

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUCIANO CARLOS SILVA

**ESTUDO TEÓRICO DA CAPACIDADE DE CAPTAÇÃO DE ÓXIDO
NÍTRICO EM COMPLEXOS METÁLICOS**

TERESINA – PI

2017

LUCIANO CARLOS DA SILVA

**ESTUDO TEÓRICO DA CAPACIDADE DE CAPTAÇÃO DE ÓXIDO
NÍTRICO EM COMPLEXOS METÁLICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima.

TERESINA – PI

2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCN

S586e Silva, Luciano Carlos da.
Estudo teórico da capacidade de captação de óxido
nitrito em complexos metálicos / Luciano Carlos da Silva. –
Teresina, 2017.
52 f. il. color

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí,
Centro de Ciências da Natureza, Pós-Graduação em
Química, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima.

1. Físico-Química. 2. Óxido Nítrico. 3. Complexo
Metálico. I. Título

CDD 541.37

ESTUDO TEÓRICO DA CAPACIDADE DE CAPTAÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO EM COMPLEXOS METÁLICOS

LUCIANO CARLOS DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovado em 29 de Setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Welter Cantanhede da Silva
(Examinador)

Prof. Dr. Olímpio Pereira de Sá Neto
Examinador

Prof. Janildo Lopes Magalhães
Examinador

TERESINA – PI

2017

Agradeço a Deus em Primeiro lugar, a Maria das Graças (mãe, *in memoriam*) e Lucileide Cristina (esposa), pelo incentivo, e por estarem sempre comigo mesmo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me ajudar mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha mãe, Maria das Graças silva, pelo amor e apoio em todos os momentos.

À minha Esposa, Lucileide Cristina, pelo carinho e ajuda nas horas mais difíceis.

Ao meu Filho Luan Carlos da Silva Coutinho, por tornar minha vida mais alegre com sua vinda.

Aos amigos, em especial, Ana Maria Costa, Lucas Abreu e Jorge Roberto, pelo apoio e presença constante em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima, pelo apoio e orientação indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora por se disponibilizarem em colaborar com o meu trabalho.

Ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho localizado na Universidade Federal do Ceará – CENAPAD-UFC, pela disposição em ajudar disponibilizando equipamentos para desenvolvimento deste trabalho.

Ao Grupo de Química Quântica Computacional e planejamento de Fármacos da Universidade Estadual do Piauí – UESPI, em especial meu companheiro de trabalho Francisco Ivan.

Aos alunos do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí – UFPI, pelos momentos de convivência, colaboração e amizade.

E a todos que contribuíram de alguma forma para o meu trabalho.

RESUMO

Antes da década de 1980, o Óxido Nítrico (NO) era conhecido como poluente atmosférico, em sua grande maioria liberado a partir de combustões de materiais orgânicos, como combustíveis fósseis. ¹⁻⁴O referido óxido deixou de ser visto como mais um poluente ambiental para se tornar uma das mais importantes moléculas encontradas no meio biológico. O objetivo principal deste trabalho é compreender o comportamento da ligação M-NO. Para este trabalho foram realizados cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para investigar a estrutura do complexo *trans*-[M(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺. Onde: M = Fe^{II} ou Ru^{II}, L=Py e Et₃P e NO que assume estado de oxidação (neutro (NO•), oxidado (NO⁺) ou reduzido(NO⁻)). Os parâmetros geométricos foram obtidos utilizando o método PBE1PBE e dois conjuntos de bases LANL2DZ e SDD para comparação. O método e o conjunto de bases que melhor descreveu a estrutura foram PBE1PBE / SDD. Entre os diferentes estados de spin, ou seja, as diferentes multiplicidades nas quais o complexo pode adquirir o complexo formado por ferro tem uma maior preferência em energia mais baixa para o spin alto e geometria hexacoordenada. O complexo de Rutênio tem uma maior preferência por spin baixo e geometria hexacoordenada. Os resultados obtidos pelo método NBO, mostraram que para as ligações M-NO, independente do ligante metálico, as espécies de nitrosilo interagem mais fortemente com uma reação redox com NO⁻ reduzido. Complexos em estado oxidado são fracos doadores de NO. Este efeito é realçado quando Py está na posição *trans* ao NO. Na análise dos espectros eletrônicos dos complexos propostos foi observado que o surgimento das bandas características de liberação do NO, *MLCT*, ocorreu principalmente entre os orbitais *d* do metal e π^* do NO. Foi observado para os complexos *trans*-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹ em um comprimento de onda em torno de 365nm e o *trans*-[Fe^{II} (NO)(oxa-aza) Et₃P]⁰ em torno de 360nm.

Palavras-chave: NO. DFT. Complexo metálico. NBO.

ABSTRACT

Before the 1980s, nitric oxide (NO) was known as an atmospheric pollutant, which was mostly released from combustion of organic materials such as fossil fuels. Nowadays, this oxide has moved on from being just another type of environmental pollutant to become one of the most important molecules found in biological environment. The main objective of this paper is to understand the behavior of M-NO bonding. In this paper Density Functional Theory calculations (DFT) have been made to investigate the structure of the complex *trans*-[M(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺. Where: M = Fe^{II} or Ru^{II}, L=Py and Et₃P and NO which assumes oxidation state (neutral (NO●), oxidized (NO⁺) or reduced (NO⁻)). The geometric parameters were obtained using the method PBE1PBE and two basis sets of LANL2DZ and SDD for comparison. The method and the basis set that best described the structure were PBE1PBE/SDD. Among the different spin states, that is, the different multiplicities in which the complex can acquire, the complex formed by iron has a higher preference for lower energy to high spin and hexacoordinated geometry. The ruthenium complexes have a higher preference for low spin and hexacoordinated geometry. In the analysis of the electronic spectra of the proposed complexes, it was observed that the appearance of the bands characteristic of NO release, MLCT, occurred mainly between the d orbitals of the metal and π* of NO. It was also observed for the complexes *trans*-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹ at a wave length around 365nm and the *trans*- [Fe^{II} (NO) (oxa-aza) Et₃P]⁰ at around 360nm .

Key-words: NO. DFT. Metallic Complex. NBO.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de um composto de coordenação formado por uma Macrocielo.....	14
Figura 2. Diagrama do orbital molecular do NO.....	17
Figura 3. Representação esquemática da reação de formação do óxido nítrico a parte da L – Arginina catalisada pela enzima NO sintetase	18
Figura 4. Exemplo de macrocíclico 1,7,11,17-tetraoxa-2,6,12,16 tetraazacicloicosano.....	19
Figura 5. Representação estrutural da molécula de um metalofármaco, destacando seus principais ligantes que influenciam na interação com o óxido nítrico (NO).....	20
Figura 6. Geometria Otimizada (a) $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+I}/(NO^-)$ e (b) $trans-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+I}/(NO^-)$, com o conjunto de método/base, respectivamente, PBE1PBE/SDD.....	30
Figura 7. Espectro UV, teórico, do complexo $trans-[Ru^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^n$	39
Figura 8. Orbitais envolvidos na transição eletrônica inicial do complexo $trans-[Ru^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^{n+}$	40
Figura 9. Orbitais moleculares envolvidos na principal transição eletrônica do complexo $trans-[Ru^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^{n+}$	40
Figura 10. Espectro UV, teórico, do complexo $trans-[Fe^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^n$	42
Figura 11. Orbitais envolvidos na transição eletrônica inicial do complexo $trans-[Fe^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^{n+}$	43
Figura 12. Orbitais moleculares envolvidos na principal transição eletrônica do complexo $trans-[Fe^{II}NO^-(oxa-aza)Py]^{n+}$	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores dos principais parâmetros geométricos do complexo <i>trans</i> -[Fe ^{II} NO(oxa-aza)Py] ⁺¹ /(NO ⁻) teórico e experimental e suas diferenças.....	29
Tabela 2. Valores dos principais parâmetros geométricos do complexo <i>trans</i> -[Ru ^{II} NO(oxa-aza)Py] ⁺¹ /(NO ⁻) teórico e experimental e suas diferenças.....	31
Tabela 3. Parâmetros geométricos da estrutura mais estável do complexo <i>trans</i> - [Fe ^{II} (NO)(oxa-aza)L] ⁿ⁺ com o conjunto PBE1PBE/SDD.....	33
Tabela 4. Parâmetros geométricos da estrutura mais estável do complexo <i>trans</i> -[Ru ^{II} (NO)(oxa-aza)L] ⁿ⁺ com o conjunto PBE1PBE/SDD.....	34
Tabela 5. Energia de perturbação de segunda ordem E(2), em Kca/mol , e carga NBO sobre o íon metálico e os ligantes calculados para os complexos <i>trans</i> -[Ru ^{II} NO(oxa-aza)Et ₃ P] ⁿ⁺ /(NO ⁰),(NO ⁺),(NO ⁻) e <i>trans</i> -[Fe ^{II} NO(oxa-aza)Et ₃ P] ⁿ⁺ /(NO ⁰),(NO ⁺),(NO ⁻).....	35
Tabela 6. Energia de perturbação de segunda ordem E(2), em Kca/mol , e carga NBO sobre o íon metálico e os ligantes calculados para os complexos <i>trans</i> -[Ru ^{II} NO(oxa-aza)Py] ⁿ⁺ /(NO ⁰),(NO ⁺),(NO ⁻) e <i>trans</i> -[Fe ^{II} NO(oxa-aza)Py] ⁿ⁺ /(NO ⁰),(NO ⁺),(NO ⁻).....	36
Tabela 7. Principais atribuições de picos do espectro eletrônico do complexo <i>trans</i> -[M ^{II} L(NO ⁻)(oxa-aza) ⁿ⁺ (n=0 a 3) onde M=Ru ^{II} e L=Py, energia e tipos de banda.....	39
Tabela 8. Principais atribuições de picos do espectro eletrônico do complexo <i>trans</i> -[M ^{II} L(NO ⁻)(oxa-aza)] ⁿ⁺ (n=0 a 3) onde M=Fe ^{II} e L=Py, energia e tipos de banda.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

“L” – Ligante

∇ - Operador laplaciano

“M” – Metal

“n” – Carga atribuída ao complexo

“oxa – aza” – ligante macrociclo oxa – azamacrociclo

Å (Angstrom)

B3LYP – Funcional híbrido com parametrizado de Becke junto com Lee-Yang-Parr

BP86 – Função de correlação de troca de Beckes em conjunto com Perdew

E(2) Energia de perturbação de segunda ordem.

DFT – Density Functional Theory

DM – Dinâmica Molecular

DM/MQ – Forma de hibridação entre os métodos de dinâmica molecular e mecânica quântica

NBO- Natural Bond Orbital

eNOS - NOS endotelical

Fe⁺² – Metal Ferro

Gap – Energia necessária para que o elétron efetue transição para a banda de condução.

GGA – Generalized Gradient Approximation

HF – Hartree – Fock

HFR – Hartree – Fock – Roothaan

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

iNOS - NOS induzida

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

LANL2DZ – Base *Los Alamos National Laboratory* ECPs LDA –

Local Density Approximation

LLCT – Ligand to Ligand Charge Transfer LMCT –

Ligand to Metal Charge Transfer LUMO – Lowest

Unoccupied Molecular Orbital m – Massa do elétron

MLCT – Metal to Ligand Charge Transfer

M–NO – Ligação entre metal e o óxido nítrico

MQ – Mecânica Quântica

MRI – Magnetics Resonance Imaging

N – Nitrogênio

NADPH - fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio

nNOS - NOS neuronal

NO – Nitric Oxide

NO⁻ - Oxido nítrico reduzido

NO⁺ - Oxido nítrico oxidado

NO⁰ - Oxido nítrico neutro

NOS – oxido nítrico sintetase

NOx – Variações de estados redox do oxido nítrico

O – Oxigênio

P – Phosphate (Fosfato)

PBE1PBE – Funcional puro de Perdew, Burke e Emzerhof hibridizado por Adamo

PDB – Protein Data Bank

Pt – Platina

QC – Química Computacional

QQ – Química Quântica

Ru⁺² – Metal Rutênio

S – Estado de spin

S – Sulfur

S0 – estado de spin fundamental

S1 – primeiro estado excitado

SDD – Base Stuttgart/Dresden ECP como efeito relativístico com correlação de átomo pesado

SNP – Sodium Nitroprusside

h – Constante de Planck

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	13
1.1 Aspectos Gerais do óxido Nítrico	13
1.2 Objetivo Geral	16
1.3 Objetivos Específicos	16
CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1 Óxido Nítrico (NO)	17
2.2 Macrocíclicos	19
2.3 Metalofármacos	20
2.4 Química Computacional (QC).....	23
2.5 Teoria do Funcional de Densidade (DFT – <i>Density Functional Theory</i>).....	24
CAPÍTULO 3 – DETALHES COMPUTACIONAIS	27
3.1 Detalhes Computacionais	27
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1 Parâmetros Geométricos	29
4.1.1 Estrutura do complexo $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO^-)$	29
4.1.2 Estrutura do complexo $trans-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO)$	31
4.2 Análise das Multiplicidades	32
4.2.1 Complexo $trans-[Fe^{II}(NO)(oxa-aza)L]^{n+}$	32
4.2.2 Complexo $trans-[Ru^{II}(NO)(oxa-aza)L]^{n+}$	34
4.3 Natureza da interação $M^{II}-NO$ no complexo $trans-[M^{II}L(NO)(oxa-aza)]^{n+}$ quando $M=Fe^{II}$ ou $M=Ru^{II}$ Cálculos de NBO.....	35
4.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-vis)	37
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
6. PERSPECTIVA.....	45
REFERÊNCIAS	46

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais do Óxido Nítrico

Algumas décadas, o óxido nítrico (NO) foi considerado um poluente tóxico ambiental encontrado principalmente em *smog* fotoquímico ou em gases de escape. No entanto, uma vez que a descoberta de que o NO é um produto de secreção em células de mamíferos¹⁻¹², ele se tornou um dos compostos mais intensamente investigado. O óxido nítrico também tem sido classificado como uma das moléculas mais fascinantes, que desempenha um papel relevante no processo fisiológico e patológico, tais como a modulação da resposta endócrina e de imunidade, controle cardiovascular, regulação da pressão arterial, neurotransmissão, indução de apoptose e inibição do crescimento de tumores^{7,8,13}.

Tais efeitos biológicos dependem, entre outros fatores, da concentração de NO em meio biológico. Sabe-se que baixas concentrações de óxido nítrico estão relacionadas a efeitos reguladores (efeitos diretos) e concentrações mais elevadas estão relacionadas ao estresse nitrosativo e oxidativo que envolve a produção de espécies de oxigênio e nitrogênio reativos (RNOS) (efeitos indiretos).¹⁴ Esse cenário tem estimulado o desenvolvimento de novos sistemas de armazenamento e de liberação, que são capazes de entregar NO para alvos desejados controlando a sua biodisponibilidade.

Dentre os vários metalofármacos que foram estudados nos últimos anos, os complexos de rutênio, são particularmente interessantes porque eles podem tanto absorver NO, quanto liberar óxido nítrico de modo controlado, regulando o nível de NO nos organismos vivos.¹⁵⁻³⁵

A molécula de NO, em meio biológico é sintetizada a partir da oxidação do aminoácido L-arginina que posteriormente converte-se para L-citrulina liberando NO. Esta reação é catalisada pela enzima denominada óxido nítrico sintetase (NOS).¹⁴

Estudos demonstram que este tipo de enzima é encontrado praticamente em todo o corpo humano tendo denominações distintas de acordo com o lugar encontrado, por exemplo, a óxido nítrico sintetase endotélio (eNOS) encontrado no endotélio.⁵

Atividade fisiológica do NO está diretamente relacionada com sua concentração em meio biológico, por exemplo, o choque anafilático é caracterizado pela queda de pressão provocando edema em vários tecidos. Neste caso, o tratamento recomendável para esse tipo de enfermidade é a administração de drogas bronco dilatadoras, onde o aumento de concentração de NO, no meio biológico, contribui para esta função.¹⁵⁻¹⁶

Os compostos de coordenação metalofármacos vêm nos últimos anos ganhando interesse de pesquisa pela medicina moderna.^{17,18} Pesquisas demonstram que a exploração de compostos metálicos com a finalidade de diagnosticar e tratar doenças como o câncer, artrite, diabetes e doenças cardiovasculares vêm mostrando bons resultados.^{17,18,19} Uma classe desses fármacos que ganha relevante interesse são compostos nitrosil, onde sua base é constituída por um centro metálico e um dos seus ligantes é uma molécula de NO. Alguns fatores desempenham papel relevante na natureza da ligação M–NO, como: o ligante na posição equatorial ao NO, e, o ligante na posição trans a molécula a ser liberada, bem com o metal presente na coordenação dos ligantes.^{22,23} Os macrocíclicos são ligantes que conferem boa estabilidade aos compostos metálicos, especialmente dos heteromacrocíclicos.^{26,25}

A liberação de NO a partir dos compostos de coordenação pode ocorrer por reação fotoquímica ou de oxirredução.^{20,26} Estudos demonstram que a capacidade de liberação do NO depende do potencial redox do sistema observado, bem como do ligante trans a ele.^{22,23,27,28}

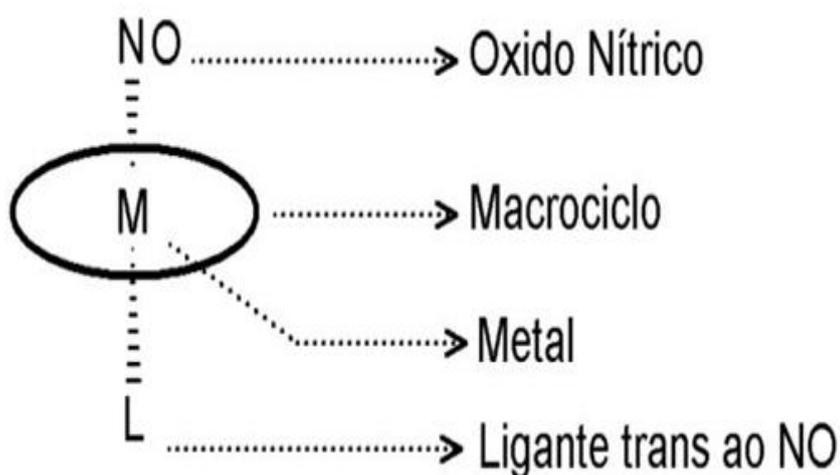


Figura 1. Esquema de um composto de coordenação formado por um Macrociclo.

Os compostos macrocíclicos contendo heteroátomos (heteromacrociclos) com pares de elétrons livres na posição alfa de ligação metal, fazem parte de uma classe de agentes quelatos que vem ganhando destaque pelo seu vasto campo de aplicação, como agentes complexantes de cations metálicos⁴⁰⁻⁴³, na medicina^{44,45}, agentes terapêuticos⁴⁶ e em tratamentos de resíduos^{47,48}. Os heteromacrocíclicos apresentam vantagens em relação aos outros compostos macrocíclicos devido sua maior estabilidade termodinâmica e cinética, quando estas duas propriedades são necessárias ao sistema^{41,43,49}.

Outro fator preponderante na interação M-NO é a natureza do átomo ligado na posição *trans* ao NO, quando isso for possível. Estudos demonstram que o ligante nesta posição possui a capacidade de intensifica ou diminui a interação M-NO, isso ocorre dependendo na natureza do ligante, como menor ou maior densidade de carga e tipo de ligação formada com o metal podendo ser sigma-doador ou pi-acceptor, energia do orbital e sua simetria entre outras propriedades, ocorrendo assim uma espécie de competição, entre o NO e o ligante na posição *trans*, pelo metal⁵⁰⁻⁵⁵.

A evolução da química teórica aliada ao desenvolvimento de software e hardware reforça cada vez mais a elucidação e/ou previsão de propriedades químicas através da química computacional (QC). A QC tem se tornado uma ferramenta indispensável em vários campos da ciência⁵⁶⁻⁵⁸. Os cálculos teóricos são capaz de prever a energia envolvida em processos químicos com pequenas variações energéticas, que podem chegar à décimos de kcal mol⁻¹, bem como calcular a geométrica assim estabelecer a superfície de energia potencial de moléculas, determinar estados de transições, intermediários, ou seja, se é capaz de descrever caminhos reacionais com um elevado grau de precisão⁵⁹. Desta forma a QC, passa a ser uma importante ferramenta no *design* e desenvolvimento de novos fármacos, aumentando cada vez mais a especificidade da atuação desta droga, além de mostra vantagens como menor tempo com relação a descoberta e uso clínico e econômico, uma vez que esse processo é muito caro⁵⁶⁻⁵⁸.

1.2 Objetivo Geral

Este trabalho objetiva estudar o sistema $\text{trans-[M (NO) (oxa-aza)L]}^{n+}$, onde “M” são os metais Rutênio (Ru^{2+}) ou Ferro (Fe^{2+}), L são os ligantes Py e Et₃P *trans* ao NO, “n” é a carga atribuída ao complexo, que pode assumir o valor 0 a 3, dependendo do ligante *trans* e do estado de redox do NO, e, por fim “oxa-aza” é o ligante na posição equatorial Oxa-Azamacrocíclico.

1.3 Objetivos Específicos

- Encontrar a melhor forma teórica através da combinação do método DFT e o conjunto de base que melhor descreve o sistema;
- Determinar os parâmetros geométricos e termodinâmicos de cada complexo proposto;
- Verificar a estabilidade eletrônica com relação ao ligante *trans* ao NO.

Capítulo 2

REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é uma molécula formada por um átomo de nitrogênio ligado covalentemente há outro átomo de oxigênio. O NO é encontrado normalmente em seu estado puro, sob condições normais de temperatura e pressão, como um radical livre, no estado gasoso, incolor onde sua molécula apresenta características paramagnéticas por possuir um dos seus sete elétrons desemparelhado figura 1¹. A principal fonte de NO e seus derivados como dióxido de nitrogênio (NO₂) dentre outros óxidos nítricos (NO_x), liberados no meio ambiente, advêm da queima de combustíveis fósseis.² O NO e seus derivados são compostos extremamente reativos, quando se encontram na presença de oxigênio (O₂), ozônio (O₃) e/ou alguns hidrocarbonetos, o NO transforma-se em NO₂. O NO₂ na presença de luz solar reage novamente com hidrocarbonetos e/ou oxigênio formando ozônio (O₃), sendo assim um dos principais poluentes na troposfera. Como pode ser observado, na presença de O₂, no esquema¹⁻⁴.

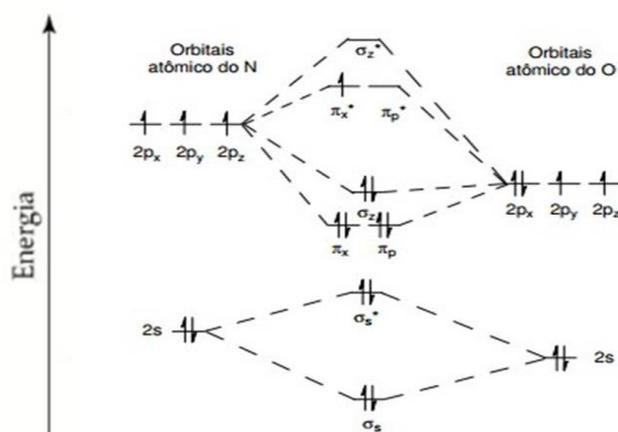


Figura 2. Diagrama do orbital molecular do NO

Fonte: Adaptado de <http://2012books.lardbucket.org/books/principles-of-general-chemistry-v1.0/s13-03-delocalized-bonding-and-molecu.html>.

Esquema 1. Reação de formação de óxidos nítricos (NO_x) aparte da interação do gás nitrogênio com oxigênio.



Fonte: Próprio autor, 2017.

Entretanto, a partir da década de oitenta, o NO deixou de ser visto como mais um poluente ambiental para se tornar uma das mais importantes moléculas no meio biológico. Foi quando Ignarro e colaboradores demonstraram que o NO está envolvido em diversos processos biológicos⁷. Após estas descobertas o NO vem sendo exhaustivamente estudado a fim de se obter um maior controle de suas atividades em meio biológico, incluindo até algumas revistas especializadas na investigação de NO como a *Nitric Oxide: Biology and Chemical*, ISSN: 1089-8603. Nela são incluídas pesquisas originais publicadas através de artigos e revisões relacionadas a óxido nítrico.

Em todas as células humanas estudadas até agora, praticamente todas são capazes de produzir o NO. A sua biossíntese no organismo ocorre através da oxidação do aminoácido L-arginina que se transforma em L-citrulina e NO, ela é catalisada pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS) figura 2.a, esta oxidação tem a participação da forma reduzida do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), que participa como um doador de elétron figura 2.b. A enzima NOS pode ser chamada de eNOS (NOS endotelial) quando encontrada no endotélio vascular, ou de nNOS (NOS neuronal) quando está presente no cérebro ou no sistema nervoso periférico, ou ainda de diversos processos como: vaso dilatador, conseqüentemente servindo como regulador da pressão sanguínea^{11,12}, neurotransmissor,

atuando em diversos comandos biológicos^{13,14} e ainda pode atuar como um agente controlador da imunologia em uma relação patógeno-hospedeiro¹⁵⁻¹⁷.

Uma importante característica do NO como mensageiro químico é porque sua atuação não depender da sua “topologia” estrutural para atuar em um receptor ou enzima, mas sim da sua atividade como agente redox¹⁸. Estas atuações biológicas dependem diretamente da concentração desta molécula em meio biológico^{15,19}, iNOS (NOS induzida) cujo a síntese é induzida pelo estímulo imunológico ou inflamatório⁸⁻¹⁰.

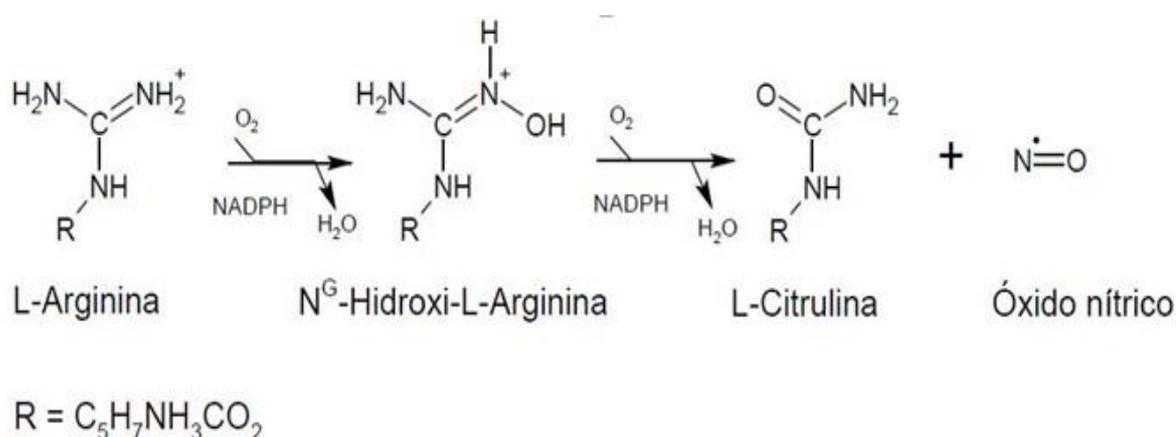


Figura 3. Representação esquemática da reação de formação do óxido nítrico a partir da L – Arginina catalisada pela enzima NO sintetase.

2.2 Macrociclos

Os macrocíclicos, na ótica da química de coordenação, vêm sendo exaustivamente estudado tanto pela química experimental quanto pela teórica, a fim de se ampliar sua aplicabilidade²⁰. A aplicação destes compostos destaca-se em diversos campos do conhecimento como agentes complexantes de cátions metálicos em tratamento de resíduos²⁴, utilizados com catalizadores²⁵, no campo da medicina como agente terapêutico, dentre outros²⁶.

O uso dos compostos macrocíclicos na medicina, como agentes terapêuticos, destaca-se sua aplicação na técnica de imagem de ressonância magnética (MRI – Magnetics Resonance Imaging), uma vez que eles possuem um grande potencial na produção de rádio-fármacos para diagnósticos e tratamento de tumores²⁷. Este tipo de droga ganha extrema relevância uma vez que são moléculas radioativas que podem ou não transportar doses limites de radiação no

local específico da doença, tais como tumores, permitindo, assim imagens ou tratamento de diversas doenças^{25,28}.

Este tipo de tratamento ganha destaque por minimizar os danos nos tecidos saudáveis, uma vez que a droga chega à célula afetada em quantidades suficientes para o tratamento. Visto que boa parte da utilização dos compostos macrocíclicos está ligada a sua capacidade de se ligar de forma efetiva a centros metálicos, faz-se necessário o contínuo estudo para se investigar o controle seletivo ao íon metálico a ser ligado. O controle dessa seletividade embora de muita importância, não é tão fácil, eis que uma série de fatores pode influenciar a seletividade, como colocado anteriormente¹⁴⁻¹⁷. No que diz respeito ao aspecto termodinâmico, entre outros fatores pode-se citar: efeitos estéricos e interações eletrônicas.

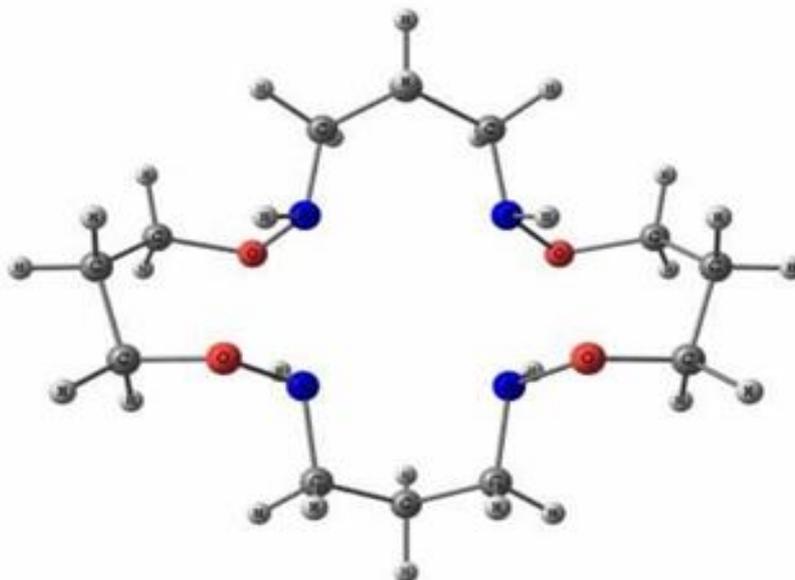


Figura 4. Exemplo de macrocíclico 1,7,11,17-tetraoxa-2,6,12,16 tetraazacicloicosano

Fonte: (GaussView 5.0.8)

2.3 Metalofármacos

Os complexos tetraamina de rutênio e tetraazomacrocíclico rutênio nitrosil tem sido um dos que mais se destacam. As pesquisas envolvendo estes tipos de complexos dão-se devido a sua capacidade em liberar NO além de possuir vantagens como: formação de complexos estáveis, solubilidade em água, baixa toxicidade biológica, possibilidade de coordenação de um ligante *trans* ao NO podendo adotar a fórmula $trans-[Ru^{II}(NO^+)(L_1)_x(L_2)^{n+}]$ ou *cis*-

$[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^+)(\text{L}_1)_x(\text{L}_2)^{n+}]$, onde: L_1 é o ligante na posição equatorial, L_2 é o ligante na posição *trans* ao NO e $n+$ é a carga associada ao complexo^{41,42}.

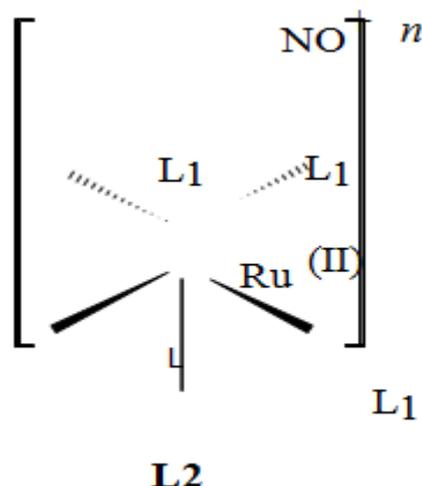


Figura 5. Representação estrutural da molécula de um metalofármaco, destacando seus principais ligantes que influenciam na interação com o óxido nítrico (NO).

Este tipo de composto pode adotar diferentes modos de liberação do NO. Um deles é através da reação química de oxirredução esquema 2. É observado que o complexo de partida com o ligante NO^+ pode reduzir ganhando 1 (um) ou 2 (dois) elétrons, após a reação se é produzido $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^0)^{2+}]$ ou oxidado, $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^-)]^+$. Depois da reação tanto o óxido nítrico (NO^0)⁴² como o anion nitrosilo (NO^-)⁴¹ não mostra interação com o centro metálico, assim a reação depende cineticamente apenas dos ligantes, principalmente do que fica na posição *trans* ao NO. Outro caminho por qual pode ocorrer a liberação do NO a partir do complexo de Ru é através da fotoquímica, que ocorre por meio da irradiação de luz sobre o sistema esquema 2.

A liberação de NO em função caminho fotoquímico ocorre em complexos que apresentação mais de uma opção de multiplicidade^{43,44} (veja esquema 2). Os compostos com estas características absorvem fóton na forma de luz o que pode mudar sua multiplicidade, como por exemplo, uma substância que o elétron encontra-se no seu estado fundamental (S_0), ele pode ser transferido para seu primeiro estado excitado (S_1). No estado S_1 o elétron ao retornar para o estado S_0 dissipa energia alterando as propriedades do sistema. Para os compostos de coordenação o comportamento fotoquímico é relacionado as possíveis transições eletrônicas entre os orbitais localizados entre metal e os ligantes. Desta forma é de

extrema relevância o estudo do comportamento da natureza da ligação entre metal e o ligante de interesse biológico, que se pretende utilizar em terapias fóton dinâmicas^{45,46}.

2.4 Química Computacional (QC)

A evolução da química teórica acompanhada do desenvolvimento tecnológico, principalmente de máquinas capazes de processamento e armazenamento cada vez maior de dados (computadores com alto desempenho), serviu de importante suporte para o surgimento e crescimento da química computacional (QC). A QC fundamenta-se na aplicação dos conhecimentos da química, da matemática e da computação, integrados na intenção de uma investigação detalhada sobre sistemas químicos. A QC é um ramo da química de vasta aplicação em diversos campos do conhecimento humano como na engenharia na descoberta e análise de novas matérias, na medicinal, em especial no planejamento de novas fármacos cada vez mais eficientes no tratamento de várias patologias⁴⁷⁻⁵⁵.

Atualmente o uso da QC passa a ser indispensável no planejamento e/ou aperfeiçoamento de novas drogas. Esse processo é conhecido como planejamento reacional de fármacos. A possibilidade de projetar compostos com atividade cada vez mais específicas, por meio de uma melhor definição de suas propriedades, assim evitando custos de síntese experimental, bem como a redução de seu tempo, exploratória de inúmeras substâncias tem impulsionado muitas pesquisas nessa área^{54,56,57}. O planejamento racional de fármacos permite aos pesquisadores simular o comportamento de uma droga no corpo, através de modelos teóricos, possibilitando assim a redução, mas não eliminar, o número de animais usados nos testes de novos produtos farmacológicos^{51,56,58}.

A relevância dos resultados deste tipo de pesquisa é relativo quando se trata do nível de teoria aplicado ao sistema estudado. Os 2 (dois) níveis de teoria mais utilizados, por demonstra resultados satisfatórios dependendo da sua aplicação, é dinâmica molecular (DM), baseada na mecânica clássica não relativista, e a mecânica quântica (MQ) essa esta fundamenta na evolução de teorias que vai e Planck (1900) até Dirac (1926)⁵⁹.

A aplicação da DM em sistemas complexos, como matérias compostas de uma grande variedade de átomos, demonstra uma boa correlação entre resultados teóricos e experimentais^{57,60}. Já quando se trata do comportamento de um corpo à nível de partículas, constituintes de átomos e/ou moléculas, a matéria pode ser descrita, com resultados satisfatórios, através da aplicação da MQ. Ainda existe outra possibilidade de aplicação destes métodos, que a aplicação dos dois em conjunto em um único sistema. Uma hibridação entre eles, DM/QM⁶¹, este possibilita sanar dificuldades encontrados em cada um e pode corroborar para um melhor resultado^{62,63}. Quando se usa a MQ na aplicação no estudo dos fenômenos químicos é costume chamá-la de química quântica (QQ).

Na intenção de uma melhor aplicação da teoria quântica em sistemas químicos foram desenvolvidos alguns métodos de aproximação, onde pode ser destacado os métodos *ab initio*, considerado um método padrão, as equações destes métodos são governadas pelas observações de Hartree–Fock–Roothaan–HFR^{64,65}. O método *ab initio* trans bons resultados na descrição de fenômenos químicos, entretanto, é considerado um método de alto custo computacional, quando comparados a outros métodos.

Outra aproximação bastante usada são os métodos chamados de semi-empíricos. Estes métodos, já são bem menos exatos, porém mais rápidos, desta forma baixando o custo computacional, quando considerado com os outros métodos. Sua aplicabilidade desempenha papel fundamenta em sistemas considerados grandes, estudos apontam que pode ser aplicado em moléculas que variam de 10 a 120 átomos com um certo grau de confiabilidade dos resultados^{66–68}.

Entretanto, na década de 60 surgiu uma teoria capaz de sanar as limitações das outras já existentes, chamada de Teoria do Funcional Densidade (DFT - *Density Functional Theory*) desenvolvida por Walter Kohn e uma forte contribuição na sua expansão de uso de John Pople⁶⁹. Esta teoria leva vantagem metodologia sobre a *ab initio* por diminuir o tempo computacional e espaço em memória. O DFT diminui o número de funções de base do sistema quando comparado com o método HF, como por exemplo, considerando um sistema qualquer modelado com n funções de base, quando utilizado a DFT o aumento na ordem de n^3 , já para o HF o aumento passa para n^4 ou n^5 . Sendo desta forma inevitável o esforço computacional quando cálculos são submetidos a teoria de HF^{68,70}.

Já em contraste com os métodos semi-empírico, o DFT apresenta o hamiltoniano bem definido, na derivação das equações do DFT nenhum parâmetro em principio necessita ser ajustado ou determinado empiricamente^{68,70}. Desta forma, o DFT é um método mais utilizado atualmente, pois este é particularmente útil na descrição realística, com um relevante grau de acurácia de sistemas orgânico, inorgânico, metálicos dentre outros.

2.5 Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density Functional Theory*)

A descrição da matéria em nível atômico ganhou notória relevância com o advento e posteriormente a evolução da mecânica quântica. Após a formulação e aplicação da equação *Schorödinger* independentemente do tempo (1), em 1926, onde a primeira contribuição dentro dos parêntesis é o termo cinético, escrito em função de $k = 1/4 \pi \epsilon 0$ da constante de Planck \hbar ,

da massa do elétron, m , e do operador laplaciano, ∇ . Assim surgia a possibilidade de determinar a função de onda (Ψ) quântica de um sistema, seja um átomo ou molécula, contendo assim todas as informações necessárias para determinar o estado do sistema. Entretanto, sua aplicação é limitada há corpos hidrogenoides, são poucos os sistemas físicos que possuem solução analítica e mesmos a solução numérica aproximada pode ser computacionalmente inexecutável.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 - k \frac{e^2}{|\vec{r}|} \right] \Psi(\vec{r}) = E \Psi(\vec{r}) \quad (1)$$

Entretanto, em 1927, Thomas e Fermi na intenção de sanar as limitações da (1), trabalhando de forma independente empregaram um modelo estatístico para aproximar a distribuição dos elétrons nos átomos, uma aproximação baseasse somente na densidade eletrônica do sistema, (ρ) o qual ficou conhecido como modelo de Thomas–Fermi. Embora a baixa qualidade dos resultados quando aplicado em sistemas reais, este modelo foi o precursor da Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory – DFT*)^{62,68,70}.

Após o modelo de Thomas–Fermi, em 1964, foi publicado pelo professor Walter Kohn e seu aluno Pierre Hohenberg um estudo que apresentava reformulação da mecânica quântica baseada, não na função de onde, mas na densidade eletrônica. Com isso, a energia do sistema agora passa a ser em função da densidade eletrônica, $E(\rho)$, desta forma a energia do estado fundamental de uma molécula com N elétrons pode ser sintetizada na equação (2)⁷¹.

$$E[\rho(\vec{r})] = E_k + E_{p,e,N} + E_{p,e,e} + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (2)$$

Onde E_k corresponde a energia cinética total, E_p , e , N , a energia potencial elétron-núcleo, E_p , e , e a energia potencial eletrônica e $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, a energia de troca e correlação, que leva em conta os efeitos de spin⁷². Dentre os termos da equação (2), que ganha notório destaque é o $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, pois este contém todas as informações da energia não clássica, mas sua expressão exata ainda não é conhecida. A resolução deste termo, com elevada confiabilidade, se faz necessário por se levar em conta os efeitos de vários corpos, isso só é possível através de aproximações matemáticas no termo. Entre as aproximações mais utilizadas para este termo estão a aproximação da densidade local (*Local Density Approximation-LDA*) e seu aperfeiçoamento chamado de aproximação do gradiente generalizado (*Generalized Gradient Approximation-GGA*).

A energia de perturbação de segunda ordem, $E^{(2)}$, pode ser estimada de acordo com a equação abaixo. Para cada doador (i) e receptor (j), a energia de estabilização, associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada como:

$$\mathbf{E}^{(2)} = \Delta \mathbf{E}_{ij} = q_i \frac{F(i, j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (3)$$

Onde q_i corresponde à ocupação do orbital do doador, ϵ_i e ϵ_j , as diagonais dos elementos e $F(i, j)$ é o elemento da matriz diagonal NBO fock. NBO é baseado em um método para transformação da energia ótima em uma dada função de onda em forma localizada para a densidade eletrônica do elétron entre os orbitais nas estruturas químicas, ligantes - ocupados, correspondendo aos pares de elétrons (preenchidos ou desemparelhados), e antiligante (desocupados), satisfazendo à estabilização para doador-receptor entre as interações na estruturas analisadas.³⁸. A distribuição eletrônica de uma molécula, representada pela densidade eletrônica é usado como fator “palpável” na mecânica-quântica, assim possibilitando uma formulação conceitual mais acessível na descrição de sistemas químicos, ao contrário das características abstrata da função de onda multieletrônica total utilizadas em outros métodos da química quântica usada na resolução da equação de Schrödinger.

Capítulo 3

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 DETALHES COMPUTACIONAIS

Todos os cálculos foram realizados usando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), no pacote computacional Gaussian 09W.³⁰ O Funcional PBE1PBE foi utilizado combinado com o conjunto de bases Lanl2DZ e SDD para verificar quem melhor descreve as funções de onda do sistema, para verificar se todas as estruturas otimizadas representavam um mínimo de energia, cálculos de frequências foram realizadas. O estado de menor energia do sistema foi observado quando suas frequências se mostram todas reais. Com a finalidade de observar o comportamento de cada um dos sistemas em diferentes estados redox do NO, bem como as respectivas multiplicidades, foram realizados cálculos tomando como base os três estados redox do óxido nítrico, NO⁰, NO⁺ e NO⁻ e suas respectivas multiplicidades, que variou de S=0 até S=5/2 dependendo do estado redox em conjunto com a presença do ligante. Para avaliar a natureza das interações doador-receptor nos complexos de Fe^{II} e Ru^{II}, foi utilizada a energia de perturbação de segunda ordem E(2)³ essa energia está relacionada com a deslocalização ocorrida na estabilização de dois elétrons entre os orbitais ocupados do ligante (doador, i) e os orbitais virtuais do metal (receptor, j) ou seja, E(2) é uma alternativa importante para se calcular a doação de carga (ligante-metal) e a retrodoação de carga (metal-ligante).

A energia de perturbação de segunda ordem, E(2), pode ser estimada de acordo com a equação abaixo. Para cada doador (i) e receptor (j), a energia de estabilização, associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada como:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

Onde q_i corresponde à ocupação do orbital do doador, ϵ_i e ϵ_j , as diagonais dos elementos e $F(i, j)$ é o elemento da matriz diagonal NBO fock. NBO é baseado em um método para transformação da energia ótima em uma dada função de onda em forma localizada para a

densidade eletrônica do elétron entre os orbitais nas estruturas químicas, ligantes - ocupados, correspondendo aos pares de elétrons (preenchidos ou desemparelhados), e antiligante (desocupados), satisfazendo à estabilização para doador-receptor entre as interações na estruturas analisadas.³⁸ Todos os cálculos presentes neste trabalho serão realizados em vácuo.

Capítulo 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Parâmetros Geométricos

4.1.1 Estrutura do complexo $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO^-)$

Para analisar qual conjunto de método e base melhor descreve as propriedades físico-químicas do sistema os dados teóricos de parâmetros geométricos foram comparados com dados experimentais encontrados na literatura.⁴¹ A multiplicidade adotada para a comparação dos sistemas calculados teoricamente foi a de spin baixo. Na tabela 1 são mostrados os principais comprimentos de ligações, ângulo e frequências teórica comparadas como o complexo $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO^-)$.³⁵

Tabela 1. Valores dos principais parâmetros geométricos do complexo $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO^-)$ teórico e experimental e suas diferenças.

	$Trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]^{+1}/(NO^-)$		Exp.
	Lan12dz	SDD	
	PBE1PBE	PBE1PBE	
Fe–NO	1,820	1,825	1,926 ^a
Δr	0,106	0,101	
N–O	1,254	1,257	1,261 ^a
Δr	0,007	0,004	
Fe–Py	2,241	2,262	2,122 ^a
Δr	-0,119	-0,140	
$\angle FeNO$	121,2	121,6	132,0 ^a
Δr	10,8	10,4	
$\angle PyFeNO$	177,2	177,4	178,3 ^a
Δr	1,1	0,9	
ν_{Fe-NO}	331,6	335,0	336,2 ^a
Δr	4,64	1,18	
ν_{N-O}	1536	1534	1541 ^a
Δr	5,0	7,0	

$\nu\text{Fe-Py}$	631	630	642 ^a
Δr	11,0	12,0	

Δr = Diferença entre dado teórico e experimental. As unidades de comprimento de ligação, ângulos e número de ondas estão em *angstrom* (Å), graus (°) e centímetros (cm^{-1}), respectivamente. ^a Dados obtidos à partir das análises com cálculos esperados para o mais estável dos complexos sintetizados³⁵.

Na Tabela 1 pode ser observado que a menor variação encontrada entre os valores teórico e experimental de comprimentos de ligação é obtida quando a base SDD esta presente nos cálculos. A variação no comprimento de ligação ferro-óxido nítrico (Fe–NO) foi de apenas 0,101 Å. A variação obtida na ligação do oxido nítrico (N–O) também confirma o esperado para a base SDD, tendo o valor como sendo igual a 0,004 Å. Quando são observados os ângulos, a base SDD obteve os menores valores de variação para os ângulos ($\angle\text{FeNO}$) e ($\angle\text{PyFeNO}$) de 10,5° e 1,0°, respectivamente. As frequências vibracionais do estiramento simétrico $\nu\text{N-O}$ e $\nu\text{Fe-Py}$ foram calculados em 631 e 1536 cm^{-1} , respectivamente e nesse caso excepcional a base Lan12dz se destacou muito bem. Esses valores estão de acordo com os dados relatados na literatura³⁵ de 1541 e 642 cm^{-1} , respectivamente.

As estruturas otimizadas com o melhor modelo que descreve o sistema *trans*- $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{NO}(\text{oxa-aza})\text{Py}]^{+1}/(\text{NO}^-)$ é mostrado na Figura 1.

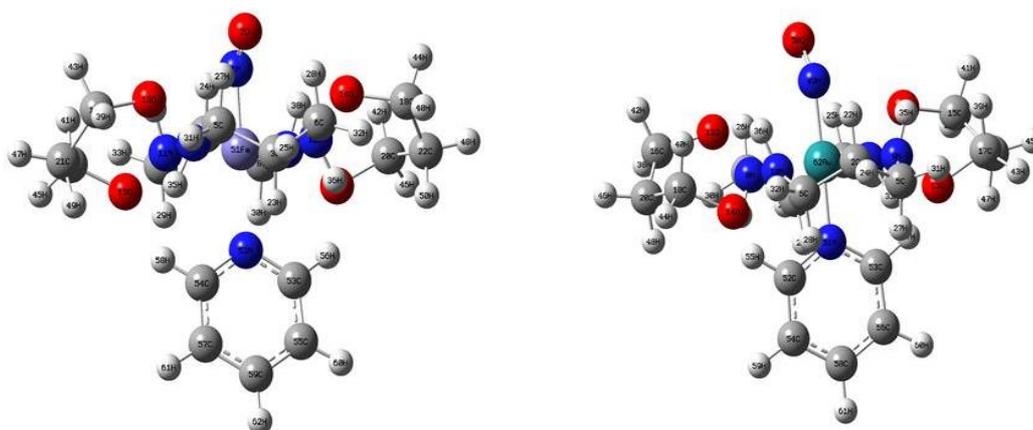


Figura 6. Geometria Otimizada (a) *trans*- $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{NO}(\text{oxa-aza})\text{Py}]^{+1}/(\text{NO}^-)$ e (b) *trans*- $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}(\text{oxa-aza})\text{Py}]^{+1}/(\text{NO}^-)$, com o conjunto de método/base, respectivamente, PBE1PBE/SDD.

Fonte: (GaussView 5.0.8)

4.1.2 Estrutura do complexo *trans*-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹/(NO⁻).

Tabela 2. Valores dos principais parâmetros geométricos do complexo *trans*-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹ / (NO⁻) teórico e experimental e suas diferenças.

<i>Trans</i> -[Ru ^{II} NO(oxa-aza)Py] ⁺¹ / (NO ⁻)			
	Lan12dz	SDD	
	PBE1PBE	PBE1PBE	Exp.
Ru–NO	1,913	1,904	1,792 ^a
Δr	-0,121	-0,112	
N–O	1,260	1,263	1,174 ^a
Δr	-0,086	-0,089	
Ru–Py	2,365	2,323	2,154 ^a
Δr	-0,211	-0,169	
<RuNO	121,1	121,9	122,3 ^a
Δr	1,2	0,4	
<PyRuNO	177,4	177,6	179,2 ^a
Δr	1,8	1,6	
∅Ru–NO	672,0	676,0	555 ^a
Δr	-117	-121	
∅N–O	1460	1453	1473 ^a
Δr	13	20	
∅Ru–Py	454	459	653 ^a
Δr	199	194	

Δr = Diferença entre dado teórico e experimental. As unidades de comprimento de ligação, ângulos e número de ondas estão em angstrom (Å), graus (°) e centímetros (cm⁻¹), respectivamente. ^aAssignments and data from: Estudo das propriedades Químicas e eletroquímicas de *trans* [RuCl(NO)(Py)₄]Cl₂.3H₂O ref. : 2008, Zênis Novais da Rocha, Elia Tfouni, Ivy Calandrelí, **Reactions Following The Two-Electron Reduction of *trans*-[RuCl(NO)(py)₄]Cl₂ in Acetonitrile**, XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (XIV BMIC) and I Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry (I LABIC), Resumo, ISSN.

De acordo com os parâmetros selecionados na Tabela 2 observa-se que, as menores variações de comprimento de ligação ocorreram quando a base SDD é utilizada nos cálculos. O comprimento da ligação Ru–Py apresenta uma variação de apenas -0,169Å em comparação ao valor experimental ⁴². Em uma segunda comparação, o comprimento de ligação Rutênio óxido nítrico (Ru–NO) calculada foi de 1,904 Å, sendo maior 0,112Å, em comparação ao valor experimental.

Já para o valor da ligação nitrogênio oxigênio do ligante oxido nítrico é obtido menor variação -0,086 Å para base Lanl2dz, mas ainda se confirma a maior eficiência nesse quesito para a base SDD citada anteriormente. Outros valores selecionados na tabela 2 foram os principais ângulos formados entre o Ru o ligante nitrosil (<RuNO) e o observado entre o ligante Piridina, rutênio e nitrosil (<PyRuNO). Os valores apresentados entre as variações nos ângulos <RuNO de 0,4° e o <PyRuNO de 1,6° confirmam os melhores resultados para a base SDD. Para as principais frequências vibracionais presentes na tabela 2 é observado que o menor valor, -117 cm⁻¹ na ligação ν Ru–NO é obtido quando a base lanl2dz esta presente. Já a da ligação ν Ru–Py é de 194 cm⁻¹ para a base SDD.

As estruturas otimizadas com o melhor modelo que descreve o sistema *trans*-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹/(NO⁻) é mostrado na Figura 1.

Com relação à escolha do método utilizado para cada complexo, foi observado que o métodos PBE1PBE aproximam-se mais dos dados experimentais. Sendo assim o conjunto de método e base utilizados para descrever os parâmetros dos complexos *trans*-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹/(NO⁻) e *trans*-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Py]⁺¹/(NO⁻) foram PBE1PBE em conjunto com a base SDD.

Pelos resultados obtidos o método PBE1PBE juntamente com o conjunto de base SDD foram os que melhor descrevem os parâmetros geométricos e vibracionais. Desta forma, todos os resultados foram calculados pelo modelo PBE1PBE/SDD.

4.2 Análises das Multiplicidades

4.2.1 Complexo *trans*-[Fe^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺

Na tabela 3 são apresentados os principais parâmetros geometrias das estruturas mais estáveis do complexo *trans*-[Fe^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺ em função dos seus possíveis estados de oxidação.

Tabela 3. Parâmetros geométricos da estrutura mais estável do complexo *trans*- [Fe^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺ com o conjunto PBE1PBE/SDD.

L		Spin	Fe-NO (Å)	Fe-L (Å)	<Fe-N-O (°)
Et ₃ P	NO ⁰	½	1,804	2,409	143,9
	NO ⁺	2	1,657	2,377	176,9
	NO ⁻	2	1,797	2,502	122,2
Py	NO ⁰	½	1,845	2,133	145,2
	NO ⁺	0	3,651	2,054	149,1
	NO ⁻	2	1,810	2,261	121,6

Na Tabela 3 pode ser observado o comportamento dos principais parâmetros geométricos em função das possíveis multiplicidades do complexo *trans*-[Fe^{II}L(NO)(oxa-aza)]ⁿ⁺ assim como os possíveis estados redox que o NO pode adotar.

Quando o ligante Piridina (L=Py) está presente na posição *trans*, são possíveis dois estados de spin um duplete (S=1/2) e outro quadruplete (S=3/2). Os cálculos de energia eletrônica mostra que o estado de S=3/2 é menos estável que S=1/2 cerca de 4 kcal mol⁻¹. Esse resultado está de acordo com a literatura que afirma que nos complexos hexacoordenados de Fe²⁺ o estado de menor multiplicidade são os mais estáveis ^a. A mesma tendência foi observada para os complexos tendo o NO na forma reduzida (NO⁻) e oxidada (NO⁺) com energia relativa de 3 kcal mol⁻¹ e 5 kcal mol⁻¹, respectivamente. O complexo formado pela presença do ligante Trietilfosfina (L= Et₃P) na posição *trans* ao ligante NO pode adotar estados de spin duplete (S=1/2) ou quadruplete (S=3/2) quando o NO⁰, e singleto (S=0), tripleto (S=1) ou quinpleto (S=2), em ambos os estados redox NO⁺ ou NO⁻. Para o NO⁰ o complexo de estado de spin S=3/2 é cerca de 2 kcal mol⁻¹ menos estável quando comparado com o S=1/2. Já para NO⁺ o estado de menor energia foi S=0, em comparação ao S=1, tendo energia relativa de 6,2 kcal mol⁻¹. A menor diferença é o observado para o estado S=2 cerca de 1,0 kcal mol⁻¹. Em relação ao estado redox NO⁻ a configuração mais estável foi a S=2, com uma diferença de energia de 1,5 kcal mol⁻¹ quando comparado com o estado S=0 e 8,3 kcal mol⁻¹ quando comparado com o S=1.

As estruturas do complexo *trans*-[Fe^{II}L(NO)(oxa-aza)]ⁿ⁺, onde o L = Py ou Et₃P e n pode assumir valores de 0 a 3, formadas pelas diferentes configurações de estado de spin apresentaram em sua maioria hexacoordenados em uma geometria preferencialmente octaédrica em seus menores estados energéticos.

4.2.2 Complexo *trans*-[Ru^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺

Na tabela 4 são apresentados os principais parâmetros geométricos das estruturas mais estáveis do complexo *trans*-[Ru^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺ em função dos seus possíveis estados de oxidação.

Tabela 4. Parâmetros geométricos da estrutura mais estável do complexo *trans*-[Ru^{II}(NO)(oxa-aza)L]ⁿ⁺ com o conjunto PBE1PBE/SDD.

L		Spin	Ru-NO (Å)	Ru-L (Å)	<Ru-N-O (°)
Et ₃ P	NO ⁰	½	1,894	2,393	144,2
	NO ⁺	0	1,768	2,468	122,9
	NO ⁻	0	1,922	2,448	122,9
Py	NO ⁰	½	1,878	2,192	144,9
	NO ⁺	0	1,762	2,145	178,5
	NO ⁻	0	1,904	2,323	121,9

Na presença do ligante cloro (L=Py), na posição *trans* ao NO, o complexo pode adotar estados de spin dubleto (S=1/2) ou quadrupletto (S=3/2), isso quando o estado redox do NO é neutro, a carga do complexo é 2. Neste caso o estado S=1/2 é 7,5 kcal mol⁻¹ mais estável que o S=3/2. Já quando o estado redox do NO encontra-se oxidado (NO⁺) ou reduzido (NO⁻), em ambos os complexos é possível adotar os estados de spin singlete (S=0) ou quípleto (S=2). Para esse sistema o estado de spin S=0 foi mais favorável energeticamente, sendo 13,5kcal mol⁻¹ e 12,5kcal mol⁻¹ para o NO⁺ e NO⁻, respectivamente.

A substituição do ligante *trans* ao NO⁰ por Et₃P formam complexos com duas possíveis multiplicidades dubleto (S=1/2) e quadrupletto (S=3/2). O complexo de estado S=1/2 e 7,5 kcal mol⁻¹ mais estável que S=3/2, Com o mesmo ligante na posição *trans*, porém com o estado de oxidado do NO,⁺ o complexo pode adotar estado de spin singlete (S=0), tripleto (S=1) e quípleto (S=2). Dentre estes estados, o S=0 mostrou-se 6,1 kcal mol⁻¹ com relação ao S=1 e 20 kcal mol⁻¹ em relação ao S=2. Já no estado reduzido do NO⁻, o complexo pode adquirir os mesmos estados de spin do estado oxidado NO⁺. Entretanto, o estado S=0 mostrou ser mais estável 5,0 kcal/mol e 14kcal/mol em relação ao S=1 e S=2, respectivamente.

O complexo $trans-[Ru^{II}L(NO)(oxa-aza)]^{n+}$ onde $L = Py$ e Et_3P e n variando de 0 a 3 formados pelas diferentes configurações de spin demonstraram favorecimento pela hexacoordenação e preferência de geometria octaédrica. Quando comparados os metais presentes nos complexos Ferro (Fe^{II}) e Rutênio (Ru^{II}) pode ser verificado que os complexos mais estáveis contendo Fe^{II} encontra-se em estado de spin alto. Entretanto, para o metal Ru^{II} a maioria dos complexos encontra-se em estado de spin baixo.

4.3 Natureza da interação $M^{II}-NO$ no complexo $trans-[M^{II}L(NO)(oxa-aza)]^{n+}$ quando $M=Fe^{II}$ ou $M=Ru^{II}$ Cálculos de NBO

Os resultados obtidos para as energias $E(2)$ e cargas NBO, para os complexos estudados são mostrados nas tabelas 5 e 6, abaixo.

Tabela 5. Energia de perturbação de segunda ordem $E(2)$, em Kca/mol, e carga NBO sobre o íon metálico e os ligantes calculados para os complexos $trans-[Ru^{II}NO(oxa-aza)Et_3P]^{n+}/(NO^0), (NO^+), (NO^-)$ e $trans-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Et_3P]^{n+}/(NO^0), (NO^+), (NO^-)$.

Ru				Fe			
Doador	Receptor	E_2	Carga	Doador	Receptor	E_2	Carga
NO ⁰				NO ⁰			
LP(P/Et ₃ P)	Ru	-	Ru (-0,078)	LP(P/Et ₃ P)	Fe	-	Fe (-0,134)
LP(N/NO ⁰)	Ru	17,36	P/Et ₃ P (1,878)	LP(N/NO ⁰)	Fe	-	P/Et ₃ P (1,911)
LP(Ru)	P/Et ₃ P	0,46	N/NO ⁰ (-0,093)	LP(Fe)	P/Et ₃ P	0,72	N/NO ⁰ (0,312)
LP(Ru)	N/NO ⁰	5,19		LP(Fe)	N/NO ⁰	13,02	
NO ⁻				NO ⁻			
LP(P/Et ₃ P)	Ru	-	Ru (0,658)	LP(P/Et ₃ P)	Fe	-	Fe (0,164)
LP(N/NO ⁻)	Ru	14,44	P/Et ₃ P (0,925)	LP(N/NO ⁻)	Fe	-	P/Et ₃ P (1,826)
LP(Ru)	P/Et ₃ P	6,79	N/NO ⁻ (-0,180)	LP(Fe)	P/Et ₃ P	0,59	N/NO ⁻ (-0,024)
LP(Ru)	N/NO ⁻	4,19		LP(Fe)	N/NO ⁻	12,29	
NO ⁺				NO ⁺			
LP(P/Et ₃ P)	Ru	-	Ru (0,833)	LP(P/Et ₃ P)	Fe	-	Fe (-0,283)
LP(N/NO ⁺)	Ru	110,75	P/Et ₃ P (1,607)	LP(N/NO ⁺)	Fe	-	P/Et ₃ P (2,018)
LP(Ru)	P/Et ₃ P	2,33	N/NO ⁺ (-0,032)	LP(Fe)	P/Et ₃ P	0,88	N/NO ⁺ (0,577)
LP(Ru)	N/NO ⁺	19,28		LP(Fe)	N/NO ⁺	72,36	

Tabela 6. Energia de perturbação de segunda ordem E(2), em Kca/mol , e carga NBO sobre o íon metálico e os ligantes calculados para os complexos *trans*-[Ru^{II}NO (oxa-aza)Py]ⁿ⁺/(NO⁰),(NO⁺),(NO⁻) e *trans*-[Fe^{II}NO(oxa-aza)Py]ⁿ⁺/(NO⁰),(NO⁺),(NO⁻).

Ru				Fe			
Doador	Receptor	E2	Carga	Doador	Receptor	E2	Carga
NO ⁰				NO ⁰			
LP(N/Py)	Ru	-	Ru (0,082)	LP(N/ Py)	Fe	2,85	Fe (0,511)
LP(N/ NO ⁰)	Ru	5,19	N/ Py (-0,434)	LP(N/NO ⁰)	Fe	-	N/ Py (-0,530)
LP(Ru)	N/ Py	-	N/NO ⁰ (0,227)	LP(Fe)	N/ Py	1,40	N/NO ⁰ (0,069)
LP(Ru)	N/NO ⁰	15,05		LP(Fe)	N/NO ⁰	4,85	
NO ⁻				NO ⁻			
LP (N/ Py)	Ru	-	Ru (0,017)	LP(N/ Py)	Fe	66,15	Fe (0,137)
LP (N/NO ⁻)	Ru	142,61	N/Py (-0,461)	LP (N/NO ⁻)	Fe	63,35	N/ Py (0,477)
LP (Ru)	N/ Py	58,60	N/NO ⁻ (0,023)	LP(Fe)	N/ Py	27,12	N/NO ⁻ (-0,020)
LP (Ru)	N/NO ⁻	2,14		LP(Fe)	N/NO ⁻	1,98	
NO ⁺				NO ⁺			
LP (N/ Py)	Ru	-	Ru (0,242)	LP(N/ Py)	Fe	3,27	Fe (1,088)
LP (N/NO ⁺)	Ru	6,30	N/ Py (-0,435)	LP (N/NO ⁺)	Fe	1,90	N/ Py (-0,606)
LP (Ru)	N/ Py	2,14	N/NO ⁺ (0,406)	LP(Fe)	N/ Py	-	N/NO ⁺ (0,102)
LP (Ru)	N/NO ⁺	58,60		LP(Fe)	N/NO ⁺	0,11	

A análise NBO com a energia de perturbação de segunda ordem foi desenvolvida para melhor entendimento da natureza das interações metal-ligante nos complexos estudados. Antes de iniciarmos a discussão dos resultados é importante lembrar que nesses complexos apenas os estados espectroscópicos mais estáveis foram considerados, por exemplo, para o metal Ferro o estado quinteto e para o metal Rutênio o estado singleto.

De modo geral a transferência de elétrons ocorre dos pares de elétrons isolados (lone pair), para orbitais ocupados dos ligantes, para os orbitais desocupados do metal.

Detalhes da análise NBO nos mostram que comparando Fe^{II} e Ru^{II} , para o segundo metal os resultados esperados de acordo com a literatura foram bem melhores, no que se refere por exemplo às energias E(2) observadas nas tabelas 5 e 6. É visível que a absorção de NO no complexo de Rutênio e com NO na forma reduzida é bem mais ampla que na forma oxidada e neutra, isso se da, por conta da grande doação de elétrons desse ligante para o metal, que se realça com o valor 142,61 Kcal mol⁻¹ . As tabelas 5 e 6 também mostram que

quando o ligante é piridina, a saída do NO também será dificultada para o Ru^{II} visto que a doação da Piridina para o metal é nula isso se deve ao par de elétrons pouco ressonante da mesma.

Na tabela 6, pode-se observar que para o Fe^{II} os resultados para a melhor absorção do NO na forma reduzida também se repetem, sendo assim a energia para E(2) sera de 63,35 Kcal mol⁻¹ do ligante NO⁻ para o metal e para confirmar essa tendência a energia para a doação do ligante Py para o Fe^{II} foi de 66,15 Kcal mol⁻¹ o que indica fortes doações ligante-metal e a absorção do NO na forma reduzida com melhor destreza.

Para o ligante Trietil fosfina (Et₃P), os valores mostram uma certa semelhança com o esperado para Fe^{II} e Ru^{II} o ligante NO na forma reduzida doando uma certa densidade eletrônica para os dois metais, mas ainda prevalecendo o rutênio como o mais estável para absorção de NO nessa mesma forma E(2) de 14,44 Kcal mol⁻¹ como mostra a tabela 5, no entanto um valor da análise NBO não saiu de acordo com o esperado para o ligante NO⁺ coordenando ao Ru^{II}. Uma doação do ligante NO⁺ para o metal, de 110,7 Kcal mol⁻¹ mostrou-se fora do padrão, já que para esse valor de E(2), o ligante NO na forma oxidada fica bastante preso ao metal o que não seria esperado para essa forma e sim o contrário. Uma explicação para esse fato é que o mesmo se da, por conta do par de elétrons da trietilfosfina se encontrar de certa forma impedido estericamente.

4.4 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-vis)

Os complexos mais estáveis otimizados foram caracterizados por espectroscopia na região do ultravioleta e visível. Os espectros eletrônicos para os ligantes que tornam os complexos mais estáveis *trans* ao NO, estão representados nas Figuras 7 e 10, sendo que os mesmos foram todos verificados para o ligante NO⁻ na forma reduzida. Para um melhor entendimento dos espectros na região do ultravioleta e visível dos complexos *trans*-[M^{II}L(NO⁻)(*oxa-aza*)]ⁿ⁺ (n=0 a 3) onde M= Fe^{II}, Ru^{II} e L=Py, é necessário primeiro identificar quais as características dos principais orbitais de fronteiras HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) presentes nesses complexos. Nesse tocante, as Tabelas 7 e 8 são úteis, uma vez que estas mostram quais os principais orbitais de fronteira, bem como cada um desses orbitais é composto, levando em conta os mais estáveis complexos com estado reduzido para o NO, permitindo com isso observar

como a densidade de carga se distribui ao longo dos orbitais, como também a força do Oscilador e seus comprimentos de onda.

Uma vez que os principais orbitais estão identificados, é possível saber quais os tipos de transferências de cargas existentes. Por exemplo, quando ocorre uma transferência de carga do orbital HOMO-1 para o LUMO+1, o tipo de transferência de carga será de ligante para Ligante (LLCT), resultante da transferência de carga eletrônica dos orbitais de um ligante para os orbitais de energias mais favoráveis do outro ligante.

Pode-se observar na Tabela 7 que para o óxido nítrico reduzido, NO^- , a região de maior intensidade é formada pelo comprimento de onda 285 nm (o maior pico), Este comprimento foi obtido através do espectro de UV-VIS que está representado pela figura 9. A força do Oscilador referente a essa banda é de 0,0044 e as contribuições para o referido pico e a porcentagem de transferência de carga eletrônica total, são respectivamente: HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (86%), que se referem aos seguintes orbitais moleculares 115 \rightarrow 118(86%).

Assim, no caso considerado anteriormente, para o NO^- , o pico de 285 nm é do tipo LLCT, devido ao deslocamento da densidade de carga do HOMO-1 que é predominantemente no ligante NO para o LUMO+1, do orbital vazio referente ao ligante Py. Sabendo quais orbitais de fronteira participam do complexo, e uma vez observado como cada um deles é composto, Tabela 7, é possível identificar os principais tipos de transferências de carga e as transições eletrônicas existentes para um determinado comprimento de onda, com isso será possível uma melhor compreensão do Espectro UV do complexo *trans*-[Ru^{II} NO⁻ (oxaza)Py]ⁿ.

Tabela 7. Principais atribuições de picos do espectro eletrônico do complexo *trans*-[M^{II}L(NO⁻)(oxa-aza)]ⁿ⁺ (n=0 a 3) onde M=Ru^{II} e L=Py, energia e tipos de banda.

Tipo de transferência de cargas	$\lambda(\text{nm})$	Força do Oscilador (f)	Contribuição Orbital (%) H=HOMO,L=LUMO, L+1=LUMO+1, etc.
LMCT	289	0,0894	HOMO-0 → LUMO+15 (69%)
MLCT	265	0,0018	HOMO-3 → LUMO+1 (100%)
LLCT	269	0,0070	HOMO-0 → LUMO+16 (84%)
LLCT	417	0,0070	HOMO-0 → LUMO+10 (82%)
LLCT	381	0,0070	HOMO-0 → LUMO+11 (95%)
LLCT	303	0,0089	HOMO-0 → LUMO+14 (63%)
LLCT	355	0,0125	HOMO-0 → LUMO+12 (71%)
MLCT	210	0,0060	HOMO-0 → LUMO+28 (68%)
MLCT	212	0,0197	HOMO-2 → LUMO+7 (38%)
LLCT	218	0,0070	HOMO-0 → LUMO+25 (82%)
MLCT	221	0,0001	HOMO-2 → LUMO+5 (69%)
LLCT	285	0,0044	HOMO-1 → LUMO+1 (86%)
LLCT	225	0,0073	HOMO-2 → LUMO+6 (47%)
MLCT	209	0,0060	HOMO-0 → LUMO+28 (68%)
LLCT	233	0,0016	HOMO-0 → LUMO+21 (83%)
LLCT	229	0,0012	HOMO-0 → LUMO+22 (52%)

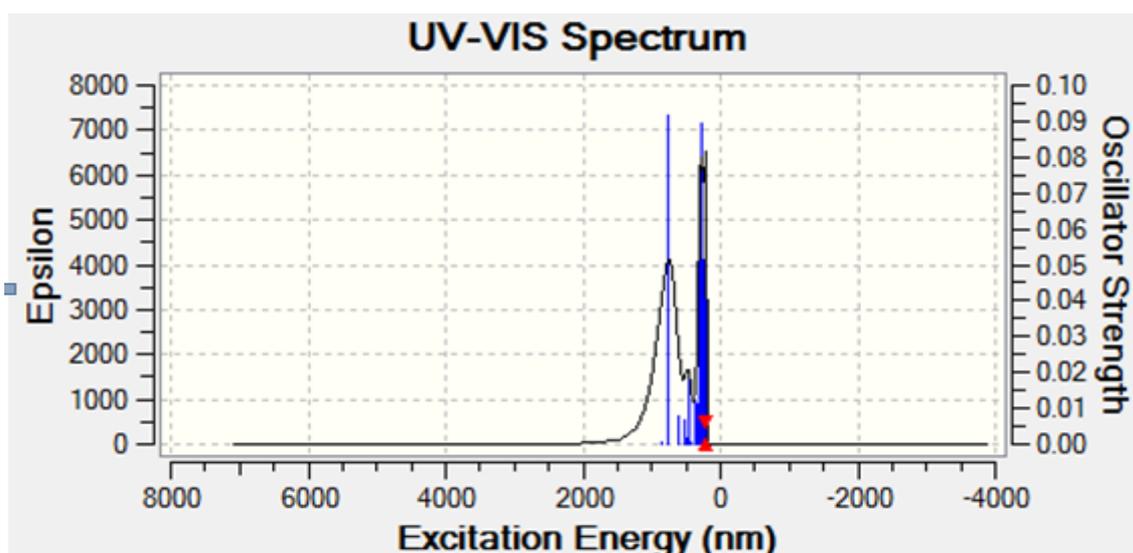


Figura 7. Espectro UV, teórico, do complexo *trans*-[Ru^{II} NO⁻(oxa-aza)Py]ⁿ.

Nas Figuras 8 e 9 é possível visualizar de forma qualitativa as principais bandas de transição presentes no complexo $trans\text{-}[\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^-(\text{oxa-aza})\text{Py}]^n$ com NO^- na forma reduzida.

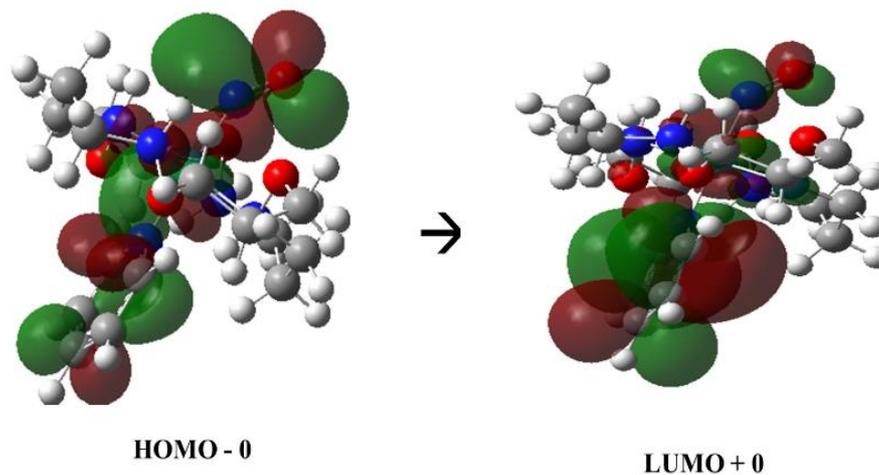


Figura 8. Orbitais envolvidos na transição eletrônica inicial do complexo $trans\text{-}[\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^-(\text{oxa-aza})\text{Py}]^n$.

Fonte: (GaussView 5.0.8)

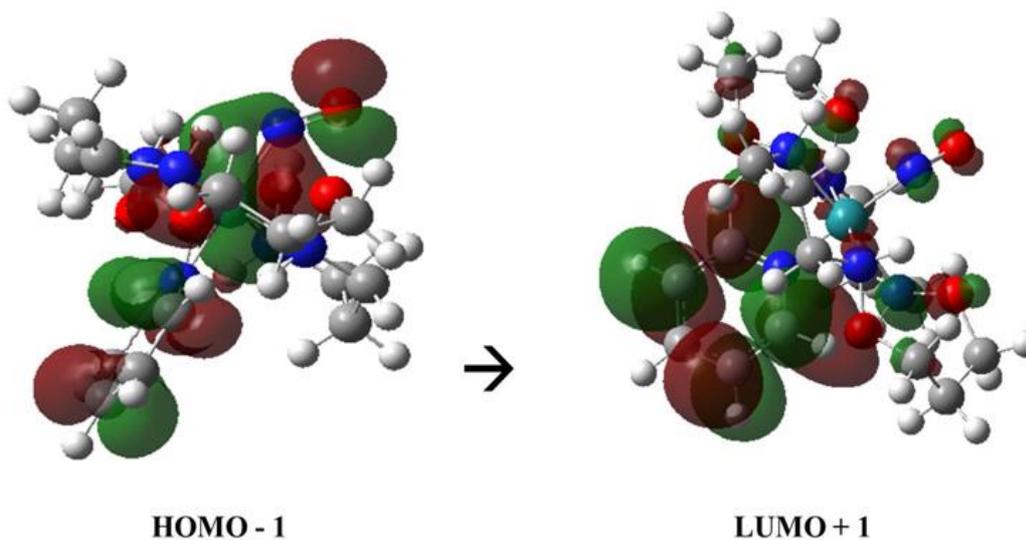


Figura 9. Orbitais moleculares envolvidos na principal transição eletrônica do complexo $trans\text{-}[\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^-(\text{oxa-aza})\text{Py}]^n$.

Fonte: (GaussView 5.0.8)

No que diz respeito ao GAP de energia envolvido na transição, pode-se registrar que

para o óxido nítrico reduzido, e comprimento de onda 285 em relação ao referido complexo, o mesmo possui o GAP de 4,4 ev confirmando que esse balanço considerável caracteriza uma transferência de carga do tipo LLCT que são banda características de interação com o NO. No que se refere à Tabela 8, representativa do complexo de Fe^{II} com óxido nítrico reduzido, NO⁻, a região de maior intensidade é formada pelo comprimento de onda 363 nm (o maior pico), obtido através do espectro de UV-VIS representado pela figura 12.

A força do Oscilador referente a essa banda é de 0,0899, esse sendo bem maior que o obtido no complexo de Ru^{II} observado na Tabela 7, o que nos indica que o complexo de Fe^{II} é mais estável quando comparado ao anteriormente citado. As contribuições para o referido pico e a porcentagem de transferência de carga eletrônica total, são respectivamente: HOMO-1 → LUMO+0 (53%) , que se referem aos seguintes orbitais moleculares 115 → 117(53%). Assim, o pico de 363 nm é do tipo MLCT, devido ao deslocamento da densidade de carga do HOMO-1 que é predominantemente do metal para o LUMO+0, do orbital vazio referente ao ligante Py.

Assim já sabendo os orbitais de fronteiras participantes do complexo, e por já ter sido observado como cada um deles é composto, Tabela 8, é possível identificar os principais tipos de transferências de carga e as transições eletrônicas existentes para um determinado comprimento de onda, com isso será possível uma melhor compreensão do Espectro UV do complexo *trans*-[Fe^{II} NO⁻ (oxa-aza)Py]ⁿ, conforme mostrado na Figura 10.

Tabela 8. Principais atribuição de picos do espectro eletrônico do complexo *trans*-[M^{II}L(NO)(oxa-aza)]ⁿ⁺ (n=0 a 3) onde M=Fe^{II} e L=Py, energia e tipos de banda.

Tipo de transferência de cargas	λ (nm)	Força do Oscilador (f)	Contribuição Orbital (%) H=HOMO,L=LUMO, L+1=LUMO+1, etc.
MLCT	331,2	0,0018	HOMO-1 → LUMO+2 (82%)
MLCT	315,2	0,0029	HOMO-1 → LUMO+1 (100%)
LLCT	328,0	0,0005	HOMO-0 → LUMO+12 (84%)
LLCT	395,6	0,0191	HOMO-0 → LUMO+9 (76%)
LLCT	474,8	0,0056	HOMO-0 → LUMO+6 (95%)
LMCT	454,2	0,0023	HOMO-0 → LUMO+7 (63%)
LLCT	420,1	0,0042	HOMO-0 → LUMO+8 (71%)
LLCT	307,7	0,0030	HOMO-0 → LUMO+13 (90%)
LLCT	216,4	0,0008	HOMO-6 → LUMO+0 (59%)
LLCT	222,3	0,0062	HOMO-4 → LUMO+0 (82%)
LLCT	222,2	0,0281	HOMO-5 → LUMO+0 (65%)

MLCT	363	0,0899	HOMO-1 → LUMO+0 (86%)
LLCT	231,8	0,0021	HOMO-1 → LUMO+7 (78%)
MLCT	294,6	0,0005	HOMO-3 → LUMO+2 (92%)
MLCT	306,9	0,0048	HOMO-2 → LUMO+1 (83%)
MLCT	250,6	0,0057	HOMO-2 → LUMO+5 (52%)

Obs: As demais porcentagens estão distribuídas em baixa quantidade no restante da molécula.

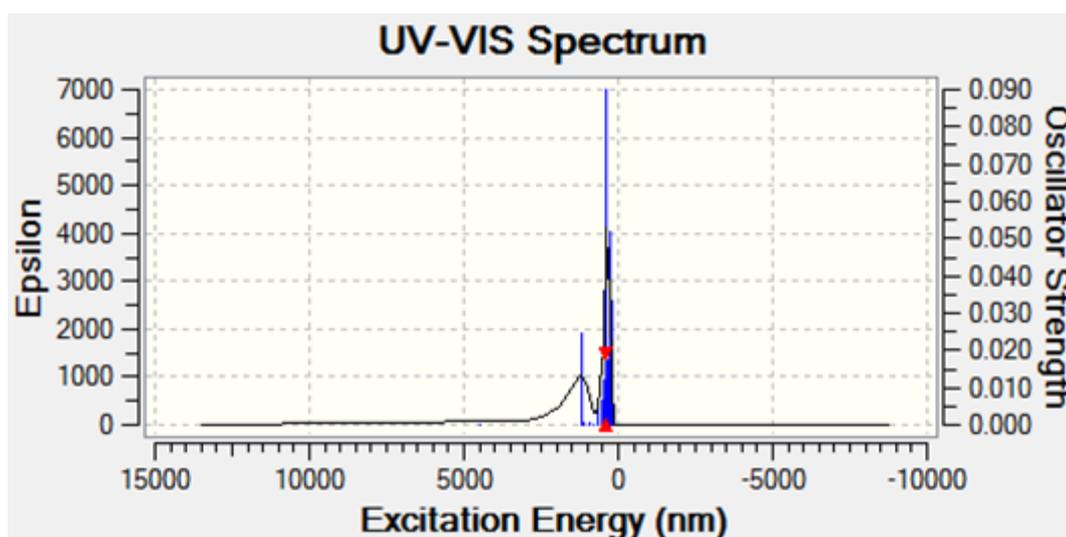


Figura 10. Espectro UV, teórico, do complexo *trans*-[Fe^{II}NO⁻(oxa-aza)Py]ⁿ.

As Figuras 11 e 12 permitem visualizar de forma qualitativa as principais bandas de transição presentes no complexo *trans*-[Fe^{II}NO⁻(oxa-aza)Py]ⁿ com NO⁻ na forma reduzida.

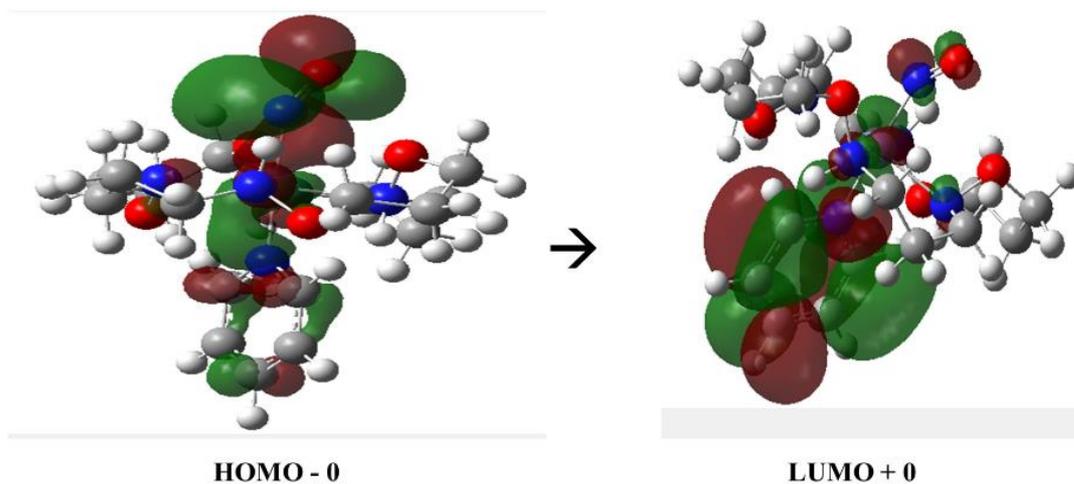


Figura 11. Orbitais envolvidos na transição eletrônica inicial do complexo *trans*-[Fe^{II} NO(oxa-aza)Py]ⁿ.

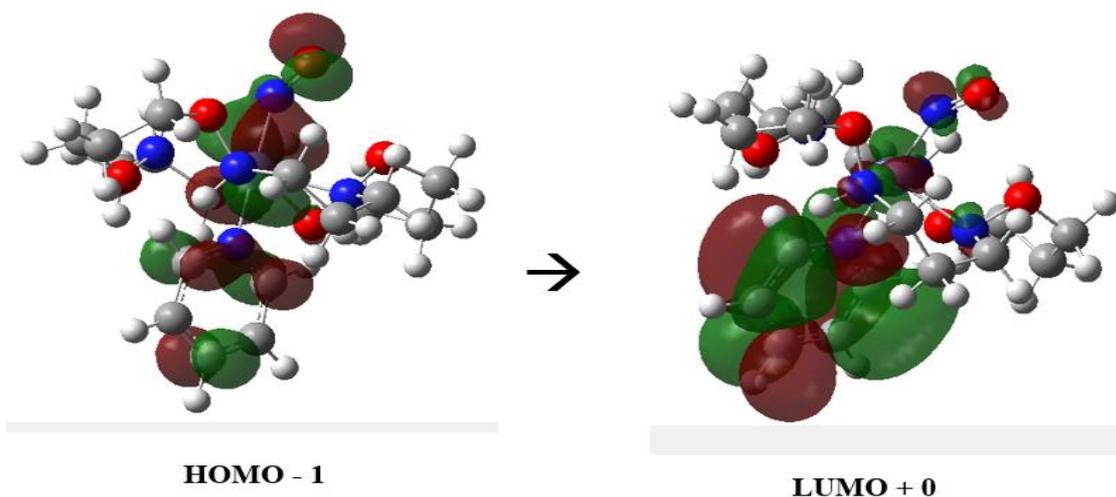


Figura 12. Orbitais moleculares envolvidos na principal transição eletrônica do complexo *trans*-[Fe^{II} NO(oxa-aza)Py]ⁿ.

No que diz respeito ao GAP de energia envolvido na transição, pode-se registrar que para o óxido nítrico reduzido, e comprimento de onda 363 em relação ao referido complexo, o mesmo possui o GAP de 3,41ev confirmando que esse balanço caracteriza uma transferência de carga do tipo MLCT que são bandas características de liberação de NO.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para caracterização teórica do complexo *trans*-[M(NO)(oxa-aza)L]ⁿ sendo que M pode ser Fe^{II} ou Ru^{II} e L igual a Py e Et₃P, na posição *trans* ao NO, e ainda n variando de 0 a 3, dependendo do estado redox do NO, foram realizados cálculos DFT com o método PBE1PBE combinado com as base Lanl2dz e SDD. O conjunto que melhor descreveu o sistema, aproximando-se dos dados na literatura, foi o formado por PBE1PBE/SDD, tanto para o formado pelo Fe^{II} como para o Ru^{II}. Partindo do conjunto de método e base definido, todos os outros dados computacionais são baseados neste conjunto.

As multiplicidades do complexo de Fe²⁺ mais estável, em geral, foram de spin alto enquanto os de Ru²⁺ de spin baixo, sendo que na maioria das estruturas os sistemas obtidos foram hexacoordenados.

Ao analisar o comportamento da ligação metal oxido nítrico, M–NO dos diferentes complexos propostos neste trabalho, pelo método NBO, o mesmo mostrou que independente do ligante e no estado redox do NO reduzido ocorre um aumento significativo na retro-doação entre M–NO independente do centro metálico. Comparando os metais é evidenciado que o Ru^{II} possui uma maior tendência de interação com o oxido nítrico reduzido.

Na análise dos espectros eletrônicos, dos complexos propostos, foi observado que o surgimento das bandas características de liberação do NO, *MLCT*, ocorreu principalmente entre os orbitais *d* do metal e π^* do NO, foi observado para os complexos *trans*-[Fe²⁺(NO)(oxa-aza)Py]ⁿ em um comprimento de onda em torno de 363nm.

6. PERSPECTIVAS

Para o futuro, pode-se obter dados dos espectros eletrônicos para os complexos com a presença do Ru^{II} e ainda desenvolver os cálculos destes complexos sobre a influência de diferentes solventes. Com esses dados quem sabe pode-se descrever mecanismos de liberação de NO em processos redox e fotoquímico. Desta forma, propor uma droga alternativa no controle do NO quando se for necessário para um organismo vivo.

REFERÊNCIAS

1. K. SVOBODA, J. ČERMÁK, and O. TRNKA. Chemistry and Emissions of Nitrogen Oxides (NO, NO₂, N₂O) in Combustion of Solid Fuels I. Heterogeneous Reactions - NO + NO₂. *Chem. Papers* 54 (2) 104–117 (2000).
2. Fateme Rezaei, Ali A. Rownaghi, Saman Monjezi, Ryan P. Lively, and Christopher W. Jones. SO_x/NO_x Removal from Flue Gas Streams by Solid Adsorbents: A Review of Current Challenges and Future Directions. *Energy & Fuels* 2015 29 (9), 5467-5486. DOI: 10.1021/acs.energyfuels.5b01286.
3. Wendell W. Walters, Bruce D. Tharp, Huan Fang, Brian J. Kozak, and Greg Michalski. Nitrogen Isotope Composition of Thermally Produced NO_x from Various Fossil-Fuel Combustion Sources. *Environmental Science & Technology*, 2015 49 (19), 11363-11371. DOI: 10.1021/acs.est.5b02769.
4. Shon Z, Madronich S, Song S, et al. and Physics Characteristics of the NO-NO₂-O₃ system in different chemical regimes during the MIRAGE-Mex field campaign. 2008;(2):7153–7164.
5. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. v.84(December):9265-9269.1987.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2827174>.
6. Sousa a M, Prado W a. The dual effect of a nitric oxide donor in nociception. *Brain Res*. 2001;897(1-2):9–19. Available at:
7. Calvert JW, Lefler DJ. Clinical translation of nitrite therapy for cardiovascular diseases. *Nitric Oxide*. 2010; 22(2):91–7. doi:10.1016/j.niox.2009.11.001.
8. Moncada S, Higgs E a. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl :S193–201. doi:10.1038/sj.bjp.0706458.
9. Dhir A, Kulkarni S. K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011;24(3):125–31. doi:10.1016/j.niox.2011.02.002.
10. Cury Y, Picolo G, Gutierrez VP, Ferreira SH. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide*. 2011;25(3):243–54. doi:10.1016/j.niox.2011.06.004.
11. Ferrando S, Gallus L, Gambardella C, et al. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) immunoreactivity in the olfactory system of a cartilaginous fish. *J Chem Neuroanat*. 2012;43(2):133–40. doi:10.1016/j.jchemneu.2012.03.005.
12. Rasheed Z, Alzolibani A a, Al-Shobaili H a, Saif G Bin, Al Robaee A a. Biochemical and immunological studies on erythrocytes superoxide dismutase modified by nitric oxide in patients with alopecia areata: Implications in alopecia patchy persistent and alopecia universalis. *Immunol Lett*. 2014; 160(1):50–7. doi:10.1016/j.imlet.2014.03.007.

-
13. Toda N, Imamura T, Okamura T. Alteration of nitric oxide-mediated blood flow regulation in diabetes mellitus. *Pharmacol Ther.* 2010;127(3):189–209. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.04.009.
14. Granik VG, Ryabova SY, Grigoriev NB. Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects). *Russ Chem Rev.* 1997;66(8):717–731. doi:10.1070/RC1997v066n08ABEH000317.
15. Lopes RA, Pivato LS. Hipersensibilidade imediata: uma revisão sobre anafilaxia. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 5, n. 1, p. 147-160, jan./abr. 2012 - ISSN 1983-1870.
16. Borges IN, Carvalho JS De. Abordagem geral do choque anafilático. *Rev Med Minas Gerais*, 2012. 22(2): 174-180.
17. Delgado R, Costa J, Guerra KP, Lima LMP. Lanthanide complexes of macrocyclic derivatives useful for medical applications. *Pure Appl Chem.* 2005;77(3):569–579. doi:10.1351/pac200577030569.
18. Haas KL, Franz KJ. Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. *Chem Rev.* 2009;109(10):4921–60. doi:10.1021/cr900134a.
19. Tfouni E, Truzzi DR, Tavares A, Gomes AJ, Figueiredo LE, Franco DW. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Nitric Oxide.* 2012; 26(1):38–53. doi:10.1016/j.niox.2011.11.005.
20. Tfouni E, Ferreira KQ, Doro FG, Silva RS Da, Rocha ZN Da. Ru(II) and Ru(III) Complexes with cyclam and related species. *Coord Chem Rev.* 2012. 249(3-4):405–418. doi:10.1016/j.ccr.2004.09.009.
21. Toledo JC, Lopes LGDF, Alves AA, Pereira da Silva L, Franco DW. Release of NO by a nitrosyl complex upon activation by the mitochondrial reducing power. *J Inorg Biochem.* 2002. 89(3-4):267–71.
22. Aguilar CM, Rocha WR. The nature of the M–NO bond in [M(Imidazole)(PPIX)(L)]^q complexes (M=Fe²⁺, Ru²⁺; L=NO⁺, NO and NO⁻; PPIX=Protoporphyrin IX). *Inorganica Chim Acta.* 2013. 408 : 18–26. doi:10.1016/j.ica.2013.08.002.
23. Caramori GF, Kunitz AG, Andriani KF, Doro FG, Frenking G, Tfouni E. The nature of Ru–NO bonds in ruthenium tetraazamacrocyclic nitrosyl complexes--a computational study. *Dalton Trans.* 2012;41(24):7327–39. doi:10.1039/c2dt12094a.
24. Lima FC a, Viana RB, da Silva TT, et al. First- and second-row transition metal oxa-aza macrocyclic complexes: a DFT study of an octahedral conformation. *J Mol Model.* 2012;18(7):3243–53. doi:10.1007/s00894-011-1323-x.
25. Lima FC a., Viana RB, Carneiro JWM, Comar M, da Silva ABF. Metal binding selectivity of oxa-aza macrocyclic ligand: a DFT study of first- and second-row transition metal for four coordination systems. *Struct Chem.* 2012;23(5):1539–1545. doi:10.1007/s11224-012-9950-0.

26. Roncaroli F, Ruggiero ME, Franco DW, Estiú GL, Olabe J a. Kinetic, mechanistic, and DFT study of the electrophilic reactions of nitrosyl complexes with hydroxide. *InorgChem*.2002;41(22):57609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401081>.
27. Caramori GF, Frenking G, Chemie F, Philipps-uni V. The Nature of the Ru - NO Bond in Ruthenium Tetraammine Nitrosyl Complexes. *Royal Society of Chemistry*. 11 : 5815–5825, 2007. DOI:10.1039/c2dt12094a.
28. Mariela Videla,†, Julián S. Jacinto,†, Ricardo Baggio,‡, María T. Garland,§, Priti Singh,||, Wolfgang Kaim,||, Leonardo D. Slep,† and, and José A. Olabe*,† . New Ruthenium Nitrosyl Complexes with Tris(1-pyrazolyl)methane (tpm) and 2,2'-Bipyridine (bpy) Coligands. Structure, Spectroscopy, and Electrophilic and Nucleophilic Reactivities of Bound Nitrosyl. *Inorganic Chemistry* 2006 45 (21), 8608-8617. DOI: 10.1021/ic061062e.
29. Veal T, Hodgson J, Hodgson DJ. Pentachloronitrosylruthenate(II),. 1972;1053(6):1420–1424.
30. Gaussian 09, Revision D.01, 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., Jr.; 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, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
31. Becke AD A new mixing of hartree-fock and local density- functional theories. *J ChemPhys*, v. 98:1372–1377, (1993).
32. Lee CT, Yang WT, Parr RG. Development of the Colle- Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron-density. *Phys Rev B* 37:785–789, (1988).
33. Vosko SH, Wilk L, Nusair M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin-density calculations - a critical analysis. *Can J Phys*, v. 58:1200–1211, (1980).
34. Florian, P. et. al. Spectroscopic Properties and Electronic Structure of Pentammineruthenium (II) Dinitrogen Oxide and Corresponding Nitrosyl Complexes: Binding Mode of N₂O and Reactivity. *Inorg. Chem.*, 43 (22), pp 6979–6994, 2004.
35. Amendra Fernando, K. L. Dimuthu M. Weerawardene, Natalia V. Karimova, and Christine M. Aikens. Quantum Mechanical Studies of Large Metal, Metal Oxide, and Metal Chalcogenide Nanoparticles and Clusters. *Chemical Reviews*, 2015, 115 (12), 6112-6216. DOI: 10.1021/cr500506r.

36. Zênis Novais da Rocha, Elia Tfouni, Ivy Calandrel, Reactions Following The Two-Electron Reduction of trans-[RuCl(NO)(py)₄]Cl₂ in Acetonitrile, XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (XIV BMIC) and I Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry (I LABIC), Resumo, ISSN, 2008.
37. REED, A. E.; CURTISS, L. A. AND WEINHOUD, F. Intermolecular interactions from a natural Bond Orbital, Donor-Acceptor viewpoint. *Chem. Rev.*, v. 88, p. 899-926, 1988.
38. Glendening, E. D; Weinhold, F. NBO 6.0. Programa Manual: Natural Bond Orbital Analysis Program. Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin. Disponível em: <<http://nbo6.chem.wisc.edu>>. Acesso: 23/01/2015.
39. Metzker G. Nitrosilo complexos de rutênio (II) como captore de radicais de interesse biológico. 2009. 74f. Dissertação (Mestrado em Química) Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. São Carlos.
40. Lima FC a., Viana RB, Carneiro JWM, Comar M, da Silva ABF. Metal binding selectivity of oxa-aza macrocyclic ligand: a DFT study of first- and second-row transition metal for four coordination systems. *Struct Chem.* 2012;23(5):1539–1545.
41. De Namor AFD. Thermodynamics of supramolecular systems: Recent developments. *Pure Appl Chem.* 1993;65(2):193–202. doi:10.1351/pac199365020193.
42. Stachel SJ, Coburn CA, Sankaranarayanan S, et al. Macrocyclic Inhibitors of α -Secretase: Functional Activity in an Animal Model. 2006;3:6147–6150.
43. Lima FC a, Viana RB, da Silva TT, et al. First- and second-row transition metal oxa-aza macrocyclic complexes: a DFT study of an octahedral conformation. *J Mol Model.* 2012;18(7):3243–53.
44. Takenouchi K, Watanabe K, Kato Y, Koike T, Kimura E. Novel bifunctional macrocyclic chelating agents appended with a pendant-type carboxymethylamino ligand and nitrobenzyl group and stability of the 88YIII complexes. *J Org Chem.* 1993;58(7):1955–1958.
45. Kruper WJ, Rudolf PR, Langhoff C a. Unexpected selectivity in the alkylation of polyazamacrocycles. *J Org Chem.* 1993;58(15):3869–3876.
46. Sevdic D, Meider H. Macrocyclic polythiaethers as solvent extraction reagents—IV Ag(I) and Hg(II) complexes with 1,4,7,10,13,16-hexathiacyclooctadecane. *J Inorg Nucl Chem.* 1981;43(1):153–157.
47. Kishore R, Das SK. Synthesis, structural characterization and properties of new N-heterocyclic carbene Ag(I) complexes. *J Mol Struct.* 2013;1053:38–47.
48. Takenouchi K, Tabe M, Hazato A, Kato Y, Koike T, Kimura E. Mu, Novel Pendant-Type Macrocyclic Bifunctional Chelating Agents: (Carboxymethyl) amino Derivatives of 2-(4-Nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic Acid and Their Complex Formation with Yttrium (III). *J. Org. Chem.*, 1993. 58. 6895–6899.

-
- 49 Bowman-james K. *Macrocyclic Ligands*. University of Kansas, Lawrence, KS, USA.
- 50 Wawire CM, Jouvenot D, Baudin P, Njenga L, Kamau GN, Casida ME. Density-functional study of luminescence in polypyridine ruthenium complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2014;276:8–15.
- 51 Meng Y, Zhang C, Ji M, Hao C, Qiu J. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* Hydrogen bonding and coordination bonding in the electronically excited states of $Cu(II)(L)_2$ ($L = 5-(4\text{-pyridyl})\text{tetrazole}$) MeOH: A TDDFT study. 2013;109:14–22.
52. Freitag L, González L. Theoretical spectroscopy and photodynamics of a ruthenium nitrosyl complex. *Inorg Chem*. 2014;53(13):6415–26.
53. Aguilar CM, Rocha WR. The nature of the M–NO bond in $[M(\text{Imidazole})(\text{PPIX})(L)]_q$ complexes ($M = Fe^{2+}, Ru^{2+}$; $L = NO^+, NO$ and NO^- ; PPIX=Protoporphyrin IX). *Inorganica Chim Acta*. 2013;408:18–26.
54. Hieringer W, Flechtner K, Kretschmann A, et al. The surface trans effect: influence of axial ligands on the surface chemical bonds of adsorbed metalloporphyrins. *J Am Chem Soc*. 2011;133(16):6206–22.
55. Caramori GF, Frenking G, Chemie F, Philipps-uni V. The Nature of the Ru - NO Bond in Ruthenium Tetraammine Nitrosyl Complexes. 2007;(11):5815–5825.
56. Karelson M, Lobanov VS, Katritzky AR. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chem Rev*. 1996;96(3):1027–1044.
57. Morgon NH. *Computação em química teórica: Informações técnicas*. Quim Nova. 2001;24(5):676–682.
58. Heerdt G, Morgon NH. Validação computacional de métodos compostos no estudo de propriedades moleculares. *Quim Nova*. 2011;34(5):868–873.
59. Abreu HA, *Estudo de Sistemas Químicos Aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade*. 2004. 155f. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.