UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA

Cálculos *ab initio* para Investigação de Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de Complexos de Epiisopiloturina com Cu e Zn

Adamor Luz Eleiel Virgino

Orientador: Profa. Dra. Helena Maria Petrilli

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Helena Maria Petrilli(IFUSP).

Profa. Dra. Lucy V. C. Assali(IFUSP).

Prof. Dr. Wendel Andrade Alves(UFABC).

São Paulo
2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Virgino, Adamor Luz Eleiel

Cálculos Ab initio para investigação de propriedades eletrônicas e espectroscópicas de complexos de Epiisopiloturina com Cu e Zn. São Paulo, 2017.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Física. Depto. de Física dos Materiais e Mecânica.

Orientador: Profa. Dra. Helana Maria Petrilli
Área de Concentração: Estrutura Eletrônica

Unitermos: 1. Estrutura eletrônica; 2. Química quântica; 3. Química de coordenação; 4. Compostos de coordenação.

USP/IF/SBI-096/2017

*Tempo a gente tem
Quanto a gente dá
Corre o que correr
Custa o que custar*

*Tempo a gente dá
Quanto a gente tem
Custa o que correr
Corre o que custar*

*O tempo que eu perdi
Só agora eu sei
Aprender a dar
Foi o que ganhei*

*E ando ainda atrás
Desse tempo ter
Pude não correr
Dele me encontrar*

*Ahh não se mexeu
Beija-flor no ar*

*O rio fica lá
A água é que correu
Chega na maré
Ele vira mar*

*Como se morrer
Fosse desaguar
Derramar no céu
Se purificar*

*Ahh deixa pra trás
Sais e minerais, evaporar!*

Rodrigo Amarante, “*Evaporar*”

Agradecimentos

À Profa. Dra. Helena Maria Petrilli, orientadora, pela orientação, paciência, suporte e compreensão no longo desenvolvimento desse trabalho;

Aos meus companheiros de pós graduação, Filipe Dalmatti Lima, Eduardo Diaz Suarez, Rafael Rodrigues do Nascimento, Ivan de Paula Miranda e Philippe Alexandre Divina Petersen, por me ajudarem nos estudos e simulações;

Aos meus amigos Ricardo Pereira e Jefferson Vianna pela real amizade e companheirismo durante esses anos;

À Isabella por sempre me apoiar e estar do meu lado;

Aos meus amigos e companheiros do time Demônios de Maxwell por me ensinarem todos os dias que nada faz sentido se não houver apoio e irmandade;

À minha mãe Edna e meu irmão Belchior por sempre me ensinarem o que é amor de verdade;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico(CNPq), pelo apoio financeiro concedido durante o período de realização deste trabalho;

RESUMO

O entendimento das propriedades de complexos metálicos é de fundamental importância para o desenvolvimento de fármacos. No entanto, tanto do ponto de vista experimental quanto no de modelagem teórica, ainda temos muitas dificuldades de simular e mensurar as mudanças que a complexação com um metal causa em um composto. Este trabalho apresenta estudos de simulações *ab initio* de complexos de Epiisopiloturina com Cu e Zn. Foram realizadas otimizações de estrutura, simulações de espectroscopia vibracional, NMR e EPR além de estudos de reatividade. Obtivemos uma geometria otimizada condizente com a da forma cristalizada. Além disso, os resultados espectroscópicos mostram que as estruturas dos complexos permanecem intactas em solução. Por fim, os estudos de reatividade confirmam que o complexo de Cobre aumenta a reatividade da molécula.

ABSTRACT

Understanding the properties of metal complexes is fundamental goal in the development of drugs. However, both from the experimental point of view and theoretical modeling, many difficulties in the simulation and evaluation of the changes that the metal causes upon complexation still remains. This work presents ab initio computational simulations of Epiisopiloturin complexes with Cu and Zn. We make structural optimizations, simulations of vibrational spectroscopy, NMR and EPR, as well as reactivity studies. We obtain an optimized geometry that corresponds to that of the crystallized form. In addition, the spectroscopic results confirm that the complexes remain intact in solution. Finally, the reactivity studies confirm that the copper complex increases the reactivity of the molecule.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Complexos metálicos e Simulações <i>Ab initio</i>	1
2	Metodologia	7
2.1	A Aproximação Born-Oppenheimer	7
2.2	O cálculo da estrutura eletrônica	10
2.3	Método de Hartree-Fock	11
2.4	Teoria do Funcional da Densidade	14
2.4.1	Aproximações	14
2.4.2	O teorema de Hohenberg-Kohn	15
2.4.3	O Esquema de Kohn-Sham para a DFT	17
2.5	Vibrações Moleculares	20
2.6	Ressonância Paramagnética Eletrônica e Ressonância Magnética Nuclear	22
2.7	Funcionais	25
3	Resultados	27
3.1	Estudos estruturais	27
3.2	Estudos espectroscópicos	34
3.3	Análise dos orbitais de fronteira	44
3.4	Testes de funcionais	48

4 Conclusões**63**

Lista de Figuras

1.1	Representação esquemática de um complexo metálico. Em verde temos o metal e em roxo os ligantes.	2
1.2	Epiisopiloturina.	4
3.1	Superposição das estruturas da Epiisopiloturina isolada. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria.	28
3.2	Reprodução dos resultados espectroscópicos de [1].	29
3.3	Representação <i>ORTEP</i> dos complexos metálicos. Carbono(preto grande), Nitrogênio(azul), Oxigênio(vermelho), Hidrogênio (preto pequeno), Cobre(laranja), Zinco(marron) e Cloro(verde).	30
3.4	Superposição das estruturas do complexo EpiCu. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria. .	32
3.5	Superposição das estruturas do complexo EpiZn. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria. .	33
3.6	Espectro experimental de EPR.	35
3.7	Espectro IR para o complexo EpiCu.	37
3.8	Espectro IR para o complexo EpiZn.	38
3.9	Referencia do complexo EpiZn para os resultados de NMR.	40

3.10	Espectro NMR de ^{13}C para o complexo EpiZn. Em azul temos os resultados experimentais em solução, em preto em estado sólido e em vermelho os resultados teóricos.	41
3.11	Espectro NMR ^{13}C para o complexo EpiZn. Em azul temos os resultados experimentais em solução, em preto em estado sólido e em vermelho os resultados teóricos.	42
3.12	Orbitais do complexo EpiZn.	45
3.13	Orbitais do complexo EpiCu.	46
3.14	Orbitais da Epi.	46
3.15	Orbitais do Praziquantel.	46
3.16	Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com o método de Hartree-Fock.	50
3.17	Orbitais do complexo EpiZn	50
3.18	Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional PBE.	51
3.19	Orbitais do complexo EpiZn	51
3.20	Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional B3LYP.	52
3.21	Orbitais do complexo EpiZn	52
3.22	Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional BHandHLYP.	53
3.23	Representação dos orbitais para complexo EpiZn obtido com DFT, utilizando o funcional BHandHLYP	54
3.24	Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional CAM-B3LYP.	55
3.25	Orbitais do complexo EpiZn	55

3.26 Espectro de IR para o complexo EpiZn.	57
3.27 Espectro de IR para o complexo EpiZn, com a utilização do fator de escala.	58
3.28 Espectro de RMN para C^{13} para o complexo EpiZn.	60
3.29 Espectro de RMN para C^{13} para o complexo EpiZn, somente com o resultado experimental para o sólido.	61

Lista de Tabelas

3.1	Distância de ligação na vizinhança do cobre.	32
3.2	Ângulos de ligação na vizinhança do cobre.	33
3.3	Parâmetros do EPR.	34
3.4	Atribuição dos resultados de IR.	38
3.5	Tabela com os resultados de RMN de ^{13}C para a <i>Epi</i> isolada e o com- plexo <i>EpiZn</i>	43
3.6	Parâmetros FMO	47
3.7	Energia com os diferentes funcionais.	49

1 Introdução

Neste capítulo apresentamos uma introdução a complexos metálicos em meio biológico, bem como a importância e dificuldade da utilização de métodos *ab initio* no estudo desta classe de compostos.

O desejo de compreensão do mecanismo biológico e do papel dos compostos moleculares nesse meio foi algo que sempre permeou a humanidade, seja num nível com maior ou menor complexidade.

Produtos naturais têm se mostrado como sendo uma importante fonte de compostos com propriedades medicinais. Cerca de 500 novos fármacos derivados de produtos naturais foram registrados entre 1983 e 2002 . Os derivados apresentaram propriedades diversas, incluindo ação antibiótica, antifungo, antibactericida, anticancerígena e até no combate ao Alzheimer. E por mais que seja uma área tão frutífera e explorada, a riqueza da biodiversidade e as novas técnicas possibilitam que a pesquisa em produtos naturais não fique obsoleta tão cedo. Alcaloides são compostos importantes no ramo de fármacos derivados de produtos naturais devido suas atividades anti-inflamatórias, antibactericidas e antibióticas.

1.1 Complexos metálicos e Simulações Ab initio

Os metais, ou íons metálicos, nunca se encontram como espécies livres na natureza ou em sistemas biológicos, como o corpo humano. Eles sempre formam complexos, que são metais ligados à biomoléculas e outras espécies químicas. O metal age como

um centro que atrai os ligantes, formando ligações covalentes ou por meio de forças eletrostáticas. A figura 1.1 mostra uma representação esquemática de um complexo metálico.

Figura 1.1: Representação esquemática de um complexo metálico. Em verde temos o metal e em roxo os ligantes.

Os medicamentos que contém íons metálicos são chamados de metalofármacos. Grande parte destes possuem ação específica, no entanto, seu mecanismo no organismo não é conhecido. Por isso a importância no estudo de suas propriedades. Complexos metálicos podem ter sua atividade associada somente aos ligantes, que se dissociam e atuam de forma livre no sistema biológico, ou de forma coordenada, onde às vezes seu efeito é potencializado pelo íon. Por outro lado, é preciso considerar a concentração saudável de metais no organismo. A regulação dos elementos essenciais no corpo é controlada pela homeostase, que envolve o transporte e eliminação de substâncias. A homeostase de elementos metálicos envolve uma grande variedade de proteínas e seu desequilíbrio pode levar a patologias graves, como doenças neurodegenerativas. Íons como cobre e zinco desempenham papel importante em processos degenerativos formando espécies ativas de oxigênio, do inglês *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Con-

siderando isso, uma droga utilizada com complexos metálicos deve ter as seguintes características:

1. Ser capaz de ligar com o metal e competir com os ligantes biológicos;
2. Ser seletivo ao metal, para evitar remoção de outros metais essenciais no organismo;
3. Não ser tóxico e não ser metabolizado pelo organismo;
4. Ser capaz de chegar e interagir com o sítio alvo no organismo.

O ligante utilizado neste trabalho é $(2(3H)\text{-Furanone, dihydro-3-(hydroxyphenylmethyl)-4-}[(1\text{-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]}\text{-}, [3S\text{-}[3a(R^*), 4b]])$, ou epiisopiloturina (Epi), que é um alcalóide extraído da folha do Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*). A estrutura pode ser observada nas figuras 1.2a e 1.2b. Este alcaloide mostrou alta atividade biológica contra a esquistossomose [2] e foi desenvolvida uma técnica de extração com alta pureza [1]. É importante a atenção às doenças desse tipo pois, apesar da baixa letalidade, é algo que aflixe grande parte dos países pobres do mundo. Um complexo metálico de uma droga como essa é interessante pois íons metálicos têm um caráter catiônico, e isso favorece a interação com ânions e grupos negativamente carregados, como geralmente são os sítios ativos. Além disso, eles podem causar efeitos de natureza estrutural e modificar a reatividade da espécie coordenada.

A utilização de métodos *ab initio*, mais especificamente a DFT, no estudo de complexos metálicos têm crescido enormemente nos últimos anos [3] pois permite a elucidação de informações estruturais, eletrônicas e espectroscópicas de maneira fácil e direta. Por outro lado, o caráter *open-shell* dos orbitais 3d dos metais de transição dão origem a propriedades reativas particulares e também dificultam o estudo através de DFT pois a descrição de tais orbitais e propriedades é falha. Neste trabalho, apresentamos um

(a) Representação bidimensional da Epi.

(b) Representação *ORTEP* da estrutura da Epi. Carbono(azul), Nitrogênio(lilás), Oxigênio(vermelho) e Hidrogênio(branco).

Figura 1.2: Epiisopiloturina.

estudo estrutural dos complexos de Epi com cobre(II) (EpiCu) e zinco(II) (EpiZn), bem como resultados de estrutura eletrônica e espectroscopia IR, NMR e EPR. É importante esse tipo de estudo pois é a primeira vez que um protocolo de estudo de complexos metálicos é desenvolvido no grupo. Além disso, a reatividade dos complexos é analisada com a utilização de *Frontier Molecular Orbital Theory* e comparada com o ligante isolado e o medicamento padrão no tratamento da esquistossomose. Por fim, também é feito um estudo de performance de funcionais para o cálculo de propriedades eletrônicas e espectroscópicas.

2 Metodologia

2.1 A Aproximação Born-Oppenheimer

A equação de Schrödinger contém toda a informação sobre a matéria, porém sistemas simples como a molécula H_2^+ já não são resolvidos analiticamente. Sendo assim, é possível adotar a Aproximação de Born-Oppenheimer que leva em conta a grande diferença entre a massa dos elétrons e dos núcleos. Devido a isso, a resposta eletrônica quase que instantaneamente com relação ao movimento nuclear. Sendo assim, ao invés de resolver a equação de Schrödinger para todas as partículas simultaneamente, os núcleos são tratados com posição fixa e é resolvida a equação para os elétrons em um potencial elétrico estático devido aos núcleos naquela configuração. O conjunto de soluções torna possível a construção de uma superfície de energia potencial molecular e a identificação da conformação de equilíbrio, o mínimo desta superfície. A aproximação de Born-Oppenheimer é confiável para sistemas no estado fundamental porém nem tanto para sistemas em estados excitados.

A abordagem mais simples para formular a aproximação Born-Oppenheimer é considerar uma molécula análoga ao íon de hidrogênio com o movimento confinado no eixo z . A hamiltoniana H do sistema pode ser escrita como:

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \frac{\partial^2}{\partial z^2} - \sum_{j=1,2} \frac{\hbar^2}{2m_j} \frac{\partial^2}{\partial Z_j^2} + V(z, Z_1, Z_2) \quad (2.1)$$

Onde z é a posição do elétron e Z_j , com $j = 1, 2$, são as posições dos núcleos. Ou

simplesmente:

$$H = T_e + T_N + V \quad (2.2)$$

para a energia cinética do elétron, energia cinética no núcleo e a energia potencial do sistema, respectivamente. Dessa forma, a equação de Schrödinger pode ser escrita como:

$$H\Psi(z, Z_1, Z_2) = E\Psi(z, Z_1, Z_2) \quad (2.3)$$

Queremos soluções da forma

$$\Psi(z, Z_1, Z_2) = \psi(z; Z_1, Z_2)\chi(Z_1, Z_2) \quad (2.4)$$

onde ψ é a função de onda eletrônica e χ é a função de onda nuclear. A notação $\psi(z; Z_1, Z_2)$ significa que existe uma dependência paramétrica da posição eletrônica z com as posições nucleares, há um conjunto de soluções $\psi(z)$ para cada configuração nuclear. Podemos substituir essa solução na equação 2.4 e obter:

$$H\psi\chi = \chi T_e\psi + \psi T_N\chi + V\psi\chi + W = E\psi\chi \quad (2.5)$$

onde

$$W = - \sum_{j=1,2} \frac{\hbar^2}{2m_j} \left(2 \frac{\partial \psi}{\partial Z_j} \frac{\partial \chi}{\partial Z_j} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial Z_j^2} \chi \right) \quad (2.6)$$

Esse termo é não nulo pois ψ depende das coordenadas nucleares e, dessa forma, $\frac{\partial \psi}{\partial Z_j}$ é não nulo. No entanto, temos que as massas nucleares m_j aparecem no denominador da fração e, então, podemos assumir que W é pequeno e pode ser desprezado. Dessa maneira, temos

$$\chi T_e \psi + \psi T_N \chi + V \psi \chi = E \psi \chi \quad (2.7)$$

ou, rearranjando os termos comuns,

$$\psi T_N \chi + (T_e \psi + V \psi) \chi = E \psi \chi \quad (2.8)$$

O primeiro passo para a resolução ?? é escrevermos

$$T_e \psi + V \psi = E_e(Z_1, Z_2) \psi \quad (2.9)$$

para valores fixos de coordenadas nucleares. Esta é a equação de Schrödinger para o elétron sujeito a um potencial V que depende da posição fixa dos núcleos. A solução é a função de onda ψ , e o autovalor $E_e(Z_1, Z_2)$ é a contribuição eletrônica para a energia total da molécula mais a energia potencial da repulsão internuclear na configuração fixada anteriormente. Finalmente, substituindo 2.8 em 2.7, temos

$$\psi T_N \chi + E_e \psi \chi = E \psi \chi \quad (2.10)$$

e cancelando o ψ , obtemos

$$T_N \chi + E_e \chi = E \chi \quad (2.11)$$

Essa é a equação de Schrödinger para a função de onda χ dos núcleos quando a energia potencial nuclear, representada aqui por E_e , tem a forma da curva de energia potencial molecular. O autovalor E é a energia total da molécula dentro da Aproximação de Born-Oppenheimer.

2.2 O cálculo da estrutura eletrônica

Um dos objetivos principais da Mecânica Quântica Molecular é a resolução da equação de Schrödinger independente do tempo e a determinação da estrutura eletrônica dos átomos e moléculas. Partindo da Aproximação Born-Oppenheimer (seção 2.1) com o foco na solução eletrônica, temos

$$H\psi(r; R) = E(R)\psi(r; R) \quad (2.12)$$

para uma configuração fixa de posições nucleares R . A função de onda eletrônica Ψ depende das posições eletrônicas r e parametricamente das posições nucleares R ; $E(R)$ é a energia eletrônica e a hamiltoniana será

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_i^n \sum_I^N \frac{Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ii}} + \frac{1}{2} \sum_{ij}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.13)$$

Em cálculos de estrutura molecular é conveniente não incluir a repulsão núcleo-núcleo, e sim adicionar como um termo clássico no fim; nós adotamos essa convenção nesta dissertação. Existem duas abordagens principais para se obter a solução da equação de Schrödinger. Nos cálculos *ab initio*¹, um modelo é escolhido para a função de onda e a equação 2.12 é resolvida utilizando como entrada somente os valores das constantes fundamentais e os números atômicos dos núcleos. Outro tipo de abordagem são os *métodos semiempíricos* que se utilizam de parâmetros ajustados conforme dados experimentais para tornar a hamiltoniana mais simples, em troca a precisão dos cálculos pode ser reduzida.

¹O termo *ab initio* vem do Latin para "do começo"

2.3 Método de Hartree-Fock

O grande desafio(ou complicação) dos cálculos de estrutura eletrônica é a presença da energia potencial entre elétrons, que depende de r_{ij} como mostrado na equação 2.13. Como primeiro passo, suponhamos que a função de onda verdadeira ψ seja similar à Ψ que é a solução obtida se a energia potencial elétron-elétron for desprezada. Dessa maneira, Ψ é solução de

$$H^0\Psi = E^0\Psi; H^0 = \sum_{i=1}^N h_i \quad (2.14)$$

Onde h_i é a hamiltoniana para o elétron i no campo do núcleo de carga Ze . E A Hamiltoniana de um elétron é definida como

$$h_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{\mathbf{r}_{ik}} \quad (2.15)$$

onde M é número total de núcleos². As autofunções definidas em 2.15 devem satisfazer a equação de Schrödinger para um elétron.

$$h_i\psi_i = \epsilon_i\psi_i. \quad (2.16)$$

A maneira que a Hamiltoniana é escrita em 2.14 a torna separável e as autofunções podem ser escritas como o produto de autofunções de um elétron, ou seja,

$$\Psi = \psi_1\psi_2...\psi_N \quad (2.17)$$

Uma função de onda escrita da forma da equação 2.17 é chamada de uma função de "produto de Hartree". Os autovalores de 2.17 são obtidos simplesmente forçando que

²Note que a equação 2.15 está em unidade atômicas

a relação seja verdadeira

$$\begin{aligned}
 H^0\Psi &= H^0\psi_1\psi_2\ldots\psi_N \\
 &= \sum_{i=1}^N h_i\psi_1\psi_2\ldots\psi_N \\
 &= (h_1\psi_1)\psi_2\ldots\psi_N + \psi_1(h_2\psi_2)\ldots\psi_N + \psi_1\psi_2\ldots(h_N\psi_N) \\
 &= (\epsilon_1\psi_1)\psi_2\ldots\psi_N + \psi_1(\epsilon_2\psi_2)\ldots\psi_N + \psi_1\psi_2\ldots(\epsilon_N\psi_N) \\
 &= \sum_{i=1}^N \epsilon_i\psi_1\psi_2\ldots\psi_N \\
 &= \left(\sum_{i=1}^N \epsilon_i\right)\Psi.
 \end{aligned} \tag{2.18}$$

Note que se cada função ψ está normalizada então Ψ também está pois $|\Psi|^2 = |\psi_1|^2|\psi_2|^2\ldots|\psi_N|^2$. As equações 2.14 e 2.15 não incluem a repulsão entre elétrons. Está inclusão é desafiante pois não depende somente de um elétron mas sim de todas as possíveis interações simultâneas de pares. Porém, podemos pensar em o quão útil é o produto de Hartree no cálculo de energias a partir de uma Hamiltoniana correta. Isto é, queremos achar as funções de onda ψ que minimizam $\langle\Psi_{HP}|H|\Psi_{HP}\rangle$. Utilizando cálculo de variações pode ser mostrado que tal função de onda ψ_i é uma autofunção do operador h_i , definido por

$$h_i = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_i\{j\} \tag{2.19}$$

onde o termo final representa a interação com todos os outros elétrons ocupando os orbitais $\{j\}$ e pode ser calculada como

$$V_i\{j\} = \sum_{j \neq i} \int \frac{\rho_j}{r_{ij}} d\mathbf{r} \tag{2.20}$$

onde ρ_j é a densidade de carga(probabilidade) associada ao elétron j . A vantagem dessa abordagem foi que Hartree propôs um método de campo auto-consistente(do inglês *self-consistent field (SCF)*) onde é escolhida um chute inicial para ψ para todos

os orbitais moleculares ocupados e com isso é construído o operador h . As soluções da equação diferencial 2.19 nos dão um novo conjunto de funções de onda, onde podemos presumir que são mais precisas que as iniciais. Este novo conjunto pode ser inserido novamente na equação 2.19 e assim sucessivamente até que o conjunto inicial e final de soluções seja o mesmo, dentro, é claro, de um critério de convergência.

2.4 Teoria do Funcional da Densidade

Quão estranha e complicada a função de onda pode ser? Essa função que depende de um spin e de três coordenadas espaciais para cada elétron, assumindo as posições nucleares fixas, geralmente não é direta e intuitiva para sistemas com mais de um elétron. No entanto, podemos tirar vantagem da mecânica quântica e pensar em qual grandeza observável pode ser útil nessa tarefa. O Hamiltoniano depende apenas das posições, números atômicos dos núcleos e do número total de elétrons e este último sugere que a densidade eletrônica ρ seja útil, pois se integrada em todo o espaço, o número total de elétrons N é obtido, ou seja.

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.21)$$

Além do mais, considerando o núcleo como cargas pontuais, temos que sua posição corresponde a um máximo local na densidade eletrônica. Dessa maneira podemos escrever

$$\left. \frac{\partial \bar{\rho}(r_A)}{\partial r_A} \right|_{r_A=0} = -2Z_A \rho(\mathbf{r}_A) \quad (2.22)$$

onde Z é o número atômico de A, r_A é a distância de A(máximo da densidade eletrônica), e $\bar{\rho}$ é a densidade esfericamente aproximada. Claro que os argumentos acima são um formalismo, eles apenas indicam que dada uma densidade eletrônica, é possível escrever o operador Hamiltoniano, resolver a equação de Schrödinger e determinar as funções de onda e os autovalores da energia.

2.4.1 Aproximações

Podemos separar a energia em componentes cinéticas e potenciais e a abordagem mais simples é a de considerar um sistema clássico. Dessa forma, a energia potencial é

diretamente escrita como uma parte de atração entre o núcleo e a densidade eletrônica

$$V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] = \sum_k \int \frac{Z_k}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k|} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.23)$$

e a repulsão clássica entre

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.24)$$

onde $\mathbf{r}_1$ e $\mathbf{r}_2$ são variáveis de integração que percorrem todo o espaço. Já a energia cinética dos elétrons não é tão óbvia e direta. Para isso, iremos primeiro tratar de um sistema composto por um número infinito de elétrons se movendo em um volume infinito do espaço que é caracterizado por ter uma distribuição uniforme de cargas positivas. Essa distribuição também é chamada de gás de elétrons. Sendo assim, podemos utilizar a distribuição de estatística de férmions [4] e escrever a expressão para a energia cinética do sistema como sendo

$$T[\rho(\mathbf{r})] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.25)$$

Note que as energias definidas como 2.23-2.25 são funcionais da densidade eletrônica, enquanto esta é uma função do vetor posição $\mathbf{r}$.

2.4.2 O teorema de Hohenberg-Kohn

A base da Teoria do Funcional da Densidade foram providas por estes dois teoremas [5].

Teorema 1. *Para qualquer sistema de partículas interagentes sujeito a um potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$, a densidade eletrônica é unicamente determinada, ou seja, o potencial externo é um funcional da densidade.*

Demonstração. Vamos provar este teorema por *reductio ad absurdum*, onde mostramos

que um pressuposto contrário leva a um resultado impossível. Digamos que existam dois potenciais externos $V_{ext}^{(1)}(\mathbf{r})$ e $V_{ext}^{(2)}(\mathbf{r})$ que levam à mesma densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$. É claro que $V_{ext}^{(1)}(\mathbf{r})$ e $V_{ext}^{(2)}(\mathbf{r})$ pertencem à Hamiltonianas distintas $\hat{H}_{ext}^{(1)}(\mathbf{r})$ e $\hat{H}_{ext}^{(2)}(\mathbf{r})$, o que resulta em diferentes funções de onda $\Psi_{ext}^{(1)}(\mathbf{r})$ e $\Psi_{ext}^{(2)}(\mathbf{r})$. Do princípio variacional podemos escrever

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) \rangle < \langle \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) \rangle. \quad (2.26)$$

Assumindo que o estado fundamental é não degenerado, a inequação acima é válida. Utilizando o fato de que temos densidades eletrônicas idênticas para as duas Hamiltonianas, podemos reescrever a equação 2.26 como

$$\langle \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) \rangle = \langle \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) \rangle + \int [V_{ext}^{(1)}(\mathbf{r}) - V_{ext}^{(2)}(\mathbf{r})] \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.27)$$

Trocando os índices na equação 2.27, podemos escrever

$$\langle \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(2)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) \rangle = \langle \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(2)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) \rangle + \int [V_{ext}^{(2)}(\mathbf{r}) - V_{ext}^{(1)}(\mathbf{r})] \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.28)$$

E somando as equações 2.27 e 2.28 temos

$$E^{(1)} + E^{(2)} < E^{(2)} + E^{(1)} \quad (2.29)$$

o que é claramente uma contradição. □

Teorema 2. *Um funcional unívoco da energia $E[\rho]$ é definido em termos da densidade eletrônica. O estado fundamental exato é o mínimo global deste funcional.*

Demonstração. Considerando que o potencial externo é unicamente determinado

pela densidade eletrônica e este determina também unicamente (a menos de casos com degenerescência) a função de onda do estado fundamental, todos os outros observáveis físicos do sistema, tais como energia cinética, também são unicamente determinados. Sendo assim, podemos escrever a energia total como um funcional da densidade eletrônica.

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{int}[\rho] + \int V_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \equiv F[\rho] + \int V_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (2.30)$$

onde $F[\rho]$ é um funcional universal. No estado fundamental, a energia é definida de forma unívoca pela densidade $\rho^{(1)}(\mathbf{r})$

$$E^{(1)} = E[\rho^{(1)}] = \langle \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) \rangle. \quad (2.31)$$

Utilizando o princípio variacional, uma densidade diferente, $\rho^{(2)}(\mathbf{r})$, irá necessariamente resultar em uma energia maior

$$E^{(1)} = E[\rho^{(1)}] = \langle \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(1)}(\mathbf{r}) \rangle < \langle \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) | \hat{H}^{(1)}(\mathbf{r}) | \Psi^{(2)}(\mathbf{r}) \rangle = E^{(2)}. \quad (2.32)$$

Dessa forma, ao minimizar a energia total escrita como um funcional com relação à $\rho(\mathbf{r})$ é achada a energia do estado fundamental. Ou seja, a densidade correta é aquela que minimiza o funcional da energia. $\square$

2.4.3 O Esquema de Kohn-Sham para a DFT

Os teoremas apresentados no capítulo 2.4.2 mostram que a densidade eletrônica determina o potencial externo, que determina a Hamiltoniana que, por sua vez, determina a função de onda. Com esta em mãos a energia pode ser calculada e o problema está resolvido. Porém, há o problema da definição da interação elétron-elétron na

expressão da Hamiltoniana. Na abordagem desse problema, Kohn e Sham [6] perceberam que as coisas se simplificariam extremamente se considerarmos um sistema com elétrons não interagentes. Para obter as equações auto-consistentes vamos utilizar o funcional da energia como na equação 2.30 e escrever o problema variacional para o funcional da densidade introduzindo um multiplicador de Lagrange μ como vínculo do número de elétrons ser N .

$$\delta \left[F[\rho] + \int V_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} - \mu \left(\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} - N \right) \right] = 0. \quad (2.33)$$

Porém, iremos decompor o funcional $F[\rho]$ como sendo

$$F[\rho] = T[\rho] + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' = E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.34)$$

onde $T[\rho]$ é a energia cinética do sistema de elétrons não-interagentes, o próximo termo é a repulsão Coulombiana clássica e o termo $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional de troca e correlação. Este último termo contém todas as energias de interação não-clássica eletrostática bem como a diferença entre a energia cinética do sistema interagente com o não-interagente. A ideia desta separação é que com isso os dois primeiros termos podem ser tratados de forma simples, por outro lado, o ultimo, que contém todas as informações de natureza complexa das interações, é uma pequena fração da energia total. Com isso, podemos escrever a equação 2.33 como:

$$\frac{\delta T[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + V_{KS}(\mathbf{r}) = \mu \quad (2.35)$$

onde o potencial de Kohn-Sham é dado por

$$V_{KS}(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + V_{xc}(\mathbf{r}) + V_{ext}(\mathbf{r}) \quad (2.36)$$

e o potencial de troca e correlação $V_{xc}(\mathbf{r})$ é dado por

$$V_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta(\mathbf{r})}. \quad (2.37)$$

Um detalhe importante é que a equação 2.34 é exatamente a mesma equação que é obtida num sistema não-interagente de partículas sujeitas à um potencial $V_{KS}(\mathbf{r})$. Para obtermos a densidade eletrônica do estado fundamental, $\rho_0(\mathbf{r})$ para um sistema não-interagente nos simplesmente resolvemos a equação de Schrödinger para um elétron;

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{KS}(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.38)$$

para $\frac{N}{2}$ estados de uma partícula $|\psi_i\rangle$ com energias ϵ_i , podemos escrever a densidade como sendo

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.39)$$

onde o fator 2 é devido a degenerescência do spin, assumimos que os orbitais são unicamente ocupados. Além disso, a energia cinética não-interagente $T[\rho]$ pode ser escrita como

$$T[\rho] = - \sum_{i=1}^{N/2} \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (2.40)$$

Considerando que o potencial de Kohn-Sham $V_{KS}(\mathbf{r})$ depende da densidade eletrônica, temos de resolver estas equações de forma auto-consistente, ou seja, temos um chute inicial da densidade eletrônica, a equação de Schrödinger é resolvida e é obtido um conjunto de orbitais $\{\psi_i(\mathbf{r})\}$, com os quais a nova densidade é construída. Esse processo é repetido até que as densidades inicial e final sejam iguais, segundo algum critério de precisão. A energia do sistema, que é a soma dos autovalores de um elétron, fica então

$$2 \sum_{i=1}^{N/2} \epsilon_i = T[\rho] + \int \rho(\mathbf{r}) V_{KS}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = T[\rho] + \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + \int \rho(\mathbf{r}) V_{xc}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r}) V_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.41)$$

que, quando comparada com o sistema interagente, é o dobro da energia de Hartree mais a energia de troca-correlação. Portanto, a energia do sistema será

$$E = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \epsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' - \int \rho(\mathbf{r}) V_{xc}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + E_{xc}[\rho] \quad (2.42)$$

2.5 Vibrações Moleculares

Nesta seção iremos discutir exatamente como o cálculo de frequências é realizado, à partir do cálculo de estrutura eletrônica. Partimos da matriz Hessiana que contém a segunda derivada parcial do Potencial V com relação às coordenadas cartesianas dos átomos:

$$f_{(cart)} = \left(\frac{\partial^2 V}{\partial \xi_i \partial \xi_j} \right)_0 \quad (2.43)$$

Esta matriz é $3N \times 3N$, onde N é o número de átomos e ξ_i são os deslocamentos em coordenadas cartesianas. O índice 0 se refere ao fato da derivada ser tomada na posição de equilíbrio dos átomos. Primeiro é realizada uma transformação para uma matriz hessiana de coordenadas cartesianas ponderadas por massa

$$f_{(ccpm)} = \frac{f_{(cart)}}{\sqrt{m_i m_j}} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0 \quad (2.44)$$

onde $q_1 = \sqrt{m_1} \xi_1$, $q_2 = \sqrt{m_2} \xi_2$ e assim por diante. Com isso, essa matriz Hessiana é diagonalizada resultando em $3N$ autovetores e $3N$ autovalores. Os autovalores são descartados pois serão calculados novamente após os modos de translação e rotação serem separados. O próximo passo é realizar uma translação para que o centro de massa da molécula seja a origem e determinar os momentos e produtos de inércia.

É preciso calcular essas quantidades para poder encontrar a matriz que diagonaliza o tensor de momento de inércia. Utilizando essa matriz podemos calcular os vetores correspondentes aos modos rotacionais e translacionais e, uma vez calculados, o restante dos modos normais serão de vibrações. O centro de massa da molécula pode ser calculado da forma usual:

$$\mathbf{R}_{CM} = \frac{\sum_i m_i \mathbf{r}_i}{\sum_i m_i} \quad (2.45)$$

onde a soma é sobre todos os átomos i . Com isso podemos mudar a origem para o centro de massa $\mathbf{r}_{CM_i} = \mathbf{r}_i - \mathbf{R}_{CM}$. O próximo passo é calcular os momentos (elementos diagonais) e produtos (elementos não-diagonais) de inércia a partir do tensor de inércia.

$$I = \begin{pmatrix} I_{xx} & I_{xy} & I_{xz} \\ I_{yx} & I_{yy} & I_{yz} \\ I_{zx} & I_{zy} & I_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_i m_i (y_i^2 + z_i^2) & -\sum_i m_i (x_i y_i) & -\sum_i m_i (x_i z_i) \\ -\sum_i m_i (y_i x_i) & \sum_i m_i (x_i^2 + z_i^2) & -\sum_i m_i (y_i z_i) \\ -\sum_i m_i (z_i x_i) & -\sum_i m_i (z_i y_i) & \sum_i m_i (x_i^2 + y_i^2) \end{pmatrix} \quad (2.46)$$

Essa matriz pode ser diagonalizada da forma

$$I' = X^\dagger I X \quad (2.47)$$

onde I' é a matriz dos momentos principais e X é construída a partir dos autovetores de I . Com isso, o objetivo agora é construir uma transformação D que leve de um sistema de coordenadas cartesianas ponderadas pela massa para um conjunto de $3N$ coordenadas no qual a rotação e translação da molécula sejam separados, restando $3N - 5$ ou $3N - 6$ modos para a análise vibracional. Os vetores da translação (D_1, D_2, D_3) são triviais, eles são apenas $\sqrt{m_i}$ vezes o eixo de coordenadas correspondente. Já os vetores de rotação são definidos da forma

$$\begin{aligned} D_{4i,j} &= ((P_y)_i X_{j,3} - (P_z)_i X_{j,2}) / \sqrt{m_i} \\ D_{5i,j} &= ((P_z)_i X_{j,1} - (P_x)_i X_{j,3}) / \sqrt{m_i} \\ D_{6i,j} &= ((P_x)_i X_{j,2} - (P_y)_i X_{j,1}) / \sqrt{m_i} \end{aligned} \quad (2.48)$$

onde $j = x, y, z$ corre por todos os átomos e P é o produto escalar entre o tensor R e a linha correspondente da matriz X . O resultado é a matriz de transformação D que leva de um sistema de coordenadas cartesianas ponderadas por massa (q) para coordenadas internas $S = Dq$ com $N_{vib} = 3N - 5$ (ou $3N - 6$) vetores. Com isso, precisamos transformar a Hessiana para coordenadas internas também. Isso pode ser feito utilizando a matriz D

$$f_{(int)} = D^\dagger f_{(ccpm)} D \quad (2.49)$$

A submatriz $N_{vib} \times N_{vib}$ de $f_{(int)}$ é então diagonalizada resultando em N_{vib} autovalores $\lambda = 4\pi^2\nu^2$ e N_{vib} autovetores. Se nós chamarmos de L a matriz de transformação com os autovetores, podemos escrever

$$L^\dagger f_{(int)} L = \Lambda \quad (2.50)$$

onde Λ é a matriz diagonal com os autovalores λ_i . Agora precisamos converter os autovalores para número de onda. Primeiro relacionamos a frequência (ν_i) e número de onda ($\tilde{\nu}_i$) através da relação $\nu_i = \tilde{\nu}_i c$. Dessa forma, resolvendo $\lambda = 4\pi^2\tilde{\nu}_i^2 c^2$ temos

$$\tilde{\nu}_i = \sqrt{\frac{\lambda_i}{4\pi^2 c^2}} \quad (2.51)$$

2.6 Ressonância Paramagnética Eletrônica e Ressonância Magnética Nuclear

Nesta seção apresentaremos uma discussão teórica acerca das técnicas espectroscópicas de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR, do inglês *Electron Paramagnetic Resonance*) e Ressonância Magnética Nuclear (NMR, do inglês *Nuclear Magnetic Resonance*). Experimentos desse tipo detectam as condições em que ocorre transições entre diferentes estados de spin nuclear e/ou de spin eletrônico. Estados estes os quais a degenerescência foi removida com a aplicação de um campo magnético externo $\vec{B}$.

Uma molécula com N núcleos pode ser representada por uma função de onda Ψ , um número quântico m_S que representa o estado de spin eletrônico e os números quânticos $m_1...m_N$ que definem o estado de spin nuclear. Dessa maneira podemos escrever

$$\Phi^a = |\Psi, m_S^a, m_1^a, ..., m_N^a\rangle \Leftrightarrow \Phi^b = |\Psi, m_S^b, m_1^b, ..., m_N^b\rangle \quad (2.52)$$

onde a e b representam os dois estados em que a transição ocorre. O máximo da probabilidade de tais transições ocorre quando a energia da radiação incidente é igual a diferença de energias dos estados em questão. Dessa forma, o pico do espectro ocorrerá na região de frequência de energia

$$\Delta E^{ab} = E(\Phi^b) - E(\Phi^a) = E(m_S^b, m_1^b, ..., m_N^b) - E(m_S^a, m_1^a, ..., m_N^a). \quad (2.53)$$

As caracterizações e predições teóricas são feitas através da construção de uma Hamiltoniana de spin $\hat{H}_S$, a qual é capaz de extrair as energias de cada estado de spin.

$$\langle \Phi^a | \hat{H}_S | \Phi^a \rangle = \langle m_S^a, m_1^a, ..., m_N^a | \hat{H}_S | m_S^a, m_1^a, ..., m_N^a \rangle = E(m_S^a, m_1^a, ..., m_N^a). \quad (2.54)$$

Essa abordagem inclui todas as interações de pares de cada constituinte do dipolo magnético assim como as associadas com o spin eletrônico $\vec{S}$, os spins nucleares $\vec{I}$ e o momento angular orbital eletrônico $\vec{L}$. Cada um desses interagindo entre si e com $\vec{B}$. Dessa forma, a Hamiltoniana pode ser escrita como:

$$\hat{H}_S = \hat{H}(S, S) + \hat{H}(S, I) + \hat{H}(S, L) + \hat{H}(S, B) + \hat{H}(I, I) + \hat{H}(I, L) + \hat{H}(I, B) + \hat{H}(L, L) + \hat{H}(L, B) \quad (2.55)$$

Em grande parte dos experimentos de ressonância magnética $\vec{L}$ têm pequena contribuição para as transições de spin com relação à $\vec{B}$, então podemos simplificar 2.55 escrevendo

$$\hat{H}_S = \hat{H}(S, S) + \hat{H}(S, I) + \hat{H}(S, B) + \hat{H}(I, I) + \hat{H}(I, B) \quad (2.56)$$

Do ponto de vista clássico, podemos escrever as interações entre os dipolos magnéticos ou entre o dipolo e o campo externo simplesmente como produtos escalares. Com isso, podemos rescrever $\hat{H}_S$ como

$$\hat{H}_S = C_{SS}\vec{\mathbf{S}} \cdot \vec{\mathbf{S}} + C_{SI}\vec{\mathbf{S}} \cdot \vec{\mathbf{I}} + C_{II}\vec{\mathbf{I}} \cdot \vec{\mathbf{I}} + C_{IB}\vec{\mathbf{I}} \cdot \vec{\mathbf{B}} \quad (2.57)$$

onde as constantes C parametrizam a dependência da energia de transição em diferentes interações dipolo-dipolo. Porém, a equação escrita da forma da equação 2.57 é válida somente para moléculas com simetria esférica. Para escrever essa relação para casos anisotrópicos podemos substituir o produto escalar por uma representação de multiplicação de matrizes do forma

$$\hat{H}(U, V) = K_{UV}\vec{\mathbf{U}} \cdot \mathbb{T}_{UV} \cdot \vec{\mathbf{V}} \quad (2.58)$$

onde $\vec{\mathbf{U}}$ e $\vec{\mathbf{V}}$ são dipolos arbitrários, K_{UV} é uma constante universal (depende somente da interação específica, não da molécula) e $\mathbb{T}_{UV}$ é uma matriz cartesiana 3×3 que contém toda caracterização da dependência direcional da molécula. A forma exata de $\hat{H}_S$ é diferente considerando as diferentes condições físicas que o experimento é realizado. No caso do *NMR*, a Hamiltoniana de spin pode ser escrita como da forma:

$$\hat{H}(NMR) = \sum_{C=1}^N \hbar \gamma_C \vec{\mathbf{B}} \cdot (\mathbb{I} - \vec{\sigma}_C) \cdot \mathbb{I}_C + \frac{\hbar^2}{2} \sum_{C=1}^N \sum_{\substack{D=1 \\ D \neq C}}^N \gamma_C \gamma_D \mathbb{I}_C \cdot (\mathbb{D}_{CD} + \mathbb{J}_{CD}) \cdot \mathbb{I}_D \quad (2.59)$$

onde $\hbar \gamma_C$ vem da definição de dipolo magnético nuclear ($\vec{\mu}_C = \hbar \gamma_C \mathbb{I}_C$), $\mathbb{I}$ é o tensor unitário, $\vec{\sigma}_C$ é o tensor de *shielding* nuclear, e $\mathbb{D}_{CD}$ e $\mathbb{J}_{CD}$ são os tensores de dipolo clássico e de acoplamento spin-spin respectivamente. Quando sistemas paramagnéticos são estudados através de NMR, por exemplo, termos adicionais podem ser relevantes para a correta representação do sistema e precisam ser adicionados a 2.59. Acoplamentos entre o spin de dipolo magnético nuclear e eletrônico podem ser sumarizados

com o adicionando o seguinte operador:

$$\hat{H}(S, I) = \sum_{C=1}^N \mathbb{S} \cdot \mathbb{A}_C \cdot \mathbb{I}_C \quad (2.60)$$

onde $\mathbb{A}_C$ é o tensor de acoplamento hiperfino para o centro C . Já para o caso do EPR, a Hamiltoniana de spin efetivo mais comum é da forma:

$$\hat{H}_S(NMR) = \mu_B \mathbb{S} \cdot \vec{\mathcal{D}} \cdot \mathbb{B} + \sum_{C=1}^N \mathbb{S} \cdot \mathbb{A}_C \cdot \mathbb{I}_C \quad (2.61)$$

onde o primeiro termo é o efeito Zeeman eletrônico e controla a quantidade de picos no espectro e o segundo termo, que é desdobramento hiperfino, é o mesmo da equação 2.60.

2.7 Funcionais

Aqui iremos tratar de alguns funcionais de troca e correlação utilizados neste trabalho. Além de cálculos com o método de Hartree-Fock, foram comparados resultados de propriedades espectroscópicas com os funcionais PBE [7], B3LYP[8], BHandHLYP [9] e CAM-B3LYP [10]. O funcional PBE pertence à classe de funcionais do tipo GGA(do inglês, *Generalised Gradient Approximation*). Essa classe de funcionais aproxima o termo de troca e correlação da forma

$$E_{XC}^{GGA} = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}^{GGA}[\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (2.62)$$

ou seja, a energia é um funcional da densidade $\rho(\mathbf{r})$ e do gradiente desta. Outra classe de funcionais são os chamados híbridos. A ideia é fazer uma aproximação misturando uma certa quantidade da energia exata de Hartree-Fock e uma outra parte de outro método, sendo o funcional híbrido mais simples da forma

$$E_{XC}^{hib} = \alpha E_X^{HF} + (1 - \alpha) E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (2.63)$$

onde a constante α pode ser estimada experimentalmente ou teoricamente. No caso do B3LYP temos

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + \alpha_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + \alpha_X(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + E_C^{LDA} + \alpha_C(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \quad (2.64)$$

onde $\alpha_0 = 0,20$, $\alpha_X = 0,72$, $\alpha_C = 0,81$, E_X^{GGA} e E_C^{GGA} são as energias da aproximação GGA e E_C^{LDA} é o funcional de correlação de da aproximação VWN de densidade local. Também na classe de funcionais híbridos temos o BHandHLYP. Analogamente ao B3LYP, temos a seguinte forma

$$E_{XC}^{BHandHLYP} = \frac{1}{2}E_X^{HF} + \frac{1}{2}E_{XC}^{LSDA} \quad (2.65)$$

onde temos a combinação da energia exata e da aproximação da densidade local de spin.

3 Resultados

O estudo dos complexos metálicos foi dividido majoritariamente em duas partes; primeiro foi realizado um estudo da Epiisopiloturina isolada com o intuito de reproduzir os resultados da literatura [1] ganhar familiaridade com os métodos estudados durante este trabalho. Em seguida foi realizado o estudo dos complexos epiisopiloturina com zinco (EpiZn) e epiisopiloturina com cobre (EpiCu) e testes de funcionais.

3.1 Estudos estruturais

Os estudos com a Epiisopiloturina isolada partiram da estrutura obtida experimentalmente por difração de Raio-X. Foi realizada uma otimização de geometria com o programa *Gaussian 09* [11], o funcional B3LYP [8] e a base 6-311G(d,p) [12]. A figura 3.1 mostra uma superposição das duas estruturas. É possível notar que não há grandes diferenças entre as duas conformações, sendo o *Root-Mean-Square Deviation (RMSD)* entre elas de 0,4314 Å. Além disso, as maiores distorções se dão em torno das ligações simples que conectam os anéis, o que é esperado considerando a maior mobilidade desse tipo de ligação.

Com estes resultados, foi feito um estudo com o intuito de reproduzir os resultados espectroscópicos de [1]. As figuras 3.2a e 3.2b mostram a sobreposição dos resultados teóricos (B resultados calculados de [1] e C deste trabalho) e a comparação com os experimentais (A de [1]).

Os estudos dos complexos metálicos partiram das estruturas obtida através de di-

Figura 3.1: Superposição das estruturas da Epiisopiloturina isolada. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria.

(a) Ir. **A** resultados experimentais de [1], **B** resultados de calculados de [1] e **C** deste trabalho.

(b) Raman. **A** resultados experimentais de [1], **B** resultados de calculados de [1] e **C** deste trabalho.

Figura 3.2: Reprodução dos resultados espectroscópicos de [1].

fração de Raio-X do grupo da Profa. Yvonne Mascarenhas. Foram utilizado os códigos *Gaussian 09* [11] e *ORCA* [13] e os cálculos foram realizados nos clusteres Nanomoln, Nanomol e em computadores pessoais. As figuras 3.3a e 3.3b mostram a representação *ORTEP* [14] das estruturas dos complexos EpiCu e EpiZn, respectivamente.

(a) EpiCu.

(b) EpiZn.

Figura 3.3: Representação *ORTEP* dos complexos metálicos. Carbono(preto grande), Nitrogênio(azul), Oxigênio(vermelho), Hidrogênio (preto pequeno), Cobre(laranja), Zinco(marron) e Cloro(verde).

Foi realizada uma otimização de geometria utilizando o programa *Gaussian 09* [11], o funcional B3LYP [8] e base 6-311G(d,p) [12]. É importante notar que é necessário a utilização de uma base relativamente grande, com funções de polarização, devido à presença de metais. Por outro lado, 204 átomos no complexo fez com que o cálculo fosse extremamente custoso. A figura 3.4 apresenta uma comparação das estruturas do complexo antes e após a otimização de geometria. A figura 3.4 mostra uma comparação da geometria antes e após o cálculo de otimização. É possível observar que os maiores desvios ocorrem na molécula cuja coordenação ocorre através do oxigênio. O *RMSD* entre as duas estruturas é de 0,155 Å. As tabelas 3.1 e 3.2 mostra as distâncias de ligação e ângulos envolvendo o metal, antes e após a otimização. Podemos observar pequenas distorções nas distâncias de ligação, mostrando que o ambiente do cobre não se altera. As maiores variações são nos ângulos, mostrando simplesmente uma mudança conformacional. Para o complexo de zinco, também foi realizada uma otimização de geometria utilizando o programa *Gaussian 09* [11], o funcional B3LYP [8] e base 6-311G(d,p) [12]. Este sistema é relativamente menor, comparado com o complexo EpiCu, 81 átomos, e isso fez com que os cálculos fossem mais rápidos. Na figura 3.5 temos a superposição das estruturas do complexo, também antes e após a otimização de geometria. Neste caso podemos observar maiores mudanças estruturais, principalmente nas torções dos anéis da molécula. As duas estruturas possuem um *RMSD* de 1,033 Å, o que também indica um maior desvio da geometria experimental. Isso é esperado, considerando a maior mobilidade de complexo devido à menor quantidade de átomos, quando comparado com o EpiCu.

Figura 3.4: Superposição das estruturas do complexo EpiCu. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria.

Tabela 3.1: Distância de ligação na vizinhança do cobre.

	Experimental(angstrom)	Calculado(angstrom)
Cu-N1	2,04	2,02
Cu-N2	2,02	2,05
Cu-N3	2,02	2,06
Cu-N4	2,06	2,07
Cu-O	3,01	3,35

Figura 3.5: Superposição das estruturas do complexo EpiZn. Em cinza temos a estrutura experimental e em cores temos a estrutura após a otimização de geometria.

Tabela 3.2: Ângulos de ligação na vizinhança do cobre.

	Experimental(graus)	Calculado(graus)
N2-Cu-N1	89,95	89,13
N3-Cu-N2	88,37	84,40
N4-Cu-N3	89,81	90,22
N1-Cu-N4	89,64	103,28
N1-Cu-O	78,34	76,54
N2-Cu-O	80,05	83,75
N3-Cu-O	68,76	83,63
N4-Cu-O	87,32	80,33

3.2 Estudos espectroscópicos

Foram realizados cálculos de espectroscopia IR para ambos os complexos, EPR para o complexo EpiCu e NMR para o complexo EpiZn. Os cálculos das propriedades vibracionais foram realizados com o Programa *Gaussian 09* [11] o funcional B3LYP[8], a base 6-311G(d,p)[12] para o complexo EpiZn e 6-31G(d,p) para o complexo EpiCu. Foi necessário uma redução no tamanho da base devido ao grande número de átomos no sistema. Para os cálculos de NMR do complexo EpiZn também foi utilizado o mesmo programa e funcional, a base 6-311G(d,p) e o método *Gauge-Independent Atomic Orbital*(GIAO) [15]. Para os cálculos de EPR foi utilizado o programa *ORCA* [13], o funcional BHandHLYP [9], a base TZV para o cobre e a base DZ para os outros átomos e o método *Zero Order Regular Approximation*(ZORA) [16]. A tabela 3.3 e as figuras 3.6a e 3.6b mostram os resultados dos parâmetros de EPR experimentais e os calculados neste trabalho. É possível notar que os resultados teóricos são consistentes com os experimentais. A razão $g_{\parallel}/A_{\parallel}$, usualmente utilizada como evidência de distorção na coordenação do metal, mostra que a coordenação do cobre é tetragonal.

Tabela 3.3: Parâmetros do EPR.

Complexo EpiCu	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\parallel}(G)$	$A_{\parallel}(10^{-4}cm^{-1})$	$g_{\parallel}/A_{\parallel}(cm)$
Solução congelada CH_3CH	2,049	2,246	188	197	114
Estado sólido	2,024	2,232	198	206	108
Calculado	2,073	2,277	248	234	97

Os cálculos de IR estão apresentados na figura 3.7 e 3.8 e na tabela 3.4. Os modos vibracionais foram assinalados de acordo com os resultados calculados e são corroborados pelos resultados experimentais e pelos resultados com a Epi isolada. É importante notar que é possível distinguir os modos relativos à cada um dos ligantes nos complexos, explicitando a diferença de conformação entre os mesmos. Podemos observar fortes picos em $1831cm^{-1}$ e $1849cm^{-1}$ e são assinalados como o *stretching* do grupo

(b) Estado sólido.

Figura 3.6: Espectro experimental de EPR.

$C = O$ no anel da lactona e as bandas em $1552/1559\text{cm}^{-1}$ são devido ao *stretching* assimétrico do $N - C - N$ no anel do imidazol. Somente estas bandas apresentam modos do tipo *stretching*. Na região de 1210cm^{-1} até 716cm^{-1} temos espalhados modos angulares, em sua maioria localizados nos anéis de benzeno e na lactona. Os picos em $1035/1040\text{cm}^{-1}$ e $984/990\text{cm}^{-1}$ mostraram estar invertidos com relação à Epi isolada. Alguns modos vibracionais, na região de $1168 - 1182\text{cm}^{-1}$ e $1038 - 1048\text{cm}^{-1}$, aparecem somente no espectro da molécula sem ligantes. As bandas de menor frequência são assinaladas como *bending* simultâneo dos anéis da molécula como um todo. Modos relacionados com o zinco são encontrados na região abaixo de 315cm^{-1} e não estão relacionados na tabela 3.4 pois estão fora do alcance experimental. A concordância em geral dos resultados teóricos e experimentais é boa, embora nenhuma correção anarmônica tenha sido utilizada, mesmo para altas frequências. Além disso, picos em $1222/1227\text{cm}^{-1}$ aparecem somente no complexo metálico e indicam que o perfil vibracional da Epi isolada e com o ligante é diferente.

Figura 3.7: Espectro IR para o complexo EpiCu.

Figura 3.8: Espectro IR para o complexo EpiZn.

Tabela 3.4: Atribuição dos resultados de IR.

Epi (calculado)	Epi (experimental)	EpiCu (calculado)	EpiCu (experimental)	EpiZn (calculado)	EpiZn(experimental)	Atribuição
1849	1769	1853-1908	1751	1759	1831,1849	ν C=O
1535	1524	1556-1632	1526	1523	1552,1559	ν N-C-N (imidazol), ω CH3(C16)
		1202-1208	1236	1203	1209,1210	β C-H (benzeno), τ CH2(C4)
1198	1207	1177		1186	1186,1187	β (lactona), τ CH2(C4), β C-H (imidazol)
1116	1105	1158	1178	1170	1172, 1180	γ (lactona), τ CH2(C4)
1078	1088	1085-1102	1099	1105	1094, 1110	β C-H (benzeno), β (lactona)
1038-1048	1022-1063	1054-1080	1062	1050	1065, 1079	β C-H (benzeno), β (lactona), r CH2(C4)
944	932	1004, 1008	1018	1024	1035, 1040	β (lactona), r CH2(C4)
983	984	988-994	977	987	984, 990	β (lactona)
821	931	824-840	838	872	882, 875	γ C-H (imidazol)
783	775	745-770	775	775	788, 785	γ in-phase C-H (imidazol)
717	729	671-703	705	704	716, 723	γ in-phase C-H (imidazol)
		631-633	622	632	657, 658	β (imidazol, benzeno e lactona)

¹ ν = stretching, β = bending in plane, γ = bending out of plane, r = rocking, τ = twist e ω = wagging.

Para o complexo EpiZn, o espectro de NMR para ^{13}C está mostrado na figuras 3.10, 3.11a, 3.11b, 3.11c e 3.11d. A tabela 3.5 mostra as atribuições do cálculo teórico e a comparação com os experimentais. A referência da numeração é apresentada na figura 3.9. Há uma boa concordância dos resultados teóricos com os experimentais, tanto em solução(azul) quanto no estado sólido(preto). Além disso, da tabela 3.5 uma comparação entre os dados obtidos para o complexo metálico e a Epi isolada pode ser feita. Após a complexação do zinco, os dois ligantes Epi têm conformações distintas e esse comportamento pode ser confirmado com os resultados de NMR. Os carbonos C1 e C16 estão localizados na Epi com a geometria mais próxima da molécula isolada. Por outro lado, os carbonos C21, C23, C26, C27 e C32, que estão localizados na outra Epi, apresentam variações significativas quando comparados com os resultados da Epi isolada. Essa diferença constitui uma interessante característica, ou *fingerprint*, da coordenação do metal. É possível notar também que apesar disso, considerando que a complexação ocorre através no nitrogênio do anel imidazol, os sinais ^{13}C não foram drasticamente alterados.

Figura 3.9: Referencia do complexo EpiZn para os resultados de NMR.

Figura 3.10: Espectro NMR de ^{13}C para o complexo EpiZn. Em azul temos os resultados experimentais em solução, em preto em estado sólido e em vermelho os resultados teóricos.

(a) Parte 1.

(b) Parte 2.

(c) Parte 3.

(d) Parte 4.

Figura 3.11: Espectro NMR ^{13}C para o complexo EpiZn. Em azul temos os resultados experimentais em solução, em preto em estado sólido e em vermelho os resultados teóricos.

Tabela 3.5: Tabela com os resultados de RMN de ^{13}C para a *Epi* isolada e o complexo *EpiZn*

Atom	Epi/Zn			13C chemical shift (ppm)						
	calculated	calculated-experimental	geometry (ppm)	experimental (solid)	experimental (liquid)	difference calculated experimental	calculated experimental geometry - opt geometry (ppm)	calculated difference (ppm)	liquid difference (ppm)	complex experimental difference (ppm)
C1	144.77	139.44		138.33	119.13	141.13	5.33	3.34	1.18	0.03
C2	120.74	115.59		118.43	120.40	117.43	5.15	0.34	1.00	1.34
C3	146.23	148.27		139.03	138.30	148.72	2.04	2.49	0.12	1.63
C4	33.30	14.49		32.37	32.17	32.85	2.04	1.13	0.82	1.30
C5	33.80	17.78		36.07	34.30	37.14	16.02	3.34	2.87	1.77
C6	37.50	31.55		37.19	39.43	38.90	5.95	1.40	4.74	2.24
C7	76.40	64.06		74.25	72.37	77.20	72.88	0.80	0.51	1.88
C8	179.71	177.77		179.30	178.17	178.17	1.94	3.13	1.30	1.13
C9	56.83	48.81		54.95	52.86	53.17	8.02	0.31	0.31	2.09
C10	81.72	68.57		75.20	72.37	71.49	13.15	0.59	0.88	2.83
C11	148.27	146.97		143.33	150.37	142.20	1.10	2.10	1.13	1.57
C12	128.76	121.18		125.90	130.18	125.36	7.58	1.42	0.54	0.19
C13	129.79	122.67		127.25	132.81	128.11	7.12	3.02	0.86	0.31
C14	131.47	121.66		134.30	128.42	127.08	9.81	0.28	1.34	5.88
C15	134.94	127.21		127.56	132.81	128.11	7.73	2.13	0.86	0.31
C16	132.08	121.38		127.25	130.18	125.36	11.60	2.80	1.89	0.31
C17	143.25	139.07		137.87	137.40	137.12	4.18	1.82	0.28	0.47
C18	120.37	114.41		119.07	118.43	120.40	5.96	0.03	1.00	0.64
C19	148.78	150.55		142.50	143.33	148.72	1.77	0.06	5.15	0.83
C20	33.76	15.92		34.50	32.17	32.85	17.84	1.59	1.45	0.20
C21	30.12	16.30		31.50	31.45	31.45	13.82	7.02	0.08	0.15
C22	39.86	23.08		37.85	39.70	36.78	16.78	4.89	5.01	1.85
C23	72.31	57.62		71.05	71.05	71.05	14.69	0.36	1.83	0.03
C24	180.23	178.82		180.14	178.17	178.17	1.41	2.01	1.30	1.97
C25	56.31	46.82		54.73	52.86	53.17	9.49	1.25	0.31	1.87
C26	53.85	47.64		53.85	57.56	57.56	5.71	7.78	0.41	2.82
C27	123.44	119.72		123.56	127.25	127.25	17.98	20.63	14.95	0.31
C28	132.23	123.03		127.56	127.25	125.36	8.30	2.05	1.89	0.31
C29	138.82	125.54		127.56	127.25	128.11	3.28	3.99	0.86	0.31
C30	130.44	120.38		130.63	128.42	131.19	10.06	0.75	1.34	2.21
C31	128.25	121.41		125.71	125.90	132.81	6.84	4.56	2.21	0.19
C32	147.72	119.04		141.03	143.33	130.18	28.68	17.54	17.97	2.30

3.3 Análise dos orbitais de fronteira

Com o intuito de elucidar as propriedades reativas dos complexos metálicos, foi realizado um estudo de reatividade baseado em *Frontier Molecular Orbital(FMO) Theory*. Essa abordagem já é aplicada para inferir características de bioatividade de compostos [17] [18]. É interessante essa abordagem pois os orbitais de fronteira estão diretamente ligados com a reação química. Uma visão clássica que se pode ter é que o íon metálico induz um deslocamento na nuvem eletrônica do ligante, aumentando a densidade eletrônica em sua direção. Através dos cálculos de estrutura eletrônica podemos calcular os seguintes parâmetros de reatividade: Potencial de ionização(IP, do inglês *Ionization potential*), Afinidade eletrônica(EA, do inglês *Electron affinity*), dureza absoluta(η) e índice de eletrofilicidade(ω). Uma molécula com um pequeno GAP(HOMO-LUMO) é mais facilmente polarizável e geralmente caracterizada com alta reatividade e baixa estabilidade cinética. Já o parâmetro de dureza absoluta(metade da razão HOMO/LUMO) é comumente utilizado como um critério de reatividade e estabilidade. A afinidade eletrônica pode ser combinada com a energia de ionização para nos dar o potencial químico(μ) como um quantificador da eletronegatividade das moléculas. O índice de eletrofilicidade mede a propensão à aceitação de elétrons. Uma molécula mais reativa é caracterizada por valores pequenos de μ e ω ; e o contrário é válido também, quanto menor a reatividade, maior os valores de μ e ω . Para o estudo da reatividade complexos metálicos, foi realizado o cálculo de estrutura eletrônica da epiisopiloturina livre e do praziquantel, que é o fármaco mais utilizado no combate à esquistossomose. Todos os cálculos foram realizados no programa *Gaussian 09* [11] com a base 6-311G(d,p)[12]. As figuras 3.12a, 3.12b, 3.13a, 3.13b, 3.14a, 3.14b, 3.15a e 3.15b mostram os orbitais HOMO e LUMO para os compostos calculados e tabela 3.6 os parâmetros de reatividade. O orbital HOMO para o

complexo EpiZn é do tipo π localizado no benzeno e do tipo σ no oxigênio da lactona, em alguns carbonos e no cloro. Já o orbital LUMO também possui características do tipo π^* mas no benzeno do outro ligante. O gap de energia é 6,08 eV e o η vale 4,28. Já o complexo de cobre tem um orbital HOMO do tipo π localizado nos anéis de imidazol, lactona e benzeno, um LUMO do tipo π^* concentrado no imidazol e na lactona do outro ligante, o gap de energia é de 6,64 eV e o menor valor de η , 3,54. A Epi isolada possui um orbital HOMO do tipo π localizada no imidazol e um LUMO do tipo π^* localizado no benzeno. O gap de energia é de 5,72 eV e o parâmetro de dureza também 5,72. Por fim, o praziquantel têm orbital HOMO do tipo σ distribuídos nos nitrogênios e carbonos da lactona e um orbital LUMO do tipo π^* localizado no benzeno. Analisando os parâmetros da tabela 3.6 vemos que o composto com menor dureza é o complexo EpiCu, porém a Epi isolada possui os menores valores de μ e ω . Dessa forma podemos inferir que a complexação com o cobre torna o composto mais reativo, apesar de diminuir sua estabilidade, com relação ao ligante livre.

Figura 3.12: Orbitais do complexo EpiZn.

(a) Representação do orbital HOMO para complexo EpiCu. (b) Representação do orbital LUMO para complexo EpiCu.

Figura 3.13: Orbitais do complexo EpiCu.

(a) Representação do orbital HOMO para Epi. (b) Representação do orbital LUMO para Epi.

Figura 3.14: Orbitais da Epi.

(a) Representação do orbital HOMO para Praziquantel. (b) Representação do orbital LUMO para o Praziquantel.

Figura 3.15: Orbitais do Praziquantel.

Tabela 3.6: Parâmetros FMO

	EpiZn		EpiCu		Epi		Praziquantel	
	eV	a.u.	eV	a.u.	eV	a.u.	eV	a.u.
HOMO	-6,89	-0,25	-7,73	-0,28	-6,27	-0,23	-6,53	-0,24
LUMO	-0,80	-0,03	-1,09	-0,04	-0,55	-0,02	-0,64	-0,02
Gap	6,08	0,22	6,64	0,24	5,72	0,21	5,89	0,22
IP	6,89	0,25	7,73	0,28	6,27	0,23	6,53	0,24
EA	0,80	0,03	1,09	0,04	0,55	0,02	0,64	0,02
Dureza Absoluta (η)	4,28	4,28	3,54	3,54	5,72	5,72	5,08	5,08
Potencial Químico (μ)	3,84	0,14	4,41	0,16	3,41	0,13	3,59	0,13
Índice Eletrofílico (ω)	1,73	0,00	2,75	0,00	1,02	0,00	1,27	0,00

3.4 Testes de funcionais

Como uma segunda parte do trabalho foi realizado um estudo sistemático com o intuito de obter uma abordagem consistente para o cálculo de propriedades espectroscópicas de complexos metálicos em geral. Para isso a molécula EpiZn foi escolhida e utilizada para a realização de uma série de testes de funcionais e bases. Todos os resultados a seguir foram obtidos com a base 6-311G(d,p), a menos de ressalvas. A tabela 3.7 mostra os valores de energia total e dos orbitais de fronteira, HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) e as figuras 3.16 a 3.25b mostram as geometrias e orbitais obtidos com os diferentes funcionais e métodos. Observando a tabela 3.7 podemos observar que os resultados para método de Hartree-Fock diferem muito dos outros métodos, sendo o funcional B3LYP como sendo o que resulta como a menor energia total, portanto, podemos inferir que dá o resultado de uma geometria mais estável. Fazendo a análise dos orbitais, podemos observar que o orbital HOMO obtido com *H.F.* é um orbital do tipo σ localizado no benzeno do ligante mais compacto (figura 3.17a), já o orbital LUMO apresenta características de orbital do tipo π^* porém há uma grande delocalização em torno do metal e dos anéis de benzeno e imidazol (figura 3.17b). Já resultados para o funcional PBE mostraram um orbital HOMO do tipo π extremamente localizado no oxigênio (figura 3.19a) já o orbital LUMO apresenta características do tipo σ^* localizado no benzeno e no C=O da lactona (figura 3.19b). Para o funcional B3LYP o orbital HOMO apresentou uma configuração majoritariamente do tipo σ localizada no anel imidazol e uma pequena parte do tipo π localizada no benzeno (figura 3.21a). O orbital LUMO para o B3LYP também apresentou características do tipo σ^* no benzeno do outro ligante e na ligação C=O, o que pode inferir uma transferência de elétrons (figura 3.21b). Para o funcional BHandHLYP o orbital HOMO apresenta características também do tipo σ localizado

no benzeno e o LUMO do tipo σ^* localizado no benzeno do outro ligante (figuras 3.23a e 3.23b). Por fim, os resultados para funcional CAM-B3LYP mostram um orbital HOMO do tipo σ localizado no benzeno e um orbital LUMO do tipo σ^* localizado no benzeno do outro ligante (figuras 3.25a e 3.25b). Enfim, todos os orbitais HOMO e LUMO obtidos estão localizados em ligantes diferente, o que indica que pode haver uma transferência eletrônica entre as Epis.

Tabela 3.7: Energia com os diferentes funcionais.

Método/Funcional	Energia SCF(a.u.)	Energia SCF(eV)	HOMO(a.u.)	HOMO(eV)	LUMO(a.u.)	LUMO(eV)
HF	-4597,07	-125092,70	-0,33	-8,98	0,10	2,72
PBE	-4608,83	-125412,84	-0,21	-5,71	-0,06	-1,63
B3LYP	-4611,94	-125497,30	-0,25	-6,80	-0,02	-0,54
BhandHLYP	-4610,63	-125461,77	-0,30	-8,16	0,01	0,27
CAM-B3LYP	-4611,01	-125472,13	-0,30	-8,16	0,01	0,27

Figura 3.16: Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com o método de Hartree-Fock.

(a) Representação do orbital HOMO para complexo EpiZn obtido com o método de Hartree-Fock. (b) Representação do orbital LUMO para complexo EpiZn obtido com o método de Hartree-Fock.

Figura 3.17: Orbitais do complexo EpiZn

Figura 3.18: Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional PBE.

(a) Representação do orbital HOMO para complexo EpiZn obtido com o DFT, utilizando o funcional PBE. (b) Representação do orbital LUMO para complexo EpiZn obtido com DFT, utilizando o funcional PBE.

Figura 3.19: Orbitais do complexo EpiZn

Figura 3.20: Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional B3LYP.

(a) Representação do orbital HOMO para complexo EpiZn obtido com o DFT, utilizando o funcional B3LYP. (b) Representação do orbital LUMO para complexo EpiZn obtido com DFT, utilizando o funcional B3LYP.

Figura 3.21: Orbitais do complexo EpiZn

Figura 3.22: Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional BHandHLYP.

Figura 3.23: Representação dos orbitais para complexo EpiZn obtido com DFT, utilizando o funcional BHandHLYP

Figura 3.24: Estrutura do complexo EpiZn após a otimização de geometria com DFT, utilizando o funcional CAM-B3LYP.

(a) Representação do orbital HOMO para complexo EpiZn obtido com o DFT, utilizando o funcional CAM-B3LYP. (b) Representação do orbital LUMO para complexo EpiZn obtido com DFT, utilizando o funcional CAM-B3LYP.

Figura 3.25: Orbitais do complexo EpiZn

Também foi realizado o teste de base para os resultados de espectroscopia vibracional. A figura 3.26 mostra os resultados para cada funcional/método bem como os resultados experimentais. Podemos observar que o perfil de todos os espectros é semelhante, porém nenhum reproduz o “ombro” localizado na região de 3400 cm^{-1} à 3600 cm^{-1} do resultado experimental, o que pode indicar que essa banda seja devido ao solvente utilizado no experimento. O método de Hartree-Fock apresenta valores de frequência superestimados, com relação ao resultado experimental. Por outro lado, os resultados para o funcional PBE são ligeiramente subestimados. Os valores de frequência para o funcional B3LYP e CAM-B3LYP mostram grande semelhança, diferindo apenas nas intensidades. Por fim, os resultados para o funcional BHandHLYP também apresentou valores maiores que os experimentais, porém menores do que o método Hartree-Fock.

Considerando estas diferenças, foi pensado que este problema poderia ser resolvido através da utilização de fatores de escala. Este artifício já é amplamente estudado nos cálculos vibracionais [19] [20] e pode corrigir má predições de frequências vibracionais. A figura 3.27 mostra os resultados anteriores com a aplicação de fatores de escala. É possível observar que em geral houve um melhor ajuste, porém ainda existem problemas. O método de Hartree-Fock continua resultando em frequências vibracionais ligeiramente superestimadas bem como o funcional CAM-B3LYP. Já os funcionais B3LYP, BHandLYP e PBE apresentaram bons resultados com a utilização de fatores de escala.

Figura 3.26: Espectro de IR para o complexo EpiZn.

Figura 3.27: Espectro de IR para o complexo EpiZn, com a utilização do fator de escala.

Para o complexo EpiZn os resultados experimentais para NMR de ^{13}C , em estado sólido e solução em DMSO, e os teóricos são mostrados nas figuras 3.28. Para melhor visualização e considerando que os resultados experimentais para o sólido estão mais evidentes, a figura 3.29 mostra os resultados somente com este espectro experimental. É possível notar que os valores de deslocamento químico são bem distintos para os diferentes funcionais/métodos. Os resultados para o método de Hartree-Fock mostram uma grande quantidade de valores agrupados nas regiões de 30 cm^{-1} , 50 cm^{-1} e 180 cm^{-1} além de serem superestimados com relação ao experimental. O funcional PBE têm maior nitidez porém as frequências são ligeiramente subestimadas. Os resultados para o B3LYP e CAM-B3LYP foram bastante similares, porém o primeiro mostrou maior nitidez nos picos de deslocamento químico. Por fim, os resultados para BHandHLYP foram bastante subestimados com relação ao experimental.

Figura 3.28: Espectro de RMN para C^{13} para o complexo EpiZn.

Figura 3.29: Espectro de RMN para C^{13} para o complexo EpiZn, somente com o resultado experimental para o sólido.

Considerando os testes utilizados neste trabalho para cálculos hiperfinos e vibracionais de complexos metálicos o funcional B3LYP mostrou resultados mais próximos do experimental.

4 Conclusões

Neste trabalho apresentamos um estudo teórico dos complexos metálicos EpiCu e EpiZn. Os estudos estruturais mostram que a otimização de geometria dos complexos no vácuo não se altera significativamente, quando comparada com os dados de difração de Raio-X, tendo RMSD entre as estruturas na ordem de 1 Å. Isso indica que os resultados obtidos com estas estruturas são, do ponto de vista estrutural, representativos com relação aos experimentais. Os resultados de espectroscopia EPR para o complexo EpiCu corroboram a geometria tetragonal do complexo e são bem descritos teoricamente. Além disso, essa concordância infere que a estrutura do complexo se mantém intacta tanto em estado sólido quanto em solução. Isso também é confirmado com os resultados de NMR para o EpiZn e com os resultados vibracionais para ambos. Do ponto de vista reativo, os orbitais de fronteira dos complexos foram caracterizados e comparados com o ligante isolado e o praziquantel. Os parâmetros de reatividade foram obtidos e a partir disso foi possível inferir que o complexo EpiCu é mais reativo, quando comparado com a molécula sem metal. Por outro lado, os resultados também dão indícios de que a estabilidade deste é menor. Já na parte de testes de funcionais, estudos sistemáticos foram realizados com o complexo EpiZn. Foram analisados as estruturas obtidas com os diferentes métodos e funcionais, a estrutura eletrônica e as propriedades espectroscópicas. Em suma, o funcional B3LYP apresentou os resultados mais concordantes com os experimentais. Em síntese, neste trabalho é mostrado um estudo e caracterização de complexos metálicos com interesse biológico utilizando

cálculos de estrutura eletrônica. No período deste mestrado foi publicado um artigo com os resultados apresentados [\[21\]](#).

Referências Bibliográficas

- [1] L. M. C. Vêras, V. R. R. Cunha, F. C. D. A. Lima, M. A. Guimarães, M. M. Vieira, Y. D. M. Campelo, V. Y. Sakai, D. F. Lima, P. S. Carvalho Jr, J. A. Ellena, P. R. P. Silva, L. C. Vasconcelos, M. Godejohann, H. M. Petrilli, V. R. L. Constantino, Y. P. Mascarenhas, and J. R. de Souza de Almeida Leite, "Industrial Scale Isolation, Structural and Spectroscopic Characterization of Epiisopiloturine from *Pilocarpus microphyllus* Stapf Leaves: A Promising Alkaloid against Schistosomiasis," *PLoS ONE*, vol. 8, pp. e66702(1–11), jun 2013. vii, 3, 27, 29
- [2] V. G. Silva, R. O. Silva, S. R. B. Damasceno, N. S. Carvalho, R. S. Prudêncio, K. S. Aragão, M. a. Guimarães, S. a. Campos, L. M. C. Vêras, M. Godejohann, J. R. S. a. Leite, A. L. R. Barbosa, and J.-V. R. Medeiros, "Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity of Epiisopiloturine, an Imidazole Alkaloid Isolated from *Pilocarpus microphyllus*," *Journal of natural products*, vol. 76, pp. 1071–7, jun 2013. 3
- [3] A. C. Tsipis, "DFT flavor of coordination chemistry," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 272, pp. 1–29, aug 2014. 3
- [4] "S. Salinas Introduction to Statistical Physics 2010.pdf." 15
- [5] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous Electron Gas," *Physical Review*, vol. 136, pp. B864–B871, nov 1964. 15
- [6] W. Kohn and L. J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects," *Physical Review*, vol. 140, no. 4A, pp. A1133–A1138, 1965. 18
- [7] J. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, "Generalized Gradient Approximation Made Simple.," *Physical review letters*, vol. 77, no. 18, pp. 3865–3868, 1996. 25
- [8] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, no. 7, p. 5648, 1993. 25, 27, 31, 34
- [9] A. D. Becke, "A new mixing of Hartree-Fock and local-density-functional theories," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 2, pp. 1372–1377, 1993. 25, 34
- [10] T. Yanai, D. P. Tew, and N. C. Handy, "A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)," *Chemical Physics Letters*, vol. 393, no. 1-3, pp. 51–57, 2004. 25

- [11] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, and J. A. Montgomery Jr., *Gaussian 09, Rev A.1*, vol. 34. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009. 27, 30, 31, 34, 44
- [12] M. J. Frisch, J. A. Pople, and J. S. Binkley, “Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets,” *J. Chem. Phys.*, vol. 80, p. 3265, 1984. 27, 31, 34, 44
- [13] F. Neese, “The ORCA program system,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 2, pp. 73–78, jan 2012. 30, 34
- [14] C. K. Johnson and M. N. Burnett, “ORTEP-III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations,” *Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895*, 1996. 30
- [15] I. Alkorta and J. Elguero, “GIAO Calculations of Chemical Shifts in Heterocyclic Compounds,” 2003. 34
- [16] S. Faas, J. G. Snijders, and J. H. van Lenthe, “Ab-initio ZORA calculations,” in *Quantum Systems in Chemistry and Physics, Vol 1 - Basic Problems and Model Systems*, vol. 2, pp. 251–261, Springer, 2000. 34
- [17] G. Mariappan and N. Sundaraganesan, “Spectral and structural studies of the anti-cancer drug Flutamide by density functional theoretical method,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 117, pp. 604–613, 2014. 44
- [18] S. Azhagiri, S. Jayakumar, S. Gunasekaran, and S. Srinivasan, “Molecular structure, Mulliken charge, frontier molecular orbital and first hyperpolarizability analysis on 2-nitroaniline and 4-methoxy-2-nitroaniline using density functional theory,” *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 124, pp. 199–202, 2014. 44
- [19] M. Alexandre and P. Dubois, “Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials,” *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 28, no. 1-2, pp. 1–63, 2000. 56

-
- [20] M. W. Wong, "Vibrational frequency prediction using density functional theory," *Chemical Physics Letters*, vol. 256, no. 4-5, pp. 391–399, 1996. 56
- [21] M. C. Portes, J. De Moraes, L. M. C. Vêras, J. R. Leite, A. C. Mafud, Y. P. Mascarenhas, A. E. V. Luz, F. C. D. A. De Lima, R. R. Do Nascimento, H. M. Petrilli, P. L. S. Pinto, G. Althoff, and A. M. D. C. Ferreira, "Structural and spectroscopic characterization of epiisopiloturine-metal complexes, and anthelmintic activity vs . *S. mansoni*," *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 8972, pp. 1–21, may 2016. 64