



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**UM ESTUDO DE ESTRUTURA ELETRÔNICA DE ALGUMAS Mn(II/III)-
N-ALQUILPIRIDILPORFIRINAS DE ALTO SPIN: AVALIAÇÃO DO
EFEITO DE CRESCENTE CARGA POSITIVA AO REDOR DO
CENTRO METÁLICO**

HIGO DE LIMA BEZERRA CAVALCANTI

JOÃO PESSOA – PB – BRASIL
AGOSTO/2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UM ESTUDO DE ESTRUTURA ELETRÔNICA DE ALGUMAS Mn(II/III)- N-ALQUILPIRIDILPORFIRINAS DE ALTO SPIN: AVALIAÇÃO DO EFEITO DE CRESCENTE CARGA POSITIVA AO REDOR DO CENTRO METÁLICO

HIGO DE LIMA BEZERRA CAVALCANTI*

Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título
de Mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

* Bolsista CAPES

JOÃO PESSOA – PB – BRASIL
AGOSTO/2011

**Um Estudo de Estrutura Eletrônica de Algumas
Mn(II/III)-N-alquilpiridilporfirinas de Alto Spin:
Avaliação do Efeito de Crescente Carga Positiva ao
Redor do Centro Metálico.**

Aprovada pela banca examinadora:

Gerd Bruno da Rocha

Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha
Orientador/Presidente

Alberico Borges Ferreira da Silva

Prof. Dr. Alberico Borges Ferreira da Silva
Examinador

Silmar A. do Monte

Prof. Dr. Silmar Andrade do Monte
Examinador

À Clarissa Maia, uma verdadeira rainha sobre a Terra, pessoa que sempre demonstrou por mim enorme respeito e carinho; acreditou em mim em todos os momentos, inclusive quando mesmo eu não acreditava. Foi a primeira pessoa a me chamar de Super-Homem. Dedico.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha, pela orientação sempre paciente, serena e objetiva. Suas sugestões, ajuda e amizade foram essenciais para minha formação desde a iniciação científica até o presente momento.
- Ao Prof. Dr. Júlio S. Rebouças, por suas inúmeras e valiosas contribuições e sugestões para o andamento deste trabalho.
- Aos(às) professores(as) Dr. Silmar Andrade do Monte, Dra. Elizete Ventura do Monte e novamente ao Dr. Gerd Bruno da Rocha por guiar-me pelo mundo da química teórica através de inúmeras disciplinas ministradas e conversas corriqueiras, além de elucidar diversas dúvidas relacionadas a esta dissertação.
- Ao Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana, pela enorme ajuda no processo de domesticar os pacotes computacionais de Química Teórica.
- Aos meus pais, Gilvando e Tereza, mais dedicados, atenciosos e responsáveis que eles não há.
- À minha tia Nancy, que sempre me ajudou no que pôde, desde minha infância.
- À Gláucia da Nóbrega Silva, minha namorada, meu amor, pessoa com quem pretendo passar o resto de minha vida, por sua existência e pelo fato de me completar inteiramente.
- A Agnaldo, meu melhor amigo, um irmão que escolhi, por continuar um grande amigo mesmo nos meus momentos mais insuportáveis (e que são muitos).
- Aos “basterds” Ítalo, Jessé e Gabriel, companheiros de armas, de muitas guerras, cujos feitos serão lembrados em canções de menestréis por toda a eternidade. O dia de trabalho no Laboratório de Química Quântica Computacional (LQQC) jamais é o mesmo sem a presença destes grandes amigos.

- Aos amigos de quase uma década Fernanda, Jaqueline, Leonardo, Nelcilene, Héber, Ariclenes, Cibele, Sisenildo. Que nossa amizade dure para sempre.
- Aos amigos que tive o prazer de conhecer apenas na UFPB, Clarissa, Marília Gabriela, Aninha, Héilton, Helivaldo, Matheus, Juliana Kelly, e tantos outros.
- Aos muitos colegas, amigos e companheiros de trabalho do LQQC, Felipe, Walkíria, Juliana, Isabelle, Carlos, Júlio Daniel, Vanessa Cristina, Lucinês, Tamires, Gessenildo, Lucas, Raílton, Cladjane, Kelson, Arquimedes, Weruska, Jefferson, Aline, Ezequiel e todos os demais.
- A Deus, por fornecer as ferramentas necessárias para a realização de qualquer trabalho, seja inspiração, força de vontade, inteligência, acaso, entre outras.
- A Alan Moore e Neil Gaiman, por escreverem as histórias mais fascinantes, tocantes e incríveis que tive o prazer de ler.
- A Bob Dylan, por escrever e tocar canções tão fantásticas e atemporais.
- A Quentin Tarantino, Darren Aronofskiy, Christopher Nolan, Peter Jackson, entre outros magos da direção que realizaram obras-primas do cinema.
- A Jerry Siegel e Joe Shuster, por criarem o personagem que define a palavra “herói”: O Super-Homem.
- Plagiando o autor Mark Waid, agradeço a Christopher Reeve, “por nos fazer acreditar que um homem pode voar”.
- À Sony, por fornecer a maior distração durante o desenvolvimento deste trabalho, o Playstation 3.
- À CAPES, pela bolsa concedida, ao CNPQ e ao INAMI pelo financiamento.

“Façam o bem uns para os outros e todo homem pode ser um Super-Homem”

Super-Homem. Superman 156. *Os últimos dias do Superman*. Outubro/1962

Sumário

RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE TABELAS	VIII
1. Introdução.....	1
1.1. Metaloporfirinas.....	1
1.2. O Superóxido e as Superóxido Dismutases	3
1.3. As metaloporfirinas como mímicos da SOD	4
2. Objetivos	11
2.1. Objetivos Gerais	11
2.2. Objetivos Específicos	11
3. Fundamentação Teórica	13
3.1. Química Computacional	13
3.2. Mecânica Quântica	14
3.2.1. Nascimento da Mecânica Quântica	15
3.2.2. Equação de Schrödinger	15
3.2.3. A função de onda.....	17
3.2.4. Aplicando a equação de Schrödinger	18
3.3. O Método Variacional	19
3.4. O Método de Hartree-Fock	20
3.4.1. A contribuição de Fock.....	21
3.5. Equação de Schrödinger para moléculas	23
3.6. Aproximação de Born-Oppenheimer	24
3.7. A contribuição de Roothaan e Hall	25
3.8. O problema da camada aberta.....	27
3.9. As Funções de Base	28
3.10. Potenciais Efetivos do Carço (Pseudopotenciais)	31
3.11. Métodos Semi-empíricos.....	33
3.11.1. O método de Hückel	34
3.11.2. Aproximação ZDO	36
3.11.3. Aproximação CNDO	37
3.11.4. Aproximação INDO	38

3.11.5.	Aproximação NDDO	38
3.12.	Métodos baseados na aproximação NDDO	39
3.12.1.	MNDO – Modified Neglect of Diatomic Overlap.....	42
3.12.2.	AM1 – Austin Model 1.....	43
3.12.3.	PM3 – Parametric Method 3.....	44
3.12.4.	Alguns métodos semi-empíricos mais atuais.....	45
3.12.5.	PM6 – Parametric Method 6.....	46
3.13.	Teoria do Funcional da Densidade.....	49
3.13.1.	O trabalho de Hohenberg-Kohn	50
3.13.2.	As equações de Kohn-Sham	52
3.13.3.	A aproximação da densidade local	55
3.13.4.	Aproximação do gradiente generalizado	56
3.13.5.	Funcionais Híbridos.....	57
3.13.6.	Um olhar geral sobre métodos DFT	58
3.14.	Análise Populacional.....	59
3.15.	Orbitais Naturais e Orbitais Naturais de Ligação.....	61
3.16.	A Química Computacional dos Metais de Transição.....	63
4.	Metodologia	67
4.1.	Avaliação do método PM6 no tratamento das MnPs.....	67
4.2.	Tratamento em nível DFT de teoria das MnXM-2-PyP (X = B, Tr e T, denotando bi-, tri- e tetra- metilpiridilporfirina)	71
5.	Resultados e Discussão	75
5.1.	Avaliação do método PM6 para aplicação em sistemas MnP – Propriedades estruturais.....	75
5.2.	Estudo de estrutura eletrônica em nível DFT de teoria de algumas Mn-N- alquilpiridilporfirinas de alto spin.....	79
5.2.1.	Porfinatomanganês(II).....	80
5.2.2.	Aquaporfinatomanganês(II)	83
5.2.3.	Mn(II)BM-2-PyP(H ₂ O) ²⁺ - aqua-5,10-bis(<i>N</i> -metilpiridinium-2-il)-15,20-bis(2-piridil) porfirinatomanagês(II)	85
5.2.4.	Mn(II)TrM-2-PyP(H ₂ O) ³⁺ - aqua-5,10,15-tris(<i>N</i> -metilpiridinium-2-il)-20-bis(2-piridil)porfirinatomanagês(II)	87
5.2.5.	Mn(II)TM-2-PyP(H ₂ O) ²⁺ - aqua-5,10,15,20-tetraquis(<i>N</i> -metilpiridinium-2-il) porfirinatomanagês(II)	89

5.2.6. Análise de algumas propriedades estruturais e eletrônicas das Mn(II)XM-2-PyP(H ₂ O).....	91
5.2.7. Porfinatomanganês(III)	94
5.2.8. Bisaquaporfinatomanganês(III).....	96
5.2.9. Mn(III)BM-2-PyP(H ₂ O) ₂ ³⁺ - aqua-5,10-bis(<i>N</i> -metilpiridinium-2-il)-15,20-bis(2-piridil) porfirinatomanganês(III)	98
6. Conclusões	102
7. Perspectivas Futuras	106
8. Referências Bibliográficas	108

RESUMO

Porfirinas sintéticas de manganês compreendem os mais potentes mímicos da Superóxido Dismutase e moduladores redox *in vivo*. O Superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e suas espécies derivadas estão associados a numerosas patologias humanas, como derrame, doenças cardiovasculares, entre outras. A grande efetividade dos derivados da *orto* Mn N-tetrapiridilporfirina como mímicos de SOD tem sido atingida através da escolha apropriada do substituinte nas vizinhanças piridil de modo a controlar a lipofilicidade, distribuição de carga e facilitação eletrostática para a aproximação do $O_2^{\bullet-}$.

Doravante avaliamos o método semi-empírico PM6 para o tratamento de porfirinas de manganês baseados numa comparação acerca de características estruturais obtidas teoricamente e experimentalmente. Nossa avaliação do método PM6 mostrou que este não seria uma escolha apropriada para o tratamento dos complexos de nosso interesse, então decidimos realizar uma abordagem em nível DFT das $MnXM-2-PyP$ ($X = B, Tr, T$), onde cada “X” indica a seqüente metilação dos grupos piridil gerando um acréscimo das cargas positivas. Investigamos o efeito deste aumento de cargas em algumas propriedades geométricas e eletrônicas dos complexos aquosos de alto spin.

Otimizações de geometria foram realizadas com o pacote NWchem6.0, aplicando o método UDFT/B3LYP (para estados quinteto ou sexteto) com um conjunto de base 6-311G(d,p) para todos os átomos exceto Mn, onde o ECP LANL2DZ foi usado. Desempenhamos uma análise vibracional seguida de análise das cargas NBO no pacote Gaussian09.

Para os sistemas $Mn(II)P(H_2O)$ estudados, a carga NBO no átomo de Mn cresce com a metilação. A presença de uma única molécula de água como ligante axial leva o Mn para fora do plano da porfirina. O aumento na carga positiva é acompanhado por um aumento na distância Mn-N, enquanto a distância Mn-O é encurtada. Apontamos o fato de que o orbital HOMO destes complexos são primariamente constituídos de funções de base dos orbitais “d” do centro metálico, e a adição de cargas positivas contribui para estabilizar este orbital.

Para os sistemas $Mn(III)P(H_2O)_2$, a água de coordenação extra torna o Mn aproximadamente planar com relação ao plano da porfirina. O orbital HOMO é agora relacionado a um orbital duplamente ocupado, enquanto o LUMO é dado por cerca de 55% de orbitais “d” e assemelha-se ao HOMO das espécies $Mn(II)$. Estes resultados podem trazer esclarecimentos sobre características relacionadas à atividade catalítica destes compostos.

ABSTRACT

Synthetic manganese porphyrins comprise the most potent mimics of Superoxide Dismutases (SOD) and redox modulators *in vivo*. Superoxide ($O_2^{\bullet-}$) and its reactive oxygen/nitrogen species progenies are associated to numerous human pathologies, such as stroke, cardiovascular conditions among others. The effectiveness of *ortho* Mn *N*-tetrapyrrolylporphyrin derivatives (MnT-2-PyP) as SOD mimics has been achieved by appropriate choice of the substituent on the pyridyl moieties to control lipophilicity, charge distribution, and electrostatic facilitation to $O_2^{\bullet-}$ approach.

Hereon we evaluate the semiempirical method PM6 on the treatment of manganese porphyrins based on a comparison over the structural features obtained theoretically and experimentally. Our evaluation on PM6 method showed us that it would not be an appropriate choice on the treatment of our interest complexes and then we decided to carry out a DFT level of theory treatment of MnXM-2-PyP ($X = B, Tr, T$), where each “X” indicates the sequential methylation of the pyridyl groups, entailing an increase of positive charges. We investigate the effect of this increasing charge on some geometrical and electronic properties of aqua high-spin complexes.

Geometry optimizations were performed with NWchem6.0 package, applying UDFT/B3LYP method (for a quintet or sextet spin state) with a 6-311G(d,p) basis set for all atoms except Mn where LANL2DZ ECP was used. Vibrational analysis was carried out, followed by an NBO analysis on the optimized structures with Gaussian 2009 package.

For the Mn(II)P(H₂O) systems studied, the NBO charge in the Mn atom increases with methylation and overall positive charge of the compound. The presence of a single water molecule as axial ligand drives Mn out of the porphyrin plan. An increase in positive charge is accompanied by an increase in Mn-N bond length, while Mn-O bond is shortened. We also point out the fact that the HOMO orbital of these complexes are primarily constituted of “d” orbitals basis functions from the metal center, and the addition of positive charges contribute to stabilize these orbitals.

For the Mn(III)P(H₂O)₂ systems, the extra coordination water renders Mn nearly within the porphyrin plane. The HOMO orbital is now related to a double-occupied orbital while the LUMO orbital is given by about 55% of “d” orbitals and resembles the HOMO of Mn(II) species. These results may shed some light on the electronic and structural features underlying the catalytic activity of these compounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1 Macrociclo da porfina	1
Figura 1-2. Posições <i>meso</i> e β num anel porfirínico [31]	2
Figura 1-3. Substituinte piridil positivamente carregado devido à ligação química extra do nitrogênio [31]	2
Figura 1-4. Mn-SOD humana. Código PDB: 1MSD [52]	3
Figura 1-5. Reação global e semi-reações realizadas pelas SODs	4
Figura 1-6. Reação de Fenton	4
Figura 1-7. Mn(III)TE-2-PyP ⁵⁺ . 5,10,15,20-tetraquis(<i>N</i> -etilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(III)	5
Figura 1-8. Potenciais de redução e log K_{cat} de alguns mímicos de SOD baseados em MnP (onde P denota porfirina)[65]	6
Figura 1-9. MnTE-2-PyP ⁵⁺ , MnBr ₈ T-2-PyP ⁺ , MnBr ₈ TSPP ³⁻ e seus respectivos $E_{1/2}$ e log k_{cat} [31]	8
Figura 3-1. Funções de onda RHF (singlete), ROHF e UHF (dubletos). Adaptada de [80]	28
Figura 3-2. 3 funções gaussianas combinadas simulando uma função do tipo STO. Adaptada de [80]	29
Figura 3-3. Perfil típico de convergência problemática do SCF (figura adaptada de [80])	65
Figura 4-1. Conformações observadas em estudos de mecânica molecular de metaloporfirinas (adaptado de [144]): a)Plana; b)Ruffled; c)Saddled; d)Domed	67
Figura 4-2. Complexos MnP otimizados, dispostos em ordem alfabética de seus códigos no banco de dados CSD	70
Figura 4-3. Etapas seguidas para a otimização dos complexos MnP	71
Figura 5-1. Complexos MnP otimizados pelo método PM6 superpostos à suas respectivas estruturas cristalográficas	77
Figura 5-2. Perfil aproximado de uma superfície de energia potencial e seus pontos estacionários, sejam mínimos, máximos e pontos de sela (adaptado de [80]).	79
Figura 5-3. Porfinatomanganês(II): complexo otimizado (em cima), diferença de densidades de spin alfa e beta (em baixo e à esquerda) e mapa de potencial eletrostático (em baixo à direita) calculado na superfície de densidade eletrônica (vermelho: regiões positivas; azul: regiões negativas)	80
5-4. Desdobramento da energia dos orbitais d para um complexo octaédrico (esquerda), tetragonal (centro) e quadrático plano de baixo spin (direita) para uma espécie d ⁸	82

Figura 5-5. Orbitais de fronteira da Mn(II)Porfirina, orbital HOMO (esquerda) e orbital LUMO (direita)	83
Figura 5-6. Aquaporfinatomanganês(II): complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	84
Figura 5-7. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da aquaporfinatomanganês(II)	85
Figura 5-8. Mn(II)BM-2-PyP(H ₂ O) ²⁺ : complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	86
Figura 5-9. Orbitais HOMO (dir.) e LUMO (esq.) da Mn(II)BM-2-PyP(H ₂ O) ²⁺	87
Figura 5-10. Mn(II)TrM-2-PyP(H ₂ O) ³⁺ : complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	88
Figura 5-11. Da esquerda para a direita: orbitais HOMO e LUMO da Mn(II)TrM-2-PyP ³⁺ ...	89
Figura 5-12. Mn(II)TM-2-PyP(H ₂ O) ⁴⁺ : complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	90
Figura 5-13. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Mn(II)TM-2-PyP(H ₂ O) ⁴⁺	91
Figura 5-14. Anel de Porfina metalado; as setas indicam a numeração adotada para os átomos de N	91
Figura 5-15. Porfinatomanganês(III): complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	94
Figura 5-16. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Porfinatomanganês(III)	95
Figura 5-17. Bisaquaporfinatomanganês(III): complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)	96
Figura 5-18. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Bisaquaporfinatomanganês(III).....	97
Figura 5-19. Mn(III)BM-2-PyP(H ₂ O) ₂ ³⁺ : complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.).....	98
Figura 5-20. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Mn(III)BM-2-PyP(H ₂ O) ₂ ³⁺	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 5-1. Resultados de RMSD para as MnP avaliadas	77
Tabela 5-2. Distâncias de ligação Mn-N e Mn-O para os complexos estudados (todas as distâncias em ângstrons).....	92
Tabela 5-3. Cargas de Mulliken e NBO do Mn nos complexos estudados	92
Tabela 5-4. Energia dos orbitais de fronteira (u.a.), $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) das Mn(II)P avaliadas	93

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E NOTAÇÕES

MP – Metaloporfirinas

MT – Metais de Transição

TPyP – Tetrapiridilporfirinas

TPP – Tetrafenilporfirinas

Ph – Fenil

H₂T-2-PyP – 5,10,15,20-tetraquis(2-piridil)porfirina

H₂T-3-PyP – 5,10,15,20-tetraquis(3-piridil)porfirina

H₂T-4-PyP – 5,10,15,20-tetraquis(4-piridil)porfirina

SOD – Superóxido Dismutase

Mn-SOD – Superóxido Dismutase de manganês

NHE – Normal Hydrogen Electrode

E_{1/2} – Potencial de redução

K_{cat} – Constante de velocidade catalítica

MnP – Porfirinas de manganês

Mn(III)TE-2-PyP⁵⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-etilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(III)

MnT-4-PyP⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(piridinium-4-il)porfirinatomanganês(III)

Mn(II)BM-2-PyP²⁺ - 5,10-bis(*N*-metilpiridinium-2-il) -15,20-bis(2-piridil)porfirinatomanganês(II)

Mn(II)TrM-2-PyP-5,10,15-tris(*N*-metilpiridinium-2-il)-20-bis(2-piridil)porfirinatomanganês(II)

Mn(II)TM-2-PyP²⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(II)

Mn(III)BM-2-PyP³⁺ -5,10-bis(*N*-metilpiridinium-2-il)-15,20-bis(2-piridil)porfirinatomanganês(III)

MnTM-4-PyP⁵⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-4-il)porfirinatomanganês(II)

MnTM-2-PyP⁵⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(III)

MnBr₈TM-4-PyP⁴⁺ -β-octabromo-5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-4-il)porfirinatomanganês(II)

MnCl₄TE-2-PyP⁵⁺ -β-tetracloro-5,10,15,20-tetraquis(*N*-etilpiridina-2-il)porfirinatomanganês(III)

MnBr₈T-2-PyP⁺ -β-octabromo-5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(II)

MnBr₈TSPP³⁻ - β-octabromo-5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirinatomanganês(III)

MnTHex-2-PyP⁵⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-hexilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(III)
 MnTPyP – Tetrapiridilporfirinas de manganês
 MnTE-3-PyP⁵⁺ - 5,10,15,20-tetraquis(*N*-etilpiridinium-3-il)porfirinatomanganês(III)
 QM/MM – Quantum Mechanics/Molecular Mechanics
 SCF – Self Consistent Field
 SEP – Superfície de Energia Potencial
 LCAO – Linear Combination of Atomic Orbitals
 OM – Orbitais Moleculares
 HF – Hartree-Fock
 RHF – Restricted Hartree-Fock
 ROHF – Restricted Open-Shell Hartree-Fock
 UHF – Unrestricted Hartree-Fock
 STO – Slater Type Orbital
 GTO – Gaussian Type Orbitals
 ECP – Effective Core Potentials
 MP2 – Moller-Plesset Second-order Perturbation Theory
 CI – Configuration Interaction
 Full-CI – Full Configuration Interaction
 CC – Coupled Cluster
 MCSCF – Multi-Configurational Self Consistent Field
 CASSCF – Complet Active Space Self Consistent Field
 ZDO – Zero Differencial Overlap
 CNDO – Complet Neglect of Differencial Overlap
 INDO – Intermediate Neglect of Differencial Overlap
 NDDO – Neglect of Diatomic Differencial Overlap
 MNDO – Modified Neglect of Diatomic Overlap
 MNDOC – Correlated Modified Neglect of Diatomic Overlap
 AM1 – Austin Model 1
 PM3 – Parametric Model 3
 PM4 – Parametric Model 4
 PM5 – Parametric Model 5
 PDDG – Pairwise Distance Directed Gaussian
 SAM1 – Semi-ab-initio Method 1
 RM1 – Recife Model 1

PM6 – Parametric Method 6
HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital
CSD – Cambridge Structural Database
MOPAC – Molecular Package
DFT – Density Functional Theory
HK – Hohenberg-Kohn
 F_{HK} – Funcional de Hohenberg-Kohn
KS – Kohn-Sham
LDA – Local Density Approximation
VWN – Vosko, Wilk e Nusair
LSDA – Local Spin Density Approximation
GGA – Generalized Gradient Approximation
TD-DFT – Time-Dependent Density Functional Theory
NPA – Natural Populational Analysis
NAO – Natural Atomic Orbitals
NBO – Natural Bond Orbitals
NMR – Nuclear Magnetic Ressonance
RMSD – Root Mean Square Deviation
ONIOM – Our Own N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics
DIIS – Directive Inversion of the Iterative Subspace
UDFT – Unrestricted Density Functional Theory
MEP – Molecular Eletrostatic Potencial

Capítulo 1: Introdução

1. Introdução

Nesta dissertação aborda-se o tratamento químico-computacional de algumas moléculas da classe das metaloporfirinas, mais especificamente porfirinas de manganês. Os temas concernentes a este texto serão dispostos em: uma breve introdução acerca dos sistemas de interesse, suas aplicações e, de forma geral, a justificativa para este trabalho; os objetivos propostos; uma introdução acerca dos métodos de química computacional que foram as ferramentas para o alcance dos objetivos; os resultados obtidos e uma discussão sobre os mesmos e por fim as conclusões e perspectivas futuras.

1.1. Metaloporfirinas

As metaloporfirinas (MP) sintéticas têm sido extensivamente utilizadas como poderosos sistemas biomiméticos relacionados à catálise de diversas reações de enzimas do citocromo P450 [1-6] e é comum relacionar a eficiência catalítica desses complexos ao seu potencial de redução [7-10].

A molécula de porfina é constituída de quatro anéis pirrólicos ligados por “pontes” metínicas (-CH-), como mostra a figura 1-1:

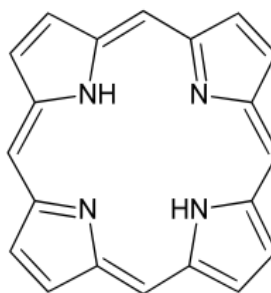


Figura 1-1 Macroциclo da porfina

A substituição de algum dos hidrogênios na periferia do anel da porfina por um grupo qualquer gera as chamadas porfirinas e a inserção de um átomo metálico no centro do anel porfirínico dá origem às diversas metaloporfirinas.

A síntese de compostos em que há uma variedade de substituintes em posições específicas do anel porfirínico, com o objetivo de estabilizar e/ou ativar catalisadores de reações de oxi-redução baseados em metaloporfirinas, têm sido amplamente documentada na literatura [8,10, 11-18]. Além disso, esses compostos apresentam propriedades ópticas,

eletroquímicas e estereoquímicas singulares [19-30]. A figura 1-2 mostra as posições passíveis de substituição numa metaloporfirina de Mn(III):

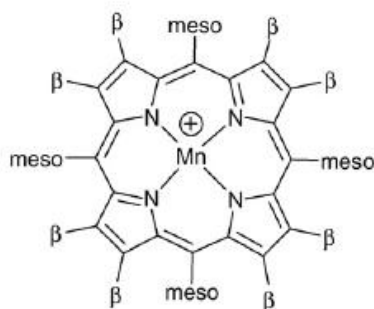


Figura 1-2. Posições *meso* e β num anel porfirínico [31]

Um classe proeminente de porfirinas *meso*-substituídas são as *N*-Tetrapiridilporfirinas (TPyP), que são usadas para a síntese de compostos com interesse químico, biológico e fotoquímico [32-36]. As TPyP podem existir em três formas isoméricas, os derivados *orto* (derivados da H₂T-2-PyP), *meta* (H₂T-3-PyP) e *para* (H₂T-4-PyP), de acordo com a posição relativa do nitrogênio do grupo piridil. A alquilação do nitrogênio piridínico resulta em porfirinas catiônicas e hidrofílicas [32,33], além de permitir a inclusão de cadeias orgânicas longas, contribuindo para a lipofilicidade destes compostos [37-39]. Um substituinte *orto*-piridil pode ser visto na figura 1-3, onde o R é uma cadeia carbônica de tamanho variável:

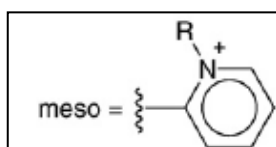


Figura 1-3. Substituinte piridil positivamente carregado devido à ligação química extra do nitrogênio [31]

As porfirinas derivadas da 5,10,15,20-tetraquis(2-piridil)porfirina (H₂T-2-PyP) atualmente estão bem estabelecidas como precursores para o design de catalisadores biomiméticos para as enzimas do citocromo P450 e as superóxido dismutases[40-46].

1.2. O Superóxido e as Superóxido Dismutases

A espécie superóxido ($O_2^{\bullet-}$) é um produto normal do metabolismo celular de diversos organismos, porém caso não seja regulado de maneira eficiente, causando sua acumulação em níveis acima dos fisiológicos, pode causar sérias reações adversas. A respiração mitocondrial e uma variedade de enzimas da classe das oxidases e oxigenases, tais como NADPH oxidase e as da família dos citocromos P450 são associadas à produção de superóxido em condições fisiológicas ou patológicas [47-50].

As enzimas superóxido dismutases (SOD, fig. 1-4) são algumas das principais responsáveis pelo desproporcionamento do superóxido, e sua deficiência está ligada a uma série de patologias humanas, entre elas doenças pulmonares, cardiovasculares e degenerativas (derrame, doença de Parkinson, doença de Huntington, entre outras) [50,51].

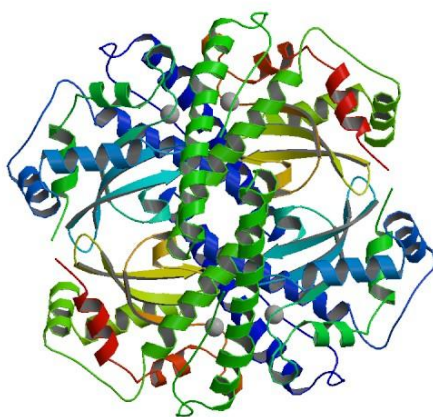


Figura 1-4. Mn-SOD humana. Código PDB: 1MSD [52]

Na figura 1-4 temos a estrutura cristalográfica da superóxido dismutase humana com átomo de manganês no sítio ativo, embora nossas células também produzam SODs de zinco e cobre. Em outros organismos ainda são encontradas SODs de Ni e Fe.

O superóxido reage com óxido nítrico (NO) formando o íon peroxinitrito ($ONOO^-$, em equilíbrio com a forma protonada $ONOOH$), altamente oxidante, que em seguida decompõe-se no radical hidroxil ($OH^{\bullet}$) e o radical dióxido de nitrogênio ($NO_2^{\bullet}$), como também pode formar adutos com CO_2 , gerando o ânion carbonato em sua forma radical ($CO_3^{\bullet-}$) [53]. Com isso, o desenvolvimento de um agente terapêutico capaz de ajudar na regulação dos níveis de superóxido é de grande interesse científico e clínico.

A reação global catalisada pela SOD junto com um esquema de semi-reações é mostrada na figura 1-5:

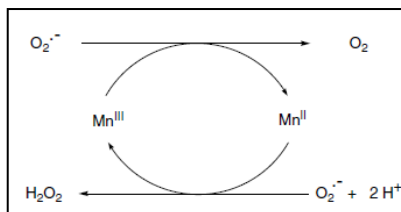
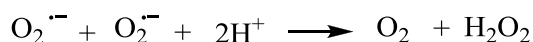


Figura 1-5. Reação global e semi-reações realizadas pelas SODs

O potencial de redução relacionado à oxidação do superóxido é de -0,160 V, enquanto a redução, +0,890 V (vs NHE (*Normal Hydrogen Electrode*) em meio aquoso) [54], enquanto o potencial de redução das enzimas SOD é de aproximadamente +0,3 V, um valor médio entre as semi-reações de redução e oxidação do superóxido [55].

1.3. As metaloporfirinas como mímicos da SOD

O importante papel da deficiência de SOD no controle dos níveis de superóxido e sua conseqüente ligação com diversas patologias elevaram o interesse na síntese de compostos capazes de remover o superóxido e seus compostos derivados, preferencialmente de maneira catalítica. Para tal, um mímico apropriado de SOD deve apresentar propriedades semelhantes às da própria enzima, como o potencial de redução de cerca de +0,3 V, bem como uma facilitação eletrostática para a aproximação do $\text{O}_2^{\cdot-}$ [56].

Compostos contendo cobre, ferro e manganês são utilizados na condição de possíveis candidatos a atuarem como mímicos de SOD, porém o cobre e o ferro, quando livres, participam da chamada reação de Fenton (figura 1-6), que resulta na formação do radical $\text{OH}^{\cdot}$ [47,57].

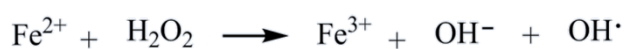


Figura 1-6. Reação de Fenton

Os mímicos de SOD podem ser otimizados de várias formas, considerando o tecido alvo, a atividade, estabilidade, etc. Muitos compostos já foram testados como potenciais

catalisadores sintéticos mímicos de SOD, por exemplo, complexos de salen, aminas policíclicas, fulerenos, entre outros. As porfirinas de manganês têm se apresentado como os mais apropriados graças à alta estabilidade metal-ligante, à possibilidade de serem obtidas constantes de velocidade para a dismutação do superóxido (k_{cat}) próximas as das SODs e ao grande número de possibilidades no que se refere a modificações na estrutura do anel porfirínico de modo a alterar as propriedades do complexo, tais como o potencial de redução, a carga e a lipofilicidade.

Os trabalhos pioneiros no estudo das metaloporfirinas como mímicos de SOD datam do final dos anos 70/início dos anos 80, porém o próximo registro de maior avanço na área data do final dos anos 90, com a publicação de estudos preliminares da relação estrutura-atividade envolvendo o potencial de redução $M(III)/M(II)$ ($E_{1/2}$) de algumas MPs de Fe e Mn e a constante de velocidade catalítica (k_{cat}) para a decomposição de superóxido [58,59].

Nestes estudos iniciais, o composto identificado como mais promissor foi a $Mn(III)TE-2-PyP^{5+}$ (figura 1-7), sendo então levado para estudos *in vitro* e *in vivo* (na nomenclatura adotada aqui, TE implica em tetraetil). Além disso, foi sugerido que os mímicos de SOD baseados em MnPs, tais quais a $Mn(III)TE-2-PyP^{5+}$, também atuariam na eliminação de $ONOO^-$ [60-64].

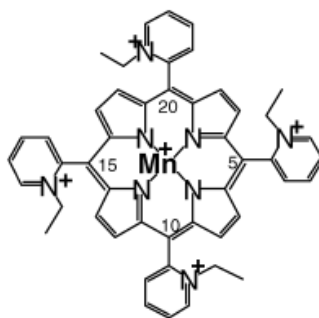


Figura 1-7. $Mn(III)TE-2-PyP^{5+}$. 5,10,15,20-tetraquis(*N*-etilpiridinium-2-il)porfirinatomanganês(III)

A inclusão de grupos retiradores de elétrons posicionados nas proximidades do átomo metálico mostrou-se uma estratégia muito útil para gerar certa deficiência de elétrons nas regiões próximas ao metal, e assim, este estaria mais propenso a receber elétrons. Como um exemplo desta capacidade, citamos o brusco aumento no potencial de redução $Mn(III)/Mn(II)$ quando passamos da $MnT-4-PyP^+$ ($E_{1/2} = -200$ mV vs NHE) para $MnTM-4-PyP^{5+}$ ($E_{1/2} = +60$ mV vs NHE) devido à metilação dos nitrogênios dos anéis piridínicos.

Na MnTM-4-PyP⁵⁺, os grupos piridinium encontram-se na posição 4 (*para*), e na situação em que os substituintes metil passam a estar mais próximos ao centro metálico (posição *orto*) gerando a MnTM-2-PyP⁵⁺, há um aumento da ordem de 160 mV no E_{1/2}. Isso resulta num potencial de +220 mV vs NHE, valor bastante próximo ao potencial de redução da própria SOD. A figura 1-8 ilustra as propriedades comumente avaliadas para os mímicos de SOD (E_{1/2} e k_{cat}):

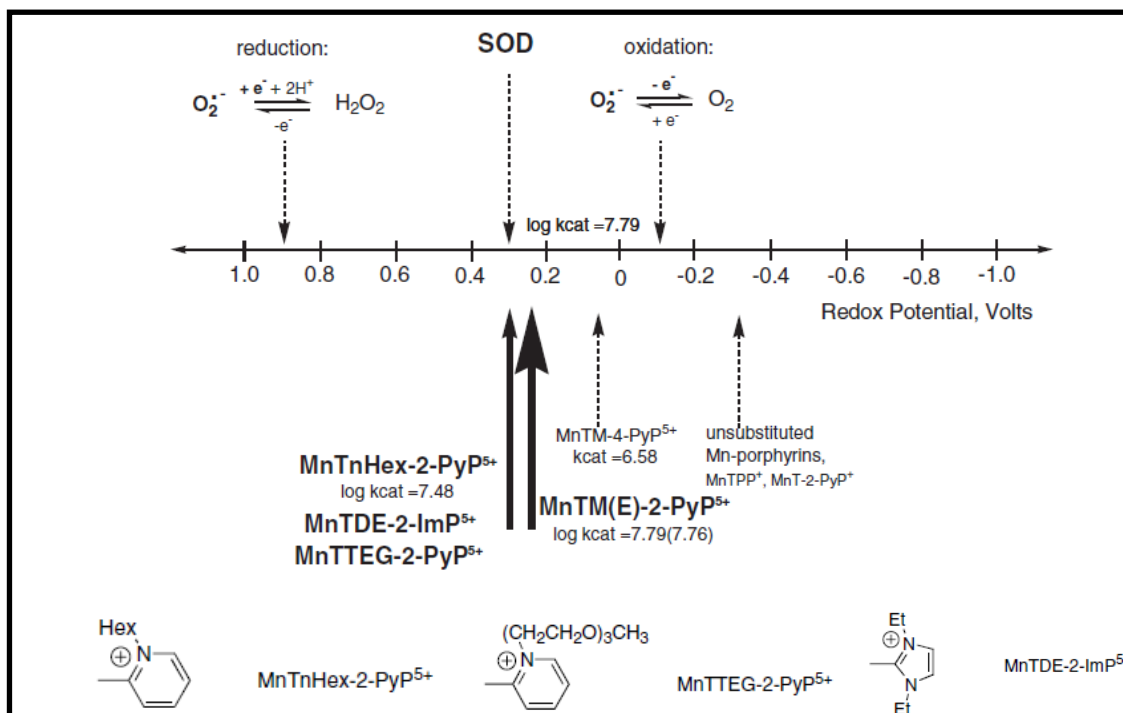


Figura 1-8. Potenciais de redução e log K_{cat} de alguns mímicos de SOD baseados em MnP (onde P denota porfirina)[65]

A halogenação das posições β pirrólicas do anel porfirínico da MnTM-4-PyP⁵⁺ e da MnTE-2-PyP⁵⁺ contribui para um significativo aumento em E_{1/2}, sendo o da MnBr₈TM-4-PyP⁵⁺ 420 mV mais positivo e o da MnCl₄TE-2-PyP⁵⁺ 220 mV mais positivo que seus respectivos análogos não halogenados [66,67]. O aumento excessivo no potencial de redução acaba por estabilizar o Mn na forma +2, diminuindo a estabilidade metal/ligante na MnBr₈TM-4-PyP⁴⁺, e conseqüentemente há a perda do Mn sob diluição numa solução de pH 7.8 [66,67].

Observou-se então que quanto mais deficiente de elétrons é a porfirina, maior será o potencial de redução. No entanto, um aumento brusco em E_{1/2} estabiliza o manganês na forma Mn²⁺ e a porfirina assume a forma reduzida Mn(II)P. Ficou estabelecido que os mais potentes

mímicos de SOD em termos de sua atividade catalítica são as Mn(III)-*N*-alquilpiridilporfirinas, especialmente os isômeros *orto* [69].

Levando em consideração a natureza lipofílica da maioria das drogas bem como o fato da mitocôndria ser um dos principais alvos de atuação dos mímicos da superóxido dismutase, faz-se necessário avaliar a capacidade destes compostos de atravessar a membrana celular e acumular-se no interior das células. Para tal avaliação foram sintetizadas e medidos os valores de k_{cat} e $E_{1/2}$ das porfirinas da série MnTalquil-2-PyP⁵⁺, onde os grupos alquilas vão de metil a octil, ou seja, são incluídas cadeias carbônicas de tamanho variável que contribuem com uma “parte” lipofílica às porfirinas catiônicas de Mn. Observou-se que a lipofilicidade aumenta de forma aproximadamente linear com o número de grupos CH₂ nas cadeias alquilas de metil a octil [37, 39, 70], mantendo atividade SOD alta ao longo da série [69].

Além dos efeitos da deficiência de elétrons, estabilidade metal/ligante, lipofilicidade, convém avaliar o efeito da facilitação eletrostática para a aproximação de espécies negativas tais como o superóxido e o peroxinitrito que é promovida pela presença de cargas positivas posicionadas nas proximidades do centro metálico [31,56]. Spasojevic *et al* [69] mostraram uma comparação entre a MnBr₈T-2-PyP⁺ (ligante neutro) e a MnTE-2-PyP⁵⁺, onde observou-se que o $E_{1/2}$ para os dois complexos é aproximadamente igual (219 mV e 228 mV vs NHE, respectivamente), porém o primeiro apresenta $\log k_{\text{cat}} = 5.63$, contra 7.76 da MnTE-2-PyP⁵⁺, ou seja, quase duas ordens de grandeza inferior.

Na MnTM-4-PyP⁵⁺ as cargas estão mais próximas ao plano do anel porfirínico, além de relativamente distantes, enquanto para a MnTM-2-PyP⁵⁺ as cargas positivas encontram-se mais próximas do centro metálico e localizadas acima ou abaixo do plano da porfirina, o que gera um “caminho” mais eficiente para o direcionamento de espécies negativamente carregadas para as posições axiais do complexo [70].

Um estudo sistemático mais detalhado das relações estrutura-atividade incluiu uma série de porfirinas aniônicas e catiônicas que apresentavam similares $E_{1/2}$, tais como MnBr₈TSPP³⁻ e a MnTE-2-PyP⁵⁺ (fig. 1-9). A diferença em k_{cat} mostrou-se ainda maior do que quando foram comparadas as espécies MnBr₈T-2-PyP⁺ e MnTE-2-PyP⁵⁺. Estudos do efeito cinético salino no valor de k_{cat} foram consistentes com o fato de que as MnPs aniônicas apresentam um efeito eletrostático repulsivo frente ao superóxido, o que dificultaria o acesso desta espécie às regiões próximas ao centro metálico.

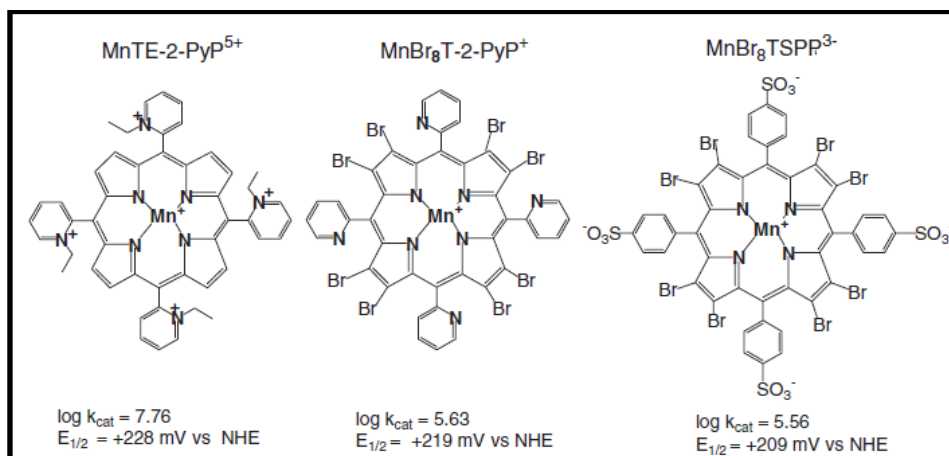


Figura 1-9. MnTE-2-PyP⁵⁺, MnBr₈T-2-PyP⁺, MnBr₈TSPP³⁻ e seus respectivos $E_{1/2}$ e $\log k_{cat}$ [31]

Com tantos indícios da relevância do efeito eletrostático na atividade das MnPs como mímicos de SOD, houve uma revisão na relação estrutura-atividade [31]. Neste novo estudo ficou estabelecido que, considerando espécies com potenciais de redução próximos ao valor ótimo, as porfirinas de manganês pentacatiônicas são mímicos de SOD quase duas ordens de grandeza mais potentes que os complexos derivados das formas aniônicas ou neutras.

Um dos efeitos *in vivo* de grande destaque é sem dúvida, a lipofilicidade das MnPs, de sorte que dependendo do modelo de estresse oxidativo utilizado, um complexo como a MnTE-2-PyP⁵⁺ pode mostrar-se menos ativa frente a MnTHex-2-PyP⁵⁺ (onde Hex implica em substituinte hexil) [73] ou mesmo ineficaz enquanto a segunda é efetiva [74]. Essa diferença é atribuída à maior capacidade de acumulação da MnTHex-2-PyP⁵⁺ no interior das células, a qual foi medida experimentalmente [75].

Também devido a efeitos de lipofilicidade, os isômeros *meta* das MnTPyPs apresentam atividade SOD *in vivo* comparável à seus análogos *orto* [74]. Como um exemplo, a MnTE-3-PyP⁵⁺, cuja atividade catalítica intrínseca dada por k_{cat} é dez vezes menor que a MnTE-2-PyP⁵⁺, é dez vezes mais lipofílica, além de apresentar flexibilidade conformacional e certa planaridade, o que lhe garante uma entrada facilitada para a célula e maior acumulação no citoplasma e atividade biológica comparável ao isômero *orto*.

Para maiores informações, indicamos a excelente revisão publicada por Batinic-Haberle *et al* [65] (que conta com 350 referências), onde são discutidos os principais efeitos que contribuem para o projeto de potentes mímicos de SOD, além das diversas aplicações e funcionalidades destes compostos.

Esta dissertação representa um dos primeiros passos dados por nosso laboratório na direção de apresentar estudos de química teórica acerca de complexos de metaloporfirinas e a

avaliação *in silico* dos efeitos que influenciam a geometria e a estrutura eletrônica destes compostos a partir de substituições específicas no anel porfirínico, tendo em vista um futuro estabelecimento de nossa própria relação estrutura-propriedade totalmente teórica.

Neste trabalho avaliamos o efeito decorrente da inclusão sucessiva de substituintes metil na posição *orto* do anel piridínico da MnT-2-PyP⁺, que ocasiona um aumento sistemático na carga total dos complexos.

Capítulo 2: Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

Avaliar através de métodos de química quântica o efeito sobre a estrutura eletrônica causado pelo aumento da carga positiva ao redor do átomo de manganês em complexos da classe Mn-*N*-alquildipiridilporfirinas, provados importantes mímicos catalíticos das enzimas superóxido dismutases.

2.2. Objetivos Específicos

- (i) Avaliar a qualidade do método semi-empírico PM6 no que concerne à previsão de geometria de complexos de MnP (porfirinas de manganês);
- (ii) Realizar a otimização de geometria em nível DFT para algumas Mn-*N*-alquildipiridilporfirinas, superando a dificuldade do tratamento teórico de complexos de metais de transição;
- (iii) Analisar o efeito do aumento da carga total dos complexos estudados nos seus respectivos orbitais de fronteira, cargas no Mn, algumas propriedades geométricas, além de gerar mapas eletrostáticos que ilustrem a distribuição de carga pela superfície de densidade eletrônica.

Capítulo 3:

Fundamentação Teórica

3. Fundamentação Teórica

3.1. Química Computacional

A junção da possibilidade de aplicar fundamentos puramente teóricos para a obtenção de propriedades químicas, advinda a partir da primeira metade do século XX (considerando apenas a mecânica quântica), e técnicas numéricas atualmente bem estabelecidas e bem implementadas fazem do computador uma ferramenta bastante atrativa para o estudo de sistemas atômico-moleculares de complexidade cada vez mais elevada. A química computacional trata-se exatamente deste caso, onde o computador serve de ferramenta extremamente útil para fornecer dados que devem ser devidamente interpretados pelo cientista de acordo com seu conhecimento e intuição química a fim de gerar resultados e conclusões confiáveis.

Os métodos de química computacional podem ser divididos em alguns grandes grupos: os métodos de estrutura eletrônica ou quânticos, que abrangem os métodos ab-initio (do latim “do início”), semi-empíricos e os baseados na teoria do funcional da densidade, DFT; os métodos clássicos ou de mecânica molecular; e há ainda os métodos híbridos, que como o nome sugere, mesclam métodos quânticos e clássicos.

Os métodos de Mecânica Molecular são puramente empíricos, não tratam os elétrons de maneira explícita e utilizam mecânica clássica, além de diversas parametrizações na formulação de suas equações. São bastante úteis graças a sua grande velocidade, ideal para a simulação de fenômenos dependentes do tempo, como a dinâmica molecular e também para sistemas exageradamente grandes (proteínas, por exemplo). Não podem ser aplicados a reações químicas, estados de transição ou qualquer situação em que haja mudança significativa da estrutura eletrônica, além de serem muito dependentes de parâmetros, por vezes escassos.

Métodos semi-empíricos costumam utilizar parâmetros atômicos invariantes com relação ao ambiente químico, de sorte que um átomo necessita ser parametrizado apenas uma vez. Qualquer fenômeno químico de interesse pode ser modelado, pois tratam-se de métodos quânticos e as aproximações empíricas utilizadas vem na intenção de acelerar os cálculos necessários e reduzir a demanda computacional. O processo de parametrização não é trivial e a exatidão do método em si pode ser insuficiente.

Os métodos ab-initio, por sua vez, não utilizam aproximações empíricas e tentam resolver a equação de Schrödinger com exatidão. O termo “primeiros princípios” reflete o fato de que o ponto de partida destas metodologias são as constantes fundamentais da física, tais como carga e massa do elétron, constante de Planck, etc. São de uso geral e encontram principal limitação na demanda computacional, de maneira que são aplicados normalmente a sistemas pequenos (poucos átomos).

Métodos DFT representam um certo meio termo entre as metodologias ab-initio e semi-empírica, pois são por construção, ab-initio, mas usa aproximações empíricas visando descrever funcionais mais apropriados para situações diversas. São métodos bastante exatos, competitivos com relação aos ab-initio, porém com reduzido custo computacional, o que os torna bastante populares na comunidade científica.

Métodos híbridos (QM/MM) consistem de uma espécie de separação do sistema de interesse em duas ou mais partes, sendo uma delas tratada por métodos quânticos e a outra por métodos clássicos. Um exemplo notório seria a modelagem de enzimas, onde há interesse numa descrição mais exata da região do sítio ativo, por exemplo, que exige a abordagem quântica, enquanto o “restante” da enzima é tratado classicamente.

Notemos que há uma relação inversa entre a exatidão das previsões teóricas das propriedades de interesse e o tamanho do sistema, que está relacionado com a demanda computacional. Se estamos preocupados em obter valores muito exatos, devemos recorrer a métodos ab-initio e conseqüentemente nos limitar a sistemas com poucos átomos, e para tratar problemas de muitos átomos ou muitas moléculas recorreremos aos métodos semi-empíricos ou clássicos, com resolução factível porém de resultados com exatidão reduzida.

Com o contínuo desenvolvimento dos hardwares, este cenário vai, pouco a pouco, se modificando, pois vem se tornando possível a utilização de métodos ab-initio e mais pronunciadamente os DFT's para sistemas com até centenas de átomos, e por sua vez, os métodos semi-empíricos e de mecânica molecular ganham espaço tratando sistemas cada vez maiores.

3.2. Mecânica Quântica

O alicerce dos métodos quânticos em química computacional é, naturalmente, a mecânica quântica. Desenvolvida a partir do início do século XX, ela fornece as ferramentas necessárias para a obtenção das mais diversas propriedades a partir de teorias e técnicas físicas e matemáticas.

Nesta seção abordaremos os primeiros passos da mecânica quântica, sua aplicação a sistemas atômicos e moleculares, e em seguida alguns dos métodos de estrutura eletrônica previamente comentados, sejam DFT e os semi-empíricos. Abordaremos o procedimento Hartree-Fock-Roothaan por ser o ponto de partida para diversas metodologias posteriores. Não entraremos nos méritos dos cálculos de mecânica molecular, visto que não estão incluídos no intento desta dissertação.

3.2.1. Nascimento da Mecânica Quântica

Na aurora do século XX a física vivia um momento de apogeu, de modo que as leis de Newton, da mecânica clássica, e as leis de Maxwell, do eletromagnetismo, eram capazes de explicar e prever a imensa maioria dos fenômenos naturais conhecidos, indo desde a atração dos pólos contrários de um ímã até a trajetória dos planetas. Contudo, haviam certos fenômenos que não encontravam esclarecimento baseado nas teorias chamadas clássicas. Destacam-se o espectro de radiação do corpo negro, o efeito fotoelétrico, o efeito Compton, o espectro de linhas, o experimento da dupla fenda, entre outros.

A contribuição fundamental dos experimentos citados acima diz respeito à quantização da energia, ou seja, a energia de partículas de massa muito pequena seria distribuída por valores discretos (não contínuos) dados por $E = h\nu$ (h é a constante de Planck, e ν a frequência de radiação).

Outras importantes contribuições são creditadas aos cientistas Louis de Broglie - que dedicou seu trabalho ao estudo da possibilidade de comportamento ondulatório da matéria e demonstrou uma relação que associa propriedades de partículas (momento linear, p) e propriedades de radiação (comprimento de onda, λ), $\frac{h}{\lambda} = p$ - e Werner Heisenberg, que com seu princípio da incerteza, mostrou que é impossível determinar com total exatidão simultaneamente a posição e a velocidade de uma partícula quântica, ou seja, o conceito de trajetória não poderia ser aplicado para sistemas como os elétrons e os átomos.

3.2.2. Equação de Schrödinger

Em virtude das então recentes descobertas que abalaram o mundo da física na época, ficou cada vez mais claro a necessidade da formulação de uma nova mecânica, que deveria, naturalmente, incluir a quantização da energia e o caráter ondulatório das partículas.

Coube ao austríaco Erwin Schrödinger, em 1926, apresentar uma equação que, em princípio, permite a obtenção da função de onda de qualquer sistema. Aplicando o formalismo da conservação da energia total de Hamilton e as idéias já discutidas na seção 3.2.1 é construído o chamado operador Hamiltoniano ($\hat{H}$), que para o caso de muitos corpos apresenta a forma:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^N \frac{1}{m_i} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) + \hat{V}(x_1, y_1, z_1, \dots, x_N, y_N, z_N, t) \quad (3.1)$$

onde m é a massa da partícula e $\hat{V}$ é o potencial ao qual ela está submetida, escrito como função das coordenadas espaciais e do tempo.

Pouco depois, Schrödinger chegou à sua famosa equação de Schrödinger não-relativística dependente do tempo. Para o caso unidimensional temos:

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x,t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x,t)}{\partial x^2} + V(x,t) \Psi(x,t) = E_{Tot} \Psi(x,t) \quad (3.2)$$

onde i é o número imaginário, E_{tot} é a energia total do sistema e $\Psi(x,t)$ é a função de onda.

Podemos realizar um processo de separação de variáveis em $\Psi(x,t)$ (procedimento comum para a resolução de equações diferenciais) de modo a separá-la numa parte temporal e outra dependente das coordenadas espaciais (válido para potenciais invariantes com o tempo), de sorte que após alguma manipulação algébrica chegamos à chamada equação de Schrödinger não-relativística independente do tempo:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + V(x) \right] \psi(x) = E \psi(x) \quad (3.3)$$

que pode ser escrita numa forma simplificada:

$$\hat{H} \psi(x) = E \psi(x) \quad (3.4)$$

Quando falamos em resolver a equação 3.4, nos referimos a determinar as funções de onda e também suas respectivas energias.

3.2.3. A função de onda

Em mecânica quântica, o conceito de trajetória é deixado de lado em virtude do princípio da incerteza, tornando-a determinística apenas nas probabilidades. É impossível prever o futuro com certeza total, e o estado do sistema é descrito não mais pelas posições das partículas e suas velocidades (mecânica Newtoniana), mas sim por uma função matemática chamada função de onda, que depende das coordenadas e do tempo. Para o caso de uma partícula em três dimensões temos:

$$\Psi(x, y, z, t)$$

Tal função deve conter toda a informação que é possível saber sobre o sistema, bastando apenas que saibamos como obtê-las. Como vimos anteriormente, um exemplo é a energia total, que é obtida a partir da aplicação do operador Hamiltoniano.

Foi o físico alemão Max Born quem forneceu uma interpretação física a $\Psi(x, t)$, baseando-se numa analogia com a teoria ondulatória da luz, onde o quadrado da amplitude de uma onda eletromagnética é interpretado como a intensidade da luz. Analogamente, quanto maior a intensidade da radiação, maior seria a probabilidade de serem encontrados fótons. Em termos quânticos, e referentes à localização da partícula, assumimos que o quadrado do módulo da função de onda (que pode ser complexa) fornece a probabilidade de encontrarmos a partícula numa determinada região do espaço.

Para uma partícula movendo-se em apenas uma direção, $|\Psi(x, t)|^2 dx$ fornece a probabilidade, no instante t , de encontrarmos a partícula entre x e $x + dx$. Falando de uma probabilidade total, temos:

$$P(x) = \int_x^{x+dx} \psi(x)^* \psi(x) dx \quad (3.5)$$

A abordagem probabilística assumida aqui impõe algumas restrições à função de onda para que esta seja fisicamente aceitável, tais como: a condição de Ψ ser quadrado integrável, não tender ao infinito em regiões finitas do espaço, normalizada (integral de $|\Psi(x, t)|^2 dx$ em todo o domínio deve ser igual à unidade), unívoca, contínua e ter suas primeiras e segundas derivadas também contínuas.

3.2.4. Aplicando a equação de Schrödinger

As primeiras utilizações da equação de Schrödinger e conseqüentemente da mecânica quântica deram-se por meio de sistemas relativamente simples, dentre os quais recebem destaque o problema da partícula livre num movimento unidimensional; a partícula numa caixa unidimensional, na qual a partícula está submetida a uma mudança brusca na energia potencial em certos limites; o oscilador harmônico, que mesmo atualmente ainda é utilizado como modelo para descrição das vibrações em moléculas e o rotor rígido, modelo de movimento rotacional.

O primeiro grande teste para a nova teoria quântica foi o sistema físico real mais simples conhecido até então: o átomo de hidrogênio. Este é tratado como uma partícula de massa reduzida (μ) submetida a um potencial esférico atrativo (núcleo-elétron). Para a descrição matemática faz-se necessário a utilização de um sistema de coordenadas esféricas (r, θ, ϕ), de modo a reproduzir a simetria intrínseca do problema e tornar a manipulação matemática factível. Assim, a equação de Schrödinger toma a forma:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial \psi}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \phi^2} + \frac{2\mu}{\hbar^2} (E - V) \psi = 0 \quad (3.6)$$

A função de onda, por sua vez, é separada nas partes radial e angular, que são resolvidas separadamente:

$$\psi(r, \theta, \phi) = R(r)\Theta(\theta)\Phi(\phi) \quad (3.7)$$

na equação 3.7, $R(r)$ é a parte radial da função de onda, que depende apenas da distância elétron-núcleo. $\Theta(\theta)$ e $\Phi(\phi)$ são as funções angulares, também escritas separadamente. Das soluções da parte radial obtemos a energia (E_n) dos orbitais para átomos hidrogenóides, definidos pelo chamado número quântico principal, n :

$$E_n = - \frac{Z^2 \mu e^4}{32\pi^2 \epsilon_0^2 \hbar^2 n^2} \quad (3.8)$$

onde Z é a carga nuclear, e representa a carga do elétron, ϵ_0 a permissividade do vácuo e $\hbar$ a constante de Planck dividida por 2π .

As soluções das equações angulares nos fornecem os números quânticos secundário, l , e magnético, m_l , que definem a forma dos orbitais e sua orientação.

Os resultados obtidos a partir do tratamento mecânico-quântico do átomo de hidrogênio apresentam grande concordância com dados experimentais e explica com grande exatidão o comportamento deste sistema, logo, o modelo mecânico-quântico do átomo passou a ser o mais aceito pela comunidade científica, não encontrando opositores até os dias atuais.

Depois da bem sucedida aplicação da teoria quântica para o átomo de hidrogênio, o próximo passo natural seria aplicá-la a átomos com mais de um elétron. Para estes, o operador hamiltoniano é escrito (em unidades atômicas) da forma:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \frac{Z}{r_i} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.9)$$

onde i, j referem-se aos n elétrons do átomo. O primeiro termo da equação remete à energia cinética, o operador ∇ trata das derivadas parciais em cada coordenada. O segundo termo é a atração eletrostática que os elétrons sentem devido ao núcleo. O termo $\frac{1}{r_{ij}}$ trata da repulsão intereletrônica, importante fator que impede a resolução analítica do problema visto que impossibilita o uso da técnica matemática de separação de variáveis, uma vez que os elétrons têm seus movimentos correlacionados. Assim sendo, somos obrigados a recorrer às soluções aproximadas.

Para os leitores interessados em discussões mais profundas e abrangentes acerca do desenvolvimento da mecânica quântica indicamos alguns livros texto consagrados da área [73-76].

3.3. O Método Variacional

A abordagem matemática de aproximação mais comum em química quântica é o método variacional, uma técnica matemática baseada no Teorema Variacional. Para o nosso caso, utilizamos o teorema da seguinte forma: com uma função de onda aproximada aceitável ($\tilde{\Psi}$), o valor esperado da energia calculada a partir dessa função de onda será sempre maior ou igual do que a energia real do estado fundamental (obtida com Ψ exata). Para o cálculo da energia aproximada ($\tilde{E}$), a forma fornecida pelo método variacional é dada pela equação 3.10:

$$\tilde{E} = \frac{\int \tilde{\Psi}^* H \tilde{\Psi} d\tau}{\int \tilde{\Psi}^* \tilde{\Psi}} \quad (3.10)$$

O emprego da equação acima nos garante soluções “protegidas”. Em outras palavras, sabemos que as energias obtidas estão se aproximando da solução exata “por cima”. O que podemos fazer então é conseguir funções de onda de qualidade crescente, e para tal, existem diversas metodologias que abordaremos nas seções a seguir.

3.4. O Método de Hartree-Fock

A primeira metodologia teórica para o tratamento de átomos multieletrônicos foi o método de Hartree, que consiste em algumas aproximações fundamentais, as quais seguem: assumir que a contribuição da repulsão intereletrônica para a energia total é muito pequena, de modo que o operador Hamiltoniano é construído ignorando-se o termo de repulsão (equação 3.11); e a função de onda é escrita como um produto das funções que descrevem cada elétron individualmente (ϕ 's, totalmente descorrelacionados), o chamado Produto de Hartree (3.12):

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n Z \frac{e^2}{r_i} \quad (3.11)$$

$$\Psi = \phi_1(q_1)\phi_2(q_2), \dots, \phi_N(q_N) \quad (3.12)$$

onde cada um dos q 's representa as coordenadas generalizadas de cada elétron. Dessa forma podemos separar a equação de Schrödinger em N equações de 1 elétron, de modo que a energia total será dada pela soma das energias individuais.

Com essa abordagem as energias calculadas são muito baixas (ausência de repulsão) e o modelo falha em prever as propriedades periódicas dos elementos. Além disso, o produto de Hartree não obedece a princípios quânticos fundamentais, como a indistinguibilidade dos elétrons, e consequentemente o princípio da exclusão de Pauli.

Uma aproximação posterior seria tratar o problema multieletrônico como um único elétron submetido à ação de um campo médio efetivo, ou seja, os demais elétrons e o núcleo seriam tratados como uma distribuição esférica de carga, atuando sobre cada elétron. O potencial é uma média sobre os ângulos:

$$V_1(r_1) = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi V_1(r_1, \phi_1, \theta_1) \sin \theta_1 d\theta_1 d\phi_1}{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sin \theta d\theta d\phi} \quad (3.13)$$

onde V_1 refere-se ao potencial sentido por dado elétron 1 que depende apenas de r_1 . A equação de Schrödinger separada toma a forma:

$$\left[-\frac{1}{2m} \nabla_i^2 + \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \left(\left(\sum_{j=2}^N e^2 \int \frac{|S_j|^2}{r_1} dV_j \right) - \frac{Ze^2}{r_1} \right) \sin \theta_1 d\theta_1 d\phi_1}{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sin \theta d\theta d\phi} \right] t_1(1) = \varepsilon_1 t_1(1) \quad (3.14)$$

Na equação 3.14, os S_j^2 são as densidades de probabilidade de encontrarmos cada elétron j ($j = 2 \dots N$) tomados como distribuições contínuas de carga, e o somatório fornece as probabilidades relacionadas a todos os elétrons exceto o elétron 1; levando em conta o termo de atração núcleo-elétron, temos o potencial médio efetivo V_1 . Os S_j são dados por uma estimativa inicial (por exemplo, orbitais hidrogenóides). t_1 é a função de onda de um elétron (elétron 1) que é determinada ao resolvermos a equação [75].

O procedimento segue para o elétron 2, sendo que a função t_1 melhorada passa a ser incluída entre os S_j , e o mesmo ocorrerá para todos os demais elétrons. Cada nova função de onda de 1 elétron constituirá a distribuição de carga (S_j) do passo seguinte. Tal processo iterativo se repetirá até que não haja modificações apreciáveis no conjunto de funções resposta, ou seja, certos critérios de convergência devem ser obedecidos. Este procedimento é chamado Self Consistent Field (SCF, Campo autoconsistente).

3.4.1. A contribuição de Fock

Como foi comentado anteriormente, o produto de Hartree não atende os requisitos de uma função de onda aceitável, pois não respeita o princípio da indistinguibilidade dos elétrons. Já havia sido determinada, a essa época, a propriedade de spin do elétron, que surge naturalmente da solução relativística da equação de Schrödinger (Paul Dirac). Wolfgang Pauli demonstrou que partículas com spin semi-inteiro (férmions), como é o caso dos elétrons, necessitam de uma função de onda antissimétrica, ou seja, que troque de sinal quando as

coordenadas de dois elétrons forem trocadas. Fock mostrou que uma função mais adequada poderia ser obtida se escrita na forma de um determinante, chamado determinante de Slater:

$$\Psi(\vec{X}_1, \vec{X}_2, \dots, \vec{X}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{X}_1) & \chi_j(\vec{X}_1) & \dots & \chi_k(\vec{X}_1) \\ \chi_i(\vec{X}_2) & \chi_j(\vec{X}_2) & \dots & \chi_k(\vec{X}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\vec{X}_N) & \chi_j(\vec{X}_N) & \dots & \chi_k(\vec{X}_N) \end{vmatrix} \quad (3.15)$$

Cada χ_i representa um spin-orbital, ou seja, parte espacial da função de onda multiplicada por uma parte de spin; $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ é um fator de normalização. Dessa forma não impomos um spin-orbital específico para cada elétron. Surge a partir do tratamento matemático dos determinantes de Slater, além da integral de Coulumb (J), que já aparece na abordagem de Hartree, a integral de Troca (K):

$$J_{ab} = \int |\psi_a(1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\psi_b(2)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (3.16)$$

$$K_{ab} = \int \psi_a(1) \psi_b(1) \frac{1}{r_{12}} \psi_a(2) \psi_b(2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (3.17)$$

A primeira, J_{ab} , pode ser encarada como a repulsão entre dois elétrons, e a segunda, K_{ab} , é um efeito puramente quântico, sem análogo clássico, que surge para elétrons com spins paralelos (com a mesma orientação).

A energia do determinante de Slater, que é um funcional dos spin-orbitais e é dada a partir do tratamento variacional, é então minimizada sujeita a restrição da ortonormalidade das funções de onda por meio do método dos multiplicadores indeterminados de Lagrange, que revelam-se como sendo a energia dos orbitais. Deste procedimento surge o operador de Fock ($\hat{f}$):

$$\hat{f} = \hat{h} + \sum_{b=1}^N (\hat{J}_b - \hat{K}_b) \quad (3.18)$$

onde $\hat{h}$ se refere a parte de 1 elétron; $\hat{J}_b$ e $\hat{K}_b$ são respectivamente os operadores de Coulumb e de Troca (integrais de dois elétrons), dados por:

$$\hat{J}_b(1) \chi_a(1) = [\int d\vec{x}_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_b(2)] \chi_a(1) \quad (3.19)$$

$$\hat{K}_b(1)\chi_a(1) = [\int d\vec{x}_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_a(2)] \chi_b(1) \quad (3.20)$$

A equação de Hartree-Fock a ser solucionada agora inclui o operador de Fock, da forma:

$$\hat{f}(1)\psi_j(1) = \varepsilon_j \psi_j(1) \quad (3.21)$$

A energia dos orbitais individuais (ε_i) e a energia total (E_{tot}), ambos obtidos a partir do tratamento variacional de um sistema com número par de elétrons e camada fechada segue:

$$\varepsilon_i = (\psi_i|h|\psi_i) + \sum_b^N [2(ii|bb) - (ib|bi)] = h_{ii} + \sum_b^N [2J_{ib} - K_{bi}] \quad (3.22)$$

$$E_{tot} = \sum_{i=1}^{\frac{N}{2}} \varepsilon_i + \frac{1}{2} \sum_i^{\frac{N}{2}} \sum_b^{\frac{N}{2}} (J_{ib} - K_{ib}) \quad (3.23)$$

3.5. Equação de Schrödinger para moléculas

Agora falaremos do grande interesse dos químicos teóricos, que é a obtenção de propriedades moleculares a partir da mecânica quântica. O problema molecular apresenta algumas peculiaridades: a presença de muitos núcleos e por conseguinte a inclusão do termo de repulsão nuclear no operador Hamiltoniano; a necessidade de utilizarmos um sistema de coordenadas diferenciado para os núcleos e os elétrons; e por fim, a inclusão de termos como o de polarização de massa. O Hamiltoniano molecular segue:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{H}_{mp} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (3.24)$$

em sequência: os operadores energia cinética dos núcleos ($\hat{T}_N$), energia cinética dos elétrons ($\hat{T}_e$), termo de polarização de massa ($\hat{H}_{mp}$, normalmente assumido como igual a 0), potencial de repulsão núcleo-núcleo ($\hat{V}_{NN}$), repulsão elétron-elétron ($\hat{V}_{ee}$) e atração núcleo-elétron ($\hat{V}_{Ne}$).

3.6. Aproximação de Born-Oppenheimer

A descrição do problema molecular envolve o movimento dos núcleos e o simultâneo movimento dos elétrons, entretanto dispomos apenas de soluções eletrônicas da equação de Schrödinger.

Observemos que os núcleos são muito mais pesados que os elétrons, o que dá margem para uma interpretação que diz que a escala temporal da cinética envolvendo os núcleos atômicos é muito mais lenta que os elétrons, de modo que ao executarem uma locomoção em qualquer direção, os elétrons respondem a esta mudança quase que instantaneamente, e em muitos textos científicos este é um argumento para que o movimento eletrônico e nuclear seja desacoplado, numa controversa noção de “núcleos fixos”, embora devamos pontuar que não é o caso, pois uma molécula permanece em constante e correlacionado movimento.

Também não devemos nos perder tão somente na beleza desta interpretação física, e deve ser mantido em mente o fato de que sem este artifício, o desacoplamento dos movimentos eletrônico e nuclear, essência da aproximação de Born-Oppenheimer, não seríamos capazes de separar as variáveis nucleares e eletrônicas, tornando a equação de Schrödinger insolúvel.

A função de onda será escrita com uma dependência explícita das coordenadas dos elétrons e uma dependência paramétrica das coordenadas nucleares, e as energias obtidas também dependerão desses parâmetros.

$$\hat{H}_e \Psi_i(\vec{r}; \vec{R}) = E_i \Psi_i(\vec{r}; \vec{R}) \quad (3.25)$$

Onde $\vec{r}$ refere-se às coordenadas eletrônicas e $\vec{R}$ às coordenadas nucleares, introduzidas de forma paramétrica. O Hamiltoniano eletrônico na equação acima envolve:

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^n \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.26)$$

A última parcela é a que trata a repulsão nuclear, também calculada para posições fixas dos núcleos, R_{ab} .

A equação de Schrödinger é então resolvida para várias posições nucleares, ou seja, obtemos um conjunto de soluções eletrônicas, e com isso podemos determinar a dependência

da energia eletrônica com os parâmetros nucleares, gerando a superfície de energia potencial (SEP).

A SEP pode ser entendida como o potencial ao qual os núcleos estão submetidos devido a presença dos elétrons. Podemos vasculhar a SEP em busca de pontos estacionários, de sorte que um ponto de mínimo (local ou global) é associado a uma configuração estável no que diz respeito as posições nucleares, e a geometria neste ponto é dita otimizada. Seguindo este procedimento pode-se, em princípio, obter teoricamente a geometria de estado fundamental de qualquer espécie química.

$$\hat{T}_N \chi_l + (E_l + \hat{V}_{NN}) \chi_l = E_{tot} \chi_l \quad (3.27)$$

Acima, a equação de Schrödinger nuclear, onde $\hat{T}_N$ é o operador energia cinética dos núcleos, χ_l são as funções de onda nucleares e os termos entre parênteses formam a superfície de energia potencial. Dentro da aproximação de Born-Oppenheimer, há soluções exatas apenas para o sistema H_2^+ .

3.7. A contribuição de Roothaan e Hall

A aplicação da mecânica quântica em problemas químicos até então era realizada através de custosas equações integro-diferenciais. Roothaan e Hall introduziram a idéia de um conjunto de funções de base, de modo que as equações integro-diferenciais seriam substituídas por equações matriciais resolvidas por técnicas algébricas padrão.

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (3.28)$$

onde temos Ψ escrita como uma combinação linear, os C 's são os coeficientes da expansão em termos do conjunto ϕ de funções de base; caso este conjunto seja completo (K tendendo ao infinito) a expansão é exata.

Resta saber quais são estas funções de base. Utiliza-se a aproximação LCAO (do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*), que assume que os orbitais moleculares são formados pela combinação linear dos orbitais atômicos (funções centradas nos átomos).

Nosso problema agora se resume a encontrar os coeficientes da expansão. Após algumas manipulações, escrevemos a forma matricial:

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu i} \quad (3.29)$$

F é a matriz de Fock, C a matriz dos coeficientes, S a matriz de overlap (sobreposição) dos orbitais e ε uma matriz diagonal com os autovalores, as energias dos orbitais. Numa forma mais compacta:

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon \quad (3.30)$$

A equação 3.30 deve ser resolvida iterativamente pelo método Hartree-Fock-Roothaan-Hall. Para tal, o conhecido como determinante secular deve ser anulado:

$$\det|F_{\mu\nu} - \varepsilon S_{\mu\nu}| = 0 \quad (3.31)$$

Os elementos da matriz de Fock são dados por:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\sigma\lambda} P_{\sigma\lambda}[(\mu\nu|\sigma\lambda) - 0.5(\mu\lambda|\sigma\nu)] \quad (3.32)$$

os termos entre parênteses são respectivamente as integrais de Coulomb e de Troca, são integrais de dois elétrons na base atômica, em um, dois, três e quatro centros, onde cada letra grega representa uma função de base centrada em um átomo. O termo $P_{\sigma\lambda}$ é dito matriz densidade, com elementos dados por:

$$P_{\sigma\lambda} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\sigma i}^* C_{\lambda i} \quad (3.33)$$

Embora bastante aplicável, o método de Hartree-Fock-Roothaan-Hall (comumente chamado simplesmente Hartree-Fock, HF) falha ao subestimar a parcela de correlação eletrônica. A grande maioria dos métodos computacionais em química utiliza as soluções Hartree-Fock como ponto de partida, e a partir de outras técnicas visam recuperar a componente de correlação com a finalidade de descrever sistemas reais com maior acurácia e obter resultados cada vez mais exatos, destacadamente onde os efeitos de correlação são mais

pronunciados, tais como o fenômeno de quebra e formação de ligações químicas, estados excitados, entre outros.

As referências para a escrita desta seção, bem como toda a fundamentação teórica estão ligadas a diversos livros-texto da área de química computacional [76-81].

3.8. O problema da camada aberta

Os sistemas de camada aberta são aqueles em que há elétrons desemparelhados, seja por motivo de tratar-se de um estado excitado (determinantes excitados) ou por simplesmente haver um número ímpar de elétrons, etc. Até este ponto, foi mostrado apenas o tratamento Hartree-Fock para moléculas com todos os elétrons emparelhados, definindo o estado de spin singleto. Para sistemas desse tipo, costumamos realizar a restrição de que cada orbital espacial deve descrever dois elétrons, um com spin $\alpha(\uparrow)$ e outro com spin $\beta(\downarrow)$. Tais funções são ditas Restricted Hartree-Fock, ou simplesmente RHF.

Para os casos de camada aberta (do inglês open-shell), são usadas normalmente duas abordagens, funções de onda do tipo ROHF (*Restricted Open-Shell Hartree-Fock*) ou UHF (*Unrestricted Hartree-Fock*).

Na função ROHF, apenas a parte espacial dos orbitais duplamente ocupados é restrita, ou seja, forçada a ser a mesma (tal qual uma RHF) enquanto os elétrons desemparelhados são irrestritos. É escrita como um único determinante de Slater.

Os elétrons desemparelhados interagem de maneira diferente com os demais de acordo com suas respectivas partes de spin, visto que surge a integral de troca para elétrons de spins paralelos, e a repulsão intereletrônica é de certa forma subestimada para elétrons de spins opostos. Numa função ROHF, no entanto, não há reflexo dessa interação diferenciada mantendo-se os orbitais duplamente ocupados restritos, ou seja, independente do fato de haverem elétrons desemparelhados, os orbitais duplamente ocupados permanecerão com as suas respectivas partes espaciais restritas. Funções ROHF são autofunções do operador do momento de spin, $\hat{S}^2$, ou seja, o estado de spin é bem definido.

Funções UHF, por sua vez, permitem que sejam usadas partes espaciais diferentes para os elétrons $\alpha(\uparrow)$ e $\beta(\downarrow)$, de modo que são resolvidas duas equações de Hartree-Fock, uma para cada conjunto de elétrons de mesmo spin. Muitas consequências emergem dessa descrição: a energia variacional é menor que a função de onda ROHF, as energias dos orbitais são bem definidas, e o efeito de polarização de spin é incluído. A função do tipo *unrestricted* não é

autofunção de $\hat{S}^2$, logo, em funções do tipo singlete podem surgir contribuições de estados de spin mais alto, como tripleto, quinteto, etc. Tal problema é conhecido como contaminação de spin.

A figura 2.1 ilustra as possíveis funções de onda de acordo com a situação química, onde uma função RHF é aplicada satisfatoriamente apenas para sistemas de camada fechada; e para camadas abertas deve-se apropriadamente optar por uma função ROHF ou UHF.

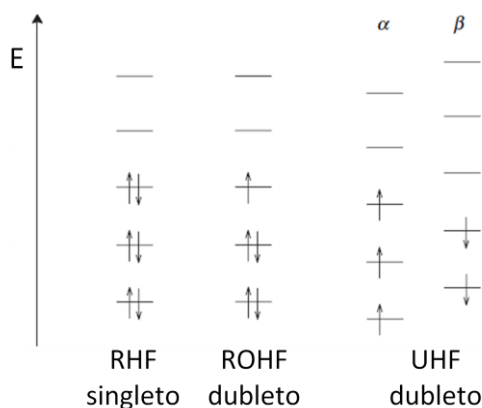


Figura 3-1. Funções de onda RHF (singlete), ROHF e UHF (dubletos). Adaptada de [80]

3.9. As Funções de Base

Na seção anterior comentamos sobre a importância da utilização de um conjunto de funções de base para representarmos os orbitais moleculares, mas que funções seriam essas? De que tipo e como escolhê-las? Para responder estas indagações devemos considerar alguns fatores, tais como o sistema físico em questão, bem como a possibilidade de serem obtidas integrais de maneira analítica, ou que exijam baixa demanda computacional.

Nos cálculos mais comuns de estrutura eletrônica aparecem as funções dos tipos STO (do inglês *Slater Type Orbitals*) e GTO (do inglês *Gaussian Type Orbitals*). Suas formas são, em coordenadas esféricas, respectivamente

$$\begin{aligned}\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) &= NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \\ \chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) &= NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2}\end{aligned}\tag{3.34}$$

onde N é uma constante de normalização, $Y_{l,m}$ são funções chamadas harmônicos esféricos, n , l e m são os números quânticos principal, de momento angular e sua componente no eixo z , respectivamente e ζ é chamado expoente do orbital.

As funções do tipo STO apresentam uma cúspide na região muito próxima ao núcleo, o que lhes confere similaridades com os orbitais hidrogenóides, entretanto, muitas das integrais de dois elétrons não podem ser obtidas analiticamente.

GTOs dependem de r na forma $e^{-\zeta r^2}$, e essa dependência quadrática faz com que a função decaia muito rápido conforme nos afastamos do núcleo, e na região próxima a ele a cúspide desaparece dando lugar a um “declive”. Estas características empobrecem a descrição do sistema físico, contudo, é possível obter as integrais de dois elétrons analiticamente de maneira muito mais fácil.

Como foi comentado, devemos nos ater ao compromisso entre a demanda computacional e a descrição mais realista possível do problema físico. Com isso em mente, uma solução para o tema das funções de base é tentar imitar o comportamento das STO's a partir de combinações de GTO's, como mostrado na figura 3.2:

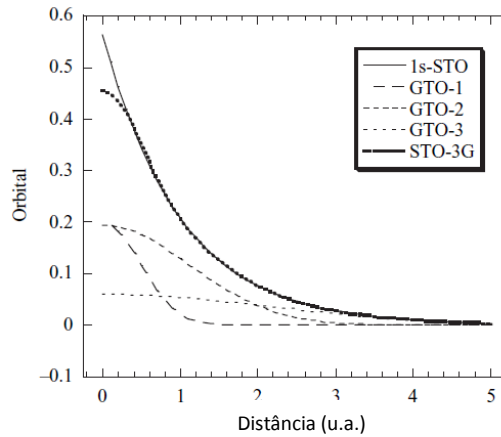


Figura 3-2. 3 funções gaussianas combinadas simulando uma função do tipo STO. Adaptada de [80]

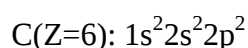
Cada GTO, individualmente, é chamada primitiva, e suas combinações são chamadas de GTO's contraídas, escritas de acordo com a equação 3.35:

$$\varphi_i = \sum_{\mu} C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (3.35)$$

$C_{\mu i}$ são os coeficientes da expansão.

Um conjunto de base, ou simplesmente base, composto de apenas uma função GTO contraída para cada orbital atômico é a chamada base mínima (STO-3G, 3 funções gaussianas para imitar o comportamento de uma STO).

Devemos agora pensar um pouco na transferibilidade da aplicação dessas funções de base (centradas nos átomos) para o ambiente molecular. Sabemos de nossa intuição química que os elétrons das camadas mais internas não sofrem tanta influência das modificações nas regiões mais externas, de sorte que normalmente a parte de “caroço” é tratada com apenas uma função contraída e as camadas de valência com mais funções de base, de modo que haja uma maior flexibilidade e conseqüentemente, melhor descrição da nuvem eletrônica. Funções desse tipo são ditas de valência desdobrada, são as bases de Pople [79]. Vejamos alguns exemplos:



3-21G: 3 funções primitivas para a camada mais interna ($1s^2$) e três gaussianas para a camada de valência, sendo 2 para uma parte contraída e 1 difusa. Para uma melhor ilustração, escrevemos cada orbital de valência da forma:

$$\varphi_{\mu} = C_{\mu a} e^{-\zeta_a r^2} + C_{\mu b} e^{-\zeta_b r^2} \quad (3.36)$$

Então, ao dizermos 2 gaussianas para a parte contraída falamos de 2 funções para ζ_a e 1 função difusa para ζ_b .

6-31G: 6 primitivas para a parte de caroço, e 4 gaussianas para os orbitais de valência, 3 para ζ_a e 1 para ζ_b .

6-311G: seria o conjunto de base 6-31G com a adição de mais uma função de valência não-contraída.

Outra característica do ambiente molecular é que a densidade eletrônica dos átomos sofre modificações quando comparada às espécies isoladas, ou seja, é preciso considerar as possíveis distorções nessa quantidade, especialmente importantes quando tratamos de ligações químicas. A maneira de considerar os efeitos iônicos e/ou moleculares é a adição de funções difusas e de polarização.

As funções de polarização tratam-se de funções com momento angular mais alto que os existentes para determinado átomos (ex. orbitais d para átomos pesados e orbital p para o hidrogênio), ponderados pelos coeficientes. São importantes para uma melhor descrição das ligações químicas. São representados pelos orbitais que são acrescentados escritos entre parênteses, como no exemplo: 6-311G(**d,p**), que indica orbitais p para o hidrogênio, e d para os demais.

As funções difusas são importantes para descrever elétrons mais fracamente ligados, por exemplo, estados excitados ou ânions. Para esta correção, adicionamos funções (primitivas) s e p para os átomos pesados e s para o hidrogênio com expoentes menores que os s e p já existentes. Representado por sinais de “+” após o número de funções de base, como no exemplo: 6-311++G(d,p). O segundo “+” refere-se à adição de funções difusas no átomo de H.

Para o átomo de carbono exemplificado acima, um conjunto de base 6-31++G(d) deve conter as seguintes funções:

Base mínima: 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z

Valência desdobrada: 2s', 2p_x', 2p_y', 2p_z'

Funções de polarização: 3d_{x²-y²}, 3d_{z²}, 3d_{xy}, 3d_{yz}, 3d_{xz}

Funções difusas: 2s'', 2p_x'', 2p_y'', 2p_z'

3.10. Potenciais Efetivos do Caroço (Pseudopotenciais)

Quando estamos interessados em tratar sistemas contendo átomos dos períodos mais abaixo na tabela periódica nos deparamos com alguns problemas, mais pronunciadamente o grande número de elétrons de caroço e os efeitos relativísticos cada vez mais relevantes conforme aumenta a carga nuclear.

Os elétrons de caroço normalmente são ditos inertes ou pouco sensíveis a alterações no ambiente químico - diferentemente dos elétrons de valência, que participam diretamente das ligações químicas - porém, é necessário um grande número de funções de base para descrever esses orbitais mais internos, aumentando consideravelmente o custo computacional.

Com relação aos efeitos relativísticos, as soluções das equações envolvidas consumiriam um esforço sem precedentes para o tratamento de sistemas mesmo de poucos átomos.

Tais problemáticas podem ser contornadas a partir da utilização de uma função apropriada que substitua (modelando) os elétrons de caroço, de sorte que apenas os elétrons de valência, ou de algumas outras camadas externas a mais sejam tratados explicitamente.

Os chamados Potenciais Efetivos de Caroço ou Pseudopotenciais (do inglês ECP, *Effective Core Potential*) são funções que modelam os orbitais de caroço, reduzindo abruptamente o custo de tratar de forma explícita todos os elétrons e além disso, parte dos efeitos relativísticos, em especial os chamados efeitos escalares ou “spin-free”, podem ser considerados, sendo normalmente a abordagem de escolha para os químicos teóricos. Embora hajam poucos dados de cálculos totalmente relativísticos a fim de comparações, os ECP’s normalmente fornecem bons resultados quando comparados a dados experimentais, e sua utilização é justificada [83].

Inicialmente é necessária uma função de onda de boa qualidade para determinado átomo (tratando explicitamente todos os elétrons) obtida por cálculos Hartree-Fock, Dirac-Hartree-Fock ou Dirac-Slater, sendo as duas últimas incorporando efeitos relativísticos. Os orbitais de valência são substituídos por um conjunto de pseudo-orbitais sem nós, projetados para simular corretamente o comportamento eletrônico nas regiões mais distantes do núcleo, mas sem a estrutura nodal nas regiões próximas (os elétrons de valência se movem sobre um potencial efetivo). Os elétrons de caroço são então substituídos por um potencial, escrito como uma expansão em um conjunto de funções analíticas da distância elétron-núcleo, e com parâmetros otimizados a fim de produzir pseudo-orbitais que simulem uma função de todos os elétrons.

Seja ϕ_{nl} uma pseudo-função de onda que obedece as seguintes condições:

$$\begin{aligned}\phi_{nl} &= \psi_{nl}, & r > a \\ \phi_{nl} &= \chi_{nl}, & r < a\end{aligned}$$

ψ_{nl} é a função de onda de valência, enquanto χ_{nl} refere-se a um certo conjunto de funções, e a é um raio de corte. Temos:

$$(F_{nl} - E_{nl})\phi_{nl} = 0 \tag{3.37}$$

F_{nl} é o operador de Fock, escrito da forma:

$$F_{nl} = -\frac{\nabla^2}{2} - \frac{Z}{r} + U^A + J_{nl} - K_{nl} \quad (3.38)$$

onde Z é a carga nuclear, J_{nl} e K_{nl} são as integrais de coulumb e de troca avaliadas para os elétrons de valência e U^A é o pseudopotencial referente ao átomo A , que por sua vez pode ser escrito:

$$U^A = \sum_l U_l(r) |lm_l\rangle \langle lm_l| \quad (3.39)$$

Os fatores U_l podem ser obtidos por uma “média” dos potenciais para cada j (número quântico, não confundir com a integral de Coulomb) e um determinado l :

$$U_l = (2l + 1)^{-1} (l U_{l,l-1/2} + (l + 1) U_{l,l+1/2}) \quad (3.40)$$

É possível escolher o número de elétrons a ser substituídos pelo ECP, contudo, normalmente melhores resultados estão associados a inclusão também da camada inferior à de valência no tratamento explícito dos elétrons, apesar do aumento no custo computacional.

O excelente artigo de revisão de Pyykkö, P. fornece numerosas informações além de diversas referências sobre a influência dos efeitos relativísticos e seu tratamento em problemas químicos, e dá especial enfoque à aplicação dos pseudopotenciais [84]. Também recomendados o livro-texto [85].

3.11. Métodos Semi-empíricos

Em geral os métodos Hartree-Fock escalonam num fator de N^4 , sendo N o número de funções de base. Tal exagerada demanda é atribuída normalmente ao alto número de integrais de dois elétrons (Coulomb e de Troca) a ser calculados e armazenados na matriz de Fock. Este é um fator limitante para a aplicação do método HF para sistemas grandes, e conseqüentemente o mesmo pode ser dito para os métodos pós-Hartree-Fock (CI, CC, etc.), que apresentam um escalonamento ainda mais custoso, visto que inicialmente realizam um cálculo HF e por diferentes abordagens tentam recuperar a energia de correlação eletrônica.

Métodos semi-empíricos exigem bem menor custo computacional devido a redução do número de integrais de dois elétrons através de certas aproximações empíricas. O baixo custo

torna os métodos semi-empíricos aplicáveis a moléculas muito grandes e muitas metodologias foram desenvolvidas com o passar do tempo com a finalidade de tratar tais situações.

Em termos gerais, o desenvolvimento de métodos semi-empíricos passa por algumas etapas que são determinantes para sua qualidade e poder preditivo: obtenção de dados confiáveis referentes a propriedades que comporão o banco de dados ou conjunto de referência; a parametrização e o conjunto de aproximações adotadas.

No que se refere a parametrização, faz-se necessário a escolha de uma função resposta apropriada, um banco de dados confiável, numeroso e diverso, a definição do conjunto de propriedades de interesse e a escolha de técnicas de parametrização.

Uma forma geral de função resposta segue:

$$F^{resp} = \sum_{i=1}^n (X_i^{calc} - X_i^{exp})^2 \cdot w_i^2 \quad (3.41)$$

Na expressão 3.41 X_i^{calc} é a propriedade calculada pelo método semi-empírico, X_i^{exp} é a propriedade medida experimentalmente e proveniente do banco de dados disponível e w_i^2 trata-se de um conjunto de pesos. Normalmente a minimização da função resposta envolve a otimização simultânea de muitos parâmetros, gerando uma superfície de resposta, e o uso de técnicas de minimização não-linear nos permite “caminhar” por esta superfície de modo a obtermos mínimos globais.

Um dos grandes objetivos dos métodos semi-empíricos é um efetivo escalonamento linear entre o número de funções de base e o tempo (escalonamento com N; atualmente é cerca de N^3) e atualmente há um grande esforço no desenvolvimento de metodologias que tentam atingir este objetivo.

Ao longo desta introdução abordaremos de forma geral as principais aproximações empregadas nas diversas metodologias semi-empíricas e daremos especial enfoque ao método PM6, que será recorrente nos resultados apresentados nesta dissertação. Para textos mais profundos sobre os métodos semi-empíricos recomendamos os livros-texto [77, 80, 92].

3.11.1. O método de Hückel

Datado de 1931, o método de Hückel foi a primeira ferramenta teórica com larga aplicabilidade em química orgânica, especialmente pela sua simplicidade. Tem melhor

proveito quando utilizada para o estudo de moléculas planas com elétrons π delocalizados, em especial, moléculas conjugadas:

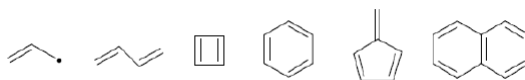


Fig. 2.3. Exemplos de moléculas orgânicas conjugadas, com elétrons π delocalizados

No formalismo de Hückel [86] a configuração eletrônica é dividida numa parte de caroço e uma parte de valência. Para o caso de sistemas com elétrons π conjugados, outra separação ainda é realizada, os elétrons σ são tratados como sendo do caroço e apenas os elétrons π são explicitamente considerados (Não se considera os átomos de hidrogênio, pois os mesmos compõem o sistema σ). O Hamiltoniano total tem a forma:

$$\hat{H} = \hat{H}_\pi + \hat{H}_\sigma + \hat{I}_{\sigma\pi} \quad (3.42)$$

O operador $\hat{H}$ é dividido nas “partes” σ e π , o terceiro termo trata da interação sigma-pi, que assumindo uma total separação, é descartado. A função de onda também é tomada como separável, além de utilizarmos a aproximação das partículas independentes (Produto de Hartree).

$$\begin{aligned} \psi_\pi(1,2, \dots, n) &= \phi_i(1)\phi_j(2) \dots \phi_l(k) \\ \hat{H}_\pi \psi_\pi &= E_\pi \psi_\pi \\ \hat{H}_\pi &= \sum_i \hat{h}_\pi^{ef}(i) \end{aligned} \quad (3.43)$$

$\hat{h}_\pi^{ef}$ é um Hamiltoniano que desconsidera o termo de repulsão intereletrônica, e juntamente com a função de onda escrita como um produtório, negligenciamos totalmente a correlação eletrônica.

O determinante secular segue:

$$\det|h_{\mu\nu}^{ef} - \varepsilon_\nu S_{\mu\nu}| = 0 \quad (3.44)$$

Quando $\mu=\nu$, a integral $h_{\mu\mu}$ é igual para todos os átomos de carbono, e é tomada como um parâmetro α , conhecido como integral de Coulomb. Para átomos de carbono ligados entre si, $h_{\mu\nu}$ também é tomado como parâmetro, β , a integral de Ressonância. Em outros casos, $h_{\mu\nu} = 0$. A matriz S é assumida como uma matriz identidade.

A partir do método de Hückel é possível obter informações como cargas eletrônicas π , ordem de ligação, além de dados sobre reatividade.

Mulliken, Wolfsberg e Helmholtz propuseram uma nova parametrização para α e β , de modo a incluir o overlap. Dentro dessa abordagem é possível tratar elétrons s. R. Hoffmann desenvolveu o chamado método de Hückel estendido [87].

3.11.2. Aproximação ZDO

De forma semelhante ao método de Hückel, a função de onda será escrita como um produto da região do caroço e da valência, e de forma distinta, a função será escrita como um produto anti-simetrizado.

A aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*) [80, 92] assume que todo produto de funções de base diferentes, mas que dependam das mesmas coordenadas eletrônicas é nulo:

$$\mu_A \nu_B = 0 \quad (3.45)$$

onde μ_A e ν_B denotam funções de base (orbitais atômicos) nos centros A e B respectivamente. Um argumento aceito que embasa essa aproximação é apoiado no fato de que, em cálculos ab-initio, as integrais de repulsão eletrônica resultantes do overlap de funções de base deste tipo apresentam valores próximos a zero, de modo que, ao assumirmos como verdade o produto acima, estaremos sistematicamente desprezando estes termos de pequeno valor.

Esta aproximação resulta em várias conseqüências:

- A matriz de overlap é reduzida a uma matriz identidade e a equação de autovalores de HF pode ser resolvida a partir da diagonalização direta da matriz de Fock.

$$S_{\mu_A \nu_B} = (\varphi_{\mu_A} | \varphi_{\nu_B}) = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB} \quad (3.46)$$

Cada δ é conhecido por delta de Kronecker; se os índices são diferentes, então $\delta = 0$, se são iguais, $\delta = 1$.

- Integrais de um elétron envolvendo três centros (dois das funções de base e um do operador) são anuladas.
- As integrais de dois elétrons envolvendo três e quatro centros, que são as mais numerosas, são anuladas.

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = (\mu\mu|\lambda\lambda)\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma} \quad (3.47)$$

Dessa forma só é necessário calcular - além das integrais de um elétron - apenas as integrais de dois elétrons e dois centros. A aproximação ZDO é a aproximação fundamental dos métodos semi-empíricos atuais.

3.11.3. Aproximação CNDO

Na aproximação CNDO (*Complet Neglect of Differential Overlap*) [88] as integrais de dois elétrons são interpretadas de modo a depender apenas da natureza dos átomos A e B e não mais do tipo de orbital atômico. Tais integrais passam a representar uma repulsão média γ_{AB} entre qualquer elétron de valência de A e um elétron de valência de B.

$$\begin{aligned} (\mu\mu|\lambda\lambda) &= \gamma_{AB} \\ (mn|ls) &= \gamma_{AB}\delta_{mn}\delta_{ls} \end{aligned} \quad (3.48)$$

Os elementos da matriz de Fock são dados por:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} - \frac{1}{2}P_{\mu\mu}\gamma_{AA} + \sum_B P_{BB} \gamma_{AB} \quad (3.49)$$

$$P_{BB} = \sum_{\lambda}^B P_{\lambda\lambda}$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} - \frac{1}{2}P_{\mu\nu}\gamma_{AB}$$

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} V_{AB}$$

$$H_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu}$$

$U_{\mu\mu}$ é um parâmetro atômico, obtido espectroscopicamente. A quantidade β_{AB}^0 é chamada integral de ressonância, que por sua vez é um parâmetro ajustado numericamente.

A obtenção das integrais atômicas é bem conhecida [89] e os parâmetros atômicos podem ser relacionados a potenciais de ionização, eletronegatividade de Mulliken, entre outros.

3.11.4. Aproximação INDO

A aproximação INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) [90] não é tão severa quanto a CNDO. Os γ 's são mantidos, porém, as integrais de dois elétrons e dois centros que não são Coulombicas são anuladas. Integrais de um elétron envolvendo duas funções do mesmo átomo e um operador V (energia potencial) de outro átomo também se anulam. As integrais de um elétron tomam a forma:

$$\begin{aligned}\langle \mu_A | h | \mu_A \rangle &= \left\langle \mu_A \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - V_A \right| \mu_A \right\rangle - \sum_{a \neq A}^{N_{nuc}} \langle \mu_A | V_A | \mu_a \rangle \\ \langle \mu_A | h | \nu_A \rangle &= -\delta_{\mu\nu} \sum_{a \neq A}^{N_{nuc}} \langle \mu_A | V_A | \mu_a \rangle\end{aligned}\tag{3.49}$$

As integrais de dois elétrons, por sua vez, são aproximadas como segue:

$$(\mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D) = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} (\mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B)\tag{3.50}$$

Alguns exemplos de métodos semi-empíricos baseados nessa aproximação seriam o INDO [90], e o INDO/S [91], parametrizado especialmente para previsões espectroscópicas mais acuradas, de sorte que mesmo depois de quase 40 anos de seu lançamento (1973) continua bastante utilizado nos dias atuais.

3.11.5. Aproximação NDDO

A abordagem NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) [92] constitui o formalismo básico dos métodos semi-empíricos atuais. Nela, as integrais de dois elétrons que dependem da sobreposição de densidades de carga de orbitais atômicos centrados em átomos

diferentes são anuladas. Há um número consideravelmente maior de integrais a serem calculadas se comparados com as aproximações anteriores, logo, métodos semi-empíricos baseados na aproximação NDDO são menos aproximados que os demais.

$$(\mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D) = (\mu_A \nu_A | \lambda_C \sigma_C) \delta_{AB} \delta_{CD} \quad (3.51)$$

Os elementos da matriz de Fock são:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_B \sum_{\lambda\sigma}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) - \frac{1}{2} \sum_{\lambda\sigma}^A P_{\lambda\sigma} (\mu\sigma | \lambda\nu) \quad (3.52)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\sigma}^A \sum_{\lambda}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\sigma | \lambda\nu)$$

Respectivamente para os casos em que μ e ν pertencem ao átomo A e quando μ pertence ao átomo A e ν ao átomo B. Nesta mesma sequência seguem os elementos $H_{\mu\nu}$:

$$H_{\mu\nu} = U_{\mu\nu} - \sum_{B \neq A} \langle \mu | V_B | \nu \rangle$$

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} \quad (3.53)$$

Os parâmetros atômicos são obtidos analogamente aos métodos previamente citados.

3.12. Métodos baseados na aproximação NDDO

Após uma breve introdução às aproximações integrais empregadas na construção dos diversos métodos semi-empíricos abriremos espaço agora para uma também breve menção a alguns dos mais conhecidos e utilizados métodos que se baseiam na aproximação NDDO.

Neste ponto ressaltamos o fato de que o conjunto de funções de base, considerando apenas a região de valência, é tomado como sendo formado por funções STO. Isto é possível porque a aproximação ZDO elimina a necessidade de avaliarmos integrais de três e quatro centros, que são o maior entrave para a obtenção de integrais analíticas de funções do tipo Slater.

Métodos CNDO e INDO costumeiramente tentavam reproduzir funções de onda ab-initio, entretanto os idealizadores dos novos métodos semi-empíricos buscavam calcular propriedades de interesse com exatidão química e para tal, muitos procedimentos estatísticos passaram a ser utilizados.

Uma das propriedades de maior interesse na parametrização dos métodos semi-empíricos atuais é o calor de formação, ΔH_f^{mol} :

$$\Delta H_f^{\text{mol}} = E_{\text{tot}} + \sum_A (\Delta H_f^A - E_{\text{el}}^A) \quad (3.54)$$

A energia total (E_{tot}) é obtida a partir da matriz de Fock e da matriz densidade, ΔH_f^A é o calor de formação dos elementos, e E_{el}^A é a energia atômica, calculada a partir dos parâmetros atômicos de cada método.

O que diferencia os métodos que abordaremos a seguir são normalmente o processo de parametrização e as posteriores aproximações adotadas. Neste sentido, muitas situações podem ocorrer: as integrais restantes podem ser calculadas a partir da forma funcional dos orbitais atômicos; podem ser tornadas parâmetros obtidos experimentalmente ou ainda parâmetros com valores assinalados por um fitting de muitos dados experimentais.

Os métodos MNDO, AM1 e PM3 [93] são parametrizados em termos de variáveis atômicas, ou seja, dependem apenas da natureza dos átomos individuais e diferenciam-se na forma como tratam a chamada repulsão core-core (caroço-caróço, em tradução livre, que reflete a presença dos núcleos e dos elétrons mais internos) e em como os parâmetros são assinalados.

Apenas cinco tipos de integrais de dois elétrons e um centro restam a partir da aproximação NDDO:

$$\begin{aligned} \langle ss|ss \rangle &= G_{ss} \\ \langle sp|sp \rangle &= G_{sp} \\ \langle ss|pp \rangle &= H_{sp} \\ \langle pp|pp \rangle &= G_{pp} \\ \langle pp'|pp' \rangle &= G_{p_2} \end{aligned}$$

Os parâmetros G's são termos Coulombicos e o termo H, de troca. O termo G_{p_2} refere-se a diferentes orbitais p.

Com relação às integrais de dois elétrons e dois centros, existem 22 tipos (o tempo todo estamos considerando uma base formada por funções s e p) e estas são tomadas como a interação entre multipolos (distribuições de densidades eletrônicas).

1	$\langle ss ss\rangle$	12	$\langle sp_\sigma p_\pi p_\pi\rangle$
2	$\langle ss p_\pi p_\pi\rangle$	13	$\langle sp_\sigma p_\sigma p_\sigma\rangle$
3	$\langle ss p_\sigma p_\sigma\rangle$	14	$\langle ss sp_\sigma\rangle$
4	$\langle p_\pi p_\pi ss\rangle$	15	$\langle p_\pi p_\pi sp_\sigma\rangle$
5	$\langle p_\sigma p_\sigma ss\rangle$	16	$\langle p_\sigma p_\sigma sp_\sigma\rangle$
6	$\langle p_\pi p_\pi p_\pi p_\pi\rangle$	17	$\langle sp_\pi p_\pi p_\pi\rangle$
7	$\langle p_\pi p_\pi p_\pi p_\pi'\rangle$	18	$\langle sp_\sigma sp_\sigma\rangle$
8	$\langle p_\pi p_\pi p_\sigma p_\sigma\rangle$	19	$\langle sp_\pi p_\pi p_\sigma\rangle$
9	$\langle p_\sigma p_\sigma p_\pi p_\pi\rangle$	20	$\langle p_\pi p_\sigma sp_\pi\rangle$
10	$\langle p_\sigma p_\sigma p_\sigma p_\sigma\rangle$	21	$\langle p_\pi p_\sigma p_\pi p_\sigma\rangle$
11	$\langle sp_\sigma ss\rangle$	22	$\langle p_\pi p_\pi' p_\pi p_\pi'\rangle$

Os produtos que surgem nas integrais acima são representados por tipos distintos de distribuição de densidade eletrônica compostas por cargas pontuais. São conhecidas por: monopolo (ss/uma carga), dipolo (sp/duas cargas), quadrupolo linear (pp/três cargas) e quadrupolo quadrado (pp'/quatro cargas). Observemos a expansão em termos destes multipolos:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \sum_{l_1 l_2 m} [M_{l_1 m}^A, M_{l_2 m}^B] \quad (3.55)$$

Os M's são as distribuições de carga, e os índices l e m representam a ordem e a orientação desses multipolos. Realizamos a seguinte expansão:

$$[M_{l_1 m}^A, M_{l_2 m}^B] = \frac{e^2}{2^{l_1+l_2}} \sum_{i=1}^{2l_1} \sum_{j=1}^{2l_2} f_1(R_{ij}) \quad (3.56)$$

Agora resta conhecer a forma da função da distância entre os multipolos $f_1(R_{ij})$. Esta foi sugerida como sendo da forma:

$$(3.57)$$

$$f_1(R_{ij}) = \frac{1}{\left[R_{ij}^2 + (\rho_{l_1}^A + \rho_{l_2}^B)^2\right]^{\frac{1}{2}}}$$

Notemos que $f_1(R_{ij})$ mantém o comportamento assintótico quando R_{ij} tende à infinito e também quando tende a zero, graças a parcela aditiva $\rho_{l_1}^A + \rho_{l_2}^B$, sendo estes ρ 's também distribuições de carga.

A integral de um elétron e um centro é tomada como uma soma entre a parcela de energia cinética, obtida parametricamente e uma parcela associada à interação elétron-núcleo.

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} (\mu\mu | s_B s_B) \quad (3.58)$$

A integral de um elétron e dois centros, conhecida como integral de ressonância é levemente diferente do estipulado pela aproximação NDDO (os métodos descritos a partir deste ponto também são chamados de “Modified NDDO methods”):

$$H_{\mu\nu} = \frac{1}{2} S_{\mu\nu} (\beta_\mu + \beta_\nu) \quad (3.59)$$

Por fim, temos a parcela de repulsão core-core, que é descrita de forma diferente para cada método. Esta repulsão é expressa simplesmente pelo produto das cargas dividido pela distância entre elas, entretanto, devido às aproximações inerentes ao formalismo NDDO há uma repulsão resultante entre átomos e/ou moléculas mesmo a grandes distâncias, onde sequer há overlap das funções de onda. Com isso, cada diferente método semi-empírico tenta modular corretamente o comportamento esperado levando em conta as integrais de repulsão intereletrônica e normalmente a adição de funções gaussianas empíricas.

3.12.1. MNDO – Modified Neglect of Diatomic Overlap

O método MNDO [94] descreve a energia potencial de repulsão core-core (V_{nn}) de forma diferente de acordo com o par de átomos envolvidos. Para a interação N-H e O-H temos:

$$(3.60)$$

$$V_{nn}^{MNDO}(A, H) = Z_A Z_H (s_A s_A | s_H s_H) (1 + R_{AH} e^{-\alpha_A R_{AH}} + e^{-\alpha_H R_{AH}})$$

Os expoentes α são parâmetros ajustáveis. Para os demais átomos:

$$V_{nn}^{MNDO}(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (3.61)$$

Os parâmetros intrínsecos do método são obtidos a partir de dados espectroscópicos e ajuste a partir de um banco de dados de propriedades moleculares.

Podemos destacar algumas limitações do método, como por exemplo a quase impossibilidade de avaliar interações fracas, tais quais as ligações de hidrogênio, energias de ativação elevadas, anéis de quatro membros mostravam-se muito estáveis, entre outras. No entanto, o cálculo de propriedades termodinâmicas e mecanismos de reação passaram a ser preditos com certo êxito.

Há ainda o método MNDOC (C de correlacionado) [95], onde a correlação eletrônica é calculada explicitamente a partir de teoria de perturbação de segunda ordem; a forma funcional e a obtenção dos parâmetros são similares à do MNDO.

Nos métodos semi-empíricos de química quântica a correlação eletrônica é incluída de forma implícita a partir dos dados experimentais que são utilizados na parametrização. Uma vez que o banco de dados do método MNDO é composto por moléculas estáveis e no estado fundamental, ele falha ao tratar sistemas onde a importância da correlação eletrônica é elevada, logo, o MNDOC apresenta melhor desempenho para estados de transição e estados excitados, por exemplo.

3.12.2. AM1 – Austin Model 1

Na intenção de corrigir as falhas apresentadas pelo método MNDO, o termo V_{nn} foi alterado a partir da adição de funções gaussianas esféricas, e além disso, todo o modelo foi reparametrizado. Este novo método semi-empírico foi nomeado Austin Model 1 (AM1) [96], devido à presença de seu desenvolvedor, o Professor Dewar na Universidade de Austin. A função core-core tem a forma:

(3.62)

$$V_{nn}^{AM1}(A, B) = V_{nn}^{MNDO}(A, B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \left(\sum_k a_{k_A} e^{-b_{k_A} (R_{AB} - c_{k_A})^2} + \sum_l a_{l_B} e^{-b_{l_B} (R_{AB} - c_{l_B})^2} \right)$$

Na equação 3.62, os k 's variam de 2 a 4, dependendo do átomo, e os parâmetros a , b e c definem a intensidade, largura de posição das gaussianas; estes foram cuidadosamente ajustados de acordo com a intuição química do autor, de forma que gaussianas repulsivas eram intencionalmente posicionadas em regiões de pequena distância internuclear e gaussianas atrativas foram posicionadas em regiões de repulsão excessiva.

Com essa nova metodologia, ligações de hidrogênio passaram a ser descritas com distâncias de ligação realistas, mas geometria normalmente pobre; energias de ativação mostraram-se bastante mais exatas se comparados com o MNDO. Entre algumas limitações podemos destacar que compostos com grupo nitro são previstos como muito instáveis enquanto grupos alquil são sistematicamente mais estáveis conforme adicionamos grupos $-CH_2$, entre outras.

O método AM1 é um dos mais citados em química computacional, com cerca de 11 mil citações.

3.12.3. PM3 – Parametric Method 3

O processo de parametrização dos métodos revisados até aqui foi feito tomando dados atômicos e variando os demais parâmetros até um bom “fitting”. Seguindo esta metodologia, poucos compostos eram incluídos no banco de dados. O até então aluno do Prof. Dewar, J. J. P. Stewart sugeriu um processo de otimização simultânea baseado na utilização de uma função erro apropriada que seria dependente dos muitos parâmetros [97].

Dessa forma, um número muito maior de moléculas pôde ser considerado e os parâmetros eram variados livremente com a finalidade de obter um modelo com validação estatística e com o melhor conjunto de parâmetros referentes ao banco de dados de propriedades moleculares (deixando de lado a utilização de intuição química pregada por Dewar); técnicas numéricas mais robustas foram aproveitadas e muito mais átomos foram parametrizados, aumentando a aplicabilidade do método.

Este novo método foi então chamado Parametric Method 3, ou PM3. Em termos de formalismo, é idêntico ao AM1. Dentre suas limitações podemos citar o fato de que em quase todas as situações onde há nitrogênio sp^3 , o composto é previsto piramidal, além, os átomos de nitrogênio apresentam carga não-realista; ligações de hidrogênio e ligações envolvendo Si e Cl, Br e I são muito curtas.

3.12.4. Alguns métodos semi-empíricos mais atuais

Com a intenção de corrigir as falhas e mesmo realizar melhorias com relação à performance do PM3, algumas novas abordagens foram propostas, os métodos PM4 (versão experimental não publicada), e PM5 reintroduziram parâmetros diatômicos para a repulsão core-core, e embora alguns resultados publicados sugiram melhorias [98], não há detalhes sobre a metodologia e a parametrização. Ainda na linha da introdução de gaussianas parametrizadas na função core-core, há os procedimentos PDDG/MNDO e PDDG/PM3 (Pairwise Distance Directed Gaussian, PDDG) [99], modificações estas baseadas nas distâncias interatômicas, embora os parâmetros continuem atômicos.

É sabido a partir de cálculos ab-initio a importância da inclusão de orbitais d para a obtenção de resultados mais coerentes, especialmente quando lidamos com compostos envolvendo átomos do segundo período da tabela periódica, entretanto, os métodos semi-empíricos desenvolvidos até então consideravam apenas uma base de orbitais dos tipos s e p, e além disso, a inclusão de orbitais d ocasionaria um aumento no número de integrais a ser calculadas (de 22 para 491 para as integrais de dois elétrons e dois centros). Thiel e Voityuk apresentaram um modelo que inclui orbitais d chamado MNDO/d [100], onde mais parâmetros são incluídos, e os multipolos de ordem superior a 4 são anulados (deveriam haver até de ordem 16 com a inclusão dos orbitais d). Recentemente também foi apresentado o método AM1/d [101].

As metodologias SAM1 e SAM1D [102] também são baseadas na aproximação NDDO mas as integrais de dois elétrons de um e dois centros são calculadas dos orbitais atômicos. Tais integrais são ainda ponderadas por uma função que contém parâmetros ajustáveis. Estes métodos utilizam um conjunto de base STO-3G, mas ainda é possível estender este conjunto; estas características fazem dos métodos SAM1 e SAM1D mais lentos que os demais semi-empíricos.

O método RM1 (Recife Model 1, desenvolvido na cidade brasileira de Recife) [103], apresenta a mesma estrutura algébrica do AM1 e também o mesmo número de parâmetros (191), garantindo uma fácil implementação nos softwares existentes. Tinha como objetivos principais superar o PM5 nos calores de formação mantendo as qualidades do AM1, e também melhorar os resultados para biomoléculas e nanoestruturas. Um grande diferencial desta abordagem foi o numeroso banco de dados de referência, com cerca de 1700 sistemas moleculares, além de alguns cálculos em nível DFT para geometrias.

Foram utilizadas técnicas de otimização não-linear multidimensional para a minimização da função resposta, e foram obtidos parâmetros para os átomos de C, H, N, O, P, S, F, Cl, Br e I, de modo a compreender as áreas da química orgânica, bioquímica e farmácia.

O RM1 apresenta desempenho superior aos métodos anteriores para uma série de propriedades, como calor de formação, momentos de dipolo, distâncias de ligação, potenciais de ionização, entre outros, sendo atualmente a principal escolha para o estudo semi-empírico de moléculas orgânicas.

O modelo Sparkle foi desenvolvido pelo mesmo grupo responsável pelo RM1 e objetiva o tratamento de complexos de íons lantanídeos com especial interesse nas propriedades luminescentes destes sistemas. Neste modelo o íon lantanídeo é tratado como uma carga pontual (sem orbitais) e são incluídos novos parâmetros na função core-core. Oriundo desta metodologia destacamos o método Sparkle/AM1 [104].

3.12.5. PM6 – Parametric Method 6

Com o objetivo de investigar as recentes publicações de funções core-core variadas que idealizavam diferentes metodologias, realizar uma parametrização para todos os elementos do grupo principal com especial enfoque em compostos de interesse bioquímico e também a obtenção de parâmetros para metais de transição foi desenvolvido, em 2007, o Parametric Method Number 6, ou simplesmente PM6 [105].

Dentre o conjunto de dados de referência destacam-se as informações termoquímicas obtidas a partir do WebBook [106] e geométricas a partir do CSD (Cambridge Structural Database) [107]. Para as propriedades as quais haviam poucos ou nenhum dado experimental de referência, como por exemplo propriedades termoquímicas de complexos de metais de transição, recorreu-se a cálculos ab-initio, do tipo Hartree-Fock, e DFT, com o funcional B3LYP e um conjunto de base 6-31G(d) para os elementos até o argônio; e para sistemas envolvendo elementos mais pesados, foi utilizado o funcional B88-PW91 e uma base DZVP. Embora não sejam métodos de grande exatidão, são dados como robustos e práticos no sentido de permitir o tratamento de muitos sistemas num tempo razoável. Foram utilizados cerca de 9000 compostos dos quais algo em torno de 7500 eram moléculas estáveis e foram obtidos parâmetros para 70 elementos.

No que concerne às aproximações, a maioria são idênticas às dos métodos AM1 e PM3. Dentre as diferenças podemos citar a forma geral da função core-core, dotada de parâmetros diatômicos, x_{AB} e α_{AB} :

$$V_{nn}^{PM6}(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)}) \quad (3.63)$$

Para alguns casos a função 3.63 não era satisfatória, então, um pequeno número de interações diatômicas foi tratado de forma específica, sendo eles:

- O-H e N-H: especialmente para uma melhor descrição das ligações de hidrogênio:

$$V_{nn}^{PM6}(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} R_{AB}^2})$$

- C-C: compostos contendo o grupo -ino ($-C \equiv C-$) foram previstos excessivamente estáveis:

$$V_{nn}^{PM6}(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)} + 9.28 e^{-5.98 R_{AB}})$$

- Si-O: camadas de silicatos neutras tal qual $H_2Mg_3Si_4O_{12}$ fracamente repulsivas ao invés de fracamente ligadas:

$$V_{nn}^{PM6}(A, B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)} - 0.0007 e^{-(R_{AB} - 2.9)^2})$$

Mais uma diferença diz respeito à inclusão dos orbitais d em muitos elementos do grupo principal (especialmente os que apresentam tendência de tornarem-se hipervalentes). Observou-se uma melhora na exatidão que, segundo o autor, supera o custo computacional conseqüentemente mais elevado.

As funções de base são funções do tipo Slater para os orbitais de valência. Para os elementos do grupo principal, estão presentes funções que caracterizam os orbitais ns, np e nd, e para os metais de transição ns, np e (n-1)d, onde n representa o número quântico principal. Exceção a esse tratamento seriam os gases nobres, cuja camada de valência é descrita por orbitais do tipo np e (n+1)s, para incluir a possibilidade de formação de compostos em que o gás nobre assume carga levemente negativa (Para o Hélio esses orbitais são modificados para 1s e 2p, pois não há camada 1p).

A função resposta a ser minimizada é semelhante à função descrita na seção 1.7, de modo que são avaliadas as propriedades obtidas com o novo método semi-empírico e são

tomadas suas derivadas em relação ao conjunto de parâmetros, que devido ao fato de ser numeroso, somados ao grande número de dados de referência tornam uma minimização global impraticável. Sendo assim, o procedimento de parametrização seguiu:

Devido à sua conhecida importância em bioquímica e o elevado número de dados de referência, realizou-se a otimização simultânea dos parâmetros para os elementos C, H, N e O. Após a obtenção de um conjunto estável de parâmetros, estes foram mantidos constantes enquanto parâmetros para F, P, S, Br, Cl e I foram determinados, e em seguida foi realizada a otimização simultânea para estes 10 elementos, que para fins de classificação são chamados de “os elementos orgânicos”. A mesma metodologia foi aplicada para os demais elementos do grupo principal, isto é, inicialmente os parâmetros dos elementos orgânicos são mantidos constantes enquanto ocorre a apuração dos demais elementos, para apenas posteriormente ser realizada a otimização completa dos parâmetros dos elementos do grupo principal (39 ao todo).

No que concerne a aquisição dos parâmetros para metais de transição, seguiu que os parâmetros para os elementos do grupo principal foram, durante todo o processo, mantidos constantes. As razões para tal abordagem são reflexos do fato de que haviam poucos dados de referência e de pouca qualidade, especialmente termoquímicos, envolvendo metais de transição; logo, esta é uma forma de minimizar possíveis prejuízos a qualidade dos parâmetros para os elementos do grupo principal (uma vez que na maioria das ocasiões o metal de transição está ligado a elementos desse grupo).

O programa MOPAC2007 [108] foi utilizado para um estudo comparativo entre o método PM6 e os métodos PM3, PM5 e AM1, embora este processo possa ser um tanto dificultado pelo fato de que há elementos para os quais não há parâmetros nos outros métodos baseados na aproximação NDDO quando confrontados ao PM6. Para permitir uma comparação válida, o mesmo número de dados foi usado para cada método. Importante avaliação do PM6 refere-se à comparação com o RM1, reparametrização do método AM1 para os elementos H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, I que mostrou-se mais exato que qualquer outro método NDDO para uma série de propriedades e é a escolha para modelar sistemas orgânicos. Algumas propriedades também foram comparadas com as obtidas por métodos Hartree-Fock e DFT.

Esta nova metodologia e parametrização mostrou-se bastante eficiente para a previsão da energia de ligações de hidrogênio (erro médio da ordem de $1.35 \text{ kcal mol}^{-1}$), e também corrige uma falha característica do PM3, que se refere à conformação de compostos contendo nitrogênios sp^3 .

Para os metais de transição, um bom número de dados de referência foi obtido a partir de cálculos em nível DFT devido a falta de resultados experimentais. Relacionados a esses elementos são listadas algumas limitações: ligações Ti – H no complexo TiH_4 são previstas muito curtas e ligações Ti – O, muito longas; para elementos mais pesados observa-se a tendência da formação de complexos de alta simetria (ex.: $[\text{Ta}_6\text{Cl}_{12}]$ previsto octaédrico, em desacordo com a previsão DFT; o complexo $[\text{Mn(II)(EDTA)}]^{-2}$ mostra distâncias Mn – N acuradas mas falha nos ângulos de torção; descreve de maneira satisfatória estruturas como as ferroporfirinas presentes nos grupos heme, porém resulta num complexo Fe(CO)_5 de simetria C_{4v} , em oposição a bem estabelecida simetria D_{3h} deste composto, entre outras.

A exatidão do método PM6 no que se refere ao calor de formação de compostos de interesse bioquímico é tal que supera métodos como Hartree-Fock e DFT (funcional B3LYP) utilizando um conjunto de base 6-31G(d) que apresentaram, para um conjunto representativo de compostos, erros médios da ordem de 7.4 e 5.2 kcalmol⁻¹, respectivamente, contra 4.4 kcalmol⁻¹ para o PM6.

Há trabalhos que relatam com propriedade a aplicabilidade do método PM6 para a modelagem de proteínas [109] e também para o estado sólido [110].

3.13. Teoria do Funcional da Densidade

É fato bem conhecido que o objetivo da mecânica quântica é a determinação da função de onda, e que esta contém toda a informação possível de ser conhecida sobre certo sistema. Contudo, sabe-se também que a função de onda por si só não possui um sentido físico, e com isso, toma nuances um tanto abstratos. Comentamos anteriormente que o quadrado da função de onda, por sua vez, contém significado físico, uma vez que é associado a uma distribuição de probabilidade, ou ainda, pode ser relacionado à densidade eletrônica (assumindo que o sistema em questão seja composto de elétrons), que inclusive pode ser obtida experimentalmente, é um observável físico.

A teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) propõe que as propriedades do estado fundamental das moléculas sejam previstas a partir da densidade eletrônica.

Uma função de onda multieletrônica depende de $4N$ variáveis, onde N é o número de elétrons, sendo 3 para as coordenadas espaciais (x,y e z) e uma variável de spin, enquanto a densidade eletrônica, ρ , é obtida por uma integração do quadrado da função de onda sobre as

coordenadas de $n-1$ elétrons e sobre suas partes de spin (representada na equação 3.64 por $\int d\tau'$):

$$\rho(r) = N \int d\tau' \psi^*(q) \psi(q) \quad (3.64)$$

Ou seja, enquanto a complexidade da função de onda aumenta com o aumento do número de elétrons, ρ permanecerá dependente apenas das coordenadas espaciais x , y e z da densidade, o que garante aos métodos baseados em teoria do funcional da densidade um custo computacional bastante reduzido quando comparados aos métodos ab-initio.

O termo “funcional” decorre do fato de que de acordo com esta teoria, é possível obter propriedades de interesse utilizando uma função densidade eletrônica, que por sua vez é determinada a partir de outra função, a função de onda, e assim, para um sistema que apresenta densidade eletrônica $\rho(r)$ num ponto r , sua energia eletrônica do estado fundamental, $E_e^{(0)}$ é um funcional da densidade, escrita:

$$E_e^{(0)} = E[\rho(r)] \quad (3.65)$$

Na construção da teoria do funcional da densidade, a priori, não são usadas aproximações empíricas ou ajustes, porém, do mesmo modo que não se conhece a função de onda exata para sistemas de muitos elétrons, o funcional exato que relaciona a energia à densidade eletrônica também é desconhecido, e por esse motivo, diversas são as aproximações utilizadas e que dão origem aos diferentes métodos DFT, além dos diferentes funcionais, que para serem construídos, normalmente passam por um processo de parametrização, a fim de que se adéquem a situações químicas diversas.

3.13.1. O trabalho de Hohenberg-Kohn

Desde o início do século XX já haviam tentativas de se utilizar a densidade eletrônica para a descrição de sistemas eletrônicos, mas sem dúvida tratavam-se de modelos muito precoces, visto que apenas em 1897 o elétron fora descoberto.

Apenas em 1964 a teoria do funcional da densidade foi devidamente fundamentada e legitimada, graças ao trabalho dos cientistas Pierre Hohenberg e Walter Kohn, que provaram dois teoremas fundamentais [111]:

- O teorema da existência: este teorema diz que o estado fundamental de um sistema quântico pode ser determinado pela densidade eletrônica e para cada densidade eletrônica há apenas um valor assinalável de energia, ou seja, há uma relação unívoca entre essas quantidades. O termo de atração núcleo-elétron do operador Hamiltoniano é chamado de potencial externo $v(r)$, assumindo que as coordenadas nucleares são parâmetros, e com a afirmação de que não fazem parte do sistema dos elétrons (que compõe a densidade eletrônica).

- O teorema variacional: assim como no tratamento da função de onda, o funcional da densidade eletrônica também obedece o princípio variacional, de forma que:

$$E[\rho'(r)] \geq E[\rho(r)] \quad (3.66)$$

O valor calculado da energia a partir de uma densidade eletrônica aproximada $\rho'(r)$ será sempre maior que a energia exata, de modo que serão buscados funcionais aproximados que minimizem a energia. De forma mais completa teríamos que $E_e^{(0)} = E[\rho(r)] \leq E[\rho'(r)]$.

E. B. Wilson forneceu uma forma intuitiva de mostrar a importância da densidade eletrônica [112], afirmando que a integral da densidade fornece o número de elétrons ($\int \rho(r)dr = N$), os cúspides indicam as posições dos núcleos e suas correspondentes “alturas” as cargas nucleares.

O Hamiltoniano eletrônico é separado em suas contribuições cinéticas e potenciais, e considerando o teorema da existência, de forma análoga podemos realizar o seguinte procedimento:

$$E_0[\rho_0] = E_v[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] \quad (3.67)$$

Os índices 0 na equação 3.67 indicam estado fundamental, o subscrito v aponta o fato de que E é dependente do potencial externo, e as barras denotam os valores médios de T, o operador relacionado à energia cinética, V_{ee} , que refere-se ao potencial de repulsão elétron-elétron e V_{Ne} , a atração núcleo-elétron tomada como o potencial externo ($V_{ext} = v(r)$).

$$\bar{V}_{Ne} = \left\langle \psi_0 \left| \sum_{i=1}^n v(r_i) \right| \psi_0 \right\rangle = \int \rho_0(r) v(r) dr \quad (3.68)$$

Podemos reescrever a expressão para a energia da forma:

$$E_0[\rho_0] = F_{HK}[\rho_0] + \int \rho_0(r)v(r)dr \quad (3.69)$$

$$F_{HK}[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0]$$

Onde F_{HK} é o funcional de Hohenberg-Kohn, também conhecido por funcional universal de ρ , pois depende exclusivamente dos elétrons. Contudo, $F_{HK}[\rho_0]$ não é conhecido e com isso, não é prático calcular E_0 a partir de ρ .

3.13.2. As equações de Kohn-Sham

Os teoremas de Hohenberg-Kohn nos provam que é possível obter propriedades moleculares a partir da densidade eletrônica sem a necessidade de conhecermos a função de onda, ψ , do sistema, quando até então primeiramente obtia-se ψ , e a partir de integração, ρ . Além, não sabia-se como obter E_0 a partir de ρ , visto que o funcional F_{HK} é desconhecido, bem como não sabia-se como obter a densidade eletrônica sem primariamente conhecer a função de onda.

Em 1965, Kohn e Sham criaram uma forma prática de obter ρ , e sem seguida, E_0 [113]. Tal método seria capaz inclusive, de obter resultados exatos, porém o fato de haver um funcional de forma analítica desconhecida que necessita ser aproximado, gera resultados aproximados.

Inicialmente é considerado um sistema de partículas não interagentes (n elétrons), sob ação do potencial externo, denotado $v_s(r_i)$ e é tal que a densidade de probabilidade deste sistema de referência (s) seja igual a densidade eletrônica do estado fundamental da molécula que temos interesse. O Hamiltoniano para este sistema é mostrado abaixo:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n \hat{h}_i^{KS} \quad (3.70)$$

onde $\hat{h}_i^{KS}$ é o Hamiltoniano de Kohn-Sham de um elétron. A função de onda do estado fundamental desse sistema de referência deve ser um determinante de Slater dos spin-orbitais de Kohn-Sham e cada parte espacial (θ_i^{KS}) é autofunção do operador $\hat{h}_i^{KS}$:

$$\hat{h}_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (3.71)$$

ε_i^{KS} são as energias dos orbitais de Kohn-Sham. Em seguida, a equação de Hohenberg-Kohn para a energia é reescrita, tomando-se:

$$\Delta \bar{T}[\rho] = \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad (3.72)$$

$$\Delta \bar{V}_{ee}[\rho] = \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (3.73)$$

$\Delta \bar{T}$ é a diferença entre o valor médio da energia cinética entre a molécula e o sistema não interagente de mesma densidade eletrônica. O segundo termo na expressão para o potencial de repulsão elétron-elétron é a expressão clássica da repulsão eletrostática considerando os elétrons como sendo distribuições contínuas de carga de densidade ρ . Os termos $\Delta \bar{T}[\rho]$ e $\Delta \bar{V}_{ee}[\rho]$ não são conhecidos, e sua soma será agora definida como sendo o funcional da energia de troca e correlação, $E_{xc}[\rho]$:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta \bar{T}[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (3.74)$$

Desse modo, temos a seguinte expressão:

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (3.75)$$

Os três primeiros termos da equação 3.75 representam a quase totalidade da energia eletrônica do estado fundamental, enquanto o termo $E_{xc}[\rho]$, de difícil avaliação e pequena magnitude, é primordial para o desenvolvimento de métodos DFT cada vez mais exatos, pois nele reside a correlação eletrônica, logo, boas aproximações para o funcional de troca e correlação, em geral, garantem um método de boa qualidade.

A energia eletrônica E_0 pode ser obtida a partir de ρ seguindo a expressão:

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (3.76)$$

Conhecendo-se os orbitais KS (abreviação para Kohn-Sham), e o funcional $E_{xc}[\rho]$, obtemos E_0 .

Similarmente aos orbitais ortonormais que minimizam a energia Hartree-Fock e satisfazem a equação de Fock, obtêm-se variacionalmente orbitais de Kohn-Sham que minimizam a expressão para E_0 , e que satisfazem:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (3.77)$$

O potencial de troca e correlação (v_{xc}) é definido como sendo a derivada funcional da energia de troca e correlação:

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (3.78)$$

O operador de um elétron de KS é bastante similar ao operador de Fock, distinguindo-se pelo termo v_{xc} , que engloba tanto os efeitos de troca quanto de correlação eletrônica, e por não ser conhecido, nos obriga a recorrermos a diversas aproximações.

Os orbitais de KS também são obtidos a partir de combinações de funções de base e resolução da equação secular. Tais orbitais também não possuem sentido físico, contudo guardam semelhanças com os orbitais moleculares de Hartree-Fock e podem ser usados para discussões qualitativas (bem como os OM Hartree-Fock) de propriedades moleculares e reatividades [114,115]. As energias desses orbitais não se correlacionam bem com os potenciais de ionização experimentais.

O procedimento iterativo dá-se pelo chute inicial de uma densidade aproximada (que pode ser uma sobreposição das densidades eletrônicas dos átomos que constituem o sistema molecular de interesse) e obtêm-se E_{xc} e v_{xc} . Com esses valores têm-se os orbitais iniciais de KS que por sua vez é utilizado para calcular ρ . Este processo repete-se até que certos critérios de convergência sejam atingidos.

A energia de troca e correlação engloba termos de correlação cinética, energia de troca (relacionada à antissimetria), a energia de correlação coulômbica e uma correção de auto-interação (decorrente do fato de ρ ser distribuída por todo o espaço; erroneamente o elétron poderia interagir consigo mesmo).

3.13.3. A aproximação da densidade local

Hohenberg e Kohn partiram da premissa que ρ varia muito pouco com a posição, ou seja, assume-se uma densidade homogeneamente distribuída por toda a molécula. Eles provaram que E_{xc} , para esse modelo, pode ser representado por:

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (3.79)$$

$\varepsilon_{xc}(\rho)$ refere-se à energia de troca e correlação por elétron num gás homogêneo de elétrons de densidade ρ . A aproximação da densidade local (do inglês LDA, *Local Density Approximation*) assume que ε_{xc} em uma determinada posição espacial pode ser determinada a partir da densidade naquele ponto.

Na aproximação LDA, a energia de troca é tomada:

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} (\rho(r))^{\frac{1}{3}} \quad (3.80)$$

Enquanto a parte de correlação é determinada a partir de complicadas funções ε_c^{VWN} , por Vosko, Wilk e Nusair [116] desenvolvidas em torno de 1980.

A aproximação LDA encontra um gargalo no fato de que num ambiente molecular, a densidade eletrônica não é uniforme, o que restringe a aplicação do método e gera suas limitações.

Tomou-se como uma prática a separação (arbitrária) do funcional de troca e correlação em duas partes, um termo de troca somado a um termo de correlação, como uma tentativa de facilitar o desenvolvimento de funcionais aproximados, então assume-se que:

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (3.81)$$

O termo de troca, E_x , é tomado como a energia de troca de Hartree-Fock, substituindo-se os orbitais HF por orbitais de Kohn-Sham. Segue para uma molécula de camada fechada:

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left\langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \right\rangle \quad (3.82)$$

A energia de troca DFT é bastante próxima à correspondente HF. A energia de correlação, por sua vez, é dada pela diferença entre a energia E_{xc} e a energia de troca obtida pela expressão 3.83 ($E_c = E_{xc} - E_x$).

Há ainda um método chamado $X\alpha$ method [117] anterior ao trabalho de Hohenberg-Kohn, desenvolvido por Slater, onde o termo de correlação é totalmente omitido.

Para levar em conta situações dissociativas e sistemas com elétrons desemparelhados, há a aproximação da densidade de spin local (LSDA, do inglês *Local Spin Density Approximation*), que permite que os elétrons ocupem diferentes partes espaciais dos orbitais de KS ($\theta_{i\alpha}^{KS}$ e $\theta_{i\beta}^{KS}$). A priori, os teoremas de Hohenberg, Kohn e Sham não fazem restrições quanto a diferentes estados de spin, e se o funcional de troca e correlação exato fosse conhecido, essa diferenciação não seria necessária, entretanto, são usados funcionais aproximados, de modo que é recomendada a utilização de partes espaciais diferentes para os elétrons com spins α e β .

Bem como no método HF, tal procedimento gera o problema da contaminação de spin, e para moléculas de camada fechada, as metodologias LDA e LSDA se equivalem.

3.13.4. Aproximação do gradiente generalizado

Os funcionais posteriores às aproximações LDA e LSDA visam corrigir a limitação imposta pela densidade eletrônica não homogênea (maioria das situações reais), considerando agora um gás de elétrons não-uniforme. E_{xc}^{LDA} é função apenas de ρ , e para que sejam incluídas as variações de ρ com a posição, são introduzidos os gradientes da densidade eletrônica. Essa abordagem é denominada aproximação do gradiente generalizado (GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*). O funcional de troca e correlação deve ser então da forma:

$$E_{xc}^{GGA} = \int f(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr \quad (3.83)$$

Os funcionais do tipo GGA diferem na forma da função $f(\rho(r), \nabla\rho(r))$, de acordo com o modo que é construída. Os funcionais GGA normalmente utilizados em química quântica são obtidos por meio de parametrização de um conjunto teste de moléculas selecionadas.

Existem diversos funcionais GGA, dentre os quais recebem destaque os funcionais de troca desenvolvidos por Perdew e Wang (PW86 ou PWx86/PWx91) [118,119] e que não contém parâmetros empíricos e os de Becke (B, B88, Bx88 ou ainda Becke88) [120], cuja forma é mostrada pela equação 3.85:

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{\frac{4}{3}} \chi_\sigma^2}{1 + 6b\chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (3.84)$$

χ_σ^2 está relacionado com o gradiente de ρ , e b é um parâmetro empírico.

Entre os funcionais de correlação, destacam-se os desenvolvidos por Lee, Yang e Parr (LYP) [121], Perdew (P86, Pc86) [122] e Becke (Bc95 ou Bc96) [123].

Há ainda o funcional de troca e correlação de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) [124], que não inclui parâmetros empíricos.

É possível realizar combinações de funcionais de troca e correlação, por exemplo, um funcional denominado BLYP envolve o termo de troca desenvolvido por Becke e o termo de correlação desenvolvido por Lee-Yang-Parr.

3.13.5. Funcionais Híbridos

Os chamados funcionais híbridos estão entre os mais utilizados em química computacional. Um funcional híbrido refere-se a uma mistura entre o termo de troca obtido utilizando os orbitais de KS, e os termos E_x e E_c incluindo a correção do gradiente, ou ainda outras fontes, como LDA ou empíricas, entre outras. Temos:

$$E_{xc}^{hibrido} = (1 - a)E_{xc}^{DFT} + aE_x^{HF} \quad (3.85)$$

Onde ‘a’ representa a fração de cada funcional componente do híbrido. Para exemplificar, tomemos um dos funcionais mais populares, o B3LYP [125], que se diferencia do BLYP pela inclusão de três parâmetros:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (3.86)$$

Os parâmetros a_0 , a_x e a_c são assinalados de modo a obter um bom “fitting” de energias de atomização moleculares.

Com o passar dos anos, muitos outros funcionais híbridos foram desenvolvidos, normalmente variando o número de parâmetros. A inclusão do termo de troca de Hartree-Fock costuma gerar métodos que apresentam resultados melhorados quando em comparação com os funcionais “puros”. Vale ressaltar que a fração ótima (determinada pelos parâmetros) dos termos incluídos depende da propriedade de interesse no processo de parametrização. Nesse sentido, facilmente podem ser documentados funcionais de alta exatidão para uma situação química específica e que apresentam performance não tão boa para outras propriedades.

O desenvolvimento de funcionais cada vez mais exatos é uma área em expansão, e uma tentativa de obter êxito neste ponto seria a consideração de parcelas derivativas de maior ordem da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$, etc), ou também tornar o funcional dependente, além da densidade e suas derivadas, da densidade de energia cinética de Kohn-Sham, $\tau(r)$:

$$\tau(r) = \frac{\hbar^2}{2m} \sum_i |\nabla\phi_i(r)|^2 \quad (3.87)$$

A inclusão deste termo visa corrigir problemas de auto-interação, gerar um potencial de troca finito no núcleo, etc. Funcionais desse tipo são chamados meta-GGA.

3.13.6. Um olhar geral sobre métodos DFT

Como foi comentado no início desta seção, os métodos baseados em teoria do funcional da densidade dependem apenas de três variáveis espaciais, o que faz com que estes métodos sejam bastante competitivos, em termos de custo computacional, em relação ao método Hartree-Fock, porém, métodos DFT apresentam a grande vantagem de incluir correlação eletrônica. O custo computacional varia sensivelmente com o funcional de escolha, e no que concerne os resultados, são competitivos frente aos ab-initio correlacionados.

Até hoje ainda há uma discussão sobre a classificação dos métodos DFT, visto que caso o funcional E_{xc} exato fosse conhecido, os métodos seriam puramente ab-initio, entretanto, são necessários modelos para E_{xc} , que normalmente envolvem as correções de gradiente, que por sua vez, podem abarcar parâmetros empíricos; e para os funcionais

híbridos, as constantes ‘a’ são determinadas de certa forma empiricamente, o que daria a esses métodos “ares” semi-empíricos, embora claramente não sejam usados tantos parâmetros quanto nas metodologias, AM1 e PM6, por exemplo.

A teoria fundamentada por Hohenberg-Kohn-Sham é de estado fundamental. A aplicação para estados excitados ainda carece de desenvolvimento. Com a teoria TD-DFT (Time-Dependent-DFT) [126] é possível calcular os estados excitados de mesma simetria (singletes e tripletes).

Interações fracas, tais como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals podem ser consideradas como ainda não satisfatoriamente descritas, bem como energias de ativação de reações químicas.

Para métodos ab-initio, a forma de obter resultados cada vez mais exatos é conhecida: com o aumento do conjunto de funções de base simultâneo ao aumento do nível de teoria. Para métodos DFT, são necessários testes que mostrem qual funcional é mais apropriado para um problema específico, pois não há uma forma clara de melhorar os funcionais de troca e correlação.

Textos mais aprofundados em DFT são indicados nas referências [77,78,127,128]

3.14. Análise Populacional

Nos métodos descritos até aqui, observamos diversas formas de obter as soluções da equação de Schrödinger, ou seja, as funções de onda (ou densidade eletrônica, para os métodos DFT) e suas respectivas energias, contudo há ainda muitas propriedades que podem ser e são derivadas da função de onda. Uma delas seriam as cargas atômicas, usada para discutir reatividades e características estruturais [129]. Além de propriedades atômicas e moleculares, pode-se, a partir da análise da função de onda, aplicar conceitos de ligação química, tais como ordem de ligação e a determinação de orbitais específicos para a descrição da ligação química.

Um método amplamente utilizado para a análise da função de onda é a análise populacional, introduzida por Mulliken.

A probabilidade de encontrar o elétron numa posição r de um orbital molecular contendo apenas um elétron é dada pelo quadrado da função de onda que define tal orbital:

$$Pr_i(r) = \phi_i^2(r) \quad (3.88)$$

Para um orbital molecular escrito como uma combinação de funções de base podemos escrever:

$$\phi_i^2(r) = \sum_{\mu\sigma}^{Mbases} c_{\mu i} c_{\sigma i} \chi_{\mu} \chi_{\sigma} \quad (3.89)$$

μ e σ denotam as funções de base, os c 's são os respectivos coeficientes da combinação, enquanto $Mbases$ é a quantidade dessas funções.

A integração e a soma sobre todos os orbitais moleculares ocupados fornece o número total de elétrons, N_e :

$$\sum_i^{Nocup} \int \phi_i^2(r) dr = \sum_i^{Nocup} \sum_{\mu\sigma}^{Mbases} c_{\mu i} c_{\sigma i} \int \chi_{\mu} \chi_{\sigma} dr = \sum_i^{Nocup} \sum_{\mu\sigma}^{Mbases} c_{\mu i} c_{\sigma i} S_{\mu\sigma} = N_e \quad (3.90)$$

Agora introduzimos o chamado número de ocupação (número de elétrons), n , por orbital molecular:

$$\sum_i^{Norb} n_i \int \phi_i^2(r) dr = \sum_{\mu\sigma}^{Mbases} \left(\sum_i^{Norb} n_i c_{\mu i} c_{\sigma i} \right) S_{\mu\sigma} = \sum_{\mu\sigma}^{Mbases} D_{\mu\sigma} S_{\mu\sigma} = N_e \quad (3.91)$$

A matriz D representa a matriz densidade, e a soma sobre seu produto pela matriz de overlap, S , fornece o número de elétrons.

A análise populacional de Mulliken usa o produto $D*S$ para “organizar” os elétrons em suas contribuições atômicas. Um elemento da diagonal, $D_{\mu\mu} S_{\mu\mu}$ é o número de elétrons no orbital atômico μ , enquanto um elemento $D_{\mu\sigma} S_{\mu\sigma}$ é o número de elétrons compartilhados pelos orbitais atômicos μ e σ . A contribuição de todos os orbitais atômicos centrados num certo átomo A pode ser somada para fornecer uma estimativa do número de elétrons associados à A .

Faz-se necessário decidir sobre como deve ser feita a divisão das contribuições envolvendo funções de base em diferentes átomos. Na abordagem de Mulliken, tais contribuições são tomadas como igualmente distribuídas entre quaisquer dois átomos (ignorando o efeito da eletronegatividade), de sorte que a população eletrônica, P_e , é dada por:

$$P_{eA} = \sum_{\mu \in A}^{Mbases} \sum_{\sigma}^{Mbases} D_{\mu\sigma} S_{\mu\sigma} \quad (3.92)$$

E por sua vez, a carga ‘bruta’ no átomo A (Q_A) é dada pela soma da carga nuclear (Z_A) e a contribuição eletrônica:

$$Q_A = Z_A - P_{eA} \quad (3.93)$$

Outro conhecido método de análise populacional é o de Löwdin, que utiliza uma matriz $S^{1/2}DS^{1/2}$, que apresenta invariância rotacional.

O esquema de Mulliken para o particionamento da função de onda em termos das funções de base pode apresentar alguns problemas (visto que a divisão igualitária das populações eletrônicas entre dois átomos é completamente arbitrária), por exemplo: elementos da diagonal principal maiores que 2, ou seja, mais de dois elétrons num dado orbital; elementos fora da diagonal com valores negativos, o que é fisicamente impossível, entre outros.

Uma significativa melhora na análise populacional de Mulliken é a chamada Análise Populacional Natural (NPA, do inglês *Natural Populational Analysis*), que usa os chamados Orbitais Atômicos Naturais (NAO, do inglês *Natural Atomic Orbitals*), que veremos com mais detalhes na próxima seção.

3.15. Orbitais Naturais e Orbitais Naturais de Ligação

Vamos definir a matriz de densidade reduzida, de ordem k, γ_k :

$$\gamma_k(r_1, \dots, r_k, r_1', \dots, r_k') = \left(\frac{N_e}{k}\right) \int \Psi^*(r_1', \dots, r_k', r_{k+1}, \dots, r_{N_e}) \int \Psi(r_1, \dots, r_k, r_{k+1}, \dots, r_{N_e}) dr_{k+1} \dots dr_{N_e} \quad (3.94)$$

As matrizes de densidade reduzidas de primeira ($\gamma_1(r_1, r_1')$) e segunda ordem ($\gamma_2(r_1, r_2, r_1', r_2')$) são importantes visto que o operador Hamiltoniano é de um e dois elétrons. A integração em γ_1 fornece o número de elétrons, e em γ_2 nas coordenadas 1 e 2, o número de

pares eletrônicos. A matriz densidade de primeira ordem pode ser diagonalizada, e seus autovetores e autovalores são respectivamente os chamados Orbitais Naturais (NO) e os números de ocupação.

O conceito de orbitais naturais pode ser aplicado para realizar a distribuição dos elétrons em orbitais atômicos e moleculares, e assim obter informações sobre cargas atômicas e ligação química. As análises NAO e NBO (do inglês *Natural Bond Orbitals*) desenvolvidas por Weinhold et al [130] usam a matriz densidade de um elétron para definir o formato dos orbitais atômicos em ambiente molecular e tirar conclusões sobre ligações químicas a partir da densidade eletrônica entre dois átomos.

Vamos assumir uma matriz densidade blocada das funções de base centradas em cada átomo:

$$D = \begin{pmatrix} D^{AA} & D^{AB} & D^{AC} & \vdots \\ D^{AB} & D^{BB} & D^{BC} & \vdots \\ D^{AC} & D^{BC} & D^{CC} & \vdots \\ \dots & \dots & \dots & \ddots \end{pmatrix} \quad (3.95)$$

Os orbitais atômicos naturais do átomo A são aqueles que diagonalizam o bloco D^{AA} , do átomo B, os que diagonalizam o bloco D^{BB} e assim por diante. Estes NAO's não costumam ser ortogonais.

Os NAO's guardam semelhanças com os orbitais atômicos puros e podem ser divididos num grupo chamado base natural mínima (orbitais atômicos ocupados para os átomos isolados), que são altamente ocupados, e um conjunto de orbitais naturais de "Rydberg", que apresentam número de ocupação próximo de zero.

O processo de ortogonalização dos NAO's deve preservar a forma dos orbitais altamente ocupados e esse objetivo é atingido com a ortogonalização simétrica ponderada por ocupação.

O conjunto final de orbitais ortogonais são denotados simplesmente NAO's, e os elementos da diagonal da matriz densidade nessa base respondem pela análise populacional, de modo que ao somar as contribuições de orbitais que pertencem a um centro específico obtemos a carga atômica.

Uma grande vantagem dessa metodologia é que ela é definida pela matriz densidade, garantindo ocupações entre 0 e 2 por orbital, o que automaticamente satisfaz o princípio da exclusão de Pauli, além de contornar muitas das dificuldades do método de Mulliken.

As ligações químicas podem, por sua vez, ser identificadas a partir dos blocos fora da diagonal. Os NAO's com número de ocupação muito perto de 2 (ex.: $n > 1.999$) são identificados como orbitais de caroço, e os de grande ocupação ($n > 1.900$) são identificados como pares solitários. A contribuição destes NAO's é removida da matriz densidade. São considerados agora os pares AB, AC, BC, etc e seus respectivos blocos são diagonalizados. Os Orbitais Naturais de Ligação são aqueles que diagonalizam esses blocos e cujos autovalores (números de ocupação) são elevados ($n > 1.900$).

Com os NBO's conhecidos, eles podem ser escritos como combinações lineares dos NAO's, gerando uma visualização localizada de quais orbitais atômicos estão envolvidos na ligação.

3.16. A Química Computacional dos Metais de Transição

As importantes aplicações dos metais de transição na química dos materiais e processos catalíticos têm continuamente despertado o interesse no desenvolvimento de metodologias capazes de descrever com exatidão não apenas sistemas pequenos, como também moléculas muito grandes, sejam de natureza inorgânica ou biológica.

Nos metais de transição, os orbitais nd, (n+1)s e (n+1)p guardam semelhanças em termos de extensão espacial e energia, o que gera muitos estados atômicos de baixa energia, e energias estas, similares. Consequências destes fatos são os diversos estados de spin e números de oxidação possíveis e a grande variedade de formas de ligação que podem ocorrer.

Em termos de energia, podemos exemplificar a distribuição eletrônica de alguns elementos que compõem o grupo dos metais de transição e sua descontinuidade normalmente atribuída a perda de energia de troca quando os elétrons encontram-se emparelhados. No átomo de Cr, o estado $^7S (3d^5 4s^1)$ é 1.00 eV mais estável em energia que o estado $^5D (3d^4 4s^2)$, enquanto no Mn o estado $^6D (3d^5 4s^1)$ possui energia 2.14 eV maior que o estado $^6S (3d^5 4s^2)$ [131].

As propriedades dos metais de transição podem ser diversamente modificadas pela adição de ligantes, que em geral dão origem aos complexos de coordenação desses metais.

Os métodos de química computacional surgem como poderosa alternativa para um melhor entendimento na elucidação de diversas propriedades de sistemas envolvendo metais de transição.

A grande degenerescência causada pelos orbitais de ocupação variável que ocorre nos metais de transição resulta num alto grau de caráter multireferência na função de onda, ou

seja, seriam necessários métodos que utilizam mais de um determinante de Slater como função de referência (MCSCF, CASSCF, etc), que são métodos que demandam num alto custo computacional.

Observemos a citação numa edição especial da revista “Chemical Reviews” em 1991: “The theory of transition metal chemistry has lagged behind the quantum theory of organic chemistry because quantitative wave functions are more complicated” [132]. Outra dificuldade é o tamanho exacerbado dos complexos desses metais, que em geral impossibilitam um tratamento ab-initio altamente correlacionado, tal como o citado MCSCF.

Só lembrando que para um método como o Hartree-Fock, o escalonamento ocorre em termos de N^4 onde N é o número de funções de base, e tal esforço sobe para N^8 para o CCSD(T) e $N!$ para o Full-CI.

Desde a década de 90 até os dias atuais houve um grande progresso no tratamento mecânico quântico de moléculas de metais de transição, em parte pelo desenvolvimento dos ECP's, que tanto incluem efeitos relativísticos, importantes para átomos de alta carga nuclear, quanto diminuem o número de elétrons a ser considerados explicitamente, reduzindo o custo computacional.

Adicionalmente, um ponto importante é o desenvolvimento dos funcionais da densidade chamados de “não-locais”, ou seja, os funcionais GGA, que incluem uma correção do gradiente da densidade eletrônica - importante quando levamos em conta o fato da alta densidade relacionada aos Metais de Transição (MT) – e que popularizaram os métodos DFT também nessa área. Na literatura podem ser encontradas revisões bastante embasadas sobre o desempenho da combinação dos ECP e alguns níveis de teoria geralmente usados (HF, MP2, CCSD(T)) [133,134].

Em termos de exatidão, os métodos DFT comumente mostram-se superiores ao HF e MP2 para os complexos de MT e com custo computacional bastante reduzido. Também são muito inferiores aos CCSD(T) para cálculos muito exatos de energia, sem contar que para sistemas de camada aberta, bastante comuns para moléculas de MT, ainda são necessários mais estudos para a definição de um método DFT “padrão” [135,136].

Naturalmente faz-se necessário a escolha apropriada dos funcionais de troca e correlação para a determinação do método DFT de escolha, e dentre os mais populares para os cálculos de MT estão os funcionais B3LYP, BP86, BPW91.

Com relação aos efeitos relativísticos, estão são incluídos a partir dos ECP's relativísticos, já comentados nesta dissertação, e que incluem os efeitos chamados escalares.

O acoplamento spin-órbita é normalmente negligenciado, embora muito importante para cálculos de NMR de compostos do 5º período da tabela periódica.

Além da exatidão dos métodos que se propõe a tratar sistemas contendo metais de transição, ainda há a questão que se refere aos problemas de convergência associados a cálculos deste tipo, problemas estes que podem ser de origens variadas. Destacam-se os problemas de oscilação, onde uma dada matriz densidade D_n fornece uma matriz de Fock F_n , que após diagonalização, resulta numa matriz densidade D_{n+1} . A matriz de Fock F_{n+1} originada por D_{n+1} fornece uma matriz D_{n+2} que é bastante próxima a D_n , porém distante de D_{n+1} , como mostra a figura 3-3:

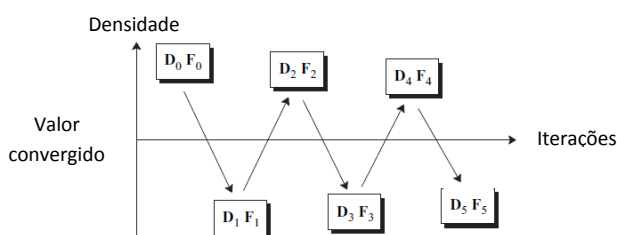


Figura 3-3. Perfil típico de convergência problemática do SCF (figura adaptada de [80])

O processo iterativo envolve uma mistura (combinação linear) dos orbitais moleculares ocupados e virtuais, e durante o SCF, tal mistura pode ser grande, causando oscilações ou fazendo com que a energia total aumente, marcadamente nos metais de transição, cuja separação HOMO-LUMO costuma ser reduzida, somada ao alto número de estados de baixa energia possíveis.

Outro ponto que pode fazer a diferença entre a convergência e a não-convergência do SCF é a atribuição do chute inicial para os orbitais moleculares, de modo que chutes iniciais diferentes podem levar a diferentes soluções do SCF, logo, é importante um chute tão bom quanto possível, que inclusive reduzirá o número de iterações necessárias no decorrer do processo. O chute inicial pode ser obtido de muitas formas, seja uma matriz densidade onde todos os elementos são zero (desconsiderar as repulsões intereletrônicas por completo), cálculos semi-empíricos (tais como Hückel, INDO), entre outros.

As referências indicadas nesta seção englobam alguns artigos de revisão direcionados à utilização de metodologias computacionais diversas para o tratamento de metais de transição e seus complexos. Também indicamos o livro-texto [137] e a referência [138].

Capítulo 4: Metodologia

4. Metodologia

A presente dissertação foi dividida em duas partes principais: inicialmente realizar uma avaliação do método semi-empírico PM6 no tratamento de complexos de MnP, a fim de validar ou não sua aplicação para os sistemas que tínhamos interesse inicialmente; e com o resultado da primeira etapa, passamos à fase dois, que seria a utilização de métodos baseados na teoria do funcional da densidade aplicados às Mn(II/III)*N*-alquilpiridilporfirinas.

4.1. Avaliação do método PM6 no tratamento das MnPs

Existe um número considerável de trabalhos de simulações de dinâmica molecular envolvendo proteínas contendo unidades porfirínicas (exemplo: as que apresentam o grupo heme, tais como a hemoglobina e mioglobina, ambas ferro-coordenadas), modeladas a partir de campos de força como AMBER [139], MM2 [140,141], CHARMM [142].

Outros trabalhos utilizam puramente métodos de mecânica molecular para o estudo dos efeitos, na estrutura molecular desses compostos, do tamanho do íon metálico, presença de ligantes axiais, orientação do grupo fenil em complexos de tetrafenilporfirinato e a flexibilidade do macrociclo da porfirina [143]. Nesses estudos foi observado que conforme o tamanho do átomo central aumenta, a conformação do anel porfirínico vai de “ruffled” ou “saddled”, passando por plano até “domed” para íons muito grandes:

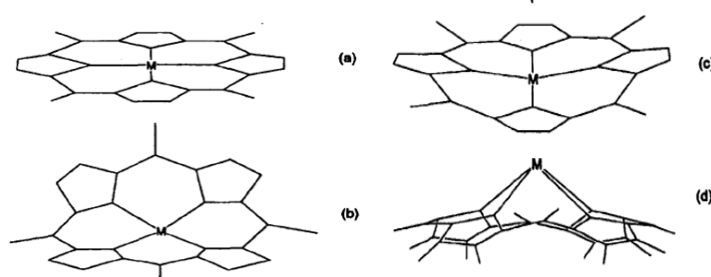


Figura 4-1. Conformações observadas em estudos de mecânica molecular de metaloporfirinas (adaptado de [144]): a)Plana; b)Ruffled; c)Saddled; d)Domed

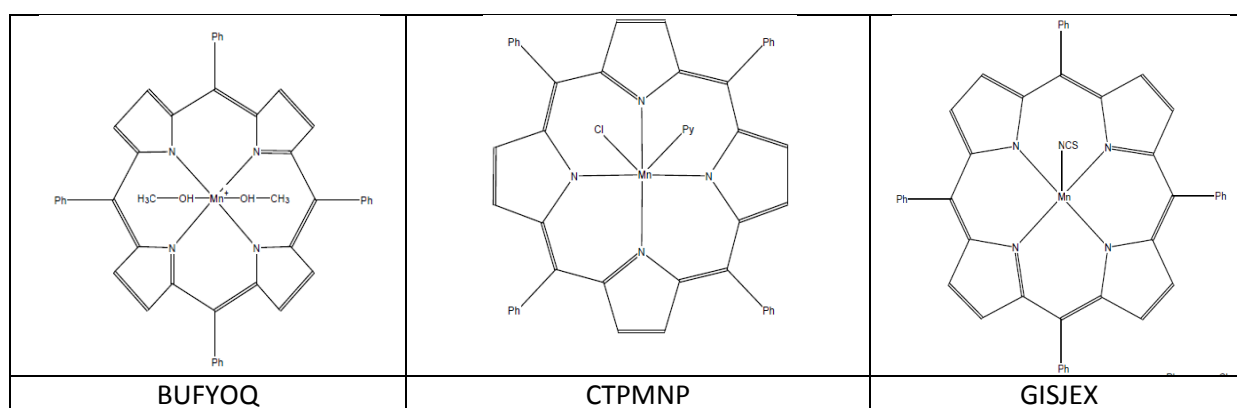
Uma vez que há um bom número de trabalhos utilizando mecânica molecular, a utilização de métodos quânticos para o tratamento das MnPs é um subsequente passo natural, em especial os métodos semi-empíricos que, graças ao seu elevado desempenho em termos computacionais (devido às diversas aproximações previamente discutidas aqui) permitem o tratamento de sistemas muito grandes.

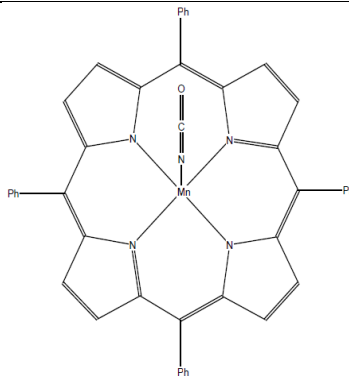
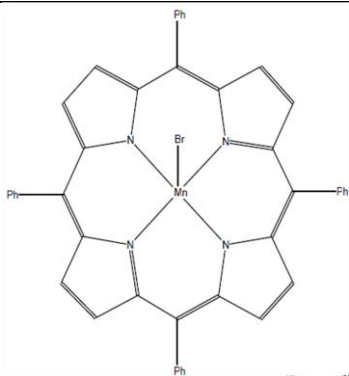
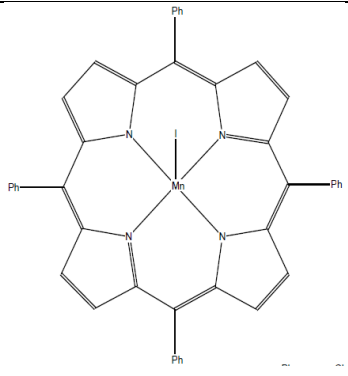
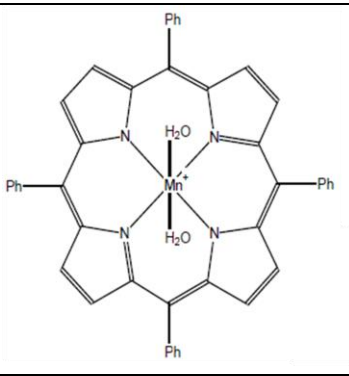
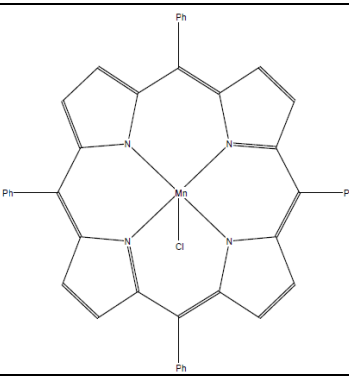
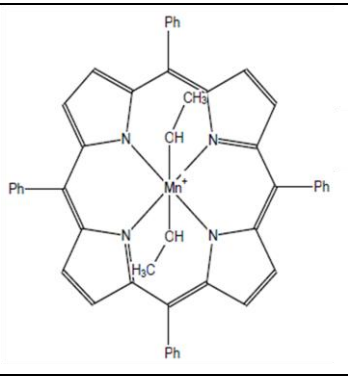
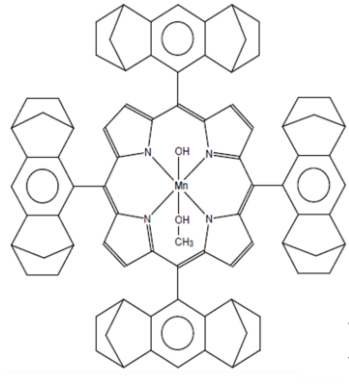
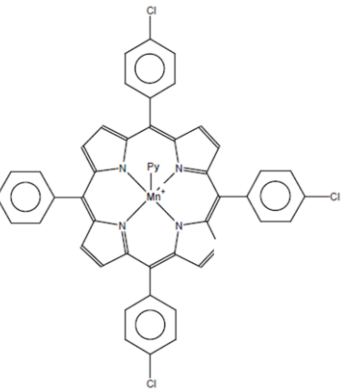
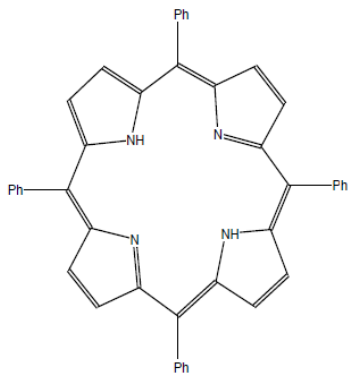
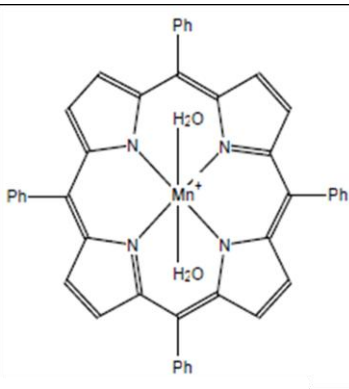
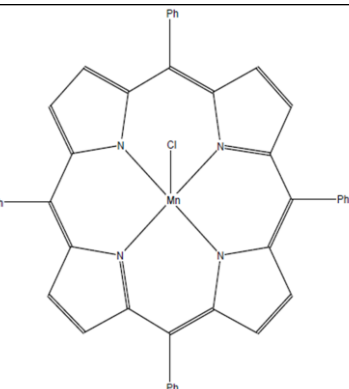
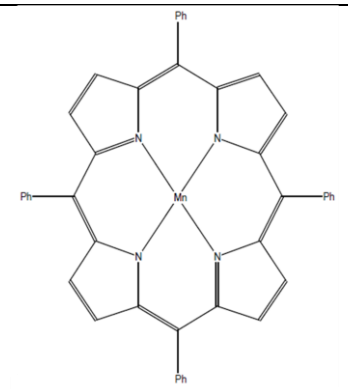
Um estudo de complexos metaloporfirínicos em níveis mais altos de teoria, até alguns anos atrás, era praticamente inexecutável, muito graças ao grande número de átomos que constituem essas moléculas (37 no mínimo) e o fato de haver um átomo metálico, que apresenta toda a problemática discutida na seção 3.16; esses são fatores que impossibilitaram a aplicação de métodos Hartree-Fock e pós-Hartree-Fock. Estudos em nível semi-empírico, embora pudessem ser – hipoteticamente – realizados há mais tempo, encontravam um entrave determinante, que seria a falta de parâmetros para átomos dos metais de transição.

Dentre os métodos semi-empíricos disponíveis atualmente, nossa escolha se tornou, de forma natural, o método PM6, lançado para a comunidade científica no ano de 2007, e que contém parâmetros para 70 elementos, incluindo para o átomo de manganês, nosso principal alvo neste estudo.

Em virtude do fato do método PM6 ser o mais recente método semi-empírico, e ser capaz de tratar complexos de metais de transição, julgamos necessário realizar uma avaliação da qualidade de sua parametrização no que diz respeito à geometria das MnPs, utilizando como referência os dados de cristalografia de raios-X existentes no banco de dados CSD [145].

Ao realizar busca no banco de dados citado, foram encontradas cerca de duas dúzias de complexos MnP, dentre os quais 17 foram satisfatoriamente otimizados (Fig. 4.2), quase a totalidade disponível. Um deles foi a molécula de código SEMNIH01, que corresponde a um anel tetrafenilporfirina (TPP) não metalado; e pudemos abranger situações onde ocorrem Mn(II), Mn(III), coordenados axialmente ou não.



		
GISHIZ	GISHOF	GISHUL
		
HAMHEI	JUKPIO	NIKBEP
		
PAQBAK	QIPPAG	SEMNIH01
		
TIMQUC	TPPMNA01	TPPMNT10

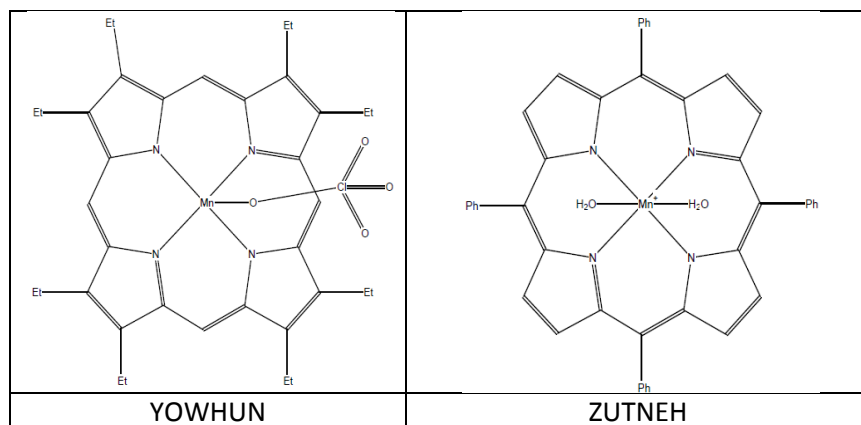


Figura 4-2. Complexos MnP otimizados, dispostos em ordem alfabética de seus códigos no banco de dados CSD

Utilizamos o método semi-empírico PM6 e uma função de onda do tipo UHF, partindo do estado sexteto para complexos com Mn(II) e quinteto para complexos Mn(III). Para casos de mais difícil otimização de geometria usamos critério de 1×10^{-13} no SCF e um critério de gradiente de $0.01 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$.

Também foi realizado o cálculo das frequências a fim de garantir que as geometrias obtidas correspondiam a geometrias de mínimo de energia.

Toda esta metodologia foi aplicada utilizando o programa MOPAC2009 [146].

Para realizar a avaliação do método PM6 recorreremos à ferramenta da análise de RMSD (do inglês *Root Mean Square Deviation*):

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{1,i} - x_{2,i})^2}{n}} \quad (4.1)$$

onde são avaliadas as coordenadas atômicas x_i e n é o número destes parâmetros.

As estruturas otimizadas foram superpostas as suas correspondentes estruturas cristalográficas, adicionando que as últimas serviram também de geometria inicial para a otimização.

4.2. Tratamento em nível DFT de teoria das MnXM-2-PyP (X = B, Tr e T, denotando bi-, tri- e tetra- metilpiridilporfirina)

Os métodos DFT, embora apresentem custo computacional bastante superior aos métodos semi-empíricos, levam considerável vantagem quando comparados aos pós-Hartree-Fock altamente correlacionados (tais como MPn, CC, CI, etc), sendo que estes últimos seriam impraticáveis considerando o tamanho dos sistemas que estamos interessados em avaliar. Tendo em vista esse fato, decidiu-se a utilização de métodos DFT para diretamente avaliar a estrutura eletrônica e algumas propriedades geométricas das MnPs discutidas e selecionadas na introdução desta dissertação.

O processo de otimização das geometrias das MnP's seguiu: otimização do anel porfinato (porfina na forma aniônica), na ordem: mecânica molecular, PM6, DFT; inclusão do átomo de Mn, sempre com otimização em nível DFT (UHF) a partir deste ponto; inclusão dos ligantes axiais (moléculas de água), e por fim, a inclusão dos substituintes piridil nas posições *meso* do anel porfirínico.

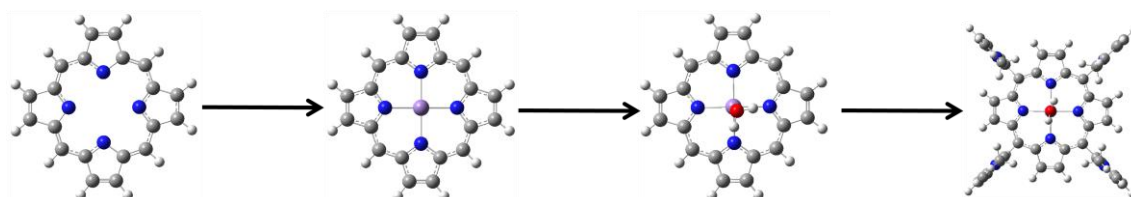


Figura 4-3. Etapas seguidas para a otimização dos complexos MnP

Durante esta etapa do trabalho nos deparamos com a problemática mencionada na seção 3.16, de modo que ocorreram diversos problemas relacionados à convergência do SCF, bem como à minimização da SEP na busca por uma geometria otimizada.

Inicialmente tentamos utilizar o programa Gaussian09 [147] e um conjunto de base que resultara num total de cerca de 2000 funções para as MnN-alkilpiridilporfirinas, de sorte que alguns cálculos ultrapassaram a marca de três semanas ininterruptas numa plataforma configurada para utilizar 16 processadores em paralelo.

Para tentar superar essa dificuldade, relacionada ao tamanho do sistema, buscamos algumas alternativas, respectivamente a metodologia ONIOM [148], que consiste na divisão da molécula em partes que são tratadas por diferentes níveis de teoria, e a diminuição do tamanho do conjunto de funções de base até que chegássemos a um compromisso considerado aceitável entre a demanda computacional e as possíveis perdas na exatidão.

A metodologia ONIOM, utilizada aplicando cálculos em nível DFT/B3LYP para o anel porfirínico metalado e axialmente coordenado a uma ou duas moléculas de água e o método semi-empírico PM6 para os substituintes piridil mostrou-se bastante promissora de início, reduzindo consideravelmente a demanda computacional, entretanto, para muitos casos os problemas de convergência persistiam.

Buscamos por longos períodos soluções para o nosso problema de difícil convergência, e em algumas referências [149] encontramos uma lista de abordagens que poderiam ser úteis para a obtenção de soluções convergidas. Dentre nossas muitas tentativas destacam-se: convergir o íon de camada fechada dos complexos de interesse e utilizar esta solução como a informação inicial para os demais estados de spin; utilizar um conjunto de funções de base bastante reduzido e gradativamente adicionar funções; aumentar o número de passos do SCF bem como tornar o critério de convergência mais “relaxado”, e em seguida utilizar o critério desejado; pequenas modificações na geometria; e por fim, testar diferentes algoritmos para o SCF.

Após tantas tentativas, a que mostrou-se útil para o nosso caso, foi a utilização do Quadratically Convergent SCF [150,151,152], algoritmo recomendado para casos de difícil convergência, ao invés do DIIS (do inglês *Direct Inversion of the Iterative Sub-space*) [153].

Utilizando este algoritmo, fomos capazes de obter soluções convergidas para o SCF, porém, nos deparamos com mais um problema, que agora diz respeito à otimização de geometria, de modo que os algoritmos implementados no Gaussian09 foram incapazes de chegar a mínimos da SEP. As geometrias dos seqüentes passos comportavam-se de modo oscilatório, ou seja, uma geometria do passo x , que chamaremos G1 era diferente da geometria G2, porém igual a G3 e assim por diante.

Com mais uma dificuldade a ser superada, voltamos nossa atenção para diferentes programas, nomeadamente o NWchem6.0 [154], desenvolvido especialmente para ser utilizado em plataformas paralelizadas, o que lhe garante alto desempenho.

Com relação ao SCF, o NWchem6.0 utiliza o algoritmo DIIS, porém, para casos em que a diferença HOMO-LUMO é suficientemente pequena (10^{-2}), aplica a técnica chamada Level Shifting [155], que diminui o “grau” de mistura dos orbitais moleculares artificialmente, por meio de um aumento na energia dos orbitais virtuais, separando cada vez mais os orbitais HOMO e LUMO.

Já para a otimização de geometria, é utilizado o módulo DRIVER, uma otimização quasi-Newton com busca linear e “updates” nas energias aproximadas da Hessiana.

A utilização do NWchem6.0 mostrou-se bastante satisfatória tanto na questão da demanda computacional quanto da obtenção de soluções convergidas.

Os resultados documentados nesta dissertação foram obtidos com a utilização de teoria do funcional da densidade, aplicando o funcional híbrido B3LYP. Foi utilizado um conjunto de funções de base 6-311G(d,p) para os átomos de C, N, O e H. Para o Mn, utilizou-se o ECP LANL2DZ [156] e suas correspondentes funções de base para os elétrons de valência. Para o átomo de manganês, tal ECP não inclui efeitos relativísticos, pois estes ainda são negligenciáveis para átomos da primeira série de transição, porém há um ganho apreciável com a diminuição do número de elétrons tratados explicitamente.

A fim de estudar os estados de alta multiplicidade, definimos os complexos de Mn(II) como sextetos ($3d^5 4s^0$, $2S + 1 = 6$), enquanto os de Mn(III), quintetos ($3d^4 4s^0$, $2S + 1 = 5$). Nessa situação, todos os elétrons em orbitais d encontram-se desemparelhados. A metodologia DFT escolhida foi do tipo irrestrita (UDFT).

As otimizações de geometria foram realizadas com o programa NWchem6.0. As seqüentes análises vibracionais com o propósito de validar as estruturas otimizadas como mínimos da SEP, e também análise do espectro infravermelho foram realizadas utilizando o Gaussian09 e as visualizações e imagens reproduzidas aqui foram geradas pelos programas Gaussview5.0.8 [157], Chemcraft v.1.6 [158], J-ICE [159] e Chimera [160].

Foram realizadas otimizações de geometria e cálculos de frequência para 8 complexos MnPs, seguindo: porfinato de manganês(II); porfinato de manganês(II) coordenado a uma molécula de H₂O; as Mn(II)XM-2-PyP (X = B, Tr ou T), complexos onde substituintes metil são incorporados ao átomo de nitrogênio da piridina, aumentando sucessivamente as cargas positivas ao redor do Mn; porfinato de manganês(III); porfinato de manganês(III) coordenado axialmente a duas moléculas de água e a Mn(III)BM-2-PyP³⁺.

Realizamos otimizações de complexos de carga total 0, +2, +3 e +4 para Mn(II) e +1 e +3, para Mn(III). Objetivou-se analisar o efeito destas cargas crescentes em propriedades geométricas e eletrônicas das MnXM-2-PyP, fazendo um paralelo com a experimentalmente conhecida capacidade destes complexos de mimetizar a ação da SOD, baseada não apenas em seus potenciais de redução, mas também na característica de criar um ambiente eletrostaticamente propício para a atração de espécies negativas tal qual o superóxido.

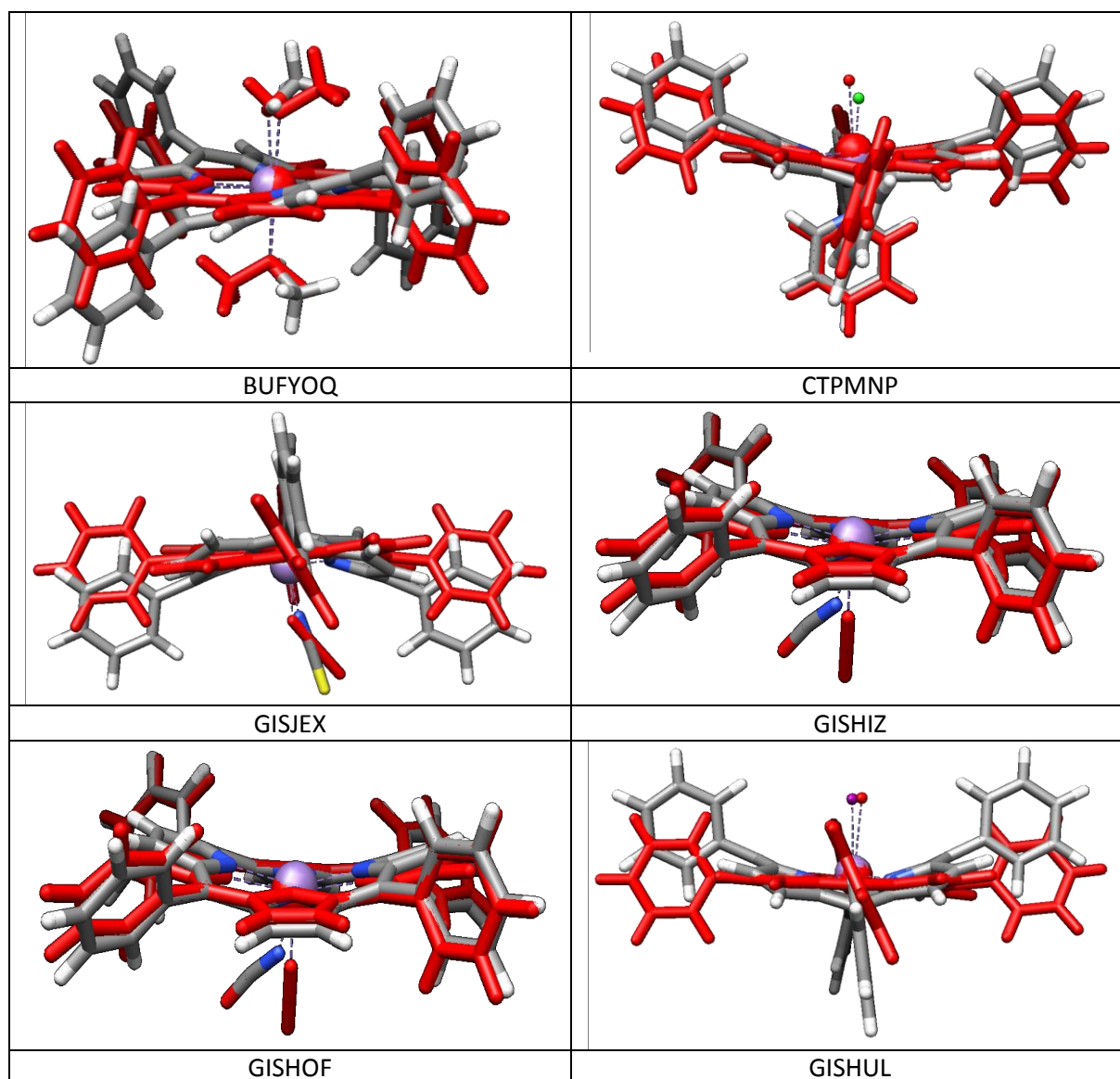
Capítulo 5:

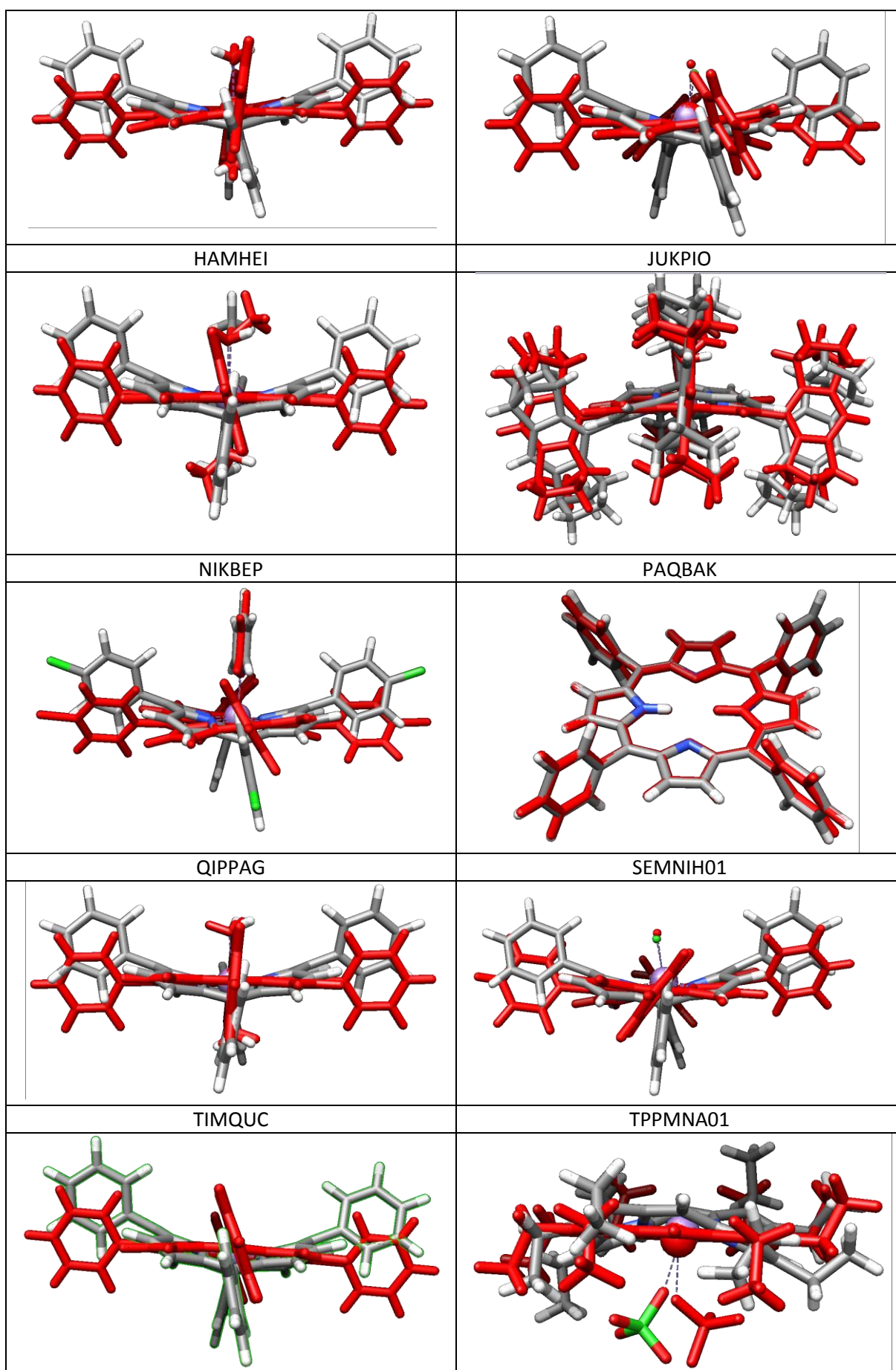
Resultados e Discussão

5. Resultados e Discussão

5.1. Avaliação do método PM6 para aplicação em sistemas MnP – Propriedades estruturais

Seguindo a metodologia descrita na seção 4.1, mostramos aqui as superposições das estruturas otimizadas e suas respectivas estruturas cristalográficas, mostradas na figura 5-1. As estruturas obtidas por difração de raios-X são marcadas em vermelho:





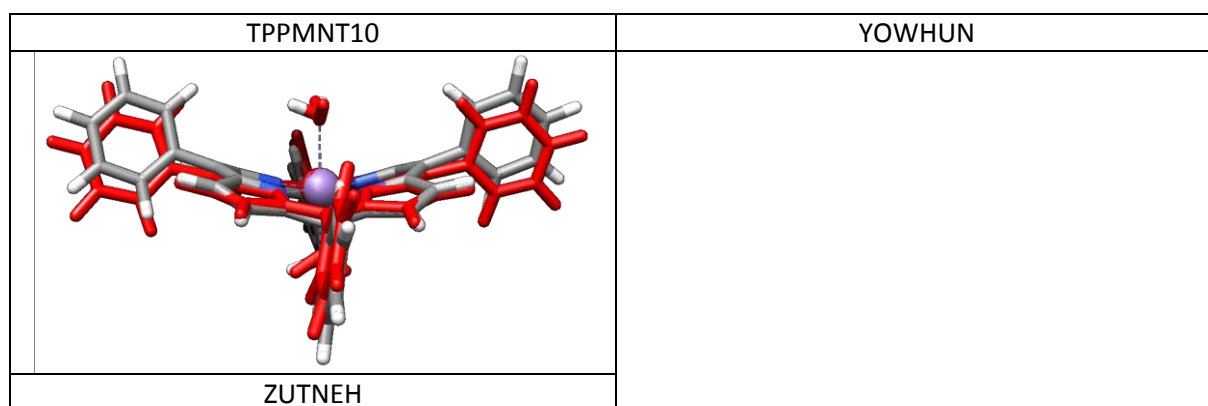


Figura 5-1. Complexos MnP otimizados pelo método PM6 superpostos à suas respectivas estruturas cristalográficas

Na tabela 5-1, apresentamos os resultados referentes às análises de RMSD que foram obtidas a partir de cada superposição:

Tabela 5-1. Resultados de RMSD para as MnP avaliadas

Código CCSD	Características	RMSD (Å)
BUFYOQ	Mn(III); NC = 6	1.5952
CTPMNP	Mn(III); NC = 6	0.9074
HAMHEI	Mn(III); NC = 6	1.6439
SEMNIH01		0.1439
TPPMNT10	Mn(II); NC = 4	1.7293
ZUTNEH	Mn(III); NC = 6	0.5829
GISHIZ	Mn(III); NC = 5	0.4313
GISHOF	Mn(III); NC = 5	0.2721
GISHUL	Mn(III); NC = 5	1.7333
GISJEX	Mn(III); NC = 5	1.5509
JUKPIO	Mn(III); NC = 5	1.7639
NIKBEF	Mn(III); NC = 6	1.5714
PAQBAK	Mn(III); NC = 6	1.2460
QIPPAG	Mn(III); NC = 5	1.6045
TIMQUC	Mn(III); NC = 6	1.4675
TPPMNA01	Mn(III); NC = 5	1.3587
YOWHUN	Mn(III); NC = 5	1.3205

A coluna “Características” refere-se ao estado de oxidação do manganês (exceto SEMNIH01) e o número de coordenação do complexo.

Para os complexos otimizados, os autovalores de $\hat{S}^2$, que estimam a contaminação de spin, são bastante elevados, sendo o menor deles da ordem de 6,6. De forma geral, os autovalores de $\hat{S}^2$ superam a barreira de 7,0 (a maioria das moléculas estudadas partiram de um estado quinteto, cujo valor de $\hat{S}^2$ puro seria da ordem de 6,0), indicando uma

contaminação de spin elevada e a pouca exatidão no que se refere à determinação de uma função de onda acurada.

Nossos resultados mostraram que, de forma geral, o método PM6 tende a distorcer o anel porfirínico para as conformações “ruffled” ou “saddled”, inclusive levando estruturas quase totalmente planas a altos valores de RMSD quando superpostas à correspondente estrutura cristalográfica obtida por raios-X.

Destacamos alguns casos proeminentes, como a molécula SEMNIH01, o ligante *meso*-tetrafenilporfirina, que apresentou o menor RMSD do conjunto. É um indício de que o método PM6 é capaz de fornecer uma boa descrição geométrica de compostos orgânicos, observação de certa forma esperada desde a concepção do método, que recebeu um tratamento bastante cuidadoso para moléculas orgânicas.

Em contrapartida, observamos que o complexo TPPMNT10 difere do SEMNIH01 tão somente pela inclusão do átomo de Mn(II); tal modificação não altera significativamente a geometria molecular observada na estrutura cristalográfica (o anel porfirínico permanece quase plano), porém, a geometria de mínimo obtida a partir do método PM6 revela uma brusca distorção no anel, evidenciado pelo alto valor de RMSD, ou seja, a simples inclusão do átomo de metal de transição afeta severamente a geometria obtida a partir desse método.

Em termos gerais, onde desde o resultado experimental observam-se distorções com relação à planaridade do anel porfirínico, o método PM6 exacerba essa distorção.

O método PM6 apresentou melhor desempenho em situações nas quais havia apenas um ligante axial, e este, pouco volumoso ou linear, como por exemplo o complexo GISHIZ, onde o ligante é o grupo NCO (RMSD = 0.4313Å). Outros exemplos seriam complexos onde os ligantes axiais são átomos do grupo dos halogênios.

Com relação aos ligantes axiais, a pouca exatidão em termos de distâncias de ligação pode ser justificada pelo fato de que, se há poucos casos dessas ligações Mn-X (onde X é o ligante axial) no banco de dados de referência do PM6, sem dúvida os parâmetros diatômicos da função core-core podem estar não tão bem ajustados, e como consequência a ligação não será bem descrita.

Como conclusão parcial, podemos dizer que o método PM6 não mostrou uma boa performance na previsão da geometria do estado fundamental de compostos do tipo MnP devido aos altos valores de RMSD obtidos para as superposições com as respectivas estruturas cristalográficas. Uma observação preliminar indica uma tendência em tornar o átomo de Mn tetraédrico, porém são necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

5.2. Estudo de estrutura eletrônica em nível DFT de teoria de algumas Mn-N-alquilpiridilporfirinas de alto spin

Com a avaliação previamente realizada do método semi-empírico PM6, decidimos que para os nossos propósitos, concernentes a esta dissertação bem como futuros e mais abrangentes objetivos, a metodologia semi-empírica não seria a mais apropriada, pois embora sua velocidade seja inquestionável, a descrição geométrica mostrou-se não-concordante com os dados experimentais aos quais tivemos acesso, desse modo, voltamos nossa atenção às metodologias baseadas na teoria do funcional da densidade.

O processo de otimização de geometria de modo geral busca encontrar um ponto de mínimo de energia na curva de energia potencial - onde por curva entende-se uma hipersuperfície das posições nucleares – mais próximo da geometria inicial fornecida.

Pode haver muitos mínimos locais numa superfície de muitos parâmetros (ver figura 5-2), de modo que se decidiu que uma otimização em nível semi-empírico como estimativa de geometria inicial não seria apropriado baseando-se nos dados obtidos na nossa avaliação do método PM6, pois na melhor das hipóteses o número de passos de otimização em nível DFT seria aumentado, ou aumentariam as chances dos pontos estacionários obtidos estarem relacionados a um mínimo local da superfície de energia potencial.

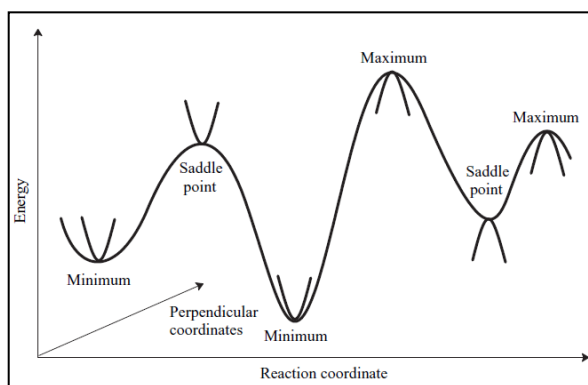


Figura 5-2. Perfil aproximado de uma superfície de energia potencial e seus pontos estacionários, sejam mínimos, máximos e pontos de sela (adaptado de [80]).

Seguimos os passos metodológicos descritos na seção 4.2, e os resultados alcançados serão apresentados para cada molécula individualmente, e em seguida serão exibidos dados comparativos de cada grupo, separados em complexos de Mn(II) e Mn(III).

5.2.1. Porfinatomanganês(II)

A figura 5-3 mostra o complexo porfinatomanganês(II) otimizado em nível B3LYP/6-311G(d,p) e com o ECP LANL2DZ para o Mn. Não se observam distorções com relação à planaridade do anel porfinato, sendo este um complexo de simetria D_{4h} , corroborando os resultados para estruturas similares determinadas por difração de raios-X que analisamos na seção 5.1.

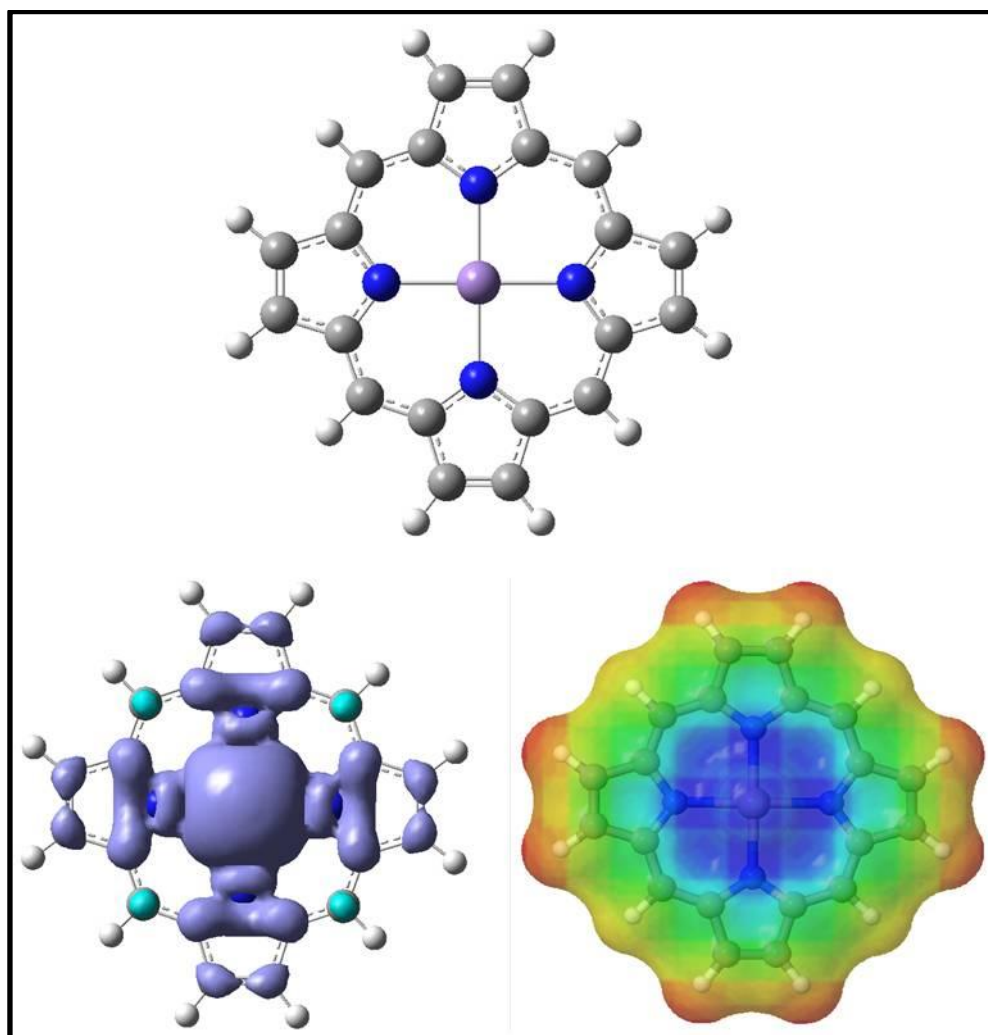


Figura 5-3. Porfinatomanganês(II): complexo otimizado (em cima), diferença de densidades de spin alfa e beta (em baixo e à esquerda) e mapa de potencial eletrostático (em baixo à direita) calculado na superfície de densidade eletrônica (vermelho: regiões positivas; azul: regiões negativas)

Temos também na figura 5-3 a diferença de densidade de spin alfa e beta ($\alpha - \beta$), de modo que fica evidenciado na imagem apenas as regiões de spin puramente alfa, visto que para o programa de visualização que utilizamos para gerar esta superfície (Gaussview5.0.8),

os elétrons desemparelhados são assumidos como tendo orientação α . Podemos perceber que a maior parte desta densidade localiza-se em regiões próximas ao átomo de manganês.

Adicionalmente, nessa figura, é mostrado o mapa de potencial eletrostático molecular (MEP, do inglês *Molecular Electrostatic Potential*) da porfinatomanganês(II). A escala adotada pelo programa de visualização online J-ICE trata as regiões mais negativas da superfície em azul, enquanto as mais positivas, vermelho; regiões de tonalidade esverdeada representam cargas neutras ou levemente positivas.

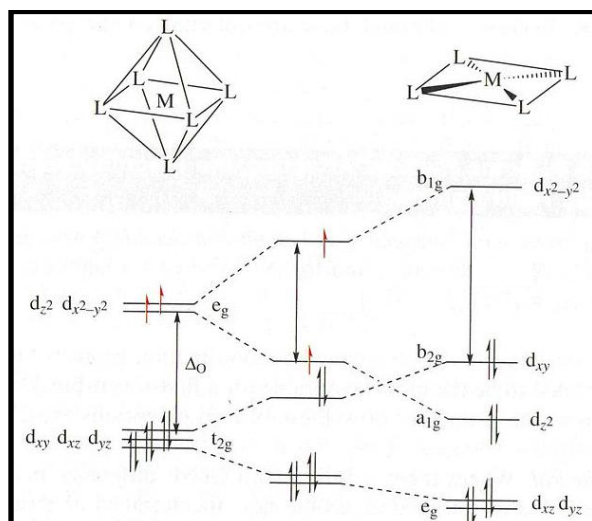
Na porfinatomanganês(II), as regiões mais positivas encontram-se na periferia da molécula, enquanto nas regiões centrais, ou arredores do Mn há um acúmulo de carga negativa, especialmente devido aos nitrogênios do anel pirrólico.

Considerando o fato de que para a porfinatomanganês(II) não haveria a facilitação eletrostática para a aproximação do superóxido e outras espécies negativas, acreditamos que este complexo não seria um bom mímico de SOD baseando-se nesta propriedade.

Neste ponto é importante ressaltar que para a porfinatomanganês(II) bem como para todas as moléculas que analisaremos na seção 5.2 sempre que nos referirmos a orbitais de fronteira, orbital molecular, HOMO (do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) estamos nos referindo aos chamados orbitais de Kohn-Sham, uma vez que estes orbitais foram obtidos a partir de cálculos em nível DFT de teoria.

Como evidenciamos na seção 3.13.2, a teoria do funcional da densidade é uma abordagem diferente da do método Hartree-Fock (método de função de onda), onde são obtidos de fato orbitais moleculares, porém os orbitais de KS guardam semelhanças com os OM e podem ser utilizados para diversas análises qualitativas [114,115].

Em complexos quadráticos planos, a ausência de ligantes no eixo z resulta no abaixamento das energias dos orbitais d que possuam esta componente. A energia do orbital d_{z^2} pode ficar menor do que a energia do orbital d_{xy} , enquanto a energia do orbital $d_{x^2-y^2}$ é aumentada. O diagrama de energia dos orbitais num campo octaédrico e quadrático plano para uma espécie d^8 pode ser vista na figura 5-4:



5-4. Desdobramento da energia dos orbitais d para um complexo octaédrico (esquerda), tetragonal (centro) e quadrático plano de baixo spin (direita) para uma espécie d^8

A estrutura quadrática plana é desfavorecida, do ponto de vista energético, quando comparada à octaédrica se ambas submetidas a um campo ligante fraco. Um campo ligante forte, por sua vez, faz com que a diferença de energia entre os orbitais d_{xy} e $d_{x^2-y^2}$ aumente, favorecendo o emparelhamento dos elétrons e deixando o orbital $d_{x^2-y^2}$, de alta energia, desocupado.

O orbital de Kohn-Sham ocupado de mais alta energia (que também chamaremos de HOMO) e o orbital desocupado de menor energia (também batizado de LUMO) são mostrados na figura 5-5. Observou-se que o HOMO corresponde a um orbital definido por um único elétron (elétron desemparelhado). As contribuições mais significativas para a construção deste orbital (dadas pelos coeficientes da combinação dos OM em termos das funções de base centradas nos átomos) seguem: 0.718 do orbital $d_{x^2-y^2}$ (simetria b_{1g}) do Mn (aproximadamente 55%), e 0.183 dos orbitais P_y e P_x de cada N coordenado ao manganês (totalizando aproximadamente 27%). O estado eletrônico deste complexo é assinalado como 6A_g .

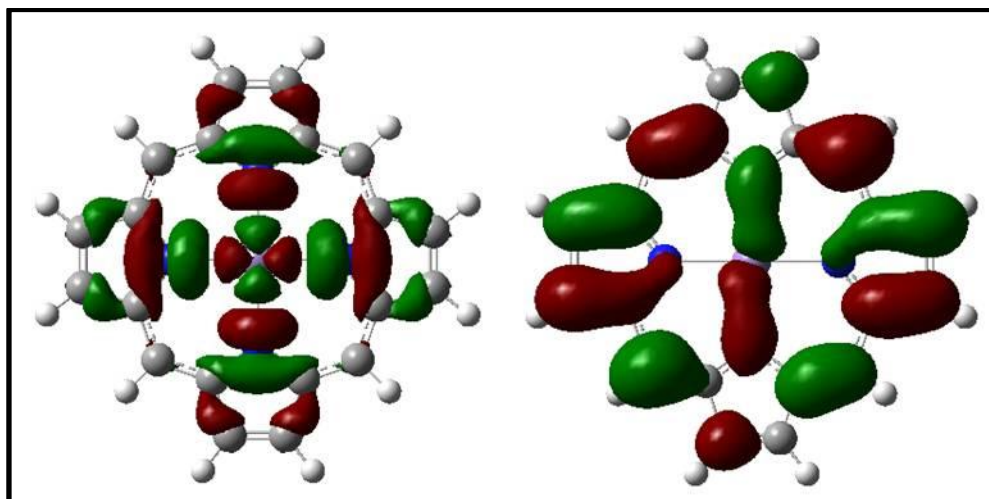


Figura 5-5. Orbitais de fronteira da Mn(II)Porfirina, orbital HOMO (esquerda) e orbital LUMO (direita)

Observamos que o orbital de fronteira HOMO é formado de grande contribuição de orbital d do metal, e é um orbital com elétron de orientação alfa, o que nos sugere que, caso ocorra a oxidação do complexo, ou seja, a perda de elétrons, este será retirado deste orbital, reiterando a importância do centro metálico nos processos de oxi-redução das metaloporfirinas sintéticas discutidas na introdução desta dissertação.

Com relação ao orbital LUMO, que é bastante delocalizado, as maiores contribuições estão relacionadas aos orbitais p_z dos nitrogênios e carbonos imediatamente ligados a eles, sendo ao todo aproximadamente 28% de contribuição destes orbitais. Os orbitais d do metal contribuem com apenas cerca de 2%.

5.2.2. Aquaporfinatomangânês(II)

A inclusão de uma molécula de água coordenada axialmente ao átomo central faz com que haja uma quebra de simetria, com o direcionamento do manganês para fora do plano da porfirina, assumindo uma conformação “*domed*”. A Figura 5-6 ilustra a saída do plano por parte do Manganês, gerando conseqüentemente uma leve distorção no anel como um todo. Escolhemos mostrar o complexo da forma observada na figura 5-6 para que o leitor possa verificar esta mudança na conformação.

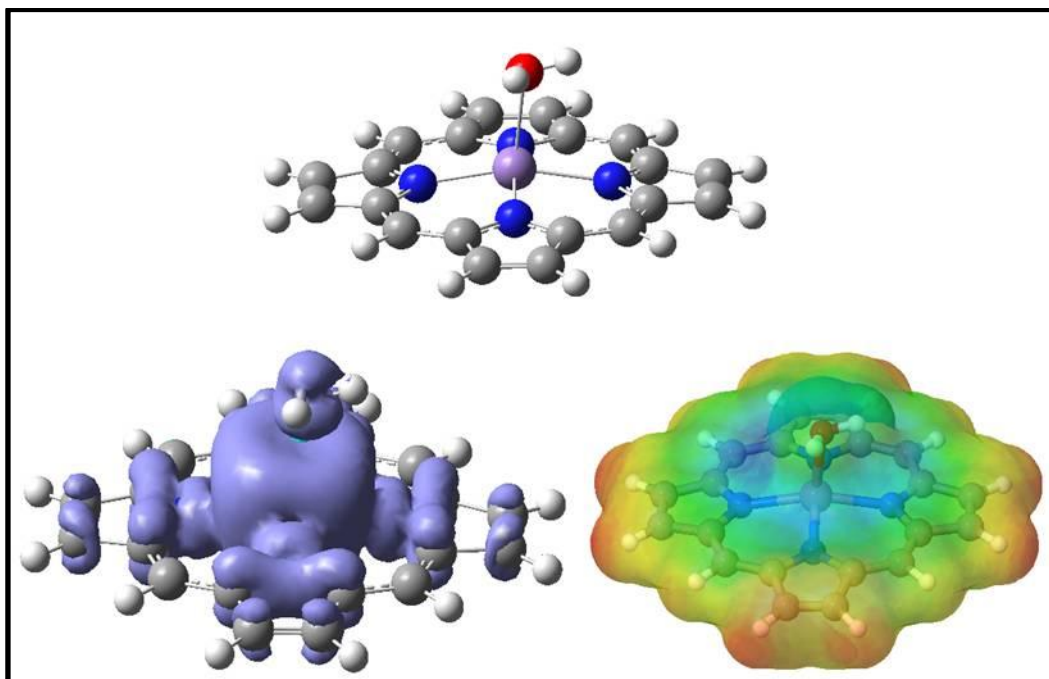


Figura 5-6. Aquaporfinatomanganês(II): complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

De fato há referências que sugerem (para sistemas como as MnTPP) que a coordenação de um único ligante axial leva o átomo metálico para fora do plano da porfirina [161,162].

A diferença ($\alpha - \beta$) na densidade de spin é semelhante ao caso da porfinatomanganês(II), onde temos uma grande concentração de densidade de spin alfa nos arredores do centro metálico.

O mapa eletrostático sofre modificações decorrentes da coordenação do átomo de oxigênio da água, que atua retirando carga do anel porfinato. Como consequência há um aumento na carga do átomo de manganês (imediatamente coordenado ao oxigênio da água), gerando por sua vez uma distribuição de carga negativa menos “densa” ao redor do centro metálico.

Os orbitais HOMO e LUMO da aquaporfinatomanganês(II) guardam grande semelhança com os da porfinatomanganês(II), sendo ainda o HOMO definido por um elétron desemparelhado marcadamente com contribuição dos orbitais d (com o orbital $d_{x^2-y^2}$ sendo dominante) do Mn, cerca de 54%. A energia deste orbital é diminuída, e é uma tendência para os complexos da série estudada aqui. Mais adiante analisaremos em mais detalhes as tendências observados para o grupo das Mn(II). Para este caso e todos os demais da série Mn(II) estudada, o estado eletrônico assinalado é 6A .

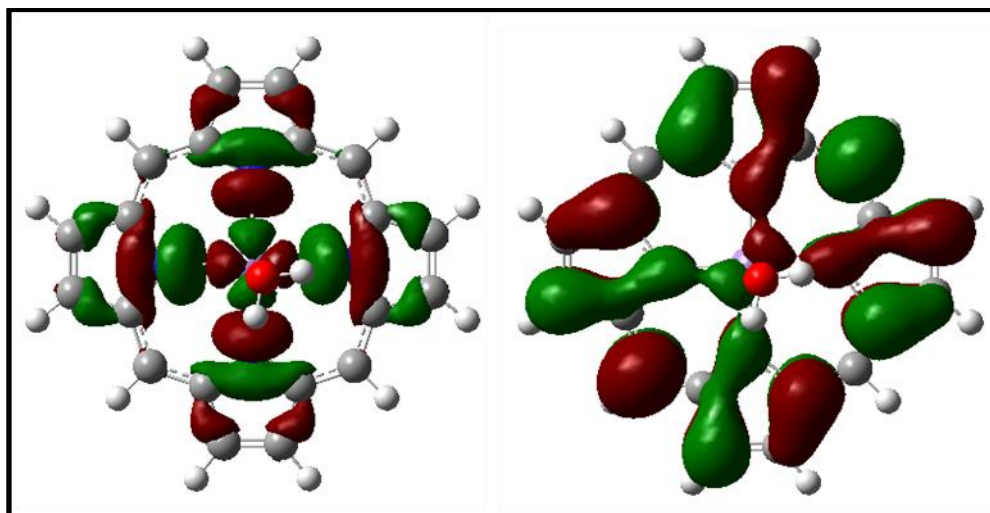


Figura 5-7. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da aquaporfinatomanganês(II)

O orbital LUMO apresenta contribuição de cerca de 29% dos orbitais p_z dos nitrogênios e carbonos ligados aos N, havendo apenas um pequeno aumento na contribuição dos demais carbonos dos anéis pirrólicos.

5.2.3. Mn(II)BM-2-PyP(H₂O)²⁺ - aqua-5,10-bis(*N*-metilpiridinium-2-il)-15,20-bis(2-piridil) porfirinatomanganês(II)

A partir da Mn(II)BM-2-PyP(H₂O)²⁺ temos a inclusão dos substituintes piridil nas posições meso da porfina (que leva a um severo aumento no custo computacional devido ao aumento do número de átomos). Além dos substituintes piridil, em dois deles incluímos substituintes metil ligados ao nitrogênio da piridina, conferindo ao complexo uma carga positiva de +2. A figura 5-8 mostra a geometria otimizada dessa molécula.

Os anéis piridínicos não substituídos apresentam ângulos diedrais maiores com relação aos metil-substituídos, possivelmente devido a um impedimento estérico causado pelo volume do substituinte metil.

Observou-se que há um aumento das distâncias Mn-N e uma diminuição da distância Mn-O quando comparadas ao complexo aquaporfinatomanganês(II), ou seja, o Mn sai ainda mais do plano porfirínico original e simultaneamente aproxima-se da água axialmente coordenada.

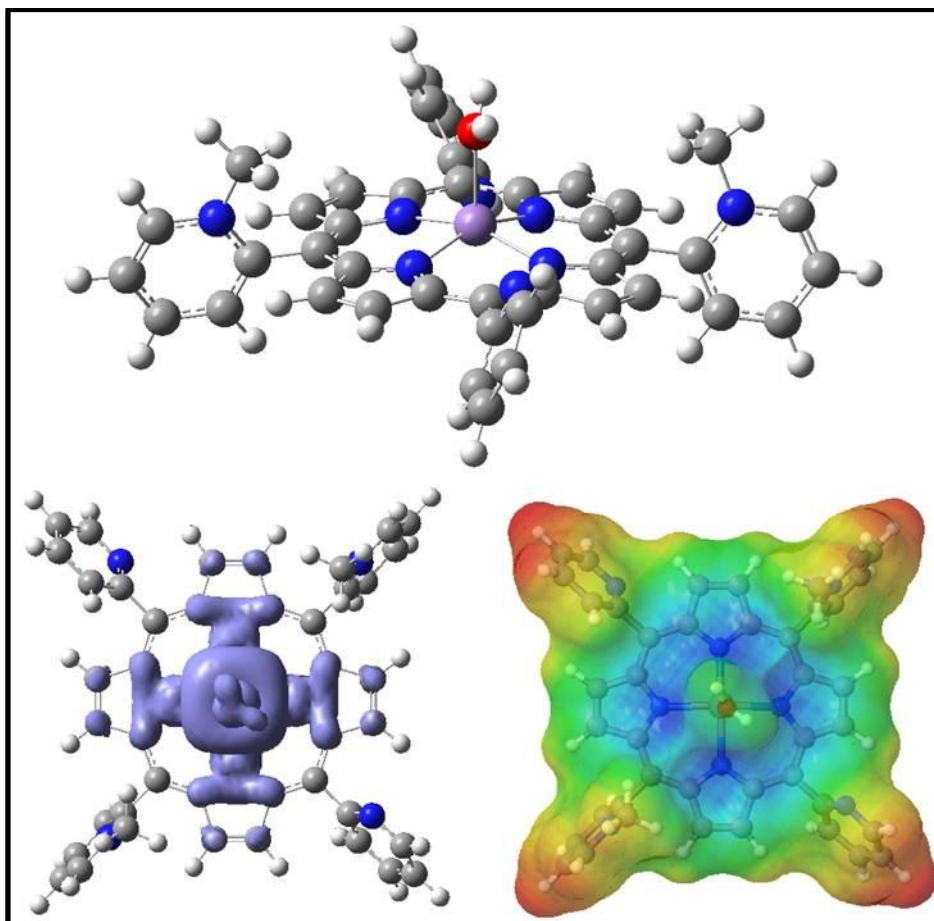


Figura 5-8. $\text{Mn(II)BM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{2+}$: complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

Com relação à densidade de spin, esta parece aumentar sensivelmente nas proximidades do centro metálico.

O mapa de potencial eletrostático deste complexo mostra uma maior dispersão das cargas negativas pela extensão do anel porfirínico. Os pontos mais positivos são assinalados pelas extremidades dos substituintes piridil, que quando carregados positivamente atuam como retiradores de elétrons, tornando o anel porfirínico em si mais positivo. A carga no átomo de Mn também é aumentada.

Novamente segue-se o perfil de orbital HOMO dos complexos anteriores, sendo aproximadamente composto de 55% de contribuições dos orbitais d do metal. A representação desses orbitais está na figura 5-9.

Observou-se ainda uma diferenciação com relação ao orbital LUMO, que não apresenta contribuição apreciável das funções de base centradas no manganês, sendo cerca de 20% de contribuição relacionada aos orbitais p_y dos nitrogênios e carbonos que compõe os anéis piridínicos metil-substituídos.

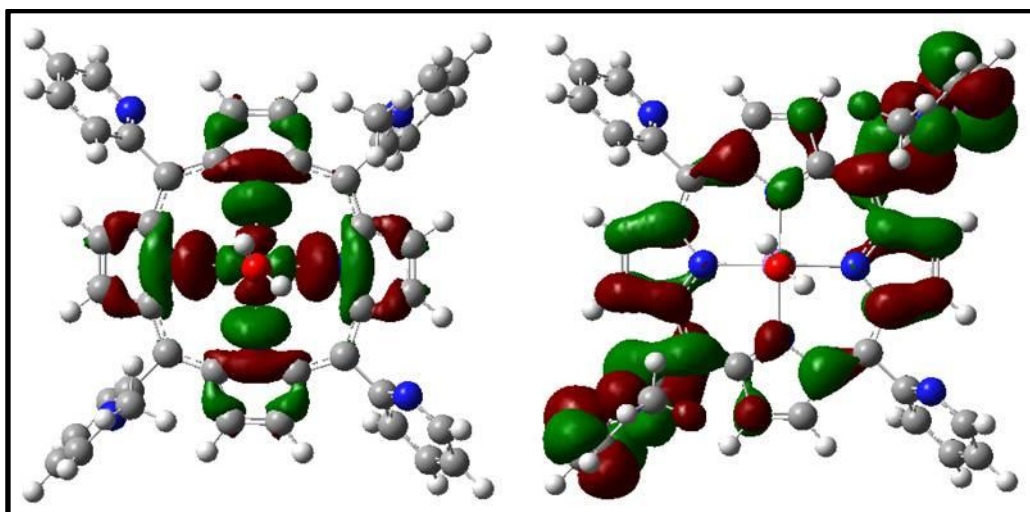


Figura 5-9. Orbitais HOMO (dir.) e LUMO (esq.) da $\text{Mn(II)BM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{2+}$

A energia do orbital HOMO da $\text{Mn(II)BM-2-PyP}^{2+}$ é bastante reduzida ao compararmos com a aquaporfinatomanganês(II), o que pode sugerir uma estabilização do complexo frente a oxidação, pois se faria necessário maior quantidade de energia para retirar esse elétron.

5.2.4. $\text{Mn(II)TrM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{3+}$ - aqua-5,10,15-tris(*N*-metilpiridinium-2-il)-20-bis(2-piridil)porfirinatomanganês(II)

A inclusão de mais um substituinte metil ligado ao nitrogênio de um anel piridínico gera a carga total de +3 para a $\text{Mn(II)TrM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{3+}$. A figura 5-10 mostra a geometria otimizada para essa molécula.

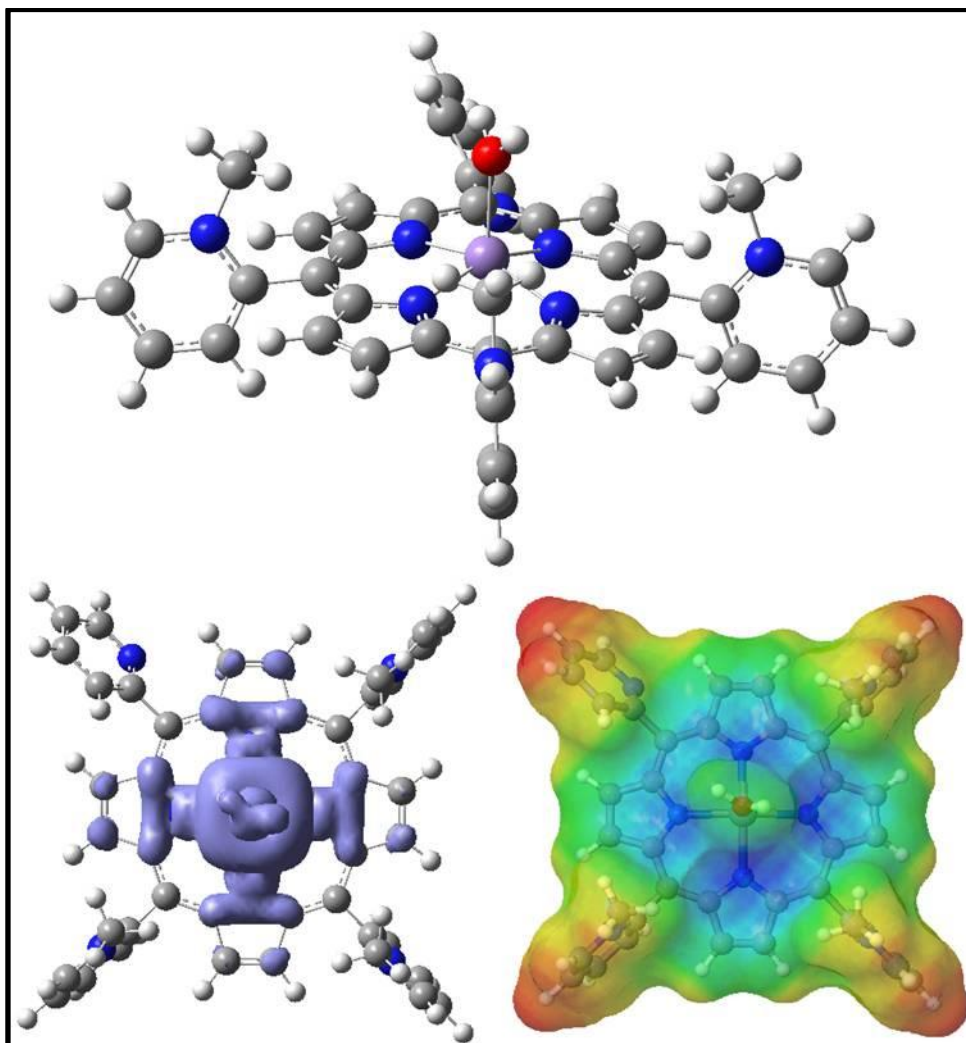


Figura 5-10. $\text{Mn(II)TrM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{3+}$: complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

Nessa molécula, o átomo de manganês posiciona-se ainda mais fora do plano, e a ligação Mn-O tem seu comprimento ainda mais reduzido. Este comportamento mostrou-se uma tendência na série de Mn(II)Ps estudadas aqui, de modo que conforme a carga total do complexo aumenta, e mais carga é retirada do anel porfirínico, mais o átomo de manganês tende a afastar-se do plano formado pelos anéis pirrólicos (lembrando que não mais é um plano perfeito, de simetria D_{4h} , mas levemente distorcido).

A densidade de spin continua concentrada nas regiões próximas ao centro metálico.

A carga no átomo de manganês é aumentada, somada a uma maior dispersão das cargas negativas no anel.

O orbital HOMO com aproximadamente 54% de contribuição dos orbitais d do metal é mostrado na figura 5-11. O orbital LUMO passa a receber contribuições do anel piridínico que teve sua carga aumentada devido à inclusão de substituinte metil, cerca de 21,5% de

contribuição dos anéis piridínicos metilados (o “restante” do orbital é composto de diversas contribuições menores de vários orbitais e de muitos átomos, caracterizando a grande delocalização). Novamente há um decréscimo na energia do orbital HOMO, que parece estabilizar-se conforme a carga total do complexo aumenta.

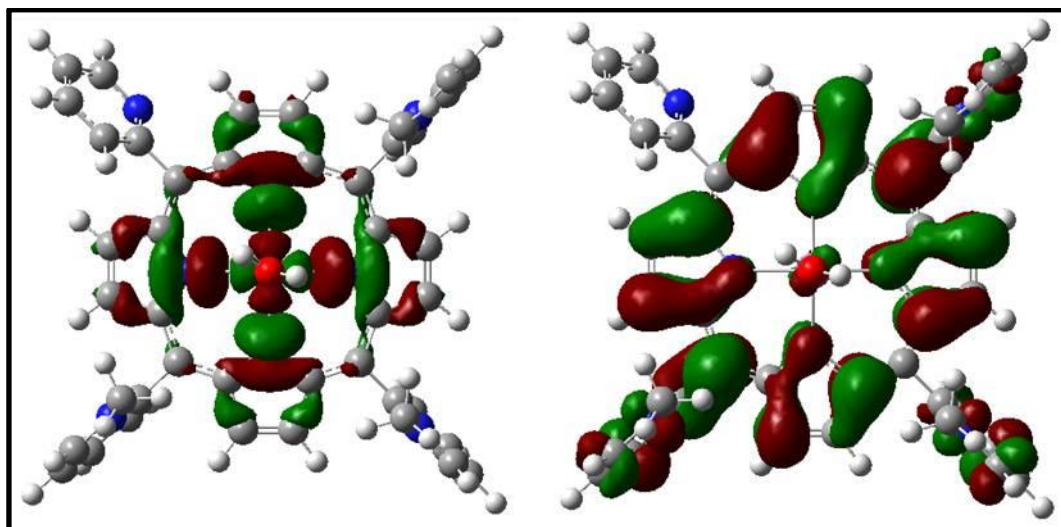


Figura 5-11. Da esquerda para a direita: orbitais HOMO e LUMO da $\text{Mn(II)TrM-2-PyP}^{3+}$.

5.2.5. $\text{Mn(II)TM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{2+}$ - aqua-5,10,15,20-tetraquis(*N*-metilpiridinium-2-il) porfirinatomanganês(II)

Seguindo com a inclusão de cargas positivas nas posições orto do anel piridínico, chegamos ao complexo de maior carga da série, +4. A tendência de saída do plano por parte do átomo de manganês é confirmada, bem como o encurtamento da ligação Mn-O. Todos os anéis piridínicos formam ângulos diedrais de aproximadamente 90° com o anel de porfirina, que por sua vez vai se aproximando novamente de uma estrutura plana. Esses detalhes podem ser conferidos na figura 5-12.

A densidade de spin alfa permanece amplamente concentrada nas proximidades do centro metálico.

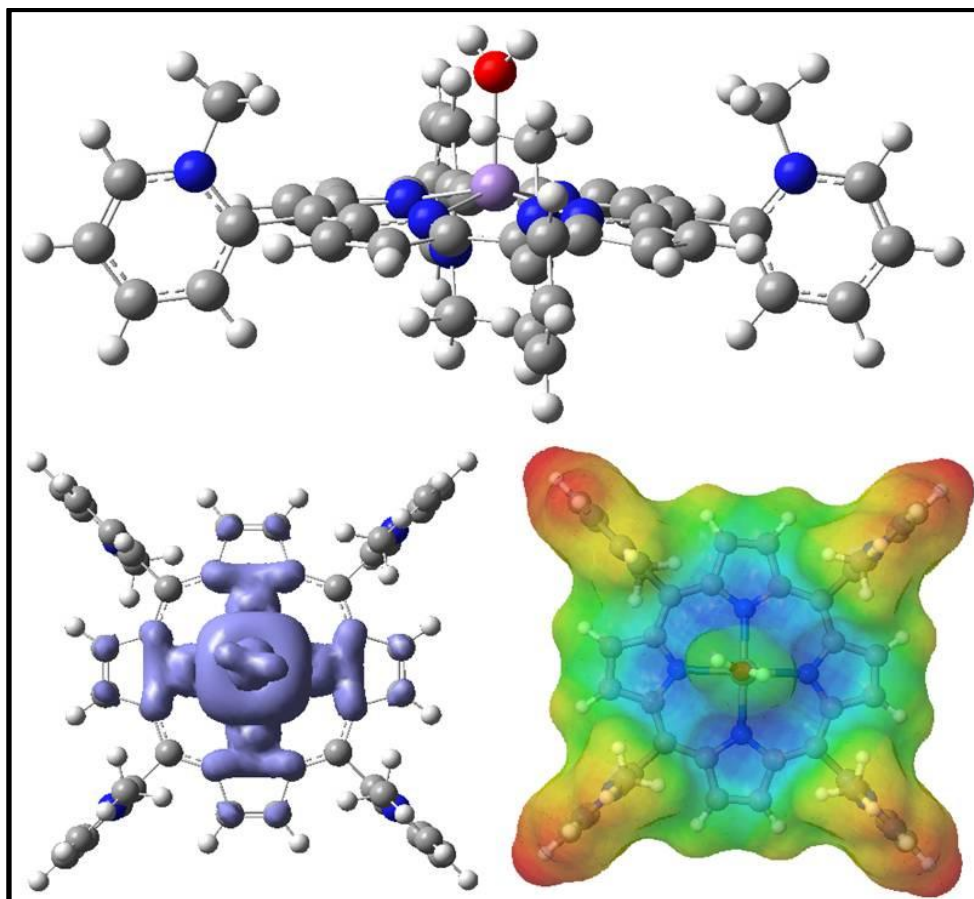


Figura 5-12. $\text{Mn(II)TM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{4+}$: complexo otimizado (topo), diferença de densidade de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

Na $\text{Mn(II)TM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{4+}$ a carga no manganês é a maior da série, conforme esperado devido ao maior efeito retirador de elétrons proveniente dos substituintes piridil metil-substituídos, que alcançam um máximo neste complexo.

O orbital HOMO (conforme pode ser visto na figura 5-13) apresenta contribuição de aproximadamente 54% de orbitais d do metal. Seguindo a tendência observada na série em estudo, o orbital HOMO é definido por um elétron desemparelhado, e como veremos a seguir, tal orbital tem sua energia gradativamente diminuída. Com relação ao orbital LUMO, as contribuições provenientes dos substituintes na posição meso são bastante reduzidas, restando principalmente orbitais formados pelas funções de base dos átomos do anel porfirínico, cerca de 22% de contribuição destes.

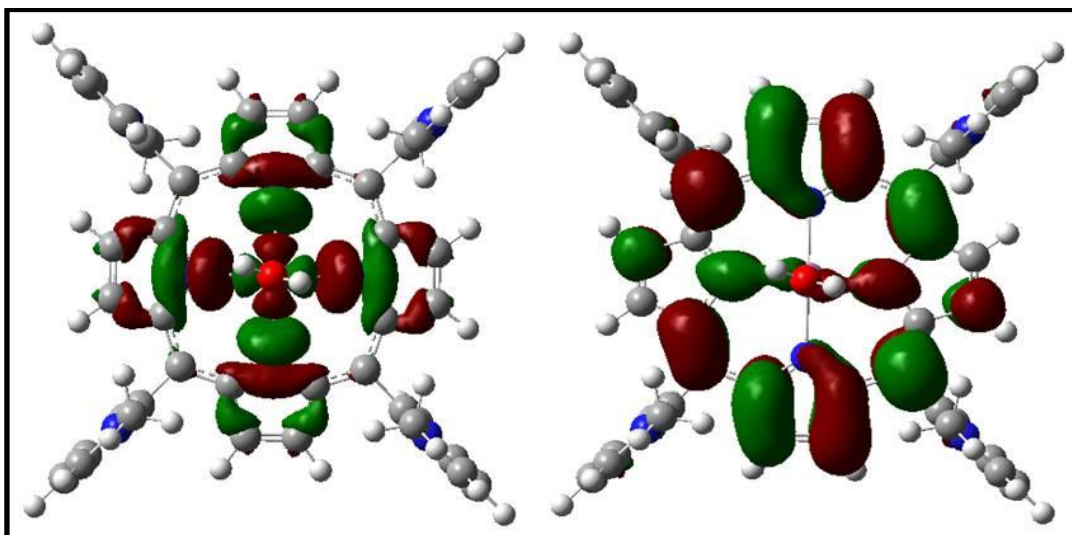


Figura 5-13. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da $\text{Mn(II)TM-2-PyP(H}_2\text{O)}^{4+}$.

5.2.6. Análise de algumas propriedades estruturais e eletrônicas das $\text{Mn(II)XM-2-PyP(H}_2\text{O)}$

a) Propriedades Geométricas

Nesta seção apresentamos os resultados de distâncias de ligação Mn-N e Mn-O para os aqua complexos.

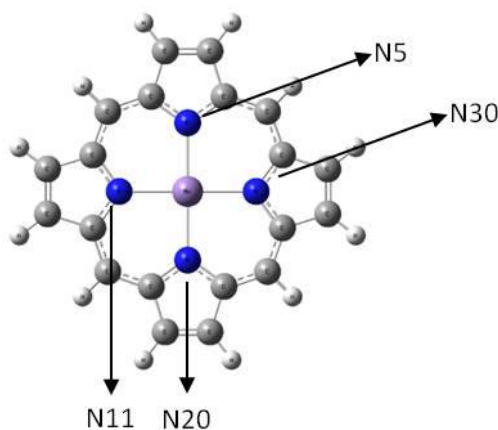


Figura 5-14. Anel de Porfina metalado; as setas indicam a numeração adotada para os átomos de N

Na tabela 5-2 apresentamos as distâncias de ligação calculadas para o poliedro de coordenação do Mn. A saída do plano é cada vez mais pronunciada uma vez que se observa que as distâncias Mn-N em média, aumentam. Por sua vez, as distâncias Mn-O diminuem.

Tabela 5-2. Distâncias de ligação Mn-N e Mn-O para os complexos estudados (todas as distâncias em ângstrons)

	R(Mn-N5)	R(Mn-N11)	R(Mn-N20)	R(Mn-N30)	R(Mn-O)
Mn(II)Porfina	2,08840	2,08840	2,08840	2,08840	
Mn(II) (H ₂ O)Porfina	2,10960	2,12270	2,12279	2,10971	2,34029
Mn(II)BM-2-PyP	2,12709	2,12390	2,12839	2,12652	2,29584
Mn(II)TrM-2-PyP	2,12799	2,12691	2,14079	2,14027	2,28974
Mn(II)TM-2-PyP	2,13998	2,13804	2,13848	2,13685	2,27812

O comportamento observado pode ser interpretado em termos da estabilidade metal-ligante desses complexos, fazendo um paralelo com as questões discutidas na introdução desta dissertação, onde observamos que os complexos cujos centros metálicos atingem a forma +2 tendem a terem o átomo de manganês descoordenado mais facilmente.

O íon Mn(II) é maior que o íon Mn(III), o que também contribuiria para uma acomodação mais difícil do Mn(II) no poliedro de coordenação.

b) Cargas Atômicas

Observamos na tabela 5-3 as cargas atômicas baseadas na abordagem de Mulliken e as cargas NBO para o átomo de manganês dos complexos de Mn(II) estudados aqui. A presença da água coordenada axialmente somado ao efeito retirador de elétrons dos meso-substituintes carregados positivamente contribuem para o gradativo acréscimo da carga positiva verificado no átomo metálico central.

Tabela 5-3. Cargas de Mulliken e NBO do Mn nos complexos estudados

	Mulliken	NBO
Mn(II)Porfina	1,014	1,275
Mn(II) (H ₂ O)Porfina	1,016	1,191
Mn(II)DM-2-PyP	1,038	1,206
Mn(II)TrM-2-PyP	1,052	1,212
Mn(II)TM-2-PyP	1,061	1,216

c) Orbitais de Fronteira

Observou-se o decréscimo da energia do HOMO no decorrer da série, avaliada a partir da inclusão dos substituintes piridil, similarmente ao que ocorre com a energia do

LUMO, porém numa maior magnitude, resultando numa separação cada vez maior entre as energias dos estados. Informações quantitativas podem ser vistas na tabela 5-4, onde também incluímos os autovalores de $\hat{S}^2$, a fim de estimar a extensão da contaminação de spin.

Tabela 5-4. Energia dos orbitais de fronteira (u.a.), $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) das Mn(II)P avaliadas

	HOMO (u.a.)	LUMO(u.a.)	ΔE (ev)	$\hat{S}^2$
Mn(II)Porfina	-0,1732	-0,0938	2,1591	8,7548
Mn(II)(H ₂ O)Porfina	-0,1693	-0,0871	2,2373	8,7540
Mn(II)BM-2-PyP	-0,3417	-0,2732	1,8624	8,7539
Mn(II)TrM-2-PyP	-0,4295	-0,3506	2,1486	8,7539
Mn(II)TM-2-PyP	-0,5171	-0,4341	2,2602	8.7537

Novamente fazemos um paralelo com as observações realizadas na seção 1, onde foi discutido que o aumento no potencial de redução poderia causar a estabilização dos complexos MnP na sua forma Mn(II). Os potenciais de redução para os complexos Mn(III)BM-2-PyP³⁺, Mn(III)TrM-2-PyP⁴⁺ e Mn(III)TM-2-PyP⁵⁺ são de respectivamente +53, +118 e +220 mV (vs NHE), e o que observamos aqui? Que o análogo Mn(II) da Mn(III)TM-2-PyP⁵⁺ desta série, ou seja, sua forma reduzida, apresenta a menor energia do orbital HOMO, bem como a maior separação entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO, o que sugere uma maior estabilidade deste complexo quando comparado às demais Mn(II)XM-2-PyP.

A maior separação entre os níveis HOMO e LUMO e a redução gradual da energia do HOMO podem ser tomados como fatores que justificariam teoricamente a dificuldade relacionada ao processo de oxidação destas espécies uma vez que este seria inibido pela necessidade de um maior gasto de energia para a retirada do elétron desemparelhado que caracteriza o orbital HOMO.

Além desta questão energética, como observamos há pouco, a cada vez mais proeminente saída do átomo de manganês do plano formado pelo anel porfirínico pode dar indícios sobre a perda de Mn(II) do complexo, que ocorre para MnPs de elevado potencial de redução.

Naturalmente, o processo de oxi-redução envolve componentes entálpicas e entrópicas, e o que sugerimos aqui é um paralelo, uma analogia do comportamento observado experimentalmente e os dados calculados de estrutura eletrônica.

Para um estado sexteto puro, teríamos o valor de $\hat{S}^2$ dado por $S_z(S_z + 1) = 8,75$ (para $S_z = 2,5$), e os valores calculados se aproximaram bastante do valor esperado para um estado

de spin bem definido. Com isso, observou-se que a contaminação de spin foi bastante reduzida seguindo o tratamento DFT/B3LYP e a metodologia executada.

5.2.7. Porfinatomanganês(III)

O complexo Porfinatomanganês(III), assim como seu análogo Mn(II), apresenta simetria D_{4h} e sua geometria pode ser vista na figura 5-15. Observa-se densidade de spin alfa reduzida ao redor do centro metálico quando comparamos com a figura 5-3, o que é esperado quando descrevemos a porfinatomanganês(III) num estado quinteto, com 4 elétrons desemparelhados nos orbitais d, contra 5 elétrons da Mn(II).

O mapa de potencial eletrostático apresenta perfil muito semelhante ao da porfinatomanganês(II), com as regiões mais positivas espalhadas pela periferia da molécula, e um acúmulo de carga negativa ao redor do centro metálico (na superfície de densidade eletrônica), o que dificultaria a aproximação do superóxido e derivados.

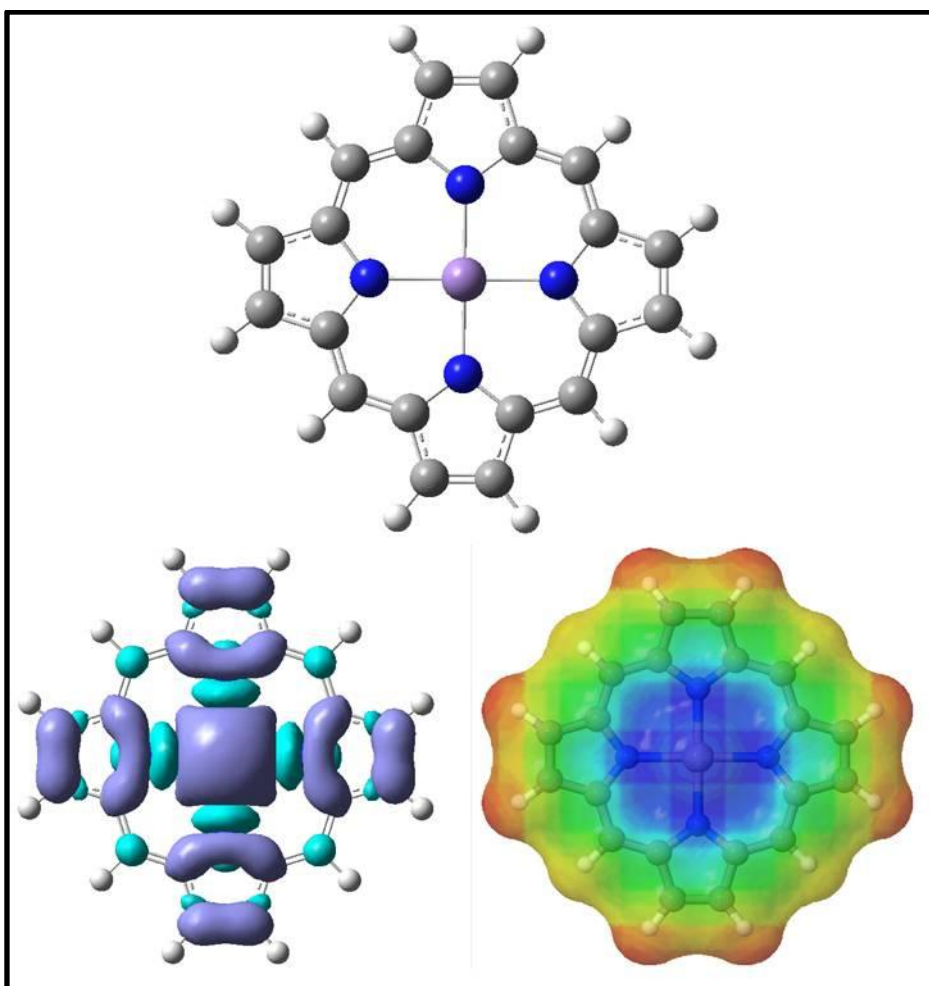


Figura 5-15. Porfinatomanganês(III): complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

O átomo de Mn em sua forma Mn(II) apresenta configuração eletrônica $d^5 4s^0$, e no complexo formado com a porfirina, observamos que o orbital HOMO mantém características de orbital d do metal, sendo inclusive definido por um elétron desemparelhado. A perda deste elétron, leva o manganês a seu próximo estado de oxidação, Mn(III). Neste processo, observamos que o orbital mais alto ocupado num complexo Mn(III)Porfirina deixa de apresentar contribuição apreciável de orbitais d do metal, sendo agora simetricamente distribuído pelos anéis pirrólicos que formam o anel porfirínico e definido por um elétron de spin com orientação beta. Esse detalhe pode ser visto na figura 5-16.

Além disso, há um orbital definido por elétron de orientação diferente (alfa) com forma similar e energia bastante próxima ao correspondente HOMO, o que sugere que este par de elétrons estaria emparelhado.

O orbital LUMO, por sua vez, guarda muitas semelhanças como o orbital HOMO do complexo porfinatomanganês(II), inclusive os aproximados 55% de contribuição do orbital $d_{x^2-y^2}$.

Os orbitais LUMO+1 e LUMO+2 também são principalmente “compostos” de orbitais d, com cerca de 47% de contribuição destes.

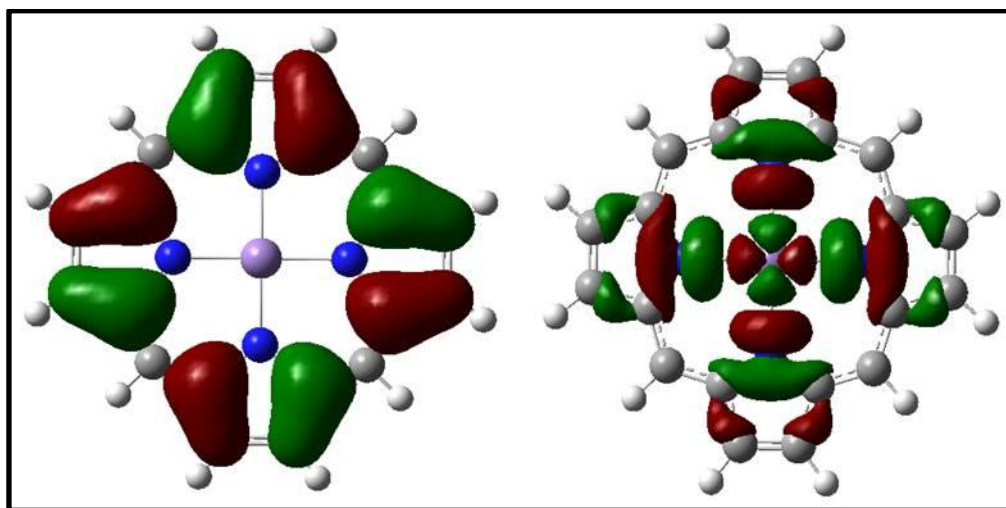


Figura 5-16. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Porfinatomanganês(III)

Estas informações sugerem que caso ocorra um processo de redução deste complexo, o elétron recebido provavelmente seria acomodado no orbital LUMO de menor energia, sendo este principalmente “formado” por orbital d do centro metálico. O orbital HOMO apresenta energia da ordem de -0,3349 u.a., contra -0,2515 u.a. do orbital LUMO, descrevendo uma

separação de 2,2692 eV. O estado eletrônico assinalado para este sistema é 5B_2g . O valor de $\hat{S}^2$ é de 6,0555, bastante próximo ao valor puro esperado, que seria de 6,0000.

5.2.8. Bisaquaporfinatomanganês(III)

A otimização do complexo bisaquaporfinatomanganês(III) mostrou que a inclusão de duas moléculas de água como ligantes axiais não causa mudanças significativas na conformação do anel porfirínico, permanecendo este quase que totalmente plana. O plano de visualização da figura 5-17 foi escolhido para ressaltar este fato.

Pontuamos aqui que o cálculo de frequências associados a estes complexos coordenados axialmente a uma ou duas moléculas de água muito comumente apresentavam frequências negativas (associadas a pontos de sela ou máximos da SEP), e os modos normais correspondentes estão normalmente associados a vibrações da molécula de água. Este fato nos obrigou a realizar inúmeras repetições do processo de otimização até que um ponto estacionário de mínimo fosse alcançado.

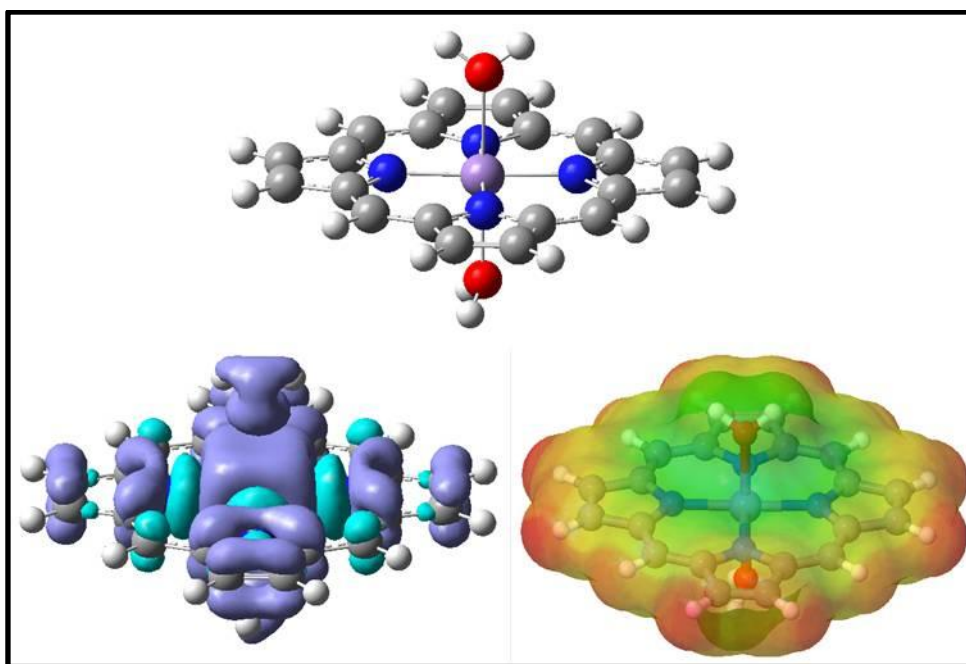


Figura 5-17. Bisequaporfinatomanganês(III): complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

A diferença na densidade de spin segue o mesmo perfil da molécula de Porfinatomanganês(II), com menor densidade de spin alfa ao redor do centro metálico.

O mapa de potencial eletrostático já apresenta uma significativa diminuição das regiões marcadamente negativas na densidade eletrônica (regiões em azul), observação que decorre do fato do Mn estar num estado de oxidação mais positivo e o fato de haver agora duas moléculas de água coordenadas a ele, atuando no sentido de retirar carga do anel porfirínico.

A presença das duas moléculas de água coordenadas axialmente ao metal de transição não traz grandes modificações aos orbitais HOMO e LUMO da bisaquaporfinatomanganês(III). A forma destes orbitais, mostrada na figura 5-18, permanece quase que inalterada e a contribuição dos orbitais d do metal para o orbital LUMO continua da ordem de 55%. Todas as observação realizadas para a porfinatomanganês(III) são aplicadas para este complexo. As energias dos orbitais HOMO e LUMO são respectivamente -0,3200 u.a. e -0,2308 u.a. com separação de energia da ordem de 2,4279 eV.

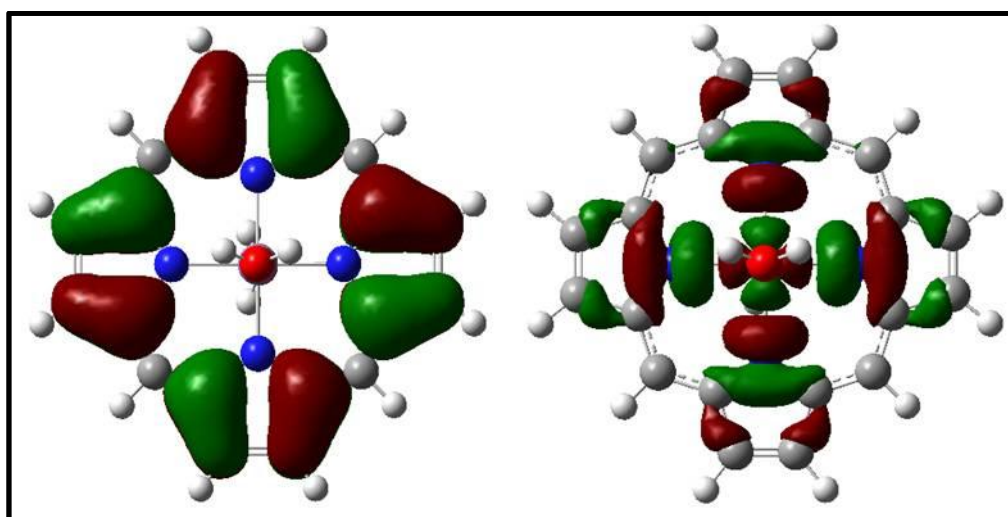


Figura 5-18. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Bis-aquaporfinatomanganês(III)

A energia dos orbitais de fronteira é aumentada, que para o caso do orbital LUMO, pode indicar uma facilitação para a entrada de um elétron (redução). O estado eletrônico deste sistema e os demais da série é 5A . O valor de $\hat{S}^2$ é de 6,0563, indicando pouca contaminação de spin.

5.2.9. Mn(III)BM-2-PyP(H₂O)₂³⁺ - aqua-5,10-bis(*N*-metilpiridinium-2-il)-15,20-bis(2-piridil) porfirinatomangans(III)

A inclusão dos substituintes piridil nas posições meso, sendo dois destes carregados positivamente gera uma carga total de +3 para a Mn(III)BM-2-PyP³⁺. A figura 5-19 mostra a geometria calculada para esse complexo.

O poliedro de coordenação do átomo metálico permanece um octaedro quase que perfeito, porém o anel porfirínico apresenta uma leve distorção do tipo “Ruffled”. Novamente os ângulos diedrais formados pelos substituintes piridil em relação ao anel são de cerca de 90°, justificado pelo impedimento estérico causado pelo volume dos grupos metil na posição *orto* da piridina. Os substituintes piridil que não sofrem aumento de carga pela ligação a um substituinte metil possuem maior liberdade para rotacionar, consequentemente aumentando o referido ângulo diedral.

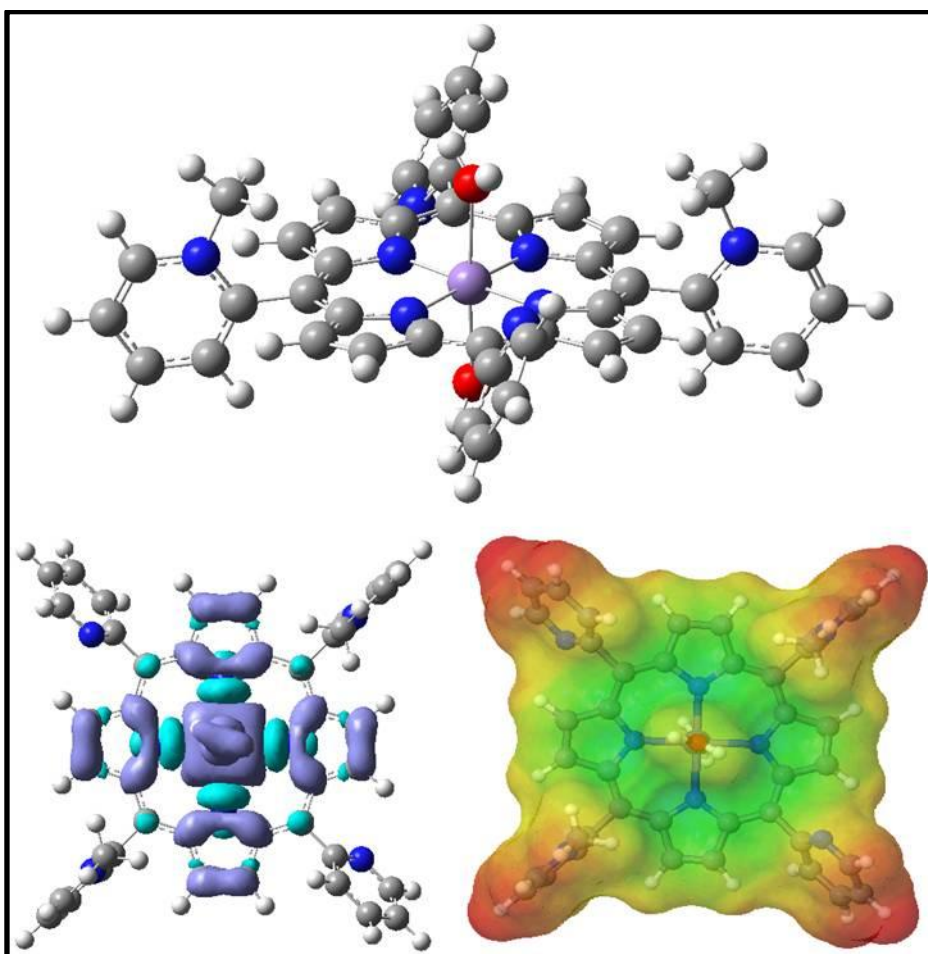


Figura 5-19. Mn(III)BM-2-PyP(H₂O)₂³⁺: complexo otimizado (topo), diferença de densidades de spin (abaixo, à esq.) e MEP (abaixo, à dir.)

A diferença da densidade de spin mantém o perfil das demais moléculas desta série, sendo reduzido quando comparado às moléculas da série das Mn(II).

A maior carga positiva no Mn e o efeito retirador de elétrons promovido pelos grupos piridil positivamente carregados contribuem para um mapa eletrostático onde é difícil observar regiões de carga negativa, que geraria um ambiente propício para a aproximação de espécies negativas, que são oxidadas pela Mn(III)BM-2-PyP³⁺. A diferença é bastante notória quando comparamos os MEPs das figuras 5-19 e 5-7 (Mn(II)BM-2-PyP(H₂O)²⁺), onde na última, ainda há uma generosa distribuição de carga negativa na superfície de densidade eletrônica nas regiões próximas ao manganês (regiões marcadamente azuladas), enquanto para este caso, a mesma região é primariamente esverdeada, indicando carga aproximadamente neutra ou levemente positiva. Acreditamos que este fato corrobora a observação experimental de que as Mn(III)XM-2-PyP apresentam uma facilitação eletrostática para a aproximação de espécies negativas.

Com a inserção dos substituintes piridil, o orbital HOMO do complexo (mostrado na figura 5-20) passa a ser construído principalmente com contribuição dos anéis os quais não foram incluídos grupos metil e funções de base dos átomos constituintes do anel porfirínico. Também para este caso, há um orbital definido por um elétron de orientação distinta com energia e forma similares ao HOMO, o que sugere o emparelhamento deste par (lembrando que a distinção destes elétrons ocorre ao escolhermos uma função de onda do tipo UHF).

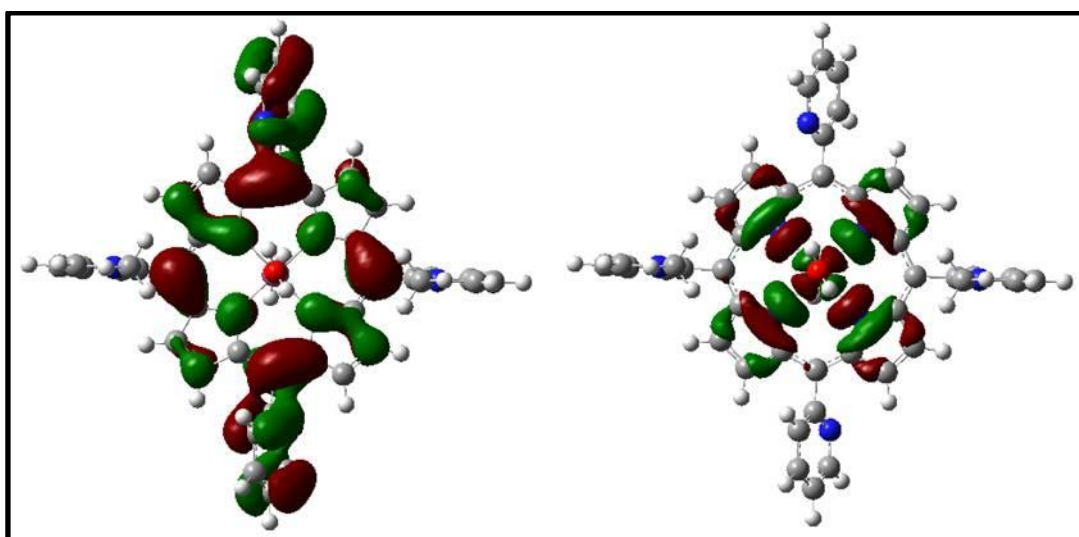


Figura 5-20. Orbitais HOMO (esq.) e LUMO (dir.) da Mn(III)BM-2-PyP(H₂O)₂³⁺.

O orbital LUMO por sua vez, não apresenta modificação significativa quando comparado as demais moléculas da série (cerca de 54% de contribuição de orbitais d). A

tabela 5.7 mostra informações quantitativas acerca das energias destes orbitais de interesse. O orbital HOMO apresenta energia de -0,3540 u.a., o LUMO, -0,3851 u.a., a separação entre eles, 2,2698 eV. O valor de $\hat{S}^2$ para este sistema é de 6,0553.

Muito infelizmente não conseguimos realizar uma otimização satisfatória dos complexos $\text{Mn(III)TrM-2-PyP(H}_2\text{O)}_2^{4+}$ e $\text{Mn(III)TM-2-PyP(H}_2\text{O)}_2^{5+}$ em tempo hábil para a finalização deste trabalho, especialmente devido aos problemas previamente discutidos. A otimização das moléculas de interesse restantes continua sendo realizada, e o mais breve possível seus resultados serão documentados.

Capítulo 6: Conclusões

6. Conclusões

Esta dissertação foi dividida em duas partes principais, descritas nas seções 4.1 e 4.2. Descreveremos separadamente as conclusões pertinentes a cada etapa realizada separadamente.

Com relação à avaliação do método PM6 no que se refere principalmente a previsão da geometria do estado fundamental com ênfase na planaridade do anel porfirínico das MnP's que dispunham de estruturas cristalográficas de raios-X no banco de dados CSD, pudemos evidenciar que a presença do átomo metálico pode causar uma severa distorção no anel porfirínico otimizado teoricamente, em comparação com sua respectiva estrutura cristalográfica.

Houve uma tendência para o direcionamento das moléculas otimizadas para as conformações “ruffled” ou “saddled”.

Os valores de RMSD calculados a partir das superposições das estruturas foram, em geral, elevados. Algumas exceções de destaque são os casos das moléculas de código (no banco de dados CSD) SEMNIH01, que se trata de um anel tetrafenilporfirina não-metalado, o que sugere que a parametrização do método PM6 para moléculas orgânicas pode estar num caminho satisfatório, porém outros testes seriam necessários, naturalmente; GISHIZ, GISHOF e CTPMNP, complexos onde os ligantes axiais são pouco volumosos ou lineares.

As principais fontes de erro dos métodos semi-empíricos estão relacionadas ao conjunto de banco de dados de referência e o processo de parametrização, de modo que a escassez de dados de alta confiabilidade para os metais de transição pode ser apontada como possível responsável para a pouca qualidade da previsão de geometria de estado fundamental para as moléculas estudadas.

Nossos resultados para a avaliação do método PM6 nos levaram a não considerá-lo na metodologia da etapa seguinte, o estudo de estrutura eletrônica de algumas Mn-N-alquiltetrapiridilporfirinas. Para esta etapa recorreremos aos métodos baseados na teoria do funcional da densidade, mais especificamente o funcional híbrido B3LYP, bastante popular na comunidade científica, e que para o nosso caso aliará exatidão aceitável e demanda computacional factível para nosso laboratório.

A presença de átomo de metal de transição, nesse caso o manganês, acarreta toda a problemática descrita na seção 3.16, especialmente causada pelo forte caráter multiconfiguracional da função de onda e pelos estados de baixa energia muito próximos. Aos

nos depararmos com estas dificuldades tentamos diversas e custosas abordagens até que uma metodologia satisfatória fosse alcançada.

Foram satisfatoriamente otimizados 8 complexos de interesse, utilizando o nível de teoria DFT/B3LYP, um conjunto de funções de base 6-311G(d,p) para os átomos de C, N, O e H, e o ECP LANL2DZ e suas correspondentes funções de valência para o átomo de Mn. As otimizações foram realizadas utilizando o programa NWchem6.0; cálculos de frequência, densidades de spin e mapa de potencial eletrostático foram realizados com o programa Gaussian09.

Estudamos a série das Mn(II)XM-2-PyP (X = B, Tr e T), sequencialmente aumentando a carga total do complexo a partir da adição de substituintes metil na posição orto dos anéis piridínicos nas posições meso do anel porfirínico.

A otimização de geometria no nível de teoria utilizado revelou uma conformação planar para a porfinatomanganês(II) não substituída (simetria D_{4h}) e “domed” para os complexos axialmente coordenados. No decorrer da série, o átomo de manganês sai cada vez mais do plano do anel porfirínico, conforme sugere o aumento das distâncias de ligação Mn-N do poliedro de coordenação. Estes dados podem ser interpretados fazendo um paralelo com o discutido na seção introdutória desta dissertação, que aponta referências que afirmam que ao aumentarmos a carga destes complexos, aumenta o potencial de redução, mais estável é a forma Mn(II) frente ao análogo Mn(III), porém mais facilmente há a liberação do átomo de Mn.

A carga no átomo metálico é aumentada e o MEP sugere uma maior dispersão da carga negativa pela superfície de densidade eletrônica da molécula. É atribuído aos substituintes piridil positivamente carregados o efeito reitrador de elétrons que contribui para a diminuição da carga negativa associada ao centro metálico.

A análise dos orbitais de fronteira indica uma seqüente estabilização do orbital ocupado de mais alta energia, sendo este formado principalmente de contribuições de funções de base atômicas relacionadas aos orbitais d do centro metálico, cerca de 55% para cada complexo. Observamos ainda que o orbital HOMO está relacionado a um orbital descrito por elétron desemparelhado. Com estes fatos, somados à grande distribuição de densidade de spin alfa ao redor do centro metálico acreditamos que conforme a carga aumenta, torna-se cada vez mais difícil ocorrer a oxidação dessas espécies - que preferencialmente ocorreria no centro metálico - e torna-se mais fácil estabilizá-las na forma Mn(II), resultados estes que corroboram os dados experimentais expostos na seção 1.

Infelizmente não pudemos realizar em tempo hábil a otimização da série análoga de Mn(III), porém ainda assim podemos pontuar algumas características interessantes, especialmente relacionadas ao complexo $\text{MnBM-2-PyP(H}_2\text{O)}_2^{3+}$. Este complexo apresenta menor densidade de spin alfa ao redor do centro metálico - como sugere a configuração eletrônica de valência d^4s^0 - e um MEP notoriamente diferente de seu análogo Mn(II), sendo marcadamente menos negativo nas regiões próximas ao manganês. Este fato é um indício teórico da experimentalmente observada facilitação eletrostática para a aproximação de espécies negativas (tais como o superóxido, peroxinitrio, etc) promovida pelas Mn(III)XM-2-PyP.

Os orbitais de fronteira das espécies porfinatomanganês(III), bisaquaporfinatomanganês(III) e $\text{Mn(III)BM-2-PyP(H}_2\text{O)}_2^{3+}$ também fornecem interpretações bastante interessantes. Os orbitais HOMO passam a ser assinalados como orbitais duplamente ocupados sem contribuição considerável de funções de base relacionadas ao centro metálico, enquanto os orbitais LUMO apresentam grande semelhança aos orbitais HOMO dos análogos Mn(II), inclusive sendo primariamente “composto” de orbitais d do metal (cerca de 55%). Tal observação sugere para nós que caso ocorra a redução desta espécie, o elétron adicionado ocupará preferencialmente um orbital d do metal.

As formas análogas dos orbitais HOMO das espécies Mn(II) investigadas em comparação com os orbitais LUMO das espécies Mn(III) também sugerem a reversibilidade do processo de oxidação-redução das MnXM-2-PyP.

Nossos resultados nos fazem acreditar que a previsão teórica em nível DFT/B3LYP concorda com os dados experimentais no que se refere a questões como a facilitação eletrostática para a aproximação do superóxido, a menor estabilidade metal-ligante das espécies Mn(II)XM-2-PyP bem como fornece interpretações que indicam a reversibilidade do processo de oxidação-redução destas espécies.

Concluimos afirmando que acreditamos que os objetivos foram alcançados e através de intensa pesquisa e diversas tentativas pudemos estabelecer uma metodologia que deve ser seguida para os trabalhos futuros.

Capítulo 7:

Perspectivas Futuras

7. Perspectivas Futuras

Antes de tudo esperamos o mais breve possível complementar os objetivos propostos para esta dissertação com a otimização dos complexos Mn(III)TrM-2-PyP⁴⁺ e Mn(III)TM-2-PyP⁵⁺. Tais cálculos continuam em andamento e seus resultados devem ser incluídos nas publicações provenientes deste trabalho.

Comentamos durante o escopo deste texto sobre o grande caráter multiconfiguracional inerente ao tratamento de complexos de metais de transição. Não considerar este aspecto pode levar a uma perda significativa de exatidão. Embora seja atualmente impraticável para nós realizar um tratamento completamente multiconfiguracional das MnP's consideradas aqui, é nossa intenção realizar cálculos do tipo single-point em nível CASSCF - um cálculo multiconfiguracional dentro de um espaço ativo de orbitais ocupados e virtuais apropriadamente escolhido – a fim de obtermos funções de onda mais acuradas e corrigir o efeito de contaminação de spin próprias de funções do tipo UHF, uma vez que o cálculo CASSCF fornece um estado de spin “puro”.

Esperamos estender o trabalho realizado aqui em diversas vertentes, das quais citamos:

- A otimização de grande parte das porfirinas de manganês já testadas como mímicos da SOD, a fim de revelar informações similares às discutidas durante este texto;
- Estudar os possíveis diferentes estados de spin destes complexos a fim de confirmar se de fato os estados de alta multiplicidade são os mais estáveis;
- Incluir efeitos de solvente para cada uma das moléculas estudadas;
- Com os dados das etapas anteriores, estimar valores teóricos para o potencial de redução destas espécies (obtidos a partir dos ΔG 's envolvidos) e compará-los com os valores documentados na literatura;
- Estender cada um desses passos a diferentes níveis de teoria, especialmente diferentes funcionais de troca e correlação, de preferência parametrizados para metais de transição;
- Modificar também o conjunto de base utilizado, dando preferência às bases chamadas correlacionadas, além de utilizar ECP's relativísticos e incluir efeitos de acoplamento spin-órbita a partir da teoria SO-DFT;

Capítulo 8:

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

- [1] Meunier, B. *Chem. Rev.* 92 (1992) 1411–1456.
- [2] Iamamoto, Y., Assis, M. D., Ciuffi, K. J., Sacco, H. C., Iwamoto, L., Melo, A. J. B., Moraes, M. O., Nascimento, R., Prado, C. M. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 109 (1996) 189–200.
- [3] de Sousa, A. N., de Carvalho, M. E. M. D., Idemori, Y. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 169 (2001) 1–10.
- [4] Campestri, S., Tonellato, U. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 171 (2001) 37–42.
- [5] Slaughter, L. M., Collman, J. P., Eberspacher, T. A., Brauman, J. I. *Inorg. Chem.* 43 (2004) 5198–5204.
- [6] Silva, G. F., da Silva, D. C., Guimarães, A. S., do Nascimento, E., Rebouças, J. S., de Araújo, M. P., de Carvalho, M. E. M. D., Idemori, Y. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 266 (2007) 274–283.
- [7] Autret, M., Ou, Z., Antonini, A., Boschi, T., Tagliatesta, P., Kadish, K. M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996) 2793–2797.
- [8] Rebouças, J. S., de Carvalho, M. E. M. D., Idemori, Y. M. *J. Porphyr. Phthalocya.* 6 (2002) 50–57.
- [9] Haber, J., Matachowski, L., Pamin, K., Poltowicz, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 198 (2003) 215–221.
- [10] do Nascimento, E., Silva, G. F., Caetano, F. A., Fernandes, M. A. M., da Silva, D. C., de Carvalho, M. E. M. D., Pernaut, J. M., Rebouças, J. S., Idemori, Y. M. *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1193–1204.
- [11] Traylor, T. G., Tsuchiya, S. *Inorg. Chem.* 26 (1987) 1338–1339.
- [12] Ellis Jr. P. E., Lyons, J. E. *Coord. Chem. Rev.* 105 (1990) 181–193.
- [13] Hoffmann, P., Robert, A., Meunier, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 129 (1992) 85–97.
- [14] Traylor, T. G., Hill, K. W., Fann, W. P., Tsuchiya, S., Dunlap, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 1308–1312.
- [15] Campestri, S., Meunier, B. *Inorg. Chem.* 31 (1992) 1999–2006.
- [16] Birnbaum, E. R., Labinger, J. A., Bercaw, J. E., Gray, H. B. *Inorg. Chim. Acta* 270 (1998) 433–439.
- [17] Birnbaum, E. R., Le Lacheur, R. M., Horton, A. C., Tumas, W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 139 (1999) 11–24.

- [18] Moore, K. T., Horvath, I. T., Therien, M. J. *Inorg. Chem.* 39 (2000) 3125–3139.
- [19] Bhyrappa, P., Krishnan, V. *Inorg. Chem.* 30 (1991) 239–245.
- [20] Takeuchi, T., Gray, H. B., Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 9730–9732.
- [21] Richards, R. A., Hammons, K., Joe, M., Miskelly, G. M. *Inorg. Chem.* 35 (1996) 1940–1944.
- [22] Hariprasad, G., Dahal, S., Maiya, B. G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996) 3429–3436.
- [23] D'Souza, F., Hsieh, Y. Y., Deviprasad, G. R., *J. Electroanal. Chem.* 426 (1997) 17–21.
- [24] Batinic-Haberle, I., Liochev, S. I., Spasojevic, I., Fridovich, I. *Arch. Biochem. Biophys.* 343 (1997) 225–233.
- [25] Bhyrappa, P., Bhavana, P. *Chem. Phys. Lett.* 357 (2002) 108–112.
- [26] Terazono, Y., Patrick, B. O., Dolphin, D. H. *Inorg. Chem.* 41 (2002) 6703–6710.
- [27] Bailey, S. L., Hambright, P. *Inorg. Chim. Acta* 344 (2003) 43–48.
- [28] Bhyrappa, P., Purushothaman, B., Vittal, J.J., *J. Porphyr. Phthalocya.* 7 (2003) 682–692.
- [29] Ou, Z., Shao, J., D'Souza, F., Tagliatesta, P., Kadish, K. M. *J. Porphyr. Phthalocya.* 8 (2004) 201–214.
- [30] George, R. G., Padmanabhan, M. *Polyhedron* 24 (2005) 679–684.
- [31] Rebouças, J. S., DeFreitas-Silva, G., Idemori, Y. M., Spasojevic, I., Benov, L., Batinic-Haberle, I. *Free Radic Biol Med* 45 (2008) 201–210.
- [32] Kalyanasundaram, K. *Inorg. Chem.* 23 (1984) 2453–2549.
- [33] Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Hambright, P., Benov, L., Crumbliss, A. L., Fridovich, I. *Inorg. Chem.* 38 (1999) 4011–4022.
- [34] Day, B. J., Batinic-Haberle, I., Crapo, J. D. *Free Radic. Biol. Med.* 26 (1999) 730–736.
- [35] Kachadourian, R., Menzeleev, R., Agha, B., Bocckino, S. B., Day, B. J. *J. Chromatogr. B* 767 (2002) 61–67.
- [36] Van Caemelbecke, E., Derbin, A., Hambright, P., Garcia, R., Doukkali, A., Saoiabi, A., Ohkubo, K., Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* 44 (2005) 3789–3798.
- [37] Kos, I., Benov, L., Spasojevic, I., Rebouças, J. S., Batinic-Haberle, I. *J. Med. Chem.* 52 (2009) 7868–7872.
- [38] Batinic-Haberle, I., Ndengele, M. M., Cuzzocrea, S., Rebouças, J. S., Spasojevic, I., Salvemini, D. *Free Rad. Bio. & Med.*, 46 (2009) 212–219.
- [39] Kos, I., Rebouças, J. S., DeFreitas-Silva, G., Salvemini, D., Vujaskovic, Z., Dewhirst, M. W., Spasojevic, I., Batinic-Haberle, I. *Free Rad. Bio. & Med.*, 47 (2009) 72–78.
- [40] Iamamoto, Y., Serra, O. A., Idemori, Y. M. *J. Inorg. Biochem.* 54 (1994) 55–66.
- [41] Iamamoto, Y., Idemori, Y. M., Nakagaki, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 99 (1995) 187–193.

- [42] Kamp, N. W. J., Smith, J. R. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 113 (1996) 131–145.
- [43] Gilbert, B. C., Smith, J. R. L., MacFaul, P., Taylor, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1996) 511–518
- [44] Abatti, D., Zaniquelli, M. E. D., Iamamoto, Y., Idemori, Y. M. *Thin Solid Films* 310 (1997) 296–302.
- [45] Gilbert, B. C., Hodges, G. R., Smith, J. R. L., MacFaul, P., Taylor, P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 117 (1997) 249–257.
- [46] Ferrer-Sueta, G., Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Fridovich, I., Radi, R. *Chem. Res. Toxicol.* 12 (1999) 442–449.
- [47] (a) Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. In *Free Radicals in Biology and Medicine*, third ed.; Oxford University Press, 1999; (b) Gutteridge, J. M. C. *Free Rad. Res. Comm* 1993, 19, 141–158; (c) Halliwell, B. *Biochem. J.* 2007, 401, 1–11; (d) Halliwell, B. *Plant Physiol.* 141 (2006) 312–322.
- [48] Fridovich, I. *Ann. Rev. Biochem.* 64 (1995) 97–112.
- [49] Dworakowski, R., Anilkumar, N., Zhang, M., Shah, A. M. *Biochem. Soc. Trans.* 34 (2006) 960–964.
- [50] Infanger, D. W., Sharma, R. V., Davisson, R. L. *Antioxid. Redox Signal.* 8 (2006) 1583–1596.
- [51] (a) Cuzzocrea, S. *Pharmacol. Res.* 52 (2005) 72–82; (b) Muravchick, S., Levy, R. J. *Anesthesiology* 105 (2006) 819–836; (c) Jones, D. P. *Antioxid. Redox Signal.* 8 (2006) 1865–1879; (d) World, C. J., Yamawaki, H., Berk, B. C. *J. Mol. Med.* 84 (2006) 997–1003; (e) Sasaki, Y. J. *Gastroenterol.* 41 (2006) 1135–1148; (f) Szeto, H. H. *AAPS J.* 2006, 8, E521–E531; (g) Browne, S. E., Beal, M. F. *Antioxid. Redox Signal.* 8 (2006) 2061–2073; (h) Lin, M. T., Beal, M. F. *Nature* 443 (2006) 787–795; (i) Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39 (2007) 44–84; (j) Madamanchi, N. R., Runge, M. S. *Circ. Res.* 100 (2007) 460–473; (k) Trushina, E., McMurray, C. T. *Neurosci.* 145 (2007) 1233–1248; (l) Whitton, P. S. *Br. J. Pharmacol.* 150 (2007) 963–976.
- [52] (a) Image from the RCSB PDB (www.pdb.org) of PDB ID 1MSD (U.G. Wagner, K.A. Pattridge, M.L. Ludwig, W.C. Stallings, M.M. Werber, C. Oefner, F. Frolow, J.L. Sussman. (1993) Comparison of the crystal structures of genetically engineered human manganese superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase from *Thermus thermophilus*: differences in dimer-dimer interaction. *Protein Sci.* 2: 814–825). (b) www.pdb.org, H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne (2000) The Protein Data Bank *Nucleic Acids Research*, 28: 235–242.

- [53] (a) Denicola, A., Radi, R. *Toxicol.* 208 (2005) 273–288; (b) Lancaster, J. R., Jr. *Chem. Res. Toxicol.* 19 (2006) 1160–1174; (c) Pacher, P., Beckman, J. S., Liaudet, L. *Physiol. Rev.* 87 (2007) 315–424; (d) Demicheli, V., Quijano, C., Alvarez, B., Radi, R. *Free Radic. Biol. Med.* 42 (2007) 1359–1368.
- [54] Wood, P. M. *Biochem. J.* 253 (1988) 287–289.
- [55] Vance, C. K., Miller, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 461–467.
- [56] Spasojevic, I., Batinic-Haberle, I., Reboucas, J. S., Idemori, Y. M., Fridovich, I. *J. Biol. Chem* 278 (2003) 6831–6837.
- [57] Imlay, J. A. *Mol. Microbiol.* 59 (2006) 1073–1082.
- [58] Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Hambright, P., Benov, L., Crumbliss, A. L., Fridovich, I. *Inorg Chem* 38 (1999) 4011–4022.
- [59] Batinic-Haberle, I., Benov, L., Spasojevic, I., Fridovich, I., *J. Biol. Chem.* 273 (1998) 24521–24528.
- [60] Faulkner, K. M., Liochev, S. I., Fridovich, I. *J Biol Chem* 269 (1994) 23471–23476.
- [61] Ferrer-Sueta, G., Radi, R. *ACS Chem Biol* 4 (2009) 161–177.
- [62] Ferrer-Sueta, G., Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Fridovich, I., Radi, R. *Chem Res Toxicol* 12 (1999) 442–449.
- [63] Ferrer-Sueta, G., Hannibal, L., Batinic-Haberle, I., Radi, R. *Free Radic Biol Med* 41 (2006) 503–512.
- [64] Ferrer-Sueta, G., Quijano, C., Alvarez, B., Radi, R. *Methods Enzymol* 349 (2002) 23–37.
- [65] Batinic-Haberle, I., Rebouças, J. S., Spasojevic, I., *Antioxid. Redox Signal.* 13 (2010) 877–918.
- [66] Batinic-Haberle, I., Liochev, S., Spasojevic, I., Fridovich, I. *Arch Biochem Biophys* 343 (1997) 225–233.
- [67] Kachadourian, R., Batinic-Haberle, I., Fridovich, I. *Free Radic Biol Med* 25 (1998) S17.
- [68] DeFreitas-Silva, G., Rebouças, J. S., Spasojević, I., Benov, L., Idemori, Y. M., Batinić-Haberle, I. *Arch Biochem Biophys* 477 (2008) 105–112.
- [69] Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Stevens, R. D., Hambright, P., Fridovich, I. *J Chem Soc Dalton Trans* (2002) 2689–2696.
- [70] Rebouças, J. S., Spasojevic, I., Tjahjono, D. H., Richaud, A. Mendez, F., Benov, L., Batinic-Haberle, I. *Dalton Trans* 9 (2008) 1233–1242
- [71] Kos, I., Rebouças, J. S., DeFreitas-Silva, G., Salvemini, D., Vujaskovic, Z., Dewhirst, M. W., Spasojevic, I., and Batinic-Haberle, I. *Free Radic Biol Med* 47 (2009) 72–78.

- [72] Spasojević, I., Batinic-Haberle, I., Rebouças, J. S., Idemori, Y. M., Fridovich, I. *J Biol Chem* 278 (2003) 6831–6837.
- [73] Spasojevic, I., Kos, I., Benov, L. T., Rajic, Z., Fels, D., Dedeugd, C., Ye, X. D., Vujaskovic, Z., Rebouças, J. S., Leong, K. W., Dewhirst, M. W., Batinic-Haberle, I. *Free Radical Research* 45 (2011) 188-200.
- [74] Okado-Matsumoto, A., Batinic-Haberle, I., Fridovich, I. *Free Radic Biol Med* 37 (2004) 401–410.
- [75] do Monte, S. A., Ventura, E. *Quim. Nova* 34 (2011) 527-534
- [76] Eisberg, R., Resnick, R. *Física Quântica*. 4ª ed, Campus, 1986.
- [77] Levine, I. N., *Quantum Chemistry*. 5th ed, Prentice Hall, 2000.
- [78] Atkins, P., Friedman, R. *Molecular Quantum Mechanics*. 4th ed, Oxford University Press, 2008.
- [79] Griffiths, D. J. *Introduction to Quantum Mechanics*. Prentice Hall, 1994.
- [80] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. 2nd ed, John Wiley and Sons, 2007.
- [81] Szabo, A., Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*. Dover Publications, 1996.
- [82] Pople, J. A., Hehre, W. J., Radom, L., Schleyer, P. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. New York : John Wiley & Sons, 1986.
- [83] Dyll, K. *J. Chem. Phys.* 96 (1991) 1210.
- [84] Pyykkö, P. *Chem. Rev.* 88 (1988) 563-594.
- [85] Hess, B. A. *Relativistic Effects in Heavy-Element Chemistry and Physics*. John Wiley and Sons, 2003.
- [86] Yates, K. *Hückel Molecular Orbital Theory*, Academic Press, 1978.
- [87] Hoffmann, R. *J. Chem. Phys.* 39 (1963) 1397.
- [88] Pople, J. A., Santry, D. P., Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* 43 (1965) 10.
- [89] Roothaan, C. C. J. *The Journal of Chemical Physics* 19 (1951) 12.
- [90] Pople, J. A., Beveridge, D. L., Dobosh, P. A. *The Journal of Chemical Physics* 47 (1967) 6.
- [91] Ridley, J., Zerner, M. *Theoret. Chim. Acta.* 32 (1973) 111-134.
- [92] Pople, J. A., Beveridge, D. *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, 1970
- [93] Stewart, J. J. P., *Rev. Comp. Chem.* 1 (1990) 45.
- [94] Dewar, M. J. S., Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4899.
- [95] Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981), 1413 e 1421; Schweig, A., Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 1425.

- [96] Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G. E., Healy, F., Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902.
- [97] Stewart, J. J. P., *J. Comp. Chem.* 10 (1989) 209 e 221.
- [98] Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.* 10 (2004) 6.
- [99] Repasky, M. P., Chandrasekhar, J., Jorgensen, W. L., *J. Comp. Chem.* 23 (2002) 1601.
- [100] Thiel, W., Voityuk, A. A. *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 616; Thiel, W. *Adv. Chem. Phys.* 93 (1996) 703.
- [101] Lopez, X., Xabier, York, D. M. *Theor. Chem. Acc.* 109 (2003) 149.
- [102] Dewar, M. J. S., Jie, C., Yu, J. *Tetrahedron* 49 (1993) 5003.
- [103] Rocha, G. B., Freire, R. O., Simas, A. M., Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem* 27 (2006) 1101-1111.
- [104] Freire, R.O., Rocha, G. B., Simas, A.M., *Inorganic Chemistry* 44 (2005) 3299-3310.
- [105] Stewart, J. P. P. *J Mol Model* 13 (2007) 1173–1213.
- [106] Afeefy, H. Y., Liebman, J. F., Stein, S. E. (2003) Neutral Thermochemical Data In: Linstrom PJ, Mallard, WG, Eds. NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Number 69 <http://webbooknistgov/chemistry> National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899.
- [107] Allen, F. H. (2007) *Acta Cryst B* 58:380–388.
- [108] Stewart, J. J. P. 7.101W; Stewart Computational Chemistry: Colorado Springs, 2007.
- [109] Stewart, J. J.P. *J. Mol. Model.* 15 (2009) 765–805.
- [110] Stewart, J. J.P. *J. Mol. Model.* 14 (2008) 499–535.
- [111] Hohenberg, P., Kohn, W., *Phys. Rev.* 136 (1964) B864.
- [112] Löwdin, P. O., *Int. J. Quant. Chem.* 19 (1986) S19.
- [113] Kohn, W., Sham, L. J. *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133.
- [114] Baerends, E. J., Gritsenko, O. V. *Phys. Chem.* 101 (1997) 5383.
- [115] Gritsenko et al., *Chem. Phys.* 107 (1997) 5007.
- [116] Vosko, S. H., Wilk, L., Nusair, M. *Can. J. Phys.* 58 (1980) 1200.
- [117] Slater, J. C. *Phys. Rev.* 81 (1951) 385.
- [118] Perdew, J. P., Wang, Y. *Phys. Rev. B* 33 (1986) 8800.
- [119] Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J., Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* 46 (1992) 6671.
- [120] Becke, A. D. *Phys. Rev.A* 38 (1988) 3098.
- [121] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785; Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* 157 (1989) 200.

- [122] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* 33 (1986) 8822-24.
- [123] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 1040-46.
- [124] Perdew, J. P., Burke, K., Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865.
- [125] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [126] Bauernschmitt, R., Ahlrichs, R. *Chem. Phys. Lett.* 256 (1996) 454-64.
- [127] Koch, W., Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. 2nd ed. WILEY-VCH (2001).
- [128] Parr, R. G., Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. The International Series of Monographs on Chemistry. Oxford University Press (1989).
- [129] Bachrach, S. M. *Rev. Comp. Chem.* 5 (1994) 171.
- [130] Reed, A. E., Curtiss, L. A., Weinhold, F. *Chem. Rev.* 88 (1988) 899.
- [131] Moore, C. E. 1949. *Atomic energy levels*. Washington, DC: US Natl. BUL Stand. (US) eire. no. 467.
- [132] Davidson, E. R. *Chem Rev* 91 (1991) 649.
- [133] Frenking, G., Antes, I., Boehme, M., Dapprich, S., Ehlers, A.W., Jonas, V., Neuhaus, A., Otto, M., Stegmann, R., Veldkamp, A., Vyboishchikov, S. F. In: Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B. (eds.) *Reviews in Computational Chemistry*. Vol. 8. New York: VCH, 1996, pp 63–144.
- [134] Cundari, T. R., Benson, M. T., Lutz, M. L., Sommerer, S.O. In: Lipkowitz, K. B., Boyd, D.B. (eds.). *Reviews in Computational Chemistry*. Vol. 8. New York: VCH, 1996, pp 145–202.
- [135] Koch, W., Hertwig, R.H. In: Schleyer, P.v. R., Allinger, N.L., Clark, T., Kollman, P. A., Schaefer III, H. F. Scheiner, P. R. (eds.) *Encyclopedia of Computational Chemistry*. Vol. 1. Chichester, UK: Wiley, VCH, 1998, pp 689–700.
- [136] Ricca, A., Bauschlicher, C. W. *Theor Chim Acta* 92 (1995) 123–131.
- [137] Cundari, T. R. *Computational Organometallic Chemistry*. Marcel Decker (2001).
- [138] Furche, F., Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* 124 (2006) 044103.
- [139] Lopez, M. A.; Kollman, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6212.
- [140] Charles, R., Ganly-Cunningham, M., Warren, R., Zimmer, M. *J. Mol. Struct.* 265 (1992) 385.
- [141] Zimmer, M., Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1062.
- [142] Kuczera, K., Kuriyan, J., Karplus, M. *J Mol. Biol.* 213 (1990) 351.
- [143] Munro, O. Q., Bradley, J. C., Hancock, R. D., Marques, H. M., Marsicano, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 7218.

- [144] Comba, P., Hambley, T. W. *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*. 2nd ed. Wiley-VCH (2001).
- [145] (a) Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 2002, 58, 380–388. (b) Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., Pearson, J., Taylor, R. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 2002, 58, 389–397.
- [146] MOPAC2009, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 10.124W.
- [147] Gaussian 09, Revision A.02, 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, Jr., 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [148] Svensson, M., Humbel, S., Froese, R. D. J., Matsubara, T., Sieber, S., Morokuma, K. *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 19357-63.
- [149] Young, D. C., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley and Sons (2001).
- [150] Douady, J., Ellinger, Y., Subra, R., Levy, B. *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 1452.
- [151] Bacskay, G. B. *Chemical Physics* 61 (1981) 385-404.
- [152] Bacskay, G. B. *Chemical Physics* 65 (1982) 383-396.
- [153] Pulay, P. *J. Comp. Chem.* 3 (1982) 556.
- [154] M. Valiev, E.J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T.P. Straatsma, H.J.J. van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T.L. Windus, W.A. de Jong "NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations" *Comput. Phys. Commun.* 181, 1477 (2010) doi:10.1016/j.cpc.2010.04.018.
- [155] Saunders, V. R., Hillier, I. H. *Mol. Phys.* 28 (1974) 819.
- [156] Hay, P. J., Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* 82 (1) (1985) 270-283.

- [157] GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS, 2009.
- [158] <http://www.chemcraftprog.com>
- [159] *J-ICE: a new Jmol interface for handling and visualizing Crystallographic and Electronics properties*", P. Canepa, R.M. Hanson, P. Ugliengo, M. Alfredsson *J. Appl. Cryst.*, (2011), 44.
- [160] Molecular graphics images were produced using the UCSF Chimera package from the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco (supported by NIH P41 RR001081); UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. *J Comput Chem.* 2004 Oct;25(13):1605-12.
- [161] Tulinsky, A., Chen, B. M. L. *J. Am. Chem. soc.* 99 (1977) 3647.
- [162] Mu, X., Schultz, H., Franklin, A. *Inorg. Chem.* 31 (1992) 3351-3357.