

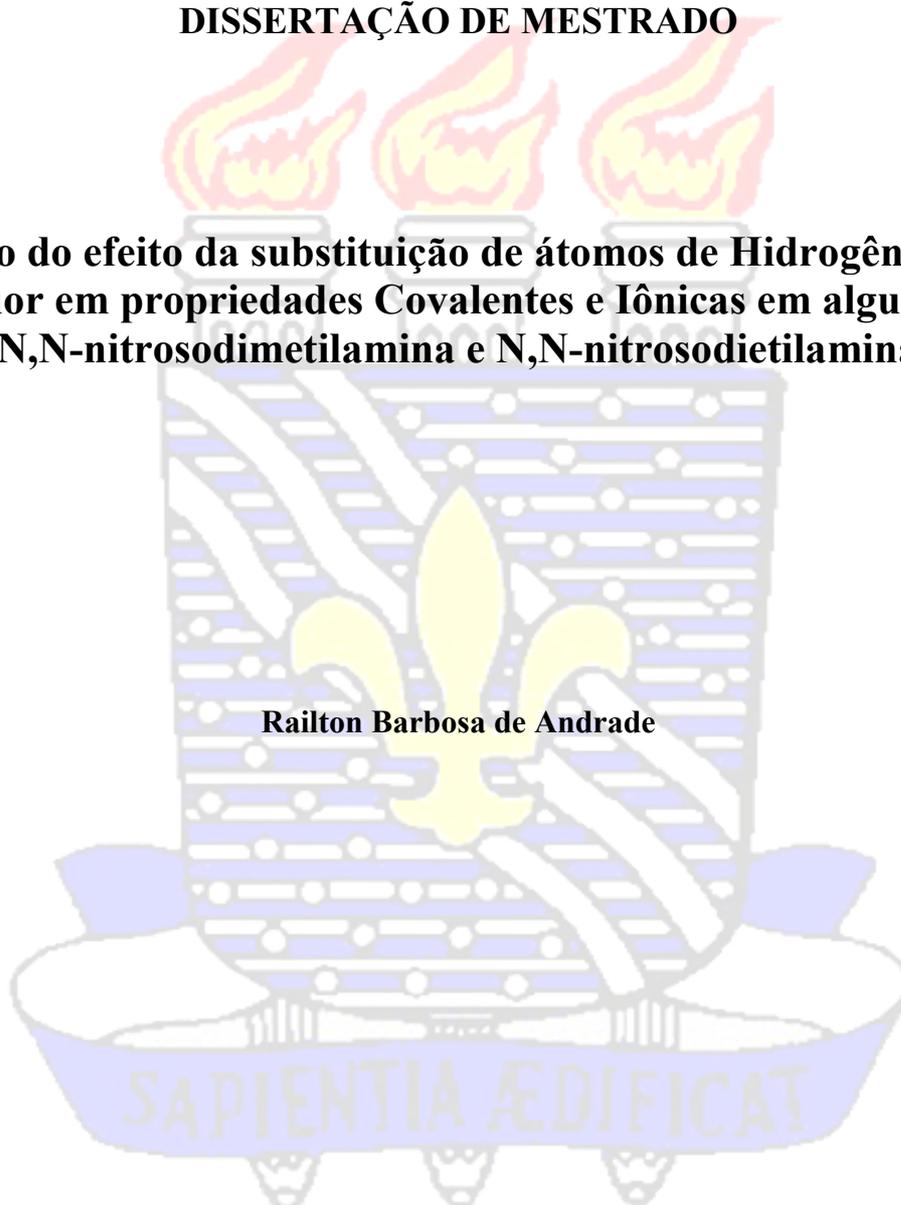


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Estudo do efeito da substituição de átomos de Hidrogênios por
Flúor em propriedades Covalentes e Iônicas em algumas
N,N-nitrosodimetilamina e N,N-nitrosodietilamina**

Railton Barbosa de Andrade



*João Pessoa – PB – Brasil
Março/2012*



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Estudo do efeito da substituição de átomos de Hidrogênios por
Flúor em propriedades Covalentes e Iônicas em algumas
N,N-nitrosodimetilamina e N,N-nitrosodietilamina**

Railton Barbosa de Andrade*

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

Orientador: Silmar Andrade do Monte
2º Orientador: Wallace Duarte Fragoso

*** Bolsista CNPq**

João Pessoa – PB – Brasil
Março/2012

A553e *Andrade, Railton Barbosa de.*

Estudo do efeito da substituição de átomos de hidrogênios e flúor em propriedades covalentes e iônicas em algumas N,N-nitrosodimetilamina e N,N-nitrosodietilamina / Railton Barbosa

de Andrade.- João Pessoa, 2012.

125f. : il.

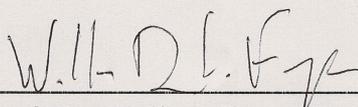
Orientadores: Silmar Andrade do Monte,

**Estudo Efeito da Substituição de Átomos de Hidrogênios
por Flúor em Propriedades Covalentes e Iônicas em
Algumas N,N-nitrosodimetilamina e N,N-
nitrosodietilamina.**

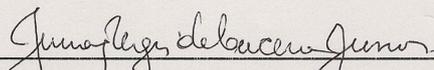
Dissertação de Mestrado de Railton Barbosa de Andrade
aprovada pela banca examinadora em 14 de março de 2012:



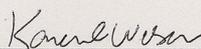
Prof. Dr. Silmar Andrade do Monte
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Wallace Duarte Fragoso
2º. Orientador



Prof. Dr. Juracy Régis de Lucena Júnior
Examinador



Profa. Dra. Karen Cacilda Weber
Examinadora

Dedico aos meus pais Rinaldo Barbosa e Maria José.
Aos meus irmãos Rafael e Rayssa.
Aos meus sobrinhos Mateus e Rafaella.
A toda minha família em especial
Maria de Farias “Dona Lica” (In memorian)
e João Honório (In memorian)

AGRADECIMENTOS

Nas entrelinhas deste trabalho se fazem presentes ações de muitas ‘coisas’ e/ou ‘pessoas’, não necessariamente nessa ordem. Não tenho a mínima idéia de como quantificar a influência dos n parâmetros que incentivaram a realização desse feito. Com certeza Deus se dedicou bastante, às vezes até mais do que eu mereça. Identificar quem estaria incluso num possível “Railtoniano” que aplicado a mim resultou nessa Dissertação seria preciso incluir todos os dias, momentos, ocasiões da minha vida. Deus estava e sempre estará comigo, desde quando morei no lugar mais sagrado que o Homem pode habitar “por que bendito é o fruto do vosso ventre”. Maria José de Andrade é o nome da Artista Musa e Inspiradora que junto a Rinaldo Barbosa de Andrade me geraram a vida, eles que não se contentaram em simplesmente me dar a vida, onde quer que eu esteja nunca esquecem um só instante de mim. Nem mesmo considerando Universos infinitos, nem mesmo usando de todas as palavras que possam existir em todos Universos eu jamais poderei retribuir tal feito, os meus singelos agradecimentos, com certeza sem essas duas pessoas eu nada seria.

A influência de meus irmãos Rafael e Rayssa também se faz presente apesar da distância, só têm aumentado todo o carinho, admiração e respeito que tenho, nem mesmo afastados diminuirá o amor que temos um pelo outro.

Agradecimentos mais que especiais ao professor Silmar Andrade do Monte e a professora Elizete Ventura pelos ensinamentos transmitido em cada momento, almas com um infinito grau de correlação que foram incondicionais para o desenvolvimento dessa dissertação, seja com influências acadêmicas ou não, obrigado pela confiança colocada em mim para desenvolver esse trabalho, pela paciência além dos inúmeros conselhos. Agradecimentos não como forma de retribuir, mais sim de reconhecer o trabalho e dedicação que ambos se dispuseram para comigo.

Ao professor Wallace Duarte pela colaboração para a realização desse trabalho. Ao professor Júlio Rebouças pelas aulas memoráveis.

Ao professor Sidney Santana, pelo companheirismo e pela incontestável colaboração, contribuindo de maneira mais que significativa nesse trabalho.

Aos professores Karen Weber, Gerd Rocha pelas valiosas colaborações para a conclusão desse trabalho, mais que ‘significativas’, por muitos ensinamentos e por todos os momentos vividos.

Aos amigos do LQQC que fizeram parte de ocasiões que serão eternizadas na memória: Lucy, Vanessa, Juliana Monteiro, Sandra Sá, Yanne, Gessenildo, Aline, Isabelle,

Charles, Ezequiel, Lucas, Tamires, Felipe, o dubleto Higo/Ítalo, Ivan Quirino, Gabriel, Jessé, Weruska, Betinho, Walkíria, Jefferson, Magáyo, Renata. pela amizade e todas as conversas seja no laboratório, em eventos acadêmicos ou não. Bem como a todos que fazem parte do Laboratório que contribuíram direta ou indiretamente.

Agradecer a PRPG pelo apoio, possibilitando a participações em vários eventos e congressos.

A Berivaldo um irmão que as circunstâncias da vida me apresentaram, além dos muitos conselhos, conversas, apoio total e pela enorme torcida.

Agradeço em especial a Dona Aurinha e Hélio, anjos que Deus enviou em minha vida.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

*O homem que é poeta
De tudo conhece um tanto
De tudo conhece um pouco
Com isso não me espanto
E eu sou da mesma forma
Tenho prazer quanto canto*

*Na hora que estou cantando
Desaparece a tristeza
O poeta sem cantar
Fica com a alma presa
A poesia é um dom
Dado pela natureza*

*Por isso é que sou poeta
Ao compasso da Harmonia
De um canto a liberdade
De outro canto a nostalgia
Quando canto até a alma
Se enche de alegria*

Do poeta: João Honório Barbosa.

SUMÁRIO

RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xiv
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	1
1 INTRODUÇÃO	2
1.1 CONTEXTO HISTÓRICO E OCORRÊNCIA DAS NITROSAMINAS.....	2
1.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS N-NITROSAMINAS	4
1.3 REAÇÕES ENVOLVENDO NITROSAMINAS	5
1.4 PROCESSO CARCINOGENÉTICO DA NITROSAMINA	6
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
CAPÍTULO 3: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
3.1 INTRODUÇÃO À QUÍMICA QUÂNTICA.....	14
3.1.1 Equação de Schrödinger, Hamiltoniano e a Função de Onda	15
3.1.2 Hamiltoniano Molecular.....	16
3.1.3 Aproximação de Born-Oppenheimer.....	17
3.2 MÉTODO DE HARTREE-FOCK-ROOTHAAN.....	18
3.2.1 O produto de Hartree	18
3.2.2 Contribuição de Fock e o Determinante de Slater.....	19
3.2.3 Conjunto de funções de base	22
3.3 MÉTODOS PÓS-HARTREE-FOCK.....	27
3.3.1 Teorema da Perturbação de Møller-Plesset.....	27
3.3.2 Método Perturbativo de Møller-Plesset de segunda ordem.....	29
3.4 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE – DFT	30
3.4.1 A Densidade Eletrônica	30

3.4.2	As Equações de Kohn-Sham	31
3.4.3	Aproximação da Densidade Local (LDA – <i>Local Density Approximation</i>) ..	33
3.4.4	Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – <i>Generalized Gradient Approximation</i>)	34
3.4.5	Funcional híbrido B3LYP	35
3.5	ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO	36
CAPÍTULO 4: PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS.....		38
4	PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS.....	39
CAPÍTULO 5: RESULTADOS E DISCUSSÃO		41
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
5.1	ESTRUTURAS DERIVADAS DA N,N-NITROSODIMETILAMINA	42
5.1.1	Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDMA.....	43
5.1.2	Análise de alguns orbitais – NDMA	47
5.1.3	Distância de ligação e cargas NBO – NDMA	49
5.2	ESTUDO DE ALGUMAS N,N-NITROSODIETILAMINA	51
5.2.1	Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDEA (a)	52
5.2.2	Análise de alguns orbitais – NDEA (a)	57
5.2.3	Distância de ligação e cargas NBO – NDEA (a).....	59
5.2.4	Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDEA (b)	60
5.2.5	Análise de alguns orbitais – NDEA (b)	62
5.2.6	Distância de ligação e cargas NBO – NDEA (b).....	63
CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES		66
6	CONCLUSÕES	67
CAPÍTULO 7: PERSPECTIVAS		68
7	PERSPECTIVAS.....	69
CAPÍTULO 8: REFERÊNCIAS.....		70
REFERÊNCIAS		71
CAPÍTULO 9: APÊNDICES.....		77
	APÊNDICE A: Parâmetros referentes as substituições na NDMA (a)	78
	APÊNDICE B: Parâmetros referentes as substituições na NDEA (a)	84

RESUMO

As nitrosaminas são substâncias químicas que têm recebido muita atenção por causa do risco potencial de câncer. Estudos sobre a interação de nitrosaminas com a fórmula $R_I R_{II} NNO$ onde R_I e R_{II} podem ser grupos *metil* ou *etil*, com a caracterização de interação direta de nitrosaminas com o *Citocromo P450* através da interação com o ferro heme, demonstraram um interação metal-ligante através do oxigênio. A nossa motivação foi investigar a variação de algumas características iônicas e covalentes nas moléculas pela substituição de átomos de hidrogênio por átomos de flúor, por causa da existência do caráter iônico e também do caráter covalente na interação Metal-Ligante. Dividimos as estruturas em dois grupos: N, N-nitrosodimetilamina, N, N-nitrosodietilamina (a) e N, N-nitrosodietilamina (b). Foram realizados cálculos de otimização e de frequência de 120 estruturas usando o Gaussian09 com os métodos: DFT/B3LYP (cc-pVTZ) e MP2 (cc-pVTZ) com cálculos de carga NBO. Cálculos de Single-point (cc-pVTZ) foram realizados para analisar as energias e a localização de alguns orbitais e observar a contribuição do oxigênio na formação destes orbitais. Os resultados mostraram um intervalo de valores para o momento de dipolo entre 0,2566–5,9028 Debye. Esta variação está diretamente ligada à estrutura de ressonância dipolar. Algumas substituições afetam o valor do momento de dipolo e a geometria, modificando o grupo pontual de algumas estruturas. A polarizabilidade mudou muito pouco, porque com a adição de átomos de flúor, os elétrons são mais atraídos pelos núcleos atômicos das nitrosaminas. Encontramos uma correlação entre as cargas NBO dos átomos de nitrogênio (grupo Amino) com as distâncias de ligação N-N. A mesma correlação foi encontrada entre as cargas NBO no oxigênio e a distância de ligação N=O. Nós descobrimos que a energia do orbital aumenta quando a quantidade de átomos de Flúor aumenta. Em relação à localização dos orbitais no oxigênio, os orbitais π ligantes N=O têm pequena contribuição do oxigênio.

ABSTRACT

Nitrosamines are chemicals that have received much attention because of the potential cancer hazard. Studies on the interaction of nitrosamines with the formula $R_I R_{II} NNO$ where, R_I and R_{II} can be *methyl* or *ethyl* groups, with the characterization of direct interaction of nitrosamines with *Cytochrome P450* through the cation with the heme iron, demonstrated a metal-ligand interaction through oxygen. Our motivation was to investigate the variation of some ionic and covalent characteristics in the molecules by the replacement of hydrogen atoms by fluorine atoms, because of the existence of the ionic character and also of the covalent character in the interaction (Metal-Ligand). We divided the structures into two groups: N, N-nitrosodimethylamine, N, N-nitrosodiethylamine (a) and N, N-nitrosodiethylamine (b). We performed Optimization and Frequency calculations of 120 structures using Gaussian09 with the methods: DFT/B3LYP (cc-pVTZ) and MP2 (cc-pVTZ) with calculations of charge NBO. Single-point (cc-pVTZ) calculations were performed to analyze the energies and location of some orbitals, to observe the change of the contribution of oxygen in the formation of these orbitals. The results showed a range of values for dipole moment between 0,2566–5,9028 Debye. This variation is directly linked to the dipolar resonance structure. Some substitutions affect the amount of dipole moment and geometry, modifying the structures point group of some. The polarizability has changed very little, because with the addition of fluorine atoms, electrons are more attracted by the atomic nuclei of nitrosamines. We found a correlation between NBO charges of nitrogen atoms (Amino group) with the N-N bond distances. The same correlation was found between the NBO charges on oxygen and the bond distance N=O. We found that the energy of orbital increases when the amount of Fluorine atoms increases. Regarding the location of orbitals in the oxygen, π ligand N=O orbital has little contribution from oxygen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Estrutura geral de uma N,N-Nitrosamina.	4
Figura 1.2: Estrutura da enzima Citocromo P450.	7
Figura 1.3: Estrutura do complexo catiônico (TPP)Fe[ONN(CH ₃) ₂] ₂	7
Figura 1.4: Estrutura molecular do cátion (TPP)Fe[ONN(CH ₂ CH ₃) ₂] ₂	8
Figura 1.5: Estrutura de ressonância da N,N-nitrosodialquilamina.....	8
Figura 1.6: Formas dos orbitais importantes na interação Nitrosamina Fe-Porfirina: (a) orbital $\pi_{N=O}$ ligante na ligação N=O, (b) orbital $\pi_{N=O}^*$ anti-ligante na ligação N=O, (c) orbitais não ligantes do Oxigênio nO , (d) orbitais não ligantes no Nitrogênio do grupo Amino nN	9
Figura 3.1: Sistema de coordenadas moleculares: i e j = elétrons; A e B = núcleos.	16
Figura 3.2: Curva de energia potencial.....	18
Figura 3.3: representação gráfica das funções <i>STO</i> e <i>GTO</i>	23
Figura 5.1: Estrutura da N,N-nitrosodimetilamina.....	42
Figura 5.2: Orbitais moleculares estudados nas N,N-nitrosodimetilaminas	47
Figura 5.3: Estrutura da N,N-nitrosodietilamina.....	51
Figura 5.4: Orbitais estudados nas N,N-nitrosodietilaminas (a).	57
Figura 5.5: Orbitais estudados nas N,N-nitrosodietilaminas (b)	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Limite máximo permitido de nitrosaminas em alimentos (adaptado de DUTRA et al., 2007).....	3
Tabela 1.2: Estruturas das N-Nitrosaminas estudadas.	5
Tabela 5.1: relação entre a quantidade de substituições e o número de estruturas (NDMA)...	42
Tabela 5.2: relação entre a quantidade de substituições e o número de estruturas (NDEA)....	51
Tabela 5.3: Valores referentes ao Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodietilamina (b)	61
Tabela 5.4: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodietilamina (b).	63
Tabela 5.5: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e aos comprimentos de ligação (N—N e N=O) da N,N-nitrosodietilamina (b).....	64
Tabela 9.1: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodimetilamina (a) substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ.....	78
Tabela 9.2: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodimetilamina.....	80
Tabela 9.3: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodimetilamina	82
Tabela 9.4: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodietilamina (a), substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ.....	84
Tabela 9.5: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodietilamina (a).	86
Tabela 9.6: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodietilamina (a).....	88

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1: Momento de dipolo para as estruturas monossubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	44
Gráfico 5.2: Momento de dipolo para as estruturas dissustituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	44
Gráfico 5.3: Momento de dipolo para as estruturas trissubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	45
Gráfico 5.4: Momento de dipolo para as estruturas tetrassubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	46
Gráfico 5.5: Momento de dipolo para as estruturas pentassubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	46
Gráfico 5.6: Energias (em Hartree) referente aos orbitais estudados da NDMA e estruturas monossubstituídas.....	48
Gráfico 5.7: Localizações de alguns orbitais no oxigênio referente a NDMA.....	49
Gráfico 5.8: Correlação entre cargas NBO no Nitrogênio amino e a distância de ligação N-N referentes a NDMA com MP2/cc-pVTZ.....	50
Gráfico 5.9: Momento de dipolo para as estruturas monossubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	53
Gráfico 5.10: Momento de dipolo para as estruturas dissustituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	54
Gráfico 5.11: Momento de dipolo para as estruturas trissubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	55
Gráfico 5.12: Momento de dipolo para as estruturas tetrassubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	56
Gráfico 5.13: Momento de dipolo para as estruturas pentassubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.....	56
Gráfico 5.14: Localizações de alguns orbitais no oxigênio referente a NDEA (a).	58
Gráfico 5.15: Correlação entre cargas NBO no Nitrogênio amino e a distância de ligação N-N referentes a NDEA (a) com MP2/cc-pVTZ.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BO – *Born-Oppenheimer approximation.*

B3LYP – *Becke, Lee, Yang and Parr hybrid functional which defines the exchange functional as a linear combination of HF, local and gradient-corrected exchange terms*

cc-pVTZ – *correlation consistent, polarized valence triplo-zeta*

DFT – *Density Functional Theory*

DS – *Determinante de Slater*

GGA – *Generalized Gradient Aproximation*

GTO – *Gaussian-Type Orbitals.*

\hat{H} – *Operador Hamiltoniano*

HF – *Hartree-Fock method.*

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

KS – *Kohn-Sham*

LCAO – *Linear Combination of Atomic Orbitals*

LDA – *Local Density Aproximation*

LSDA – *Local-Spin-Density-Approximation*

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

MCSCF – *Multi-Configurational Self-Consistent Field*

MP2 – *Second-Order Møller-Plesset Perturbation*

NAO – *Natural Atomic Orbital*

NBO – *Natural Bond Orbital*

NDBA – *N,N-nitrosodibutilamina*

NDEA – *N,N-nitrosodietilamina*

NDMA – *N,N-nitrosodimetilamina*

PES – *Potential Energy Surface*

RDC – *Resolução da Diretoria Colegiada*

RHF – *Restricted HF theory*

ROHF – *Restricted Open-Shell Hartree-Fock*

SCF – *Self-Consistent Field*

STO – *Slater-Type Orbital*

TZ – *triplo-zeta*

UHF – *Unrestricted Hartree-Fock*

ZPVE – *Zero Point vibration Energy*

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão abordadas algumas características dos sistemas investigados durante o mestrado, bem como os principais resultados disponíveis na literatura.

1.1 CONTEXTO HISTÓRICO E OCORRÊNCIA DAS NITROSAMINAS

As nitrosaminas são compostos orgânicos conhecidos desde 1956 quando Magee e Barnes realizaram vários estudos acerca do caráter toxicológico dessas moléculas e relataram, pela primeira vez, a indução de tumores no fígado de ratos alimentados com ração contaminada com a nitrosamina N,N-nitrosodimetilamina com a sigla NDMA (MAGEE; BARNES, 1956).

Na Noruega entre os anos de 1957 a 1962 percebeu-se que alguns animais alimentados com ração de peixe que tinham altas concentrações de nitrito, apresentaram desordens hepáticas e câncer (ENDER et al., 1964). Posteriormente, alguns estudos revelaram que a ração estava contaminada com NDMA. Já na Alemanha, por volta de 1960, ocorreram alguns relatos sobre a presença e formação de N-nitrosaminas em ração, também foram encontrados na cerveja e em diferentes tipos de alimentos, especialmente em derivados de carnes curados¹.

A indústria de cosméticos não ficou de fora desta problemática, tendo sido detectado em 1977 a presença de N-nitrosaminas em produtos de higiene e cosméticos (FAN et al., 1977; ENDER et al., 1964). Desde então, diversas N-nitrosaminas foram encontradas em cosméticos em todo mundo.

Por volta de 1980 foram estabelecidos limites para estas substâncias em alguns países como na Holanda e Alemanha. No Brasil, só em 2002 foram estabelecidas normas para estas substâncias, mas apenas em alguns materiais tais como chupetas, bicos de mamadeiras e protetores de mamilo. Essa definição veio através da Resolução-RDC nº 221 de 2002 da ANVISA, nas quais estão detalhados os limites máximos permitidos e referenciados os métodos (BRASIL, 2002).

Com relação ao controle dessas substâncias em alimentos, são poucos os países que apresentam dados a respeito da formação e presença de nitrosaminas nos alimentos, sendo muito difícil o controle desses compostos a níveis tão baixos, esse fato faz com que o

¹ O processo de cura corresponde ao tratamento das carnes com sal, nitrito e temperos objetivando a preservação do produto, desenvolvimento e fixação de cor, sabor, aromas e melhoria de rendimento (ORDÓÑEZ, 2005).

consumo de alimentos com essas substâncias não signifique um elevado risco para a saúde. No Brasil, por exemplo, não temos leis que regulamentem o controle de substâncias como as N-nitrosaminas em alimentos. Existe uma série de portarias e resoluções que identificam tais substâncias em produtos de limpeza pessoal, no tabaco, artefatos de borracha, agrotóxicos (BRASIL, 2002). A única portaria que relaciona N-nitrosaminas com alimentos é a portaria nº 865, de 3 de novembro de 1998, mesmo assim ela relaciona de forma indireta, por que trata do nível de concentração apropriado dessas substâncias que devem estar presentes em embalagens que serão usadas como embalagens de alimentos (BRASIL, 2001).

Na Tabela 1.1. são apresentados os limites máximos estabelecidos em alguns países para as N-nitrosaminas.

Tabela 1.1: Limite máximo permitido de nitrosaminas em alimentos (adaptado de DUTRA et al., 2007).

País	Limite (por µg/kg de alimento)	Nitrosaminas	Alimentos
EUA	10	nitrosaminas voláteis totais	Carne curada
Canadá	10	NDMA ^a , NDEA ^b , NDBA ^c	Carne curada
Estônia	3	NDMA, NDEA	Peixe fresco e defumado

^a N,N-nitrosodimetilamina (NDMA); ^b N,N-nitrosodietilamina (NDEA); ^c N,N-nitrosodibutilamina (NDBA).

A N,N-nitrosodimetilamina foi uma das primeiras nitrosaminas com comprovado potencial cancerígeno, sendo encontrada em vários alimentos (IARC, 1978; LEOPPKY; OUTRAM, 1982; PREUSSMANN et al., 1984; LIJINSKY, 1992). A contaminação com essa substância pode acontecer de várias formas: pelo consumo de carnes, salsichas, cerveja, inalação da fumaça de cigarro e em artefatos de borracha como mamadeiras. Também pode ocorrer de forma direta através da ingestão de alimentos já contaminados com nitrosaminas (TANNENBAUM et al., 1978; LIJINSKY, 1992). As nitrosaminas também são conhecidas por suas propriedades tóxicas e carcinogênicas (LOEPPKY; MICHEJDA, 1994).

Uma forma indireta de contaminação se deve ao consumo em excesso de vegetais (plantas podem acumular altos níveis de nitrato). O problema é que o homem e outros animais têm a capacidade de converter nitrato em nitrosamina. Diante disso, alguns países já impõem limites nos níveis de nitrato que podem fazer parte de uma dieta considerada saudável. No Brasil, os limites do uso de aditivos são regulamentados pela Portaria nº 1.004 de 11 de dezembro de 1998 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

1.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS N-NITROSAMINAS

As N-nitrosaminas são compostos N-nitroso alifáticos ou aromáticos que possuem um grupo funcional nitroso ($-NO$) ligado a um átomo de nitrogênio. Além no grupo nitroso que faz parte de uma N-Nitrosamina, também participam o grupo amina ($R_I R_{II} N_I-$), onde R_I e R_{II} podem ser alquil ou aril. A alteração dos componentes desses grupos pode modificar substancialmente as propriedades nitrosaminas.

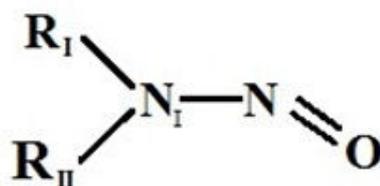
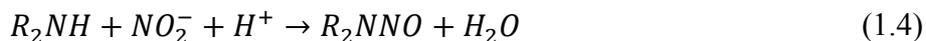
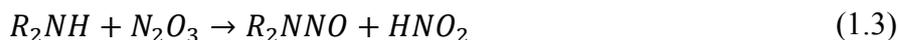


Figura 1.1: Estrutura geral de uma N,N-Nitrosamina.

As propriedades físico-químicas das N,N-Nitrosaminas dependem dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio (N_I), podendo ser encontradas nas fases sólida, líquida ou gasosa. Estes compostos normalmente são estáveis e se decompõem em soluções ácidas ou por radiação ultravioleta. Por serem estáveis em meios neutros ou fortemente básicas, uma vez formadas são dificilmente destruídas. No entanto, se decompõem lentamente quando expostas à radiação ultravioleta formando aldeídos, nitrogênio e óxido nitroso, ou aminas e ácido nitroso (MAFF, 1992).

As reações de nitrosação de aminas secundárias através do íon nitrito são mostradas nas equações químicas (1.1)-(1.4). A reação global e a lei de velocidade são mostradas nas equações (1.4) e (1.5), respectivamente.



$$v = k[R_2NH][HNO_2]^2 \quad (1.5)$$

De acordo com as equações de anteriores (1.1 a 1.5), percebe-se que o agente nitrosante (N_2O_3) é formado a partir de duas moléculas de ácido nitroso (HNO_2). De acordo com a equação 1.5 tem-se que a reação global é de segunda ordem em relação à concentração deste ácido. A reação de formação da *N,N*-nitrosamina (R_2NNO) depende do *pH*, sendo que com a formação da *N,N*-nitrosamina ocorre também a formação do anidrido nitroso (N_2O_3) a partir do nitrito, a formação desse anidrido por sua vez é favorecido em meio ácido. Essa reação se completa exatamente com nitrosação da amina pelo N_2O_3 .

Uma vez que a nitrosação é favorecida em *pH* ácido, um ambiente com *pH* entre (2,0-4,0), possui as características necessárias para que ocorra essa interação, como no estômago (MIRVISH, 1975). Há alguns estudos que tentam obter inibidores para reação de nitrosação. Resultados mostram que reação de nitrosação é inibida pelo ácido ascórbico, fato que sugere que a formação de N-Nitrosaminas é diminuída quando frutas e legumes (fontes de ácido ascórbico) ou a vitamina C são consumidos (IL'YASOVA et al., 2009).

Na Tabela 1.2 são apresentados alguns parâmetros físico-químicos para a NDMA e NDEA.

Tabela 1.2: Estruturas das N-Nitrosaminas estudadas.

Nitrosamina	Fórmula estrutural	Massa Molar (g/mol)	Ponto de Ebulição (°C)
NDMA	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{N}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	74,08	151-153
NDEA	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{N}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	102,14	177

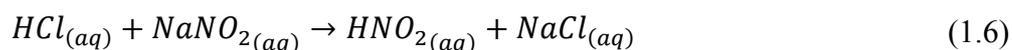
1.3 REAÇÕES ENVOLVENDO NITROSAMINAS

As N-nitrosaminas são geralmente formadas e/ou sintetizadas pela reação de uma amina secundária com agentes nitrosantes, como nitrito. As N-nitrosaminas são agentes carcinogênicos bastante poderosos. Diversos estudos mostram que esses compostos estão presentes em muitos alimentos, especialmente nas carnes cozidas que tenham sido curadas com nitrito de sódio.

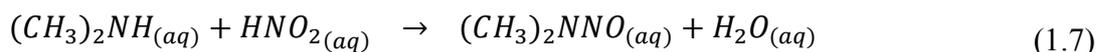
O nitrito de sódio é adicionado a muitas carnes (bacon, presunto, linguiça, salsicha, carne salgada) para inibir o crescimento de *Clostridium Botulinum* (bactéria que produz a

toxina do botulismo) e para impedir que a coloração da carne passe do vermelho para o marrom. Todas as reações são favoráveis principalmente em ambiente com baixo pH, como é o caso do estômago humano, por isso acredita-se que as nitrosaminas estejam vinculadas a incidência de câncer do estômago. Mas também podem ser formadas a partir da nitrosação de aminas primárias ou terciárias (BOYER; PILLAI; RAMAKRISHNAN, 1985).

O ácido nitroso (HNO_2) é um ácido fraco e instável, podendo ser obtido pela reação do nitrito de sódio ($NaNO_2$) com uma solução aquosa de um ácido forte, conforme equação (1.6):



O ácido nitroso reage com todas as classes de aminas, primárias, secundárias e terciárias (alifáticas ou aromáticas). Porém quando a reação ocorre com aminas secundárias, o produto obtido é uma N-nitrosamina, conforme mostrado na equação (1.7) (CASTRO et al., 1986).



Um aspecto importante na formação de N-Nitrosaminas são os chamados inibidores da reação de nitrosação. Nos alimentos podem existir substâncias inibidoras da reação de formação de nitrosaminas, como por exemplo, alimentos que contenham vitamina C, em geral o Ácido Ascórbico AA (SMITH, 1980).

1.4 PROCESSO CARCINOGENICO DA NITROSAMINA

Por volta de 1979, Appel e colaboradores conseguiram demonstrar que é fundamental a participação da enzima do grupo heme contendo o *Citocromo P450* (ver Figura 1.2) para que as Nitrosaminas possam se tornar ativas e só depois iniciarem o processo cancerígeno (APPEL et al., 1979). A interação direta das nitrosaminas com o centro de Ferro do grupo heme foi proposta por Addo e colaboradores (ADDO et al., 2010) que prepararam e caracterizaram um modelo para a interação biológica entre o ligante N,N-nitrosodimetilamina complexado com o cátion (*meso-tetrafenil-Fe(III)-porfirinato*). Este trabalho experimental foi o primeiro a caracterizar a interação de uma nitrosamina com uma Ferro-Porfirina.

As nitrosaminas não são reativas e necessitam de ativação enzimática para formarem intermediários que se ligam ao DNA, iniciando assim o processo carcinogênico. A ativação metabólica de nitrosaminas pode ser catalisada por membros da família do Citocromo P450.

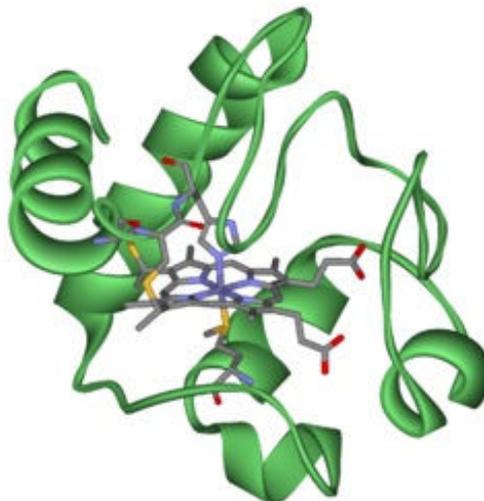
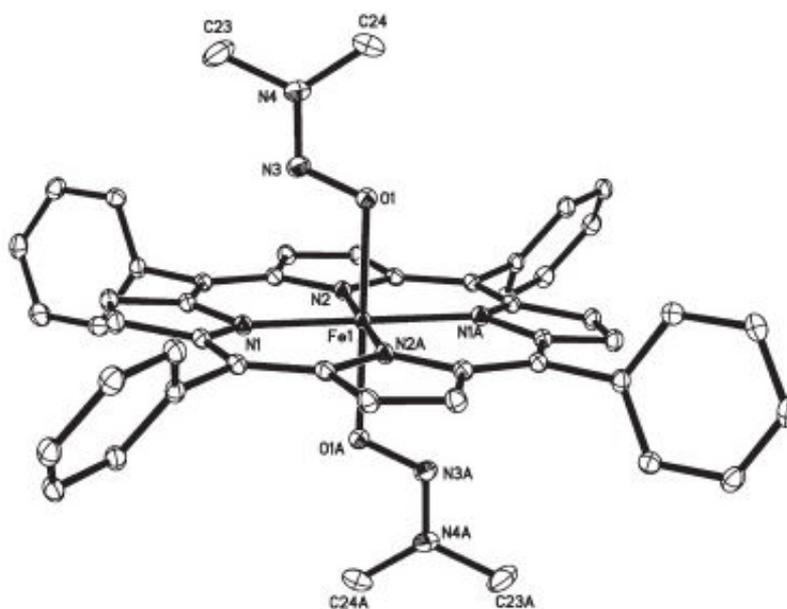


Figura1.2: Estrutura da enzima Citocromo P450.

A estrutura cristalina oriunda das pesquisas de Addo e colaboradores sobre os estudos relacionados ao modelo para a interação biológica entre os ligantes N,N-nitrosodimetilamina bem como a N,N-nitrosodietilamina complexado com o cátion (*meso-tetrafenil-Fe(III)-porfirinato*) estão ilustradas nas Figura1.3 e Figura1.4. Addo e colaboradores (ADDO et al., 2010; ADDO, 1995) prepararam e conseguiram caracterizar um modelo que simula a interação entre N,N-nitrosodimetilamina e a N,N-nitrosodietilamina com a enzima do grupo heme contendo o *Citocromo P450* conforme nas Figura1.3 e Figura1.4. (ADDO et al., 2010).

Figura1.3: Estrutura do complexo catiônico (TPP)Fe[ONN(CH₃)₂]₂.

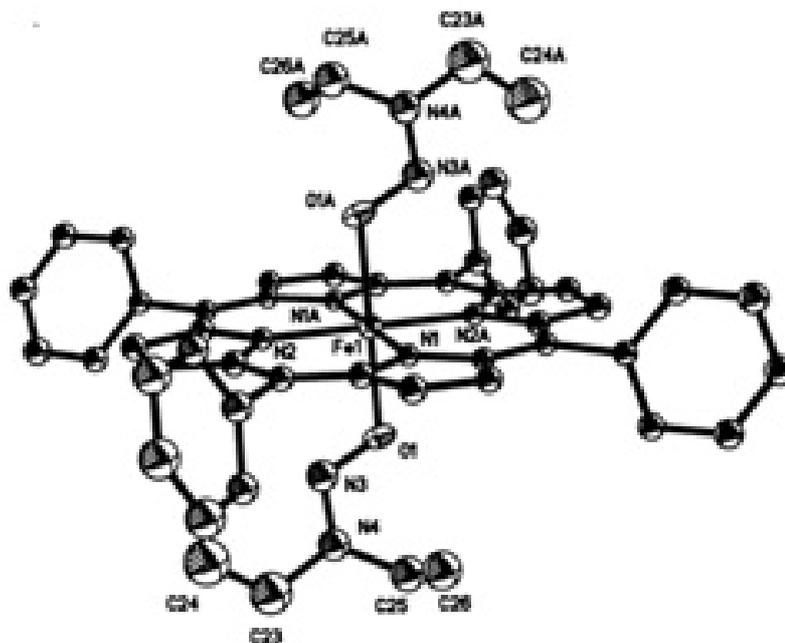


Figura 1.4: Estrutura molecular do cátion $(\text{TPP})\text{Fe}[\text{ONN}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]_2$.

A coordenação com o átomo de Ferro (III) da Ferroporfirina ocorre via oxigênio da nitrosamina (WANG et al., 1996), de modo que a contribuição dipolar é um fator importante para a complexação (através do oxigênio do grupo nitroso).

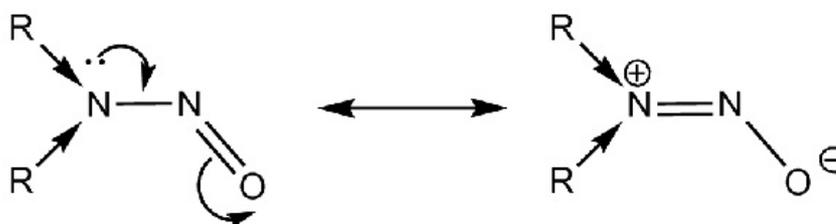


Figura 1.5: Estrutura de ressonância da N,N-nitrosodialquilamina.

Sobre a ocorrência da estrutura de ressonância representada pela Figura 1.5, foi observado que se todos os átomos (neste ponto refere-se aos dois átomos de carbono ligados ao nitrogênio, aos dois átomos de nitrogênio e ao átomo oxigênio) contribuem para a conformação favorável para a interação, provavelmente estarão no mesmo plano e com uma geometria sp^2 (se fosse apenas R_2R_2N sem o grupo amino seria piramidal). Experimentalmente, observa-se que os átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio estão no mesmo plano (ADDO et al., 2010).

Um ponto importante que deve ser levado em conta é o comportamento da interação das nitrosaminas quanto à substituição de átomos de hidrogênios pertencente aos grupos

alquila e arila (R_I e R_{II}) por átomos mais eletronegativos, como por exemplo, o Flúor (ver APÊNDICE). Esse fato pode proporcionar um controle quanto à contribuição dos híbridos de ressonância, sendo fundamental para a coordenação existente neste tipo de ligante.

Tendo em vista que a interação do cátion (*meso-tetrafenil-Fe(III)-porfirinato*) com as N-Nitrosaminas ocorre com interação direta do oxigênio das nitrosaminas com o átomo de ferro da ferro-porfirina e envolve a interação entre os orbitais d do átomo de Ferro com os orbitais de fronteira das nitrosaminas. Sendo que os orbitais das N-Nitrosaminas estão em um nível energético mais elevado, dessa forma para uma melhor interação será preciso:

- (i) Diminuir a diferença de energia entre os orbitais d do *Ferro* e os da nitrosamina;
- (ii) Aumentar a sobreposição dos orbitais da nitrosamina com os orbitais d do *Ferro*.

Esse aumento na sobreposição será maior quanto maior for a localização dos orbitais estudados no oxigênio, já que a interação ocorre via *oxigênio* da nitrosamina.

O estudo do tipo de interação entre os orbitais deve incluir uma faixa de orbitais de fronteira pertencentes ao oxigênio que contemplem orbital π ligante e anti-ligante na ligação $N=O$ e orbitais não ligantes do nitrogênio do grupo Amino e também o não ligante referente ao oxigênio (ARENAS et al., 2005). A forma desses orbitais é mostrada na Figura 1.6.

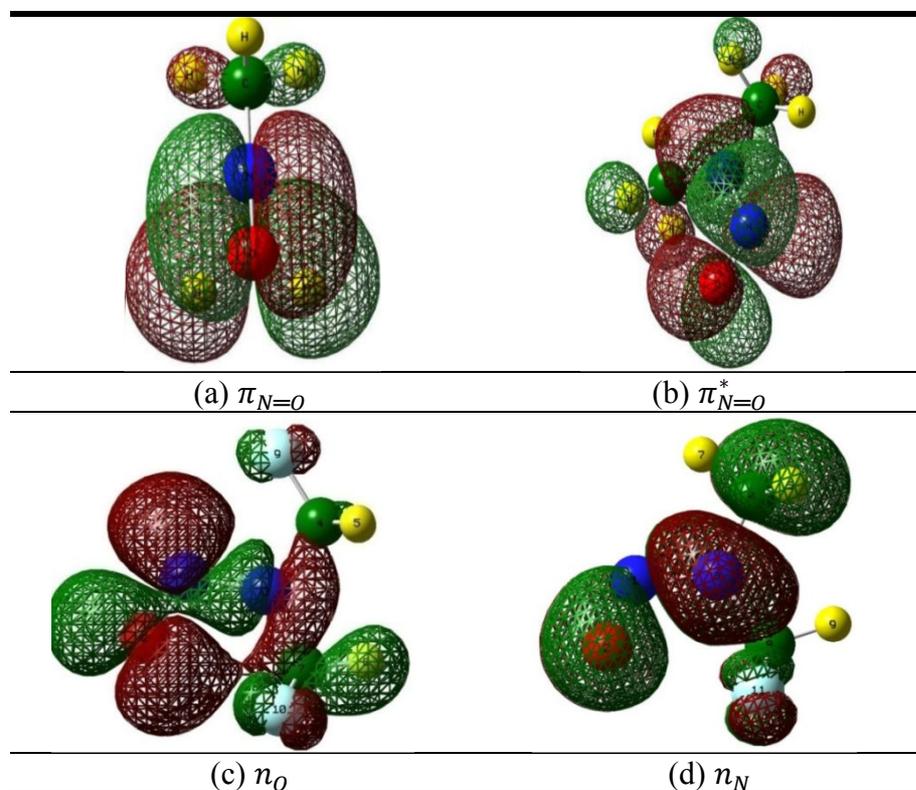


Figura 1.6: Formas dos orbitais importantes na interação Nitrosamina Fe-Porfirina: (a) orbital $\pi_{N=O}$ ligante na ligação $N=O$, (b) orbital $\pi_{N=O}^*$ anti-ligante na ligação $N=O$, (c) orbitais não ligantes do Oxigênio n_O , (d) orbitais não ligantes no Nitrogênio do grupo Amino n_N .

Outra característica importante na descrição da interação Nitrosamina Fe-Porfirina é com relação ao tipo de coordenação. Uma ligação de coordenação *metal–ligante* pode possuir caráter covalente ou iônico, de acordo com as seguintes características:

- (i) **Caráter Iônico:** interação eletrostática, ou seja, a carga do Ferro (+3) e o momento de dipolo do ligante (nitrosamina).
- (ii) **Caráter Covalente:** Interação entre orbitais, ou seja os orbitais *d* do ferro e os orbitais da nitrosamina envolvidas na interação (principalmente os orbitais do oxigênio).

Portanto, o estudo do tipo de interação entre as nitrosaminas e o sistema Ferro-Porfirina é de fundamental importância para entender os mecanismos de atuação destas como agentes carcinogênicos. Neste trabalho de mestrado foi investigado o efeito da substituição de átomos de Hidrogênios por Flúor em propriedades Covalentes e Iônicas em algumas N,N-nitrosodimetilamina e N,N-nitrosodietilamina.

O trabalho foi organizado em 8 Capítulos: 1. *Introdução*, com revisão bibliográfica dos trabalhos mais relevantes para a Dissertação; 2. *Objetivos* pretendidos nesse estudo; 3. *Fundamentação Teórica*, onde está incluída a metodologia utilizada; 4. *Procedimento Computacional*, com as informações acerca das etapas do trabalho; 5. *Discussão dos Resultados*; 6 *Conclusões*; 7. *Perspectivas*, com as idéias a serem desenvolvidas no doutorado; 8. *Referências Bibliográficas*, apresentadas de acordo com as normas da ABNT (NBR 6023, 2002).

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Nesse estudo teórico foi avaliado o efeito da substituição de átomos de Hidrogênio por átomos de Flúor nas propriedades iônicas e covalentes das moléculas N,N-nitrosodimetilaminas e N,N-nitrosodietilaminas, investigando-se a variação de algumas propriedades como momento de dipolo das estruturas, energias e localização de alguns orbitais no oxigênio.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Investigar o padrão de substituições sobre o momento de dipolo e a polarizabilidade, propriedades relacionadas com o caráter iônico da interação N-Nitrosaminas e Ferro-porfirina;
- ii. Avaliar o comportamento dos comprimentos de ligação $N-N$ e $N=O$, devido a decomposição das N-Nitrosaminas implicar na quebra da ligação $N-N$ seguida da liberação do grupo NO;
- iii. Analisar a influência dos substituintes sobre a energia de alguns orbitais de fronteira, bem como a localização destes no oxigênio, visto que a interação entre a Ferro-porfirina e as N-Nitrosaminas ocorre via oxigênio;
- iv. Investigar a influência dos substituintes sobre as cargas NBO pertencentes ao oxigênio e também ao nitrogênio do grupo amino.

CAPÍTULO 3: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo são apresentados os aspectos teóricos relacionados aos métodos de estrutura eletrônica utilizados neste trabalho, conforme apresentado nos seguintes livros (BUNGE, 1977; SZABO; STLUND, 1989; PILAR, 1990; LEVINE, 2000).

3.1 INTRODUÇÃO À QUÍMICA QUÂNTICA

A base da *Química Teórica* são os modelos utilizados para descrever fenômenos (HALL, 2004). O termo *Química Computacional* se refere à implementação destes modelos em pacotes computacionais (JENSEN, 2003). Nas últimas décadas, a Química Computacional vem ampliando sua aplicabilidade graças aos avanços nas metodologias teóricas e também aos progressos na área da informática.

Os Métodos Quânticos têm o objetivo de resolver a equação de Schrödinger não-relativística, independente do tempo. As soluções desta equação que são obtidas utilizando constantes fundamentais, tais como carga e massa dos elétrons, constante de Planck, dentre outras, originam os métodos ditos *ab initio* (*primeiros princípios*). Estes podem ser classificados em duas categorias: variacionais e perturbativos.

Já quando a solução é obtida a partir de ajustes com parâmetros experimentais, o método é chamado de *semi-empírico* (MORGON; COUTINHO, 2007). A metodologia relacionada aos métodos *semi-empíricos* não será discutida neste trabalho, visto que não foram empregados.

A seguir serão discutidas as principais características dos métodos computacionais utilizados neste trabalho: Hartree-Fock (HF), método perturbativo de Møller-Plesset de segunda ordem (MP2), bem como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Também serão discutidos alguns aspectos importantes sobre o conjunto de funções de base e a teoria NBO (do inglês *Natural Bond Orbital*).

3.1.1 Equação de Schrödinger, Hamiltoniano e a Função de Onda

A partir dessa resolução é que podemos encontrar a função de onda e a energia relacionada com o sistema em estudo. Na equação 3.1 é mostrada a representação geral da equação de Schrödinger na sua forma independente do tempo não-relativística:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.1)$$

onde \hat{H} representa o operador Hamiltoniano, Ψ a função de onda que descreve o sistema e E representa a energia total do sistema.

A função de onda Ψ da equação (3.1) aparece como algo abstrato, podendo ser uma quantidade complexa, não sendo possível sua medida diretamente por nenhum instrumento físico. A função de onda de um sistema nada mais é do que uma representação matemática do estado do sistema. O significado físico desta função foi postulado por Max Born² em 1926, como sendo a densidade de probabilidade $\rho(x,t)$ de se encontrar a partícula na posição x , no instante t , sendo dada pela seguinte relação:

$$\rho(x,t) = |\Psi(x,t)|^2 \quad (3.2)$$

Onde a probabilidade de encontrarmos a partícula em uma região $a \leq x \leq b$ no instante t é dada pela equação (3.3):

$$P[a,b] = \int_a^b |\Psi(x,t)|^2 dx \quad (3.3)$$

onde o produto de Ψ com o seu complexo conjugado ($\Psi\Psi^*$), que pode ser escrito como $|\Psi|^2$, é interpretado como sendo a distribuição de probabilidade da partícula descrita pela função de onda Ψ .

² Físico alemão Max Born (1882-1970) formulou a interpretação probabilística da função de onda, ganhando o prêmio Nobel de Física em 1954 (ALCÁCER, 2007, p. 21).

3.1.2 Hamiltoniano Molecular

O Hamiltoniano para um sistema formado por M núcleos (A e B) e N elétrons (i e j) pode ser descrito conforme a equação (3.4).

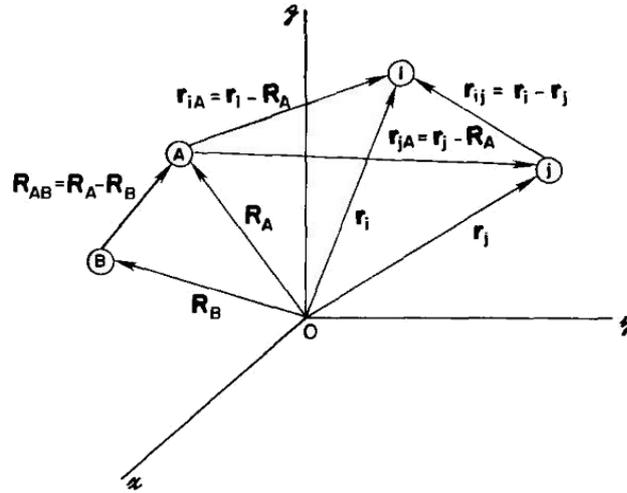


Figura 3.1: Sistema de coordenadas moleculares: i e j = elétrons; A e B = núcleos.

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} \quad (3.4)$$

onde m_e e m_A correspondem às massas dos elétrons e dos núcleos respectivamente; \hbar é a constante de Planck sobre 2π ; Z_A é o número atômico do núcleo A ; $\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}$ corresponde ao quadrado da carga elétrica em unidades atômicas.

Os dois primeiros termos da equação (3.4) representam os operadores de energia cinética dos elétrons e dos núcleos respectivamente, o terceiro termo corresponde à atração Coulombiana existente entre núcleos e elétrons, o penúltimo termo correspondente à energia potencial repulsiva entre os elétrons e por último o termo do potencial repulsivo existente entre os núcleos.

A presença do termo r_{ij}^{-1} na equação 3.8 faz com que a equação de Schrödinger (equação 3.1) não possua solução analítica. Este termo de acoplamento torna impossível a separação das variáveis. Assim, algumas aproximações são usadas para contornar o problema. Além deste, temos o acoplamento entre os movimentos eletrônicos e nucleares, termo r_{iA}^{-1} . A seguir discutiremos as aproximações utilizadas para estes problemas.

3.1.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

A solução exata da Equação de Schrödinger que utiliza o Hamiltoniano representado pela equação (3.4) não é possível, porém com algumas aproximações podemos obter muitas informações sobre o sistema em estudo. A aproximação mais fundamental nos cálculos de química quântica é a *Aproximação Born-Oppenheimer* (BO). Esta aproximação é fundamentada na dinâmica do movimento dos elétrons em relação aos núcleos. Sendo os elétrons muito mais leves que os núcleos, estes se rearranjam instantaneamente em relação à distribuição dos núcleos (SZABO; STLUND, 1989).

O desacoplamento do movimento eletrônico do nuclear permite escrever a função de onda total a partir do produto de duas funções: a função de onda eletrônica e a nuclear.

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \psi_{ele}(\{\vec{r}\}; \{\vec{R}\})\psi_{nu}\{\vec{R}\} \quad (3.5)$$

onde $\psi_{ele}(\{\vec{r}\}; \{\vec{R}\})$ que corresponde à função de onda eletrônica, depende parametricamente das coordenadas nucleares, e $\psi_{nu}\{\vec{R}\}$ é a função de onda nuclear.

Na aproximação BO, o Hamiltoniano passa a ser descrito pela soma das contribuições eletrônicas e nucleares, onde o Hamiltoniano eletrônico para um sistema de átomos interagentes é escrito conforme equação 3.6³.

$$\hat{H}_{ele}(r; R) = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.6)$$

Na equação (3.6) \hat{H}_{ele} descreve o movimento dos N elétrons no campo dos núcleos fixos. A posição dos núcleos é um parâmetro, representando por um valor constante. O primeiro termo da equação 3.6 corresponde à energia cinética dos elétrons, o segundo termo é a energia eletrostática devido à interação Coulombiana de atração entre os núcleos e os elétrons, e por ultimo o termo que representa a repulsão entre elétrons.

A energia total, portanto, é dada como sendo a soma do termo de energia eletrônica com o termo que representa a energia de repulsão nuclear, conforme indicado na equação 3.7

$$E_{Total}(R) = E_{ele}(R) + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.7)$$

³ Em Unidades Atômicas.

que origina uma superfície de energia potencial PES (*do inglês Potential Energy Surface*) em que temos na Figura 3.2 representado uma curva de energia potencial de modo que para cada configuração nuclear, temos uma solução para a equação de Schrödinger eletrônica.

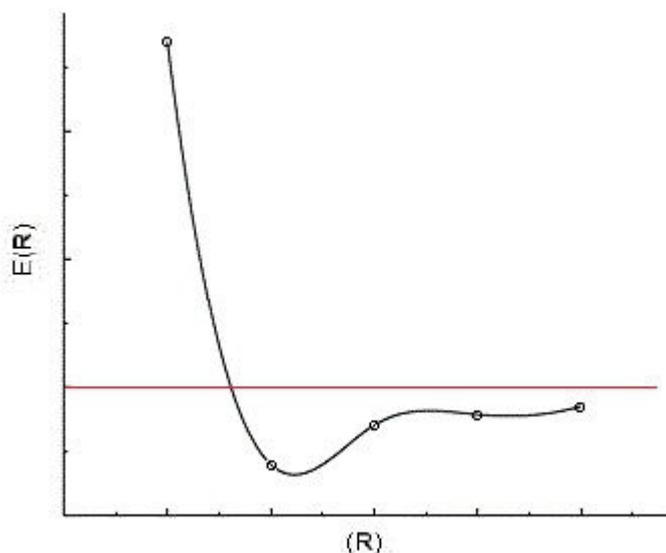


Figura 3.2: Curva de energia potencial.

O conceito de estrutura química está diretamente ligado ao conceito de superfície de energia potencial (PES), devido às estruturas referentes aos estados eletrônicos estarem relacionados a mínimos na PES. Assim, a etapa de otimização de geometria consiste na busca por mínimos ou máximos (no caso de estruturas de estado de transição) na PES. As soluções são obtidas para cada configuração fixa dos núcleos descritos por um potencial expresso a partir de uma expansão de Taylor. Na aproximação de 2ª ordem, o modelo utilizado é dado pela aproximação harmônica.

3.2 MÉTODO DE HARTREE-FOCK-ROOTHAAN

3.2.1 O produto de Hartree

Com a aproximação BO o problema do acoplamento entre os movimentos eletrônicos e nucleares é resolvido. O próximo passo é resolver a equação de Schrödinger eletrônica, mas ainda se tem o termo de repulsão intereletrônica. A proposta para resolver este problema surgiu em 1927 quando J. R. Hartree introduziu o método para o cálculo aproximado de

funções de onda e de energias para átomos e íons. O método proposto, conhecido como o método de Hartree, consiste em escrever a função de onda para átomos com muitos elétrons a partir do produto de funções monoelétrônicas, conforme equação 3.8.

$$\Psi(\mathbf{r}) = \psi_1(r_1)\psi_2(r_2)\psi_3(r_3) \dots \psi_n(r_n) = \prod_i^N \psi_i(r_i) \quad (3.8)$$

A equação (3.8) é chamada de *Produto de Hartree* (HARTREE, 1928), dessa forma a equação de Schrödinger pode ser separada em N equações independentes para cada elétron. Tais funções são solução de um problema descrito por um campo central descrito através de um potencial Coulômbico *esfericamente simétrico* $V(r_i)$, resultando em uma generalização do problema dos átomos hidrogenóides. Assim, cada elétron é submetido a interação com os outros ($N-1$) elétrons de forma média.

Na aproximação de Hartree a equação de Schrödinger é descrita conforme a equação 3.9:

$$\left[-\frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} + V(r_i) \right] \psi_{n_i, l_i, m_{l_i}}(r_i, \theta_i, \phi_i) = \varepsilon_{n_i, l_i} \psi_{n_i, l_i, m_{l_i}}(r_i, \theta_i, \phi_i) \quad (3.9)$$

onde $\psi_{n_i, l_i, m_{l_i}}(r_i, \theta_i, \phi_i)$ correspondem a soluções do campo central, não apenas funções hidrogenóides, ε_{n_i, l_i} são os autovalores. As soluções da equação 3.9 correspondem aos orbitais atômicos.

A função de onda do método Hartree não inclui o spin nem obedece ao princípio da *antissimetria*⁴ nem ao da *indistinguibilidade*⁵ *das partículas*. Assim, o método não descreve diversas propriedades periódicas, nem configurações eletrônicas.

3.2.2 Contribuição de Fock e o Determinante de Slater⁶

A função de onda descrita pelo método de Hartree não considera dois aspectos importantes: indistinguibilidade dos elétrons e a antissimetria da função de onda. Além disso, considera apenas as coordenadas espaciais dos elétrons. Para adicionar o spin à função de

⁴ A função de onda total de um sistema composto por dois férmions (por exemplo, elétrons) idênticos deve ser anti-simétrica.

⁵ O princípio de indistinguibilidade quântica requer que a densidade de probabilidade associada a um estado de duas partículas idênticas deve ser descrita por uma função que não se altere quando se trocam as coordenadas das duas partículas.

⁶ O determinante de Slater origina funções de onda antissimétricas que obedecem ao princípio de exclusão de Pauli. Foi desenvolvido pelo físico e químico teórico americano John C. Slater (SLATER, 1931).

onde é necessário incluir uma nova coordenada: a coordenada de spin (ξ), sendo uma coordenada independente da espacial. Desse modo, a função de onda passa a ser chamada de spin-orbital, descrita pelo produto de uma parte espacial e de spin, conforme equação 3.10 a seguir:

$$\Psi(x_i) = \psi_i(r_i)\omega(\xi_i) \quad (3.10)$$

onde $\omega(\xi_i)$ é a função de spin.

Por volta de 1930, Slater (SLATER, 1929) e Fock (FOCK, 1930) mostraram de forma independente que o método de Hartree não obedecia ao princípio da antissimetria da função de onda e que escrito na forma de um DS (Determinante de Slater) satisfaz esse princípio e é uma solução adequada para a aplicação do princípio variacional⁷. Então, em 1935 Fock reformulou o método de Hartree tornando-o mais adequado, representando a função de onda eletrônica através de um determinante de Slater:

$$\Psi(\vec{X}_1, \vec{X}_2, \dots, \vec{X}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{X}_1) & \chi_j(\vec{X}_1) & \dots & \chi_k(\vec{X}_1) \\ \chi_i(\vec{X}_2) & \chi_j(\vec{X}_2) & \dots & \chi_k(\vec{X}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\vec{X}_N) & \chi_j(\vec{X}_N) & \dots & \chi_k(\vec{X}_N) \end{vmatrix} \quad (3.11)$$

Cada χ_i corresponde a um spin-orbital, que é formado pelo produto de uma parte espacial e uma parte de spin. O termo $1/\sqrt{N!}$ corresponde ao fator de normalização⁸. A função de onda representada dessa forma obedece ao Princípio de exclusão de Pauli e da antissimetria da função de onda. A equação de Schrödinger para um sistema de N-elétrons representada por um determinante de Slater gera um conjunto de N equações monoelétrônicas, denominadas de equações Hartree-Fock.

Para a função de onda obedecer ao princípio da indistinguibilidade dos elétrons e considerar a antissimetria da função de onda, Fock sugeriu que a função de onda fosse representada por uma combinação linear de determinantes de Slater, com a expressão para a energia eletrônica do estado fundamental definida a seguir:

$$E_0 = \int \Psi_0^* \hat{H}_e \Psi_0 d\tau \therefore E_0 = \langle \Psi_0 | \hat{H}_e | \Psi_0 \rangle \quad (3.12)$$

⁷ De acordo com o Princípio variacional, pode-se mostrar que o valor esperado do operador Hamiltoniano para a função de onda aproximada é sempre maior que a energia exata correspondente. A função de onda aproximada conduz à menor energia (LEVINE, 2000).

⁸ $f(x) = 1$, a probabilidade é 100% de encontrar a partícula numa região, isso significa que esta função está normalizada, garantindo que a função de onda obedece aos postulados da mecânica quântica (ALCÁCER, 2007).

A flexibilidade do procedimento variacional determina a escolha do melhor conjunto de spin-orbitais para descrever a função de onda através da minimização da energia. A energia eletrônica pode ser descrita como dependente destes orbitais. Dessa maneira estes orbitais podem gerar, para cada elétron, uma solução da seguinte forma:

$$\hat{F}\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad (3.13)$$

Esta expressão é a equação de Fock na qual ε_i é a energia do orbital ψ_i , \hat{F} é o operador de um elétron, definido como o operador de Fock. A expressão referente a energia total do sistema pode ser expressa da seguinte forma:

$$E = \sum_{i=1}^{\frac{N}{2}} \varepsilon_i + \frac{1}{2} \sum_i^{\frac{N}{2}} \sum_j^{\frac{N}{2}} (J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.14)$$

onde J_{ij} representam as integrais de Coulomb e K_{ij} representam as integrais de troca.

O problema na resolução da equação de Hartree-Fock para átomos é simplificado devido à simetria esférica. O mesmo não se observa para o caso de moléculas, onde a simetria não é mais esférica. Uma possível solução para cálculos de propriedades eletrônicas envolvendo moléculas foi proposta por Roothaan (ROOTHAAN, 1951), sugerindo que as funções de onda utilizadas para representar orbitais moleculares poderiam ser obtidas em termos de funções que representassem orbitais atômicos. Este método denomina-se de combinação linear de orbitais atômicos LCAO (*do inglês Linear Combination of Atomic Orbitals*). Sendo assim uma expansão dos orbitais espaciais ψ_i é definida como sendo uma combinação de funções de orbitais atômicos χ_k para um elétron

$$\psi_i = \sum_{k=1}^n C_{ki}\chi_k \quad (3.15)$$

onde C_{ki} são os coeficientes da expansão dos orbitais descritos por ψ_i , estes por sua vez são obtidos através da combinação de k funções de base χ_k com $k=1,2,\dots,n$. Para moléculas, na equação (3.15), os ψ_i são orbitais moleculares que descrevem o sistema e os χ_k representam orbitais atômicos.

Substituindo a equação (3.15) na equação (3.13), teremos:

$$\hat{F} \sum_{k=1}^n C_{ki}\chi_k = \varepsilon_i \sum_{k=1}^n C_{ki}\chi_k \quad (3.16)$$

Conhecendo as variáveis χ_k e o operador de Fock, para resolvermos a equação (3.16), precisamos determinar os valores dos coeficientes da combinação linear C_{ki} para o

conjunto de todos os orbitais ocupados juntamente com suas energias \mathcal{E}_i . A resolução dessa equação pode ser encontrada através de um procedimento iterativo, onde os elementos da matriz de Fock (\mathbb{F}) dependem dos orbitais ψ_i que por sua vez dependem dos coeficientes C_{ki} .

Dentro da aproximação LCAO, para a resolução das equações de Hartree-Fock, as mesmas são expressas por um conjunto de equações matriciais representadas pela equação matricial (3.17):

$$\mathbb{F}\mathbb{C} = \mathbb{S}\mathbb{C}\mathcal{E} \quad (3.17)$$

onde \mathbb{C} representa uma matriz quadrada de ordem n (para n igual ao número de funções do conjunto) composta pelos elementos C_{ki} , \mathcal{E} é uma matriz diagonal quadrada de ordem n composta pelas energias \mathcal{E}_i e por fim temos \mathbb{S} que representa a matriz de recobrimento, também chamada de matriz de *overlap*.

Após o cálculo dos elementos da matriz de Fock, o determinante secular é resolvido obtendo-se os valores para as energias \mathcal{E}_i e a matriz de coeficientes C_{ki} é determinada. Com a nova matriz \mathbb{C} realiza-se uma nova expansão e o processo se repete até que ocorra convergência. Por ser um processo cíclico e iterativo, o procedimento Hartree-Fock é denominado Método do Campo Autoconsistente SCF (*do inglês Self-Consistent Field*).

A equação (3.17) normalmente é chamada de Equação de Hartree-Fock-Roothaan. Estas equações apresentam algumas características: \mathbb{F} depende de \mathbb{C} , por esse motivo a equação (3.17) deve ser resolvida de maneira autoconsistente. Outro fato importante é que nem sempre o conjunto de funções-base não é ortogonal, sendo assim a matriz \mathbb{S} não é diagonal ela deverá ser diagonalizada, para poder ser resolvida de forma factível, porém sem \mathbb{F} perder sua dependência em relação à matriz \mathbb{C} (MORGON; COUTINHO, 2007, p. 23).

3.2.3 Conjunto de funções de base

A contribuição de Roothaan determina que um conjunto de autofunções do operador de Fock serve para definir exatamente o orbital espacial individual ψ_i .

$$\psi_i = \sum_{k=1}^n C_{ki} \chi_k \quad (3.18)$$

onde C_{ki} são os coeficientes da expansão do orbital molecular e fornecem a descrição do orbital com alguma flexibilidade, podendo ser gerados e modificados de acordo com a necessidade do método. Por outro lado, não permitem uma descrição completa a menos que a função de base χ defina uma série completa (conjunto completo⁹). A vantagem está em reduzir o problema de encontrar descrições completas para o orbital individual, que tem três dimensões, para encontrar apenas uma série finita de coeficientes lineares para cada orbital, sendo:

$$\Phi_{STO} = N x^a y^b z^c \exp(-\zeta r) \quad (3.19)$$

A equação (3.19) define um orbital do tipo Slater (STO – “*Slater Type Orbital*”) onde ζ é expoente orbital, r representa a distância elétron-núcleo, N é a constante de normalização e (a, b, c) estão relacionados ao momento angular. As funções de Slater apresentam as características assintóticas desejáveis para representar densidades eletrônicas, dado que apresentam um cúspide quando $r \rightarrow 0$ (ver Figura 3.3). Entretanto, estas funções não são adequadas para cálculos envolvendo muitos centros. A resolução da equação de Hartree-Fock requer a resolução de integrais de até quatro centros, o que não pode ser feito de forma eficiente quando se usa funções de Slater.

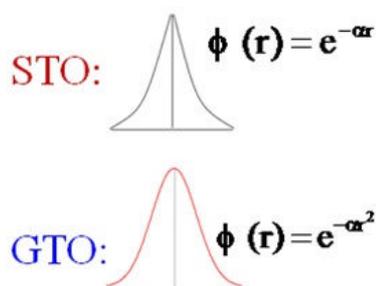


Figura 3.3: representação gráfica das funções STO e GTO.

Além dos orbitais STO, outro tipo de função, formado por orbitais do tipo gaussiana (GTO – *Gaussian Type Orbitals*) é mais utilizada em cálculos *ab initio*. As funções GTO têm a forma geral dada pela equação (3.20):

$$\Phi_{GTO} = N x^a y^b z^c \exp(-\zeta r^2) \quad (3.20)$$

cuja principal diferença em relação as STOs se deve a dependência com a parte exponencial ($\exp r^2$). onde ζ é o expoente orbital que está relacionado com a extensão radial do orbital, r representa a distância elétron-núcleo, N é a constante de normalização e (a, b, c) são números

⁹ O conjunto é dito completo quando incluem todos os possíveis resultados da medição de um observável (EISBERG; RESNICK, 1986).

inteiros positivos ou igual a zero que definem os orbitais s , p , e d . Se $(a+b+c=0)$, a GTO representa o orbital s . Quando $(a+b+c=1)$, a GTO descreve os orbitais p e no caso de $(a+b+c=2)$, a GTO define os orbitais do tipo d .

As GTOs não possuem o comportamento assintótico correto, diferente das funções de Slater. Contudo, as GTO são computacionalmente viáveis, o que não acontece com as STO. Uma maneira de utilizar as vantagens desses dois procedimentos é descrever funções STO a partir de combinações de funções GTO.

Para se obter um melhor resultado nos cálculos na descrição dos orbitais moleculares deve-se combinar o sentido físico das funções *STO*, com a eficiência computacional das funções de base do tipo *GTO*. A representação por apenas uma única função GTO não é adequada para representar orbitais atômicos, sendo assim, combina-se algumas dessas funções para obtermos uma melhor representação, conforme equação 3.20 (HEHRE; STEWARD; POPLE, 1969).

$$\underbrace{\varphi(x, y, z, \alpha, i, j, k)}_{\text{GTO contraída (CGTO)}} = \sum_{a=1}^M c_a \underbrace{\phi(x, y, z, \alpha, i, j, k)}_{\text{GTO primitiva (PGTO)}} \quad (3.21)$$

onde c é um parâmetro que descreve a melhor forma do orbital obedecendo a normalização e α um parâmetro otimizado. Neste procedimento se combina as gaussianas primitivas (PGTO, do inglês “*Primitive Gaussian Type Orbitals*”) para formar conjuntos contraídos (CGTO, do inglês “*Contracted Gaussian Type Orbitals*”).

Os conjuntos de base são nomeados conforme o número de funções de base para cada orbital atômico. Uma base com apenas uma função para cada orbital atômico é denominada base mínima. Uma base com duas funções ou dois conjuntos contraídos para cada orbital é denominada *duplo-zeta* (DZ, do inglês “*double zeta*”), uma base com três funções ou três conjuntos contraídos é denominada *triplo-zeta* (TZ, do inglês “*triple-zeta*”), e assim por diante.

Normalmente os orbitais de caroço dos átomos não sofrem grandes variações com relação aos moleculares, dessa forma é comum representarmos orbitais de caroço por apenas um conjunto de função contraída. Para os orbitais das camadas de valência devem possuir uma melhor representatividade. Na base dupla ou *double-zeta*, cada orbital de valência é representado por duas funções de base, mas cada orbital de caroço continua a ser representado por apenas uma função de base. Na base *triple-zeta-valence*, cada orbital de valência é

representado por 3 funções e os orbitais de caroço são obtidos pela combinação de funções GTO (FRANCL et al., 1982).

Em alguns sistemas é necessário outros tipos de funções para uma melhor descrição do sistema. No caso de funções do tipo difusas, permitem descrever uma região maior do espaço dos orbitais ocupados, fundamental para descrição de sistemas com ligação fraca (SIMONS, p. 15, 1997). Utilizam-se estas funções para melhorar a representação de sistemas que tenham densidades eletrônicas afastadas do núcleo. Com respeito às funções difusas podemos citar a $(6-31+G)$ e $(6-31++G)$. Um “+” indicando um conjunto de funções “s” e “p” para átomos diferentes do hidrogênio, e “++” indicando que a função difusa “s” é adicionada também aos hidrogênios.

Quando uma ligação química se forma ela pode provocar uma deformação na densidade eletrônica dos átomos, tornando-a assimétrica, isto é polarizada. Com isso, o orbital s do átomo de H contribui na formação do orbital p. Com o átomo de Lítio o orbital p pode ter contribuição dos orbitais d, e assim por diante. A adição de funções de polarização a um conjunto de bases, por exemplo, permite uma melhor descrição dos elétrons, pois através destas funções consegue-se uma descrição das deformações sofridas pelos orbitais que participam em uma ligação química (CARLSEN, 1977). Portanto, a inclusão de funções de polarização é quase obrigatória para uma boa descrição dos orbitais moleculares.

Dentre os conjuntos de base com funções de polarização mais utilizados nos cálculos moleculares destacam-se a $(6-31G^*$ ou $6-31G(p))$ e $(6-31G^{**}$ ou $6-31G(d,p))$. Funções de polarização adicionam orbitais do tipo p para o H e do tipo d para os átomos pesados. A notação que caracteriza a inclusão de funções de polarização é (*) ou o símbolo (p) para a inclusão de orbitais tipo p e para a inclusão de orbitais tipo d utiliza-se (**) ou o símbolo (d).

Dunning e colaboradores (DUNNING; HAY, 1976), a partir da análise dos orbitais atômicos naturais (ALMLÖF; TAYLOR, 1991, p. 301), propuseram conjuntos de bases capazes de descrever melhor a energia de correlação. Estas bases, conhecidas como “consistente com a correlação” (cc, do inglês *correlation consistent*), são construídas de forma que contribuem com quantidades similares para a energia de correlação que são incluídas no mesmo estágio, independente do tipo de função.

O tamanho das bases de Dunning depende do número final de funções contraídas, sendo possíveis as seguintes funções: $cc-pVDZ$, $cc-pVTZ$, $cc-pVQZ$, $cc-pV5Z$ e $cc-pV6Z$ (consistente com correlação e valência polarizada com duplo, triplo, quádruplo, quádruplo e sêxtuplo zeta, respectivamente).

3.3 MÉTODOS PÓS-HARTREE-FOCK

A função de onda HF é obtida considerando o modelo do campo central na qual as interações entre elétrons é incluída apenas de forma média. Contudo, os movimentos eletrônicos são correlacionados entre si por isso deve-se incluir na função de onda essa correspondência. A falta de correlação eletrônica resulta em erros nas energias da ordem de 1-2% para cálculos que envolvem átomos leves, o que pode ser bastante significativo para alguns casos, tais como para os cálculos de energias de formação de ligações químicas (SZABO; STLUND, 1989).

Existem diversas metodologias que recuperam a correlação eletrônica do método Hartree-Fock, sendo, portanto, chamados de métodos pós-Hartree-Fock. Como exemplo desses métodos tem o a Teoria de perturbação Moller-Plesset (MP2, MP3, MP4, etc.), CC (*do inglês Coupled-cluster*) e o MCSCF (*do inglês Multi-Configurational Self-Consistent Field*). A seguir descreveremos algumas características importantes do método MP2 usados neste trabalho, bem como da Teoria do Funcional da Densidade.

3.3.1 Teorema da Perturbação de Møller-Plesset

O Método de Perturbação pode ser entendido como uma técnica matemática que descreve como a solução exata da Equação de Schrödinger se modifica sob a influência de uma perturbação. Neste formalismo, o Hamiltoniano é descrito por duas partes: $\hat{H}^{(0)}$ (correspondente a um sistema em que conheçamos a função de onda)¹⁰ e a outra parte referente a perturbação \hat{H}' . A premissa do procedimento consiste em assumir que a perturbação \hat{H}' seja bem inferior que o $\hat{H}^{(0)}$. Sendo assim $\hat{H}^{(0)} \cong \hat{H}$, em outras palavras, o sistema descrito pelo Hamiltoniano \hat{H} corresponderá a um sistema físico bem semelhante ao que $\hat{H}^{(0)}$ representa.

Supondo que tenhamos um sistema que seja representado pelo Hamiltoniano $\hat{H}^{(0)}$ que aplicamos uma perturbação muito pequena, aos poucos sendo aumentada até uma quantidade desejada.

¹⁰ O sobrescrito “(0)” não se refere ao estado fundamental, mas sim ao sistema não perturbado e o sobrescrito “’” indica o Hamiltoniano perturbado. O subscrito “r” se refere ao estado que estamos tratando.

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda \hat{H}' \quad (3.22)$$

Na equação (3.22) temos λ sendo um parâmetro que pode valer zero até chegar ao valor de uma unidade, temos a seguinte situação: para $\lambda = 0$ teremos o sistema sem perturbação nenhuma, conforme o valor de λ aumenta a perturbação aplicada no sistema também aumenta. Para o caso de um sistema sem perturbação, poderemos representar pela seguinte equação de Schrödinger:

$$\hat{H}^{(0)}\psi_i^{(0)} = E_i^{(0)}\psi_i^{(0)} \quad (3.23)$$

O valor da perturbação pode ser de zero até um valor finito, dessa forma a função de onda $\psi_i^{(0)}$ e a energia $E_i^{(0)}$ também mudam sucessivamente de acordo com variação da perturbação, ou seja o valor de λ . As soluções da equação de Schrödinger para o sistema perturbado bem como a função de onda podem ser assim expandidas em uma série denominada de Série de Taylor, em ordem crescente sobre a potência de λ :

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \lambda^3 E_i^{(3)} + \dots \quad (3.24)$$

$$\psi_i = \psi_i^{(0)} + \lambda \psi_i^{(1)} + \lambda^2 \psi_i^{(2)} + \lambda^3 \psi_i^{(3)} + \dots \quad (3.25)$$

Quando $\lambda = 0$, nós teremos a solução não perturbada, com a $\psi_i^{(0)}$ descrevendo o sistema com uma energia de $E_i^{(0)}$, essa é a chamada correção de ordem zero. Para os outros termos ($\psi_n^{(1)}$ e $E_n^{(1)}$) correção de primeira ordem, ($\psi_n^{(2)}$ e $E_n^{(2)}$) sendo a correção de segunda ordem e assim por diante. Teremos a chamada Equação de Rayleigh-Schrödinger para a expansão perturbativa descrita como:

$$\begin{aligned} & (\hat{H}^{(0)} + \lambda \hat{H}')(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \lambda^2 \psi^{(2)} + \dots) = \\ & (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots)(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \lambda^2 \psi^{(2)} + \dots) \end{aligned} \quad (3.26)$$

Reagrupando as equações em função do expoente de λ , teremos:

$$\begin{aligned} \lambda^0: \quad & \hat{H}^{(0)}\psi^{(0)} & = E^{(0)}\psi^{(0)} \\ \lambda^1: \quad & \hat{H}^{(0)}\psi^{(1)} + \hat{H}'\psi^{(0)} & = E^{(0)}\psi^{(1)} + E^{(1)}\psi^{(0)} \\ \lambda^2: \quad & \hat{H}^{(0)}\psi^{(2)} + \hat{H}'\psi^{(1)} & = E^{(0)}\psi^{(2)} + E^{(1)}\psi^{(1)} + E^{(2)}\psi^{(0)} \end{aligned} \quad (3.27)$$

$$\lambda^i: \hat{H}^{(0)}\psi^{(i)} + \hat{H}'\psi^{(i-1)} = E^{(0)}\psi^{(i)} + E^{(1)}\psi^{(i-1)} + \dots + E^{(i)}\psi^{(0)}$$

Assim, a equação para a correção de ordem zero corresponde à equação de Schrödinger com relação ao sistema não perturbado. A correção de primeira ordem corresponde ao valor esperada para a perturbação que tem como referência a função de onda $\psi^{(0)}$. A correção de segunda ordem depende da função de onda $\psi^{(1)}$, e da mesma forma seja a correção da i -ésima ordem de uma função de onda $\psi^{(i)}$ depende da correção de $\psi^{(i-1)}$. Sendo assim apenas consideramos correção eletrônica para a expansão de segunda ordem em diante (MP2, MP3,...).

3.3.2 Método Perturbativo de Møller-Plesset de segunda ordem

A teoria Møller-Plesset de segunda ordem (MP2) é talvez o modelo mais simples de excitação eletrônica que permite o avanço sobre a teoria HF. Sua execução exige um custo computacional de médio porte, sendo o cálculo das integrais de dois elétrons e a utilização de bases de orbitais moleculares, os fatores preponderantes para a definição do custo computacional destes cálculos. Modelos de correções de ordens superiores (MP3, MP4) são formulados, e permitindo excitações simples, duplas, triplas e quádruplas, entretanto sua utilização é limitada ao tamanho do sistema estudado devido à dependência da capacidade computacional disponível.

A energia de correção de segunda ordem é constituída pela primeira contribuição para a energia de correlação, para o cálculo dessa energia observe a equação (3.28) a seguir:

$$E_n^2 = \langle \psi_n^0 | \hat{H}_1 | \psi_n^i \rangle = \sum_{i < j}^{Ocupd} \sum_{a < b}^{virt} \frac{\langle \psi_n^0 | \hat{H}_1 | \psi_{ij}^{ab} \rangle \langle \psi_{ij}^{ab} | \hat{H}_1 | \psi_n^0 \rangle}{E_0 - E_{ij}^{ab}} \quad (3.28)$$

A energia obtida pela equação (3.28) considera determinantes duplamente excitados, em outras palavras, os determinantes originado das excitações de dois elétrons de orbitais ocupados na equação representados por i e j , sendo excitados para orbitais vazios ou virtuais indicados por a e b . Com isso, temos que a energia para a perturbação de segunda ordem será dado pela equação (3.29):

$$E(MP_2) = \sum_{i < j}^{Ocupd} \sum_{a < b}^{virt} \frac{[\langle \psi_i \psi_j | \psi_a \psi_b \rangle - \langle \psi_i \psi_j | \psi_b \psi_a \rangle]^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (3.29)$$

Utilizando o método MP2 pode-se recuperar aproximadamente 90% da energia de correlação. A principal limitação dos métodos MPn é assumir que o operador perturbação é pequeno. Isso nem sempre é válido, principalmente para os casos onde a função de referência HF não é boa (DEFREES et al, 1979).

3.4 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE – DFT

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) apresenta uma metodologia teórica que tenta resolver a equação de Schrödinger baseada na densidade eletrônica. A proposta da DFT é obter as propriedades do estado fundamental das moléculas sem a necessidade da função de onda multieletrônica, sendo que a maior vantagem do uso da DFT está no custo computacional baixo quando comparado a métodos usuais de correlação eletrônica como MPn, e até mesmo “*coupled cluster*” (DEFREES et al, 1979).

A DFT baseia-se nos dois teoremas de Hohenberg e Kohn (HOHENBERG; KOHN, 1964): (i) Teorema da Existência – onde é assumido que existe relação unívoca entre a densidade eletrônica e as posições nucleares; (ii) Teorema Variacional – que estabelece que o funcional da densidade pode ser obtido pelo método variacional, onde a partir da densidade eletrônica aproximada $\approx \rho(r)$ pode-se determinar o Hamiltoniano correspondente e usar este para obter a energia pela Equação de Schrödinger. A minimização da energia é obtida utilizando um procedimento iterativo, semelhante ao que acontece com a função de onda.

3.4.1 A Densidade Eletrônica

Por definição a descrição da função de onda depende das coordenadas espaciais e de spin dos elétrons do sistema, ou seja, $4N$ variáveis, em que N representa o número de partículas (elétrons) e devendo ser antissimétrica com relação à troca das coordenadas de dois elétrons. Por outro lado a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é função apenas das coordenadas dos elétrons $r(x, y, z)$, possibilitando a determinação de propriedades através da densidade eletrônica como função de três variáveis.

Partindo dos orbitais moleculares monoelétrônicos, a probabilidade de encontrarmos um elétron em um elemento de volume em torno da posição r no espaço é equivalente a probabilidade de encontrarmos um elétron em cada orbital.

$$\sum_a^N |\phi_a(x)|^2 dx = 2 \sum_a^{N/2} |\psi_a(\vec{r})|^2 d\vec{r} \quad (3.30)$$

Assim, a densidade de carga sendo expressa por:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_a^N |\phi_a(x)|^2 dx = 2 \sum_a^{N/2} |\psi_a(\vec{r})|^2 d(\vec{r}) \quad (3.31)$$

Portanto, temos que a densidade eletrônica dependente de três coordenadas, ou seja, apresenta uma dimensionalidade menor que a função de onda. O principal problema consiste no fato de que não se conhece o funcional exato para descrever a energia. Assim, são necessárias diversas aproximações que originaram aos mais diversos métodos baseados na teoria DFT.

3.4.2 As Equações de Kohn-Sham

A teoria DFT não apresenta nenhuma vantagem em relação do método Hartree-Fock, visto que ainda é preciso conhecer a função de onda para obter os melhores valores para $\rho_0(r)$. Contudo, pelo procedimento sugerido nos trabalhos de Hohenberg e Kohn (HOHENBERG; KOHN, 1964), a densidade eletrônica obedece ao princípio variacional da energia. Assim, esta deve ser escolhida de tal forma que minimiza a energia E_0 . Sendo assim a energia do estado fundamental é determinada pelos funcionais que contém as interações eletrônicas conforme a equação (3.32)

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr + HK[\rho_0] \quad (3.32)$$

onde o operador relacionado ao potencial de repulsão eletro-elétron é calculado por $\int \rho_0(r)v(r)dr$ e o termo $HK[\rho_0]$ representa o funcional de Hohenberg e Kohn dado pela expressão abaixo:

$$HK[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (3.33)$$

onde $T[\rho_0]$ é o funcional de energia cinética e termo $V_{ee}[\rho_0]$ descreve a interação Coulombica.

Uma aplicação das idéias propostas por Hohenberg e Kohn foi desenvolvida por Kohn e Sham, (KOHN; SHAM, 1965), possibilitando uma aplicação do método DFT em sistemas moleculares.

Na descrição dessa teoria foram consideradas algumas aproximações:

- 1°. A densidade eletrônica $\rho(r)$ pode ser obtida a partir de um conjunto de orbitais chamados de “orbitais de Kohn-Sham”, φ_i^{KS} , para gerar um determinante de Kohn-Sham, sendo estes utilizados no cálculo da energia total do sistema conforme a equação (3.34).

$$\rho(r) = \sum_i |\varphi_i(r)|^2 \quad (3.34)$$

- 2°. O funcional aproximado utilizado para obter a energia eletrônica é dado a partir de diversas contribuições

$$E[\rho(r)] = T_e[\rho(r)] + V_{eN}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (3.35)$$

onde $T_e[\rho]$ é a energia cinética dos elétrons não-interagentes, $V_{eN}[\rho]$ o potencial externo, $V_{ee}[\rho]$ o potencial de repulsão elétron-elétron e $E_{xc}[\rho]$ a chamada de “energia de troca e correlação”. A energia de troca e correlação pode ser separada em um termo de troca, $E_x[\rho]$, devido a antissimetria da função de onda eletrônica, e um termo de correlação, $E_c[\rho]$, devido ao movimento correlacionado dos elétrons.

- 3°. Os orbitais de Kohn-Sham que minimizam a energia do sistema são obtidos a partir da equação abaixo

$$h_i^{KS} \varphi_i^{KS} = \varepsilon_i \varphi_i^{KS} \quad (3.36)$$

onde h_i^{KS} é o operador de Konh-Sham dado pela seguinte expressão:

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_j^{Nucl} \frac{Z_j}{r_{1j}} + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r}_2) + v_{XC}(\vec{r}_1)$$

sendo $v_{XC}(\vec{r}_1) \equiv \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$. Conhecendo-se $E_{XC}[\rho(r)]$, v_{XC} pode ser facilmente obtido.

Portanto, a equação a ser resolvida é:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_j^{Nucl} \frac{Z_j}{r_{1j}} + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r}_2) + v_{XC}(\vec{r}_1) \right] \varphi_i^{KS}(\vec{r}_1) = \varepsilon_i \varphi_i^{KS}(\vec{r}_1) \quad (3.37)$$

Na resolução da equação (3.37) é usado o mesmo procedimento discutido na Seção 3.2.3, com a diferença de que o objetivo agora é a determinação do funcional da densidade eletrônica. A densidade aproximada, é usada para conseguir E_{XC} e v_{XC} dessa maneira permitindo que as equações de Kohn-Sham sejam resolvidas, dando como resposta os orbitais φ_i^{KS} . Esse procedimento é repetido até que a densidade e a energia de troca e correlação satisfaçam os critérios de convergência.

Portanto, para se resolver as equações de Konh-Sham, é necessário conhecer o termo de troca e correlação, E_{XC} . Diversas aproximações são utilizadas para se obter este termo. O nível de aproximação utilizado é o que diferencia os diversos métodos DFT.

3.4.3 Aproximação da Densidade Local (LDA – *Local Density Approximation*)

Nesta aproximação se assume que a energia de correlação e troca pode ser determinada a partir da densidade no ponto em questão (SHAM; KOHN, 1966), de acordo com a equação 3.36:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (3.38)$$

onde $E_{XC}^{LDA}[\rho]$ representa o funcional LDA para a energia de correlação e o termo ε_{XC} corresponde a energia de troca e correlação de cada elétron.

O funcional LDA pode ser obtido a partir de diversas parametrizações que apresentam resultados similares para a energia eletrônica. Como exemplo, tem-se o funcional semelhante ao termo de troca e correlação de Slater:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(r)^{4/3} dr \quad (3.39)$$

A energia de correlação é obtida usando um modelo de um gás de elétrons uniforme. Esta energia normalmente é determinada por métodos de Monte Carlo Quântico para várias densidades.

O LDA representou um grande avanço na aplicabilidade a sistemas de interesse químico. Assim, para sistemas onde a densidade varia muito lentamente, a LDA tende a reproduzir bem o comportamento químico do sistema. No entanto, o método falha para os casos onde há não-uniformidade da densidade eletrônica. Uma maneira de corrigir esta não-uniformidade é incluindo correções no gradiente da densidade.

3.4.4 Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – Generalized Gradient Approximation)

Nesta aproximação é utilizado um modelo não-uniforme de um gás de elétrons não-uniforme, onde a energia de troca e correlação dependente não somente da densidade eletrônica, mas também da derivada da densidade, conforme equação 3.38:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int d^3r f(\rho(r), \nabla\rho(r)) \quad (3.40)$$

sendo o termo de troca dado de acordo com a expressão a seguir:

$$E_X^{GGA}[\rho] = E_{LDA}^X - \sum_{\sigma} F(s_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{4/3}(r) dr \quad (3.41)$$

onde σ representa a densidade de spin e $s_{\sigma} = \frac{|\nabla\rho|}{\rho_{\sigma}^{4/3}}$. As diferentes formas de descrever o termo $F(s_{\sigma})$ originam diferentes métodos DFT.

Uma variedade de aproximações baseadas na GGA foram propostas (PERDEW, 1996; LEE et al, 1988; BECKE, 1993) conforme as expressões abaixo:

$$F^{B88} = \frac{\beta s_\sigma}{1 + 6\beta s_\sigma \sinh^{-1}(s_\sigma)} \quad (3.42)$$

$$F^{P86} = (1 + 1,29x^2 + 14x^4 + 0,2x^6)^{1/15} \quad (3.43)$$

onde: $x = \frac{s_\rho}{(24\pi^2)^{1/3}}$

3.4.5 Funcional híbrido B3LYP

Os funcionais híbridos correspondem a um arranjo onde o termo E^X é determinado a partir do método Hartree-Fock e o termo de troca e correlação E^{XC} é decomposto em uma parte que contém o DFT “puro” e outra parte descrita pelo método Hartree-Fock:

$$E_{h\u00edbrido}^{XC} = (1 - a)E_{DFT}^{XC} + aE_{HF}^X \quad (3.44)$$

onde o termo de troca e correlação pode ser calculado de diversas formas, tais como a partir da aproximação LDA ou até mesmo empiricamente.

O funcional B3LYP usado neste trabalho inclui três parâmetros do funcional Becke (BECKE, 1993) representando a parte de troca e a parte LYP que descreve a correlação eletrônica:

$$E_{XC}^{B3LYP} = [a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA}] + [(1 - a_c) E_c^{VWN} - a_c E_c^{LYP}] \quad (3.45)$$

sendo o funcional de troca obtido pelo método B88 e LSDA, e a_0 , a_x e a_c são parâmetros empíricos propostos por Becke (BECKE, 1993) para o método B3PW91, que são eles: $a_0 = 0,20$; $a_x = 0,72$ e $a_c = 0,81$ (SHOLL; STECKEL, 2009, p. 219). O funcional B3LYP têm sido bem-sucedido nas previsões de propriedades moleculares, tais como comprimentos de ligação, energias de formação, etc.

3.5 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO

O conceito de orbital é extremamente importante em Química, tendo sido usado para explicar diversas propriedades relacionadas a reatividade, conformações, dentre outras. Muitas dessas propriedades são explicadas a partir da análise dos orbitais de Fronteira HOMO (*do inglês Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia*) e LUMO (*do inglês Orbital Molecular vazio de Menor Energia*) (FLEMING, 1976).

Os chamados Orbitais Naturais de Ligação (*Natural Bond Orbitals* - NBOs) são localizados entre as ligações de forma similar ao modelo de pares eletrônicos de Lewis (CRAMER, 2004). Mais precisamente, NBOs representam conjunto ortonormais de orbitais de máxima ocupação com $N/2$ membros (onde N representa o número de elétrons). Eles representam um modelo que mais aproxima a densidade total de N elétrons da descrição eletrônica proposta por Lewis.

Orbitais naturais de ligação ou NBO correspondem a um tipo de análise em que a ligação química está relacionada com a densidade máxima de elétrons no orbital. Os NBOs são parte de uma sequência de conjuntos de orbitais naturais localizadas que incluem: orbitais atômicos naturais – NAO; orbitais híbridos naturais – NHO; orbitais naturais de ligação – NBO e orbitais moleculares localizados – NLMO. Estes conjuntos de orbitais naturais localizadas correspondem aos intermediárias entre o conjunto de orbitais atômicos (AO) e o conjunto de orbitais moleculares (MO).

Orbitais Naturais (localizados) são utilizados para calcular a distribuição de densidade de elétrons em átomos e em ligações entre os átomos. Orbitais naturais de ligação (NBOs) incluem a porcentagem mais alta possível da densidade de elétrons (aproximadamente igual a dois), proporcionando uma melhor descrição (CRAMER, 2004).

Cada orbital ligante σ_{AB} (doador) descrito pela teoria NBO pode ser representado por dois híbridos de valência (NHOs) h_A e h_B para os átomos A e B, com os correspondentes coeficientes de polarização c_A e c_B que obedecem a seguinte relação: $|c_A|^2 + |c_B|^2 = 1$.

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (5.1)$$

As ligações variam, as vezes apresentando caráter covalente ($c_A = c_B$), e as vezes apresentam caráter iônico ($c_A \gg c_B$).

Cada ligação de valência σ NBO deve corresponder a um antiligante σ_{AB}^* (receptor)

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (5.1)$$

Os orbitais ligantes são do tipo “orbitais de Lewis” apresentando número de ocupação aproximadamente 2. Já os orbitais do tipo antiligante são do tipo “não-Lewis” e apresentam número de ocupação próximo a zero. Para uma estrutura de Lewis idealizada, orbitais de Lewis correspondem a orbitais ocupados (com dois elétrons) e complementarmente os orbitais não-Lewis seriam orbitais vazios.

Orbitais do tipo NBOs representam ligações localizadas e pares isolados como unidades básicas de estrutura molecular, de modo que é possível interpretar convenientemente funções de onda *ab initio* em termos dos conceitos da clássica estrutura de Lewis, transformando essas funções de acordo com a forma do orbital NBO.

CAPÍTULO 4: PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

4 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

Para a realização dos cálculos, foram utilizados computadores com a seguinte configuração: 8 processadores Intel Xeon E5420, a 2.5 GHz e memória RAM de 16 GB, rodando em ambiente LINUX (Ubuntu 10.04).

Inicialmente todas as estruturas foram construídas no programa GAUSSVIEW (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009) em seguida otimizadas com ou sem restrições de simetria, dependendo da estrutura específica. Após os cálculos de otimização, as geometrias foram submetidas a cálculos de frequência para a obtenção e caracterização dos pontos estacionários. A simetria mais alta possível correspondeu ao grupo pontual Cs. Todos esses cálculos foram realizados com os programas GAUSSIAN 03 (FRISCH et al., 2003) ou GAUSSIAN 09 (FRISCH et al., 2009). Para manipulação de estruturas e visualização dos resultados, utilizamos o programa gráfico GAUSSVIEW (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009).

Os cálculos para análises das cargas atômicas referentes ao Oxigênio foram realizados através do módulo NBO 5.0 (GLENDENING et al, 2001) compilado no programa GAUSSIAN09 (FRISCH et al., 2009) com os métodos B3LYP e MP2 ambos utilizando o conjunto de funções de base cc-pVTZ. Para as análises de energias e localizações dos orbitais em estudo foram realizados cálculos de single-point HF/cc-pVTZ tendo como referência as estruturas já otimizadas através do método B3LYP/cc-pVTZ, visto que estes geraram melhores resultados.

O estudo relacionado com as nitrosaminas compreendeu a substituição de átomos de Hidrogênio pertencentes as estruturas, por átomos de Flúor, seguido da caracterização de pontos estacionários ou não, bem como dos isômeros resultantes das substituições. Para realizar este trabalho primeiro dividimos as estruturas em dois grupos, cada grupo com uma quantidade específica de posições para substituições.

O primeiro grupo corresponde as estruturas derivadas das substituições na N,N-nitrosodimetilamina (ver APÊNDICE), por exemplo na estrutura de nome *MET 1a(Cs)*, o prefixo “*MET*” indica ser derivada da NDMA, o número “1” indica que foi feita apenas uma substituição, a letra “*a*” difere as estruturas e por último “*(Cs)*” indica o grupo pontual. A construção da NDMA tem como referência os trabalhos de Addo e colaboradores (ADDO et al., 1995; 1998; 2002; 2010) que relataram a primeira síntese e caracterização cristalográfica do complexo formado pela NDMA com uma Ferro-porfirina. Esse estudo aponta que a

planaridade entre os átomos *CNNO* é um fator importante para que ocorra a interação da Ferro-porfirina com a N,N-nitrosoalquilaminas via oxigênio.

Com relação ao segundo grupo, partimos da premissa de estudos teóricos realizados por Monte e colaboradores (ver APÊNDICE) relacionados com uma estrutura muito semelhante com a estrutura cristalina relatada por Addo e colaboradores. Essa estrutura identificada por Addo e colaboradores, que resultou da caracterização cristalográfica do complexo formado pela NDEA com uma Ferro-porfirina, foi identificada como a mais estável para a interação com a Ferro-porfirina. A N,N-nitrosodietilamina em estudo apresenta grupo pontual C_1 , sendo possível aplicar ($2^{10}=1024$) substituições diferentes, com isso dividimos em dois subgrupos: N,N-nitrosodietilamina (a) usando sempre na nomenclatura o prefixo “*ETa*” e N,N-nitrosodietilamina (b) e para as estruturas desse subgrupo usando na nomenclatura o prefixo “*ETb*”. Para o primeiro subgrupo, as substituições ocorreram nos carbonos terminais, três substituições em cada átomo de carbono, totalizando seis possíveis posições de substituições podendo gerar 64 estruturas diferentes. Com relação ao segundo subgrupo, as substituições ocorreram nos carbonos ligados ao átomo de Nitrogênio, duas substituições em cada átomo de carbono, totalizando quatro possíveis posições de substituições podendo gerar 16 estruturas diferentes.

CAPÍTULO 5: RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTRUTURAS DERIVADAS DA N,N-NITROSODIMETILAMINA

No primeiro grupo, tem-se as estruturas derivadas da N,N-nitrosodimetilamina, na qual há seis posições diferentes possíveis para substituição de átomos de Hidrogênio por Flúor (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6) conforme a Figura 5.1, totalizando 64 estruturas (2^6), no entanto, por conta da simetria da molécula NDMA não substituída (seis átomos de Hidrogênio) temos 24 destas estruturas repetidas dentro desse conjunto formado pelas 64, restando apenas 40 estruturas diferentes.

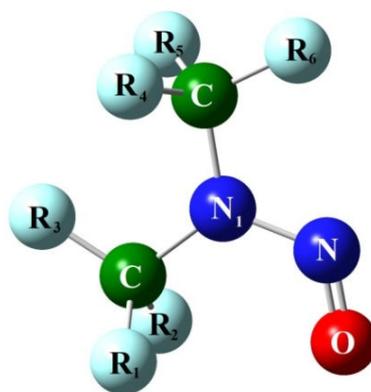


Figura 5.1: Estrutura da N,N-nitrosodimetilamina.

Para cada tipo de substituição tem-se a quantidade de estruturas:

Tabela 5.1: relação entre a quantidade de substituições e o número de estruturas (NDMA).

Quantidade de átomos de Flúor	Número de estruturas
0	1
1	4
2	9
3	12
4	9
5	4
6	1

totalizando 40 estruturas.

Ressaltamos que algumas estruturas apresentaram frequência imaginária, com essas estruturas procedeu-se da seguinte forma: quebra da simetria seguida de uma reotimização, o resultado foi termos como resposta desses cálculos uma das estruturas já otimizadas.

Os parâmetros investigados com relação ao estudo da N,N-nitrosodimetilamina são apresentados no APÊNDICE, com valores entre parênteses referentes aos obtidos com o método MP2/cc-pVTZ. Entre os pontos investigados, tivemos: momento de dipolo, μ ; polarizabilidade, $bohr^3$; variação de energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) $kcal/mol$, em relação a cada subconjunto; energias e localizações referentes aos orbitais estudados no oxigênio: comprimentos de ligação N—N e N=O; cargas NBO pertencentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo amino.

5.1.1 Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDMA

A estrutura da N,N-nitrosodimetilamina é mostrada na Figura 5.1 apresentando grupo pontual Cs e conforme os resultados apresentados na Tabela 9.1 sendo ponto de mínimo em ambos os métodos. Os valores calculados para o momento de dipolo obtidos com ambos os métodos B3LYP/cc-pVTZ e MP2/cc-pVTZ foram $4,184 D$ e $4,282 D$, respectivamente, que se encontram em boa concordância com o valor experimental realizado em fase gasosa de $4,22 D$ (SCAPPINI et al., 1972).

Com relação ao efeito das substituições no valor da polarizabilidade, observou-se que a quantidade de substituintes e a posição não provocam grandes variações no valor dessa propriedade. Esse comportamento foi observado para todas as substituições em todas as quantidades de substituintes. Observando-se uma pequena variação nos valores dessa propriedade $45,04 - 43,80 bohr^3$ a nível MP2 e variando entre $45,93-44,85 bohr^3$ a nível B3LYP sendo que a adição de átomos de Flúor resultou na diminuição do valor dessa propriedade. A diminuição na polarizabilidade após a substituição de Hidrogênios é esperado em razão de termos os elétrons fortemente atraídos pelos átomos de Flúor, sendo que quanto maior a polarizabilidade de uma molécula, mais facilmente sua densidade eletrônica será distorcida (HUHEEY; KEITER; KEITER et al., 1993).

Para as estruturas monossustituídas referente as posições fora do plano de simetria (R_1 , R_2 , R_4 ou R_5) resultaram em valores de momento de dipolo semelhante *MET 1d(C1)* e *MET 1c(C1)* em ambos os métodos. Enquanto que a substituição nas posições que fazem parte do plano de simetria (R_3 ou R_6) da molécula os resultados foram adversos quanto ao efeito no momento de dipolo. A estrutura *MET 1a (Cs)* apresentou estado de transição em ambos os métodos, enquanto que a estrutura *MET 1b (Cs)* apresentou estado de transição apenas a nível MP2. Todas as estruturas provocaram a diminuição do valor de momento de

dipolo em relação a estrutura não substituída, com excessão da estrutura *MET 1a (Cs)* $4,93 D$, (ver Gráfico 5.1).

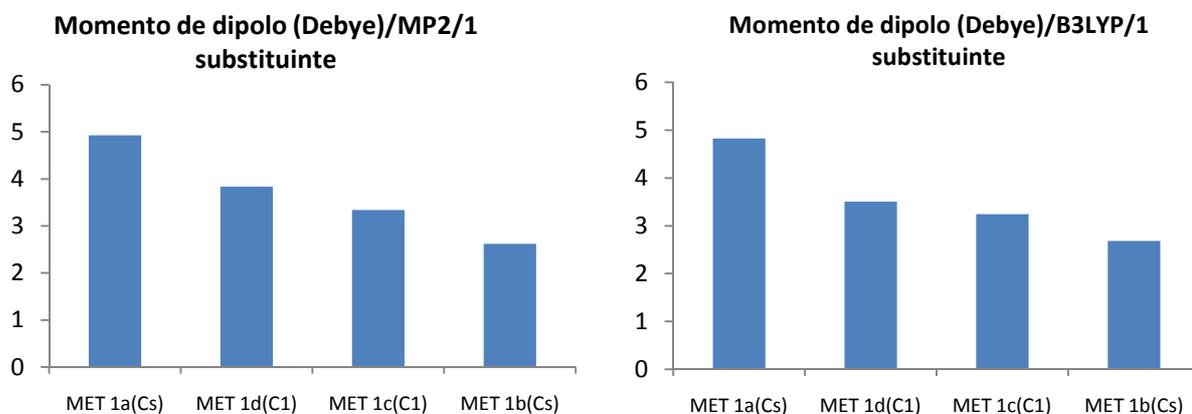


Gráfico 5.1: Momento de dipolo para as estruturas monossustituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Para as estruturas dissustituídas temos a *MET 2a(Cs)* representando a de menor energia e menor valor de momento de dipolo $1,33 D$ sendo inclusive um ponto de mínimo em ambos os métodos. As estruturas *MET 2h (C1)*, *MET 2g (C1)* e *MET 2e (C1)* apresentaram valores bem próximos quanto ao momento de dipolo ($\approx 2,15 D$) conforme mostrado no Gráfico 5.2; provavelmente devido as substituições terem sido realizadas em carbonos diferentes. Para as análises das estruturas com os maiores valores de momento de dipolo, apresentaram em comum as substituições sendo realizadas nos mesmos átomos de carbono, sendo que as substituições no carbono mais perto do oxigênio esse efeito foi ainda maior.

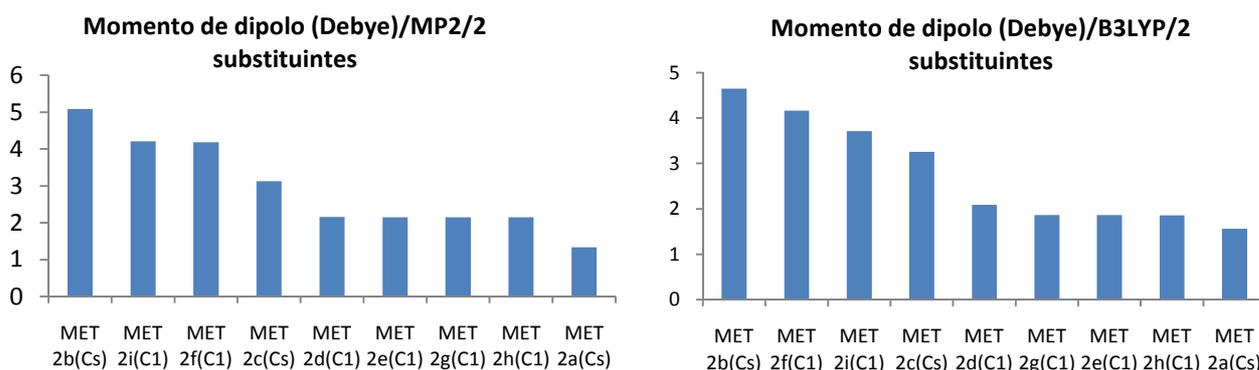


Gráfico 5.2: Momento de dipolo para as estruturas dissustituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Para as estruturas trissustituídas observou-se que as substituições realizadas no carbono mais próximo ao oxigênio *MET 3d(Cs)* $3,74 D$ resultaram em valores de momento de dipolo maior que na estrutura com três substituições no outro carbono *MET 3a(Cs)* $2,43 D$. As

estruturas *MET 3l(C1)*, *MET 3k(C1)* e *MET 3h(C1)* apresentando valores próximos para o momento de dipolo ($\approx 3,79 D$), com duas das substituições sendo realizadas nas posições R_5 e R_6 e a terceira substituição no outro carbono. As estruturas com duas substituições no carbono mais próximo ao oxigênio e a terceira substituição no outro carbono, resultam em valores menores para o momento de dipolo *MET 3j(C1)*, *MET 3i(C1)* e *MET 3f(C1)* com ($\approx 1,72 D$). Possivelmente o efeito da quantidade de substituintes na mudança do momento de dipolo é uma variante, dependendo também da posição onde a substituição será feita.

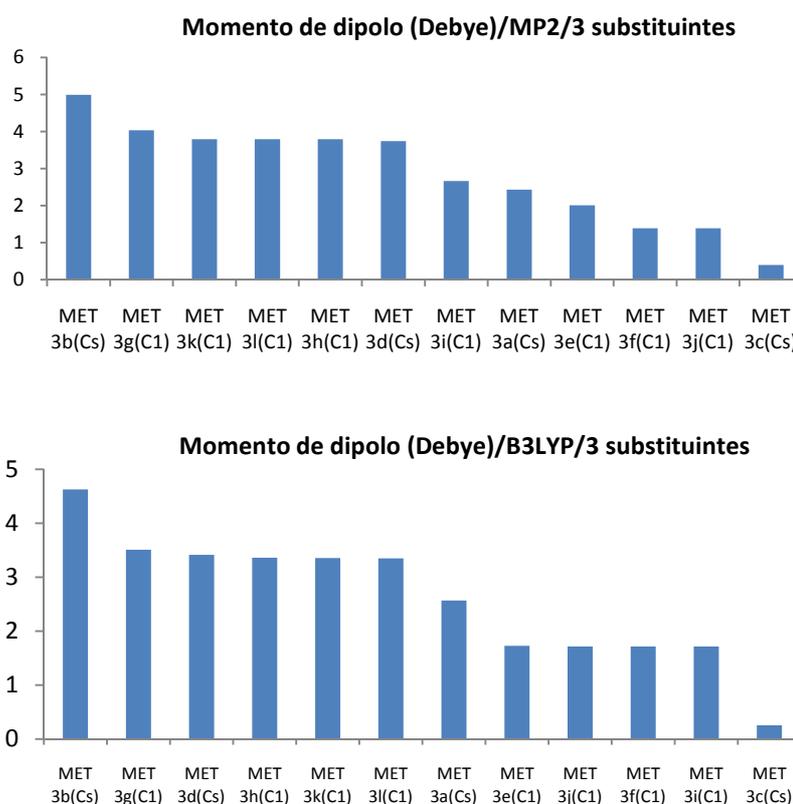


Gráfico 5.3: Momento de dipolo para as estruturas trissubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Com relação as estruturas tetrassubstituídas, observou-se que três substituições no carbono mais distante do oxigênio (*MET 4d(C1)* 2,16 D e *MET 4b(Cs)* 1,23) tem maior efeito que três substituições no carbono mais próximo ao oxigênio na diminuição do momento de dipolo *MET 4c(Cs)* 3,36 D e *MET 4f(C1)* 2,97 conforme. As estruturas *MET 4h(C1)* e *MET 4i(C1)* apresentaram ($\approx 1,67 D$) para o momento de dipolo. A estrutura de mínimo com o maior efeito sobre a diminuição no momento de dipolo corresponde a *MET 4b(Cs)* 1,34 D com substituições nas posições R_1 , R_3 , R_4 e R_5 ou seja duas substituições em cada átomo de carbono.

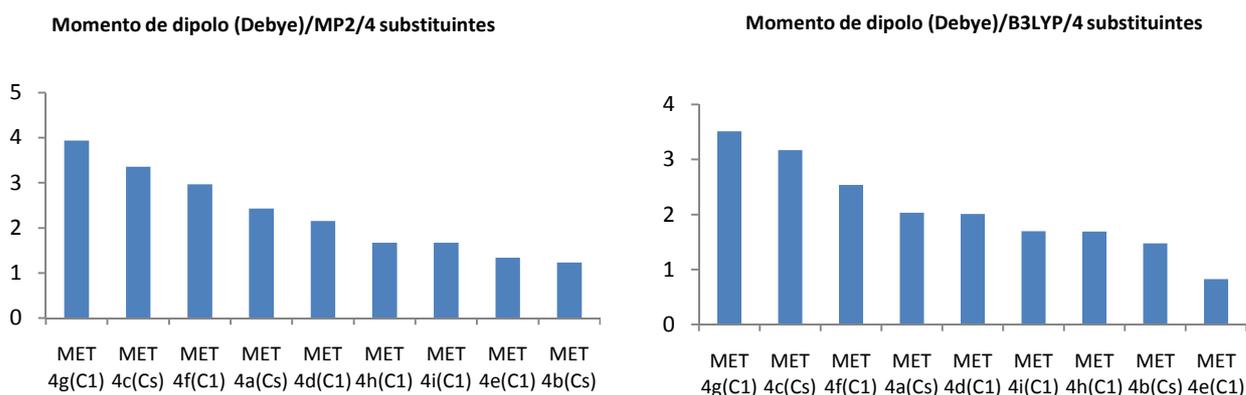


Gráfico 5.4: Momento de dipolo para as estruturas tetrassubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Temos para as estruturas pentassubstituídas a menor variação entre as energias relativas (ver Tabela 9.1). A estrutura *MET 5a(Cs) 2,12 D* corresponde a um estado de transição e com três substituições no átomo de carbono mais distante do oxigênio, a outra estrutura com esse mesmo tipo de substituinte corresponde a de menor momento de dipolo (*MET 5c(C1) 0,78 D*) (ver Gráfico 5.5). As estruturas pentassubstituídas apresentam os menores valores das energias relativas quando comparadas com as demais estruturas de todos os subgrupos. A estrutura de menor energia é a *MET 5b(Cs)* que corresponde a um estado de mínimo. A estrutura (*MET 5c(C1)*) apresenta *0,13 kcal/mol* com B3LYP e *0,48 kcal/mol* em nível MP2 de energia a mais em comparação com a (*MET 5b(Cs)*), ou seja, valores próximos de energia relativa entre estas estruturas.

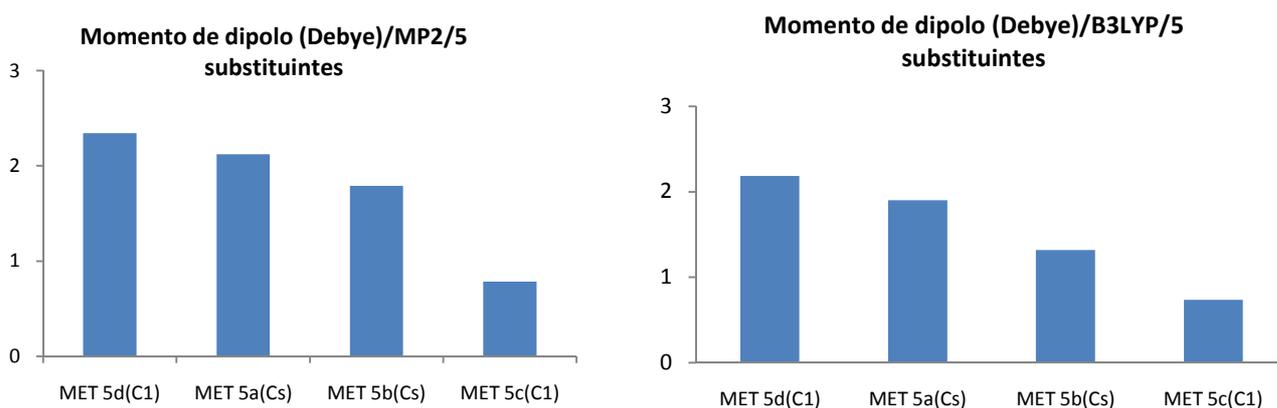


Gráfico 5.5: Momento de dipolo para as estruturas pentassubstituídas da NDMA com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

As estruturas com cinco substituições podem ser ordenadas de acordo com suas energias relativas na seguinte sequência: *MET 5b(Cs) ≈ MET 5c(C1) < MET 5a(Cs) < MET 5d(Cs)*.

Esta estrutura com seis átomos de Flúor *MET 6(Cs)* apresenta simetria com grupo pontual *Cs*, essa estrutura corresponde a um estado de mínimo em ambos os níveis de cálculo. Uma observação pertinente sobre esta estrutura é ter o menor momento de dipolo entre todas as estruturas com pontos estacionários de mínimo, com os valores de $0,586 D$ e $0,723 D$ para os dois níveis de cálculo (B3LYP e MP2 respectivamente).

5.1.2 Análise de alguns orbitais – NDMA

George Addo e colaboradores (ADDO et al., 2010) observaram que os orbitais relacionados com a interação que ocorre entre a Nitrosamina e o átomo de Ferro do grupo Heme são: π Ligante na ligação $N=O$ ($\pi_{N=O}$); π Antiligante na Ligação $N=O$ ($\pi^*_{N=O}$); não ligante no Oxigênio (n_O); e por último o não ligante no Nitrogênio do grupo amino (n_{N_I}) conforma a Figura 5.2. Para caracterizar estes orbitais, foram realizados cálculos de *single-point* a nível *Hartree-Fock/cc-pVTZ* nas estruturas otimizadas utilizando as geometrias já otimizadas com B3LYP/cc-pVTZ, visto que estas geram melhores resultados, em comparação a MP2/cc-pVTZ.

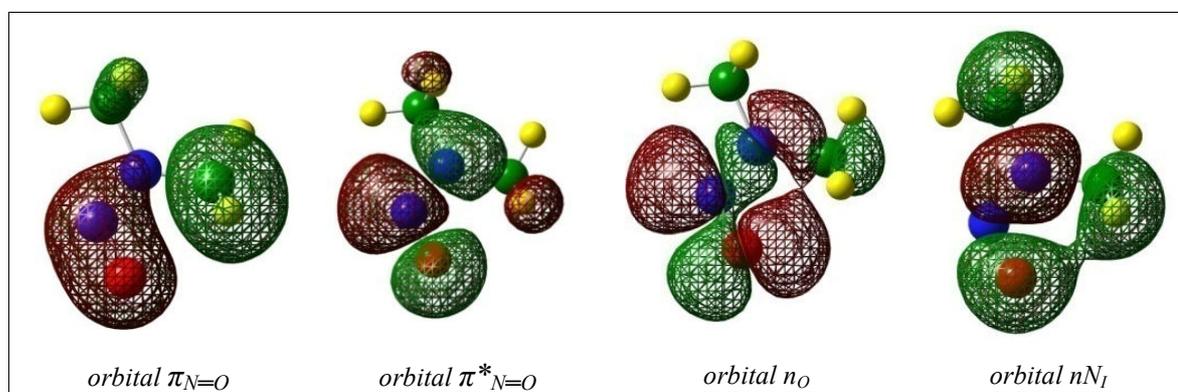


Figura 5.2: Orbitais moleculares estudados nas N,N-nitrosodimetilaminas

As energias dos orbitais não ligantes diminuem com qualquer número de átomos de F, em relação à estrutura não substituída. Para os padrões de substituição de 1 a 4 átomos de F constatamos que as energias dos orbitais $\pi_{N=O}$ ora aumentam ora diminuem. Porém, para 5 e 6 átomos de F as energias deste orbital diminuem.

As energias dos orbitais $\pi^*_{N=O}$ diminuem com qualquer número de átomos de F, em relação à estrutura não substituída. Para as energias dos orbitais, não observou-se muita variação quanto ao efeito da posição, e sim da quantidade de substituições. A energia

referente ao orbital $\pi^*_{N=O}$ apresentou-se sempre positiva. Com relação aos valores de energias dos orbitais não ligante, sempre foram os menores, isso em todas as estruturas comparando com os valores de energia referente aos orbitais $\pi_{N=O}$ e $\pi^*_{N=O}$ (ver Tabela 9.2).

A variação de energia entre o orbital π_{NO} e um dos orbitais *não ligante* (*orbital* nO ou *orbital* nN_I) diminui consideravelmente quando adicionado um átomo de Flúor, sendo que esse efeito é praticamente o mesmo em qualquer posição (ver Gráfico 5.6). Com a adição de um segundo átomo de Flúor essa diferença de energia entre os orbitais $\pi_{N=O}$ e um dos orbitais não ligante é praticamente a mesma que a existente quando se tem apenas um átomo de Flúor. Sendo assim a quantidade de um átomo de Flúor pode influenciar na diminuição da energia no orbital $\pi_{N=O}$.

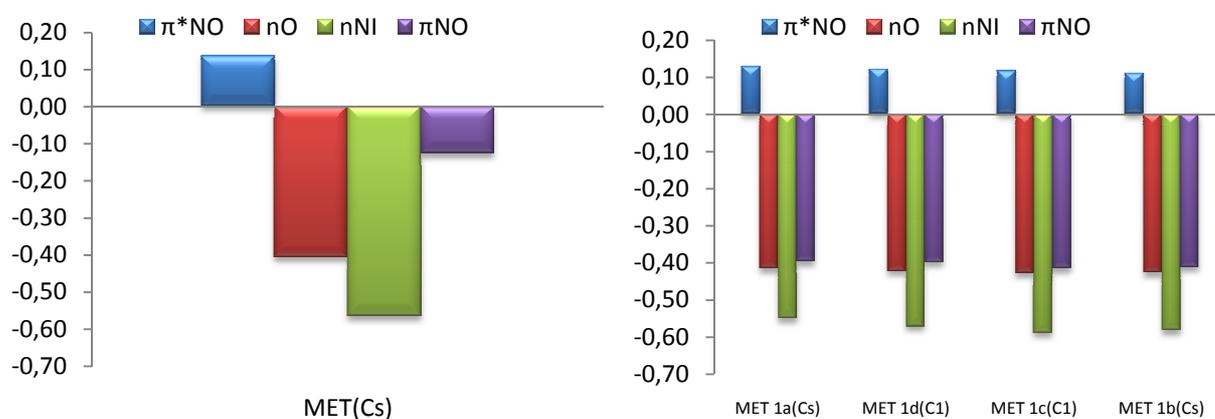


Gráfico 5.6: Energias (em Hartree) referente aos orbitais estudados da NDMA e estruturas monossubstituídas

A tendência quanto a variação de energia entre os orbitais $\pi_{N=O}$ e um dos orbitais *não ligante* ocorre para todas as séries de substituintes (ver Tabela 9.2).

Com relação aos estudos sobre as localizações dos orbitais no oxigênio, observamos uma total modificação envolvendo as localizações dos orbitais *não ligante*. Temos que para a estrutura não substituída, *MET (Cs)*, a localização referente ao orbital nN_I é bem maior do que para o orbital nO , esse comportamento foi se tornando a medida que aumentamos a quantidade dos substituintes (ver Tabela 9.2). O Gráfico 5.7 mostra a variação nas localizações estudadas, entre a estrutura não substituída e as quatro estruturas resultantes de cinco substituições (*MET 5d(C1)*).

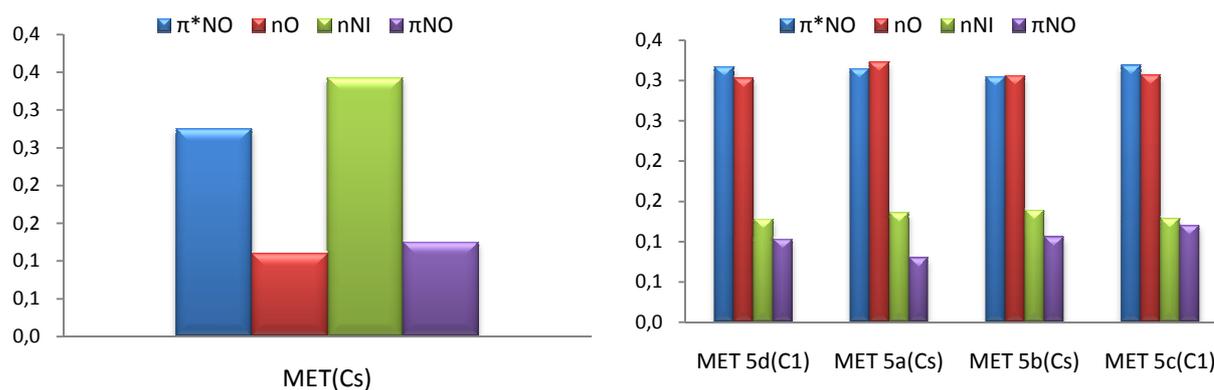


Gráfico 5.7: Localizações de alguns orbitais no oxigênio referente a NDMA

5.1.3 Distância de ligação e cargas NBO – NDMA

Para as análises referentes as distâncias de ligação ($N-N$ e $N=O$) utilizou-se como referência as geometrias otimizadas com os métodos B3LYP e MP2 ambos utilizando o conjunto de funções de base cc-pVTZ. Para o estudo relacionado com as cargas atômicas no oxigênio bem como no nitrogênio pertencente ao grupo amino, utilizamos a teoria NBO, que descreve os orbitais moleculares localizados nas ligações químicas. Este conceito é usado para distribuir elétrons dentro de orbitais atômicos e moleculares, descrevendo cargas atômicas e ligações moleculares a partir da densidade eletrônica entre átomos. A nomenclatura utilizada e os resultados completos referentes aos dados das 40 geometrias envolvendo a NDMA estão listados na Tabela 9.6.

Considerando os valores para os comprimento de ligação $N-N$ (ver Tabela 9.3), tem-se que o aumento da quantidade de substituintes provoca o aumento do comprimento dessa ligação (Gráfico 5.8), esse fato ocorreu em ambos os métodos (B3LYP e MP2). A estrutura na qual este efeito é mais pronunciado corresponde a *MET 6(Cs)*. Com relação ao comprimento de ligação $N=O$, observou-se uma relação inversa com a anterior (ver Tabela 9.3), ou seja, o comprimento da ligação diminui a medida que adicionamos átomos de Flúor.

A carga no Nitrogênio do grupo Amino aumenta seu caráter eletronegativo com o aumento da quantidade de átomos de Flúor. Em geral, as cargas nos átomos de Oxigênio das estruturas substituídas também aumentam seu caráter eletronegativo com o aumento da quantidade de átomos de Flúor, porém essa ocorrência é seguida da diminuição do comprimento de ligação $N=O$. Este efeito é mais pronunciado para a estrutura com seis átomos de Flúor (ver Tabela 5.3).

É importante lembrar que essas comparações são realizadas entre estruturas com as mesmas quantidades de átomos de Flúor, ou seja, ocorre entre isômeros, esse fator é crucial para esse tipo de análise, por se tratar de estruturas com a mesma quantidade de elétrons.

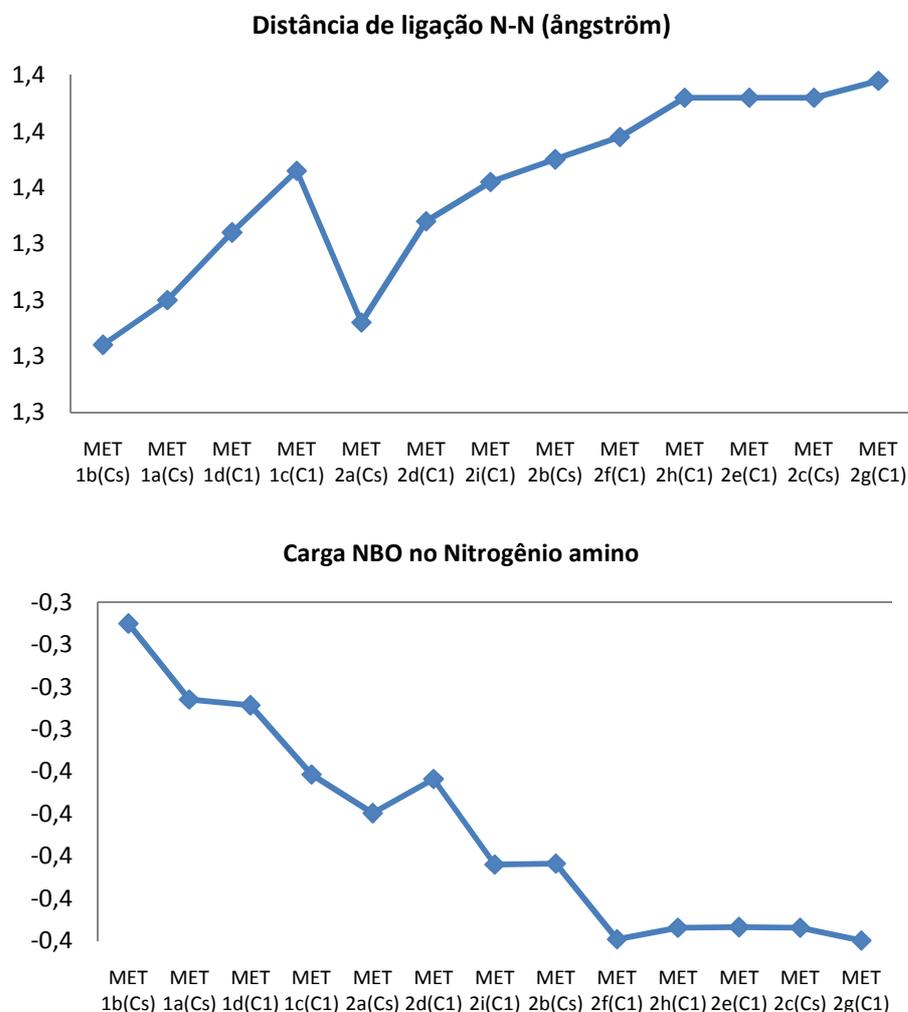


Gráfico 5.8: Correlação entre cargas NBO no Nitrogênio amino e a distância de ligação N-N referentes a NDMA com MP2/cc-pVTZ.

Observou-se uma correlação inversa entre as distâncias de ligação N—N com as cargas NBO no Nitrogênio do grupo amino. Já com relação aos valores de comprimentos de ligação $N=O$ e as cargas no átomo de oxigênio ocorreu uma relação direta, sempre comparada entre estruturas com mesma quantidade de átomos de Flúor.

5.2 ESTUDO DE ALGUMAS N,N-NITROSODIETILAMINA

O segundo grupo de moléculas é formado por estruturas derivadas da N,N-nitrosodietilamina. Esse grupo foi dividido em dois subgrupos N,N-nitrosodietilamina (a) e N,N-nitrosodietilamina (b), com a proposta de estudar o efeito das substituições nas seis posições dos carbonos terminais, conforme indicado na Figura 5.3 (a) e quatro substituições nos carbonos centrais ligados ao nitrogênio amino indicado pela Figura 5.3 (b). Para o primeiro subgrupo tem-se um total de 64 estruturas distintas. Já para o subgrupo da Figura 5.3 (b), tem-se um total de 16 estruturas diferentes.

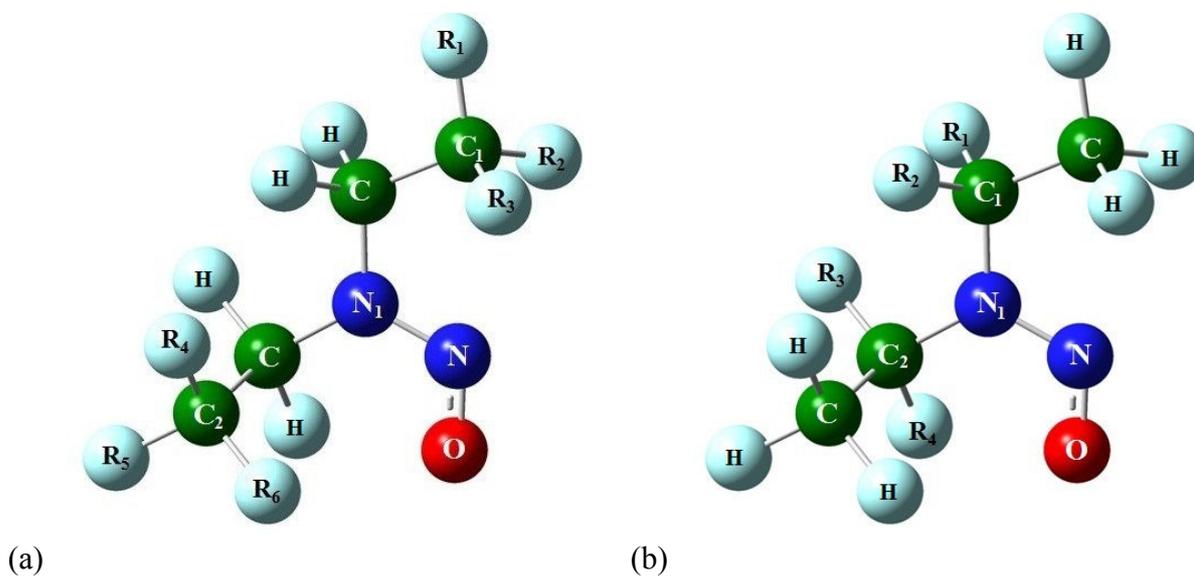


Figura 5.3: Estrutura da N,N-nitrosodietilamina

Para cada tipo de substituição tem-se a seguinte quantidade de estruturas:

Tabela 5.2: relação entre a quantidade de substituições e o número de estruturas (NDEA).

Quantidade de átomos de Flúor	Número de estruturas
0	1
1	6
2	15
3	20
4	15
5	6
6	1

totalizando 64 estruturas.

Apenas duas estruturas apresentaram frequência imaginária ambas apenas com o método MP2, dessas apenas a estrutura *ETa 4b* correspondeu a estrutura de menor energia dentro de seu respectivo subconjunto.

Os parâmetros investigados com relação ao estudo da N,N-nitrosodietilamina (a) são apresentados no APÊNDICE, com valores entre parênteses referentes aos obtidos com o método MP2/cc-pVTZ. Entre os pontos investigados, tivemos: momento de dipolo, μ ; polarizabilidade, $bohr^3$; variação de energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE)*kcal/mol*, em relação a cada subconjunto; energias e localizações referentes aos orbitais estudados no oxigênio: distâncias de ligação N–N e N=O; cargas NBO pertencentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo amino

5.2.1 Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDEA (a)

A estrutura da N,N-nitrosodimetilamina NDEA (a) é mostrada na Figura 5.3 (a), apresenta grupo pontual C1 e conforme os resultados apresentados na Tabela 9.4 corresponde a ponto de mínimo em ambos os métodos. tem-se que os valores calculados para o momento de dipolo em ambos os métodos B3LYP e MP2 foram *4,184D* e *4,282 D*. Com relação ao efeito das substituições no valor da polarizabilidade, observou-se que a quantidade de substituintes e a posição não provocam grandes variações no valor dessa propriedade. Esse comportamento foi observado para todas as substituições em todas as quantidades de substituintes. Um fato observado foi quanto a variação nos valores dessa propriedade *66,34–67,97 bohr³* a nível MP2 e variando entre *69,28–68,36 bohr³* a nível B3LYP.

Todas as seis estruturas monossustituídas correspondem a pontos de mínimo. As estruturas com a substituição nas posições (*R₄* ou *R₅*) apresentaram valores um pouco maiores para momento de dipolo em ambos os métodos, para as outras substituições não ocorreram grandes variações. As estruturas *ETa 1b* e *ETa 1c* geradas a partir da substituição nas posições *R₂* e *R₃* respectivamente, apresentam valores bem próximos indicando terem efeitos parecidos para os parâmetros estudados, sendo a segunda estrutura a de menor energia.

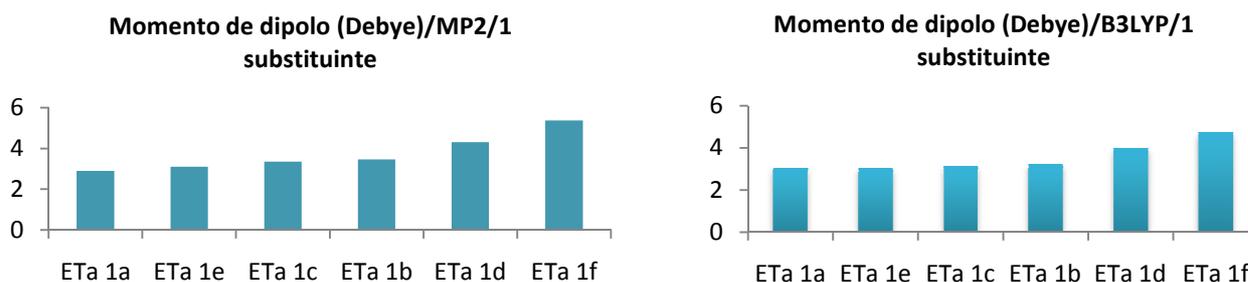


Gráfico 5.9: Momento de dipolo para as estruturas monossustituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

A estrutura *ETA 1f* com substituição em R_5 , apresenta a maior energia da série monossustituída e corresponde ao maior momento de dipolo, sendo, inclusive maior do que a N,N-nitrosodietilamina não substituída, indicando possivelmente que essa posição contribui para o aumento no valor do momento de dipolo da NDEA.

Para as estruturas dissustituídas temos a *ETA 2a(Cs)*, *ETA 2b(Cs)* e *ETA 2c(Cs)* representando valores de energia e momento de dipolo bem próximos, apresentaram como característica em comum o fato das substituições terem sido realizadas no carbono C_1 (ver Figura 5.3 (a)), resultando em estruturas com ponto de mínimo em ambos os métodos, dentre estas estruturas a *ETA 2b(Cs)* corresponde a de menor valor para o momento de dipolo. As estruturas *ETA 2f*, *ETA 2n* com substituições no carbono C_2 (ver Figura 5.3 (a)) constituem ponto de mínimo em ambos os métodos, representam as estruturas com os maiores valores de momento de dipolo e com baixo valor de energia relativa em comparação com as outras estruturas da série dissustituída. As substituições no carbono C_2 possivelmente provocam um aumento no momento de dipolo em relação a estrutura não substituída.

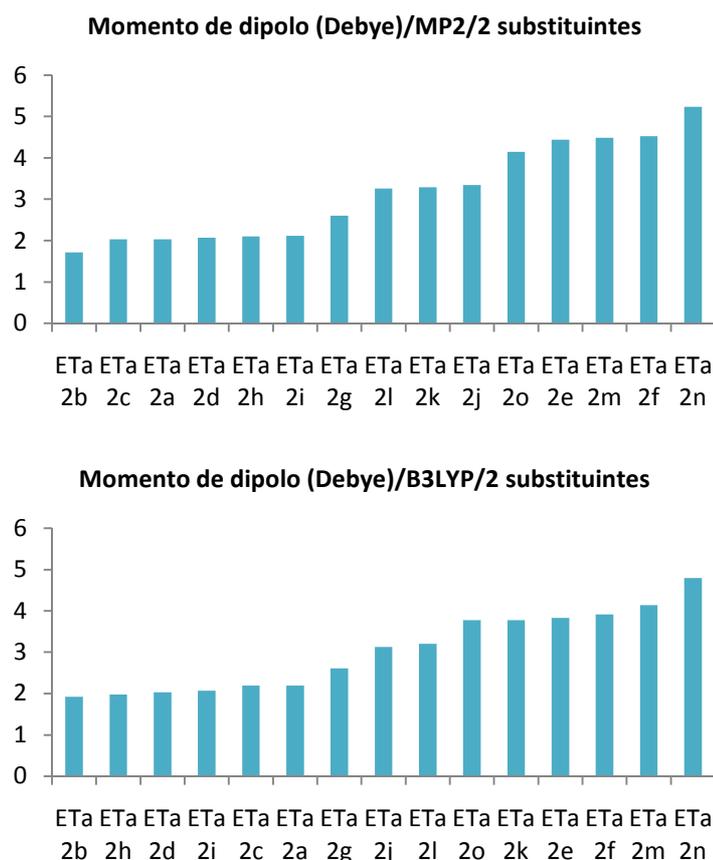


Gráfico 5.10: Momento de dipolo para as estruturas dissustituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Para as estruturas trissustituídas observou-se que as três substituições no carbono C_2 (ver Figura 5.3) *ETa 3a* 2,98 D resultaram em valores de momento de dipolo menores que na estrutura *ETa 3t* 2,43 D onde as três substituições foram realizadas no carbono C_1 . A estrutura *ETa 3a* corresponde a estrutura de energia relativa mais baixa e também de menor valor de momento de dipolo. Observa-se que o efeito da substituição na posição referente a R_2 ou R_3 resultam no mesmo efeito as estruturas *ET 3b* e *ET 3c*, por exemplo apresentam valores próximos para o momento de dipolo ($\approx 2,43$ D), polarizabilidade ($\approx 67,92$ bohr³) e praticamente mesmo valor de energia relativa (ver Tabela 9.4). Essa série de estruturas apresentaram as maiores diferenças de energia relativa.

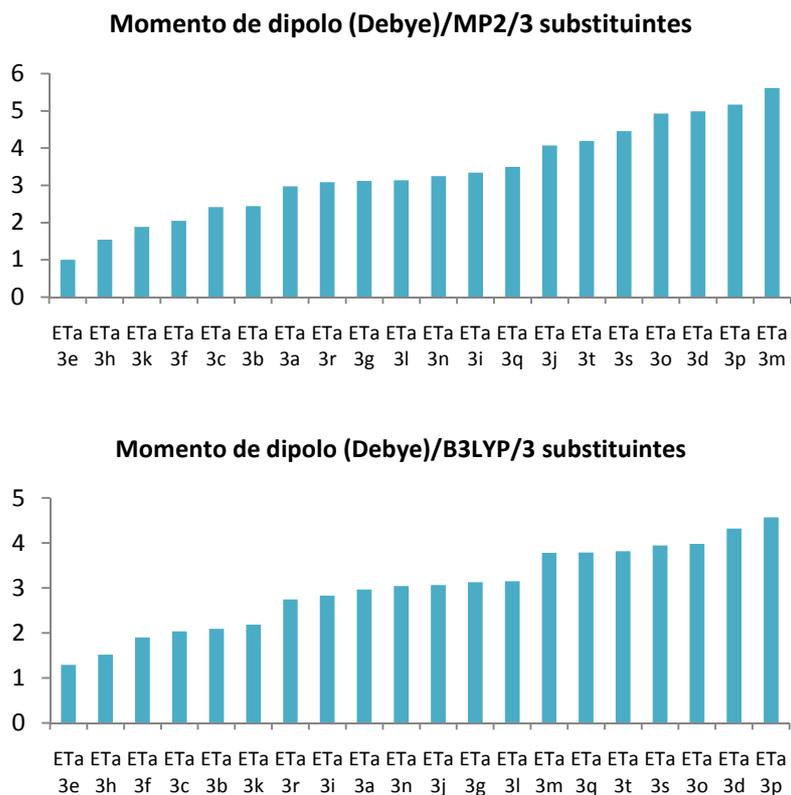


Gráfico 5.11: Momento de dipolo para as estruturas trissubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Com relação as estruturas tetrassubstituídas um dos efeito mais significativos na diminuição do momento de dipolo foi observado na estrutura *ETa 4c* com $1,32 D$ sendo essa a estrutura com o menor valor de momento de dipolo e corresponde a um ponto de mínimo. As estruturas dessa série apresentaram um intervalo considerável entre os valores de momento e dipolo ($1,33 - 5,90 D$) sendo que a dependência com relação aos carbonos sendo menos evidenciada. A estrutura *ETa 4b* corresponde a um estado de transição a nível MP2.

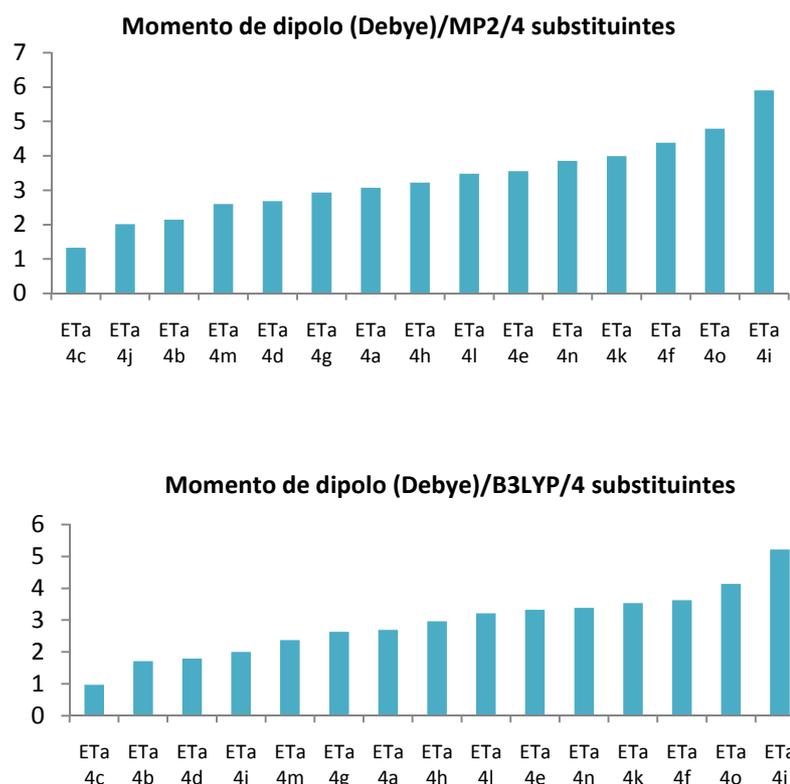


Gráfico 5.12: Momento de dipolo para as estruturas tetrassubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

A série de estruturas pentassubstituídas apresenta a menor variação entre as energias. A estrutura *ETa 5d* com $1,87 D$ corresponde a de menor valor de energia relativa, sendo inclusive a de menor valor para momento de dipolo, sendo três substituições no carbono C_2 (ver Figura 5.3) e as outras duas nas posições R_1 e R_2 , esta forma de substituir corresponde a termos os dois grupos (átomos ligados a C_1 e o outro grupo seriam os átomos ligados ao C_2) o mais afastado possível, distribuindo a densidade eletrônica na molécula.

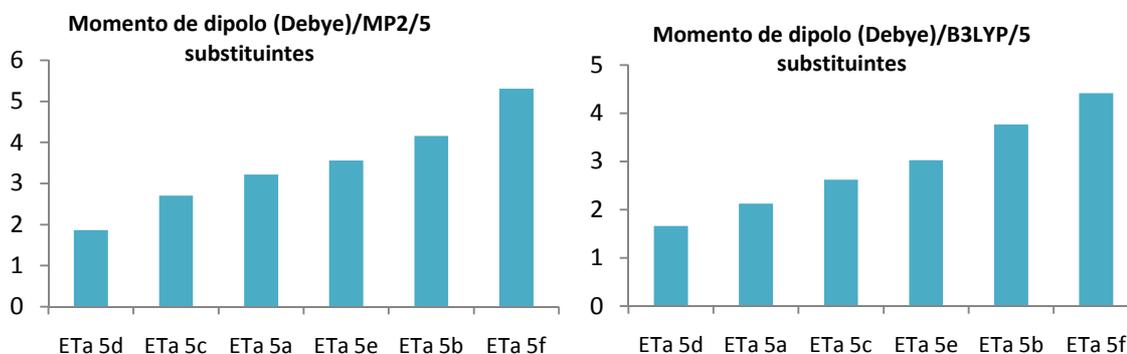


Gráfico 5.13: Momento de dipolo para as estruturas pentassubstituídas da NDEA (a) com MP2 e B3LYP usando cc-pVTZ.

Esta estrutura apresenta simetria $ET\ 6$ corresponde a um estado de mínimo em ambos os níveis de cálculo. Uma observação pertinente sobre esta estrutura é ter o menor momento de dipolo entre todas as estruturas com pontos estacionários de mínimo, com os valores de $0,586\ D$ e $0,723\ D$ para os dois níveis de cálculo (B3LYP e MP2 respectivamente).

5.2.2 Análise de alguns orbitais – NDEA (a)

Os orbitais moleculares da N,N-Nitrosodietilamina (a) relacionados com a interação dos orbitais d do átomo de Ferro pertencente a Ferro-porfirina estão representados pela Figura 5.4. Os orbitais selecionados são os seguintes: $\pi_{N=O}$ Ligante na ligação $N=O$; $\pi^*_{N=O}$ Antiligante na Ligação $N=O$; não ligante no Oxigênio (nO); e por último o orbital não ligante no Nitrogênio do grupo Amino (nN_I)

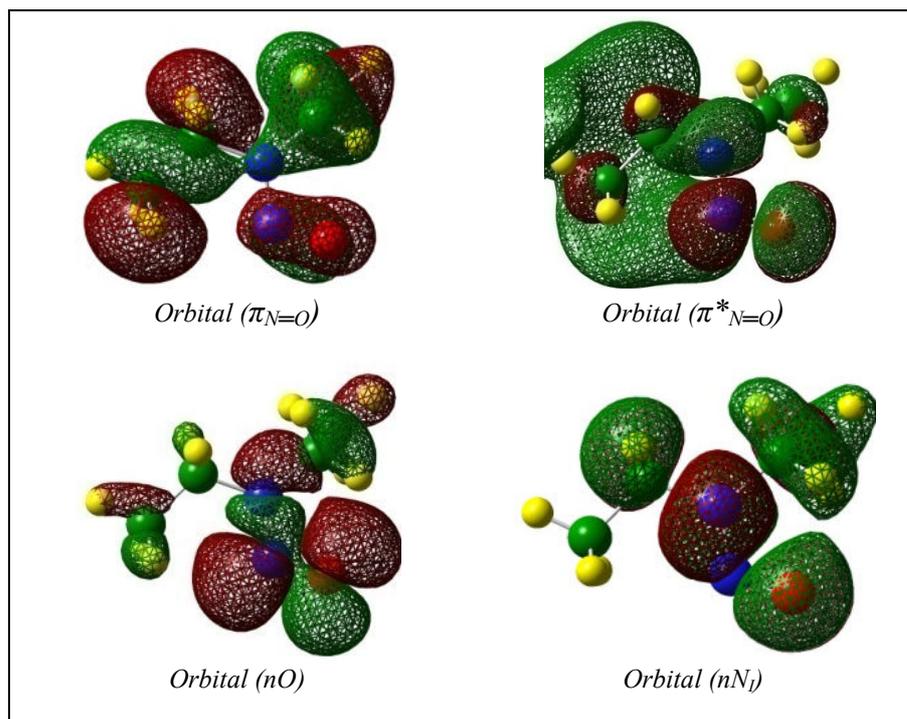


Figura 5.4: Orbitais estudados nas N,N-nitrosodietilaminas (a).

Para o grupo com apenas um átomo de Flúor, a contribuição do Oxigênio nos orbitais (nO) praticamente não variou com relação a estrutura não substituída. Para a estrutura $ETa\ 1b$ observou-se a maior variação de localização, devido ao orbital $\pi_{N=O}$ cuja contribuição do oxigênio aumentou em mais de dez vezes em relação a molécula não substituída (ver Tabela 9.5). Em todas as estruturas desse grupo ocorreu uma diminuição quanto a contribuição do

Oxigênio nos orbitais *não Ligante* (nN_l), em relação a estrutura sem átomos de Flúor. Quanto às energias dos orbitais para o grupo monossustituído, observou-se um aumento para as energias dos orbitais $\pi^*_{N=O}$, nO e $\pi_{N=O}$ em todas as estruturas quando comparada com aquela não substituída.

Temos a seguir os gráficos referentes as localizações no oxigênio dos orbitais estudados. A estrutura *ETa 1* corresponde a estrutura não substituída. Comparando o efeito da substituição de apenas um Hidrogênio não ocorreu muita variação com relação a estrutura não substituída. Quando a quantidade de substituição muda para quatro ou mais átomos de Flúor as localizações no oxigênio referentes aos orbitais antiligante $\pi^*_{N=O}$ aumentam consideravelmente dentro dessa série (estruturas com quatro ou mais átomos de Flúor) comparado com a estrutura não substituída.

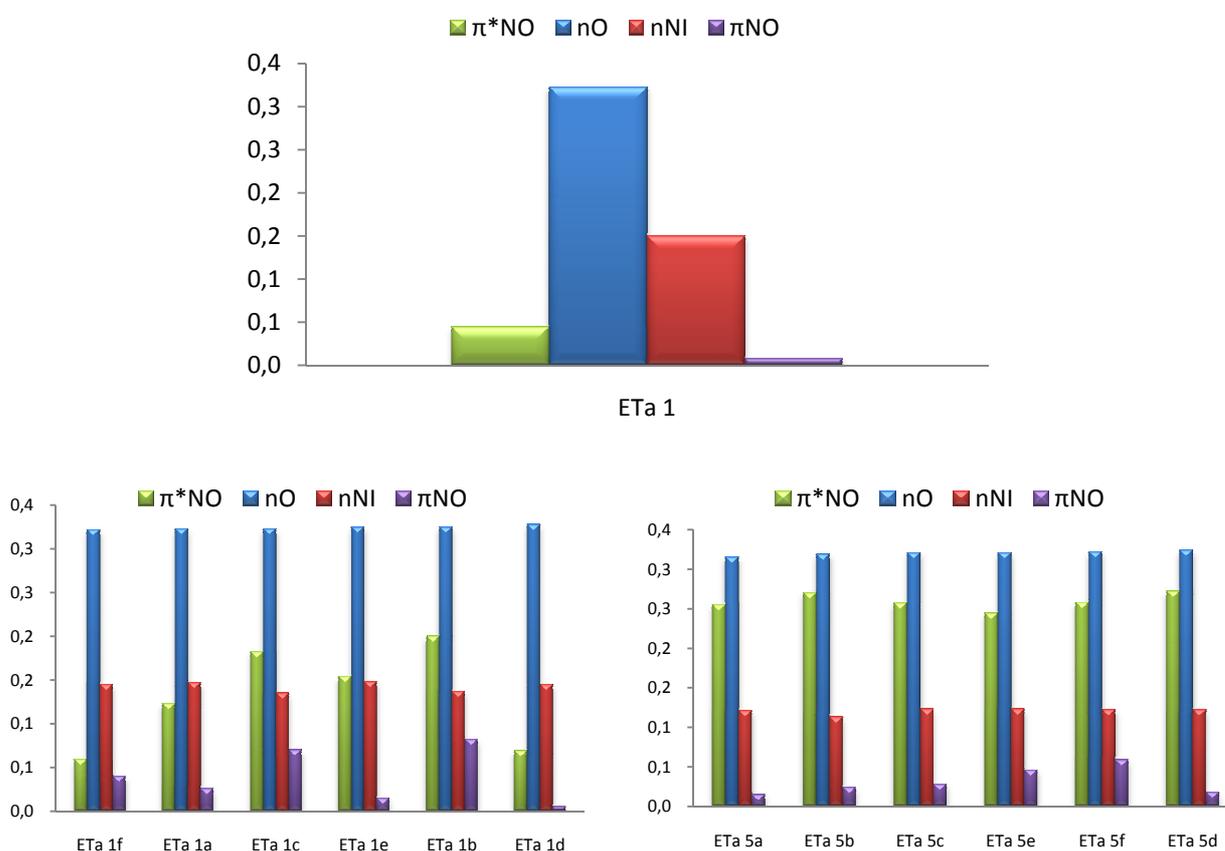


Gráfico 5.14: Localizações de alguns orbitais no oxigênio referente a NDEA (a).

Com relação ao grupo formado por cinco substituições, observou-se que para todos os orbitais *não-ligante* (nO e nN_l) ocorreu uma diminuição da contribuição do Oxigênio (ver Tabela 9.5). Já para os orbitais $\pi^*_{N=O}$, observa-se um aumento da contribuição do oxigênio na formação desses orbitais moleculares em relação a molécula não substituída.

Para a estrutura com seis átomos de Flúor obtém-se energias próximas para os orbitais (nO e nN_I). Observa-se também uma diminuição na contribuição do oxigênio para a formação dos orbitais nO e nN_I na estrutura com seis átomos de Flúor em relação a estrutura não substituída (ver Tabela 9.5).

5.2.3 Distância de ligação e cargas NBO – NDEA (a)

Os valores referentes as cargas NBO nos átomo de Oxigênio e Nitrogênio do grupo Amino para as estruturas N,N-Nitrosodietilamina (a) estão listados na Tabela 9.6. Analisando a influência da quantidade de substituintes nos valores do comprimento de ligação ($N-N$), é interessante notar que apenas uma substituição provoca o aumento do comprimento dessa ligação.

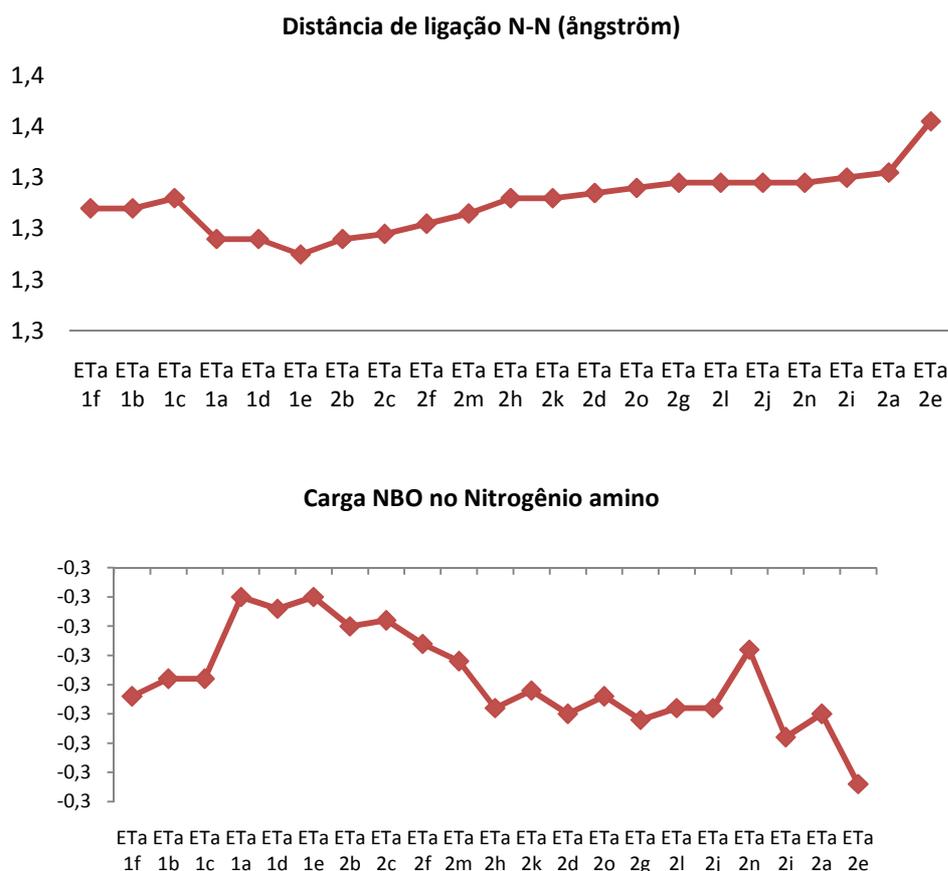


Gráfico 5.15: Correlação entre cargas NBO no Nitrogênio amino e a distância de ligação N-N referentes a NDEA (a) com MP2/cc-pVTZ.

O aumento da quantidade de substituintes provoca o aumento do comprimento da ligação $N-N$ (ver Gráfico 5.15), esse fato ocorreu em ambos os métodos (B3LYP e MP2).

Com relação ao comprimento de ligação $N=O$, observou-se uma relação inversa com a anterior (ver Tabela 9.6), ou seja, o comprimento da ligação $N=O$ diminui a medida que adicionamos átomos de Flúor. Um comportamento interessante é que o aumento da ligação $N=O$ é relacionado a diminuição da ligação $N-N$. As estruturas com quatro ou mais átomos de Flúor resultaram nos valores de comprimento de ligação $N=O$ menores.

A carga no Nitrogênio do grupo Amino aumenta seu caráter eletronegativo com o aumento da quantidade de átomos de Flúor. Em geral, as cargas nos átomos de Oxigênio das estruturas substituídas também aumentam seu caráter eletronegativo com o aumento da quantidade de átomos de Flúor, porém essa ocorrência é seguida da diminuição do comprimento de ligação $N=O$. Este efeito é mais pronunciado para a estrutura com seis átomos de Flúor (ver Tabela 9.6).

Com relação as cargas NBO, a estrutura *ETa 1e* referente a substituição na posição R_4 , apresentou a maior diferença entre as cargas do Oxigênio e do Nitrogênio do grupo Amino. Essa diferença é inclusive maior que na estrutura não substituída (ver Tabela 9.6), assim, esta estrutura pode contribuir bastante para a estrutura de ressonância representada pela Figura 1.5.

5.2.4 Momento de dipolo e Polarizabilidade – NDEA (b)

A estrutura da N,N-nitrosodimetilamina NDEA (b) é mostrada na Figura 5.3 (b), apresenta grupo pontual C_1 e os resultados estão listados em três tabelas (Tabela 5.3, Tabela 5.4, e Tabela 5.5) esta estrutura corresponde a ponto de mínimo em ambos os métodos. tem-se que os valores calculados para o momento de dipolo em ambos os métodos B3LYP e MP2 foram $4,184D$ e $4,282 D$. Com relação ao efeito das substituições no valor da polarizabilidade, observou-se que a quantidade de substituintes e a posição não provocam grandes variações no valor dessa propriedade. Esse comportamento foi observado para todas as substituições em todas as quantidades de substituintes. Um fato observado foi quanto a variação nos valores dessa propriedade $67,87-69,05 bohr^3$ a nível MP2 e variando entre $66,66-68,28 bohr^3$ a nível B3LYP.

Algumas estruturas resultaram em frequência imaginária. A estrutura *ETb* com a substituição na posição R_3 corresponde a única estrutura com ponto de mínimo em ambos os métodos. Essa estrutura provocou uma diminuição no valor de momento de dipolo em comparação com a estrutura não substituída.

As estruturas *ETb 2*, *ETb 5*, *ETb 9* e *ETb 10* são de mínimo a nível B3LYP e estado de transição a nível MP2 (ver Tabela 5.3). A estrutura *ETb 5* (substituição em R_4) com $4,1339 D$ e $4,3533 D$ (B3LYP e MP2 respectivamente) e a estrutura *ETb 8* (substituições R_1/R_2) $4,2440 D$ e $(4,5977 D)$ (B3LYP e MP2 respectivamente) apresentam os maiores momentos de dipolo da série, quando comparado com a estrutura sem substituições, a estrutura *ETb 1* com $4,1084D$ e $4,1856D$ para (B3LYP e MP2 respectivamente).

Com relação as energias relativas, para as estruturas monossustituídas, dissustituídas e trissustituídas as que apresentam menor energia são *ETb 5* (substituição R_4), *ETb 11* (substituições R_3/R_4) e *ETb 15* (substituições $R_2/R_3/R_4$). É importante destacar que as posições se repetem ao longo série, sendo portanto posições importantes para a estabilidade das estruturas.

Tabela 5.3: Valores referentes ao Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodietilamina (b)

Substituições				Nome	$\mu (D)$		$\alpha (bohr^3)$		$\Delta E (kcal/mol)$		Ponto Estacionário	
R_1	R_2	R_3	R_4									
H	H	H	H	ETb 1	4,108	(4,186)	69,05	(68,28)	-	-	sm	(sm)
F	H	H	H	ETb 2	3,252	(3,289)	68,47	(67,67)	0,023	(0,023)	sm	(ts)
H	F	H	H	ETb 3	3,066	(3,129)	68,33	(67,66)	0,008	(0,008)	sm	(sm)
H	H	F	H	ETb 4	3,645	(2,852)	68,28	(68,00)	0,002	(0,002)	ts	(ts)
H	H	H	F	ETb 5	4,134	(4,353)	67,86	(67,43)	0	0	sm	(ts)
F	F	H	H	ETb 6	1,438	(1,416)	67,92	(67,28)	0,139	(0,139)	sm	(sm)
F	H	F	H	ETb 7	3,253	(3,136)	67,87	(67,23)	0,041	(0,041)	sm	(sm)
F	H	H	F	ETb 8	4,244	(4,598)	68,09	(67,11)	0,034	(0,034)	sm	(sm)
H	F	F	H	ETb 9	2,022	(2,138)	68,54	(67,37)	0,020	(0,020)	sm	(ts)
H	F	H	F	ETb 10	2,664	(3,020)	68,55	(67,42)	0,018	(0,018)	sm	(ts)
H	H	F	F	ETb 11	3,027	(3,304)	68,78	(67,32)	0	0	sm	(sm)
F	F	F	H	ETb 12	1,844	(1,773)	68,43	(67,26)	0,010	(0,010)	sm	(sm)
F	F	H	F	ETb 13	2,326	(2,616)	68,24	(66,66)	0,002	(0,002)	sm	(sm)
F	H	F	F	ETb 14	3,533	(3,859)	68,17	(66,72)	0,001	(0,001)	sm	(sm)
H	F	F	F	ETb 15	1,742	(1,930)	68,01	(66,67)	0	0	sm	(sm)
F	F	F	F	ETb 16	2,006	(2,439)	68,38	(67,89)	-	-	sm	(sm)

Com relação ao grupo formado pelas estruturas com substituição de três átomos de Flúor, tem-se que a estrutura *ETb 15* apresenta o menor valor para o momento de dipolo, igual a $1,7418 D$ a nível B3LYP D. No entanto para o método MP2 a de menor valor para o momento de dipolo foi a estrutura *ETb 12* com $(1,7726 D)$. Todas as estruturas desse grupo resultaram em valores de momnto de dipolo menores que o da estrutura não substituída. Para a polarizabilidade os resultados B3LYP/cc-pVTZ mostram que em todas as estruturas o valor

diminui com relação a não substituída. A estrutura com menor valor de polarizabilidade foi a *ETb 5* com $67,86 \text{ bohr}^3$ (valores B3LYP). Já para o método MP2 foi a estrutura *ETb 13* com $66,66 \text{ bohr}^3$.

5.2.5 Análise de alguns orbitais – NDEA (b)

Com relação a análise dos orbitais, representados na Figura 5.5 são apresentados os orbitais identificados pelos estudos de George Addo e colaboradores (ADDO et al., 2010), quais sejam: π ligante na ligação $N=O$ (π_{NO}); π antiligante na Ligação $N=O$ ($\pi^*_{N=O}$); não-ligante no Oxigênio (nO); e por último o não ligante no Nitrogênio do grupo Amino (nN_I).

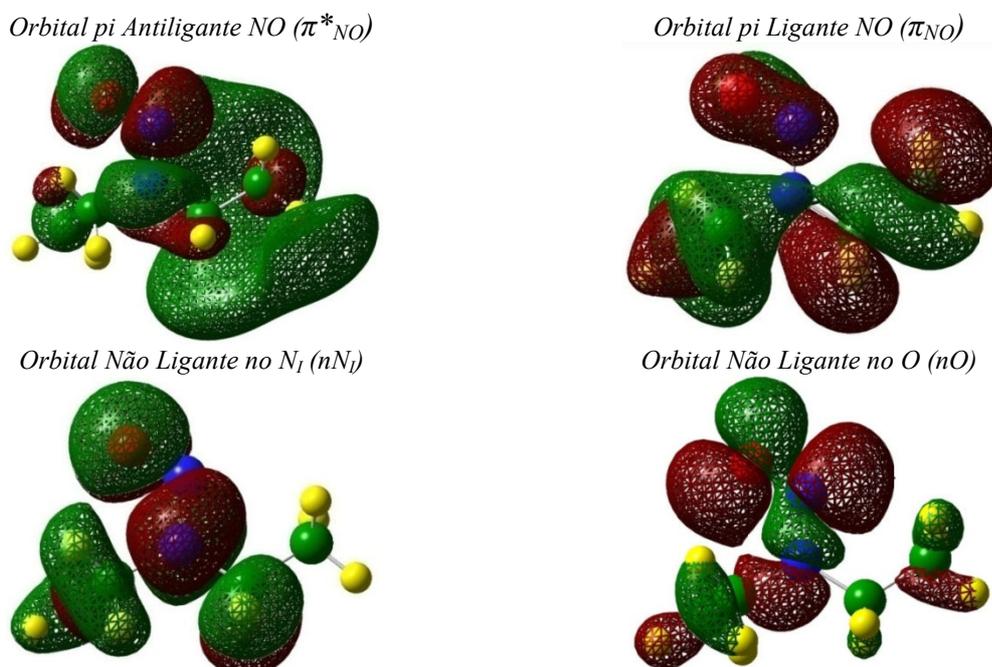


Figura 5.5: Orbitais estudados nas N,N-nitrosodietilaminas (b).

Inicialmente realizou-se os cálculos de *Single-point* a nível *Hartree-Fock/cc-pVTZ* a partir da geometria otimizada a nível B3LYP. A partir dos resultados foi analisado as informações relacionadas às energias dos orbitais bem como a contribuição do átomo de Oxigênio para cada um dos orbitais estudados.

Observamos que as energias dos orbitais $\pi^*_{N=O}$, nN_I e nO , em geral, diminuíram para as quinze estruturas em comparação com a Nitrosamina não substituída (Tabela 5.4). A estrutura *ETb 15*, com substituição nas posições R_2 , R_3 e R_4 teve a maior contribuição do átomo de oxigênio para a formação do orbital *não ligante no nitrogênio do grupo Amino*. O

orbital $\pi_{N=O}$ da estrutura *ETb 14* com substituições nas posições R_1 , R_3 e R_4 (ver Tabela 5.4/Tabela 5.3) apresenta a menor energia para todos os orbitais estudados. Para o orbital $\pi_{N=O}$ observou-se as menores contribuições do oxigênio, sendo os orbitais *não-ligantes no Nitrogênio Amino* N_I os que mais receberam contribuição do oxigênio com exceção das estruturas *ETb 1*, *ETb 7* e *ETb 12*. O orbital $\pi^*_{N=O}$ na estrutura não substituída apresentou a menor contribuição do oxigênio entre todos os orbitais, indicando que o aumento da quantidade de Flúor na N,N-nitrosodietilamina (b) pode contribuir na formação deste orbital.

Tabela 5.4: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodietilamina (b).

Estruturas	Energia (Hartree)				Localização no Oxigênio			
	$\pi^*(N=O)$	$n(NI)$	$n(O)$	$\pi(N=O)$	$\pi^*(N=O)$	$n(NI)$	$n(O)$	$\pi(N=O)$
<i>ETb 1</i>	0,1258	-0,3787	-0,3971	-0,533	0,0445	0,1501	0,3227	0,008
<i>ETb 2</i>	0,1192	-0,4154	-0,4083	-0,5451	0,1899	0,3045	0,1454	0,0435
<i>ETb 3</i>	0,1085	-0,417	-0,407	-0,5609	0,218	0,2826	0,1653	0,0066
<i>ETb 4</i>	0,117	-0,4137	-0,4007	-0,5215	0,1948	0,3058	0,1512	0,0201
<i>ETb 5</i>	0,1194	-0,4079	-0,4035	-0,5266	0,1419	0,2838	0,1633	0,0184
<i>ETb 6</i>	0,1111	-0,4284	-0,4233	-0,5488	0,2485	0,3098	0,1363	0,0447
<i>ETb 7</i>	0,1079	-0,4263	-0,4297	-0,5443	0,2379	0,2121	0,2317	0,027
<i>ETb 8</i>	0,1076	-0,422	-0,4354	-0,58	0,2536	0,2941	0,1349	0,0091
<i>ETb 9</i>	0,1063	-0,4289	-0,4356	-0,6325	0,2736	0,2991	0,137	0,029
<i>ETb 10</i>	0,1083	-0,4221	-0,4351	-0,567	0,2663	0,2835	0,1522	0,0076
<i>ETb 11</i>	0,1158	-0,426	-0,4132	-0,5281	0,2388	0,3102	0,1477	0,0142
<i>ETb 12</i>	0,1	-0,4425	-0,4394	-0,5434	0,1351	0,148	0,2911	0,0065
<i>ETb 13</i>	0,1004	-0,4343	-0,4485	-0,586	0,2733	0,2975	0,1336	0,0051
<i>ETb 14</i>	0,0994	-0,4347	-0,4509	-0,64	0,2692	0,2938	0,147	0,0832
<i>ETb 15</i>	0,1	-0,4351	-0,4353	-0,5672	0,2725	0,3423	0,1322	0,0057
<i>ETb 16</i>	0,0929	-0,4466	-0,4604	-0,5865	0,2771	0,3084	0,1381	0,0045

5.2.6 Distância de ligação e cargas NBO – NDEA (b)

Analisando a influência da quantidade de substituintes nos valores do comprimento de ligação (N–N), tem-se que a substituição de átomos de Flúor ocasiona aumento do comprimento dessa ligação em todas as estruturas, essa característica possivelmente contribui para a quebra da ligação N–N (ver Tabela 5.5). A estrutura com maior valor para ligação N–N a nível MP2 foi na estrutura *ETb 9* com substituição nas posições R_2 e R_3 esta estrutura pode representar a com maior influência sobre a contribuição para a quebra da ligação N–N,

sendo inclusive maior que os comprimentos de ligação N—N em relação as estruturas com dois substituintes pertencentes ao grupo das N,N-nitrosodietilamina (b), já para o método B3LYP foi com a estrutura *ETb 16*. A estrutura com o menor valor para esse comprimento foi a estrutura não substituída em ambos os métodos. Observando em conjunto o comprimento da ligação N—N e o da ligação N=O, observamos que enquanto uma aumenta com a quantidade de substituições a outra diminui, ou seja, observa-se uma correlação entre esses dois comprimentos de ligação. Temos a estrutura *ETb 4* com substituição na posição R_3 correspondendo a estrutura de maior comprimento de ligação N=O a nível MP2, enquanto que a nível B3LYP a estrutura com maior comprimento de ligação N=O foi a estrutura não substituída.

Quanto as cargas atômicas calculadas pela teoria NBO, identificamos que o aumento da quantidade de átomos de Flúor implica no aumento do caráter eletronegativo no átomo de nitrogênio pertencente ao grupo Amino (ver tabela 5.9) para ambos os métodos. Em comparação com as estruturas do grupo derivadas da N,N-nitrosodietilamina (a), temos valores maiores para o comprimento de ligação N—N, sendo assim as estruturas pertencentes ao grupo das N,N-nitrosodietilamina (b) parecem ter maior contribuição para quebra de ligação N—N na Nitrosamina.

Tabela 5.5: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e aos comprimentos de ligação (N—N e N=O) da N,N-nitrosodietilamina (b).

Estrutura	Cargas_NBO		Cargas_NBO		Dist de Lig.		Dist. de Lig.	
	Nitrogênio I		Oxigênio		N—N		N=O	
<i>ETb 1</i>	-0,297	(-0,198)	-0,512	(-0,432)	1,326	(1,325)	1,238	(1,225)
<i>ETb 2</i>	-0,340	(-0,238)	-0,473	(-0,392)	1,337	(1,340)	1,229	(1,215)
<i>ETb 3</i>	-0,339	(-0,236)	-0,471	(-0,391)	1,338	(1,341)	1,230	(1,215)
<i>ETb 4</i>	-0,328	(-0,252)	-0,512	(-0,385)	1,326	(1,352)	1,238	(1,211)
<i>ETb 5</i>	-0,356	(-0,251)	-0,461	(-0,386)	1,341	(1,343)	1,228	(1,214)
<i>ETb 6</i>	-0,362	(-0,259)	-0,455	(-0,378)	1,341	(1,344)	1,227	(1,212)
<i>ETb 7</i>	-0,374	(-0,270)	-0,470	(-0,388)	1,337	(1,342)	1,231	(1,215)
<i>ETb 8</i>	-0,393	(-0,289)	-0,421	(-0,350)	1,353	(1,358)	1,221	(1,206)
<i>ETb 9</i>	-0,385	(-0,277)	-0,436	(-0,362)	1,357	(1,359)	1,219	(1,207)
<i>ETb 10</i>	-0,388	(-0,283)	-0,425	(-0,353)	1,351	(1,356)	1,222	(1,207)
<i>ETb 11</i>	-0,378	(-0,273)	-0,466	(-0,390)	1,339	(1,341)	1,229	(1,215)
<i>ETb 12</i>	-0,397	(-0,296)	-0,453	(-0,371)	1,343	(1,351)	1,227	(1,210)
<i>ETb 13</i>	-0,409	(-0,306)	-0,410	(-0,340)	1,353	(1,360)	1,219	(1,204)
<i>ETb 14</i>	-0,420	(-0,315)	-0,420	(-0,350)	1,355	(1,360)	1,221	(1,205)
<i>ETb 15</i>	-0,417	(-0,313)	-0,417	(-0,348)	1,356	(1,360)	1,221	(1,206)
<i>ETb 16</i>	-0,439	(-0,335)	-0,408	(-0,341)	1,357	(1,362)	1,219	(1,203)

Para o caso das cargas no átomo de Oxigênio tem-se que a estrutura *ETb 13* com substituições em R_1 , R_2 e R_4 é a que apresenta a maior carga no átomo de oxigênio entre as

estruturas estudadas. Temos ainda que a estrutura não substituída é a que apresenta o menor valor para a carga no oxigênio. Observou-se ainda que a estrutura *ETb 4* apresentou um dos menores valores para carga NBO no Oxigênio e um dos maiores valores referente ao comprimento de ligação N=O a nível B3LYP.

CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Das 64 estruturas iniciais para a N,N-nitrosodimetilamina, 37 estruturas substituídas conservam a simetria da molécula não substituída (simetria C_s). Além disso, 24 estruturas são enantiomeros, restando apenas 40 diferentes estruturas. Para todas as estruturas foram investigadas propriedades estruturais, energéticas e eletrônicas (momento de dipolo e carga NBO). A quantidade de átomos substituídos não garante uma diminuição no momento de dipolo, sendo que a posição é muito importante

Para a N,N-nitrosodietilamina *NDEA (a)* e *NDEA (b)* as substituições de átomos de Hidrogênio por Flúor em carbonos terminais parecem ter menor influência em comparação as substituições nos carbonos centrais.

Um ponto importante é que nenhuma estrutura apresentou desvio significativo de planaridade para o conjunto formado pelos seguintes átomos: os dois átomos de carbono ligados diretamente aos nitrogênios; os dois átomos de Nitrogênio juntamente com o átomo de Oxigênio. Este resultado é um resultado importante pois a planaridade (ou quase planaridade) entre esses átomos é um fator que está ligado a interação das N-Nitrosaminas com a Ferro-porfirina.

Observou-se também uma *CORRELAÇÃO INVERSA* entre comprimentos de ligação *N-N* e cargas NBO no nitrogênio do grupo amino. Outra ponto encontrado foi a *CORRELAÇÃO DIRETA* entre as cargas NBO do oxigênio e as comprimentos de ligação *N=O*. Esse fato é condizente devido a existência da contribuição da estrutura de ressonância. Esses dois pontos foram encontrados em todos os grupos estudados.

Não foi observado nenhuma mudança significativa na contribuição do oxigênio para a formação de tais orbitais simultaneamente em relação com a quantidade de substituições. Em relação a polarizabilidade temos uma diminuição do valor desta propriedade com as substituições.

Para os resultados relacionados as cargas e comprimento de ligações tivemos novamente a correlação entre as cargas NBO no nitrogênio do grupo amino e as comprimentos de ligação *N-N*, o aumento da comprimento *N-N* coincide com o aumento da eletronegatividade do nitrogênio pertencente ao grupo amino. Bem como a correlação entre as cargas NBO no oxigênio e as comprimentos de ligação *N=O*. Com o aumento do comprimento de ligação *N=O* tivemos um aumento do caráter eletronegativo do oxigênio.

CAPÍTULO 7: PERSPECTIVAS

7 PERSPECTIVAS

De acordo com nossos resultados a interação íon-dipolo induzido seria de grande importância, sendo cabível um estudo com as estruturas que apresentam os menores valores de momento de dipolo com outros substituintes.

Propomos estudar a estabilidade da estrutura NDMA não substituída envolvendo a quebra da ligação N-N, através de *Cálculos Multiconfiguracionais*, com métodos de estrutura química altamente correlacionados.

Pretendemos investigar a fotodissociação de algumas N-Nitrosaminas protonada e fluorada utilizando de cálculos ab-initio *Multiconfiguracionais*. As estruturas a serem investigadas incluem a N,N-nitrosodimetilamina protonada e fluorada. A importância deste tipo de estudo se refere à possível atenuação fotoquímica da atividade carcinogênica das nitrosaminas. Além do potencial carcinogênico destas substâncias, o estudo da liberação do NO a partir das mesmas pode ser fundamental para uma melhor compreensão da atividade biológica das mesmas, uma vez que o NO é de vital importância em muitos processos fisiológicos.

Como proposta inicial podemos citar:

- 1°. Estudo da quebra da ligação NN da N,N-nitrosodimetilamina fluorada ou protonada, nos estados S_0 , S_1 e S_2 , visando identificar intermediários, estados de transição e intersecções cônicas entre os mesmos.
- 2°. Cálculos referentes às energias de barreiras de reação pertinentes, com o intuito de responder às questões levantadas no tópico anterior.
- 3°. Do ponto de vista da Ciência básica, procuramos entender a ação carcinogênica da N,N-nitrosodimetilamina.
- 4°. No tocante a relevância da Química Ambiental e Biológica, buscaremos entender como a N,N-nitrosodimetilamina pode ser fonte de Óxido Nítrico (NO) e/ou (NO⁺).

CAPÍTULO 8: REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 6023: Informação e Documentação -Referências - Elaboração*. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ADDO, G. B. R. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*. 1995, *117*, 7850.

ADDO, G. B. R. *et al*, *Inorg. Chem.* 1998, *37*, 4677.

ADDO, G. B. R. *et al*, *Chem. Rev.* 2002, *102*, 1019.

ADDO, G. B. R. *et al*, *Inorg. Chem.* 2010, *49*, 4405-4419.

ALCÁCER, L. *Introdução à Química Quântica Computacional*. Lisboa: Press. 2007.

ALMLÖF, J.; TAYLOR, P. R. *Adv. Quantum Chem.* 22, 1991. p. 301.

APPEL, K. E.; RUF, H. H.; MAHR, B.; SCHWARZ, M.; RICKART, R.; KUNZ, W. *Chem.-Biol. Interact.* 28, 17–33, 1979.

ARENAS, J. F. *et al*. *J. Phys. Chem. A* , 109, 7172-7180, 2005.

ATKINS, P.; FRIEDMAN, R. *Molecular Quantum Mechanics*. 4. ed. Oxford University, Press, New York. 2005.

ATKINS, P.; JONES, L. *Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.

BECKE, A. D. *Density-functional thermochemistry. III. the role of exact exchange*. The Journal of Chemical Physics, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.

BOYER, J. H.; PILLAI, T. P.; RAMAKRISHNAN, V. T. *Synthesis*. 677, 1985.

BOYS, S. F. ; BERNARDI, F. *Mol. Phys.* 19, 1970, p. 553.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 1.004, de 11 de dezembro de 1998. Aprova o “Regulamento Técnico de Atribuição de Função de Aditivos, e seus Limites Máximos de Uso para a Categoria 8 – Carne e Produtos Cárneos”. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1004_98.htm> Acessado em: 12 de fev. de 2012.

BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº123, de 19 de junho de 2001. Aprova o “Regulamento Técnico sobre Embalagens e Equipamentos Elastoméricos em Contato com Alimentos, constante do anexo desta Resolução”. Disponível em <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>> Acessado em: 12 de fev. de 2012.

- BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 221, de 05 de agosto de 2002. Aprova o “Regulamento técnico sobre chupetas, bicos, mamadeiras e protetores de mamilo, anexo a esta Resolução”. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/221_02rdc.htm> Acessado em: 12 de jan. de 2012.
- BUNGE, A. V. *Introdução à química quântica*. São Paulo: Edgard Blücher, 1977.
- CASTRO, A.; IGLESAS, E.; LEIS, J. R.; PEÑA, M. E.; V., TATO J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.5*: 1725, 1986.
- CARLSEN, N. R. *Chem. Phys. Lett.* 51, 1977, p. 192.
- CRAMER, C.J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Minnesota: John Wiley & Sons Ltd. ed. 2. 2004, p.596.
- DEFREES, D.J.; LEVI, B.A.; POLLACK, S.K.; HEHRE, W.J.; BINKLEY, J.S.; POPLE, J.A. *Journal American Chemical Society*, 101: 1979.
- DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. 2009. *GaussView, Version 5*. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- DIRAC, P. A. M. *Proc. Roy. Soc.*, A117:610, 1928.
- DUNNING, T. H.; HAY, P. J. *Theoretical Chemistry*, editor: H. F. Schaefer III, New York, cap.1, p.1-28, 1976.
- DUTRA, C. B.; RATH, S.; REYES, F. G. REYES. *Nitrosaminas Voláteis em Alimentos*. *Alim. Nutr.*, v. 18,1 ,p. 11-120, 2007.
- EISBERG, R.; RESNICK, R. *Física Quântica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1986.
- FLEMING, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons: New York, 1976.
- ENDER, F.; HAVRE, G.; HELGEBOSTAD, A.; KOPPANG, N.; MADSEN, R.; CEH, L.; *Naturwissenschaften*. 1964, 51, 637.
- FAN, T. Y.; GOFF, U.; SONG, L.; FINE, D. H.; ARSENAULT, G. P.; BIEMANN, K.; *Food Cosmet. Toxicol.* 1977, 15, 423.
- FOCK, V. A. *Z. Phys.*, 15:136, 1930.
- FORESMAN, J.B.; FRISCH, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian*. Gaussian Inc., 1993.
- FRANCL, M. M. ; PETRO, W. J. ; HEHRE, W. J. ; BINKLEY, J. S. ; GORDON, M. S. ; DEFREES, D. J.; POPLE, J. A. *J. Chem. Phys.* 77, 3654, 1982.
- FRISCH , M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G.

A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; ZAKRZEWSKI, V. G.; MONTGOMERY JR., J. A.; STRAMANN, R. E.; BURANT, J. C.; DAPPRICH, S.; MILLAM, J. M.; DANIELS, A. D.; KUDIN, K. N.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; TOMASI, J.; BARONE, V.; COSSI, M.; CAMMI, R.; MENNUCCI, B.; POMELLI, C.; ADAMO, C.; CLIFFORD, S.; OCHTERSKI, J.; PETERSSON, G. A.; AYALA, P. Y.; CUI, Q.; MOROKUMA, K.; REGA, N.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; CIOSLOWSKI, J.; ORTIZ, J. V.; BABOUL, A. G.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIANSHENKO, A.; PISKORZS, P.; KOMAROMI, I.; GOMPERTS, R.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GONZALEZ, C.; HEAD-GORDON, M.; REPLOGLE, E. S.; POPLE, J. A., Gaussian 03, Revision B.04. Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.

GLENDENING, E. D., et al. *NBO 5.0*. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001.

GRIFFITHS, D. J.; COLLEGE, R. *Introduction to Electrodynamics*. 3. ed. New Jersey: Prentice Hall, 1999, p. 416.

GRIFFITHS, D. J. *Introduction to Quantum Mechanics*. 2. ed. Prentice Hall, 2004

HALL, N. *Neoquímica - A química moderna e suas aplicações*. Bookman: Porto Alegre, 2004.

HARTREE, D. R., *Proc. Chambridge Philos. Soc.*, 24:89, 1928.

HEHRE, W. J.; STEWARD, R. E.; POPLE, J. A. *J. Chem. Phys.* 51, 2657, 1969.

Hill, M. J. *Nitrosamines: Toxicology and Microbiology*. VCH Ellis Horwood Ltd.: Chichester, England, 1988.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. *Inhomogeneous Electron Gas*. *Physical Review*, v. 136, n. 3B, p. B864 - B871, 1964.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. *Inorganic Chemistry: principles of structure and reactivity*. 4. ed. Nova Iorque: Harper Collins, 1993. p. 46-90.

IARC. *Some N-nitroso compounds*, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, v. 17. IARC, Lyon. 1978.

IL'YASOVA, D. et al. *Human Exposure to Selected Animal Neurocarcinogens: a biomarker-based assessment and implications for brain tumor epidemiology*. J. Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2009.

JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*. 2. ed. John Wiley, 2003. 624 p.

KESTNER, N. R. *J. Chem. Phys.* 48, 1968. 252p.

KOHN, W.; SHAM, L. J. *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. Physical Review, v. 140, n. 4A, p. A1133 - A1138, 1965.

LEE, C. et al., *Phys. Rev. B*, 37:785, 1988.

LEOPPKY, R.N.; OUTRAM, J.R. *In nitroso compounds: occurrence and biological effects*. IARC, Lyon, 1982.

LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 5. ed. New Jersey: Prentice Hall , 2000. p. 739.

LIJINSKY, W. *Chemistry and biology of N-nitroso compounds*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.

LOEPPKY R.N.; MICHEJDA C J. *Nitrosamines and related N-nitroso compounds: chemistry and biochemistry*. ACS Symposium Series 553; American Chemical Society, Washington, D. C. 1994.

MAFF- Ministry of Agriculture, *Fisheries and Food. Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in Food : Second Report*. Food Surveillance, 32: 1992.

MAGEE, P.N.; BARNES, J.M. *Carcinogenic N-nitroso compounds. Advances in Cancer Research*, v.10, p.164-246, 1967.

MASSART, D. L.; VANDEGINSTE, B. G. M.; BUYDENS, L. M. C.; JONG, S.; LEWI, P. J.; SMEYERS-BERBEKE, J. "*Handbook of chemometrics and qualimetrics: Part A*". v. 20A, Elsevier Science B. V., Amsterdam, 1998.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D. *Physical chemistry: a molecular approach. Sausalito – California: University Science Books*, 1997.

MIRVISH, S. S.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975, 31, 325.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Org.). *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. 1 ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. 525 p.

MØLLER, C. ; PLESSET, M.S. *Physical Review*. 46: 1934.

- NETO, B. B.; SCARMINIO, E. S.; BRUNS, R. E. *Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria*. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2010. p. 414.
- OLIVEIRA, G. M. *Simetria de moléculas e cristais: fundamentos da espectroscopia vibracional*. Porto Alegre: Bookman. 2009. p 65.
- ORDÓÑEZ, J. A; *Tecnologia de Alimentos: Alimentos de origem animal*. Vol.2; Porto Alegre: Artmed, 2005.
- PERDEW, J. P. et al., *J. Chem. Phys.*, 105:9982, 1996.
- PILAR, F. L. *Elementary quantum chemistry*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- PREUSSMANN, R.; STEWART, B.W.; SEARLE, C.E. *Chemical carcinogens*, 2 v. 2. ed.. ACS Monography 182, Washington, D. C. 1984
- ROOTHAAN, C. C. J. *Rev. Mod.*, 23:69, 1951.
- SCAPPINI, F.; GUARNIERI, A.; DREIZLER, H.; RADEMACHER, P.; *Zeitschrift Naturforschung Teil A*, v. 27, p.1329. 1972.
- SCHRÖDINGER, E. *Ann. Physi.*. 79:361, 1926.
- SHAM, L. J.; KOHN, W., *Phys. Rev.*, 145:561, 1966.
- SHOLL, D. S.; STECKEL, J. A. *Density Functional Theory: a practical introduction*. New Jersey: WILEY, 2009, p. 219.
- SIMONS, J. *Ann. Rev. Phys. Chem.* 28 p. 15, 1997.
- SLATER, J. C. *Phys. Rev.*, 35:509, 1929.
- SLATER, J. C. *Molecular Energy Levels and Valence Bonds*. *Phys. Rev.* 38, 1109 – 1144, 1931.
- SMITH, R.V. *Nitrosamines: Occurrence, chemistry, toxicity and inhibition*, *Chemical Times & Trends*, 1980.
- STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. *Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields*. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 98, n. 45, p. 11623-11627, 2002.
- STEWART, J. J. P.; *J. Comput. Chem.* 1989, 10, 209.
- SZABO, A.O.; STLUND, N. S. *Modern quantum chemistry: Introduction to advanced eletronic structure theory*. New York: McGraw-Hill, 1989.
- TANNENBAUM, S. R.; Archer, M. C.; WISHNOK, J. S.; BISHOP, W. W. J. *Nat. Cancer Inst.* 1978, 60, 251–253

TEÓFILO, R. F.; FERREIRA, M. M. C. *Quimiometria II: Planilhas Eletrônicas para Cálculos de Planejamentos Experimentais, um Tutorial*, Quim. Nova v. 29, p. 338, 2006.

XU, N.; GOODRICH, L.E.; LEHNERT, N; POWELL, D.R. ADDO, G.B. R. *Inorg Chem* 49:4405. 2010.

WANG, LI-SHENG, et al. *The first structural studies of nitrosoarene binding to iron-(II) and -(III)*. Chem. Commun., 323, 1996

WEINHOLD, F.; LANDIS, C.; *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*, Cambridge University Press: Cambridge, 2005.

ZIEGLER, T. *Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics*. Chemical Review, v. 91, n. 5, p. 651-667, 1991.

ZEILMANN, A. P.; SPENASSATO, D.; ORO, N. *Equação de Schrödinger: resolução analítica e simulação para o átomo de Hidrogênio*. Vetor, Rio Grande, v.18, n.2, p. 34-44, 2008.

CAPÍTULO 9: APÊNDICES

APÊNDICE A: Parâmetros referentes as substituições na NDMA (a)

Tabela 9.1: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodimetilamina (a) substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ

Substituições						Nome	μ (D)	α (bohr ³)	ΔE (kcal/mol)	Ponto Estacionário
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6					
H	H	H	H	H	H	MET(Cs)	4,1841 (4,2815)	45,43 (45,04)	-	sm (sm)

Estruturas monossustituídas

H	H	H	H	H	F	MET 1a(Cs)	4,8225 (4,9291)	45,01 (44,63)	8,67 (9,20)	ts(ts)
H	H	F	H	H	H	MET 1b(Cs)	2,6851 (2,6210)	45,21 (44,59)	5,10 (5,16)	sm (ts)
F	H	H	H	H	H	MET 1c(C1)	3,2416 (3,3421)	45,27 (44,63)	0,00 (0,00)	sm (sm)
H	H	H	F	H	H	MET 1d(C1)	3,5045 (3,8345)	45,13 (44,45)	2,38 (2,91)	sm (sm)

Estruturas dissustituídas

H	H	H	F	F	H	MET 2a(Cs)	1,5621 (1,3350)	45,10 (44,26)	0,00 (0,00)	sm (sm)
F	F	H	H	H	H	MET 2b(Cs)	4,6506 (5,0817)	44,88 (44,41)	8,95 (9,41)	sm (sm)
H	H	F	H	H	F	MET 2c(Cs)	3,2560 (3,1259)	45,18 (44,61)	20,69 (22,23)	sm (sm)
H	F	F	H	H	H	MET 2d(C1)	2,0915 (2,1549)	45,09 (44,23)	3,55 (4,33)	sm (sm)
H	F	H	H	H	F	MET 2e(C1)	1,8607 (2,1490)	44,85 (44,12)	9,21 (10,62)	sm (sm)
H	H	H	H	F	F	MET 2f(C1)	4,1647 (4,1780)	45,09 (44,23)	5,42 (5,63)	sm (sm)
H	H	F	F	H	H	MET 2g(C1)	1,8619 (2,1472)	45,10 (44,23)	9,21 (10,62)	sm (sm)
F	H	H	F	H	H	MET 2h(C1)	1,8573 (2,1442)	45,07 (44,11)	9,21 (10,62)	sm (sm)
H	F	H	F	H	H	MET 2i(C1)	3,7162 (4,2097)	45,09 (44,39)	10,48 (11,65)	sm (sm)

Estruturas trissustituídas

H	H	H	F	F	F	MET 3a(Cs)	2,5659 (2,4275)	45,28 (44,20)	0,00 (0,00)	sm (ts)
F	F	H	H	H	F	MET 3b(Cs)	4,6259 (4,9907)	45,07 (44,40)	22,63 (25,07)	ts (ts)
H	H	F	F	F	H	MET 3c(Cs)	0,2566 (0,3990)	45,21 (44,37)	13,08 (14,60)	ts (ts)
F	F	F	H	H	H	MET 3d(Cs)	3,4139 (3,7403)	45,05 (44,07)	3,75 (3,97)	sm (sm)
H	F	H	F	F	H	MET 3e(C1)	1,7250 (2,0075)	45,12 (44,18)	8,30 (9,95)	sm (sm)
F	H	F	H	H	F	MET 3f(C1)	1,7165 (1,3862)	45,20 (43,96)	9,74 (11,92)	sm (sm)
F	F	H	F	H	H	MET 3g(C1)	3,5112 (4,0366)	44,88 (43,80)	13,11 (14,87)	sm (sm)
H	H	F	H	F	F	MET 3h(C1)	3,3590 (3,7918)	45,13 (44,08)	12,04 (14,05)	sm (sm)

Tabela 9.1: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodimetilamina substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ.

H	F	F	F	H	H	MET 3i(C1)	1,7163 (2,6669)	45,12 (44,18)	9,73 (12,00)	<i>sm (sm)</i>
F	H	F	F	H	H	MET 3j(C1)	1,7176 (1,3859)	44,88 (43,80)	9,74 (11,92)	<i>sm (sm)</i>
F	H	H	H	F	F	MET 3k(C1)	3,3569 (3,7930)	44,88 (43,80)	12,04 (14,06)	<i>sm (sm)</i>
H	F	H	H	F	F	MET 3l(C1)	3,3511 (3,7921)	45,29 (44,03)	12,04 (14,05)	<i>sm (sm)</i>

Estruturas tetrassubstituídas

F	F	H	F	F	H	MET 4a(Cs)	2,0305 (2,4265)	45,13 (44,42)	3,51 (4,18)	<i>sm (sm)</i>
H	H	F	F	F	F	MET 4b(Cs)	1,4729 (1,2299)	45,35 (44,30)	4,98 (4,97)	<i>ts (ts)</i>
F	F	F	H	H	F	MET 4c(Cs)	3,1705 (3,3546)	45,15 (44,10)	9,20 (9,77)	<i>ts (ts)</i>
F	H	H	F	F	F	MET 4d(C1)	2,0061 (2,1552)	45,27 (44,26)	0,00 (0,00)	<i>sm (sm)</i>
F	H	F	F	F	H	MET 4e(C1)	0,8240 (1,3353)	45,28 (44,06)	3,08 (3,76)	<i>sm (sm)</i>
F	F	F	F	H	H	MET 4f(C1)	2,5390 (2,9703)	45,25 (43,87)	1,05 (0,92)	<i>sm (sm)</i>
F	F	H	H	F	F	MET 4g(C1)	3,5151 (3,9402)	45,02 (44,01)	7,82 (8,69)	<i>sm (sm)</i>
F	H	F	H	F	F	MET 4h(C1)	1,6882 (1,6734)	45,02 (44,00)	3,64 (4,91)	<i>sm (sm)</i>
H	F	F	H	F	F	MET 4i(C1)	1,6929 (1,6732)	45,52 (44,16)	3,64 (4,91)	<i>sm (sm)</i>

Estruturas pentassubstituídas

F	F	H	F	F	F	MET 5a(Cs)	1,9002 (2,1213)	45,60 (44,38)	1,92 (2,15)	<i>ts (ts)</i>
F	F	F	F	F	H	MET 5b(Cs)	1,3186 (1,7896)	45,39 (44,31)	0,00 (0,00)	<i>sm (sm)</i>
H	F	F	F	F	F	MET 5c(C1)	0,7357 (0,7831)	45,23 (43,88)	0,13 (0,48)	<i>sm (sm)</i>
F	F	F	H	F	F	MET 5d(C1)	2,1864 (2,3431)	45,93 (44,56)	2,23 (2,57)	<i>sm (sm)</i>

Estrutura hexassubstituídas

F	F	F	F	F	F	MET 6(Cs)	0,5856 (0,7227)	45,32 (44,84)	-	<i>sm (sm)</i>
---	---	---	---	---	---	-----------	-----------------	---------------	---	----------------

Tabela 9.2: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodimetilamina

Estruturas	Energia				Localização no Oxigênio			
	π NO	nO	nN _I	π^* NO	π NO	nO	nN _I	π^* NO
<i>MET 1(Cs)</i>	-0,556	-0,408	-0,127	0,137	0,125	0,343	0,110	0,275

Estruturas monossustituídas

<i>MET 1a(Cs)</i>	-0,566	-0,417	-0,398	0,129	0,135	0,342	0,151	0,276
<i>MET 1b(Cs)</i>	-0,551	-0,424	-0,401	0,122	0,083	0,342	0,153	0,270
<i>MET 1c(Cl)</i>	-0,573	-0,430	-0,417	0,117	0,121	0,321	0,153	0,284
<i>MET 1d(Cl)</i>	-0,591	-0,428	-0,414	0,111	0,120	0,313	0,152	0,268

Estruturas dissustituídas

<i>MET 2a(Cs)</i>	-0,584	-0,442	-0,434	0,110	0,103	0,022	0,336	0,298
<i>MET 2b(Cs)</i>	-0,596	-0,430	-0,427	1,107	0,126	0,321	0,132	0,285
<i>MET 2c(Cs)</i>	-0,569	-0,432	-0,414	0,115	0,091	0,342	0,153	0,273
<i>MET 2d(Cl)</i>	-0,599	-0,441	-0,431	0,100	0,104	0,326	0,139	0,276
<i>MET 2e(Cl)</i>	-0,633	-0,449	-0,445	0,096	0,123	0,141	0,320	0,282
<i>MET 2f(Cl)</i>	-0,583	-0,441	-0,431	0,105	0,115	0,257	0,201	0,288
<i>MET 2g(Cl)</i>	-0,633	-0,449	-0,445	0,096	0,124	0,141	0,320	0,282
<i>MET 2h(Cl)</i>	-0,633	-0,449	-0,445	0,096	0,123	0,141	0,320	0,282
<i>MET 2i(Cl)</i>	-0,630	-0,454	-0,442	0,095	0,076	0,172	0,283	0,282

Estruturas trissustituídas

<i>MET 3a(Cs)</i>	-0,591	-0,449	-0,446	0,101	0,106	0,331	0,135	0,302
<i>MET 3b(Cs)</i>	-0,588	-0,440	-0,438	0,101	0,067	0,131	0,320	0,291
<i>MET 3c(Cs)</i>	-0,572	-0,456	-0,451	0,093	0,068	0,334	0,144	0,293
<i>MET 3d(Cs)</i>	-0,604	-0,447	-0,440	0,097	0,118	0,332	0,130	0,294
<i>MET 3e(Cl)</i>	-0,692	-0,468	-0,457	0,087	0,127	0,149	0,314	0,295
<i>MET 3f(Cl)</i>	-0,647	-0,465	-0,457	0,085	0,095	0,144	0,321	0,282
<i>MET 3g(Cl)</i>	-0,637	-0,466	-0,448	0,090	0,127	0,138	0,303	0,299
<i>MET 3h(Cl)</i>	-0,640	-0,470	-0,452	0,086	0,139	0,142	0,301	0,295
<i>MET 3i(Cl)</i>	-0,650	-0,468	-0,457	0,084	0,085	0,153	0,308	0,286

Tabela 9.2: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodimetilamina

<i>MET 3j(CI)</i>	-0,647	-0,465	-0,457	0,085	0,095	0,144	0,321	0,282
<i>MET 3k(CI)</i>	-0,640	-0,470	-0,452	0,086	0,139	0,142	0,301	0,295
<i>MET 3l(CI)</i>	-0,640	-0,470	-0,452	0,086	0,139	0,142	0,301	0,295

Estruturas tetrassubstituídas

<i>MET 4a(Cs)</i>	-0,650	-0,482	-0,462	0,081	0,101	0,137	0,311	0,311
<i>MET 4b(Cs)</i>	-0,579	-0,462	-0,462	0,087	0,072	0,329	0,138	0,296
<i>MET 4c(Cs)</i>	-0,592	-0,454	-0,454	0,091	0,060	0,129	0,329	0,298
<i>MET 4d(CI)</i>	-0,654	-0,481	-0,466	0,078	0,139	0,134	0,314	0,300
<i>MET 4e(CI)</i>	-0,671	-0,481	-0,469	0,076	0,094	0,149	0,319	0,294
<i>MET 4f(CI)</i>	-0,650	-0,481	-0,460	0,080	0,131	0,141	0,312	0,307
<i>MET 4g(CI)</i>	-0,644	-0,483	-0,457	0,080	0,123	0,126	0,305	0,306
<i>MET 4h(CI)</i>	-0,665	-0,484	-0,467	0,075	0,086	0,137	0,314	0,298
<i>MET 4i(CI)</i>	-0,655	-0,484	-0,467	0,075	0,087	0,137	0,314	0,298

Estruturas pentassubstituídas

<i>MET 5a(Cs)</i>	-0,657	-0,494	-0,468	0,075	0,103	0,128	0,303	0,317
<i>MET 5b(Cs)</i>	-0,661	-0,495	-0,476	0,071	0,080	0,136	0,323	0,315
<i>MET 5c(CI)</i>	-0,675	-0,499	-0,478	0,065	0,106	0,139	0,306	0,305
<i>MET 5d(CI)</i>	-0,656	-0,498	-0,470	0,071	0,120	0,129	0,307	0,319

Estruturas hexassubstituídas

<i>MET 6(Cs)</i>	-0,670	-0,507	-0,482	0,066	0,123	0,128	0,316	0,321
------------------	--------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabela 9.3: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodimetilamina

<i>Estruturas</i>	Cargas_NBO/(NI)		Cargas_NBO/(O)		Dist. N-N		Dist. N=O	
<i>MET 1(Cs)</i>	-0,19177	(-0,28995)	-0,42033	(-0,4992)	1,327	(1,326)	1,222	1,234
Estruturas monossubstituídas								
<i>MET 1a(Cs)</i>	-0,23298	(-0,33296)	-0,41122	(-0,48697)	1,331	(1,33)	1,221	1,234
<i>MET 1b(Cs)</i>	-0,2154	(-0,31505)	-0,42771	(-0,50617)	1,323	(1,322)	1,226	1,239
<i>MET 1c(Cl)</i>	-0,23319	(-0,33435)	-0,37854	(-0,45527)	1,347	(1,342)	1,211	1,226
<i>MET 1d(Cl)</i>	-0,24756	(-0,35068)	-0,37177	(-0,45114)	1,358	(1,353)	1,207	1,221
Estruturas dissubstituídas								
<i>MET 2a(Cs)</i>	-0,25089	(-0,35171)	-0,36562	(-0,4408)	1,35	(1,344)	1,208	1,223
<i>MET 2b(Cs)</i>	-0,28898	(-0,38955)	-0,3334	(-0,40369)	1,367	(1,359)	1,202	1,218
<i>MET 2c(Cs)</i>	-0,25582	(-0,35983)	-0,41636	(-0,49511)	1,326	(1,326)	1,226	1,238
<i>MET 2d(Cl)</i>	-0,26705	(-0,37172)	-0,36738	(-0,44869)	1,361	(1,355)	1,207	1,22
<i>MET 2e(Cl)</i>	-0,28541	(-0,38683)	-0,33917	(-0,41639)	1,374	(1,366)	1,199	1,214
<i>MET 2f(Cl)</i>	-0,27013	(-0,37192)	-0,36195	(-0,43116)	1,354	(1,351)	1,209	1,223
<i>MET 2g(Cl)</i>	-0,2854	(-0,38674)	-0,33916	(-0,41651)	1,374	(1,366)	1,199	1,215
<i>MET 2h(Cl)</i>	-0,28556	(-0,38684)	-0,339	(-0,41636)	1,375	(1,366)	1,199	1,214
<i>MET 2i(Cl)</i>	-0,28894	(-0,38984)	-0,33384	(-0,40884)	1,378	(1,369)	1,199	1,214
Estruturas trissubstituídas								
<i>MET 3a(Cs)</i>	-0,2849	(-0,38626)	-0,35495	(-0,42733)	1,359	(1,352)	1,206	1,221
<i>MET 3b(Cs)</i>	-0,33659	(-0,43046)	-0,32354	(-0,3924)	1,376	(1,366)	1,2	1,217
<i>MET 3c(Cs)</i>	-0,27996	(-0,3825)	-0,37415	(-0,4493)	1,345	(1,34)	1,212	1,227
<i>MET 3d(Cs)</i>	-0,30528	(-0,40578)	-0,33294	(-0,40272)	1,37	(1,36)	1,201	1,218
<i>MET 3e(Cl)</i>	-0,30484	(-0,40540)	-0,32427	(-0,39804)	1,377	(1,367)	1,197	1,213
<i>MET 3f(Cl)</i>	-0,3088	(-0,40875)	-0,33336	(-0,41573)	1,378	(1,363)	1,198	1,216
<i>MET 3g(Cl)</i>	-0,32742	(-0,42539)	-0,29659	(-0,36273)	1,39	(1,379)	1,193	1,21
<i>MET 3h(Cl)</i>	-0,32346	(-0,42375)	-0,31876	(-0,3887)	1,386	(1,378)	1,196	1,211
<i>MET 3i(Cl)</i>	-0,30904	(-0,41089)	-0,33302	(-0,41107)	1,379	(1,367)	1,198	1,215
<i>MET 3j(Cl)</i>	-0,30885	(-0,40873)	-0,3333	(-0,41578)	1,379	(1,363)	1,198	1,216

Tabela 9.3: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodimetilamina

<i>MET 3k(Cl)</i>	-0,32355	(-0,4237)1	-0,31866	(-0,38874)	1,387	(1,378	1,196	1,211
<i>MET 3l(Cl)</i>	-0,32382	(-0,4238)	-0,31834	(-0,38858)	1,39	(1,378	1,193	1,211
Estruturas tetrassubstituídas								
<i>MET 4a(Cs)</i>	-0,34496	(-0,44263)	-0,28611	(-0,35206)	1,391	1,378	1,19	1,208
<i>MET 4b(Cs)</i>	-0,3142	(-0,41795)	-0,36464	(-0,43711)	1,354	1,347	1,21	1,226
<i>MET 4c(Cs)</i>	-0,3498	(-0,44970)	-0,32336	(-0,39241)	1,379	1,367	1,199	1,216
<i>MET 4d(Cl)</i>	-0,33977	(-0,43778)	-0,31069	(-0,38106)	1,393	1,381	1,193	1,21
<i>MET 4e(Cl)</i>	-0,32807	(-0,42967)	-0,32649	(-0,40174)	1,377	1,365	1,198	1,215
<i>MET 4f(Cl)</i>	-0,34687	(-0,44418)	-0,29664	(-0,36116)	1,393	1,381	1,192	1,209
<i>MET 4g(Cl)</i>	-0,36335	(-0,45818)	-0,27688	(-0,34192)	1,405	1,389	1,189	1,207
<i>MET 4h(Cl)</i>	-0,34204	(-0,44447)	-0,31783	(-0,39203)	1,387	1,377	1,196	1,211
<i>MET 4i(Cl)</i>	-0,34174	(-0,44446)	-0,31817	(-0,39206)	1,386	1,377	1,196	1,211
Estruturas pentassubstituídas								
<i>MET 5a(Cs)</i>	-0,3828	(-0,47834)	-0,27133	(-0,33582)	1,412	1,396	1,186	1,204
<i>MET 5b(Cs)</i>	-0,36712	(-0,46584)	-0,28652	(-0,35041)	1,396	1,382	1,19	1,207
<i>MET 5c(Cl)</i>	-0,36553	(-0,46521)	-0,30623	(-0,37584)	1,397	1,387	1,192	1,208
<i>MET 5d(Cl)</i>	-0,38401	(-0,47886)	-0,27964	(-0,33828)	1,406	1,397	1,188	1,205
Estrutura hexassubstituída								
<i>MET 6(Cs)</i>	-0,41014	(-0,50267)	-0,26896	(-0,33506)	1,422	1,401	1,184	1,203

APÊNDICE B: Parâmetros referentes as substituições na NDEA (a)

Tabela 9.4: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodietilamina (a), substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ.

Substituições						Nome	μ (D)		α (bohr ³)		ΔE (kcal/mol)		Ponto Estacionário	
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6								sm	(sm)
H	H	H	H	H	H	ETa 1	4,108	(4,186)	69,05	(68,28)	-	-	sm	(sm)
Estruturas monossustituídas														
F	H	H	H	H	H	ETa 1a	3,045	(2,901)	68,94	(68,18)	2,16	(2,57)	sm	(sm)
H	F	H	H	H	H	ETa 1b	3,225	(3,460)	69,04	(68,25)	0,03	(0,38)	sm	(sm)
H	H	F	H	H	H	ETa 1c	3,131	(3,349)	69,06	(68,22)	0,00	(0,00)	sm	(sm)
H	H	H	H	H	F	ETa 1d	3,972	(4,307)	68,67	(67,98)	2,54	(3,03)	sm	(sm)
H	H	H	F	H	H	ETa 1e	3,045	(3,106)	68,63	(67,57)	0,89	(1,26)	sm	(sm)
H	H	H	H	F	H	ETa 1f	4,752	(5,370)	69,28	(66,34)	3,71	(4,45)	sm	(sm)
Estruturas dissustituídas														
H	F	F	H	H	H	ETa 2a	2,190	(2,031)	68,84	(67,32)	0,00	(0,06)	sm	(sm)
F	H	F	H	H	H	ETa 2b	1,926	(1,715)	68,86	(68,26)	0,29	(0,00)	sm	(sm)
F	F	H	H	H	H	ETa 2c	2,189	(2,031)	68,84	(68,21)	0,00	(0,06)	sm	(sm)
F	H	H	H	H	F	ETa 2d	2,034	(2,072)	68,62	(68,16)	12,97	(14,66)	sm	(sm)
H	F	H	H	H	F	ETa 2e	3,830	(4,437)	68,61	(68,15)	10,72	(12,27)	sm	(sm)
H	H	F	H	H	F	ETa 2f	3,916	(4,526)	68,71	(68,00)	10,42	(11,67)	sm	(sm)
F	H	H	F	H	H	ETa 2g	2,608	(2,603)	68,55	(67,97)	11,26	(12,79)	sm	(sm)
H	F	H	F	H	H	ETa 2h	1,981	(2,099)	68,51	(67,97)	8,78	(10,21)	sm	(sm)
H	H	F	F	H	H	ETa 2i	2,073	(2,120)	68,84	(67,97)	11,34	(13,09)	sm	(sm)
H	H	H	F	H	F	ETa 2j	3,125	(3,345)	68,49	(67,95)	0,81	(0,92)	sm	(sm)
F	H	H	H	F	H	ETa 2k	3,778	(3,287)	69,20	(67,87)	13,78	(15,27)	sm	(sm)
H	F	H	H	F	H	ETa 2l	3,202	(3,262)	68,83	(67,75)	10,89	(11,98)	sm	(sm)
H	H	F	H	F	H	ETa 2m	4,142	(4,483)	69,24	(67,72)	11,69	(13,08)	sm	(sm)
H	H	H	H	F	F	ETa 2n	4,799	(5,233)	69,13	(67,69)	3,63	(4,10)	sm	(sm)
H	H	H	F	H	F	ETa 2o	3,774	(4,147)	69,10	(67,65)	2,81	(3,10)	sm	(sm)
Estruturas trissustituídas														
F	F	F	H	H	H	ETa 3a	2,963	(2,977)	68,77	(67,62)	0,00	(0,00)	sm	(sm)
F	F	H	H	H	F	ETa 3b	2,094	(2,444)	68,51	(67,94)	14,44	(17,33)	sm	(sm)
F	H	F	H	H	F	ETa 3c	2,037	(2,415)	68,58	(67,90)	14,45	(17,09)	sm	(sm)
H	F	F	H	H	F	ETa 3d	4,316	(4,992)	68,55	(67,89)	15,09	(17,49)	sm	(sm)
F	F	H	F	H	H	ETa 3e	1,294	(1,003)	68,39	(67,81)	12,47	(15,22)	sm	(sm)
F	H	F	F	H	H	ETa 3f	1,902	(2,051)	68,73	(67,80)	14,94	(17,95)	sm	(sm)
H	F	F	F	H	H	ETa 3g	3,125	(3,120)	69,02	(67,67)	16,49	(19,56)	sm	(sm)
F	H	H	F	H	F	ETa 3h	1,520	(1,542)	68,48	(67,54)	14,99	(17,87)	sm	(sm)
H	F	H	F	H	F	ETa 3i	2,827	(3,344)	68,39	(67,51)	12,41	(15,16)	sm	(sm)
H	H	F	F	H	F	ETa 3j	3,062	(4,068)	68,72	(67,48)	15,11	(18,20)	sm	(sm)
F	F	H	H	F	H	ETa 3k	2,184	(1,884)	68,67	(67,41)	14,75	(17,07)	sm	(sm)
F	H	F	H	F	H	ETa 3l	3,149	(3,140)	69,07	(67,38)	15,77	(18,53)	sm	(sm)
H	F	F	H	F	H	ETa 3m	3,778	(5,613)	68,86	(67,31)	15,53	(19,38)	sm	(sm)
F	H	H	H	F	F	ETa 3n	3,040	(3,251)	69,10	(67,27)	17,52	(20,79)	sm	(sm)
H	F	H	H	F	F	ETa 3o	3,982	(4,930)	69,09	(67,21)	14,82	(18,15)	sm	(sm)
H	H	F	H	F	F	ETa 3p	4,568	(5,165)	69,05	(67,20)	14,66	(17,44)	sm	(sm)

Tabela 9.4: Momento de dipolo (μ), polarizabilidade (α) e diferença de energia em relação a estrutura de menor energia, incluindo a correção do ponto zero (ΔE) para N,N-nitrosodietilamina (a), substituída, calculadas com os métodos B3LYP e MP2 (resultados entre parênteses) com a base cc-pVTZ.

F	H	H	F	H	F	ETa 3q	3,787	(3,498)	68,44	(67,17)	19,68	(19,70)	<i>sm</i>	(<i>ts</i>)
H	F	H	F	F	H	ETa 3r	2,742	(3,087)	68,41	(67,15)	21,40	(16,86)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	H	F	F	F	H	ETa 3s	3,945	(4,460)	68,83	(67,10)	17,14	(20,03)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	H	H	F	F	F	ETa 3t	3,815	(4,190)	68,91	(67,09)	1,50	(2,15)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
Estruturas tetrassubstituídas														
F	F	F	H	H	F	ETa 4a	2,691	(3,073)	68,49	(67,08)	1,43	(1,72)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	F	F	H	H	ETa 4b	1,716	(2,143)	68,47	(67,96)	4,47	(0,00)	<i>sm</i>	(<i>ts</i>)
F	F	H	F	H	F	ETa 4c	0,973	(1,323)	68,36	(67,95)	3,52	(5,03)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	H	F	F	H	F	ETa 4d	1,795	(2,686)	68,58	(67,90)	6,08	(7,78)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	F	F	F	H	F	ETa 4e	3,325	(3,559)	68,97	(67,84)	7,67	(9,53)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	F	H	F	H	ETa 4f	3,627	(4,384)	68,75	(67,79)	1,71	(3,46)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	H	H	F	F	ETa 4g	2,632	(2,936)	68,85	(67,69)	6,08	(7,92)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	H	F	H	F	F	ETa 4h	2,963	(3,222)	68,93	(67,66)	6,22	(7,74)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	F	F	H	F	F	ETa 4i	5,215	(5,903)	68,94	(67,70)	7,12	(8,31)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	H	F	F	H	ETa 4j	2,006	(2,016)	68,66	(67,74)	4,95	(6,55)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	H	F	F	F	H	ETa 4k	3,539	(3,991)	68,71	(67,59)	7,71	(9,51)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	F	F	F	H	F	ETa 4l	3,211	(3,482)	68,73	(67,53)	5,84	(7,46)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	H	H	F	F	F	ETa 4m	2,370	(2,599)	68,92	(67,35)	2,82	(3,69)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	F	H	F	F	F	ETa 4n	3,381	(3,856)	68,64	(67,30)	0,00	(0,69)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	H	F	F	F	F	ETa 4o	4,136	(4,795)	68,68	(67,23)	2,87	(3,55)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
Estruturas pentassubstituídas														
F	F	F	F	H	F	ETa 5a	2,126	(3,216)	68,87	(67,35)	2,52	(0,96)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	F	H	F	F	ETa 5b	3,768	(4,154)	68,92	(67,90)	2,40	(2,10)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	F	F	F	H	ETa 5c	2,623	(2,706)	68,65	(67,87)	0,76	(0,79)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	F	H	F	F	F	ETa 5d	1,663	(1,869)	68,63	(67,62)	0,00	(0,00)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
F	H	F	F	F	F	ETa 5e	3,025	(3,559)	68,64	(67,62)	2,53	(2,53)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
H	F	F	F	F	F	ETa 5f	4,416	(5,310)	68,65	(67,60)	0,86	(3,58)	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)
Estrutura hexassubstituída														
F	F	F	F	F	F	ETa 6	4,157	(4,243)	68,63	(67,55)	-	-	<i>sm</i>	(<i>sm</i>)

Tabela 9.5: Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodietilamina (a).

Estruturas	Energia dos Orbitais				Localização no Oxigênio			
	π^*NO	nN_I	nO	πNO	π^*NO	nN_I	nO	πNO
<i>ETa 1</i>	0,1258	-0,3787	-0,3971	-0,533	0,0445	0,1501	0,3227	0,008
Estruturas monossustituídas								
<i>ETa 1a</i>	0,119	-0,391	-0,414	-0,541	0,123	0,147	0,323	0,026
<i>ETa 1b</i>	0,123	-0,386	-0,41	-0,541	0,2	0,137	0,325	0,082
<i>ETa 1c</i>	0,124	-0,388	-0,408	-0,548	0,182	0,135	0,323	0,07
<i>ETa 1d</i>	0,121	-0,393	-0,412	-0,521	0,069	0,145	0,328	0,005
<i>ETa 1e</i>	0,125	-0,387	-0,409	-0,531	0,154	0,148	0,325	0,015
<i>ETa 1f</i>	0,119	-0,385	-0,404	-0,532	0,059	0,145	0,322	0,04
Estruturas dissustituídas								
<i>ETa 2a</i>	0,019	-0,399	-0,418	-0,553	0,224	0,133	0,322	0,081
<i>ETa 2b</i>	0,117	-0,401	-0,419	-0,553	0,229	0,13	0,32	0,075
<i>ETa 2c</i>	0,118	-0,399	-0,418	-0,553	0,224	0,133	0,322	0,081
<i>ETa 2d</i>	0,109	-0,406	-0,429	-0,527	0,208	0,141	0,326	0,004
<i>ETa 2e</i>	0,112	-0,4	-0,429	-0,528	0,231	0,132	0,329	0,017
<i>ETa 2f</i>	0,112	-0,401	-0,425	-0,507	0,219	0,13	0,327	0,006
<i>ETa 2g</i>	0,113	-0,4	-0,423	-0,547	0,205	0,145	0,322	0,047
<i>ETa 2h</i>	0,116	-0,395	-0,419	-0,537	0,219	0,136	0,326	0,033
<i>ETa 2i</i>	0,112	-0,395	-0,417	-0,541	0,204	0,135	0,32	0,029
<i>ETa 2j</i>	0,117	-0,4	-0,419	-0,535	0,218	0,145	0,328	0,023
<i>ETa 2k</i>	0,113	-0,4	-0,421	-0,571	0,142	0,141	0,32	0,071
<i>ETa 2l</i>	0,12	-0,395	-0,417	-0,548	0,227	0,137	0,322	0,059
<i>ETa 2m</i>	0,118	-0,394	-0,415	-0,546	0,198	0,124	0,322	0,056
<i>ETa 2n</i>	0,113	-0,398	-0,417	-0,534	0,09	0,136	0,324	0,035
<i>ETa 2o</i>	0,118	-0,393	-0,412	-0,546	0,218	0,145	0,328	0,023
Estruturas trissustituídas								
<i>ETa 3a</i>	0,114	-0,408	-0,423	-0,514	0,028	0,128	0,317	0,008
<i>ETa 3b</i>	0,103	-0,412	-0,436	-0,538	0,252	0,127	0,326	0,011
<i>ETa 3c</i>	0,103	-0,414	-0,436	-0,556	0,258	0,125	0,324	0,052
<i>ETa 3d</i>	0,108	-0,408	-0,43	-0,509	0,209	0,126	0,325	0,006
<i>ETa 3e</i>	0,107	-0,407	-0,43	-0,545	0,238	0,131	0,323	0,056
<i>ETa 3f</i>	0,103	-0,407	-0,428	-0,534	0,221	0,131	0,318	0,031
<i>ETa 3g</i>	0,109	-0,403	-0,422	-0,529	0,208	0,129	0,313	0,003
<i>ETa 3h</i>	0,104	-0,413	-0,436	-0,582	0,244	0,142	0,326	0,05
<i>ETa 3i</i>	0,107	-0,407	-0,432	-0,552	0,24	0,133	0,33	0,038
<i>ETa 3j</i>	0,103	-0,409	-0,43	-0,547	0,229	0,129	0,324	0,006
<i>ETa 3k</i>	0,111	-0,407	-0,428	-0,548	0,245	0,134	0,318	0,047
<i>ETa 3l</i>	0,11	-0,407	-0,426	-0,55	0,237	0,119	0,319	0,055
<i>ETa 3m</i>	0,114	-0,401	-0,42	-0,547	0,208	0,132	0,319	0,045
<i>ETa 3n</i>	0,105	-0,411	-0,431	-0,542	0,194	0,134	0,323	0,024

Tabela 9.5 Valores referentes as energias dos orbitais estudados e localizações no átomo de Oxigênio das N,N-nitrosodietilamina (a)								
<i>ETa 3o</i>	-0,112	-0,404	-0,427	-0,556	0,252	0,13	0,326	0,051
<i>ETa 3p</i>	0,11	-0,407	-0,428	-0,525	0,227	0,121	0,324	0,015
<i>ETa 3q</i>	0,117	-0,402	-0,42	-0,547	0,177	0,151	0,329	0,029
<i>ETa 3r</i>	0,124	-0,397	-0,411	-0,543	0,101	0,157	0,324	0,031
<i>ETa 3s</i>	0,109	-0,404	-0,421	-0,545	0,203	0,129	0,321	0,046
<i>ETa 3t</i>	0,115	-0,407	-0,421	-0,53	0,189	0,137	0,324	0,012
Estruturas tetrassubstituídas								
<i>ETa 4a</i>	0,101	-0,421	-0,44	-0,538	0,263	0,123	0,322	0,027
<i>ETa 4b</i>	0,106	-0,415	-0,434	-0,548	0,204	0,139	0,322	0,046
<i>ETa 4c</i>	0,098	-0,42	-0,443	-0,553	0,257	0,128	0,327	0,037
<i>ETa 4d</i>	0,093	-0,42	-0,442	-0,552	0,246	0,126	0,322	0,033
<i>ETa 4e</i>	0,101	-0,415	-0,434	-0,582	0,231	0,123	0,317	0,042
<i>ETa 4f</i>	0,108	-0,413	-0,43	-0,539	0,258	0,131	0,315	0,029
<i>ETa 4g</i>	0,102	-0,417	-0,437	-0,556	0,27	0,121	0,324	0,038
<i>ETa 4h</i>	0,102	-0,42	-0,438	-0,533	0,265	0,115	0,321	0,013
<i>ETa 4i</i>	0,107	-0,414	-0,432	-0,527	0,219	0,116	0,322	0,016
<i>ETa 4j</i>	0,107	-0,415	-0,432	-0,55	0,249	0,125	0,324	0,05
<i>ETa 4k</i>	0,101	-0,416	-0,432	-0,552	0,224	0,125	0,319	0,037
<i>ETa 4l</i>	0,115	-0,41	-0,425	-0,548	0,231	0,124	0,323	0,045
<i>ETa 4m</i>	0,104	-0,42	-0,436	-0,586	0,235	0,135	0,322	0,054
<i>ETa 4n</i>	0,109	-0,415	-0,432	-0,579	0,262	0,126	0,327	0,048
<i>ETa 4o</i>	0,102	-0,416	-0,432	-0,577	0,223	0,126	0,323	0,048
Estruturas pentassubstituídas								
<i>ETa 5a</i>	0,094	-0,43	-0,449	-0,582	0,255	0,121	0,315	0,015
<i>ETa 5b</i>	0,099	-0,426	-0,442	-0,537	0,27	0,113	0,319	0,024
<i>ETa 5c</i>	0,107	-0,422	-0,435	-0,553	0,257	0,123	0,321	0,028
<i>ETa 5d</i>	0,099	-0,427	-0,443	-0,555	0,272	0,122	0,324	0,018
<i>ETa 5e</i>	0,093	-0,429	-0,443	-0,585	0,244	0,123	0,321	0,046
<i>ETa 5f</i>	0,107	-0,422	-0,436	-0,584	0,258	0,122	0,322	0,059
Estrutura hexassubstituída								
<i>ETa 6</i>	0,099	-0,435	-0,446	-0,59	0,282	0,121	0,32	0,02

Tabela 9.6: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodietilamina (a)

<i>Estruturas</i>	Cargas_NBO/(NI)		Cargas_NBO/(O)		Dist. N–N		Dist. N=O	
<i>ETa 1</i>	-0,233	(-0,305)	-0,432	(-0,506)	1,325	(1,326)	1,225	(1,238)
Estruturas monossustituídas								
<i>ETa 1a</i>	-0,239	(-0,295)	-0,417	(-0,500)	1,328	(1,328)	1,221	(1,235)
<i>ETa 1b</i>	-0,213	(-0,309)	-0,413	(-0,496)	1,334	(1,332)	1,219	(1,233)
<i>ETa 1c</i>	-0,237	(-0,309)	-0,411	(-0,494)	1,336	(1,334)	1,219	(1,233)
<i>ETa 1d</i>	-0,233	(-0,305)	-0,423	(-0,505)	1,328	(1,329)	1,223	(1,235)
<i>ETa 1e</i>	-0,207	(-0,295)	-0,434	(-0,517)	1,325	(1,326)	1,225	(1,238)
<i>ETa 1f</i>	-0,211	(-0,312)	-0,412	(-0,487)	1,334	(1,336)	1,219	(1,230)
Estruturas dissustituídas								
<i>ETa 2a</i>	-0,203	(-0,314)	-0,401	(-0,483)	1,339	(1,335)	1,216	(1,231)
<i>ETa 2b</i>	-0,245	(-0,315)	-0,399	(-0,480)	1,341	(1,338)	1,216	(1,230)
<i>ETa 2c</i>	-0,244	(-0,314)	-0,401	(-0,483)	1,339	(1,335)	1,216	(1,231)
<i>ETa 2d</i>	-0,218	(-0,303)	-0,408	(-0,489)	1,331	(1,331)	1,219	(1,233)
<i>ETa 2e</i>	-0,196	(-0,315)	-0,404	(-0,486)	1,337	(1,335)	1,217	(1,231)
<i>ETa 2f</i>	-0,231	(-0,316)	-0,401	(-0,482)	1,339	(1,338)	1,216	(1,230)
<i>ETa 2g</i>	-0,212	(-0,294)	-0,420	(-0,505)	1,329	(1,328)	1,222	(1,235)
<i>ETa 2h</i>	-0,225	(-0,306)	-0,416	(-0,501)	1,333	(1,331)	1,220	(1,234)
<i>ETa 2i</i>	-0,208	(-0,314)	-0,404	(-0,487)	1,336	(1,335)	1,217	(1,230)
<i>ETa 2j</i>	-0,216	(-0,300)	-0,426	(-0,511)	1,328	(1,328)	1,223	(1,236)
<i>ETa 2k</i>	-0,224	(-0,292)	-0,398	(-0,490)	1,338	(1,330)	1,215	(1,234)
<i>ETa 2l</i>	-0,217	(-0,304)	-0,403	(-0,485)	1,339	(1,334)	1,216	(1,232)
<i>ETa 2m</i>	-0,226	(-0,327)	-0,380	(-0,457)	1,351	(1,348)	1,210	(1,224)
<i>ETa 2n</i>	-0,209	(-0,319)	-0,395	(-0,472)	1,340	(1,339)	1,215	(1,228)
<i>ETa 2o</i>	-0,218	(-0,311)	-0,408	(-0,488)	1,336	(1,336)	1,218	(1,230)
Estruturas trissustituídas								
<i>ETa 3a</i>	-0,250	(-0,316)	-0,391	(-0,471)	1,345	(1,341)	1,213	(1,228)
<i>ETa 3b</i>	-0,219	(-0,320)	-0,393	(-0,472)	1,342	(1,338)	1,214	(1,229)
<i>ETa 3c</i>	-0,235	(-0,323)	-0,390	(-0,468)	1,345	(1,342)	1,213	(1,228)
<i>ETa 3d</i>	-0,204	(-0,317)	-0,391	(-0,471)	1,345	(1,341)	1,213	(1,228)
<i>ETa 3e</i>	-0,215	(-0,311)	-0,404	(-0,487)	1,338	(1,335)	1,217	(1,232)
<i>ETa 3f</i>	-0,219	(-0,315)	-0,394	(-0,476)	1,341	(1,338)	1,215	(1,228)
<i>ETa 3g</i>	-0,215	(-0,325)	-0,390	(-0,469)	1,349	(1,347)	1,212	(1,226)
<i>ETa 3h</i>	-0,230	(-0,298)	-0,412	(-0,496)	1,331	(1,330)	1,220	(1,234)
<i>ETa 3i</i>	-0,229	(-0,310)	-0,408	(-0,492)	1,336	(1,333)	1,218	(1,232)
<i>ETa 3j</i>	-0,233	(-0,313)	-0,391	(-0,483)	1,341	(1,332)	1,214	(1,232)
<i>ETa 3k</i>	-0,220	(-0,308)	-0,393	(-0,472)	1,343	(1,338)	1,214	(1,230)
<i>ETa 3l</i>	-0,230	(-0,334)	-0,367	(-0,440)	1,357	(1,354)	1,207	(1,222)
<i>ETa 3m</i>	-0,214	(-0,328)	-0,389	(-0,443)	1,348	(1,352)	1,212	(1,222)
<i>ETa 3n</i>	-0,228	(-0,316)	-0,382	(-0,459)	1,343	(1,341)	1,212	(1,226)
<i>ETa 3o</i>	-0,223	(-0,327)	-0,387	(-0,457)	1,347	(1,345)	1,211	(1,224)

Tabela 9.6: Cargas NBO referentes ao Oxigênio e ao Nitrogênio do grupo Amino, e os comprimentos de ligação (N-N e N=O) da N,N-nitrosodietilamina (a)

<i>ETa 3p</i>	-0,231	(-0,331)	-0,371	(-0,446)	1,355	(1,351)	1,208	(1,223)
<i>ETa 3q</i>	-0,233	(-0,308)	-0,401	(-0,473)	1,325	(1,338)	1,225	(1,228)
<i>ETa 3r</i>	-0,251	(-0,320)	-0,403	(-0,470)	1,325	(1,341)	1,225	(1,227)
<i>ETa 3s</i>	-0,242	(-0,319)	-0,390	(-0,470)	1,340	(1,337)	1,214	(1,228)
<i>ETa 3t</i>	-0,248	(-0,317)	-0,397	(-0,476)	1,340	(1,339)	1,215	(1,229)
Estruturas tetrassubstituídas								
<i>ETa 4a</i>	-0,203	(-0,322)	-0,381	(-0,460)	1,349	(1,344)	1,211	(1,226)
<i>ETa 4b</i>	-0,213	(-0,316)	-0,403	(-0,477)	1,338	(1,339)	1,217	(1,229)
<i>ETa 4c</i>	-0,236	(-0,315)	-0,396	(-0,478)	1,341	(1,337)	1,215	(1,230)
<i>ETa 4d</i>	-0,208	(-0,313)	-0,383	(-0,472)	1,344	(1,335)	1,212	(1,230)
<i>ETa 4e</i>	-0,214	(-0,333)	-0,376	(-0,455)	1,355	(1,352)	1,209	(1,222)
<i>ETa 4f</i>	-0,224	(-0,333)	-0,380	(-0,431)	1,352	(1,356)	1,210	(1,220)
<i>ETa 4g</i>	-0,225	(-0,332)	-0,368	(-0,443)	1,354	(1,349)	1,207	(1,222)
<i>ETa 4h</i>	-0,235	(-0,338)	-0,358	(-0,430)	1,361	(1,357)	1,205	(1,220)
<i>ETa 4i</i>	-0,215	(-0,331)	-0,359	(-0,434)	1,361	(1,354)	1,205	(1,220)
<i>ETa 4j</i>	-0,250	(-0,325)	-0,379	(-0,457)	1,348	(1,345)	1,210	(1,224)
<i>ETa 4k</i>	-0,243	(-0,320)	-0,380	(-0,458)	1,345	(1,341)	1,211	(1,226)
<i>ETa 4l</i>	-0,245	(-0,326)	-0,378	(-0,458)	1,352	(1,348)	1,209	(1,223)
<i>ETa 4m</i>	-0,239	(-0,314)	-0,384	(-0,462)	1,343	(1,341)	1,212	(1,226)
<i>ETa 4n</i>	-0,255	(-0,325)	-0,381	(-0,459)	1,348	(1,344)	1,211	(1,225)
<i>ETa 4o</i>	-0,242	(-0,324)	-0,380	(-0,458)	1,344	(1,341)	1,212	(1,226)
Estruturas pentassubstituídas								
<i>ETa 5a</i>	-0,203	(-0,317)	-0,367	(-0,466)	1,358	(1,344)	1,207	(1,227)
<i>ETa 5b</i>	-0,214	(-0,337)	-0,349	(-0,422)	1,366	(1,359)	1,202	(1,218)
<i>ETa 5c</i>	-0,253	(-0,330)	-0,369	(-0,446)	1,356	(1,351)	1,206	(1,221)
<i>ETa 5d</i>	-0,247	(-0,329)	-0,370	(-0,446)	1,353	(1,348)	1,208	(1,223)
<i>ETa 5e</i>	-0,251	(-0,325)	-0,370	(-0,446)	1,350	(1,345)	1,209	(1,224)
<i>ETa 5f</i>	-0,252	(-0,330)	-0,369	(-0,431)	1,357	(1,358)	1,206	(1,220)
Estrutura hexassubstituída								
<i>ETa 6</i>	-0,267	(-0,337)	-0,360	(-0,431)	1,361	(1,357)	1,204	(1,219)

Ab initio and DFT conformational study on *N*-nitrosodiethylamine, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{N}=\text{O}$

Silmar A. do Monte · Railton B. de Andrade ·
Elizete Ventura · Sidney R. de Santana

Received: 24 October 2010 / Accepted: 29 March 2011 / Published online: 28 April 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract *Ab initio* (MP2) and DFT (B3LYP) calculations, using the cc-pVTZ and aug-cc-pVTZ basis sets, have been performed to characterize some stationary points on the ground state potential energy surface of the title molecules. Several properties as, for instance, relative energies, the barriers for NO rotation around the NN bond, NBO charges on O and amino N atoms, as well as the dipole moments, have been calculated and analyzed in the light of the structures found. Both computational levels here employed yield three minima, in which the C_2NNO frame is ‘planar’ or ‘quasi-planar’. Important correlations between NBO charges and geometric parameters, as well as between some structural features and dipole moments are also discussed. A total of 17 structures have been found for the $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{N}=\text{O}$ molecule. Two ranges of values have been obtained for the dipole moment, with the largest values occurring for the structures in which the nitrogen lone pair is parallel to the NO group π system. For instance, these two ranges are from ~ 4.1 to 4.5 D, and from ~ 1.6 to 2.1 D, at the MP2/cc-pVTZ level. These ranges are consistent with a larger and a smaller contribution of a dipolar resonance structure, respectively. As the method or basis set changes the values of the dipole moments change by at most ~ 0.23 D.

Keywords *Ab initio* · DFT · Nitrosamine · Structures

Introduction

The *N*-Nitrosamines ($\text{R}_2\text{N}-\text{N}=\text{O}$), are more stable than the simplest nitrosamine (H_2NNO) and are generally considered to be carcinogenic [1–5]. The first *N*-nitrosamine to be identified as carcinogenic, *N*-Nitrosodimethylamine, has been found in several common food and environmental sources (refs. [6, 7] and references therein).

The molecular structures of *N*-nitrosamines exert a pronounced influence on the bioactivity of this class of compounds [3–11]. One of the key steps to unravel how the molecular structure determines biological activity of the nitrosamines is to understand how specific substituents change their structures (see refs. [8, 9, 11] for specific examples).

The structure of the substituted *N*-Nitrosodialkylamines here studied can be represented by a resonance hybrid composed of the two structures shown in Fig. 1.

Two main important evidences for the partial double bond character of the NN bond in an *N*-Nitrosodialkylamine are the occurrence of two singlets in the ^1H NMR spectrum of *N*-Nitrosodimethylamine [12] and the planarity of their C_2NNO atoms [13, 14].

One very important structural feature of the *N*-nitrosamines is how the *R* substituents influence their properties as, for instance, the relative contributions of the two resonance hybrids. As a model for the study of the direct interaction of nitrosamines with the iron center of cytochrome P450, Richter-Addo et al. reported the synthesis and crystallographic characterization of the first nitrosamine complex of a metalloporphyrin [15–17]. These authors have observed that the coordinated *N*-Nitrosodiethylamine is best represented by a resonance hybrid having a significant contribution from the dipolar resonance hybrid (see Fig. 1). Their results also suggest that a significant contribution from the dipolar

S. A. do Monte (✉) · R. B. de Andrade · E. Ventura ·
S. R. de Santana
Departamento de Química, CCEN,
Universidade Federal da Paraíba,
João Pessoa PB 58059–900, Brazil
e-mail: silmar@quimica.ufpb.br

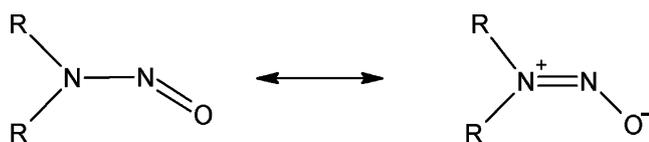


Fig. 1 Main resonance hybrids of *N*-alkyl nitrosamines

resonance hybrid (see Fig. 1) is a crucial requirement for nitrosamine coordination to Fe(III) via oxygen [18]. To the best of our knowledge there is only one paper concerning *ab initio* calculations on *N*-Nitrosodiethylamine [19]. In this work the experimental ionization potentials obtained from photoelectron spectrum are compared to the orbital energies obtained from RHF/6-31G* calculations. However, it is not clear which structures have been used for these calculations.

In this paper several stationary points on the ground state potential energy surface of the title molecule are reported. *Ab initio* (MP2) and DFT (B3LYP) methods were used. NBO charges have also been obtained and correlated to NN and NO bond lengths. The dipole moments have been qualitatively interpreted in terms of the relative contributions of the main resonance hybrids (see Fig. 1).

Computational details

All structures investigated have the same connectivity between the atoms. They have been fully optimized with or without symmetry restrictions, depending on the specific structure. After geometry optimizations frequency calculations have been performed in order to characterize the obtained stationary points. The highest possible symmetry corresponded to the C_s point group. The geometry optimizations and frequency calculations have been performed at B3LYP [20, 21] and MP2 [22, 23] levels. In the case of B3LYP calculations both cc-pVTZ and aug-cc-pVTZ [24] basis sets have been used, while at MP2 level only the former basis has been used. The use of the MP2 and B3LYP computational levels is justified if one considers the good agreement between the results obtained at these levels and the results obtained at the computationally much more demanding *ab initio* computational levels (e.g., CCSD and QCISD), in the case of $(CH_3)_2NNO$ molecule [25]. NBO charges have also been obtained, through a NBO [26] population analysis. These charges have been chosen as a more “realistic” (that is, in better agreement with the chemical sense) alternative to the Mulliken charges [27]. All calculations have been carried out using the Gaussian 03 software [28].

Results and discussions

The atom labeling scheme used for the $(C_2H_5)_2NNO$ molecule is shown in Fig. 2. The structures obtained for

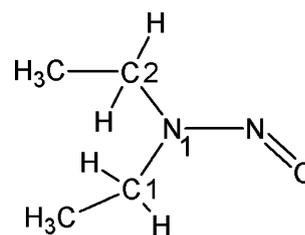


Fig. 2 Atom labeling for $(C_2H_5)_2NNO$ molecule

$(H_3C-CH_2)_2NNO$ molecule are shown in Fig. 3 (minima), 4 (‘planar’ saddle points) and 5 (‘non-planar’ saddle points). In Figs. 4 and 5 the ways the structures are connected are also shown. The normal modes of imaginary frequencies (at the MP2/cc-pVTZ level) are shown in Figs. 6 and 7, for the ‘planar’ and the ‘non-planar’ saddle points, respectively. Structures 3a, 3b and 3c¹ correspond to minima, while the remaining structures correspond to first to third order saddle points. The structure named ‘rx’ in Fig. 3 has been taken from the crystal structure of the bis(diethylnitrosamine) (*meso*-tetraphenyl-porphyrinato)iron(III) cation [15] and it is shown for comparison, since it is similar to structure 3c. Similarly to what has been found for the structures of the $(CH_3)_2NNO$ molecule [25], 3b and 3c can be obtained from 3a through ethyl rotations around the NC bonds.

In the case of structures 3d to 3k the heavy atoms are in the same plane, and they all have C_s symmetry (see Fig. 4), while the remaining structures also have C_s symmetry, but in these cases the symmetry plane only contains the NNO atoms (see Fig. 5).

The 3d structure can be obtained from 3c through rotation of both ethyl groups around the NC bonds such that all heavy atoms are in the same plane, and 3e structure differ from 3d simply by a methyl rotation around the C1C bond (see Fig. 4). It is important to mention that the value of the CC2NN dihedral angle (zero) of structure 3d is very close to the corresponding angle of the structures 3c and 3c’, which are about -1.0 and $+1.0$ degrees, respectively (see Fig. 4). The joint rotation of both ethyl groups around the NC bonds correspond to the single imaginary frequency observed for 3d, while for 3e the two imaginary frequencies correspond to rotations more localized in the ethyl group connected to the C1 atom (see Fig. 6). By following the imaginary frequency mode of the 3d structure as an intrinsic reaction coordinate (IRC) followed by a geometry optimization one can recover either the 3c structure or its *enantiomeric* pair (that is, the mirror image of the 3c structure through the plane formed by the NNO atoms, named 3c’), depending on the sense of rotation (see Fig. 4). Therefore, 3d corresponds to a transition state for a simultaneous rotation of both ethyl groups around the NC

¹ Number ‘3’ is used as a continuation of the previous nitrosamines H_2NNO (1) and $(CH_3)_2NNO$ (2), see ref. [25]

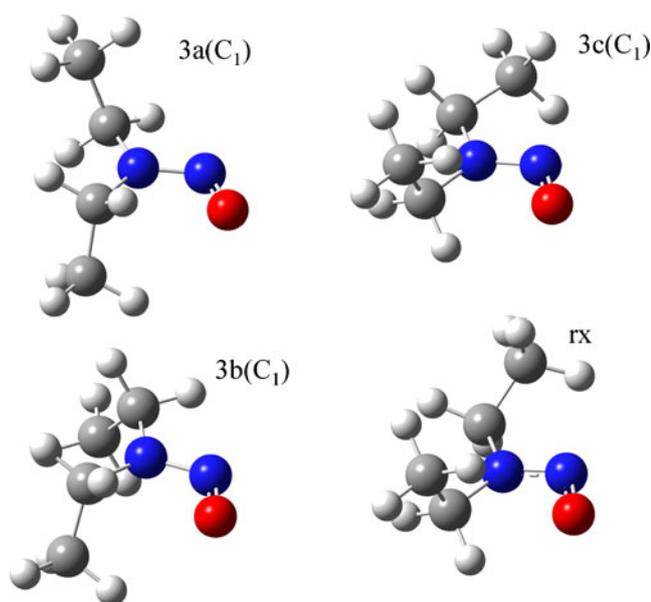


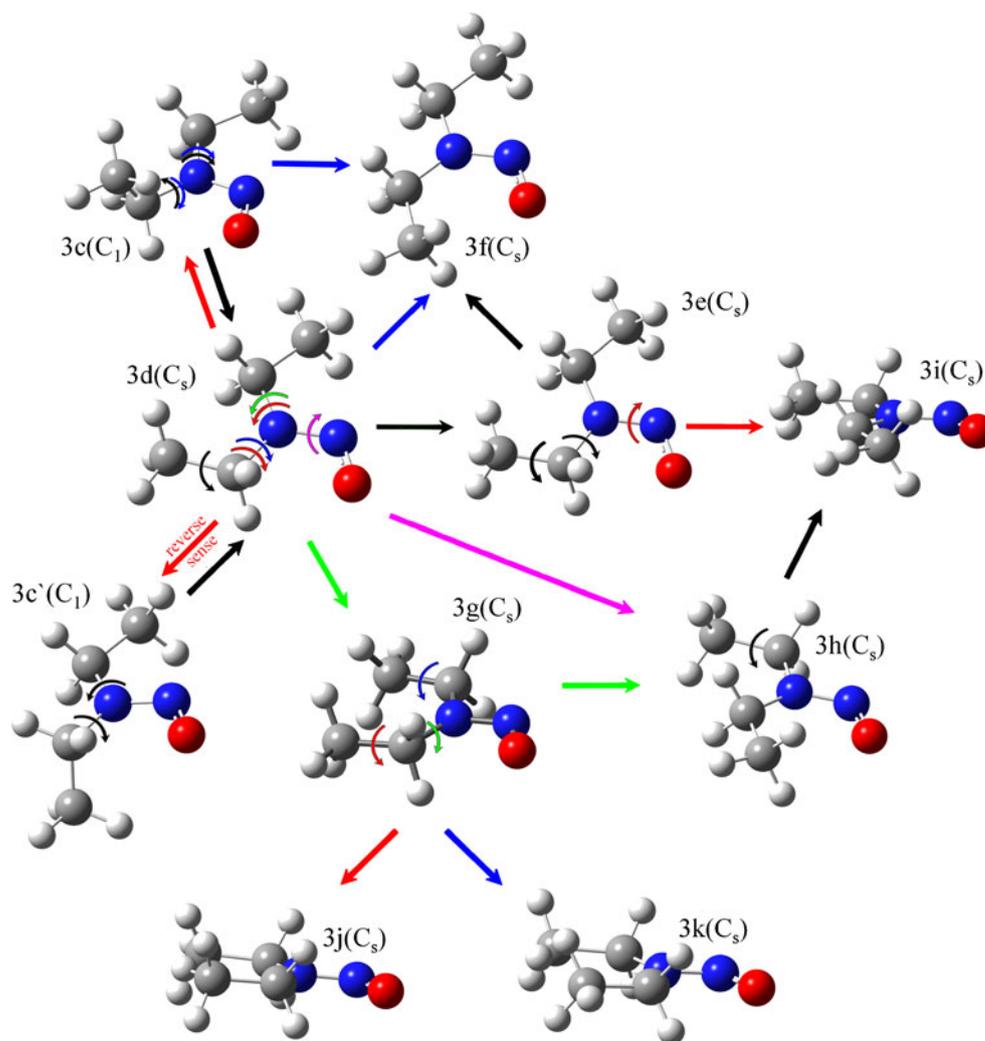
Fig. 3 Minimum energy structures obtained for the $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NNO}$ molecule, at both B3LYP and MP2 levels. The experimental structure of the $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NNO}$ ligand coordinated to the (*meso*-tetraphenyl-porphyrinato)iron(III) cation [15], obtained from x-ray, is also shown for comparison

bonds, starting from 3c or 3c' structure, that is, $3c \rightarrow [3d] \rightarrow 3c'$. On the other hand, 3f and 3g structures are derived from 3d through ethyl rotation around the NC1 and NC2 bonds, respectively (see Fig. 4). 3f can also be obtained from 3e through an ethyl rotation around the NC1 bond and a methyl rotation around the C1C bond (see Fig. 4). 3f is a first order saddle point with the imaginary frequency corresponding mainly to an ethyl rotation around the NC1 bond, while for 3g one imaginary frequency mode corresponds to an umbrella-like motion and the other corresponds to a rotation more localized around the NC1 bond (see Fig. 6). Similarly to what has been found for structure 3d, by performing an IRC scan through the imaginary frequency mode of the 3f followed by a geometry optimization one can recover either structure 3c or its *enantiomeric* pair (3c'), depending on the sense of rotation. Therefore, 3f corresponds to another transition state for ethyl rotation around the NC bonds, starting from either 3c or 3c' structure, that is, $3c \rightarrow [3f] \rightarrow 3c'$ (see Fig. 8 for the corresponding IRC plot). 3h structure may be derived either from 3g through an ethyl rotation around the NC1 bond or from 3d via NO rotation around the NN bond (see Fig. 4), and its imaginary frequencies also correspond to ethyl rotations around the NC bonds. 3i differ from 3h simply by a methyl rotation around the C2C bond (or can be obtained from 3e via NO rotation around the NN bond, as also shown in Fig. 4), while 3j and 3k differ from 3g by a methyl rotation around the C1C and C2C bonds, respectively (see Fig. 4).

In Table 1 the energetic barriers associated to conformational changes between several closely related structures (3c/3c' and 3d to 3k) are shown (see also Fig. 4). As aforementioned, two transition states, 3d and 3f, which connect 3c and its enantiomeric pair (3c') have been found. The corresponding barriers for the conformational changes $3c \rightarrow [3d] \rightarrow 3c'$ and $3c \rightarrow [3f] \rightarrow 3c'$ are 2.173 and 8.096 kcal mol⁻¹, respectively (see Table 1). Thus, the interconversion between structures 3c and 3c' via 3f involves a greater steric hindrance than the same interconversion via structure 3d. Despite the fact that structure 3e differs from 3d by just a rotation of the methyl group connected to the C1 atom (see Fig. 4) the corresponding energy difference of 3.9 kcal mol⁻¹ (see Table 1) is a bit larger than the energy difference of about 2.63 kcal mol⁻¹ between the staggered and eclipsed conformations of ethane (at the same computational level), which reflects the additional steric hindrance imposed by the CH₂ group connected to the C2 atom (see Figs. 2 and 4). The energy difference between structures 3d and 3g is mainly related to the close proximity between the two methyl groups (see Fig. 4). The smallest energy difference between these closely related structures is between structures 3g and 3h (see Table 1), which differ by a rotation of the ethyl group containing the C1 atom (see Figs. 2 and 4). The structures 3h and 3i differ by a rotation of the methyl group connected to the C2 atom, a similar situation to what has been found for structures 3d and 3e, if the NO rotation around the NN bond is taken into account. As aforementioned 3h can be generated from 3d via NO rotation, while 3i can be generated from 3e also via NO rotation. Hence the proximity between the values of the third and sixth barriers (see Table 1 and Fig. 4). The proximity between the values of the last two barriers can be explained if one considers the similarity between the structures involved, that is, both correspond to a rotational barrier of a methyl group which is close to another methyl group. Of note, of all eight 'planar' saddle point structures (that is, 3d to 3k), 3g, 3j and 3k have the two methyl groups nearest to each other. Hence the proximity between the values of the last two barriers (see Table 1).

The remaining structures (3l to 3q) also have C_s symmetry, but in these cases the symmetry plane coincides with the plane formed by the NNO atoms (see Fig. 5). All these structures have at least one imaginary frequency corresponding mainly to a NO rotation around the NN bond (see Fig. 7). Structures 3l and 3n are connected to 3f in a simple way. If, starting from 3f, the NO group is rotated around the NN bond (which causes the appearance of this rotation as an imaginary frequency) the conjugation between the nitrogen lone pair and the π system of the NO group is lost, leading to a pyramidalization around the N1 atom (that is, the two CN bonds as well as the NN

Fig. 4 ‘Planar’ saddle-point structures (3d to 3k) obtained for the $(C_2H_5)_2NNO$ molecule, at both B3LYP and MP2 levels. The relations between the obtained structures are also shown. In the case of structure 3d the rotation shown practically corresponds to the reaction coordinate (see text for details) and leads to the structure 3c, while the inverse rotation lead to its enantiomeric pair, 3c’



single bond are directed along a pyramid vertices). Such pyramidalization destroys the imaginary frequency of 3f (which, as aforementioned, corresponds mainly to a rotation around the NC1 bond) and yields two possibilities concerning the relative position of the nitrogen lone pair. In one situation (that is, of structure 3l) the lone pair is on the same side of the oxygen atom, while in the other situation (structure 3n) it is on the opposite side of the oxygen atom (see Fig. 5). 3l and 3n have the NO rotation around the NN bond as the unique imaginary frequency mode and all heavy atoms (excepting the NO group, see Fig. 5) almost share the same plane. Similarly to what has been found previously, by performing an IRC scan through this imaginary frequency mode (for both 3l and 3n structures) one can recover either the 3c structure or its *enantiomeric* pair (3c’), depending on the sense of rotation (see Fig. 8 for both IRC plots). As in the case of 3l and 3n structures, 3m and 3o can be obtained from 3g (which is a second order saddle point) through NO rotation around the

NN bond and also represent different relative positions between the N1 lone pair and the oxygen atom (see Fig. 5). The two normal modes of imaginary frequency of 3g structure can be described mainly as an ethyl rotation around the NC1 bond and an ethyl rotation around the NC2 bond (see Fig. 6). On going from 3g to 3m or 3o structures these two normal modes become absent and are replaced by two other. One of them is, as aforementioned, a NO rotation around the NN bond, and the other is a symmetry-breaking mode, located on the ethyl groups (see Fig. 7). Finally, the 3p and 3q structures can be obtained from 3b through a NO rotation around the NN bond along with a symmetry plane (containing the NNO atoms) imposition. For the former structure the nitrogen lone pair is closer to the oxygen than in the case of the latter, as can be seen from Fig. 5. As can be seen from Fig. 7, 3p and 3q have, apart from the NO rotation, an additional symmetry-breaking vibrational mode (located on the ethyl groups) of imaginary frequency. 3q is the only structure whose number of imaginary frequency

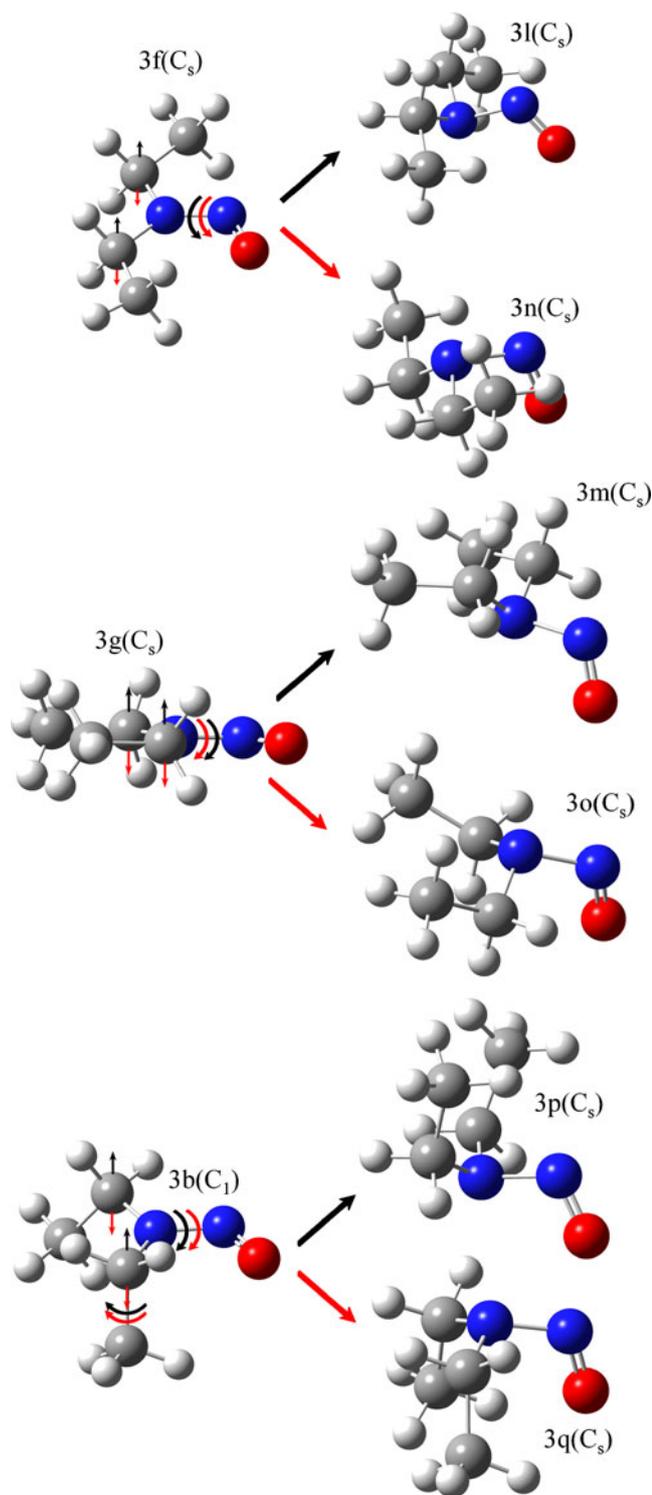


Fig. 5 ‘Non-planar’ saddle-point structures (3l to 3q) obtained for the $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NNO}$ molecule, at both B3LYP and MP2 levels. The relations between the obtained structures are also shown. The vertical arrows indicate the pyramidalization around the N1 atom as a result of geometry optimization, while the methyl rotation in structure 3b is such that a symmetry plane containing the NNO atoms (upon the transformations $3b \rightarrow 3p$ and $3b \rightarrow 3q$) is imposed

vibrational modes depends on the method, that is, at the B3LYP/cc-pVTZ level the aforementioned symmetry-breaking vibrational mode is absent as a mode of imaginary frequency. Since structures 3c (or 3c') can be obtained from the 3l or 3n structures through an IRC scan mainly composed of the NO rotation around the NN bond (see Fig. 8), followed by geometry optimization, one can conclude that, of all ‘non-planar’ structures found (3l to 3q), only 3l and 3n can be considered true transition states (at the MP2/cc-pVTZ level) for the rotational barrier of the NO group around the NN bond, in the case of ethyl substituents.

In Table 2 the energetic barriers associated to conformational changes between several closely related structures (3b, 3f, 3g and 3l to 3q) are shown (see also Figs. 4 and 5). All energetic barriers shown in this table are larger than the barriers shown in Table 1, a result that can be attributed to the lost of planarity of the C_2NNO frame as the rotations specified in Fig. 5 (of structures 3b, 3f and 3g), followed by geometry optimization, are done. The energy differences between structures 3c and 3l (of $19.386 \text{ kcal mol}^{-1}$) and between structures 3c and 3n (of $22.782 \text{ kcal mol}^{-1}$) correspond to the barriers for the following conformational changes, $3c \rightarrow [3l] \rightarrow 3c'$ and $3c \rightarrow [3n] \rightarrow 3c'$ (see Fig. 8 for the corresponding IRC plots), that is, for interconversion between structures 3c and 3c' through NO rotation around the NN bond. As expected, the last two energetic barriers shown in Table 2 have the largest values, since the NO rotation done in structure 3b (followed by geometry optimization with a symmetry plane imposition, in order to yield structures 3p or 3q) increases considerably the steric hindrance between the two methyl groups, as a result of the pyramidalization around the N1 atom. Such pyramidalization is accompanied by a decrease of the $\langle \text{CNC} \rangle$ angle, approximating the two methyl groups even more (Fig. 5 shows how the structure 3b is related to structures 3p and 3q).

The geometrical parameters of $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NNO}$ structures, obtained from MP2/cc-pVTZ calculations, are shown in Table 3. The calculated values for the NN, NO and NC1 bond lengths show small variations, for structures 3a to 3k (which are the structures where the heavy atoms share (or almost share) the same plane). In the case of the NN bond length the results obtained range from: 1.326 \AA (3d structure) to 1.333 \AA (3j and 3k), while for the NO bond the calculated lengths range from 1.230 \AA (3h) to 1.239 \AA (3d and 3e). These ranges are, as expected, very close to those obtained for structures 2a to 2d (which are the structures where the heavy atoms are in the same plane) of $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$, that is, 1.323 to 1.335 \AA and 1.229 to 1.236 \AA , respectively [25].

Fig. 6 Values of imaginary frequency modes (in cm^{-1}) obtained for the 'planar' structures 3d to 3k, at the MP2/cc-pVTZ level

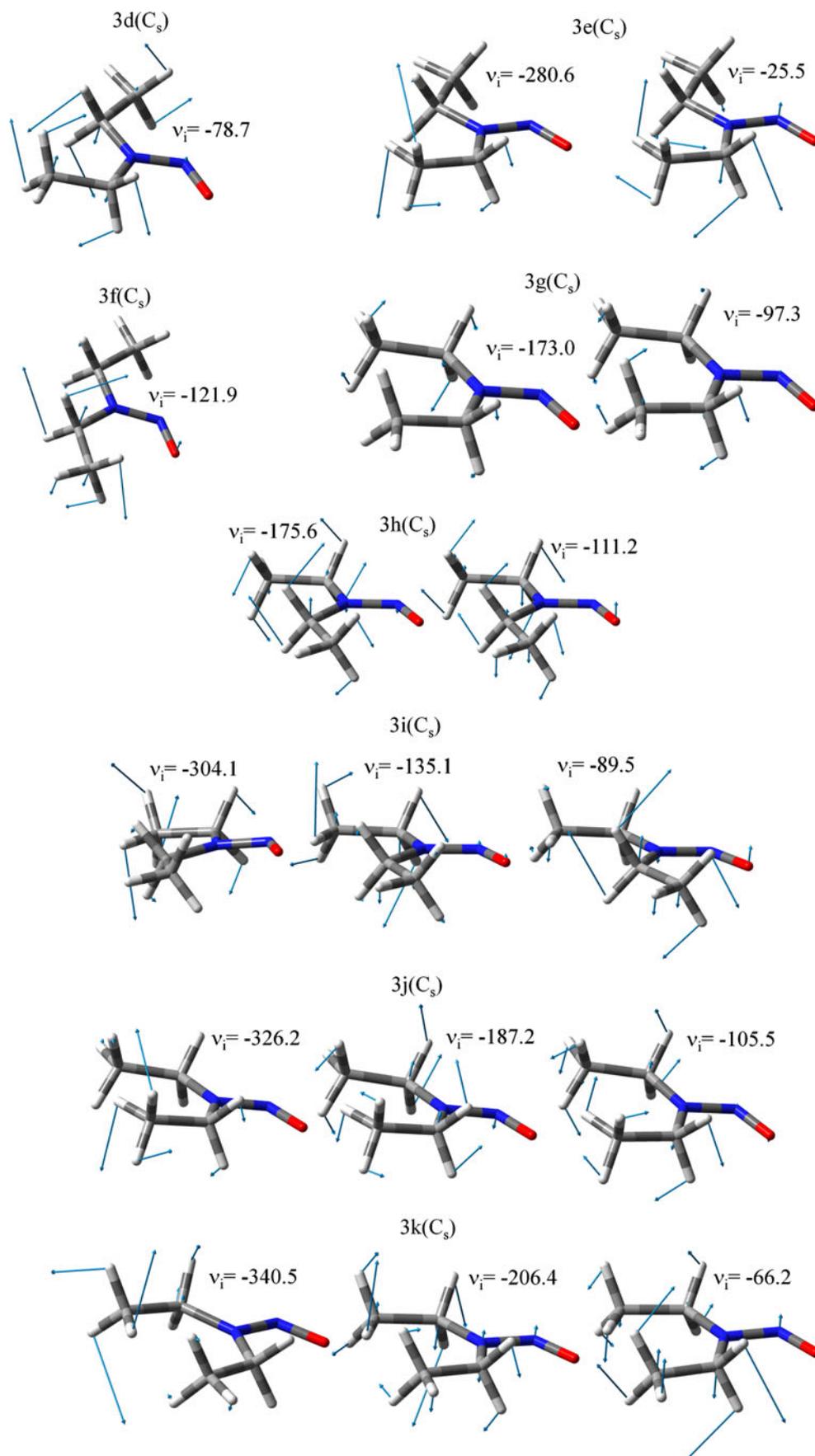
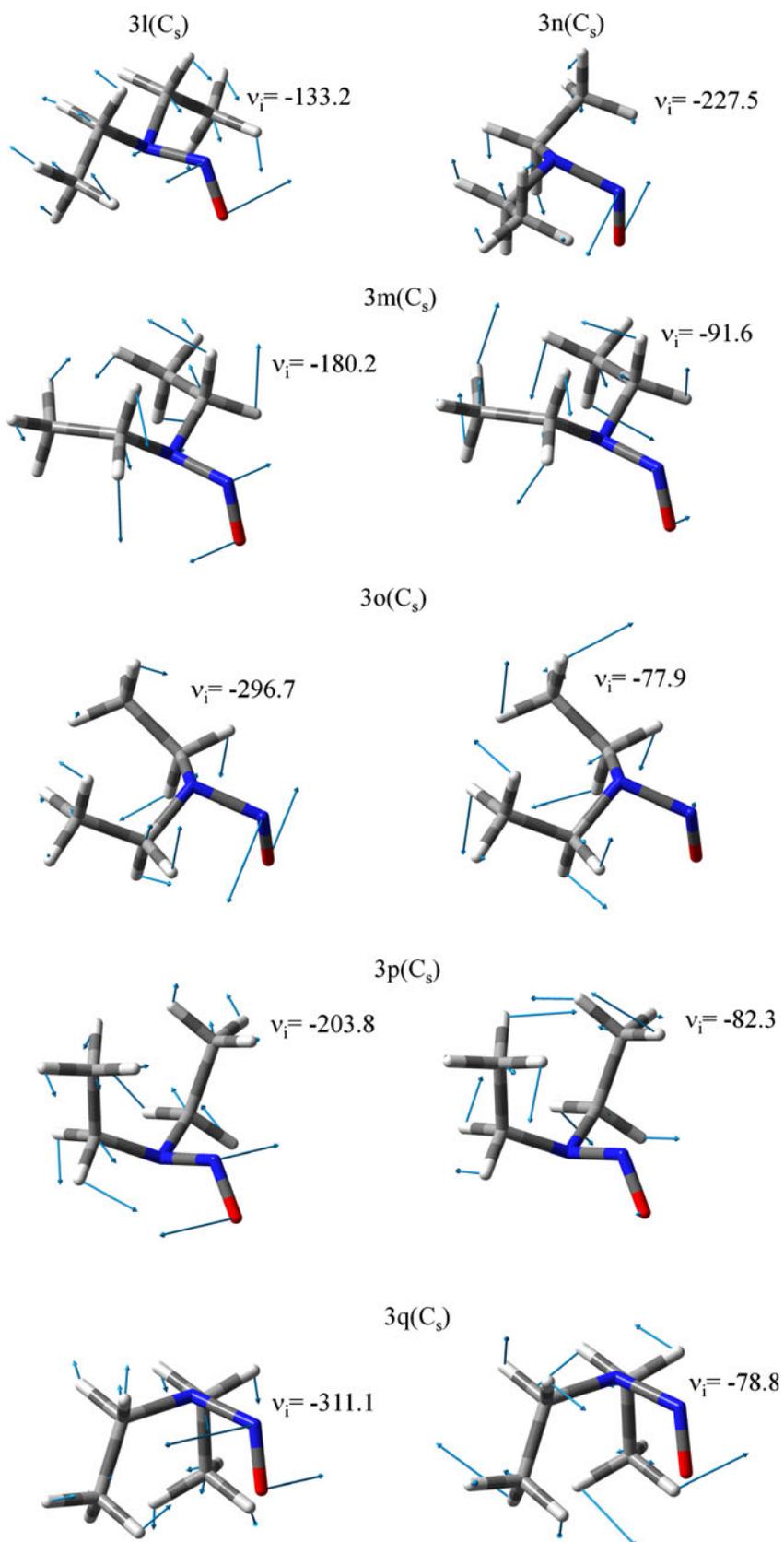


Fig. 7 Values of imaginary frequency modes (in cm^{-1}) obtained for the ‘non-planar’ structures 3l to 3q, at the MP2/cc-pVTZ level



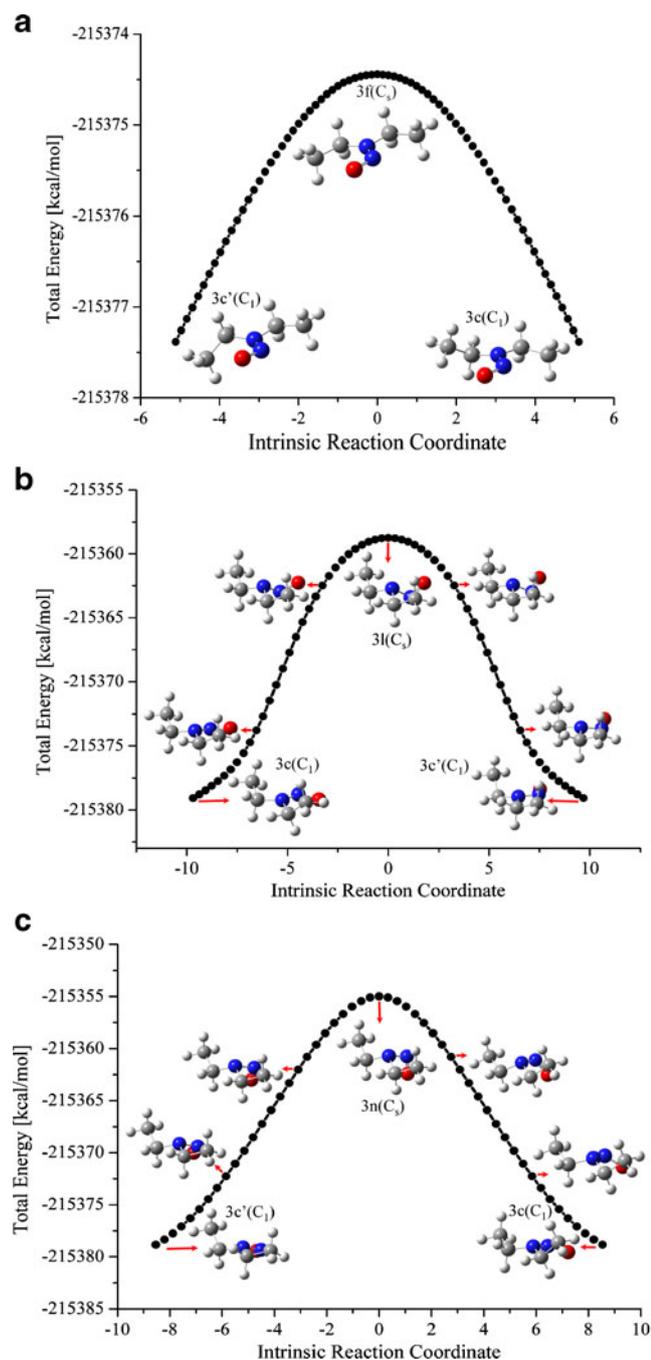


Fig. 8 IRC plot showing the connection between structures 3f \rightarrow 3c/3c' (a), 3l \rightarrow 3c/3c' (b) and 3n \rightarrow 3c/3c' (c). For structure 3f the reaction coordinate (see Figs. 4 and 6) is mainly composed of a rotation of the ethyl group closer to the oxygen atom. For the imaginary frequency modes of the structures 3f, 3l and 3n refer to Figs. 6 and 7

The NC1 bond lengths obtained for structures 3a to 3k are significantly higher than the bond lengths obtained for the corresponding structures of the $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$ molecule (that is, 2a to 2d), probably due to the steric hindrance imposed by the additional methyl groups. While for the

structures of the former molecule the values of the NC1 bond length range from 1.451 (3a) to 1.471 Å (3h), for the latter molecule they range from 1.444 to 1.448 Å [25].

In the case of the NC2 bond lengths the variation observed for structures 3a to 3k is even larger, varying from 1.448 (3b) to 1.483 Å (3k). This set of structures can be subdivided into two subsets, according to the values obtained for the NC2 bond length. The first set includes structures 3a to 3f, with bond lengths ranging from 1.448 (3b) to 1.458 Å (3f), while the other set includes the remaining structures, which have bond lengths varying from 1.475 (3h) to 1.483 Å (3k). This second set is such that the ethyl rotation around the NC2 bond positions the methyl group connected to the C2 atom farther from the NO group than in the case of the previous 3d, 3e and 3f structures (see Fig. 4).

If one compares the values of the $\langle \text{C}_{\text{NN}} \rangle$, $\langle \text{C}_{1\text{NN}} \rangle$ and $\langle \text{C}_{2\text{NN}} \rangle$ bond angles obtained for the actual structures with the values obtained for the structures of the $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$ molecule [25] one can estimate the steric effect imposed by the additional methyl groups. In the case of the ‘planar’ structures of $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$ these angles vary from 120.8 to 124.6 degrees ($\langle \text{C}_{\text{NC}} \rangle$), 119.6 to 123.2 degrees ($\langle \text{C}_{1\text{NN}} \rangle$) and 115.1 to 117.0 degrees ($\langle \text{C}_{2\text{NN}} \rangle$), at the MP2/cc-pVTZ level. The corresponding angles of structures 3a to 3e are approximately in the same range, while structures 3f to 3k show greater variations in the values of these angles (see Table 3 and Fig. 4). For instance, in the case of 3f structure the proximity between the methyl and NO groups leads to an increase in the $\langle \text{C}_{1\text{NN}} \rangle$ angle of at least 5 degrees, while the $\langle \text{C}_{\text{NC}} \rangle$ angle decreases by about the same quantity, as compared to the corresponding values of the ‘planar’ structures of $(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$ [25]. The proximity between the methyl groups of structures 3g, 3j and 3k (see Fig. 4) is responsible for a substantial increase of almost 10 degrees in the $\langle \text{C}_{\text{NC}} \rangle$ angle, along with a decrease of at least 3.6 and 5 degrees, respectively, in the values of the $\langle \text{C}_{1\text{NN}} \rangle$ and $\langle \text{C}_{2\text{NN}} \rangle$ angles. With the exception of structures 3f, 3h and 3i, the values obtained for the $\langle \text{NNO} \rangle$ angle of structures 3a to 3k are approximately in the same range obtained for structures 2a to 2d [25], that is, from ~ 114.0 to 116.0 degrees. In the case of 3f, 3h and 3i structures the methyl group connected to the C1 atom (see Fig. 4) is closer to the oxygen atom, leading to slightly larger values for the $\langle \text{NNO} \rangle$ angle, of ~ 118.0 degrees.

The remaining structures, that is, 3l to 3q, have the N1 lone pair perpendicular to the NO group π system, leading, as aforementioned, to greater NN bond lengths as well as to smaller NO bond lengths. Such lack of conjugation leads, as expected, to a pyramidalization of the groups around the N1 atom (the nitrogen atom bonded to the C atoms, see Fig. 2). Therefore, the $\langle \text{C}_{\text{NC}} \rangle$, $\langle \text{C}_{1\text{NN}} \rangle$ and $\langle \text{C}_{2\text{NN}} \rangle$ angles of these structures tend to be smaller than the angles of the

Table 1 Energetic barriers, in kcal mol⁻¹ (obtained at MP2/cc-pVTZ level) associated to conformational changes between several closely related structures. These barriers refer to the ‘planar’ structures

themselves (3d to 3k) and to the ‘planar’ structures and the 3c (which is quasi-planar) structure of (H₃C-CH₂)₂NNO (see also Fig. 4)

Related structures							
3c→3d*	3c→3f*	3d→3e	3d→3 g	3 g→3 h	3 h→3i	3 g→3j	3 g→3k
2.173	8.096	3.904	7.816	1.727	4.309	5.655	5.975

*Genuine transition states

previous structures, with main exceptions observed for structures 3p and 3q, due to the steric hindrance imposed by the methyl groups. The values of the \angle_{NNO} angles calculated for the structures 3l to 3q also tend to be smaller than the values obtained for the previous structures (see Table 3), similarly to what has been found for both structures corresponding to transition states for NO rotation around the NN bond of the (CH₃)₂NNO molecule [25].

The experimental geometrical parameters of the (C₂H₅)₂NNO ligand coordinated to the (*meso*-tetraphenylporphyrinato)iron(III) cation [15] is shown in Table 3 and its structure is shown in Fig. 3 for comparison. As this figure shows the structure of the coordinated *N,N*-diethylnitrosamine is similar to the 3c structure. Although the geometrical parameters here obtained cannot be directly compared to the geometrical parameters of the coordinated ligand, since the coordination as well as the crystalline state are expected to alter the structure of this ligand, the modifications observed for the NO and NN bond lengths, as well as the \angle_{NNO} bond angle, are expected to be mainly due to the coordination. In fact, these parameters are the ones which show the greatest variations, as one compares the coordinated structure to the gas-phase free ligand (see Table 3). Thus, the NN and NO bond lengths decreases and increases, respectively, by 0.05 Å and 0.022 Å, while the NC1 and NC2 bond lengths decreases and increases, respectively, by 0.012 Å and 0.014 Å. The \angle_{NNO} bond angle decreases by ~5 degrees, while the other bond angles vary by at most 1.8 degrees. From Fig. 3 one can also clearly see that the \angle_{CC2NN} dihedral angle increases upon coordination, probably due to packing forces in the crystal. The actual difference, obtained from comparison between the dihedral angle of the MP2/aug-cc-pVTZ optimized structure and the coordinated ligand is ~33 degrees.

The relative energies of structures 3a to 3q, calculated at B3LYP level with the cc-pVTZ and cc-pVTZ basis sets and at MP2 level with the cc-pVTZ basis set, are shown in Fig. 9. While the greatest energy difference observed for the (CH₃)₂NNO molecule, at the MP2 level, is ~23.9 kcal mol⁻¹ (between structures 2a and 2f) [25], in the case of (C₂H₅)₂NNO molecule it is ~31.7 kcal mol⁻¹ (between structures 3a and 3q), due to the steric hindrance imposed by the additional methyl groups (see Fig. 5). As can be seen from Fig. 9 there is a gradual increase in the energy of the structures, at the B3LYP level. However, some structures which are very close in energy (that is, (3i, 3j, 3k) and (3 m, 3n), see Figs. 4 and 5), at the B3LYP level, have their energy ordering reversed, at the MP2 level. It is worthy to mention that for most structures which have the C2NNO atoms sharing the same plane (that is, 3a to 3k) the relative energies at the MP2/cc-pVTZ level are higher than the corresponding energies at the B3LYP/cc-pVTZ level. On the other hand, for the remaining structures the reverse is true. The basis set effect, at the B3LYP level, is very small.

The energies of the obtained three minima (3a, 3b and 3c, see Figs. 3 and 9) are very close, differing by at most ~1.5 kcal mol⁻¹. The energy difference between structures 3l/3n and 3c (of ~19.4 kcal mol⁻¹ and ~22.8 kcal mol⁻¹, respectively) correspond to true rotational barriers for NO rotation around the NN bond for the (C₂H₅)₂NNO molecule (see Table 1). On the other hand, the energy difference between structures 3b and 3q (of ~31.1 kcal mol⁻¹, at MP2/cc-pVTZ level (see Table 1) and ~32.5 kcal mol⁻¹, at B3LYP/cc-pVTZ) corresponds to a true rotational barrier for NO rotation around the NN bond only at the B3LYP level, since only at this level this rotation (followed by geometry optimization) yields structure 3b and corresponds to the unique imaginary frequency.

Table 2 Energetic barriers, in kcal mol⁻¹ (obtained at MP2/cc-pVTZ level) associated to conformational changes between several closely related structures of (H₃C-CH₂)₂NNO (see also Fig. 5)

Related structures							
3f*→3l*	3f*→3n*	3 g→3 m	3c→3l*	3c→3n*	3 g→3o	3b→3p	3b→3q
11.290	14.686	13.483	19.386	22.782	15.54	28.765	31.605

*Genuine transition states

Table 3 Geometrical parameters obtained from MP2/cc-pVTZ calculations, for structures of $(C_2H_5)_2NNO$. Angles are in degrees and lengths in Å. In the case of dihedral angles the numbers shown correspond to the absolute values

	3a	3b	3c	rx ^a	3d	3e	3f	3g	3h
NN	1.329	1.330	1.326	1.276	1.326	1.327	1.330	1.332	1.331
NO	1.235	1.235	1.238	1.260	1.239	1.239	1.231	1.237	1.230
NC1	1.451	1.452	1.452	1.440	1.458	1.461	1.468	1.463	1.471
NC2	1.449	1.448	1.454	1.468	1.456	1.456	1.458	1.476	1.475
<CNC	122.4	122.6	120.1	120.1	123.7	124.7	114.1	133.9	120.4
<C1NN	121.3	121.0	121.0	122.8	118.5	117.9	129.9	116.0	129.3
<C2NN	116.2	116.3	118.8	117.0	117.8	117.3	116.1	110.1	110.4
<NNO	114.7	114.5	114.4	109.5	113.9	114.1	117.2	115.1	118.0
<C1NNO	0.5	2.3	0.2	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<CC1NN	81.4	79.7	81.9	81.8	180.0	180.0	0.0	180.0	0.0
<CC2NN	106.0	117.3	1.0	32.7	0.0	0.0	0.0	180.0	180.0
	3i	3j	3k	3l	3m	3n	3o	3p	3q
NN	1.331	1.333	1.333	1.494	1.505	1.522	1.507	1.480	1.462
NO	1.231	1.237	1.237	1.194	1.191	1.196	1.197	1.198	1.207
NC1	1.468	1.467	1.465	1.472	1.472	1.468	1.470	1.469	111.6
NC2	1.481	1.479	1.483	1.472	1.472	1.468	1.470	1.469	111.6
<CNC	121.3	135.6	135.6	109.4	113.0	110.4	114.7	116.8	119.9
<C1NN	129.0	115.3	115.2	103.1	102.9	107.0	105.7	107.2	111.6
<C2NN	109.7	109.1	109.1	103.1	102.9	107.0	105.7	107.2	111.6
<NNO	118.1	115.1	115.1	112.1	111.2	112.7	113.3	110.8	113.9
<C1NNO	0.0	0.0	0.0	123.1	121.1	59.2	61.0	116.9	68.6
<CC1NN	0.0	180.0	180.0	74.4	160.7	66.5	159.0	53.1	66.3
<CC2NN	180.0	180.0	180.0	74.4	160.7	66.5	159.0	53.1	66.3

^a Geometrical parameters taken from the x-ray structure of the ligand coordinated to the (*meso*-tetraphenyl-porphyrinato) iron(III) cation [15]

The calculated dipole moments are shown in Fig. 10. As in the case of the *N*-Nitrosodimethylamine [25], two ranges of values have been obtained for the dipole moment of $(C_2H_5)_2NNO$ molecule, one from ~3.9 to 4.5 D and the other from ~1.6 to 1.9 D (at the MP2/cc-pVTZ level). The first range comprises the structures from 3a to 3k, in which

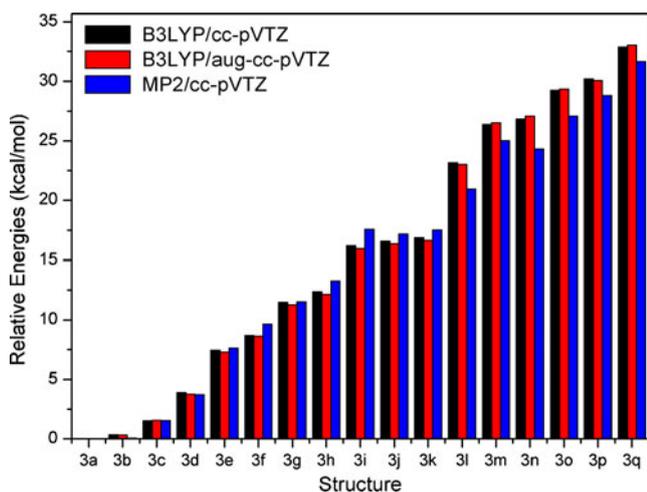


Fig. 9 Relative energies for the structures of the $(C_2H_5)_2NNO$ molecule, obtained at the B3LYP/cc-pVTZ, B3LYP/aug-cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels. The ZPE values have been computed with the cc-pVTZ basis set using the vibrational frequency scaling factor of 0.965 and 0.950 for B3LYP and MP2 methods, respectively [30]

the N1 lone pair is parallel (or approximately so) to the π system of the NO group, while the second range includes the remaining structures (3l to 3q), which have the N1 lone pair perpendicular to the π system of the NO group. The basis set effect, in the case of calculated dipole moments, is more pronounced than in the case of energy differences, and leads to an increase of ~0.2D as the basis set is increased from cc-pVTZ to aug-cc-pVTZ. The differences between B3LYP and MP2 results are almost negligible.

As in the case of the $(CH_3)_2NNO$ molecule [25], a linear correlation between the calculated NN and NO bond lengths and the NBO charges on N1 and O atoms has been observed, as shown in Fig. 11a and b below (at the MP2/cc-pVTZ level). The values of R^2 for the linear correlation between the NN/NO bond lengths and the NBO charge on N1/O are 0.978 and 0.977, respectively. Despite the fact the R^2 values are very similar, the standard errors for the intercepts and the slopes are, respectively, equal to 9.58×10^{-3} Å and 3.298×10^{-2} Å/charge (for the NN \times NBO charge on N1 plot) and 2.72×10^{-3} Å and 8.09×10^{-3} Å/charge (for the NO \times NBO charge on O plot). These results suggest that, in the case of the *N*-Nitrosodiethylamines, that the NBO charge on O is a more suitable candidate for a structural probe, a result also obtained for the *N*-Nitrosodimethyl amines [25]. As in the case of $(CH_3)_2NNO$ molecule [25] the values of the NBO charges obtained from

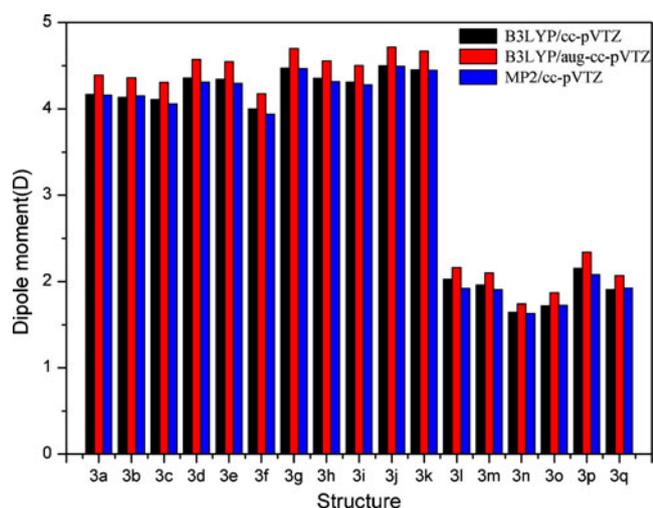


Fig. 10 Calculated dipole moments for structures 3a to 3q of $(C_2H_5)_2NNO$ molecule

these correlations are consistent with the relative contributions of the resonance structures shown in Fig. 1, that is, shorter NN (or NO) bond lengths imply in less negative charges on N1 (or O); conversely, the longer the NN (or NO) bond lengths, more negative the charges on N1 (or O, see Fig. 11a and b). A similar type of correlation has been obtained for *p*-substituted derivatives of nitrosobenzene and *p*-substituted *N,N*-dimethylanilines [29].

Conclusions

Several structures of the molecule *N*-Nitrosodiethylamine have been studied at *ab initio* (MP2) and DFT (B3LYP) levels. The structures studied for each molecule are such that the connectivity between the atoms has been maintained.

In total seventeen structures have been obtained, corresponding to three minima, four first-order saddle points, seven second-order saddle points and three third-order saddle points, at the MP2/cc-pVTZ level. For the three minima, the C1, C2, N1, and NO atoms almost share the same plane (see Figs. 2 and 3). Two of these three minima correspond to different relative locations of the terminal methyl groups. In one case they are on the same side of the aforementioned plane, while for the other minimum they are on opposite sides (see Fig. 3). The third minimum is closely related to the structure of the *N*-nitrosodiethylamine ligand coordinated to the (*meso*-tetraphenyl-porphyrinato) iron(III) cation [15]. One very important finding is that no minimum energy structure in which the C_2NNO frame deviates significantly from planarity has been obtained, which suggests that such planarity (or nearly planarity) between these atoms is an important stabilizing factor for the *N*-dialkyl nitrosamines.

Eight of the 17 structures (3d to 3k, see Fig. 4) have C_s symmetry and also have the heavy atoms sharing the same plane (the symmetry plane), and are interconnected through rotations around the NC or C1C (that is, ethyl or methyl rotations) bonds. Two of these eight structures are first order saddle points, while the number of second and third order saddle points is the same, that is, three. These two first-order saddle points (structures 3d and 3f, see Fig. 4) corresponds to transition states for ethyl rotations around the NC bonds, starting either from the 3c structure (see Fig. 4) or from its enantiomeric pair (named 3c'). The remaining six structures also have C_s symmetry, but now the symmetry plane only contains the NNO atoms (see Fig. 5). They also have as the common characteristic the orthogonality between the nitrogen lone pair and the π system of the NO group. Two of these six structures correspond to first-order saddle points, while the remain-

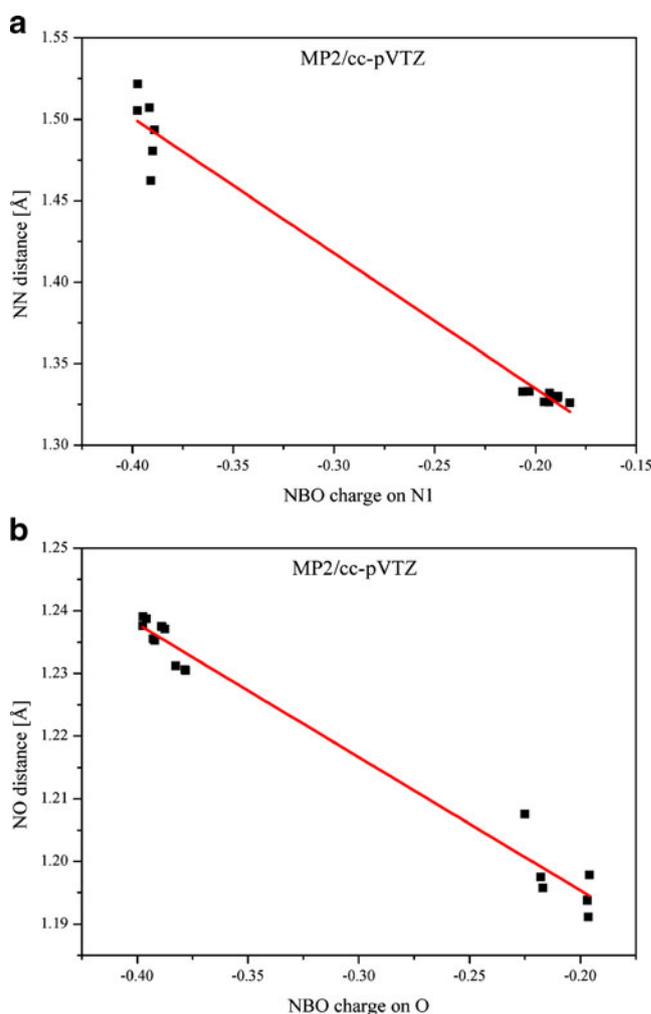


Fig. 11 Linear correlation plot of (a) NN length \times NBO charge on N1 (b) NO length \times NBO charge on O for $(C_2H_5)_2NNO$ molecule, calculated at the MP2/cc-pVTZ level

ing four correspond to second-order saddle points. All six structures have at least one imaginary frequency vibrational mode corresponding mainly to a NO rotation around the NN bond. Two structures (that is 3l and 3n, see Fig. 5) are true transition states for the interconversion between structures 3c and 3c' (its enantiomeric pair) via NO rotation around the NN bond, at both MP2/cc-pVTZ and B3LYP/cc-pVTZ levels, and the corresponding barriers are ~ 19.4 and 22.8 kcal mol $^{-1}$. The corresponding values for the (CH $_3$) $_2$ NNO molecule are ~ 21.5 and 23.9 kcal mol $^{-1}$, at the MP2/cc-pVTZ level [25]. On the other hand, only at the B3LYP/cc-pVTZ level the 3q structure is also a transition state for NO rotation around the NN bond.

A very interesting linear correlation between bond lengths and NBO charges of the 17 structures of the (C $_2$ H $_5$) $_2$ NNO molecule has been observed, that is, NN bond length versus NBO charge on N1 atom and NO bond length versus NBO charge on oxygen atom. Although a better linear correlation is obtained in the latter case, both results open the possibility of using NBO charges as structural probes, at least in the case of *N*-Nitrosodialkylamines. Such linear correlation is also consistent with the expected relative contribution of the resonance hybrids (see Fig. 1). This type of linear correlation has also been obtained for the (CH $_3$) $_2$ NNO molecule [25] and a similar type of correlation has been obtained for *p*-substituted derivatives of nitrosobenzene and *p*-substituted *N*, *N*-dimethylanilines [29].

Two ranges of values have been obtained for the dipole moment. The greatest values occur for the structures in which the nitrogen lone pair is parallel to the NO group π system (that is, for the 'planar' structures, see Fig. 4), and are from ~ 3.9 to 4.5 D, and from ~ 1.6 to 1.9 D (for the 'non-planar' structures, see Fig. 5), at the MP2/cc-pVTZ level. The corresponding ranges in the case of the (CH $_3$) $_2$ NNO molecule are very similar [25], varying from ~ 4.0 to 4.3 D, and from ~ 1.7 to 2.0 D, at the same computational level.

Acknowledgments The authors would like to thank Professor Júlio S. Rebouças for his valuable suggestions. We are also grateful to the CNPq (476201/2009-8, 303856/2008-4, 303860/2008-1, 570565/2008-1) and CAPES (Brazilian agencies) for financial support.

References

- Loeppky RN, Michejda CJ (eds) (1994) Nitrosamines and related N-nitroso compounds: chemistry and biochemistry ACS symposium series 553. American Chemical Society, Washington DC
- Lijinsky W (1992) Chemistry and biology of N-Nitroso compounds. Cambridge University Press, Cambridge
- Preussmann R, Stewart BW, Searle CE (eds) (1984) Chemical carcinogens vol 2, 2nd edn. ACS monograph 182, Washington DC
- Loeppky RN, Outram JR (1982) In: Nitroso compounds: occurrence and biological effects. IARC, Lyon
- IARC (1978) Some N-nitroso compounds, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol 17. IARC, Lyon
- Daniel P, Arenas JF, Otero JC, Soto J (2007) J Org Chem 72:4741
- Wanno B, Ruangpornvisuti V (2006) J Mol Struct THEOCHEM 766:159
- Miura M, Sakamoto S, Yamaguchi K, Ohwada T (2000) Tetrahedron Lett 41:3637
- Ohwada T, Miura M, Tanaka H, Sakamoto S, Yamaguchi K, Ikeda H, Inagaki S (2001) J Am Chem Soc 123:10164
- Cho K-H (2005) Bull Korean Chem Soc 26:32
- Sarker H, Greer ML, Blackstock SC (1996) J Org Chem 61:3177
- Looney CE, Phillips WD, Reilly EL (1957) J Am Chem Soc 79:6136
- Krebs B, Mandt J (1975) Chem Ber 108:1130
- Rademacher P, Stølevik R (1969) Acta Chem Scand 23:660
- Geun-Bae Yi, Khan MA, Richter-Addo GB (1995) J Am Chem Soc 117:7850
- Chen Li Yi, Geun-Bae WL-S, Dharmawardana UR, Dart AC, Khan MA, Richter-Addo GB (1998) Inorg Chem 37:4677
- Lee J, Chen Li, West AH, Richter-Addo GB (2002) Chem Rev 102:1019
- Wang L-S Chen, Khan MA, Richter-Addo GB (1996) Chem Commun 323
- Jiang P, Qian X, Li C, Qiao C, Wang D (1997) Chem Phys Lett 277:508
- Becke AD (1993) J Chem Phys 98:5648
- Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ (1994) J Phys Chem 98:11623
- Møller C, Plesset MS (1934) Phys Rev 46:618
- Bartlett RJ, Silver DM (1975) J Chem Phys 62:3258
- Dunning TH Jr (1989) J Chem Phys 90:1007
- Do Monte SA, Ventura E, da Costa TF, Santana SR (2011) Struct Chem, in press
- Glendening ED, Reed AE, Carpenter JEF, Weinhold F NBO Version 31
- Martin F, Zipse H (2005) J Comput Chem 26:97
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA et al (2004) Gaussian 03, Revision E01. Gaussian Inc, Wallingford
- Sadlej-Sosnowska N, Krygowski TM (2009) Chem Phys Lett 476:191
- <http://cccbdbnist.gov/vibscalejustasp>

Control of ionic properties of *N*-nitrosodimethylamine through hydrogen substitution by fluorine atoms

Silmar A. do Monte · Elizete Ventura ·
Railton B. de Andrade · Wallace D. Fragoso

Received: 21 June 2011 / Accepted: 1 January 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract In this paper the effect of hydrogen substitution by fluorine on the dipole moment and static isotropic polarizabilities of *N*-nitrosodimethylamine has been studied through ab initio (MP2) and DFT (B3LYP) calculations with the cc-pVTZ basis set. It has been found that most of the 40 different substitution patterns lead to a decrease of dipole moment upon fluorine substitution, and in some cases the decrease is quite substantial (for instance, from about 4.3 to 0.4 D at MP2 level). Three types of substitution cause an increase in the dipole moment, but of at most ~0.5 and 0.8 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively. The changes in the dipole moment are largely dependent on the number and location of the fluorine atoms, but some positions are more important than others, especially as up to three fluorine atoms are used. On the other hand, the changes in the polarizabilities are of minor importance.

Keywords *N*-Nitrosodimethylamine · Fluorine · Dipole moment

Introduction

N-Nitrosamines ($R_2N-N=O$) are generally considered to be carcinogenic [1–5]. *N*-Nitrosodimethylamine was the first

N-nitrosamine to be identified as carcinogenic, and has been found in several common food and environmental sources (Refs. [6, 7] and references therein).

Nitrosamines require metabolic activation by the heme-containing enzyme cytochrome P450 to exert their carcinogenic effects (Ref. [8] and references therein), and the interaction of nitrosamines with the active site of cytochrome P450 can occur via two main paths, and the second one (called Type II) involves a direct interaction of the nitrosamine with the iron center in cytochrome P450 (ref [8] and references therein). Addo et al. [8–11] have prepared and characterized *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine adducts of synthetic ferric porphyrins as structural models for the Type II interactions of nitrosamines with ferric cytochrome P450.

These authors have observed that the coordinated *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine are best represented by a resonance hybrid having a significant contribution from the dipolar resonance hybrid (see Fig. 1) [8, 9]. Their results also suggest that a significant contribution from such dipolar resonance hybrid is a crucial requirement for nitrosamine coordination to Fe(III) via oxygen [8, 9].

It has been shown recently, through ab initio (MP2 and CCSD) and DFT (B3LYP) calculations that two ranges of values have been obtained for the dipole moment of nitrosamine (H_2NNO) and *N*-nitrosodimethylamine [12], as well as *N*-nitrosodiethylamine [13]. The greatest values (of about 4 D) occur for the structures in which the nitrogen lone pair is parallel to the NO group π system (that is, for the structures in which the C_2NNO frame is planar or quasi-planar), while the smallest values (of about 2 D) occur for the structures in which the nitrogen lone pair is perpendicular to the NO group π system [12, 13]. Therefore, it seems that for these systems large structural changes are required for a substantial variation

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11224-012-9945-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

S. A. do Monte (✉) · E. Ventura · R. B. de Andrade ·
W. D. Fragoso
Departamento de Química, CCEN, Universidade Federal da
Paraíba, João Pessoa, PB 58059-900, Brazil
e-mail: silmar@quimica.ufpb.br

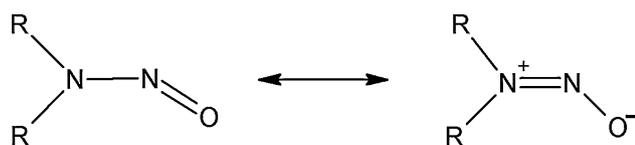


Fig. 1 Main resonance hybrids of *N*-dialkyl nitrosamines

of the dipole moment. Besides, this variation is rather discontinuous, that is, no intermediate values have been obtained.

The importance of the dipole moment lies on the possibility of a substantial electrostatic contribution on the Fe(III)–nitrosamine interaction, since the electrostatic contribution to the bonding increases from left to right across the periodic table because the ionic radius of the metal decreases [14]. Thus, the smaller ionic radius of the Fe(III) ion may lead to a significant electrostatic contribution to the nitrosamine–Fe(III) interaction, although such interaction is likely to be rather weak, as evidenced by ready displacement of these ligands by water [8]. Therefore, we have decided to further investigate the possibility of a wider range and continuous variation of the dipole moment of the *N*-nitrosamines, in order to help in the design of nitrosamine ligands in which there is a continuous and wider variation of the magnitude of the ion–dipole interaction between the Fe(III) ion and the nitrosamine. The purpose of the present paper is to achieve such variation through suitable substitutions of the methyl hydrogen atoms by other atoms or groups. The fluorine atom has been chosen as an initial test on the basis of its large electronegativity, which is expected to cause a decrease of the dipole moment of the nitrosamine, since its presence is expected to destabilize the dipolar resonance structure (see Fig. 1). Thus, the main idea is to control the magnitude of such effect (that is, the decrease) through variations on the positions and the number of fluorine atoms.

Computational details

All structures have been built based on the structure of the *N*-nitrosodimethylamine shown in Fig. 2, which has C_s symmetry. Due to the equivalence between hydrogens 1 and 1' as well as between hydrogens 4 and 4' the total number of structures (2^6) is reduced to 40 different structures, as a result of 40 different substitution patterns. All structures have been fully optimized with or without symmetry restrictions, depending on the specific structure. The highest possible symmetry corresponded to the C_s point group. The geometry optimizations have been performed at B3LYP [15, 16] and MP2 [17, 18] levels, with the cc-pVTZ basis sets [19]. These two computational levels, along with the cc-pVTZ basis set, have been chosen on the basis of their accuracy concerning the structure and

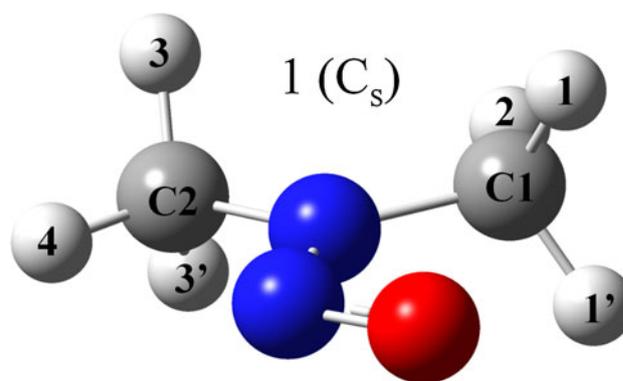


Fig. 2 Structure of the *N*-nitrosodimethylamine obtained at both B3LYP/cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels. As a consequence of C_s symmetry the 1,1' and 3,3' hydrogen atoms are equivalent

the vibrational frequencies of the *N*-nitrosodimethylamine [12] and the higher computational cost required for the fully substituted nitrosamine, that is, $(CF_3)_2NNO$. Geometry optimizations of all structures have been followed by frequency calculations in order to characterize the obtained stationary points. All calculations have been carried out using the Gaussian 03 software [20].

Results and discussions

The structures obtained at both B3LYP/cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels are shown in Fig. 3a–f, while their energies, dipole moments and isotropic polarizabilities are shown in Table 1.

The lowest energy structure obtained after substitution of just one hydrogen atom by fluorine, followed by geometry optimization, is structure 4 (see Fig. 3a), in which the fluorine atom has been initially attached to position 3 (or 3', see Fig. 2). The largest energy difference between this structure and the remaining structures containing one fluorine atom is 8.95 kcal/mol at B3LYP/cc-pVTZ level and 9.41 kcal/mol at MP2/cc-pVTZ level (see Table 1; Fig. 3a). The lowest energy structure is a minimum and belongs to the C_1 point group and the CNNO frame has a small deviation from the planarity (3.2° and 4.2° at the B3LYP/cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels, respectively). Structure 2 is also a C_1 minimum with a slightly higher energy (2.38 and 2.91 kcal/mol at the B3LYP and MP2 levels, respectively) and similar deviation from planarity (see Table 1). Thus, fluorine substitution in position 3 is slightly more favorable than in position 1 (or 1', see Fig. 2). In the case of structure 3 there is a disagreement concerning which type of stationary point this structure is, that is, it is a transition state at the B3LYP level and a minimum at the MP2 level. Structure 3 has C_s symmetry and it is derived from a substitution in position 2, thus keeping the planarity between the fluorine and the

Fig. 3 a Structures obtained from the 1H → 1F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.

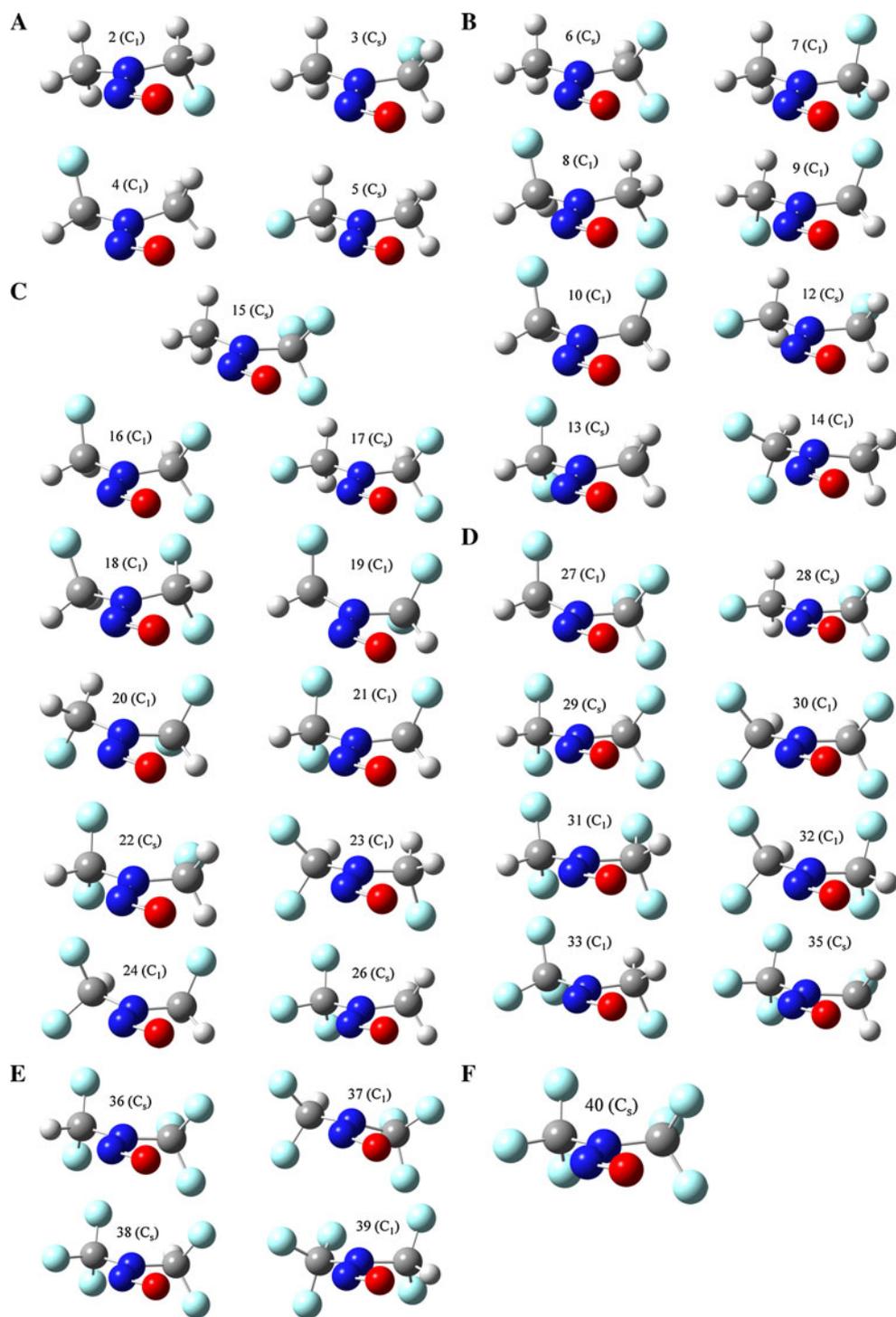
b Structures obtained from the 2H → 2F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.

c Structures obtained from the 3H → 3F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.

d Structures obtained from the 4H → 4F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.

e Structures obtained from the 5H → 5F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.

f Structure obtained from the 6H → 6F substitution pattern, after geometry optimization at both B3LYP and MP2 levels. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level.



CNNO atoms (see Table 1; Fig. 2). If the imaginary frequency mode, which breaks the C_s symmetry, is followed and the structure is reoptimized (at the B3LYP level) structure 2 is recovered. The highest energy structure (5) is a transition state at both computational levels and it is obtained from a substitution in position 4, which also keeps the C_s symmetry. Surprisingly, while the other three substitution patterns cause a decrease of the dipole moment

(see Table 1) the substitution done in the structure 5 leads to a greater dipole moment, as compared to the dipole moment of the *N*-nitrosodimethylamine (structure 1). However, if the imaginary frequency mode is followed (again breaking the C_s symmetry) and the geometry is reoptimized (at both computational levels) structure 4 is recovered. The good agreement between our results, at both computational levels, and the experimental value of

Table 1 List of the different substitution patterns applied on the *N*-nitrosodimethylamine, along with the following molecular properties obtained for the optimized structures: dipole moment (μ), energy differences including zero-point corrections (ΔE), polarizabilities (α) and the \angle CNNO dihedral angles ($^\circ$)

Substitution pattern				Structure number	μ (D) ⁱ	α (bohr ³)	ΔE (kcal/mol)	Stationary point	Point group	\angle CINNO	\angle C2NNO	
R ₁	R _{1'}	R ₂	R ₃	R _{3'}	R ₄							
H	H	H	H	H	H	1	4.184 (4.282) ^a	45.43 (45.04) ^a	–	m	Cs	180.0
H	H	H	H	H	H	rx ^b	4.868 (5.109)	41.01 (40.98)	–	–	C ₁	175.0
F	H	H	H	H	H	2	3.505 (3.835)	45.27 (44.63)	2.38 (2.91) ^a	m	C ₁	175.3 (173.0) ^a
H	H	F	H	H	H	3	2.685 (2.621)	45.01 (44.63)	5.10 (5.16)	ts (m) ^a	Cs	180.0
H	H	H	F	H	H	4	3.242 (3.342)	45.21 (44.59)	0.00	m	C ₁	175.4 (173.6)
H	H	H	H	F	F	5	4.823 (4.929)	45.32 (44.84)	8.67 (9.20)	ts	Cs	180.0
F	F	H	H	H	H	6	4.651 (5.082)	45.10 (44.26)	8.95 (9.41)	m	Cs	180.0
F	H	F	H	H	H	7	2.092 (2.155)	45.18 (44.61)	3.55 (4.33)	m	C ₁	180.0 (179.9)
F	H	H	F	H	H	8 ^c	1.857 (2.144)	45.10 (44.23)	9.21 (10.62)	m	C ₁	179.6 (179.3)
F	H	H	H	H	F	9 ^c	1.861 (2.149)	45.09 (44.23)	9.21 (10.62)	m	C ₁	179.6 (179.3)
H	F	H	F	H	H	10	3.716 (4.210)	45.07 (44.11)	10.48 (11.65)	m	C ₁	175.4 (179.3)
H	H	F	F	H	H	11 ^d	1.862 (2.147)	45.09 (44.23)	9.21 (10.62)	m	C ₁	179.6 (173.2)
H	H	F	H	H	F	12	3.256 (3.126)	44.88 (44.41)	20.70 (22.23)	m	Cs	180.0
H	H	H	F	F	H	13	1.562 (1.335)	45.13 (44.45)	0.00	m	Cs	180.0
H	H	H	F	H	F	14	4.165 (4.178)	44.85 (44.12)	5.42 (5.63)	m	C ₁	172.2 (168.0)
F	F	F	H	H	H	15	3.414 (3.740)	45.21 (44.37)	3.75 (3.97)	m	Cs	180.0
F	F	H	F	H	H	16	3.511 (4.037)	45.20 (43.96)	13.11 (14.87)	m	C ₁	176.7 (174.1)
F	F	H	H	H	F	17	4.626 (4.991)	45.28 (44.20)	22.63 (25.07)	ts	Cs	180.0
F	H	F	F	H	H	18 ^e	1.718 (1.386)	45.12 (44.18)	9.74 (11.92)	m	C ₁	177.6 (178.9)
F	H	F	H	F	H	19	1.716 (2.667)	45.13 (44.08)	9.74 (11.99)	m	C ₁	177.6 (172.0)
F	H	F	H	H	F	20 ^e	1.717 (1.386)	45.12 (44.18)	9.73 (11.92)	m	C ₁	177.6 (178.9)
H	F	F	F	F	H	21	1.725 (2.007)	45.05 (44.07)	8.30 (9.95)	m	C ₁	180.0 (178.9)
H	H	F	F	F	H	22	0.257 (0.399)	45.07 (44.40)	13.08 (14.60)	ts	Cs	180.0
F	H	H	H	F	F	23 ^f	3.357 (3.793)	44.88 (43.80)	12.04 (14.06)	m	C ₁	176.6 (172.6)
H	F	H	H	F	F	24 ^f	3.351 (3.792)	44.88 (43.80)	12.04 (14.05)	m	C ₁	176.6 (172.5)
H	H	F	H	F	F	25 ^g	3.359 (3.792)	44.88 (43.80)	12.04 (14.05)	m	C ₁	176.6 (172.6)
H	H	H	F	F	F	26	2.567 (2.427)	45.09 (44.39)	0.00	m (ts)	Cs	180.0
F	F	F	F	H	H	27	2.539 (2.970)	45.28 (44.06)	1.04 (0.92)	m	C ₁	174.3 (171.5)
F	F	F	H	H	F	28	3.171 (3.355)	45.35 (44.30)	9.20 (9.77)	ts	Cs	180.0
F	F	H	F	F	H	29	2.031 (2.426)	45.29 (44.03)	3.51 (4.18)	m	Cs	180.0
F	F	H	H	F	F	30	3.515 (3.940)	45.25 (43.87)	7.82 (8.69)	m	C ₁	180.0 (177.8)
F	H	F	F	F	H	31	0.824 (1.335)	45.27 (44.26)	3.08 (3.76)	m	C ₁	178.7 (177.0)
F	H	F	H	F	F	32	1.688 (1.673)	45.02 (44.01)	3.64 (4.91)	m	C ₁	180.0

Table 1 continued

Substitution pattern				Structure number	μ (D) ^j	α (bohr ³)	ΔE (kcal/mol)	Stationary point	Point group	\angle C1NNO	\angle C2NNO
R ₁	R _{1'}	R ₂	R ₄								
F	H	F	F	33	2.006 (2.155)	45.15 (44.10)	0.00	m	C ₁	5.2 (7.9)	176.4 (175.9)
H	F	F	F	34 ^h	1.693 (1.673)	45.02 (44.00)	3.64 (4.91)	m	C ₁	0.00 (0.00)	180.0
H	H	F	F	35	1.473 (1.230)	45.13 (44.42)	4.98 (4.97)	ts	C _s	0.0	180.0
F	F	F	H	36	1.319 (1.790)	45.60 (44.38)	0.00	m	C _s	0.0	180.0
F	F	H	F	37	2.186 (2.343)	45.23 (43.88)	2.23 (2.56)	m	C ₁	0.02 (9.8)	180.0 (169.2)
F	F	F	F	38	1.900 (2.121)	45.52 (44.16)	1.92 (2.15)	ts	C _s	0.0	180.0
H	F	F	F	39	0.736 (0.783)	45.39 (44.31)	0.13 (0.48)	m	C ₁	8.2 (11.7)	175.6 (174.7)
F	F	F	F	40	0.586 (0.723)	45.93 (44.56)	–	m	C _s	0.0	180.0

The results have been obtained at both B3LYP/cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels. Refer to Fig. 3a–f for the conformations of the obtained structures. Errors of -0.036 and 0.062 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively (assuming, for all structures, the same error obtained for structure 1)

m minimum, *ts* transition state

^a The values in parenthesis have been obtained at the MP2 level. ^b Geometry taken from the X-ray structure of the coordinated *N*-nitrosodimethylamine [8]. ^{c,e,f} Structures which are essentially enantiomeric pairs. ^d Structure almost identical to structure 8. ^g Structure almost identical to structure 24. ^h Structure almost identical to structure 32. ⁱ Experimental value: 4.22 D [21]

4.22 D for the dipole moment of the *N*-nitrosodimethylamine, obtained from microwave spectroscopy by Rademacher et al. [21], give us confidence on the values obtained at both computational levels, that is, 4.184 and 4.282 D, at the B3LYP/cc-pVTZ and MP2/cc-pVTZ levels, respectively. As a further step in this investigation it is interesting to look for other electronegative atoms (or groups) which, after replacement of the H atom in position 4 (see Fig. 2), can increase the dipole moment and, at the same time, maintain the stationary point (of C_s symmetry) as a minimum. Such investigation has just started in our group.

The substitution pattern corresponding to a double substitution of the hydrogen by fluorine atoms results, in principle, in nine different structures. However, structures 8, 9 and 11 (see Table 1) are very similar structures. Actually, structures 8 and 9 are related by a reflection through the plane containing the NNO atoms, that is, they are essentially enantiomers (see Fig. 3b), while structure 11 is essentially the same structure as structure number 8. Contrary to what has been obtained for the first 4 structures, in the present case the lowest energy structure (that is, structure 13, which is a minimum) has C_s symmetry. As can be seen from Table 1 this structure is obtained upon substitution of the hydrogen atoms in positions 3 and 3', and results in the smaller value of the dipole moment for this group of structures, that is, 1.562 and 1.335 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively. Another interesting question arises from this result: is it possible to get a larger decrease of this property (as compared to the dipole moment of the *N*-nitrosodimethylamine) by using other electronegative atoms (or groups) in the same positions (3 and 3')? As compared to the structures obtained from the 1H \rightarrow 1F substitution pattern, structures 6–14 present greater energy differences, as great as 20.7 kcal/mol (at the B3LYP level) and 22.2 kcal/mol (at the MP2 level), see Table 1. The highest energy structure (12) is obtained from hydrogen substitution in the positions 2 and 4 (see Fig. 2; Table 1) and it is a minimum with C_s symmetry. All structures derived from the 2H \rightarrow 2F substitution pattern have smaller dipole moments (as compared to structure 1, the non-substituted nitrosamine), except structure 6. In this case there is an *increase* of almost 0.5 and 0.8 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively. Besides, structure 6 is a minimum (with C_s symmetry). Another important feature is that this result points towards the importance of using electronegative atoms (or groups) simultaneously in the positions 1 and 1', if a larger dipole moment value is wanted. This result has a fundamental difference from the result obtained for structure 5 (whose dipole moment is also greater than the dipole moment of structure 1): in that case the obtained structure is a transition state and, after following the imaginary

frequency mode and performing a geometry optimization, structure 4 (whose dipole moment is lower than the dipole moment of structure 1) is recovered. An increase of 0.8 D (that is, from 4.282 to 5.082 D, see Table 1) in the dipole moment can cause an increase of about 57 kJ/mol (~ 13.6 kcal/mol) in the ion–dipole interaction [22], if one uses the distance of about 3.47 Å between the Fe(III) and the center of mass of the *N*-nitrosodimethylamine [8]. Such increase may play an important role in the stabilization of the Fe(III)–nitrosamine interaction, assuming that it has a substantial electrostatic contribution, although repulsive interaction (e.g. Pauli repulsion [14]) should also be of significant strength, otherwise the Fe(III)–nitrosamine interaction would not be weak [8], since the value of the ion–dipole interaction energy is ~ 309 kJ/mol for a dipole moment of 4.282 D (see Table 1) at a distance of 3.47 Å from the Fe(III) ion. Structure 14 (see Table 1; Fig. 2) has a dipole moment very close to, though slightly smaller than, the dipole moment of structure 1 and can thus result in practically the same strength of the ion–dipole interaction. The largest deviations from planarity are obtained for this latter structure, with values of 4.8° and 7.9° for the \angle C1NNO dihedral angle and 7.8° and 12.0° for the \angle C2NNO dihedral angle, at the B3LYP and MP2 levels, respectively (see Table 1). It is important to point out that the dipole moment of the coordinated *N*-nitrosodimethylamine is significantly higher (by about 0.7–0.8 D), at both computational levels, than the dipole moment of the free molecule (see Table 1). On the other hand its polarizability is significantly lower (by about 4.0 bohr³) than the polarizability of the free molecule (see Table 1), also at both computational levels. However, either using the geometry of the free or coordinated molecule the attractive ion–induced dipole interaction is expected to be of minor importance as compared to the ion–dipole interaction, if one takes into account the aforementioned values of the dipole moment and ion–dipole distance.

Structures 15–26 correspond to the structures obtained from the 3H \rightarrow 3F substitution pattern and are shown in Fig. 3c. The maximum energy differences obtained in this case are 22.63 and 25.07 kcal/mol, at the B3LYP and MP2 levels, respectively, values which are slightly higher than the corresponding values obtained from the 2H \rightarrow 2F substitution pattern (see Table 1). This trend of a larger energy difference between the highest energy structure and the lowest energy structure, as the number of fluorine atoms is increased from 1 to 3, reflects an increase in the steric repulsion resulting from additional fluorine atoms. If one considers the structures with the highest values of the dipole moment (that is, structures 15, 16, 17, 23, 24 and 25), obtained from the 3H \rightarrow 3F substitution pattern, they all have two C–F bonds (in the same C atom) pointing to the same side as the NO bond (see Fig. 3c). Such structural

pattern can also be identified in structure 6, which is the structure with the highest dipole moment value resulting from the 2H \rightarrow 2F substitution pattern. Structure 17 is the highest energy structure obtained from the 3H \rightarrow 3F substitution pattern (see Table 1). Besides, its energy is ~ 10 kcal/mol higher (at the MP2 level) than the energy of structure 16 (the one with the second highest energy), a fact that draws one's attention to the destabilizing steric effect resulting from three C–F bonds pointing to the same side as the NO bond. This structure corresponds to another structure which has a greater dipole moment than the dipole moment of structure 1. However, it is a transition state, and if the imaginary frequency mode is followed (again breaking the Cs symmetry) structure 16 is recovered. Structures 18 and 19 are essentially the same at the B3LYP level, but they have significant geometrical differences at the MP2 level. For instance, the \angle CNNO dihedral angle differs by $\sim 3^\circ$, while the \angle FCNN dihedral angle (containing one of the two F atoms of the CF₂H group) differs by more than 50°, what explains the difference of more than 1 D between their dipole moments, although their energies are very close (see Table 1). If one considers the reflection through the plane containing the NNO atoms structure 20 is essentially the enantiomeric counterpart of structure 18, at both computational levels. Structure 22 has the smallest value of the dipole moment, at both computational levels, that is, 0.257 and 0.399 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively. Such structure has three C–F bonds (two on the same C atom) pointing to the opposite side of the NO bond (see Fig. 3c). Therefore, the substitution pattern H₂H₃H_{3'} \rightarrow F₂F₃F_{3'} seems to be an important structural feature when a smaller dipole moment is wanted. However, structure 22 is a transition state at both computational levels, and its reoptimization after a symmetry break leads to structure 21. Again, it is important to seek for other electronegative atoms (or groups) when, as located in the positions 2, 3 and 3' (see Fig. 3c) can also lead to a smallest possible value of the dipole moment *and* to a minimum stationary point. Structures 23 and 24 are essentially enantiomers, if one considers the reflection through the plane formed by the NNO atoms, while structure 25 is essentially a repetition of structure 24 (see Fig. 3c).

Structure 26 (obtained from the H₃H_{3'}H₄ \rightarrow F₃F_{3'}F₄ substitution pattern, see Fig. 3c) corresponds to the lowest energy structure, but it is a transition state at the MP2 level (see Table 1), and the imaginary frequency again breaks the Cs symmetry. If the symmetry is lowered and the structure is reoptimized one obtains a deviation from planarity of 5.6° and 6.6° [characterized by the C1NNO and C2NNO dihedral angles, respectively (see Figs. 2, 4)], and the new value of the dipole moment is 2.438 D, almost identical to the previous value. Its total energy (excluding

the zero-point energy) decreases by just 0.011 kcal/mol, as compared to the original C_s symmetry structure. If the zero-point energy is included there is an almost negligible increase of 0.029 kcal/mol.

Structures 27–35 are obtained from the 4H → 4F substitution pattern and are shown in Fig. 3d. In this case the highest energy difference is less than 10 kcal/mol (at both computational levels), and it is obtained for structure 28 (see Table 1; Fig. 3d), again a transition state. If this structure is reoptimized, after a symmetry break, one gets a structure which is essentially identical to structure 27 or its enantiomeric counterpart, depending on the sense of rotation through the symmetry breaking imaginary frequency mode. The lowest energy structure is structure number 33 (see Table 1; Fig. 3d), obtained from the 1, 3, 3', 4 (or 1', 3, 3', 4, since the positions 1 and 1' are equivalent) substitution pattern. This structure contains three fluorine atoms bonded to the C2 atom (see Fig. 2) and the remaining fluorine atom located as far as possible from the NNO plane (see Fig. 3d), in order to minimize the steric repulsion between the F and O atoms. Structure 35 corresponds to another transition state resulting from the 4H → 4F substitution pattern which, upon symmetry break followed by geometry optimization, leads to a structure with practically the same energy as structure 33 and whose major difference from structure 33 is a rotation of both CF_3 and CH_2F groups (see Fig. 4). The new values of the $\angle C1NNO$ and $\angle C2NNO$ dihedral angles (see Fig. 2) are, respectively, 7.6° and 7.8° at the B3LYP level and 7.9° and 4.2° at the MP2 level. The new values of the dipole moment are 2.264 and 2.157 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively. As can be seen from these results there is a substantial increase of the dipole moment as a result of symmetry break followed by geometry optimization.

The two computational methods here employed (B3LYP and MP2), along with the cc-pVTZ basis set, do not agree about which structure resulting from the 4H → 4F substitution pattern has the lowest dipole moment, that is, at the B3LYP level it is structure 31 while at the MP2 level it is structure 35, although the difference between the dipole moment values of these two structures at this latter computational level is very small (see Table 1). Therefore, structure 31 can be considered a good starting point if one

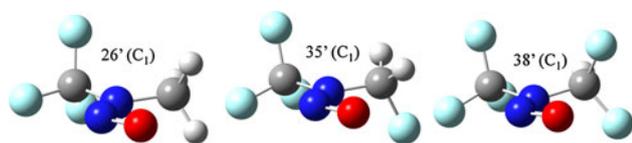


Fig. 4 Structures obtained from reoptimization of structures 26, 35 and 38 (at both B3LYP and MP2 levels), after symmetry break due to the imaginary frequency mode. The geometries shown have been obtained at the MP2/cc-pVTZ level

wants to get structures with small dipole moments from the 4H → 4F substitution pattern. Structures 32 and 34 are essentially the same structure, though they have been generated from different substitution patterns (see Table 1).

Structures 36–39 have been obtained from the 5H → 5F substitution pattern and are shown in Fig. 3e. They correspond to the smallest energy differences of all five substitution patterns (see Table 1). As in the case of the structures resulting from the 2H → 2F substitution pattern the lowest energy structure (that is, structure 36) has C_s symmetry and it is a minimum at both computational levels. Structure 37 has a significant deviation from planarity only at the MP2 level, while in the case of structure 39 such deviation is significant at both computational levels (see Table 1). Structure 38 is the single transition state structure resulting from the 5H → 5F substitution pattern. Its geometry optimization, after appropriate symmetry break, results in a deviation of planarity of 7.6° and 6.8° (characterized by the values of the $\angle C1NNO$ and $\angle C2NNO$ dihedral angles, respectively) at the B3LYP level, while the corresponding values at the MP2 level are 7.9° and 4.1° . Such reoptimization results in an energy increase (including the zero-point energy) of just 0.011 kcal/mol at the B3LYP level and in a decrease of just 0.11 kcal/mol at the MP2 level. It is worth remembering that the total energy (without the zero-point contribution) always *decreases*, after the nuclei follow the imaginary frequency mode (thus breaking the C_s symmetry) and the geometry is reoptimized. As the zero-point correction is included there can be an increase of energy if the energy difference (excluding the ZPE) is smaller than the difference between the zero-point energies of the two structures, that is, between the higher symmetry (C_s) structure and the lower symmetry (C_1) structure.

The lowest dipole moment value, as a result of the 5H → 5F substitution pattern, has been obtained for structure 39, which is also a minimum (see Table 1; Fig. 3e) and whose energy is very close to the energy of the more stable structure (that is, structure 36, see Table 1). An additional fluorine atom leads to a further decrease of the dipole moment, of about 0.15 D at the B3LYP level and only 0.06 D at the MP2 level (see Table 1). This final structure has C_s symmetry and it is a minimum, at both computational levels. Actually, structure 40 (shown in Fig. 3f) has the lowest dipole moment of all minima stationary point, with values of 0.586 and 0.723 D at the B3LYP and MP2 levels, respectively (see Table 1).

There is a small decrease of polarizability for all substituted nitrosamines here studied, as compared to the *N*-nitrosodimethylamine. The largest decrease (of 1.03 bohr^3 at the MP2 level, see Table 1) is obtained for structure 32, while the smallest decrease (of 0.2 bohr^3 , also at the MP2 level) is obtained for structure 5. The decrease

of polarizability upon fluorine substitution is expected on grounds of the tightly held electrons in the fluorine atoms [23]. According to our results the ion-induced dipole interaction would be of largest relative importance (as compared to the ion-dipole interaction) for structures 39 and 40, since of all minima stationary points found they have the smallest dipole moments (see Table 1).

Conclusions

In this paper all structures resulting from substitution of one to six hydrogen atoms of the *N*-nitrosodimethylamine by fluorine atoms have been studied through DFT (B3LYP) and ab initio (MP2) calculations with the cc-pVTZ basis set. As a result of the symmetry of the original structure (see Fig. 2) and of the geometry optimization procedure, only 37 different structures last.

The dipole moment values of all stationary points vary from 0.257 to 4.823 D at the B3LYP/cc-pVTZ level and from 0.399 to 5.082 D at the MP2/cc-pVTZ level, ranges which are significantly wider than the ranges obtained previously for the *N*-nitrosodimethylamine [12] and the *N*-nitrosodiethylamine [13] molecules. The corresponding ranges for the minima stationary points are from 0.586 to 4.651 D at the B3LYP level and from 0.723 to 5.082 D at the MP2 level, obtained upon a *deviation of planarity not greater than 12°* (for structure 14) at the MP2 level (see Table 1).

The largest values of dipole moment have been obtained for structures 5, 6 and 17, while the smallest value has been obtained for structure 22 (see Table 1). These values fit, at least qualitatively, to the prediction expected from the simple vector sum model for the CF and NO bond dipoles, and these four structures contain fluorine atoms in the positions 1, 1' and 4 (see Table 1; Fig. 3a–c), a result that can be of great importance in the design of nitrosamines with variable dipole moments.

If one assumes that the ion-dipole interaction contributes significantly to the interaction between the nitrosamines here studied and the (*meso*-tetraphenyl-porphyrinato)iron(III) cation and takes into account only the minima stationary points, a significant stabilization would be obtained for structure 6 (see Fig. 3b), while a significantly weaker interaction would be obtained for structures 39 and 40 (see Fig. 3e, f), comparing with the non-substituted nitrosamine.

There is a small decrease of polarizability for all substituted nitrosamines studied here, as compared to the *N*-nitrosodimethylamine. The largest decrease (of 1.03 bohr³ at the MP2 level, see Table 1) is obtained for structure 32, while the smallest decrease (of 0.2 bohr³, also at the MP2 level) is obtained for structure 5. Our results show that the ion-induced dipole interaction would be of largest

relative importance (as compared to the ion-dipole interaction) for structures 39 and 40, since of all minima stationary points found they have the smallest dipole moments (see Table 1).

Acknowledgments The authors are grateful to the CNPq (476201/2009-8, 303856/2008-4, 303860/2008-1, 570565/2008-1) and CAPES (Brazilian agencies) for financial support.

References

- Loepky RN, Michejda CJ (eds) (1994) Nitrosamines and related *N*-nitroso compounds: chemistry and biochemistry. ACS Symposium Series 553; American Chemical Society, Washington, DC
- Lijinsky W (1992) Chemistry and biology of *N*-nitroso compounds. Cambridge University Press, Cambridge
- Preussmann R, Stewart BW, Searle CE (eds) (1984) Chemical carcinogens, vol 2, 2nd edn. ACS Monograph 182, Washington, DC
- Loepky RN, Outram JR (1982) In nitroso compounds: occurrence and biological effects. IARC, Lyon
- IARC (1978) Some *N*-nitroso compounds, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol 17. IARC, Lyon
- Daniel P, Arenas JF, Otero JC, Soto J (2007) J Org Chem 72:4741
- Wanno B, Ruangpornvisuti V (2006) J Mol Struct (THEOCHEM) 766:159
- Xu N, Goodrich LE, Lehnert N, Powell DR, Richter-Addo GB (2010) Inorg Chem 49:4405
- Geun B, Yi Khan MA, Richter-Addo GB (1995) J Am Chem Soc 117:7850
- Chen Li Yi, Geun-Bae WL-S, Dharmawardana UR, Dart AC, Khan MA, Richter-Addo GB (1998) Inorg Chem 37:4677
- Lee J, Chen Li, West AH, Richter-Addo GB (2002) Chem Rev 102:1019
- do Monte SA, Ventura E, da Costa TF, de Santana SR (2011) Struct Chem 22:509
- do Monte SA, Ventura E, de Andrade RB (2012) J Mol Mod 18:339
- Rodgers MT, Armentrout PB (2000) Mass Spectrom Rev 19:215
- Becke AD (1993) J Chem Phys 98:5648
- Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ (1994) J Phys Chem 98:11623
- Møller C, Plesset MS (1934) Phys Rev 46:618
- Bartlett RJ, Silver DM (1975) J Chem Phys 62:3258
- Dunning TH Jr (1989) J Chem Phys 90:1007
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Montgomery JAJr, Vreven T, Kudin KN, Burant JC, Millam JM, Iyengar SS, Tomasi J, Barone V, Mennucci B, Cossi M, Scalmani G, Rega N, Petersson GA, Nakatsuji H, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Klene M, Li X, Knox JE, Hratchian HP, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Ayala PY, Morokuma K, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Zakrzewski VG, Dapprich S, Daniels AD, Strain MC, Farkas O, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Ortiz JV, Cui Q, Baboul AG, Clifford S, Cioslowski J, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW,

- Johnson B, Chen W, Wong MW, Gonzalez C, Pople JA, Gaussian 03 (2004) Revision E01; Gaussian, Inc, Wallingford, CT
21. Scappini F, Guarnieri A, Dreizler H, Rademacher P (1972) *Z Naturforsch* 27a:1329
 22. Atkins PW (1992) *Physical chemistry*, 4th edn. Oxford University Press, Oxford, p 655
 23. Huheey JE (1993) *Inorganic chemistry*, 4th edn. Harper Collins, New York, p 299