ligação, onde, para cada ponto  $K$ , o termo pode ser expandido na forma

$$V_k^{Elec}(i, s) = \frac{q_k(i)q_s}{\mathbf{r}_{sk}} - \sum_a^{x,y,z} \mu_a^k(i) F_a(\mathbf{r}_{sk}) - \frac{1}{2} \sum_{a,b}^{x,y,z} \Theta_{ab}^k(i) F_{ab}(\mathbf{r}_{sk}) - \frac{1}{15} \sum_{a,b,c}^{x,y,z} \Omega_{abc}^k(i) F_{abc}(\mathbf{r}_{sk}) \quad (2.61)$$

onde  $q$ ,  $\mu_a$ ,  $\Theta_{ab}$  e  $\Omega_{abc}$  correspondem, respectivamente, à carga, dipólo, quadrupólo e octopólo;  $F_a$ ,  $F_{ab}$  e  $F_{abc}$  correspondem ao campo elétrico do soluto, gradiente do campo elétrico e Hessiana do campo elétrico do soluto. Essas quantidades interagem da seguinte forma: a carga do fragmento interage com o potencial elétrico da região *ab initio*; o dipólo do fragmento interage com o campo elétrico da região *ab initio*; o quadrupólo do fragmento interage com o gradiente do campo elétrico da região *ab initio* e, por fim, o octopólo do fragmento interage com a Hessiana do campo elétrico da região *ab initio*.

O segundo termo da Equação 2.60, correspondente à Polarização dos fragmentos em relação ao campo elétrico da porção *ab initio* é tratado através de uma perturbação auto-consistente que faz uso de Orbitais Moleculares Localizados (OMLs). As polarizabilidades encontram-se no centro  $l$  dos OMLs, definidas matematicamente como

$$V_l^{Pol}(i) = - \sum_{a,b}^{x,y,z} F_a(\mathbf{r}_l) \alpha_{ab}^l(i) \langle F_b(\mathbf{r}_l) \rangle \quad (2.62)$$

onde  $F$  corresponde ao campo elétrico da região *ab initio* e  $\alpha_{xy}^l$  à componente do tensor de polarizabilidade das moléculas do fragmento.

Por fim, o termo de repulsão/transferência de carga entre a região *ab initio* e os fragmentos de potencial é modelado pelo termo de um elétron no Hamiltoniano *ab initio*, correspondente a uma função gaussiana, como segue

$$V_m^{Rep}(i, s) = \sum_j^J \beta_m(i) e^{-\alpha_{m,j}(i)r_{m,s}^2} \quad (2.63)$$

com  $m$  correspondente ao número de espécies envolvidas e  $\alpha$  e  $\beta$  parâmetros escolhidos.

## 2.5 Dinâmica Molecular *Ab Initio*

A Dinâmica Molecular (DM) consiste no estudo da evolução temporal de um sistema através da propagação, no tempo, de suas equações de movimento. Aqui serão discutidos os aspectos introdutórios a respeito desse tipo de aproximação. Maiores informações a respeito das técnicas dentro desse tipo de dinâmica podem ser encontradas na referência [37]. Da Equação de Schrödinger Dependente do Tempo, temos:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_I\}; t) = \hat{\mathcal{H}} \Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_I\}; t) \quad (2.64)$$

Em seguida, considerando que a solução exata da Equação de Schrödinger Independente do Tempo é conhecida para uma determinada configuração nuclear, na forma

$$\hat{\mathcal{H}}_e \Psi_k(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) = E_k \Psi_k(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) \quad (2.65)$$

onde o espectro de  $\hat{\mathcal{H}}_e$  é assumido como sendo discreto e as funções de onda são ortonormais, ou seja

$$\int \Psi_k^*(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) \Psi_l(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) d\mathbf{r} = \delta_{kl} \quad (2.66)$$

Uma vez conhecidas essas funções adiabáticas em todas as posições nucleares possíveis, é possível então expandir a função de onda total da Equação 2.64 como

$$\Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_I\}; t) = \sum_{l=0}^{\infty} \Psi_l(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) \chi_l(\{\mathbf{R}_I\}; t) \quad (2.67)$$

onde as funções de onda nucleares  $\{\chi_l\}$  podem ser interpretadas como correspondentes à expansão temporal. Essa expansão foi introduzida por Born [3] para a solução do problema independente do tempo, em decorrência da hierarquia dos movimentos eletrônico e nuclear.

Introduzindo o produto *ansatz* (Equação 2.67) na equação dependente do tempo (Eq. 2.64) e multiplicando pela esquerda por  $\Psi_k^*(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\})$  temos que

$$\left[ -\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 + E_k(\{\mathbf{R}_I\}) \right] \chi_k + \sum_l c_{kl} \chi_l = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_k \quad (2.68)$$

onde o termo  $\mathcal{C}_{kl}$  é dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{C}_{kl} = & \int \Psi_k^* \left[ - \sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 \right] \Psi_l d\mathbf{r} \\ & + \frac{1}{M_I} \sum_I \left\{ \int \Psi_k^* [-i\hbar] \Psi_l d\mathbf{r} \right\} [-i\hbar \nabla_I] \end{aligned} \quad (2.69)$$

e corresponde ao operador de acoplamento não adiabático. O primeiro termo desse operador corresponde ao elemento de matriz do operador energia cinética dos núcleos enquanto o segundo depende dos momentos nucleares.

A contribuição diagonal  $\mathcal{C}_{kk}$  depende apenas de uma função de onda adiabática  $\Psi_k$  e representa uma correção no autovalor adiabático  $E_k$  da parte eletrônica da Equação de Schrödinger (Eq. 2.65) para o  $k$ -ésimo estado. Como consequência disso, a contribuição adiabática para a Equação 2.68 é obtida considerando apenas esses termos diagonais

$$\mathcal{C}_{kk} = - \sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \int \Psi_k^* \nabla_I^2 \Psi_k d\mathbf{r} \quad (2.70)$$

e como o segundo termo da Equação 2.69 nulo quando a função de onda eletrônica é real, temos então o desacoplamento total da Equação 2.68 como segue

$$\left[ - \sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 + E_k(\{\mathbf{R}_I\}) + \mathcal{C}_{kk}(\mathbf{R}_I) \right] \chi_k = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_k \quad (2.71)$$

o que implica que o movimento nuclear não altera o estado eletrônico  $k$  do sistema ao longo da evolução temporal. De forma análoga, a função de onda da Equação 2.64 também pode ser desacoplada em um produto direto das funções de onda eletrônica e nuclear, como segue

$$\Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_I\}; t) \approx \Psi_k(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_I\}) \chi_k(\{\mathbf{R}_I\}; t) \quad (2.72)$$

que leva em conta apenas um termo da expansão geral apresentada na Equação 2.67.

Essa simplificação leva, conseqüentemente, ao desaparecimento do termo dia-

gonal de acoplamento adiabático na Equação 2.71, resultando em

$$\left[ -\sum_i \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 + E_k(\{\mathbf{R}_I\}) \right] \chi_k = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_k \quad (2.73)$$

que resulta na definição da aproximação de Born-Oppenheimer.

O próximo passo no desenvolvimento da Dinâmica Molecular *Ab Initio* consiste no tratamento dos núcleos como partículas clássicas, tendo como base o elevado número de situações nas quais a aproximação de Born-Oppenheimer pode ser aplicada. A transição para o tratamento clássico de um sistema quântico pode ser realizada através de uma aproximação semi-clássica, na qual a função de onda é reescrita como

$$\chi_k(\{\mathbf{R}_I\}; t) = A_k(\{\mathbf{R}_I\}; t) \exp \left[ \frac{iS_k(\{\mathbf{R}_I\}; t)}{\hbar} \right] \quad (2.74)$$

e depende de um termo de amplitude  $A_k$  e uma fase  $S_k$ , com ambos considerados como reais e  $A_k > 0$  para a representação polar. Aplicando então a aproximação semi-clássica para a função de onda nuclear à Equação 2.73 temos que

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{2M_I} (\nabla_I S_k)^2 + E_k = \hbar^2 \sum_I \frac{1}{2M_I} \frac{\nabla_I^2 A_k}{A_k} \quad (2.75)$$

$$\frac{\partial A_k}{\partial t} + \sum_I (\nabla_I A_k)(\nabla_I S_k) + \sum_I \frac{1}{2M_I} A_k (\nabla_I^2 S_k) = 0 \quad (2.76)$$

para um determinado estado eletrônico  $k$  e já com a separação entre as partes reais e imaginárias do problema.

A relação para o termo de amplitude pode ser escrito novamente como uma equação de continuidade, após multiplicarmos sua expressão pela esquerda por  $2A_k$ , que nos dá

$$\frac{\partial A_k}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{M_I} \nabla_I (A_k^2 \nabla_I S_k) = 0 \quad (2.77)$$

$$\frac{\partial \rho_k}{\partial t} + \sum_I \nabla_I \mathbf{J}_{k,I} = 0 \quad (2.78)$$

com a ajuda do fato de identificar a probabilidade de densidade nuclear  $\rho_k = |\chi_k|^2 \equiv A_k^2$ , obtido diretamente da Equação 2.74 e com a corrente de densidade associada definida como  $\mathbf{J}_{k,I} = A_k^2 (\nabla_I S_k) / M_I$ . A Equação de continuidade (2.77)

é independente de  $\hbar$  e garante, localmente, a conservação da densidade de probabilidade  $|\chi_k|^2$  na presença de um fluxo.

É de grande importância discutir também a relação da fase  $S_k$  (Equação 2.75) da função de onda nuclear associada ao  $k$ -ésimo estado eletrônico. Essa equação contém um termo que depende explicitamente de  $\hbar$ , que torna-se nulo no limite clássico ( $\hbar \rightarrow 0$ ) e nos dá que

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{2M_I} (\nabla S_k)^2 + E_k = 0 \quad (2.79)$$

Essa equação é agora isomórfica com as Equações de movimento na formulação de Hamilton-Jacobi da mecânica clássica,

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} + H_k(\{\mathbf{R}_I\}, \{\nabla S_k\}) = 0 \quad (2.80)$$

com o Hamiltoniano clássico como

$$H_k(\{\mathbf{R}_I\}, \{\mathbf{P}_I\}) = T(\{\mathbf{P}_I\}) + V_k(\{\mathbf{R}_I\}) \quad (2.81)$$

onde, para uma dada conservação de energia  $dE_{tot}/dt = 0$ , temos que

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} = -(T + E_k) = -E_k^{tot} = \text{constante} \quad (2.82)$$

definido em termos das coordenadas generalizadas ( $\{\mathbf{R}_I\}$ ) e seus respectivos momentos conjugados ( $\{\mathbf{P}_I\}$ ). Utilizando a transformação

$$\mathbf{P}_I \equiv \nabla_I S_k \left[ = M_I \frac{\mathbf{J}_{k,I}}{\rho_k} \right] \quad (2.83)$$

as Equações de movimento na formulação de Newton podem então ser lidas na forma

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = -\nabla_I V_k^{BO}(\{\mathbf{R}_I(t)\}) \quad (2.84)$$

onde  $V_k^{BO}$  corresponde ao potencial exercido nos núcleos pelos elétrons. Isso significa que nesse tipo de dinâmica, os núcleos são propagados de forma clássica sob a ação das energias eletrônicas em uma determinada posição. Em outras palavras, é equivalente dizer que é realizada uma dinâmica molecular clássica com potencial eletrônico quântico.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Ballhausen, C.J.; Hansen, A.E.; *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **23** (1972) 15.
- [2] Born, M.; Oppenheimer, J.R.; *Ann. Phys. Leipzig.*, **84** (1927) 457.
- [3] Born, M.; Huang, K.; *Dynamical Theory of Crystal Lattice*, Oxford University Press, N. Y. (1954) Ap. VII.
- [4] Vianna, J.D.M.; Fazzio, A.; Canuto, S.; *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*, Editora Livraria da Física, São Paulo (2004).
- [5] Fock, V. Z. *Phys* 1930, 61, 126.
- [6] Roothaan, C. C. J.; *Rev. Mod. Phys.*, **23** (1951) 69.
- [7] (a) Thomas, L. H.; *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **23** (5) (1927) 542. (b) Fermi, E.; *Rend. Accad. Naz. Lincei.*, **6** (1927) 602.
- [8] Hohenberg P.; Khon W.; *Phys. Rev.*, **136** (1964) B864 .
- [9] Khon, W.; Sham L.J.; *Phys. Rev.*, **140** (1965) A1133.
- [10] Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **11** (2009)10757
- [11] González, L.; Escudero, D.; Serrano-Andrés, L.; *ChemPhysChem*, **13** (2012) 28.
- [12] Casida, M. E.; *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **914** (2009) 3.
- [13] Casida, M.; Huix-Rotllant, M.; *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **63** (2012) 287.
- [14] Franco Jr, F.C.; Padama, A.A.B.; *Polymer*, **97**, 5 (2016) 55.
- [15] Ma, C.; Yang, Y.; Li, C.; Liu, Y.; *J. Phys. Chem. A*, **119**, 51 (2015) 12686.



- [16] Plasser, F.; Crespo-Otero, R.; Perdezoli, M.; Pittner, J.; Lischka, H.; Barbatti, M.; *J. Chem. Theory Comput.*, **10**, 4 (2014) 1395.
- [17] Ziegler, T.; Seth, M.; Krykunov, M.; Autschbach, J.; Wang, F. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **914** (2009) 106.
- [18] Bartlett, R. J.; Stanton, J. F.; In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; JohnWiley & Sons, Inc., 1994; 65.
- [19] Boguslawski, K.; Tecmer, P.; Legeza, Ö.; Reiher, M. *J. Phys. Chem. Lett.*, **3** (2012) 3129.
- [20] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover: Mineola, New York, 1996.
- [21] Møller, C.; Plesset, M. S.; *Phys. Rev.*, **46** (1934) 618.
- [22] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover: Mineola, New York, 1996.
- [23] Freitag, L.; *Quantum chemical studies on electronic structure and photodynamics of Ruthenium complexes*, Tese de doutorado, Universidade de Viena, Viena, 2015.
- [24] (a) Janssen, C. L.; Nielsen, I. M. B.; *Chem. Phys. Lett.*, **290** (1998) 423; (b) Nielsen, I. M. B.; Janssen, C. L.; *Chem. Phys. Lett.*, **310** (1999) 568; (c) Jiang, W.; DeYonker, N. J.; Wilson, A. K.; *J. Chem. Theory Comput.*, **8** (2012) 460.
- [25] (a) Pulay, P.; Hamilton, T. P.; *J. Chem. Phys.*, **88** (1988) 4926; (b) Gordon, M. S.; Schmidt, M. W.; Chaban, G. M.; Glaesemann, K. R.; Stevens, W. J.; Gonzalez, C.; *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 4199.
- [26] Roos, B. O.; In *Lecture Notes in Quantum Chemistry*; Roos, B. O., Ed.; *Lecture Notes in Chemistry* 58; Springer Berlin Heidelberg, 1992; pp 177.
- [27] Reiher, M.; Wolf, A. *Relativistic Quantum Chemistry: The Fundamental Theory of Molecular Science*; JohnWiley & Sons, 2014.
- [28] Lenthe, E. v.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G.; *J. Chem. Phys.*, **99** (1993) 4597.

- 
- [29] Hess, B. A.; Phys. Rev. A, **32** (1985) 756.
- [30] Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H.; Theoret. Chim. Acta, **77** (1990) 123.
- [31] Malmqvist, P. A.; Roos, B. O.; Schimmelpfennig, B.; Chem. Phys. Lett., **357** (2002) 230.
- [32] Wang, F.; Ziegler, T.; J. Chem. Phys., **123** (2005) 154102.
- [33] Mennucci, B.; WIREs Comput. Mol. Sci., **2** (2012) 386.
- [34] Klamt, A.; WIREs Comput. Mol. Sci., **1** (2011) 699.
- [35] (a) Stone, A. J.; Chem. Phys. Lett., **83** (1981) 233; (b) Stone, A. J.; The Theory of Intermolecular Forces; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1996.
- [36] Coutinho, K.; Canuto, S.; DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation, University of São Paulo, 1997.
- [37] Marx, D.; Hutter, J.; Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods, Cambridge University Press, Cambridge, 2009

---

# Dinâmica Molecular do Óxido Nítrico em diferentes estados formais de oxidação

---

## 3.1 Introdução

Em decorrência das inúmeras funções biológicas nas quais o NO representa um papel de extrema importância, o desenvolvimento de compostos capazes de realizar, de forma seletiva, sua liberação têm sido alvo de inúmeros estudos [1, 10]. Nesse sentido, o desenvolvimento de complexos metálicos capazes de efetuar esse procedimento quando ativados por luz têm se mostrado, nos últimos anos, um campo bastante promissor [5, 10]. No entanto, em razão da sua não inocência enquanto ligante, o NO pode se coordenar a complexos metálicos na forma  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^0$  ou  $\text{NO}^-$ . Enemark e Feltham [11, 12] desenvolveram uma notação que representa o número de elétrons presentes nos orbitais de valência do Metal e do NO, representada como  $\{\text{M}-\text{NO}\}^n$ , onde  $n$  representa o número de elétrons.

Tendo em vista os diferentes estados formais de oxidação pelos quais o NO pode estar coordenado a um centro metálico, é esperado também que sua liberação possa ocorrer em diferentes estados formais de oxidação e, a partir disso, outros processos podem então tornar-se necessários para que o NO esteja disponível em sua forma radicalar em meio biológico. Em relação aos seus íons, é reportado que o íon  $\text{NO}^+$  possua um tempo de vida bastante curto em solução, em torno de  $3 \times 10^{-1}$  s [13] e que o íon  $\text{NO}^-$  esteja envolvido em um equilíbrio para a formação do HNO [14, 15].

Dessa forma, este estudo possui como objetivo investigar, através da dinâmica

molecular *ab initio*, o comportamento do NO, e seus diferentes estados formais de oxidação, em solução. A importância desse estudo está relacionada a obtenção de informações sobre tempo de permanência, em solução, de cada uma dessas espécies. Isso afeta diretamente a disponibilidade, em meio biológico, dos diferentes ligantes que podem ser liberados para as aplicações desejadas. Com isso, é possível esperar então que uma melhor compreensão a respeito da disponibilidade de cada uma das espécies possa contribuir para o desenvolvimento racional de complexos que possuam um determinado tipo de coordenação ao NO e que sejam capazes de efetuar sua liberação na forma na qual deseja-se que o NO disponível no meio, potencializando assim sua ação.

## 3.2 Metodologia

**Otimização das diferentes espécies do NO** As estruturas do  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}\cdot$  e  $\text{NO}^-$  foram otimizadas, inicialmente, no nível MP2 (Moller-Plesset Second Order Perturbation Theory) [16, 17] utilizando funções de base do tipo aug-cc-pVDZ [16]. O cálculo das cargas atômicas foi realizado através do formalismo CHELPG [18], no mesmo nível de teoria (MP2/aug-cc-pVDZ).

**Cálculos de Dinâmica Molecular *Ab Initio*** A partir disso, o modelo de solvatação a ser utilizado na Dinâmica Molecular foi construído a partir de uma simulação Monte Carlo (MC) [19] na qual o sistema proposto fosse formado por uma molécula do soluto contida em uma caixa de formato cúbico ( $a = 30\text{\AA}$ ) contendo 599 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ . Essa simulação MC foi então realizada no *ensemble* canônico (NVT) com  $T = 298\text{ K}$  e  $p = 1\text{ atm}$ . A dimensão escolhida para a caixa foi tal que a densidade do sistema reproduzisse a densidade da água,  $\rho = 0,997\text{ g cm}^3$ . O sistema foi então equilibrado através de 40.000 passos MC e, posteriormente, 60.000 passos MC foram realizados para a obtenção das propriedades termodinâmicas. Para cada um dos passos da simulação a energia foi obtida através do potencial de pares de Coulomb e Lennard-Jones com os termos 12 e 6 [20]. Os potenciais intermoleculares utilizados na simulação MC foram obtidos através do campo de força OPLS [21].

A Figura 3.1 mostra a função de distribuição de pares,  $g(\mathbf{r})$ , para o centro de massa do soluto e o centro de massa para as moléculas do solvente. Após a análise da função  $g(\mathbf{r})$ , 80 moléculas de água foram então escolhidas para compor o sistema da Dinâmica Molecular *Ab Initio*, representando as moléculas do solvente

que serão consideradas de forma explícita para a DM. A escolha desse número de moléculas garante então que todas as moléculas de água cujo centro de massa estejam distantes em até 8 Å do centro de massa do soluto serão contabilizadas na DM. Esse número garante também que todas as camadas de solvatação consideradas relevantes (i.e. primeira à terceira) estarão incluídas de forma explícita na DM.

O passo seguinte consiste na escolha do método pelo qual será realizado a

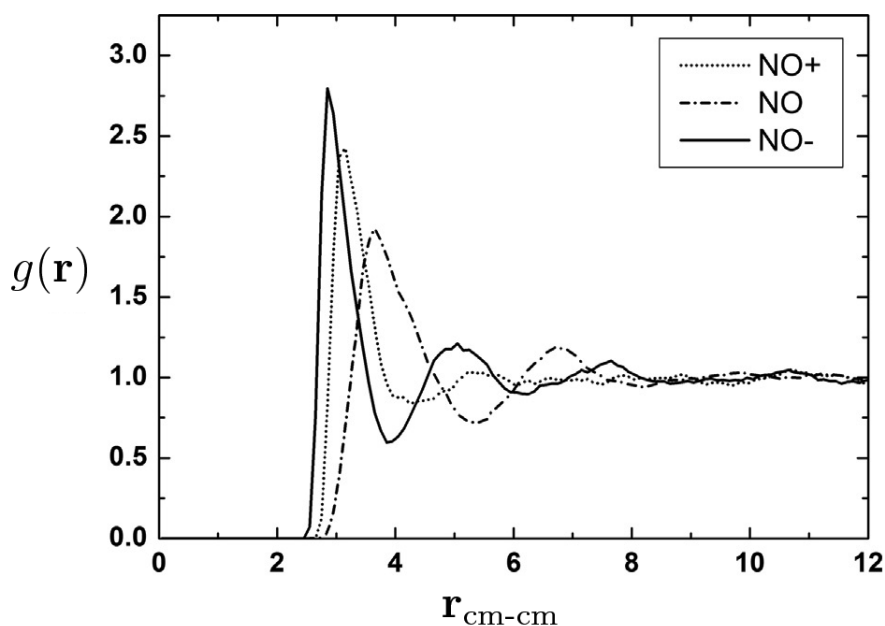


Figura 3.1: Função distribuição radial,  $g(\mathbf{r})$ , para as distâncias cm-cm entre soluto e solvente

DM. O sistema contendo o soluto e as 80 moléculas de água foi então dividido em duas camadas: (i) Soluto + 20 moléculas de água e (ii) 60 moléculas de água restantes, conforme ilustra a Figura 3.2. A partir disso, a primeira camada do sistema foi tratada no nível DFT utilizando o funcional B3LYP/3-21G(*d*), [22, 21] o que permite que processos reativos sejam descritos. A segunda camada do sistema (60 moléculas de água) foi tratada com o formalismo B3LYP/EFP [24]. As dinâmicas *ab initio* [25] foram realizadas no *ensemble NVT*, onde o número de partículas  $N$ , a temperatura  $T = 310,15$  K e o volume  $V$  do sistema é mantido constante. A temperatura escolhida corresponde à temperatura média do corpo

humano, correspondente a 37°C. Essa temperatura foi mantida constante através da técnica do termostato de Nosé-Hoover [26, 27]. O volume foi mantido constante através de condições esféricas de contorno [28], as quais são governadas por um potencial harmônico com constante de força de 20 kcal mol<sup>-1</sup> Å<sup>2</sup>. As velocidades iniciais translacionais e rotacionais foram geradas a partir da distribuição de Maxwell-Boltzmann. As equações de movimento foram propagadas através do algoritmo Velocity-Verlet [29] com  $\Delta t = 1$  ps e tempo total de simulação igual a 20 ps, o que resulta em 20.000 passos de simulação. Isto é, em cada passo da simulação a energia quântica total do sistema é avaliada para a propagação das equações de movimento. Desta forma, para cada espécie, 20.000 cálculos quânticos foram realizados, contabilizando 60.000 cálculos quânticos no total.

As simulações de DM foram realizadas utilizando o estado fundamental de cada uma das espécies, sendo o cátion nitrosônio, NO<sup>+</sup> no estado singleto; o NO no estado duplete e, por fim, o ânion nitroxil, NO<sup>-</sup>, no estado tripleto.

As simulações MC foram realizadas utilizando o programa DICE, desenvolvido pelo grupo dos professores S. Canuto e K. Coutinho [30]. Os cálculos de mecânica quântica e Dinâmica Molecular *Ab Initio* foram realizados utilizando o programa GAMESS, desenvolvido pelo grupo do professor M. Gordon [3]

## 3.3 Resultados e Discussão

### 3.3.1 Simulações MC para os íons NO<sup>+</sup>, NO<sup>·</sup> e NO<sup>-</sup>

As simulações MC, realizadas através de potenciais clássicos, foram feitas com o intuito de se determinar as camadas de solvatação dos solutos NO<sup>+</sup>, NO<sup>·</sup> e NO<sup>-</sup> em água. A Figura 3.1 mostra a função de distribuição radial,  $g(\mathbf{r}_{\text{cm-cm}})$ , entre o centro de massa do soluto e das moléculas do solvente. Os parâmetros estruturais (distância N–O e as cargas utilizadas para as moléculas do soluto estão dispostos na Tabela 3.1.

A partir da análise da Figura 3.1, é possível observar que a primeira camada de solvatação para as espécies: íons nitrosônio, óxido nítrico e íon nitroxil são bem definidas com máximo em 3,15, 3,65 e 2,85 Å, respectivamente. Dessa forma, o íon NO<sup>-</sup> possui a menor camada de solvatação, seguido pelo NO e pelo íon NO<sup>+</sup>. Como consequência desse fato temos que o íon NO<sup>-</sup> possui interações mais efetivas com o solvente o que resulta em uma camada de solvatação mais compacta. Embora esse resultado seja controverso se levarmos em conta o volume de cada um dos solutos ( $V_{\text{NO}^-} > V_{\text{NO}^\cdot} > V_{\text{NO}^+}$ ) a influência das cargas atômicas (Tabela 3.1)

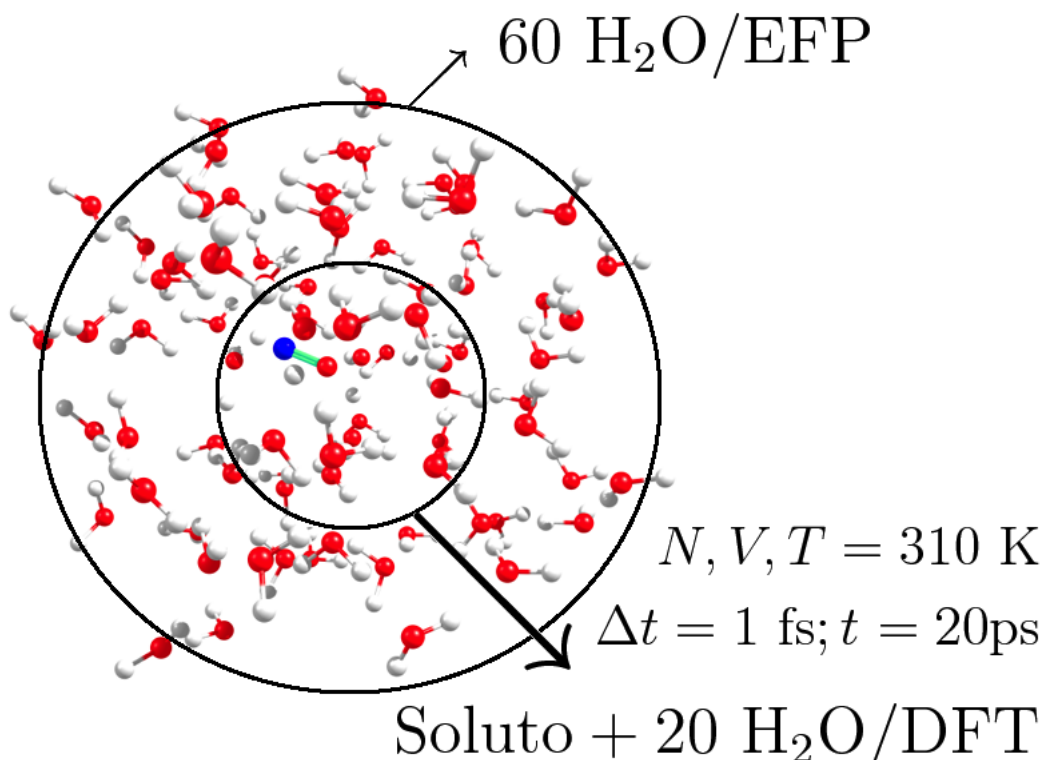


Figura 3.2: Representação esquemática do modelo utilizado para a Dinâmica Molecular do NO<sup>-</sup>, NO<sup>·</sup> e NO<sup>+</sup>

Tabela 3.1: Distâncias de ligação (N–O) e cargas CHELPG calculadas para as moléculas de NO<sup>+</sup>, NO<sup>·</sup> e NO<sup>-</sup> no nível MP2/aug-cc-pVDZ

Espécie	$r_{\text{N-O}}$	$q_{\text{N}}$	$q_{\text{O}}$
NO <sup>+</sup>	1,08	0,510	0,490
NO <sup>·</sup>	1,14	-0,043	0,043
NO <sup>-</sup>	1,27	-0,622	-0,278

em cada uma dessas espécies é determinante para que as ligações de hidrogênio entre as moléculas do soluto e solvente ocorram de forma efetiva. O ânion em questão possui maior probabilidade de comportar-se comoceptor das ligações de hidrogênio com o solvente do que a espécie catiônica do NO, mesmo levando em conta a diferença no volume molecular entre as espécies aniônica e catiônica.

### 3.3.2 Dinâmica Molecular do $\text{NO}^+$

As simulações de Dinâmica Molecular do íon nitrosônio em água mostraram que essa espécie é bastante instável e rapidamente reage, de forma irreversível em solução aquosa. A Figura 3.3 mostra a variação da energia total do sistema ao longo dos 20 ps simulados.

O primeiro evento observado na DM do íon nitrosônio consiste na auto-

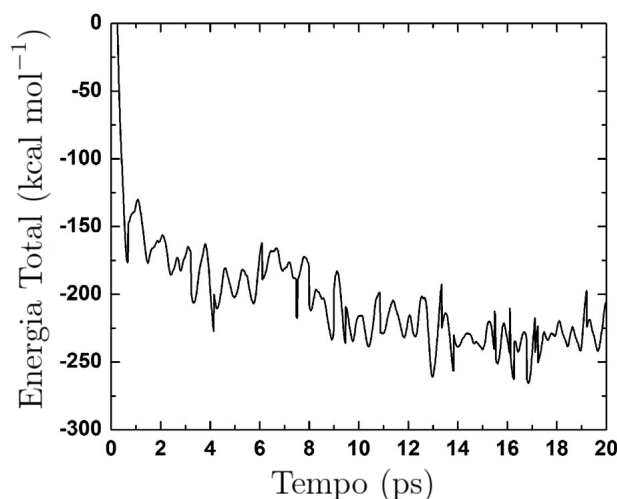


Figura 3.3: Variação da energia do sistema em relação ao tempo de simulação

ionização da água, que ocorre em torno de 100 fs e pode ser representada da seguinte forma



A auto-ionização da água é seguida por uma difusão do próton através das moléculas de água vizinhas. Essa difusão é acompanhada também pelo movimento térmico das moléculas do soluto. No intervalo de 100 a 430 fs, é possível observar que o próton relativo ao íon hidrônio move-se através das moléculas do solvente, o que permite que a carga positiva não fique localizada em uma única molécula do solvente e, portanto, resulta em uma estabilização do sistema. O mecanismo de difusão do próton em meio as moléculas de água é ainda alvo de intensa discussão. No entanto, dois modelos possuem grande aceitação na literatura [32]: os íons de Eigen ( $\text{H}_9\text{O}_4^+$ ) e Zundel ( $\text{H}_5\text{O}_2^+$ ) [33]. Outro fator que merece destaque acerca da difusão do próton consiste em não depender que a auto ionização ocorra em um ponto específico do sistema, o que permite que eventos que dependam da auto



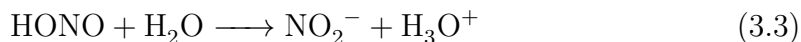
ionização possam ser observados sem que haja uma dependência rígida com o ponto de partida da Equação 3.1. Além disso, a escala de tempo na qual foi observada a auto ionização da água encontra-se de acordo com resultados prévios obtidos através de cálculos de Dinâmica Molecular Car-Parrinello [34].

A partir de 440 fs, outro evento teve início na DM. Foi observada a reação do cátion nitrosônio com o ânion hidroxil, dando origem ao ácido nitroso, como segue



A formação do ácido nitroso, a partir da reação do nitrosônio e moléculas de água, consiste também em um evento observado na atmosfera, em regiões de elevada altitude [35]. Medidas experimentais dessa reação [36], associados a cálculos de estrutura eletrônica de primeiros princípios [37] mostraram que a formação do ácido nitroso é predominante a partir do envolvimento de 4 moléculas de água. A observação da formação do HONO em água na escala de tempo observada, 440 fs, indica que tal reação seja controlada, essencialmente, por fatores de difusão, com uma barreira energética desprezível.

Embora os resultados da DM dêem indícios de uma formação extremamente rápida e controlada por difusão, o ácido nitroso formado apresenta um tempo de vida muito curto. Num pequeno intervalo de tempo, que vai de 440 a 450 fs, o HONO formado é desprotonado, dando origem ao íon nitrito, de acordo com a Equação 3.3



Após a sua formação, o íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) permanece em solução até o fim da simulação (20 ps). No Capítulo 1 dessa Tese, foi discutida a formação do íon nitrito a partir do íon nitrosônio em água, com tempo de vida estimado por Ridd [13] em  $3 \times 10^{-10} \text{ s}^1$ . Nossas simulações indicam um tempo de vida menor para a espécie catiônica ( $\text{NO}^+$ ), em torno de  $4 \times 10^{-13} \text{ s}$  que, assim como previsto por Ridd, indicam um processo controlado por difusão.

A Tabela 3.2 resume os eventos ocorridos na dinâmica e seus respectivos tempos. A Figura 3.4 mostra uma sequência de imagens obtidas a partir da DM no intervalo de tempo compreendido entre  $t = 350 - 500 \text{ fs}$ .

---

<sup>1</sup>O valor estimado por Ridd foi obtido experimentalmente através de medidas de difusão através do raio hidrodinâmico

Tabela 3.2: Tempo de ocorrência dos fenômenos observados na DM do  $\text{NO}^+$ 

Evento	Tempo (fs)
$2 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$	100
$\text{NO}^+ + \text{OH}^- \longrightarrow \text{HONO}$	440
$\text{HONO} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_3\text{O}^+$	450

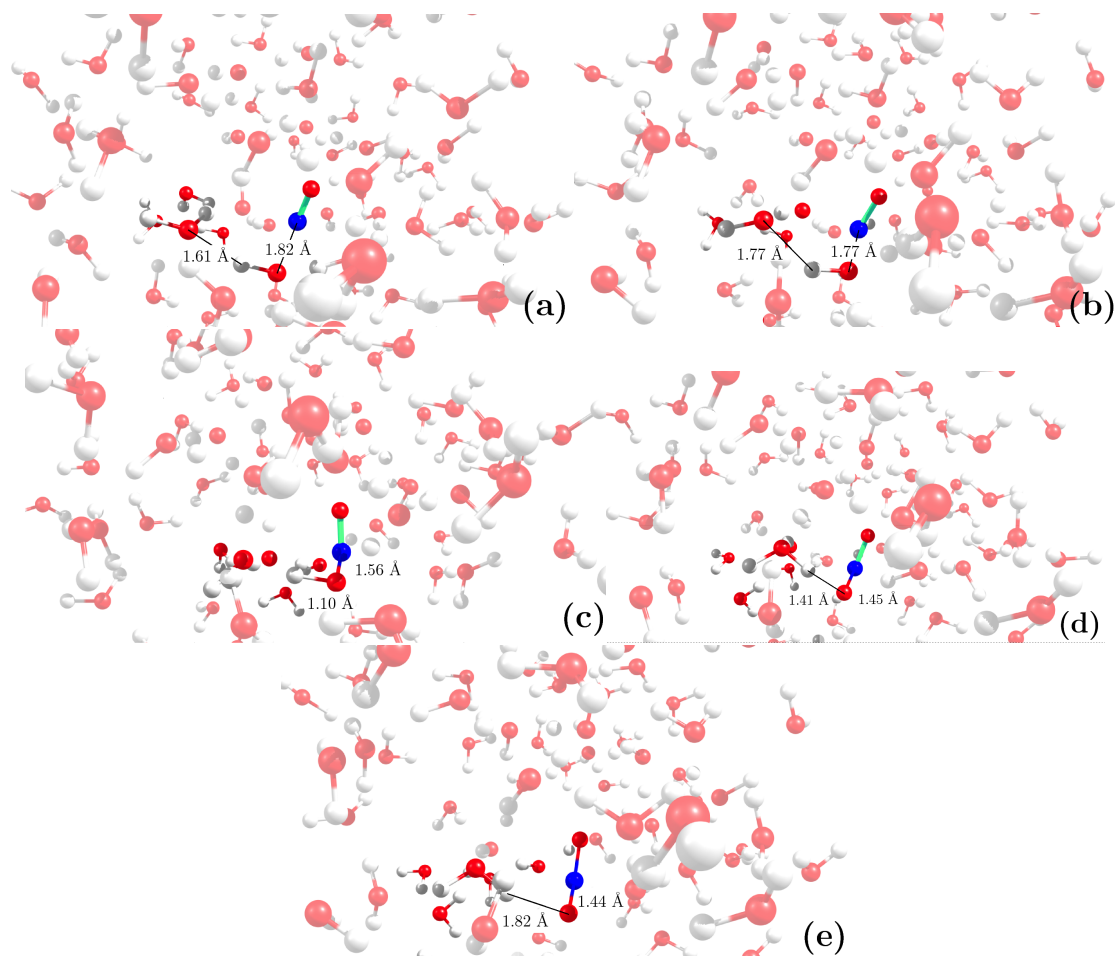
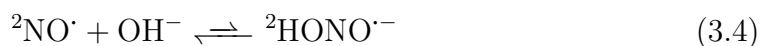


Figura 3.4: Imagens da DM do  $\text{NO}^+$  para (a)  $t = 350$  fs; (b)  $t = 400$  fs; (c)  $t = 440$  fs; (d)  $t = 450$  fs; (e)  $t = 500$  fs.

### 3.3.3 Dinâmica Molecular do $\text{NO}^+$

A Figura 3.5 mostra a variação da energia total do sistema ao longo dos 20 ps da simulação. De forma semelhante à DM realizada para o íon nitrosênio, o

primeiro evento observado consiste na auto ionização da água e a difusão do próton, que também tem início na mesma escala de tempo: 100 fs. O próximo evento a ocorrer na simulação tem início a partir dos 770 fs, quando o íon hidroxil formado a partir da auto ionização da água ataca a molécula de NO, dando origem a um radical-ânion instável, conforme a Equação



É possível observar a permanência do estado dubleto de spin e a permanência

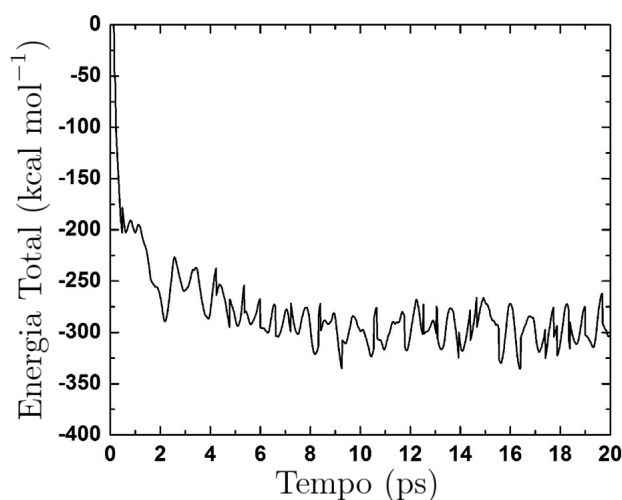


Figura 3.5: Variação da energia total do sistema em relação ao tempo de simulação

da carga negativa, o que confere alta instabilidade ao radical-ânion e faz com que essa reação ocorra de forma reversível. No entanto, a reação acontece em vários momentos ao longo dos 20 ps simulados. Isso indica a existência de um equilíbrio, deslocado para os reagentes, em função do número de vezes no qual o radical-ânion está presente na simulação, em torno de 25% do tempo. Como consequência do fato do óxido nítrico estar presente na simulação em 75% do tempo, pode-se considerar que, de forma geral, o NO permaneça livre em solução aquosa. Esse resultado mostra que, em solução, o NO apresenta maior estabilidade quando comparado ao íon  $\text{NO}^+$ , permanecendo em seu estado dubleto e, portanto, livre para ser carregado em potenciais drogas capazes de liberar o óxido nítrico em sua forma radicalar para, futuramente, participar em outros processos biológicos de interesse. O tempo de vida do NO em meio biológico é estimado no intervalo de tempo entre 0,09 e 2 s [38].

A Figura 3.6 mostra algumas imagens retiradas da DM do NO, mostrando o

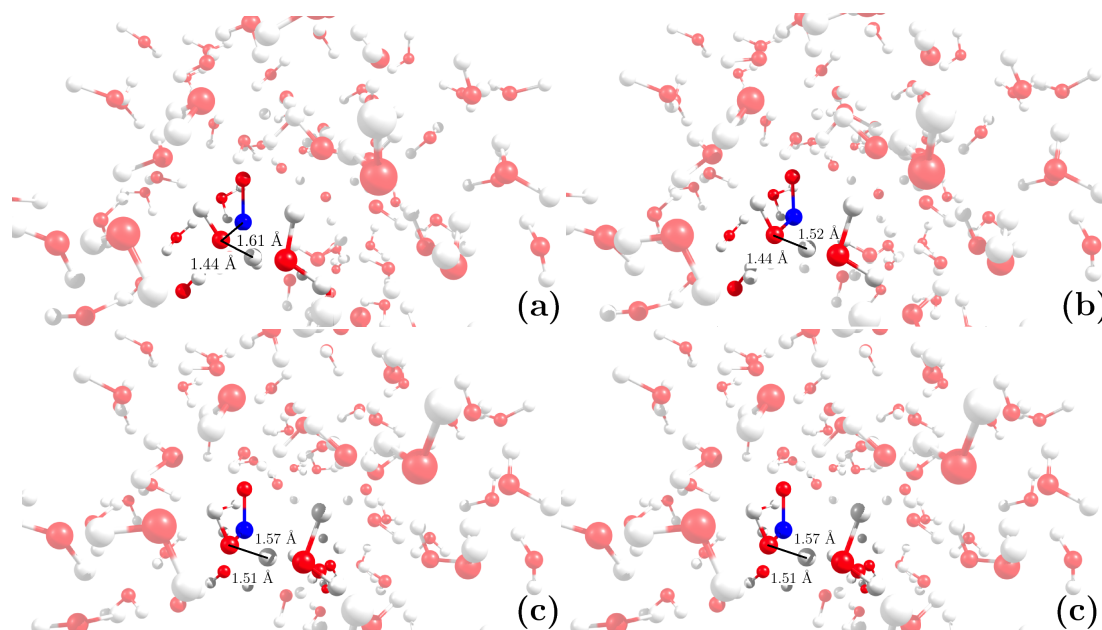


Figura 3.6: Imagens da DM do NO para (a)  $t = 710$  fs; (b)  $t = 720$  fs; (c)  $t = 730$  fs; (d)  $t = 740$  fs.

ataque do íon hidroxil ao NO e, conseqüentemente, a quebra da ligação formada, dando novamente origem ao íon hidroxil e o óxido nítrico.

### 3.3.4 Dinâmica Molecular do $\text{NO}^-$

Assim como nas duas simulações anteriores, a auto ionização da água e a difusão do próton ocorrem em torno de 100 fs. No entanto, o íon nitroxil permanece inalterado ao longo da DM, sem participar de nenhuma reação. O íon  $\text{NO}^-$  é isoeletrônico com a molécula de oxigênio e, portanto, apresenta estado eletrônico tripleto [15]. Acredita-se que o íon nitroxil esteja envolvido em um equilíbrio com a água, dando origem ao HNO [14]. No entanto, a forma protonada do  $\text{NO}^-$  possui como forma mais estável o estado singleto, de forma que tal equilíbrio seja uma reação proibida por spin. O estado singleto do íon nitroxil,  $\text{NO}^-$ , possui maior energia relativa ao estado tripleto em torno de 16 a 21 kcal mol<sup>-1</sup> [39], ao passo que o estado tripleto do HNO possui energia relativa de aproximadamente 19 kcal mol<sup>-1</sup> acima do estado singleto [14]. Além disso, caso a protonação do íon nitroxil ocorra pelo átomo de oxigênio, dando origem ao isômero NOH, a barreira

energética relativa à isomerização para HNO também é alta, e varia em torno de 17 a 70 kcal mol<sup>-1</sup> [14]. Tanto os aspectos químicos quanto as implicações biológicas do HNO [14] quanto a química da liberação do nitrosil por complexos metálicos [15] ainda são amplamente discutidos e revisados na literatura científica.

Nossos resultados mostram que, ao longo dos 20 ps de simulação, a protonação do estado tripleto do ânion NO<sup>-</sup> não é observada. Isso garante apenas que não há a formação da sua forma protonada no estado tripleto, uma vez que a dinâmica realizada ocorre apenas em uma superfície Born-Oppenheimer, o que não permite o cruzamento de estados com multiplicidade de spin diferentes.

### 3.4 Conclusões

As investigações do comportamento dos diferentes estados formais de oxidação do NO através da Dinâmica Molecular Born-Oppenheimer mostrou, em todos os três diferentes estados NO<sup>+</sup>, NO<sup>0</sup> e NO<sup>-</sup>, a autoionização da água na mesma faixa temporal: em torno de 100 fs. Para o íon nitrosônio, foi observada uma alta reatividade para a formação do íon NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, passando por um intermediário instável HONO. Tal evento permitiu a estimativa do tempo de vida do NO<sup>+</sup> como  $4 \times 10^{-13}$  s, menor do que a prevista anteriormente por Ridd [13] há mais de 30 anos atrás. Além disso, a alta reatividade do íon nitrosônio em solução contribui para o desenvolvimento de complexos capazes de liberar o ligante nitrosil. Caso a liberação do ligante ocorra de forma que a espécie liberada seja o íon nitrosônio, esse íon é rapidamente consumido de forma que é necessária a conversão da espécie formada, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, em NO. No entanto, é possível ainda que o íon nitrosônio seja liberado em um ambiente no qual seja possível uma transferência de elétron numa escala de tempo menor que o tempo de vida estimado neste trabalho para que haja a conversão do NO<sup>+</sup> em NO.

A Dinâmica do NO<sup>•</sup> em solução revelou a formação reversível do radical ânion <sup>2</sup>HONO<sup>•-</sup>. A reversibilidade é observada a partir de 720 ps e se prolonga durante todo o tempo de simulação. A ocorrência desse radical ânion foi observada em 25% das estruturas observadas na dinâmica. Foi observado também que, para essa espécie, a densidade de spin alfa permanece sobre o NO. Os resultados obtidos mostram que o óxido nítrico permanece em solução por um tempo muito maior, quando comparado ao íon NO<sup>+</sup>, uma vez que, mesmo com a formação reversível do radical ânion, o NO encontra-se presente em todo o tempo de simulação. Com isso, é possível concluir que o NO permanece em solução numa escala de tempo compatível para que ocorra a interação com alvos biológicos.

A DM realizada para o  $\text{NO}^-$  não mostrou a protonação do ânion para a formação do  ${}^3\text{HNO}$  ou  ${}^3\text{NOH}$ . No entanto, há uma discussão na literatura a respeito do equilíbrio entre as espécies  ${}^3\text{NO}^-/{}^1\text{HNO}$ , o qual não é possível observar ao longo de apenas uma superfície Born-Oppenheimer. Esse equilíbrio constitui uma reação proibida por spin, o que requer um tratamento que permita o cruzamento de superfícies e, quando dado um cruzamento entre essas, cálculos de probabilidade de transição.

Também é importante frisar que o tempo total de simulação utilizado neste trabalho permite que apenas informações relacionadas a eventos rápidos sejam extraídas. Outros eventos podem ocorrer com a evolução do tempo em escalas maiores. No entanto, a metodologia utilizada neste trabalho permite apenas simulações na escala de tempo utilizada. Para que outros eventos sejam explorados, outros tipos de dinâmica devem ser empregados, como por exemplo, a metadinâmica [40]. Além disso, conforme dito antes, a metodologia empregada aqui não permite que o sistema se locomova em superfícies de energia potencial de diferentes estados de spin. Esse fato afeta principalmente a dinâmica do ânion  $\text{NO}^-$ , que possui estado singleto bastante reativo.

Outro ponto importante trata-se da diferença entre o NO e as outras espécies investigadas (íons nitrosênio e nitroxil) consistir em apenas um elétron. Em meio biológico, na presença de agentes redutores e oxidantes, a redução ou oxidação do NO pode acontecer e, conseqüentemente, ocasionar a interconversão das espécies estudadas neste trabalho.

Dessa forma, os resultados apresentados neste capítulo constituem então um estudo inédito do comportamento do NO e seus íons (Nitrosênio e Nitroxil) em solução em intervalos de tempo vizinhos ao processo de liberação. Espera-se que essa investigação sirva como auxílio no desenvolvimento de complexos capazes de realizar a liberação dessas espécies em solução através da ativação por luz. Também é importante ressaltar que a metodologia utilizada neste trabalho (B3LYP/3-21G(*d*)) mostrou-se razoável para a investigação de processos orgânicos através da dinâmica molecular.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Ignarro, L.J.; Buga, G.M.; Wood, K.S.; Byrnes, R.E.; Chaudhuri, G.; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **84** (1987) 9265.
- [2] Palmer, R.M.J.; Ashton, D.S.; Moncada, S.; Nature, **333** (1988) 664.
- [3] Ignarro, L.J.; Murad, F.; Nitric Oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications, Academic Press, Califórnia, 1995.
- [4] Ignarro, L.J.; Pharmacol. Res., **6** (1989) 651.
- [5] Cullota, E.; Koshland, D.E.; Science, **258** (1992) 1862.
- [6] Feldman, P.L.; Griffith, O.W.; Stuehr, D.; J. Chem. Eng. News, **20** (1993) 26.
- [7] Richter-Addo, G.B.; Legzdins, P.; Metal Nitrosyl, Oxford University Press, 1992.
- [8] Wink, A.A.; Darbyshire, J.F.; Nims, R.W.; Saavedra, J.E.; Ford, P.C.; Chem. Res. Toxicol., **6** (1993) 23.
- [9] Chiang, T.M.; Sayre, R.M.; Dowdy, J.C.; Wilkin, N.K.; Rosenberg, E.W.; MelanomaRes., **15** (2005) 3.
- [10] Weller, R.; Clin. Exp. Dermatol., **28** (2003) 511.
- [11] Enemark, J.H.; Feltham, R.D.; J. Am. Chem. Soc., **96** (1974) 5002.
- [12] Enemark, J.H.; Feltham, R.D.; Top. Stereochem., **12** (1981) 155.
- [13] Ridd, J.H.; Adv. Phys. Org. Chem., **16** (1978) 1.

- [14] Miranda, K.M.; *Coord. Chem. Rev.*, **249** (2005) 433.
- [15] Doctorovich, F.; Farmer, P.J.; *J. Inorg. Biochem.*, **118** (2013) 107.
- [16] Møller, C.; Plesset, M.S.; *Phys. Rev.*, **46** (1934) 618.
- [17] Aikens, C.M.; Webb, S.P.; Bell, R.L.; Fletcher, G.D.; Schmidt, M.W.; Gordon, M.S.; *Theor. Chem. Acc.* **110** (2003) 233.
- [18] Kendall, R.A.; Dunning Jr., T.H.; Harrison, R.J.; *J. Chem. Phys.*, **96** (1992) 6796.
- [19] Breneman, C.M.; Wiberg, K.B.; *J. Comput. Chem.*, **11** (1990) 361.
- [20] M.P. Allen, D.J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [21] Jorgensen, W.L.; Maxwell, D.S.; Tirado-Rives, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 11225.
- [22] (a) Becke, A.D.; *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G.; *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785.
- [23] Binkley, J.S.; Pople, J.A.; Hehre, W.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 939.
- [24] Adamovic, I.; Freitag, M.A.; Gordon, M.S.; *J. Chem. Phys.*, **118** (2003) 6725.
- [25] Marx, D.; Hutter, J.; *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, Cambridge University Press, Cambridge, 2009
- [26] Nosé, S.; *J. Chem. Phys.*, **81** (1984) 511.
- [27] Hoover, W.G.; *Phys. Rev. A*, **31** (1985) 1695.
- [28] Swope, W.C.; Andersen, H.C.; Berens, P.H.; Wilson, K.R.; *J. Chem. Phys.*, **76** (1982) 637.
- [29] Allen, M.P.; Tildesley, D.J.; *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [30] Coutinho, K.; Canuto, S.; *DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation*, University of São Paulo, 1997.



- 
- [31] Schmidt, M.W.; Baldrige, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S.J.; Windus, T.L.; Dupuis, M.; Montgomery, J.A.; *J. Comput. Chem.* **14** (1993) 1347.
- [32] Agmon, N.; *Chem. Phys. Lett.* **244** (1995) 456.
- [33] Kirchner, B.; *ChemPhysChem*, **8** (2007) 41.
- [34] Geissler, P.L.; Dellago, C.; Chandler, D.; Hutter, J.; Parrinello, M.; *Science*, **291** (2001) 2121.
- [35] Ferguson, E.E.; *Rev. Geophys.*, **9** (1971) 997.
- [36] Angel, L.; Stace, A.J.; *J. Chem. Phys.*, **109** (1998) 1713.
- [37] E. Hamman, E.; Lee, E.P.F.; Dyke, J.M.; *J. Phys. Chem. A*, **105** (2001) 5528.
- [38] Thomas, D.D.; Liu, X.; Kantrow, S.P.; Lancaster Jr., J.R.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98** (2001) 355.
- [39] Bartberger, M.D.; Fukuto, J.M.; Houk, K.N.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98** (2001) 2194.
- [40] Laio, A.; Parrinello, M.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99** (2002) 12562.

---

# Estudo Computacional da Solvatação do Nitroxil e do Potencial de Redução para o par ${}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$

---

## 4.1 Introdução

Conforme dito no Capítulo 1 desta Tese, o NO, em virtude da descoberta de suas funções fisiológicas, foi amplamente investigado ao longo dos últimos 30 anos. Tal fato fez com que a investigação acerca das propriedades biológicas e fisiológicas do NO fossem alvo de inúmeras investigações. No entanto, apenas nas duas últimas décadas a forma reduzida do NO (HNO) tem sido revisitada com intuito de (i) conhecer os efeitos farmacológicos do HNO e, conseqüentemente, tornar claras suas semelhanças e diferenças em relação ao NO e (ii) investigar a possibilidade de que o HNO possa ser produzido de forma endógena e, conseqüentemente, desempenhar importantes papéis fisiológicos[1, 2].

Historicamente, o interesse no estudo da redução do NO não apresentou grande intensidade em decorrência do potencial de redução  $E^\circ(\text{NO}/\text{NO}^-) = -0,81 \text{ V}$  [2]. Embora diversos experimentos conduzidos, com o intuito de determinar o potencial de redução para o processo  ${}^2\text{NO}\cdot/{}^3\text{NO}^-$ , produziram resultados que variam de 0,4 a -1 V a 1 M em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio (NHE). Stanburry e colaboradores [3] estimaram o valor de 0,4 V através dos dados disponíveis na literatura para os valores de  $\text{p}K_a$  do HNO, estimando a energia de dissociação da ligação H–NO e fazendo aproximações na energia de solvatação do HNO;

assumindo a existência de um equilíbrio relevante entre suas formas protonada e desprotonada. Os potenciais obtidos através dessa premissa foram comumente citados ao longo do tempo em diversos artigos de investigação das atividades biológicas do NO [3]. Por outro lado, estudos cronopotenciométricos e utilizando métodos coulométricos a potenciais controlados conduzidos por Ehman e Sawyer [4] e medições fotoeletroquímicas conduzidas por Benderskii e colaboradores [4] resultaram nos valores negativos de potenciais de redução -0,7 e -0,81, respectivamente, para a mesma reação, sendo o último o mais aceito na literatura.

Por outro lado, o valor estimado para o potencial de redução do sistema (NO, H<sup>+</sup>/HNO) possui valor menos negativo ( $E^\circ(\text{NO}, \text{H}^+/\text{HNO}) = -0,14 \text{ V}$  (vs. NHE) e  $E^\circ(\text{NO}, \text{H}^+/\text{HNO}) = -0,55 \text{ V}$  (pH = 7) [2]. Este último (em pH = 7) encontram-se fora da faixa de compatibilidade biológica para a redução, a qual possui agentes redutores biológicos, tais como NADH ou cisteína, com potenciais de redução em torno de -0,3 V. Entretanto, apesar do caráter desfavorável para a redução (NO, H<sup>+</sup>/HNO) foi mostrado recentemente que tal processo pode ocorrer através do ascorbato (Vitamina C) e álcoois aromáticos como agentes redutores [6], em decorrência da tendência de formação de radicais estáveis do tipo RO<sup>•</sup> por oxidação.

Nesses casos, o potencial de redução para o NO é desfavorável, uma vez que o potencial  $E^\circ(\text{RO}^\bullet, \text{H}^+/\text{ROH})$ , para estes álcoois em meio fisiológico, varia entre 0,10 e 0,97 V. É importante também mencionar que o potencial de redução para o sistema (<sup>2</sup>NO<sup>•</sup>, H<sup>+</sup>/<sup>1</sup>HNO) não pode ser medido diretamente, em decorrência da irreversibilidade do processo redox do par <sup>2</sup>NO<sup>•</sup>/<sup>1</sup>HNO.

A partir disso, este capítulo possui como objetivo a estimativa do potencial de redução para a transferência acoplada de próton e elétron para o sistema (<sup>2</sup>NO<sup>•</sup>, H<sup>+</sup>/<sup>1</sup>HNO), bem como a proposição de uma nova rota para a redução do <sup>2</sup>NO<sup>•</sup> para o <sup>3</sup>NO<sup>-</sup>, através do radical ânion <sup>2</sup>HONO<sup>-</sup> cuja formação foi proposta no capítulo anterior a partir da DM do <sup>2</sup>NO<sup>•</sup> em água.

## 4.2 Metodologia

**Otimização das estruturas** Inicialmente, as geometrias do <sup>2</sup>NO<sup>•</sup> e <sup>3</sup>NO<sup>-</sup> foram otimizadas no nível DFT, utilizando o funcional TPSSh, Teoria de perturbação de segunda ordem de Möller-Plesset (MP2) e teoria Coupled-Cluster com perturbações simples, duplas e perturbações triplas interativas, CCSD(T) [8, 12]. Para esses métodos, foram utilizadas as funções de base Def2-TZVP, Def2-TZVPP, Def2-QZVP e Def2-QZVPP [13]. As contribuições para a energia livre de Gibbs,

em fase gás, para o potencial de redução foram obtidas diretamente pelo cálculo das frequências numéricas. As contribuições da energia livre de solvatação foram obtidas através de cálculos *single-point* das geometrias otimizadas através do modelo SMD [14] e as contribuições eletrostáticas foram obtidas através do modelo COSMO (do inglês *Conductor-like Screening Model*) [15]. As contribuições da solvatação serão chamadas, daqui em diante, de COSMO/SMD.

**Solvatação do HNO** Para o cálculo das energias de solvatação do HNO, foram realizadas simulações Monte Carlo (MC) utilizando o *ensemble NpT* com  $T = 298$  K e  $p = 1$  atm [16]. O sistema da simulação consiste em uma molécula de HNO (descrito pelo campo de força OPLS [18] e cargas obtidas através do método CHELPG [19]) e 800 moléculas de água (descritas pelo modelo TIP3P [20]) contidos em uma caixa cúbica de lado 28,866 Å com condições periódicas de contorno [16]. A simulação foi conduzida através de 40000 passos para o equilíbrio do sistema seguida de 60000 passos MC para a obtenção das propriedades termodinâmicas. Nesse protocolo de simulação, uma nova configuração é gerada após uma tentativa de translação de todas as coordenadas cartesianas do solvente e uma rotação em torno dos eixos, escolhida de forma aleatória. A partir disso, foram então geradas  $48 \times 10^6$  configurações. Em cada passo da simulação MC, as energias foram calculadas através do potencial de Lennard-Jones 12-6 e o termo de Coulomb [17]. A simulação MC aqui descrita foi realizada no programa DICE [32].

Uma vez realizada a simulação, as configurações foram então escolhidas através da função de auto-correlação [21, 22] da energia. Essa escolha foi direcionada com o intuito de reduzir o número de configurações a serem posteriormente submetidas a cálculos de mecânica quântica. Dessa forma, foram então selecionadas 150 configurações cuja correspondência estatística na energia fosse menor que 5%. Uma vez escolhidas as 150 configurações do sistema soluto-solvente, foram utilizadas 3 aproximações para a estimativa da energia livre de hidratação do HNO.

A primeira aproximação utilizada tem origem na Teoria de Resposta Linear (LRT, do inglês *Linear Responce Theory*) [24, 26]. De acordo com o formalismo da LRT, a energia de solvatação pode ser descrita pela equação a seguir

$$\Delta G_{solv} = \frac{1}{2} \langle \Delta U_{curtas} \rangle + \langle \Delta E_{diel}^{cluster} - \Delta E_{diel}^{solv} \rangle \quad (4.1)$$

onde o termo  $\Delta U_{curtas}$  corresponde à média das interações soluto-solvente de curto alcance (correspondente, nesse sistema, às ligações de hidrogênio), o termo  $E_{diel}^{cluster}$  corresponde às interações de longo alcance das ligações de hidrogênio do cluster com o dielétrico e o termo  $E_{diel}^{solv}$  corresponde ao termo dielétrico da interação exclusiva das moléculas do solvente. Essa diferença possui como objetivo tornar explícita apenas a contribuição energética da inclusão do soluto no meio solvente (Figura 4.1). O termo  $\Delta U_{curtas}$  foi obtido através de cálculos *single-point* no nível TPSSh/Def2-TZVP das configurações independentes obtidas na simulação MC nas quais há a presença de ligações de hidrogênio. Os demais termos,  $E_{diel}^{cluster}$  e  $E_{diel}^{solv}$ , foram obtidos através de cálculos *single-point* utilizando o formalismo COSMO, também no nível TPSSh/Def2-QZVP.

Das 150 configurações analisadas (estatisticamente independentes), apenas

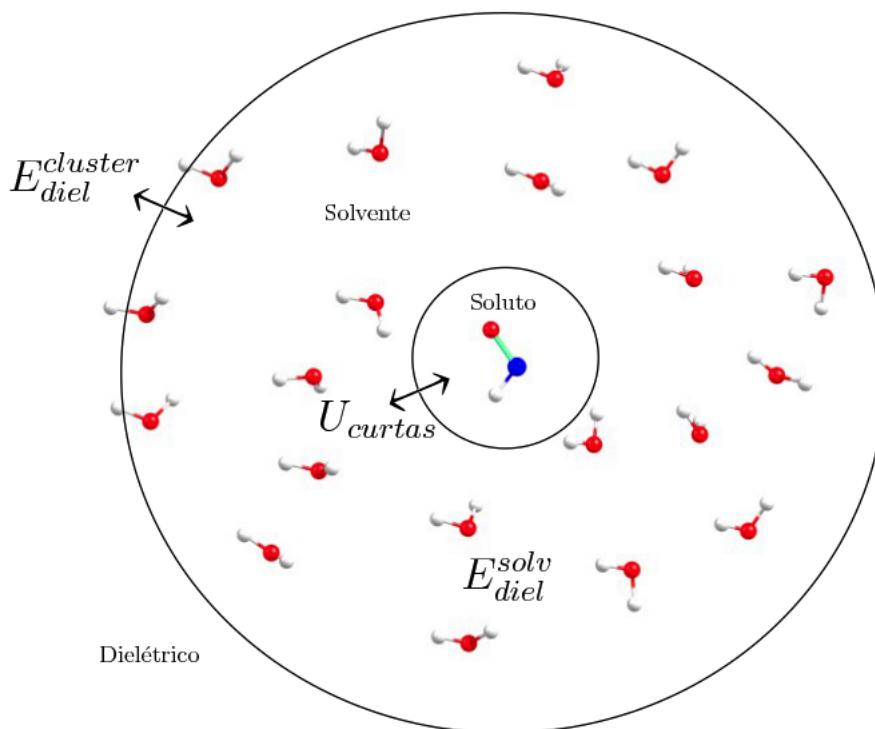


Figura 4.1: Representação esquemática das interações na Equação 4.1

101 configurações apresentaram a ocorrência de ligações de hidrogênio. É importante ressaltar que, para o cálculo do termo  $U_{curtas}$  foram realizados 202 cálculos *single-point* no nível TPSSh/Def2-QZVP e, para o cálculo dos demais termos,

$E_{diel}^{cluster}$  e  $E_{diel}^{solv}$  foram realizados 202 cálculos *single-point* no nível TPSSh/Def2-QZVP/COSMO; levando a um total de 404 cálculos para o cálculo da energia livre de solvatação do HNO.

A segunda aproximação utilizada para o cálculo da energia livre de solvatação do HNO consiste na expressão proposta por Carlson e Jorgensen [25], também derivada da LRT:

$$\Delta G_{solv} = \alpha (U_{VDW} + U_{ele}) + \gamma (\text{SASA}) \quad (4.2)$$

onde as constantes  $\alpha = 0,310$  e  $\gamma = 0,014 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$  foram obtidas através do ajuste linear de dados experimentais. O primeiro termo no lado direito da expressão 4.2 corresponde à média das interações soluto-solvente, obtidas diretamente da simulação MC através da soma das interações de Coulomb e Lennard-Jones, e o segundo termo trata da contribuição da energia de cavitação; proporcional à Área Superficial Acessível do Solvente (SASA, do inglês *Solvent Accessible Surface Area*) em relação ao soluto. Para o sistema em estudo, a SASA foi substituída pela energia de cavitação do HNO, obtida no nível TPSSh/Def-QZVP/COSMO(SMD). A vantagem no uso dessa aproximação consiste na obtenção direta dos dados a partir da simulação MC, sem necessidade de realizar cálculos *ab initio*.

A terceira aproximação utilizada no cálculo de  $\Delta G_{solv}(\text{HNO})$  consiste apenas nos resultados obtidos através da metodologia COSMO(SMD), obtida no nível TPSSh/Def2-QZVP.

Todos os cálculos de mecânica quântica realizados nesse trabalho foram obtidos no software ORCA[25].

## 4.3 Resultados e Discussão

### 4.3.1 Solvatação do HNO

A estrutura do  $^1\text{HNO}$  utilizada na simulação MC foi obtida através da otimização de sua geometria no nível TPSSh/Def2-QZVP e os parâmetros geométricos dessa estrutura estão dispostos na Tabela 4.1. A Figura 4.2 mostra a Função de distribuição radial,  $g(\mathbf{r})$  entre as moléculas de HNO e  $\text{H}_2\text{O}$ . A  $g(\mathbf{r})$  correspondente ao átomo de hidrogênio do Nitroxil e o átomo de Oxigênio das moléculas de água mostra um pico estreito que se inicia a partir de  $1,6 \text{ \AA}$  e encontra-se centrado em  $1,95 \text{ \AA}$ . Esse pico é característico de ligações de Hidrogênio. A integração desse pico no intervalo de  $1,6$  a  $2,65 \text{ \AA}$ , que corresponde ao número de moléculas pre-

sentes nessa região, nos dá uma média de 1,04 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ . Isso indica que, em média, apenas uma molécula de água faz ligação de hidrogênio com o nitroxil a partir do átomo de hidrogênio presente no HNO. Por outro lado, as Funções de Distribuição Radial para os átomos de nitrogênio e oxigênio presentes no HNO não apresentam picos correspondentes a ligações de hidrogênio. Para a função  $g(\mathbf{r})$  entre os átomos de nitrogênio (HNO) e hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}$ ), o primeiro pico encontra-se centrado a uma distância de 3,65 Å, o que corresponde à distância média na qual os átomos de hidrogênio da água estão em relação ao nitrogênio do HNO na primeira camada de solvatação. Para o átomo de oxigênio do HNO a primeira camada de solvatação encontra-se localizada a uma distância ainda maior que para o átomo de nitrogênio: 4,15 Å. Isso significa que os átomos de hidrogênio do solvente encontram-se ainda mais afastados do átomo de oxigênio do soluto. Esses resultados mostram que, em média, os átomos de nitrogênio e oxigênio do soluto não realizam ligações de hidrogênio com o solvente.

Além da análise descrita acima, foram também aplicados critérios energéticos e geométricos para a estimativa das ligações de hidrogênio entre soluto e solvente. Energeticamente, foi estabelecido o critério de que a energia de interação para a caracterização de uma ligação de hidrogênio deveria ser inferior a 0 kcal mol<sup>-1</sup>. Além disso, os seguintes parâmetros estruturais devem ser atendidos:  $r_{\text{DA}} \leq 3,2$  Å e  $\langle \text{AHD} \leq 30^\circ$ . Dessa forma, mesmo as interações não caracterizadas como ligações de hidrogênio a partir da análise das Funções de Distribuição Radial podem ainda ser consideradas como ligações de hidrogênio se obedecerem aos critérios impostos acima. O Resultado dessas análises é mostrado na Tabela 4.2.

Tabela 4.1: Parâmetros Estruturais para a molécula  $^1\text{HNO}$  otimizada no nível TPSSh/Def2-QZVP

Parâmetro	valor
$r_{\text{NH}}$	1,065
$r_{\text{NO}}$	1,201
$\angle \text{HNO}$	108,64°

A partir de 150 configurações descorrelacionadas, foram observadas ligações de hidrogênio em 101 dessas configurações, o que significa que 67,3% dessas configurações realizam ligações de hidrogênio com o solvente. Dessas 101 configurações,

<sup>1</sup>As Iniciais A e D correspondem, respectivamente, a Aceptor e Doador de ligação de Hidrogênio.

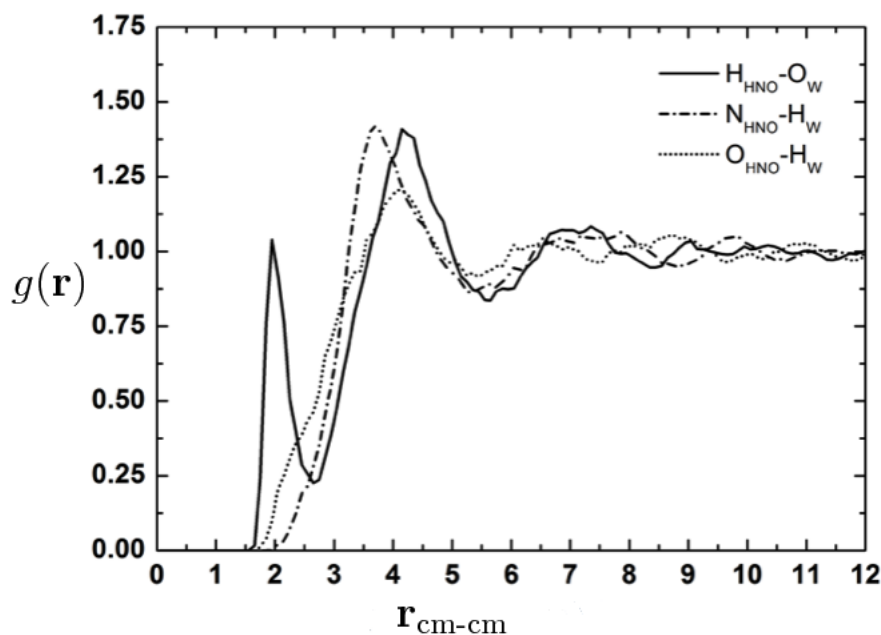


Figura 4.2: Função de distribuição radial,  $g(\mathbf{r})$ , para o HNO e  $\text{H}_2\text{O}$ .

Tabela 4.2: Análise estatística das ligações de hidrogênio formadas entre o  $^1\text{HNO}$  e  $\text{H}_2\text{O}$

Sítio (HNO)	Ocorrência (%)	Energia ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )	Distância média (Å)
H	95 (79,8)	$-5,5 \pm 1,3$	$1,998 \pm 0,121$
N	3 (2,5)	$-1,7 \pm 0,4$	$2,268 \pm 0,025$
O	21 (17,7)	$-1,9 \pm 0,7$	$2,130 \pm 0,121$

87 apresentam apenas uma ligação de hidrogênio (86,1%), 12 configurações realizam 2 ligações de hidrogênio (11,9%) e apenas 2 configurações realizam 3 ligações de hidrogênio (2%). Esse resultado mostra que, predominantemente, a ocorrência de apenas uma ligação de hidrogênio é observada. Ainda de acordo com a Tabela 4.2, a grande maioria dessas ligações de hidrogênio ocorre entre o átomo de hidrogênio presente no soluto e o átomo de oxigênio da água, que representam 79,8% das ligações de hidrogênio observadas (de um total de 112 ligações de hidrogênio nas 101 configurações decorrelacionadas). Foi observado ainda que o átomo de oxigênio do soluto atua como acceptor de ligações de hidrogênio em 21 configurações, o que representa um total de 17,7% das ligações de hidrogênio observadas. Por fim, o átomo de nitrogênio do soluto atua como acceptor de ligações de hidrogênio



em apenas 3 configurações, o que representa apenas 2,5% das ligações de hidrogênio observadas. A Figura 4.3 mostra algumas estruturas que realizam ligações de hidrogênio. Essas estruturas foram escolhidas de forma aleatória, a partir da simulação MC.

As energias relativas às ligações de hidrogênio também são mostradas na Ta-

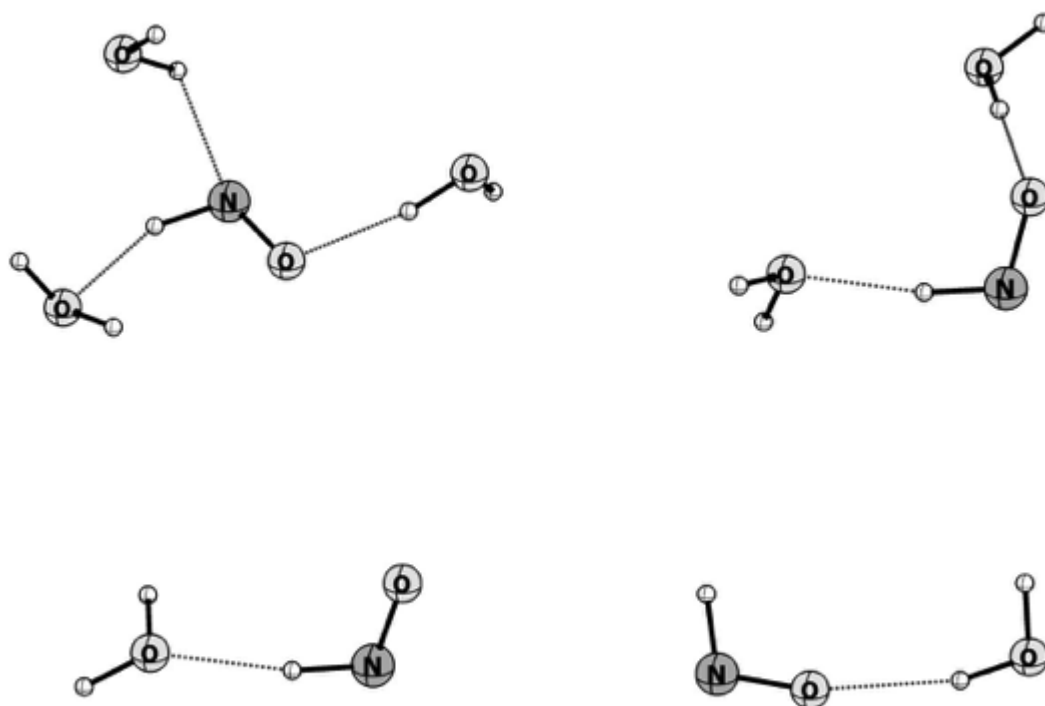


Figura 4.3: Estruturas escolhidas aleatoriamente da simulação MC com os diferentes tipos de ligações de hidrogênio para o HNO em água.

bela 4.2. A partir dessa Tabela, é possível observar que o átomo de hidrogênio presente no soluto realiza as ligações de hidrogênio de maior intensidade com o solvente ( $-5,5 \pm 1,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). As ligações de hidrogênio nas quais participam os átomos de nitrogênio e oxigênio do soluto possuem, respectivamente, energias médias iguais a  $-1,7 \pm 0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $-1,9 \pm 0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

As energias livres de solvatação para o HNO, calculadas através das Equa-

ções 4.1 e 4.2 e através do modelo COSMO/SMD são mostradas na Tabela 4.3. É possível perceber que, em todas as aproximações utilizadas, os valores obtidos para a energia de solvatação do HNO produzem maior estabilização no solvente quando comparadas ao valor estimado da solvatação proposto por Lyman [2] através da semelhança das estruturas do HCNO e H<sub>2</sub>CO (cujas energias de solvatação correspondem, respectivamente, a 5 kJ mol<sup>-1</sup> e -1,7 kJ mol<sup>-1</sup>). A diferença entre os valores obtidos neste trabalho e os valores estimados por Lyman pode ser atribuída à formação de ligações de hidrogênio que ocorrem durante o processo de solvatação do HNO. Os valores da energia de solvatação aqui obtidos contribuem diretamente para o cálculo no potencial de Redução do sistema NO·,H<sup>+</sup>/<sup>1</sup>HNO, que será discutido na sessão seguinte deste capítulo.

É importante ainda salientar que o valor da energia de solvatação do HNO

Tabela 4.3: Energias Livres de solvatação estimadas para o HNO

Aproximação	$\Delta G_{solv}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
$\Delta G_{solv}^1 = \frac{1}{2}\langle\Delta U_{curtas}\rangle + \langle\Delta E_{diel}^{cluster} - \Delta E_{diel}^{solv}\rangle$	$-4,1 \pm 0,95$
$\Delta G_{solv}^2 = \alpha(U_{vdW} + U_{ele}) + \gamma$ (SASA)	$-1,68 \pm 0,78$ <sup>a</sup>
$\Delta G^3$ (COSMO/SMD)	-4,62

<sup>a</sup> O termo relativo à Área Superficial do Solvente (SASA) utilizado nessa aproximação corresponde à energia de cavitação obtida através do métodos SMD e possui o valor de 152,60 Å<sup>2</sup>.

obtido através da Equação 4.2 ( $-3,77 \pm 0,78$  kcal mol<sup>-1</sup>), que leva em consideração a energia média de interação soluto-solvente obtida na simulação MC, difere apenas em 0,4 kcal mol<sup>-1</sup> do valor originado da Equação 4.1, a qual requer um esforço computacional bem maior quando comparado à metodologia empregada para a obtenção dos parâmetros referentes à Equação 4.2. Levando em consideração as variações presentes em cada um dos resultados, as duas aproximações podem ser consideradas equivalentes. Embora tais valores sejam próximos entre si e próximos ao valor obtido através da metodologia COSMO/SMD, não é possível afirmar com plena certeza que tais valores são mais ou menos fiéis do que o valor estimado por Lyman por dois motivos centrais: (i) A metodologia empregada requer um estudo mais aprofundado de outros sistemas, para os quais o valor experimental da energia livre de solvatação sejam conhecidos e (ii) o valor experimental para a solvatação do HNO é desconhecido. Através dos resultados obtidos neste trabalho, é possível apenas dizer que os resultados aqui obtidos abrem caminho para a hipótese de que estimar a energia livre de solvatação do HNO com base apenas em sua estrutura

produz valores, no mínimo, 5 vezes menores que os valores obtidos aqui.

### 4.3.2 Potencial de Redução para o sistema ${}^2\text{NO}\cdot/{}^3\text{NO}^-$

Para um sistema redox que envolva a transferência de um elétron, é possível utilizar a equação proposta por Rulíšek [28]

$$E^\circ = 27,21 (G_{\text{Ox}} - G_{\text{Red}}) [\text{hartree}] - 4,281 \text{ V} \quad (4.3)$$

onde  $G_{\text{Ox|Red}}$  corresponde à soma das energias livres eletrônica nuclear e de solvatação, como segue

$$G_{\text{Ox|Red}} = G_{\text{elec-nuc}} + \Delta G_{\text{solv}}. \quad (4.4)$$

O termo  $G_{\text{elec-nuc}}$  contém a energia eletrônica e nuclear,  $E_{\text{elec-nuc}}$  e as correções térmicas translacionais, rotacionais e vibracionais do sistema, computadas através da função partição. Os termos rotacionais e vibracionais utilizados neste trabalho foram obtidos através dos modelos do rotor rígido e oscilador harmônico, respectivamente. O segundo termo no lado direito da equação 4.3, o valor 4,281, corresponde ao potencial de referência para o Eletrodo Padrão de Hidrogênio (NHE, do inglês *Normal Hydrogen Electrode*), sugerido por Gennaro [29].

Com o intuito de validar a metodologia proposta, os potenciais de redução referentes ao par  ${}^2\text{NO}\cdot/{}^3\text{NO}^-$  foram calculados em diferentes níveis de teoria e conjuntos de funções de base. A Tabela 4.4 mostra os diferentes potenciais de redução obtidos. É possível observar que - tomando como referência para o potencial de redução do NO ao íon nitroxil, cujo valor experimental corresponde a -0,81 V [2] - o método que melhor reproduz o valor experimental corresponde ao método TPSSh/def2-QZVP. É possível observar também que, com exceção do método CCSD(T), o aumento na polarização dos conjuntos de função de base não provocam variações significativas na estimativa do potencial de redução.

Ainda com o intuito de estabelecer o método utilizado para o cálculo do

Tabela 4.4: Potenciais de Redução (em V) calculados em diferentes níveis de teoria e funções de base para o par ( ${}^2\text{NO}\cdot/{}^3\text{NO}^-$ )

Funções de base	TPSSh	MP2	CCSD(T)
Def2-TZVP	-0,91	-1,13	-1,13
Def2-TZVPP	-0,91	-1,13	-1,26
Def2-QZVP	-0,83	-0,98	-1,06
Def2-QZVPP	-0,83	-0,98	-1,06

potencial de redução, outros sistemas envolvendo a redução de radicais hiponitritos foram também calculados. A Tabela 4.5 mostra um conjunto de reações de redução, bem como seus valores de potencial de redução experimentais,  $E_{exp}^{\circ}$ , e previstos computacionalmente por Dutton e colaboradores,  $E_{pred}^{\circ}$  [30]. As estruturas otimizadas das espécies mostradas na tabela 4.5 estão representadas na figura 4.4. É possível observar uma boa correlação entre os resultados obtidos nesse trabalho e os resultados previstos através da metodologia utilizada na referência [30], que utiliza um conjunto completo de funções de base do tipo CBS-QB3; associado aos modelos de solvatação PCM e PCM/UAKS. Tanto os resultados obtidos por Dutton quanto os dessa tese descrevem de forma semelhante os potenciais de redução envolvendo sistemas que possuam, nos reagentes e produtos, diferentes estados eletrônicos.

Outro fato a ser destacado consiste na descrição do sistema  $\text{ONNO}^- + e^- \longrightarrow$

Tabela 4.5: Potenciais de Redução calculados para os radicais hiponitrito em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio

Reação	$E_{pred}^{\circ}$ <sup>a</sup> (V)	$E_{calc}^{\circ}$ (V)	$E_{exp}^{\circ}$ <sup>b</sup> (V)
$2 \text{NO}^{\cdot} + e^- \longrightarrow \text{ONNO}^-$	$-0,1 \pm 0,3$	-0,16	-0,38
$\text{ONNO}^- + e^- \longrightarrow \text{ONNO}^{2-}$	$-0,4 \pm 0,3$	-0,40	0,96
$2 \text{NO}^{\cdot} + \text{H}_3\text{O}^+ + e^- \longrightarrow \text{HONNO} + \text{H}_2\text{O}$	$0,0 \pm 0,3$	0,49	-0,06
$\text{HONNO} + \text{H}_3\text{O}^+ + e^- \longrightarrow \text{HONNOH} + \text{H}_2\text{O}$	$1,6 \pm 0,3$	1,70	1,75
${}^2\text{NO}^{\cdot} + e^- \longrightarrow {}^3\text{NO}^-$	$-0,9 \pm 0,3$	-0,83	-0,81
${}^2\text{NO}_2 + e^- \longrightarrow {}^1\text{NO}_2^-$	$0,6 \pm 0,3$	0,6	
${}^2\text{NO}_3 + e^- \longrightarrow {}^1\text{NO}_3^-$	$1,9 \pm 0,3$	2,1	

<sup>a</sup>Valores previstos através da metodologia CBS-QB3, no trabalho de Dutton e Colaboradores [30].

<sup>b</sup>Valores experimentais obtidos do Handbook of Chemical Physics, 92<sup>th</sup> edition.

$\text{ONNO}^{2-}$ . Em ambos os trabalhos, o potencial de redução previsto indica um resultado contrário ao obtido experimentalmente. Isso significa que, enquanto o resultado experimental aponta para uma redução favorável do íon  $\text{ONNO}^-$ , os resultados calculados indicam um processo desfavorável.

Além disso, outro potencial de redução avaliado para a validação do método TPSSh/def2-QZVP foi o valor dos pares de redução ( ${}^2\text{NO}_2/{}^1\text{NO}_2^-$ ) e ( ${}^2\text{NO}_3/{}^1\text{NO}_3^-$ ). Tais valores foram preditos por Dutton, com base na validação da metodologia utilizada na Referência [30] e os valores dos potenciais de redução obtidos foram de  $0,6 \pm 0,3$  e  $1,9 \pm 0,3$  V, respectivamente. A metodologia utilizada aqui gerou, para os mesmos pares, 0,6 e 2,1 V. Tais resultados mostram que a metodologia escolhida produz resultados fiéis aos valores experimentais e à metodologia utilizada

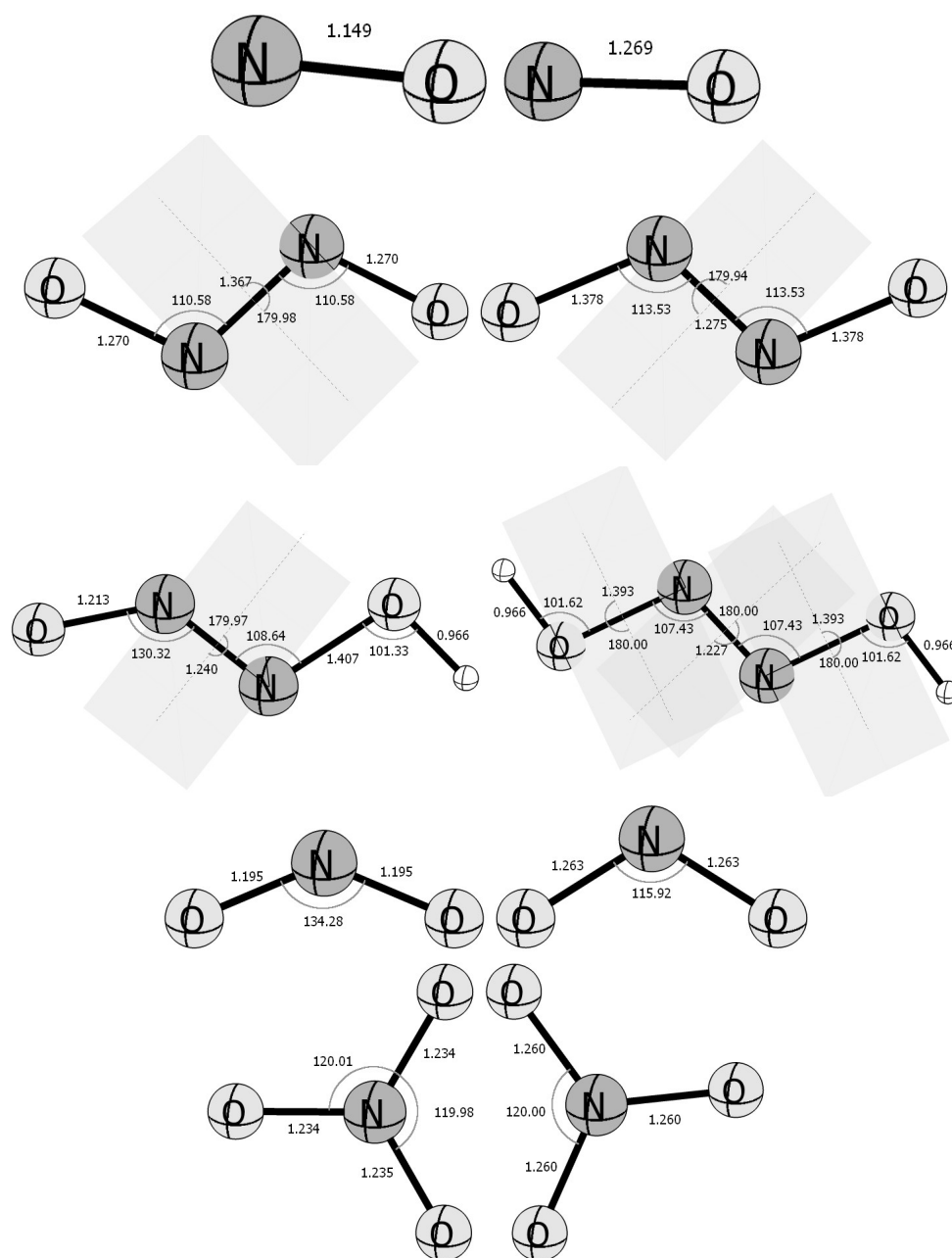


Figura 4.4: Estruturas otimizadas para os pares:  ${}^2\text{NO} \cdot / {}^3\text{NO}^-$ ;  $\text{ONNO}^- / \text{ONNO}^{2-}$ ;  $\text{HONNO} / \text{HONNOH}$ ;  $\text{NO}_2 / \text{NO}_2^-$  e  $\text{NO}_3 / \text{NO}_3^-$ .

por Dutton, que requer maior demanda computacional.

### 4.3.3 Tratamento do próton para o cálculo do Potencial de Redução

Durante a realização dos cálculos mostrados na seção anterior, foi observado que sistemas cujos potenciais de redução dependam da protonação de uma espécie oxidada e, portanto, constituem um sistema no qual há uma transferência acoplada de elétron e próton, dependem fortemente do modelo utilizado para o tratamento do próton. Em uma abordagem inicial, a espécie  $\text{H}_3\text{O}^+$  foi tratada como isolada, conforme mostrado na Figura 4.5. Esse tratamento produz uma espécie de geometria plana e carga positiva, análoga a um carbocátion e, portanto, instável. Afim de corrigir esse tratamento, foi utilizada a estrutura conhecida como cátion de Zundel [31], que pode ser representada como  $[\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{OH}_2]^+$  e é também mostrada na Figura 4.6.

É possível observar que, no cátion de Zundel, o próton encontra-se estabili-

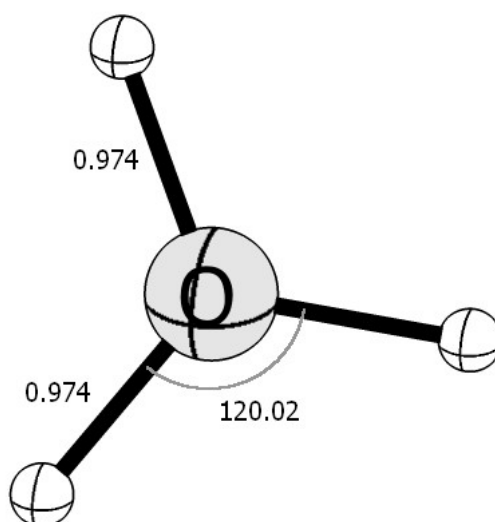


Figura 4.5: Representação esquemática da estrutura do íon  $\text{H}_3\text{O}^+$ , otimizado no nível TPSSh/def2-QZVP.

zado por duas moléculas de água e há uma menor concentração da carga positiva, o que torna este íon mais estável que o descrito anteriormente. Tal fato faz com que, sem a utilização do íon de Zundel, a formação dos produtos seja induzida pela alta instabilidade da molécula  $\text{H}_3\text{O}^+$ , que possui como consequência uma superestimação na estabilidade dos produtos. Com a utilização do íon de Zundel há

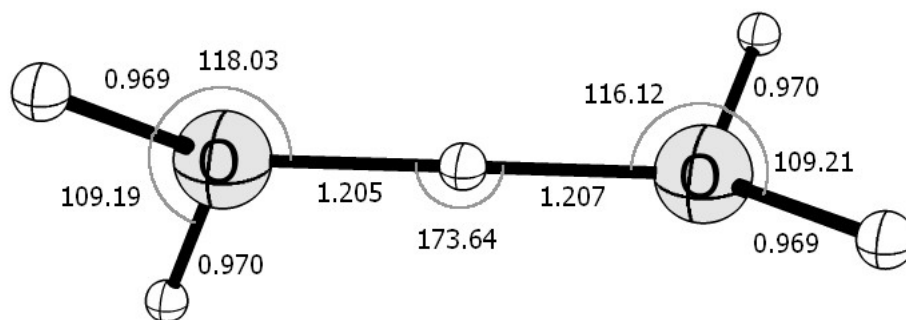


Figura 4.6: Representação esquemática da estrutura do íon de Zundel ( $\text{H}_5\text{O}_2^+$ ), otimizado no nível TPSSh/def2-QZVP.

maior estabilização da carga positiva ao longo do cátion, uma diminuição no efeito de superestimação dos produtos e, conseqüentemente, resulta em uma melhor descrição do sistema.

A Tabela 4.6 mostra os diferentes resultados obtidos para os potenciais de redução calculados utilizando o íon  $\text{H}_3\text{O}^+$  e o íon de Zundel,  $[\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{OH}_2]^+$ . É possível perceber que a utilização do íon  $\text{H}_3\text{O}^+$  superestima o potencial de redução.

Tabela 4.6: Comparação entre os potenciais de redução com transferência acoplada de próton e elétron utilizando os íons  $\text{H}_3\text{O}^+$  e de Zundel,  $[\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{OH}_2]^+$ .

Reação	$E_{\text{H}_3\text{O}^+}^\circ$ (V)	$E_{\text{Zundel}}^\circ$ (V)	$E_{\text{exp}}^\circ$ <sup>a</sup> (V)
$2\text{NO}^\cdot + \text{H}_3\text{O}^+ + e^- \longrightarrow \text{HONNO} + \text{H}_2\text{O}$	1,21	0,49	-0,06
$\text{HONNO} + \text{H}_3\text{O}^+ + e^- \longrightarrow \text{HONNOH} + \text{H}_2\text{O}$	2,01	1,70	1,75

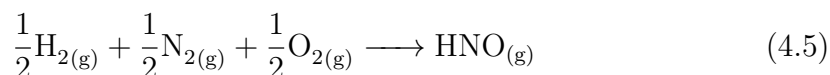
<sup>a</sup> Valores experimentais obtidos do Handbook of Chemical Physics, 92<sup>th</sup> edition.

#### 4.3.4 Potencial de Redução para o sistema ${}^2\text{NO}, \text{H}^+/\text{HNO}$

Uma vez determinada a metodologia TPSSh/def2-QZVP como satisfatória para o tratamento de sistemas nos quais ocorrem a transferência acoplada de próton e elétron, o protocolo utilizado foi aplicado ao sistema ( ${}^2\text{NO}^\cdot, \text{H}^+/\text{HNO}$ ), cujo potencial de redução, como dito anteriormente, é conhecido apenas através da estimativa da Energia Livre de Solvatação,  $\Delta G_{\text{solv}}$ , feita por Lyman e colaboradores em 2002 [2]. O resultado obtido para o potencial de redução, acoplado à transferência de próton, para o sistema ( ${}^2\text{NO}^\cdot, \text{H}^+/\text{HNO}$ ) foi igual 0,28 V. Esse resultado

indica que a conversão do NO ao HNO trata-se de um processo favorável, ao contrário do valor estimado anteriormente, correspondente a  $-0,14$  V.

O cálculo da estimativa do potencial de redução de Lyman e colaboradores [2] foi feito a partir dos seguintes dados:  $\Delta_f G(\text{NO}_{(\text{aq})}) = 102 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_f H(\text{HNO}_{(\text{g})}) = 107 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $S^\circ(\text{HNO}_{(\text{g})}) = 220,7 \text{ J mol}^{-1}$ . A partir disso, o  $\Delta_f S(\text{HNO}_{(\text{g})})$  foi calculado a partir da seguinte reação de formação



resultando em uma energia livre de formação do HNO igual a  $120 \text{ kJ mol}^{-1}$ . De posse desses dados, a energia livre de Gibbs para a solvatação do HNO foi estimada<sup>2</sup> e foi então realizado o cálculo do potencial de redução para o HNO, como segue

$$\begin{aligned} E^\circ(^2\text{NO}^\cdot, \text{H}^+ / ^1\text{HNO}) &= -\frac{\Delta_r G^\circ}{nF} & (4.6) \\ &= -\frac{\Delta_f G(\text{HNO}_{(\text{aq})}) - \Delta_f G(^2\text{NO}^\cdot_{(\text{aq})})}{nF} \\ &= -\frac{\Delta_f G(\text{HNO}_{(\text{g})}) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{HNO}_{(\text{g})}) - \Delta_f G(^2\text{NO}^\cdot_{(\text{aq})})}{nF} \end{aligned}$$

onde  $n$  corresponde ao número de elétrons envolvidos no processo (nesse caso,  $n = 1$ ) e  $F$  corresponde à constante de Faraday. Se utilizarmos o mesmo procedimento, porém agora fazendo uso das energias livres de solvatação obtidas nesse trabalho, são obtidos os potenciais de redução mostrados na Tabela 4.7. É possível perceber que, embora os resultados obtidos a partir das energias de solvatação obtidas através da Teoria de Resposta Linear continuem indicando um processo de redução não favorável, há uma diferença considerável entre os valores obtidos pela estimativa da energia livre de solvatação baseada na molécula de HCN e os valores apresentados aqui. Dentre os fatores que podem ser utilizados como ponto de partida para a discussão dessa diferença, podemos destacar a (i) diferença entre a cavidade provocada no solvente pelas duas moléculas e a (ii) interação das duas moléculas com a água. O primeiro fator diz respeito à geometria das moléculas. Enquanto o átomo de carbono do HCN apresenta hibridação  $sp$  e, portanto, realiza uma ligação tripla e uma ligação simples que formam entre si um ângulo de  $180^\circ$ , o átomo de nitrogênio no HNO possui hibridação  $sp^2$  e, portanto, seus orbitais estão

<sup>2</sup>Essa estimativa advém da comparação, em termos de tamanho e similaridade química, das energias dos compostos  $\text{H}_2\text{CO}$  e  $\text{HCN}$  com o HNO em  $-5 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Esses compostos possuem  $\Delta G_{\text{solv}}$  iguais a  $-1,7$  e  $-5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectivamente.



Tabela 4.7: Potenciais de redução obtidos a partir de diferentes modelos para a descrição da energia livre de solvatação para o HNO

Metodologia	$\Delta G_{solv}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$E^\circ(^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+, ^1\text{HNO})$ (V)
TRL1	-17,15	-0,009
TRL2	-15,77	-0,023
COSMO/SMD	-19,33	0,014
Lymar <sup>a</sup>	-5	-0,14

<sup>a</sup> Valor obtido da referência [2].

dispostos formando um ângulo de 120° graus entre si, contidos em um plano. Essa diferença nas geometrias produz uma esfera de cavitação diferente no solvente e, aliado ao tipo de interação soluto-solvente, na qual o HNO realiza interações de hidrogênio mais efetivas que o HCN, produzem uma estabilização relativa maior à solvatação do HNO. Em decorrência disso, o produto da reação torna-se mais estável, contribuindo para que o processo ocorra dos reagentes para os produtos, o que é exemplificado pela alteração nos potenciais de redução apresentados na Tabela 4.7.

#### 4.3.5 Rota alternativa para a redução do $^2\text{NO}\cdot$ a $^3\text{NO}^-$

O processo de redução para o par  $^2\text{NO}\cdot/^3\text{NO}^-$ , embora aceito na literatura como um processo não espontâneo em virtude de seu potencial de redução negativo, conforme descrito na introdução desse capítulo, possui valores de potencial de redução que variam de 0,4 a -1 V. Embora técnicas diferentes tenham sido utilizadas na estimativa desse potencial de redução, os resultados da Dinâmica Molecular para o  $^2\text{NO}\cdot$  realizados nesse trabalho mostram que há, mesmo que pequeno, um equilíbrio entre o íon hidroxil e o radical NO, que dá origem a um radical ânion  $^2\text{HONO}^-$  [32]. Conforme discutido no capítulo anterior, embora a presença desse radical ânion ocorra em 25% do tempo total de simulação, é possível que essa espécie, quando houver a presença de um próton, sofra um processo de redução acoplado a uma transferência de próton, conforme esquematizado na Figura 4.7.

A partir disso, foram então avaliados os potenciais de redução para essa possível rota de redução do óxido nítrico ao íon nitroxil. A Tabela 4.8 mostra os resultados para o potencial de redução: (i) a reação do radical ânion e o íon de Zundel (reagentes) dando origem a três espécies: íon nitroxil, íon de Zundel desprotonado -  $(\text{H}_2\text{O})_2^-$  - e uma molécula de água e (ii) radical ânion e íon de Zundel

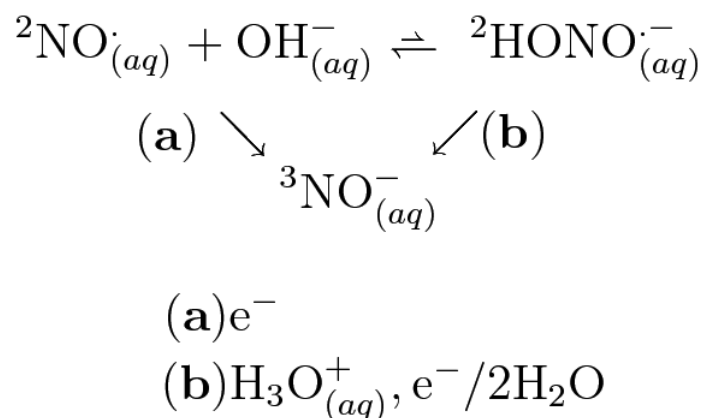
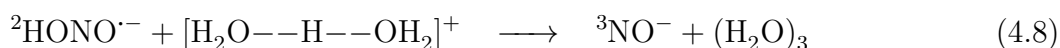
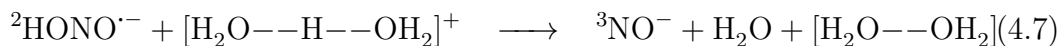


Figura 4.7: Representação esquemática para os dois caminhos possíveis para o processo  ${}^2\text{NO}\cdot / {}^3\text{NO}^-$  através dos caminhos (a) e (b).

(reagentes) dando origem ao íon nitroxil e a três moléculas de água agregadas -  $(\text{H}_2\text{O})_3$ , conforme as reações abaixo



A partir desses resultados é possível observar que partindo do radical ânion

Tabela 4.8: Potenciais de redução para o processo  ${}^2\text{HONO}\cdot^-, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-$  calculados no nível TPSSh/def2-QZVP

Modelo	$E^\circ({}^2\text{HONO}\cdot^-, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-)$ (V)
1	1,42
2	0,31

observado na DM do NO é possível estabelecer uma rota para a qual a redução, partindo do NO, ao  $\text{NO}^-$  possua potencial positivo e seja, conseqüentemente, um processo favorável. Além disso, o resultado encontrado a partir da utilização do modelo 2, que possui como produto o cluster  $(\text{H}_2\text{O})_3$ , encontra-se dentro da faixa

experimental observada para o processo de redução do NO.

Com os resultados obtidos a partir dos modelos 1 e 2, os quais mostram um processo favorável para a redução do radical-ânion ao íon nitroxil, é possível propor que, dependendo do caminho pelo qual a redução ocorra, a resposta à redução medida para esse processo indique potenciais de redução favoráveis ou desfavoráveis ao processo e sua espontaneidade.

### 4.3.6 Redução em Meio Biológico

Supondo uma reação na qual ocorra o consumo de íons  $H^+$ , conforme segue



a variação da Energia Livre de Gibbs para essa reação, no estado padrão Físico-Químico, quando as concentrações padrões são definidas como 1 M, temos que

$$\Delta_r G = \Delta_r G^\circ + RT \ln \frac{\left(\frac{[B]}{1\text{ M}}\right) \left(\frac{[C]}{1\text{ M}}\right)}{\left(\frac{[A]}{1\text{ M}}\right) \left(\frac{[H^+]}{1\text{ M}}\right)^x} \quad (4.10)$$

Se quisermos agora avaliar a variação da Energia Livre de Gibbs em meio bioquímico, quando  $[H^+] = 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ , temos que

$$\Delta_r G = \Delta_r G^{\circ'} + RT \ln \frac{\left(\frac{[B]}{1\text{ M}}\right) \left(\frac{[C]}{1\text{ M}}\right)}{\left(\frac{[A]}{1\text{ M}}\right) \left(\frac{[10^{-7}]}{1\text{ M}}\right)^x}. \quad (4.11)$$

Das equações 4.10 e 4.11, podemos então escrever que

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r G^{\circ'} - xRT \ln 10^7. \quad (4.12)$$

Se dividirmos agora a expressão 4.12 por  $-nF$ , onde  $n$  corresponde ao número de elétrons envolvidos em uma reação de Oxirredução e  $F$  corresponde à constante de Faraday, e sabendo ainda, da Equação de Nernst, que

$$E^\circ = -\frac{\Delta_r G^\circ}{nF} \quad (4.13)$$

temos que

$$E^\circ = E^{\circ'} + \frac{xRT}{nF} \ln 10^7. \quad (4.14)$$

Para  $x = 1$  e  $T = 310,15$  K, temos que

$$E^\circ = E^{\circ'} + \frac{0,431 \text{ V}}{n}. \quad (4.15)$$

A partir disso, com os potenciais de redução obtidos no estado padrão Físico-Químico, devemos corrigir os potenciais de redução para calcularmos o potencial de redução padrão em meio biológico, tanto para os processos  ${}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$  quanto para o processo de redução do  ${}^2\text{NO}\cdot$  a  ${}^3\text{NO}^-$  passando pelo radical ânion  ${}^2\text{HONO}^{\cdot-}$ .

A Tabela 4.9 mostra as correções para  $\text{pH} = 7$  em relação aos processos  ${}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$  e  ${}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-$ . Para o primeiro caso, o potencial de redução em meio fisiológico permanece negativo, no entanto, encontra-se agora em uma faixa de potencial que pode ser reduzida em meio biológico. O que leva a crer que a formação do  ${}^1\text{HNO}$  em meio biológico pode ser possível através de uma transferência acoplada de próton e elétron. Também é importante mencionar que, em virtude da instabilidade do  ${}^1\text{HNO}$  em meio biológico, o consumo dessa espécie deve deslocar o Equilíbrio Químico no sentido de promover a formação do  ${}^1\text{HNO}$ .

No segundo caso, a formação do ânion  ${}^3\text{NO}^-$  apresenta um valor positivo,

Tabela 4.9: Correção para os potenciais de redução em padrão Físico-Químico,  $E^\circ({}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO})$ , e padrão fisiológico  $E^{\circ'}({}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-)$

Processo	$E^\circ$ (V)	$E^{\circ'}$ (V)
$({}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO})$	0,27	-0,16
$({}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-)$ -1	1,42	0,98
$({}^2\text{HONO}^{\cdot-}, \text{H}^+ / {}^3\text{NO}^-)$ -2	0,31	-0,12

maior que 1 V, para o modelo 1 e menor que 0, no modelo 2. Em ambos os casos a redução, principalmente no primeiro, a redução é possível. Se considerarmos também que, com a formação do  ${}^3\text{NO}^-$ , essa espécie seja consumida no equilíbrio



é possível que este também seja deslocado no sentido de formação dos produtos. No entanto, ainda há uma discussão a respeito da existência desse equilíbrio em decorrência da proibitividade ocasionada pelos diferentes estados de spin dos reagentes e produtos.

### 4.3.7 Constante de Equilíbrio para o processo ${}^2\text{NO}\cdot + \text{OH}^- \rightleftharpoons {}^2\text{HONO}\cdot^-$

Considerando a equação de equilíbrio para a formação do radical ânion  ${}^2\text{HONO}\cdot^-$ , a Energia Livre de Gibbs pode ser escrita, em  $\text{pH} = 7$ , como

$$\Delta_r G = \Delta_r G^{\circ'} + RT \ln \frac{\left(\frac{[{}^2\text{HONO}\cdot^-]}{1 \text{ M}}\right)}{\left(\frac{[{}^2\text{NO}\cdot]}{1 \text{ M}}\right) \left(\frac{10^{-7}}{1 \text{ M}}\right)} \quad (4.17)$$

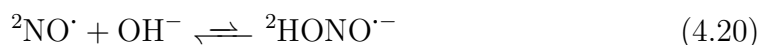
No equilíbrio, temos que  $\Delta_r G = 0$  e, portanto, a quantidade a seguir

$$\frac{\left(\frac{[{}^2\text{HONO}\cdot^-]}{1 \text{ M}}\right)}{\left(\frac{[{}^2\text{NO}\cdot]}{1 \text{ M}}\right) \left(\frac{10^{-7}}{1 \text{ M}}\right)} = K' \quad (4.18)$$

pode ser interpretada como a constante de equilíbrio em meio fisiológico. Daí temos, por consequência, que

$$K' = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^{\circ'}}{RT}\right) \quad (4.19)$$

Para as condições padrões físico-químicas, a Energia Livre de Gibbs para o equilíbrio envolvendo o radical ânion é igual a  $\Delta_r G^{\circ} = 26,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Utilizando a expressão 4.12, obtemos o valor de  $\Delta_r G^{\circ'} = 68,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ . A partir disso, podemos então calcular a constante de equilíbrio,  $K'$ , para a reação



através da expressão 4.19, o que nos dá um valor de  $K' = 3,06 \times 10^{-12}$ . Embora tal valor seja pequeno, o alto valor do potencial de redução obtido através do modelo 1 pode ser o responsável pelo consumo do radical ânion  ${}^2\text{HONO}\cdot^-$ , o que resultaria em um deslocamento do equilíbrio no sentido da formação do radical ânion e, consequentemente, diminuiria o valor de  $\Delta_r G$ , tornando o processo espontâneo.

## 4.4 Conclusões

Os resultados mostrados nesse capítulo mostram que o nitroxil,  ${}^1\text{HNO}$  possui um papel de doador nas ligações de hidrogênio realizadas com a água, que possuem

energia média de  $-5,5 \pm 1,3$  kcal mol<sup>-1</sup>. As simulações MC realizadas mostram também que a frequência das ligações de hidrogênio realizadas pelos átomos de nitrogênio e oxigênio do HNO e H<sub>2</sub>O é pequena, com energias médias de  $-1,7 \pm 0,4$  e  $-1,9 \pm 0,7$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Além disso, as energias livres de solvatação,  $\Delta G_{solv}$ , foram obtidas a partir de três metodologias diferentes, sendo duas delas baseadas na Teoria de Resposta Linear e outra baseada no modelo de solvatação COSMO/SMD. Os valores obtidos para as duas primeiras aproximações foram  $-4,7 \pm 0,95$  e  $-3,77 \pm 0,78$  kcal mol<sup>-1</sup> e  $-4,62$  kcal mol<sup>-1</sup> para o modelos COSMO/SMD. Esses resultados indicam que a energia livre de solvatação para o HNO contribue para uma estabilização, pelo solvente, ao menos 5 vezes maior que o valor estimado na literatura [2], de  $-5$  kJ mol<sup>-1</sup>.

Os resultados dos potenciais de redução obtidos através do método TPSSh/def2-QZVP/COSMO/SMD produziram resultados em excelente acordo com os resultados experimentais disponíveis na literatura para o par <sup>2</sup>NO/<sup>3</sup>NO<sup>-</sup>, bem como outros radicais nitritos. Além disso, os resultados obtidos através dessa metodologia encontram-se também em excelente acordo com os resultados oriundos de cálculos de estrutura eletrônica presentes na literatura [30]

Uma vez verificada a eficiência do método, os resultados estimados para o processo de transferência acoplado de próton e elétron para o processo (NO, H<sup>+</sup>/HNO). O valor obtido para o potencial de redução, a partir da metodologia citada acima, foi equivalente a 0,28 V. Esse resultado indica que, no padrão Físico-Químico, a redução do <sup>2</sup>NO· acoplada à transferência de próton e elétron constitui um processo favorável. Utilizando a correção para a determinação do potencial de redução em meio fisiológico, pH= 7, o temos então que  $E^{\circ'} = -0,161$  V. Embora esse valor indique a redução como um processo desfavorável, o mesmo encontra-se dentro da faixa de compatibilidade para a redução em meio biológico.

Por fim, o caminho proposto para a redução do <sup>2</sup>NO· ao <sup>3</sup>NO<sup>-</sup>, através do radical ânion intermediário <sup>2</sup>HONO<sup>-</sup>, mostrou-se favorável em condições Físico-Químicas (1,42 e 0,31 V, respectivamente para os modelos 1 e 2) e em meio fisiológico: 0,98 e -0,12 V. Ambos os valores encontrados para a redução em meio fisiológicos estão dentro da faixa de compatibilidade para a redução, sendo o valor obtido através do modelo 1 mais favorável que o valor determinado pelo modelo 2.

Esses resultados apresentam novas perspectivas em relação à possibilidade de redução do óxido nítrico em meio biológico (Figura 4.8) e normalmente atribuída a um potencial de redução desfavorável à formação do HNO de  $E^{\circ}(\text{}^2\text{NO}, \text{H}^+/\text{HNO}) = -0,55$  V vs NHE em pH fisiológico. Os resultados obtidos nesse estudo mostram um potencial de redução favorável, em padrões físico-químicos, à formação do ni-

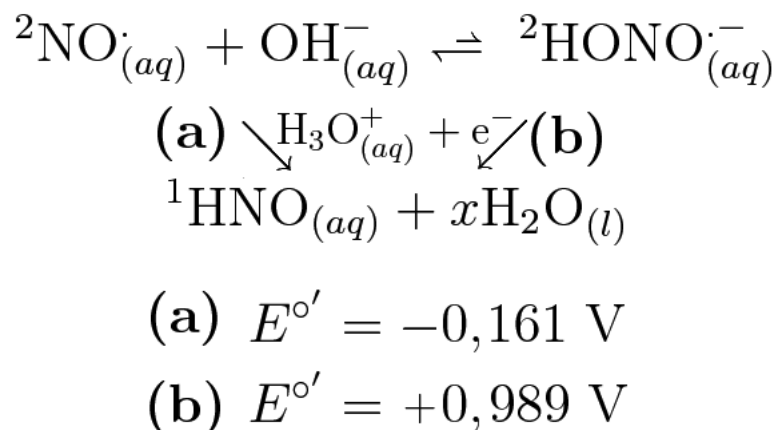


Figura 4.8: Esquema geral para a redução do  ${}^2\text{NO}\cdot$  a  ${}^1\text{HNO}$ . No caminho **(a)**  $x = 1$  e no caminho **(b)**  $x = 2$ .

troxil através da transferência acoplada de próton e elétron e, em meio fisiológico, um potencial de redução compatível com a faixa de redução de alguns agentes redutores, ao contrário do que se acreditava por mais de dez anos. Dessa forma, esperamos que os resultados apresentados neste trabalho possam contribuir no sentido de resgatar o debate em torno da redução, tanto por rotas químicas quanto fisiológicas, do  ${}^2\text{NO}$  tanto ao  ${}^3\text{NO}^-$  quanto ao  ${}^1\text{HNO}$ .

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Bartberger, M. D.; Liu, W.; Ford, E.; Miranda, K. M.; Switzer, C.; Fukuto, J. M.; Farmer, P. J.; Wink, D. A.; Houk, K. N.; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **99**, 17 (2002) 10958.
- [2] Shafirovich, V.; Lymar, S.V.; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **99** (2002) 7340.
- [3] Lymar, S.V.; Shafirovich, V.; Poskrebyshev G.A.; Inorganic Chemistry, **44**, 15 (2005) 5212
- [4] Stanbury, D.M.; Adv. Inorg. Chem., **33** (1989) 69.
- [5] Ehman, D.L.; Sawyer, D.T.; J. Electroanal. Chem., **16** (1968) 541.
- [6] Benderskii, V. A., Krivenko, A. G.; Ponomarev, E. A.; Soviet Electrochem., **25** (1989) 154.
- [7] (a) Suarez, S.A.; Neuman, N.I.; Muñoz, M.; Álvarez, L.; Bikiel, D.E.; Brondino, C.D.; Ivanovi?-Burmazovi?, I.; Miljkovic, J.L.; Filipovic, M.R.; Martí, M.A.; Doctorovich, F.; J. Am. Chem. Soc., **137** (2015) 4720; (b) Hamer, M.; Suarez, S.A.; Neuman, N.I.; Alvarez, L.; Muñoz, M.; Marti, M.A.; Doctorovich, F.; Inorg. Chem., **54** (2015) 9342,
- [8] Parr, R. G.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, 1989.
- [9] Staroverov, V.N. ; Scuseria, G.E.; Tao, J.; Perdew, J.P.; J. Chem. Phys., **119** (2003) 12129.
- [10] Shavitt, I; Bartlett, R.J.; Many-Body Methods in Chemistry and Physics: MBPT and Coupled-Cluster Theory, Cambridge University Press, 2009.



- [11] Neese, F.; Liakos, D.G.; Ye, S.F.; *J. Biol. Inorg. Chem.*, **16** (2011) 821.
- [12] Harvey, J. N.; *J. Biol. Inorg. Chem.* 2011, 16, 831-839.
- [13] Weigend, F.; Ahlrichs, R.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **7** (2005) 3297.
- [14] Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G.; *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378.
- [15] Klamt, A.; Schuurmann, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **2** (1993) 799.
- [16] Allen, M.P.; Tildesley, D.J.; *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [17] Jorgensen, W.L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J.D.; Impey, R.W.; Klein, M.L.; *J. Chem. Phys.*, **79** (1983) 926.
- [18] Breneman, C.M.; Wiberg, K.B.; *J. Comp. Chem.*, **11** (1990) 361.
- [19] Kendall, R.A.; Dunning Jr., T.H.; Harrison, R.J.; *J. Chem. Phys.*, **96** (1992) 6796.
- [20] Jorgensen, W.L.; Maxwell, D.S.; Tirado-Rives, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 11225.
- [21] Coutinho, K.; Canuto, S.; Zerner, M.C.; *J. Chem. Phys.*, **112** (2000) 9874.
- [22] Canuto, S.; Coutinho, K.; *Int. J. Quantum Chem.*, **77** (2000) 192.
- [23] Coutinho, K.; Canuto, S. DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation; University of São Paulo, 1997.
- [24] Åqvist, J.; Medina, C.; Samuelson, J.E.; *Protein Eng.*, **7** (1994) 385.
- [25] Carlson, H. A.; Jorgensen, W. L.; *J. Phys. Chem.*, **99** (1995) 10667.
- [26] De Lima, G. F.; Duarte, H. A.; Pliego, J. R., Jr.; *J. Phys. Chem. B*, **114** (2010) 15941.
- [27] Neese, F.; *The ORCA program system. Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, **2** (2012) 73.
- [28] Rulíšek, L.; *J. Phys. Chem. C*, **117** (2013) 16871.

- 
- [29] Isse, A.A.; Gennaro, A.; J. Phys. Chem. B, **114** (2010) 7894.
- [30] Dutton, A.S.; Fukuto, J.M.; Houk, K.H.; Inorg. Chem., **44**, 11 (2005) 4024.
- [31] Agmon, N.; Chem. Phys. Lett. **244** (1995) 456.
- [32] Venâncio, M. F.; Rocha, W. R.; Chem. Phys. Lett., **638** (2015) 9.

---

# Dinâmica de Fotoliberação do NO no Complexo $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{-2}$

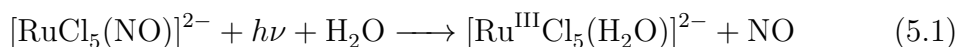
---

## 5.1 Introdução

Em decorrência dos inúmeros papéis fisiológicos protagonizados pelo NO, o desenvolvimento racional de complexos de metais de transição capazes de liberar de forma seletiva o ligante nitrosil tem sido alvo de diversos estudos [1, 10]. Dentre tais complexos, uma classe fundamental consiste naqueles capazes de realizarem a liberação do NO através de ativação por luz. Tal tipo de mecanismo possui potencial aplicação na Terapia Fotodinâmica, abordada no capítulo 1 dessa tese. Historicamente, diversos estudos contemplam a liberação do NO por complexos de Ferro, tais como o Nitroprussiato de sódio,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$ , Sais de Roussin e metaloporfirinas derivadas de grupos heme [11, 13]. Além dos complexos de ferro, outros complexos também são capazes de liberar, através da ativação por luz, determinados ligantes. Dentre tais complexos, podemos destacar os complexos de Rutênio, Manganês e Ródio [14, 16]. Nesse contexto, o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  é bastante adequado para o entendimento do processo de liberação do NO por luz, servindo então como guia para o estudo de outros complexos.

A fotoliberação do NO para esse complexo foi observada pela primeira vez por Cox e Wallace [17] em decorrência da mudança de coloração na solução exposta à luz e, posteriormente, outra mudança de coloração quando as amostras eram abertas à atmosfera. Cox e Wallace também verificaram que as amostras, quando mantidas sem a presença de luz, permaneciam estáveis e que era possível, através de experimentos em condições controladas de luz, obter o complexo  $[\text{Ru}^{(\text{III})}\text{Cl}_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ . Através desses experimentos, foi possível então propor o se-

guinte mecanismo de reação



Mais tarde, Vasilevskii e colaboradores [18] verificaram, através de medidas no espectro infravermelho, que o produto da fotodissociação do pentacloronitrosilrutenato(III) não apresentava a banda característica do ligante NO,  $\nu_{\text{NO}}$ , em seu espectro vibracional, confirmando assim a perda do ligante nitrosil. No entanto, conforme abordado anteriormente, o ligante NO apresenta um caráter de não inocência, podendo estar coordenado ao metal nas formas  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^0$  e  $\text{NO}^-$  e comportar-se então como doador ou aceptor de densidade eletrônica.

Depois disso, Sinitsyn e colaboradores [19], com o intuito de investigar a forma na qual o NO era liberado no experimento de Cox e Wallace, realizaram medidas de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) que acompanhavam a irradiação de luz UV em uma solução aquosa do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ . Foi então observado através do sinal axial da EPR, característico de espécies paramagnéticas, a presença da espécie Ru(III) com spin baixo no produto da fotólise. Isso leva a crer que a irradiação de luz UV gera uma quebra homolítica do complexo  $\{\text{Ru}-\text{NO}\}^6$ , dando origem às espécies Ru(III) e  $\text{NO}^\cdot$  (Figura 5.3). Depois disso, experimentos de EPR confirmaram que a liberação do NO através da irradiação de luz UV dá, em sua maioria, origem a produtos Ru(III) em vários tipos de solventes, dentre eles:  $\text{H}_2\text{O}$ , MeCN, MeOH, DMSO e DMF [20].

Recentemente, Freitag e González [21] mostraram, a partir de um estudo computacional, que apesar de complexos do tipo  $\{\text{Ru}-\text{NO}\}^6$  serem atribuídos a uma configuração eletrônica do tipo Ru(II)- $\text{NO}^+$ , há também uma grande contribuição da configuração Ru(III)-NO no complexo  $[\text{Ru}(\text{PaPy})_3(\text{NO})]^{2+}$ . Esse resultado representa uma importante contribuição, uma vez que quanto maior o número de configurações representativas para a descrição do estado fundamental desse tipo de complexo, as metodologias de cálculo empregadas no estudo desses sistemas devem então levar em consideração aproximações que possuam, dentro de seu escopo, essa abordagem. Usualmente, a grande maioria dos estudos envolvendo complexos do tipo  $\{\text{M}-\text{NO}\}^n$  são realizados através do uso da DFT, a qual não produz resultados satisfatórios para sistemas altamente correlacionados, uma vez que os cálculos são conduzidos através da utilização de um único determinante de Slater para a descrição do estado fundamental.

Com isso, o objetivo central deste trabalho consiste no estudo da fotoliberação do NO a partir do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  a partir da seguinte estratégia:

(i) estudo da estrutura eletrônica do complexo nos níveis CASSCF e TD-DFT  
(ii) dinâmica molecular do complexo em solução através de dois modelos diferentes para a solvatação e (iii) análise NBO da ligação Ru–N no complexo para a determinação do estado formal de oxidação no qual o NO é liberado.

## 5.2 Metodologia

**Cálculos CASSCF** A geometria, em fase gás, do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  foi inicialmente otimizada no nível Hartree-Fock restrito [22], utilizando um conjunto de funções de base aug-TZVP [23] para todos os átomos. Para a correção dos efeitos relativísticos no átomo de Rutênio foi utilizada a aproximação ZORA [24], implementada no pacote ORCA[25]. Após a otimização da geometria, um conjunto de orbitais naturais foi gerado a partir de cálculos do tipo CEPA/2 [22], um método multiconfiguracional truncado que utiliza a aproximação de pares de elétrons correlacionados, tomando como referência um espaço ativo  $\text{cas}(0,0)$ . A obtenção dos orbitais naturais é de extrema importância para a definição de um espaço ativo, uma vez que tais orbitais estão descentralizados dos núcleos atômicos.

Uma vez obtidos os orbitais naturais, é necessário então definir um espaço ativo para a realização dos cálculos CASSCF [26]. A escolha dos orbitais a serem incluídos ao espaço ativo é de extrema importância, uma vez que todas as configurações geradas, por excitação dentro do espaço ativo, ocorrerão apenas no conjunto selecionado dos orbitais. Dessa forma, foram então escolhidos 12 orbitais para integrarem o espaço ativo, de forma que os principais são mostrados na Figura 5.1. Os orbitais escolhidos correspondem aos orbitais que participam na ligação Ru–Cl e na ligação Ru–N e N=O; além disso, foram escolhidos também os orbitais que possam estar envolvidos na retro doação  $d_{\text{Ru}} \rightarrow \pi_{\text{NO}}^*$ .

Os cálculos CASSCF foram então realizados utilizando 12 orbitais e 16 elétrons, CASSCF(12,16), empregando a função de base SV(P) [27].

**Cálculos de Dinâmica Molecular *Ab Initio* no Estado Excitado** As simulações MC foram realizadas a partir da estrutura HF/Def2-TZVP. Os parâmetros utilizados na simulação (carga e parâmetros Lennard-Jones) estão relacionados na Tabela 5.1. O sistema constituiu-se de 1 molécula do soluto e 899 moléculas de água. A temperatura de simulação foi de  $T = 298,15$  K, com pressão  $p = 1$  atm. A simulação foi conduzida em um *ensemble NVT*, o qual mantém constante o nú-

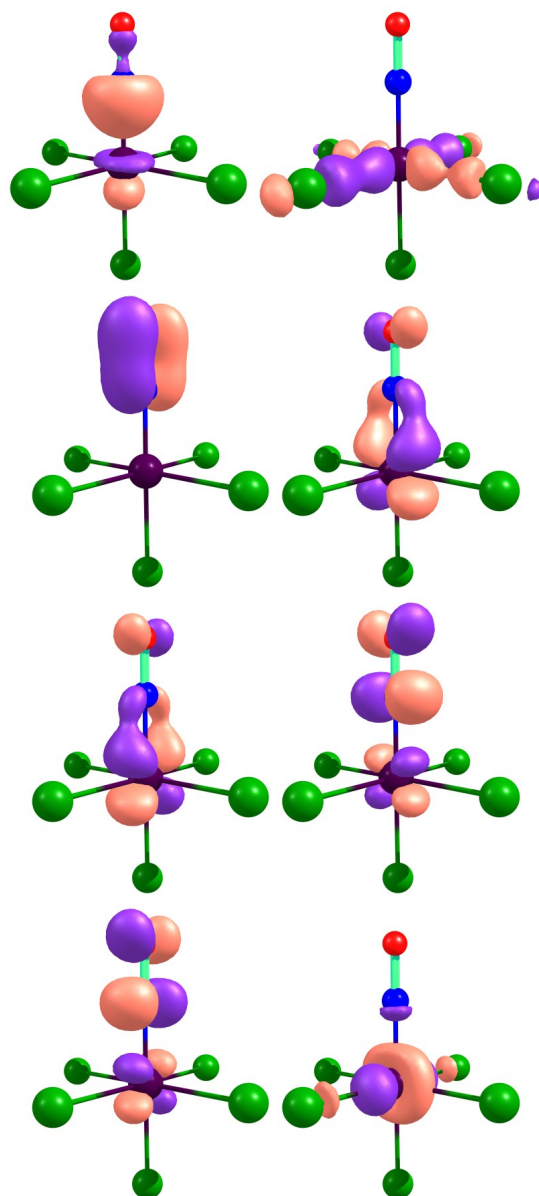


Figura 5.1: Principais orbitais naturais utilizados no nível CASSCF(12,16)/SV(P).

mero de moléculas do sistema, a densidade ( $\rho = 0,997 \text{ g cm}^{-3}$ ) e a temperatura. Foram realizados 60000 passos para a termalização do sistema e 80000 passos de evolução para a obtenção das estruturas médias a serem utilizadas na Dinâmica Molecular.

Uma vez realizadas as simulações Monte Carlo, foi então selecionada uma estrutura representativa da simulação contendo as 50 primeiras moléculas de água

Tabela 5.1: Cargas e parâmetros Lennard-Jones utilizados na simulação MC para o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ 

Átomo	q	$\epsilon$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\sigma$ (Å)
Ru	0,540	0,056	2,6397
Cl <sub>(equatorial)</sub>	-0,540	0,300	3,470
Cl <sub>(axial)</sub>	-0,500	0,300	3,470
N	0,256	0,170	3,200
O	-0,145	0,210	2,960
H <sub>2</sub> O (Modelo TIP3P)			
O	-0,834	0,1521	3,1507
H	0,417	0,0000	0,0000

em ordem de distância do centro de massa do soluto. A partir dessa estrutura, foram então construídos dois modelos para a realização da DM TD-DFT com funcional B3LYP [28] e função de base SBKJC [29]: (i) Um modelo no qual as 50 moléculas de água foram tratadas apenas no formalismo EFP [30] (Modelo 1) e outro (ii) no qual 10 moléculas de água mais próximas foram tratadas no nível TD-DFT (conforme descrito acima) e as moléculas de água restantes (40 moléculas) foram tratadas com o formalismo EFP [30] (Modelo 2). A diferença básica entre os dois modelos consiste em considerar, de forma explícita, a influência das moléculas de água na dinâmica do estado excitado deste complexo. Tal diferença consiste na participação, no modelo (ii) das moléculas de água na construção dos orbitais moleculares do sistema, enquanto o modelo (i), apesar da interação do Hamiltoniano EFP com a densidade eletrônica do sistema, tais moléculas não fazem parte, explicitamente, do Hamiltoniano TD-DFT.

Para os dois modelos, o protocolo da dinâmica foi realizado utilizando o *ensemble NVE*, no qual o número de moléculas do sistema, seu volume  $V$  e sua energia  $E$  são mantidos constantes. As velocidades iniciais translacionais e rotacionais foram geradas a partir da distribuição de Maxwell-Boltzmann. As equações de movimento foram propagadas através do algoritmo Velocity-Verlet [31] com intervalo de tempo  $\Delta t = 1$  fs, com tempo total de simulação de 1 ps, totalizando 1000 passos da simulação. Isso significa que 1000 cálculos de energia foram efetuados no nível B3LYP/SBKJC//EFP para cada uma das simulações realizadas. Aos sistemas, foram também aplicadas condições esféricas de contorno, controladas por um potencial harmônico com constante de força de 20 kcal mol<sup>-1</sup> Å<sup>2</sup>.

Os cálculos das simulações MC foram realizados no programa DICE [32] e os cálculos das Dinâmicas Moleculares, bem como os espectros TD-DFT foram

realizados no pacote GAMESS [33].

**Cálculos NBO** Com o intuito de avaliar o caráter da ligação Ru–NO ao longo da DM, foram realizadas análises NBO ao longo de um tempo escolhido da DM para o sistema  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}/\text{B3LYP.50 H}_2\text{O}/\text{EFP}$ . Foram escolhidas 8 estruturas da DM, correspondentes ao ponto inicial ( $t = 0$  fs) e mais 7 estruturas correspondentes ao ponto no qual ocorre a dissociação do ligante NO e os seis pontos vizinhos sendo 3 anteriores à liberação e 3 posteriores. Esses cálculos foram realizados no nível DFT utilizando o funcional TPSSh [34], um pseudo potencial ECP28 [35] para os elétrons de caroço do átomo de Ru e funções de base Def2-TZVP [36] para os elétrons de valência do Ru e demais átomos (N, O e Cl).

Os cálculos NBO (do inglês, *Natural Bond Orbitals*) [37] foram realizados no pacote computacional Gaussian09 [38].

## 5.3 Resultados

A Figura 5.2 mostra a geometria otimizada do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  e seus parâmetros geométricos mais relevantes: Ru–N, N–O e  $\angle\text{RuNO}$ . A comparação entre os parâmetros estruturais cristalográficos e os obtidos computacionalmente estão dispostos na Tabela 5.2 e revelam um bom acordo entre as estruturas cristalográficas e otimizadas.

A partir disso, foi então realizado o cálculo CASSCF com o intuito de ob-

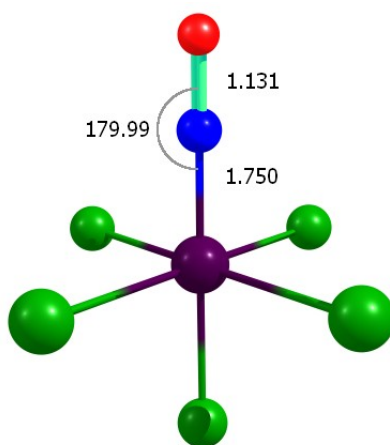


Figura 5.2: Estrutura otimizada do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  no nível HF/TZVP



Tabela 5.2: Parâmetros estruturais do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ 

Parâmetro	Este trabalho	Valor experimental <sup>a</sup>
Ru–N	1,750 Å	1,738(2) Å
N–O	1,131 Å	1,131(3) Å
$\angle \text{RuNO}$	179,99°	176,7(5)°

<sup>a</sup>Valores obtidos na referência [39].

servar as transições na Região do UV. A Tabela 5.3 mostra as transições obtidas quando 6 raízes foram utilizadas no cálculo CAS. A Figura 5.3 mostra o espectro UV-Vis experimental para o  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  [20] e é possível perceber que a metodologia utilizada neste trabalho produz resultados fiéis ao experimento. A Tabela 5.3 mostra também as transições singleto-singleto observadas para o  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  obtidas no nível CASSCF(12,16)/SV(P). É possível observar que as transições nas quais os orbitais anti ligantes do NO são populadas apresentam menos  $f_{osc}$  e, conseqüentemente, menor amplitude.

A partir disso, com o intuito de observar o caráter dissociativo da ligação

Tabela 5.3: Transições do tipo  $S_0 \rightarrow S_n$  para o  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  obtidas no nível CASSCF(12,16)/SV(P).

Estado	comprimento de onda (nm)	$f_{osc}$	contribuição majoritária
$S_1$	353,4	$1,6 \times 10^{-7}$	$d_{xz} + \pi_x^* \rightarrow \pi_x^* - d_{xz}$
$S_2$	338,4	$1,8 \times 10^{-4}$	$d_{xz} + \pi_x^* \rightarrow \pi_x^* - d_{xy}$
$S_3$	331,5	$6,4 \times 10^{-8}$	$d_{xy} + \pi_x^* \rightarrow \pi_x^* - d_{xz}$
$S_4$	265,7	$1,8 \times 10^{-2}$	$d_{xz} + \pi_x^* \rightarrow d_{z^2}$
$S_5$	240,8	$2,0 \times 10^{-3}$	$d_{xy} + \pi_x^* \rightarrow d_{z^2}$

Ru–NO para os estados singleto excitados, foi construída então a superfície de energia potencial para esses estados ao longo da ligação Ru–NO (Figura 5.4). É possível observar que, para todos os estados excitados, as superfícies mostram uma curva dissociativa, com destaque para os estados  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$ , que não apresentam estados quase ligados.

Uma vez observado que os 5 primeiros estados singleto possuem caráter dissociativo ao longo da coordenada da ligação Ru–NO, pode-se esperar que para qualquer excitação vertical, a liberação do ligante NO ocorra. Ainda é possível imaginar que, dada uma excitação para o estado  $S_4$ , de maior atividade óptica,

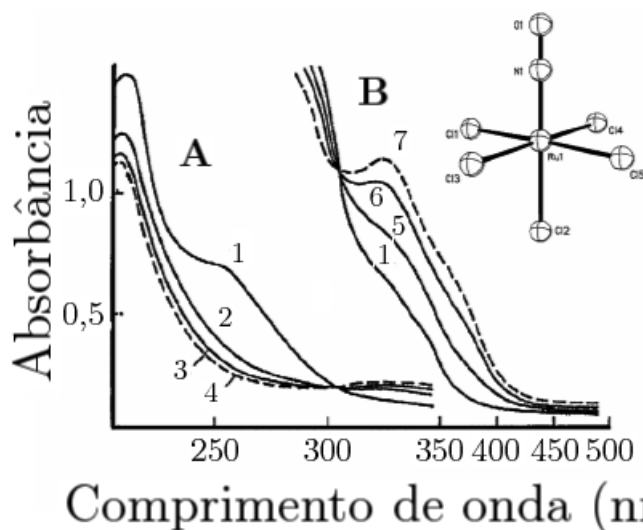


Figura 5.3: Espectro experimental do  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  em solução aquosa contendo 1 M de  $\text{HClO}_4$  por exposição a luz UV durante 30 minutos [18]. O espectro na região A indica a absorvância no UV distante, enquanto a região B indica a absorvância no UV próximo. Os tempos de exposição à luz UV estão classificados como: 1 (0 min), 2 (7 min), 3 (17 min), 4 (27 min), 5 (10 min), 6 (20 min) e 7 (30 min). A figura mostra também a estrutura de raio-X para o complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ , descrito na referência [39].

esse estado seja capaz de relaxar para os estados singleto inferiores, o que também resultaria na liberação do ligante nitrosil. Como as curvas correspondentes à esses estados inferiores possuem maior caráter dissociativo, e correspondem também à população dos orbitais anti ligantes do NO em relação a ligação Ru–NO, realizar as dinâmicas em um desses estados é plausível.

No entanto, conforme dito anteriormente, a metodologia CASSCF apresenta alto custo computacional para a realização da DM. Nesse sentido, o espectro UV-Vis do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  foi novamente obtido, agora na metodologia TD-DFT/B3LYP.

No primeiro modelo utilizado, o complexo foi tratado na metodologia descrita acima e 50 moléculas de água foram adicionadas, as quais foram tratadas dentro do formalismo EFP, conforme descrito na seção anterior. Para esse modelo, foi calculado então o espectro UV-Vis, mostrado na Figura 5.5 e na Tabela 5.4. As transições  $S_0 \rightarrow S_1$  e  $S_0 \rightarrow S_2$  tratam-se de transições nas quais a população dos orbitais  $d_{xy}$  e  $\pi_{\text{Cl}}^*$  populam os orbitais antiligantes em relação à ligação Ru–NO (conforme mostram as figura 5.6). Já as transições  $S_0 \rightarrow S_3$  e  $S_0 \rightarrow S_4$  tratam-se

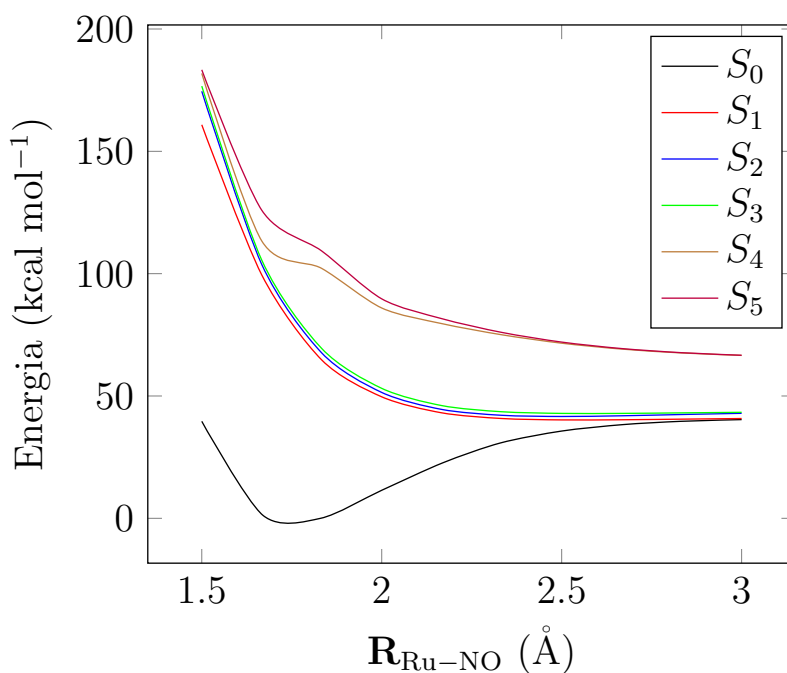


Figura 5.4: Superfície de Energia Potencial para os estados singleto calculados no nível CASSCF(12,16)/SV(P) em função da coordenada  $\mathbf{R}_{\text{Ru-NO}}$ , em Å

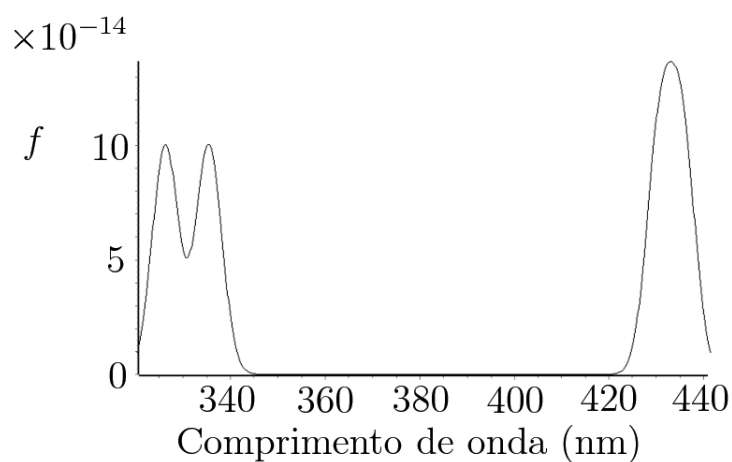


Figura 5.5: Espectro UV-Vis para o sistema modelo 1

de transições predominantes dos orbitais  $\pi_{\text{Cl}}^*$  para orbitais com caráter ligante em relação à ligação Ru-NO (Figura 5.7). Dessa forma, foi então escolhido o estado  $S_2$ , em decorrência do maior valor de  $f_{osc}$ , para a realização da dinâmica TD-DFT. Podemos notar também, através da Tabela 5.4 e da Figura 5.5, que todas as tran-

Tabela 5.4: Transições singleto-singlete para o modelo 1

Estado	comprimento de onda (nm)	$f_{osc}$
$S_1$	435,5	0,0007
$S_2$	430,6	0,0006
$S_3$	335,5	0,0008
$S_4$	326,2	0,0008

sições possuem um valor de  $f_{osc}$  próximo. Dessa forma, é plausível tomar o estado  $S_2$  como um estado possível de ser alcançado tanto por excitação vertical ou relaxação a partir dos estados  $S_3$  ou  $S_4$ .

A figura 5.8 mostra a variação da distância da ligação Ru–NO ao longo da

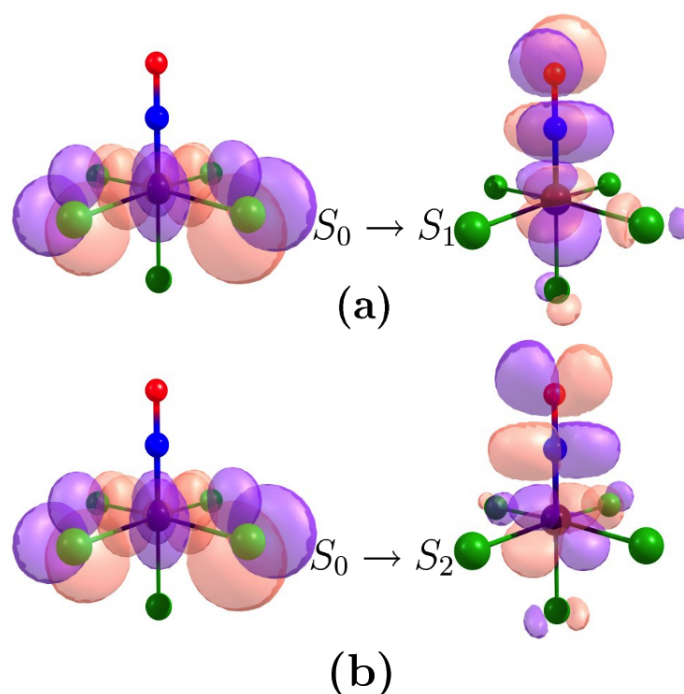


Figura 5.6: Representação esquemática das transições (a)  $S_0 \rightarrow S_1$  e (b)  $S_0 \rightarrow S_2$

dinâmica. É possível perceber o aumento na distância entre os átomos ao longo do tempo. No intervalo de tempo correspondente a 25-30 fs é observada a liberação do ligante NO (figura 5.9), que permanece livre do complexo por todo o restante da simulação (55 fs). No entanto, os cálculos realizados falham quando a escala de tempo se aproxima dos 60 fs. Tal fato deve-se ao aumento na distância entre os

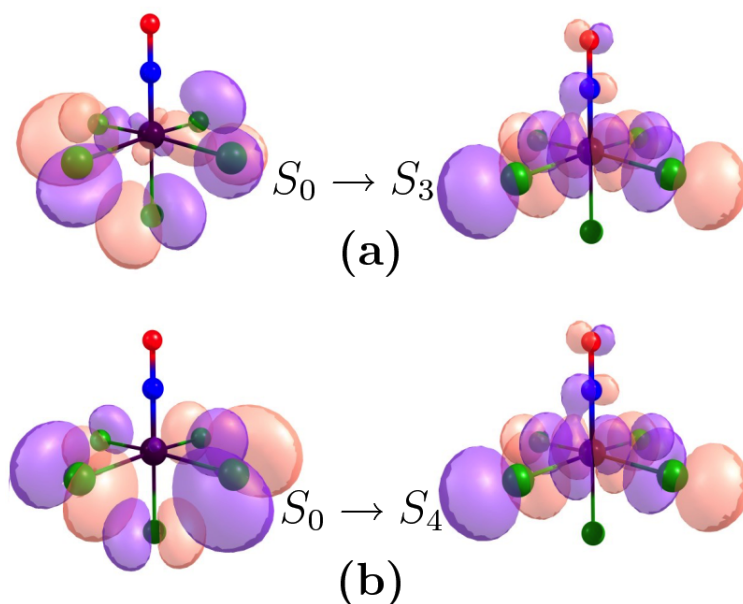


Figura 5.7: Representação esquemática das transições (a)  $S_0 \rightarrow S_3$  e (b)  $S_0 \rightarrow S_4$

átomos de Ru e N, a qual impossibilita a convergência dos cálculos TD-DFT.

Em decorrência do aumento crescente na distância Ru–NO observada no primeiro modelo da dinâmica até o ponto em que os cálculos TD-DFT não convergiram, é possível inferir que caso o estado  $S_1$  seja populado há uma tendência para que a liberação do NO ocorra naturalmente. A Tabela 5.5 mostra a população eletrônica natural para os orbitais de valência do Ru e a população total para os átomos de N e O ao longo de  $t = 35$  fs de simulação, tempo suficiente para a observação do processo de liberação. É possível perceber que, com o aumento na distância da ligação Ru–NO, há uma relativa transferência na população eletrônica natural dos orbitais de valência do Ru para os orbitais do NO. É possível, com isso, observar que no processo de liberação, o NO é liberado com aproximadamente 15 elétrons (14,8), que indica a liberação do ligante  $\text{NO}^0$ . Esse resultado confirma os experimentos de Ressonância Paramagnética Eletrônica realizados por Sinitsyn [19], mostrando apenas um pequeno caráter de deficiência eletrônica. A análise das cargas naturais nos átomos de Ru, N e O (Tabela 5.6) mostra um pequeno caráter positivo no ligante NO (+0,17) e para a porção restante do complexo uma

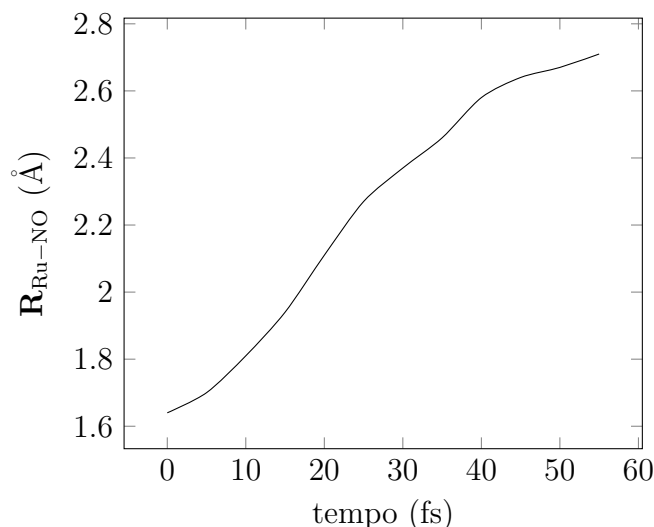


Figura 5.8: Distância de ligação Ru–NO, em Å, em função do tempo  $t$

carga levemente mais negativa que a esperada (-2), correspondente a -2,17.

No segundo modelo utilizado ( $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-} \cdot 10 \text{H}_2\text{O}/40 \text{H}_2\text{O}$ ) o espectro UV-

Tabela 5.5: Populações Naturais para os átomos e valência do Ru e total para os átomos de N e O obtidas nos cálculos NBO no nível TPSSh/GenECP/Def2-TZVP.

Tempo (ps)	Pop. Nat. Valência Ru	Pop. Nat. Total N	Pop. Nat. Total O
0	8,33	6,51	8,25
5	8,40	6,48	8,22
10	8,45	6,49	8,23
15	8,48	6,51	8,23
20	8,49	6,50	8,20
25	8,45	6,52	8,17
30	8,39	6,57	8,21
35	8,32	6,60	8,21

Vis (Figura 5.10 e Tabela 5.7) também mostrou-se em acordo com o experimento. As bandas de maior intensidade estão relacionadas às transições nas quais os orbitais virtuais populadas correspondem aos orbitais anti ligantes em relação a ligação Ru–NO e é, portanto, fiel ao resultado experimental. No entanto, é possível observar que as transições com maior valor para  $f_{osc}$  correspondem às transições  $S_0 \rightarrow S_3$  e  $S_0 \rightarrow S_4$ . Além disso, também é importante notar que ambas transições ocorrem em um comprimento de onda bastante próximo, o que corresponde a uma

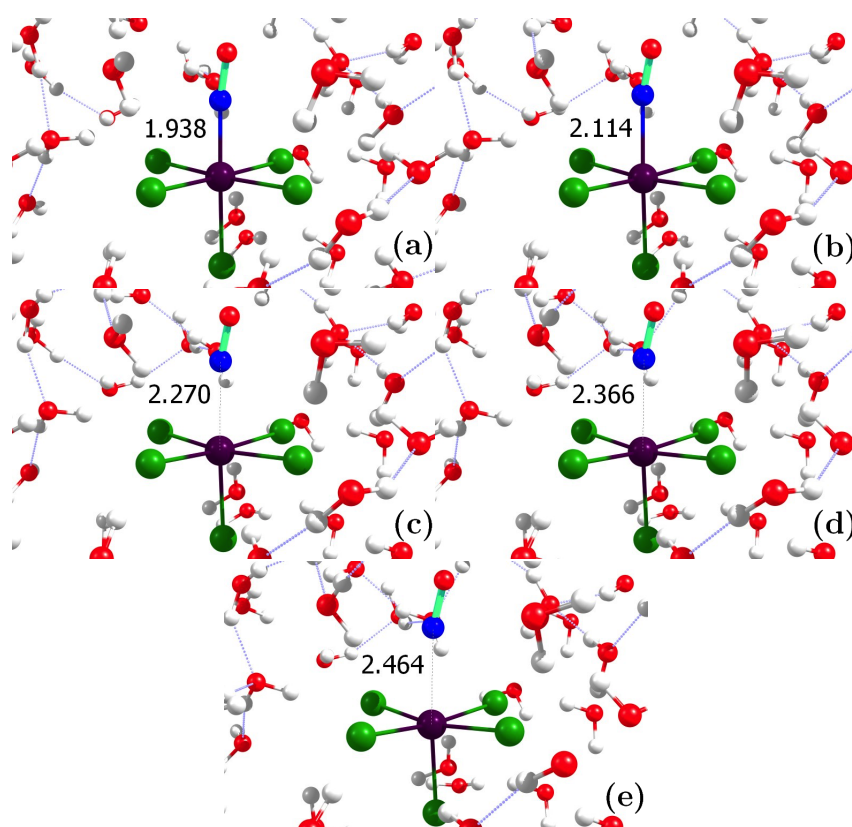


Figura 5.9: Estruturas do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  obtidas a partir da DM com 50 moléculas de água tratadas no modelo EFP nos instantes (a) 15, (b) 20, (c) 25, (d) 30 e (e) 35 fs.

Tabela 5.6: Cargas Naturais para os átomos de Ru, N e O, através de cálculos NBO no nível TPSSh/GenECP/Def2-TZVP.

Tempo (fs)	$q_{\text{Ru}}$	$q_{\text{N}}$	$q_{\text{O}}$
0	-0,371	0,483	-0,260
5	-0,443	0,511	-0,221
10	-0,499	0,507	-0,229
15	-0,531	0,489	-0,238
20	-0,540	0,493	-0,203
25	-0,501	0,481	-0,178
30	-0,433	0,430	-0,210
35	-0,363	0,393	-0,218

quasi-degenerescência entre os estados  $S_3$  e  $S_4$ . As Figuras 5.11 e 5.12 mostram os orbitais envolvidos nessas transições. É possível perceber que em ambos os casos,

os orbitais não ligantes em relação a ligação Ru–Cl são populados e apenas na transição para o estado  $S_4$  há a população do orbital anti ligante em relação à ligação Ru–NO. Em decorrência do maior valor para a  $f_{osc}$  na transição  $S_0 \rightarrow S_4$ , o estado escolhido para a dinâmica TD-DFT foi o estado  $S_4$ , em consequência da expectativa de observar a liberação do ligante NO.

Nesse modelo a dinâmica do  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  não mostrou a liberação do li-

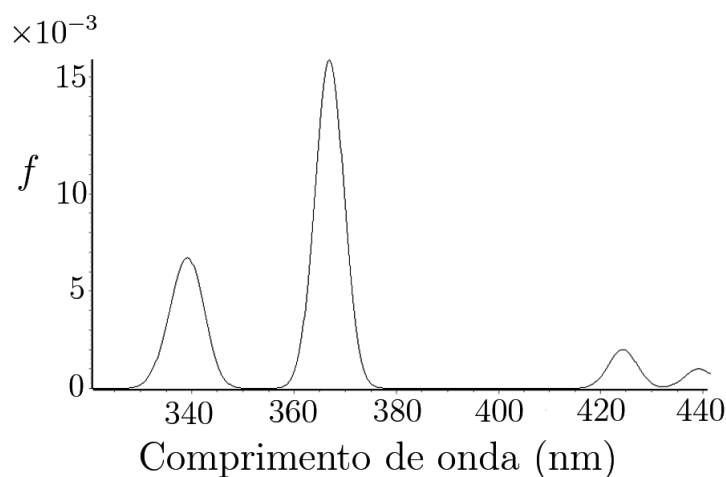


Figura 5.10: Espectro UV-Vis para o sistema modelo 2.

Tabela 5.7: Transições singlete-singlete para o modelo 2.

Estado	comprimento de onda (nm)	$f_{osc}$
$S_1$	439,20	0,001
$S_2$	424,32	0,002
$S_3$	367,25	0,008
$S_4$	366,60	0,009
$S_5$	340,71	0,003
$S_6$	339,22	0,002

gante NO. No entanto, ao longo da simulação foi observado a quebra e formação da ligação Ru–Cl. Esse resultado, não observado na dinâmica anterior, está relacionado à participação direta dos orbitais das moléculas de água tratadas de forma quântica e reproduzem a maior labilidade do ligante Cl em relação ao ligante NO. Tal fato pode ser atribuído à competição entre os estados  $S_3$  e  $S_4$ , na qual ambos populam orbitais anti ligantes do Cl e o primeiro popula um orbital com caráter ligante (ver Figura 5.11) e o segundo popula orbitais com caráter anti ligante. Isso



faz com que o desprendimento do ligante Cl seja observado, e não a liberação do NO.

A partir dos resultados mostrados acima, é possível então notar que a inclu-

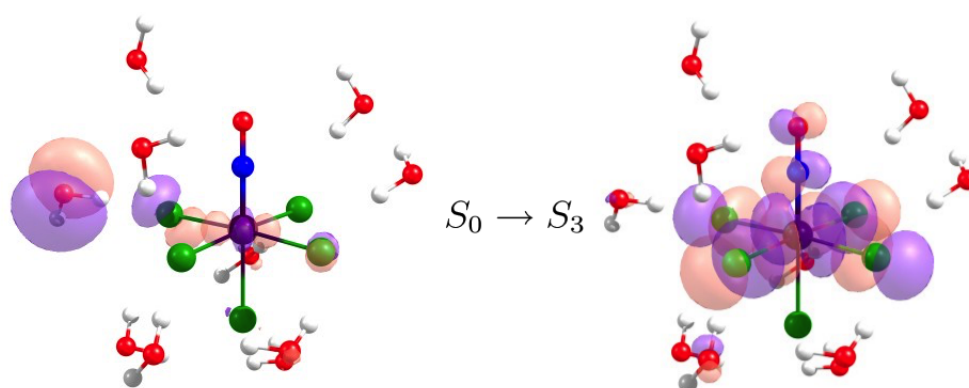


Figura 5.11: Representação esquemática dos Orbitais Moleculares envolvidos na transição  $S_0 \rightarrow S_3$ .

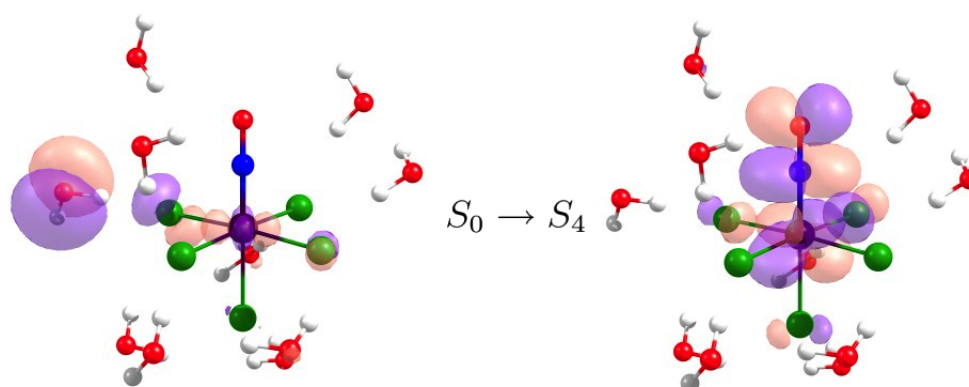


Figura 5.12: Representação esquemática dos Orbitais Moleculares envolvidos na transição  $S_0 \rightarrow S_4$ .

são das moléculas de água de forma explícita faz com que as transições  $S_0 \rightarrow S_3$

e  $S_0 \rightarrow S_4$  se anulem em relação aos orbitais ligantes e anti ligantes da ligação Ru–NO. Isto é, enquanto a primeira promove a população de um estado com caráter ligante em relação ao Ru e NO a segunda promove a população de um orbital anti ligante em relação a esses átomos. No entanto, ambas contribuem para a população de orbitais anti ligantes em relação ao ligante Cl, o que resulta na observação de sua recorrente coordenação e descoordenação ao átomo de Ru.

## 5.4 Conclusões

As metodologias utilizadas neste trabalho para a descrição do espectro UV-Vis do  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  (CASSCF(12,16) e TD-DFT/B3LYP/SBJKC) exibiram um bom acordo com o espectro experimental disponível na literatura. Além disso, foi mostrado que a inclusão do solvente explícito (10 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  com tratamento quântico) altera a intensidade das transições eletrônicas, favorecendo aquelas cujo caráter ligante para a ligação Ru–NO.

Os cálculos da superfície de energia de potencial utilizando a metodologia CASSCF(12,16)/SV(P) mostraram que todos os 5 estados singletos excitados apresentavam caráter dissociativo em relação à ligação Ru–NO. De posse dessa informação, foi então investigada a possibilidade da liberação do ligante NO através da relaxação de um determinado estado singlete correspondente a uma transição cujos orbitais anti ligantes em relação a ligação Ru–NO fossem populados.

Dessa forma, foi então realizada a dinâmica TD-DFT do sistema utilizando dois modelos distintos: um no qual o solvente foi tratado utilizando apenas 50 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , tratadas através do formalismo EFP, e o segundo onde 10 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionadas ao sistema quanto-mecânico e as 40 moléculas de água restantes foram tratadas no formalismo EFP. As estruturas de partida para essa dinâmica foram obtidas através de simulações MC, conforme foi descrito na seção de Metodologia deste capítulo.

O primeiro modelo utilizado para a dinâmica mostrou uma rápida liberação do ligante NO em sua forma radicalar:  $\text{NO}^\cdot$  ou  $\text{NO}^0$ .

Por outro lado, a dinâmica do sistema com o tratamento híbrido, que trata parte do solvente como quântica e outra parte no formalismo EFP, não mostrou a liberação do ligante NO, apenas um equilíbrio entre as formas ligada e não ligada do ligante Cl. Isso pode ser explicado pelo fato das duas transições de maior intensidade popularem orbitais anti ligantes em relação à ligação Ru–Cl, ao passo que a transição para o estado  $S_3$  popula um orbital ligante em relação à ligação Ru–NO e a transição para o estado  $S_4$  popula o orbital anti ligante correspondente dessa

mesma ligação. Este resultado mostra a importância do tratamento explícito de solventes, uma vez que a presença dos mesmos podem provocar pequenas alterações na estrutura eletrônica do sistema e, conseqüentemente, tornar mais difíceis processos antes percebidos numa escala de tempo extremamente pequena - como a liberação do NO no modelo EFP em torno de 30 fs.

Além disso, é importante salientar ainda a possibilidade de troca dos ligantes do complexo. É possível que, para maiores tempos de simulação, haja a troca de um ligante Cl por um ligante H<sub>2</sub>O. Quando há a ocorrência desse tipo de evento há uma mudança na estrutura eletrônica do sistema. Isso faz com que seja necessário o conhecimento das estruturas eletrônicas para todas as formas substituídas possíveis no complexo.

Tendo esse aspecto em vista, pretende-se ainda realizar a dinâmica molecular *ab initio* para um sistema cujo ligante seja menos lábil que o Cl. Isso permite que um tempo maior de simulação seja explorado e, conseqüentemente, a possível liberação do NO em solução.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] L.J. Ignarro, G.M. Buga, K.S. Wood, R.E. Byrnes, G. Chaudhuri, Proc. Natl. Acad.Sci. U. S. A. 84 (1987) 9265.
- [2] R.M.J. Palmer, D.S. Ashton, S. Moncada, Nature 333 (1988) 664.
- [3] L.J. Ignarro, F. Murad, Nitric Oxide: Biochemistry, Molecular Biology and Therapeutic Implications, Academic Press, Califórnia, 1995.
- [4] L.J. Ignarro, Pharmacol. Res. 6 (1989) 651.
- [5] E. Cullota, D.E. Koshland, Science 258 (1992) 1862.
- [6] P.L. Feldman, O.W. Griffith, D. Stuehr, J. Chem. Eng. News 20 (1993) 26.
- [7] G.B. Richter-Addo, P. Legzdins, Metal Nitrosyl, Oxford University Press, 1992.
- [8] A.A. Wink, J.F. Darbyshire, R.W. Nims, J.E. Saavedra, P.C. Ford, Chem. Res. Toxicol. 6 (1993) 23.
- [9] T.M. Chiang, R.M. Sayre, J.C. Dowdy, N.K. Wilkin, E.W. Rosenberg, Melanoma Res. 15 (2005) 3.
- [10] R. Weller, Clin. Exp. Dermatol. 28 (2003) 511.
- [11] A.M. Wright, H.T. Zaman, G. Wu, T.W. Hayton, Inorg. Chem., 52 (6) (2013):3207-16
- [12] Clarke, M.J.; Gaul, J.B.; Struct. Bonding, **81** (1993) 147.
- [13] Xu, N.; Powell, D.R.; Richter-Addo, G.B.; Nitric Oxide, **5** (2014) 37.

- [14] Rodrigues, F.P.; Pestana, C.R.; Polizello, A.C.M.; Pardo-Andreu, G.L.; Uye-mura, S.A.; Santos, A.C.; Alberici, L.C.; Silva, R.S.; Curti, C.; Nitric Oxide, **26**, 3 (2012) 174.
- [15] Iwamoto, Y.; Kodera, M.; Hitomi, Y.; Chem. Commun., **51** (2015) 9539.
- [16] Gaviglio, C.; Ben-David, Y.; Shimon, L.J.W.; Doctorovich, F.; Milstein, D.; Organometallics, **28**, 6 (2009) 1917.
- [17] Cox, A.B.; Wallace, R.M.; Inorg. Nucl. Chem. Lett., **7** (1971) 1191.
- [18] Nikol'skii, A.B.; Popov, A.M.; Vasilevskii, I.V.; Koordinatsionnaya Khimiya, **2** (1976) 671.
- [19] Komozin, P.N.; Kazakova, V.M.; Miroshnichenko, I.V.; Sinitsyn, N.M.; Zh Neorganich Khim, **28** (1983) 3186.
- [20] Rose, M.J.; Mascharak, P.K.; Coord. Chem. Rev., **252**, 18-20 (2008) 2093.
- [21] Freitag, L.; González, L.; Inorg Chem., **53**, 13 (2014) 6415.
- [22] Szabo, A.; Ostlund, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory; Dover: Mineola, New York, 1996.
- [23] Schaefer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R.; J. Chem. Phys., **100** (1994) 5829.
- [24] Lenthe, E. v.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G.; J. Chem. Phys., **99** (1993) 4597.
- [25] Neese, F.; The ORCA program system. Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci., **2** (2012) 73.
- [26] Malmqvist, P.; Roos, B.O.; Chem. Phys. Lett., **155**, 2 (1989) 189.
- [27] Weigend, F.; Ahlrichs, R.; Phys. Chem. Chem. Phys., **7** (2005) 3297.
- [28] (a) Becke, A.D.; J. Chem. Phys., **98** (1993) 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.. Parr, R.G.; Phys. Rev. B, **37** (1988) 785.
- [29] Stevens, W.J.; Krauss, M.; Basch, H.; Jasien, P.G.; Can. J. Chem., **70** (1992) 612
- [30] Adamovic, I.; Freitag, M.A.; Gordon, M.S.; J. Chem. Phys., **118** (2003) 6725.

- [31] Allen, M.P.; Tildesley, D.J.; Computer Simulation of Liquids, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [32] Coutinho, K.; Canuto, S.; DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation, University of São Paulo, 1997.
- [33] Schmidt, M.W.; Baldrige, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S.J.; Windus, T.L.; Dupuis, M.; Montgomery, J.A.; *J. Comput. Chem.* **14** (1993) 1347.
- [34] Staroverov, V.N. ; Scuseria, G.E.; Tao, J.; Perdew, J.P.; *J. Chem. Phys.*, **119** (2003) 12129.
- [35] Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H.; *Theor. Chim. Acta*, **77** (1990) 123.
- [36] Weigend, F.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8** (2006) 1057.
- [37] NBO Version 3.1, Glendening, E.D.; Reed, A.E.; Carpenter, J.E.; Weinhold, F.
- [38] Gaussian 09, Revision A.02, Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B.G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H.P.; Ortiz, J.V.; Izmaylov, A.F.; Sonnenberg, J.L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V.G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, Jr., J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J.M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J.B.; Fox, D.J.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [39] Khodashva, T.S.; Bokil, G.B.; *Zh. Strukt. Khim.*, **1** (1960) 151.

---

# Considerações Finais e Perspectivas

---

Ao longo das últimas três décadas, diversos estudos acerca dos importantes papéis desempenhados pelo NO em meio biológico tem sido desenvolvidos [1, 3]. Com o entendimento do papel do NO nesses processos é possível então, por exemplo, desenvolver complexos capazes de liberar ou promover sua retirada do meio. Mais recentemente, sua forma reduzida e protonada, o HNO, também têm sido investigada e cada vez mais acredita-se que HNO também possua papéis importantes em processos fisiológicos [4]. No entanto, em decorrência de sua alta reatividade, a detecção e, conseqüentemente, o entendimento dos mecanismos nos quais o HNO atua representa um grande desafio experimental. Somado a isso, alguns efeitos biológicos do NO se sobrepõem aos do HNO e, portanto, gera-se uma discussão sobre a possibilidade de que os efeitos biológicos atribuídos ao NO sejam, na verdade, em virtude de sua interconversão em HNO e vice-versa.

Nesse contexto, a utilização de métodos computacionais para o estudo de sistemas em solução se apresenta como uma importante ferramenta para a investigação de processos de interesse biológico associados a espécies relativas em solução.

Nesta Tese foram desenvolvidos estudos relacionados com a Dinâmica do Óxido Nítrico em solução, que nos permitiram dar uma contribuição importante para o entendimento de alguns aspectos relacionados à química do NO em meio biológico. Estes estudos foram (i) dinâmica do NO, em seus diferentes estados de oxidação, em solução; (ii) determinação do potencial de redução do NO a nitroxyl ( ${}^2\text{NO}\cdot, \text{H}^+ / {}^1\text{HNO}$ ) em solução e, por fim, (iii) o processo de liberação do NO em complexos metálicos, exemplificado pelo complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ .

No Capítulo 3 foi realizada a Dinâmica Molecular das espécies  $\text{NO}^+$ , NO e

NO<sup>-</sup>. Os resultados obtidos através dessas simulações mostraram um pequeno tempo de vida para o nitrosônio (da ordem de 10<sup>-13</sup> s) em solução. Esse valor é menor que o valor encontrado na literatura (≈ 10<sup>-10</sup> s). Esse resultado revelou que o desenvolvimento de moléculas capazes de realizar a liberação do NO na espécie catiônica devem ser extremamente seletivos à região desejada de aplicação, uma vez que essa espécie apresenta um tempo de vida bastante curto. Caso contrário, a reação na qual esse cátion encontra-se envolvido dará origem ao íon NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. Este resultado mostrou que caso o estado de oxidação do NO liberado corresponda ao íon NO<sup>+</sup>, a cinética envolvida na reação desse cátion com o alvo biológico deve ser competitiva com o tempo no qual ocorre o ataque do ânion OH<sup>-</sup>.

A Dinâmica do NO revelou a existência de um equilíbrio entre o soluto e o íon hidroxil proveniente do processo de auto ionização da água. A constante de equilíbrio estimada para esse processo é da ordem de 10<sup>-12</sup>, onde espera-se uma grande dificuldade na detecção do radical ânion formado, HONO<sup>-</sup>. Com isso, o NO encontra-se em solução durante todo o tempo de simulação realizado (20 ps).

As simulações do ânion nitroxil não mostraram, além do processo de auto ionização da água, nenhuma reação envolvendo o soluto. Isso deve-se ao fato da DM realizada ocorrer em apenas uma superfície Born-Oppenheimer. Existe na literatura uma discussão a respeito da ocorrência do equilíbrio



no entanto, para que esse equilíbrio seja estudado por métodos computacionais é necessária a utilização de métodos não adiabáticos e abre, portanto, um novo caminho para o estudo do comportamento do NO<sup>-</sup> em solução através de métodos de dinâmica molecular *ab initio* nos quais possa haver o cruzamento entre diferentes superfícies de energia potencial.

No Capítulo 4 foram estudados alguns processos de redução envolvendo o NO. A primeira reação estudada foi o processo (<sup>2</sup>NO,H<sup>+</sup>/<sup>1</sup>HNO). O potencial de redução estimado na literatura para esse processo apresenta um valor negativo, -0,14 V, e foi estimado através de uma aproximação para a energia livre de solvatação do HNO. Em um primeiro momento, essa energia livre de solvatação foi estimada através de três metodologias: duas delas derivadas da Teoria de Resposta Linear e a outra baseada no modelo de solvatação COSMO(SMD). Os resultados estimados para essa energia mostraram que a aproximação feita anteriormente era superestimada em, no mínimo, 5 vezes. A partir disso, os valores obtidos para a energia de solvatação mostraram, quando adicionados aos valores termodinâmicos



de referência, um potencial de redução próximo de zero.

Após o estudo da solvatação, a metodologia foi escolhida tomando como referência o potencial de redução do par  ${}^2\text{NO}/{}^3\text{NO}^-$  (-0,81 V). A metodologia TPSSh/Def2-QZVP//COSMO(SMD) foi a que apresentou os melhores resultados em comparação ao resultado experimental. Além disso, essa metodologia também foi comparada a um estudo computacional para radicais derivados do NO desenvolvido por Dutton, em 2005. Os resultados obtidos através da metodologia utilizada neste trabalho mostraram um excelente acordo com os resultados obtidos por Dutton, justificando assim a escolha dessa metodologia.

A partir disso, foi então determinado o potencial de redução para o sistema ( ${}^2\text{NO}, \text{H}^+/\text{HNO}$ ) a partir da metodologia escolhida: TPSSh/Def2-QZVP. O valor obtido para o potencial de redução foi de  $E^\circ = 0,14$  V em meio padrão Físico-Químico e  $E^{\circ'} = -0,15$  V. Tais valores possuem como consequência a possibilidade de que o processo ocorra de forma favorável tanto em condições Físico-Químicas quanto em condições fisiológicas. O que abre uma nova possibilidade de estudos de rotas químicas para a redução do Óxido Nítrico ao Nitroxil, uma vez que o resultado estimado anteriormente o foi há mais de 10 anos.

Além disso, a partir do resultado obtido da dinâmica do NO em solução, foi proposta uma nova rota para a redução do  ${}^2\text{NO}^\cdot$  ao seu ânion  ${}^3\text{NO}^-$ . Tal rota consiste na formação do radical ânion e com a presença de uma molécula de água, como segue



Os cálculos realizados neste trabalho indicam que a rota proposta possui potencial de redução maior que 1 V (em padrões Físico-Químicos) e potencial próximo de 1 em padrões fisiológicos, o que sugere que mesmo com a baixa formação do radical ânion, essa espécie seja consumida para a formação do ânion nitroxil e, como consequência, o equilíbrio mostrado acima seja deslocado no sentido de favorecer a formação dessa espécie. Esse resultado também abre caminho para a investigação do motivo pelo qual existem medidas do potencial de redução do NO com resultados que variam de 0,4 a -1 V.

O valor do potencial de redução do  ${}^2\text{NO}^\cdot$  para  ${}^1\text{HNO}$  aceito na literatura, estimado por Lyman e colaboradores [5] parte da estimativa de uma Energia Livre de Solvatação no mínimo 5 vezes maior que as energias calculadas neste trabalho. Os resultados obtidos neste trabalho para o potencial de redução mostram um processo favorável mesmo em meio fisiológico, o que era desacreditado há mais de 10 anos.

Dessa forma, os resultados obtidos nesta parte da tese abrem caminho para novos estudos acerca da redução do  ${}^2\text{NO}\cdot$  para o  ${}^1\text{HNO}$ . O equilíbrio observado na DM do NO em solução pode ser estudado no sentido da detecção do radical ânion, bem como na determinação da constante de equilíbrio que envolve sua formação. Além disso, é possível ainda que, nos próximos anos, estudos sejam realizados no sentido de promover a redução do NO através do caminho pelo qual haja a participação do radical ânion, que possui maior potencial de redução. Esse caminho não ocorre de forma preferencial em virtude da baixa constante de equilíbrio. No entanto, o aumento na concentração das espécies  ${}^2\text{NO}\cdot$  e  $\text{OH}^-$  pode deslocar o equilíbrio químico no sentido de formação do radical ânion, tornando possível a redução através desse caminho.

Por fim, no Capítulo 5, com o intuito de investigar a liberação do NO através da ativação, por luz, do complexo  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ . Os resultados obtidos neste capítulo mostram que, para os 5 primeiros estados singleto excitados, a superfície de energia potencial em relação à ligação Ru–NO apresenta caráter dissociativo mesmo quando os orbitais moleculares populadados não correspondem aos orbitais anti ligantes da ligação de interesse. Uma vez obtidas essas superfícies, foram então elaborados dois modelos que levam em consideração a presença do solvente: (i) a adição de 50 moléculas de água tratadas no formalismo EFP e (ii) a inclusão de 10 moléculas de água no sistema tratado por mecânica quântica e o restante das moléculas de água (40) tratadas através do formalismo EFP.

A Dinâmica Molecular no estado excitado revelou que para o modelo (i) a liberação do ligante NO ocorre num intervalo de tempo muito pequeno (em torno de 30 fs), ao passo que no modelo (ii), a liberação do mesmo ligante não é observada. A diferença entre os dois resultados pode ser atribuída à presença de duas transferências eletrônicas quasi-degeneradas no modelo (ii). Em ambas há a população de orbitais ligantes em relação à ligação Ru–Cl. Já em relação à ligação Ru–NO, a transição de menor intensidade, atribuída como  $S_3$  popula um orbital de caráter ligante em relação a ligação de interesse ao passo que a transição de maior intensidade, que leva ao estado  $S_4$  popula um orbital anti ligante em relação a essa ligação. Dessa forma, há um efeito no qual ao popularmos um orbital anti ligante e um ligante, a ordem de ligação da coordenação Ru–NO permanece inalterada; o que, conseqüentemente, resulta na permanência da coordenação do ligante ao centro metálico.

Esse resultado mostrou a dependência dos resultados observados com a metodologia escolhida para o tratamento do solvente. Essa alteração ocorre em decorrência da participação dos orbitais moleculares do solvente nas transições res-

ponsáveis pelo espectro UV-Vis. Dessa forma, é de extrema importância para o estudo de processos em solução que moléculas do solvente sejam tratadas de forma explícita.

Neste trabalho foram utilizadas diferentes metodologias da Química Computacional, dentre as quais podemos citar: o formalismo da Teoria do Funcional da Densidade, o método CASSCF e Dinâmica Molecular *Ab Initio*. Acreditamos, portanto, que este trabalho, além de dar uma importante contribuição para o entendimento da química do NO em meio fisiológico, também contribui para o desenvolvimento de protocolos computacionais adequados para o tratamento deste tipo de sistema em solução.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Xu, W.; Liu, L.Z.; Loizidou, M.; Ahmed, M.; Charles, I.G.; *Cell. Res.*, **12**, 5-6 (2002) 311.
- [2] Tousoulis, D.; Kampoli, A.M.; Tentolouris, C.; Papageorgiou, N.; Stefanoulis, C.; *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **10**, 1 (2012) 4.
- [3] Vincent, S.R.; *Prog. Neurobiol.*, **90**, 2 (2010) 246.
- [4] Martin, W.; *Brit. J. Pharmacol.*, **157** (2009) 537.
- [5] Shafirovich, V.; Lyumar, S.V.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99** (2002) 7340.

# Produção Científica no Período: 1/2013 - 1/2017

---

## A.1 Artigos publicados e submetidos

- Mateus F. Venâncio, Willian R. Rocha; Ab Initio Molecular Dynamics Simulation of Aqueous Solution of Nitric Oxide in Different Formal Oxidation States, *Chemical Physics Letters*, **638** (2015) 9-14.
- Mateus F. Venâncio, Fabio Doctorovich, Willian R. Rocha; On the Solvation and Proton Coupled Electron Transfer Reduction Potential of  ${}^2\text{NO}\cdot$  to  ${}^1\text{HNO}$  in Aqueous Solution: A Theoretical Investigation.; *submitted to Chemical Physics Physical Chemistry*

## A.2 Artigos em preparação

- Aleksandr O. Lykhin, Vsevolod D. Dergachev, Mateus F. Venâncio, Willian R. Rocha, Sergey A. Varganov; Collision-Induced Spin-Forbidden Mechanism for Nitric Oxide Anion Conversion.
- Mateus F. Venâncio, Willian R. Rocha; Ab Initio Molecular Dynamics of Photo-release of Nitric Oxide in  $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$  Complex.

### A.3 Outros Artigos

- Milena G. Teixeira, João V. de Assis, Cássia G. P. Soares, Mateus F. Venâncio, Juliana F. Lopes, Clebio S. Nascimento Jr., Cleber P. A. Anconi, Guilherme S. L. Carvalho, Cristina S. Lourenço, Mauro V. de Almeida, Sergio A. Fernandes, Wagner B. de Almeida, Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complexes Formed by Isoniazid and Modified  $\beta$ -Cyclodextrins:  $^1\text{H}$  NMR Structural Determination and Antibacterial Activity Evaluation, *Journal of Physical Chemistry. B*, **118** (2014) 81.
- Mateus F. Venâncio, Hélio F. Dos Santos, Wagner B. De Almeida, Internal rotation for predicting conformational population of 1,2-difluoroethane and 1,2-dichloroethane, *Chemical Physics*, **472** (2016) 135-141.

### A.4 Participação em eventos

- Workshop em Simulação Computacional - Belo Horizonte/MG - 2016
- XVII Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry - Araxá/MG - 2014