

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**COMPLEXO METÁLICO DE RUTÊNIO COM  
CAPACIDADE DE LIBERAÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO:  
UMA INVESTIGAÇÃO COMPUTACIONAL**

**FRANCISCO JÚNIOR COELHO FERREIRA**

**ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO MARTINS RAMOS**

Teresina – PI  
2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ**

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**COMPLEXO METÁLICO DE RUTÊNIO COM  
CAPACIDADE DE LIBERAÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO:  
UMA INVESTIGAÇÃO COMPUTACIONAL**

**FRANCISCO JÚNIOR COELHO FERREIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química Teórica e Computacional  
Orientador(a): Prof. Dr. Ricardo Martins Ramos

Teresina – PI

2018

# COMPLEXO METÁLICO DE RUTÊNIO COM CAPACIDADE DE LIBERAÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO: UMA INVESTIGAÇÃO COMPUTACIONAL

FRANCISCO JÚNIOR COELHO FERREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química Teórica e Computacional

Aprovado em XX de xxxxxx de 20XX.

Membros da Banca:

---

Prof(a). Dr(a). xxxxxx  
(Presidente da Banca – UESPI)

---

Prof(a). Dr(a). xxxxxx  
(Membro Titular – UESPI)

---

Prof(a). Dr(a). xxxxxx  
(Membro Titular – SIGLA UNIVERSIDADE)

---

Prof(a). Dr(a). xxxxxx  
(Membro Suplente – SIGLA UNIVERSIDADE)

Teresina – PI

2018

*Dedico a minha amada esposa Iara Rodrigues sem a qual não teria chegado onde cheguei e ao meu filho Francisco Davi pelas horas do mais puro amor e aos meus pais (Francisco Ferreira e Maria da Conceição pela vida, apoio e ensinamentos!!! Amo todos vocês!!!*

## **AGRADECIMENTOS**

---

- ❖ Primeiramente agradecer a Deus pelo dom da vida e por me dá forças em momentos que quase fraquejei.
- ❖ Agradeço de forma bastante contundente o apoio, paciência, amor e dedicação que minha esposa Iara Rodrigues dos Santos Coelho teve em toda essa jornada sem isso não teria conseguido.
- ❖ Agradeço também aos professores que ministraram aulas nas disciplinas que eu cursei pelo grande aprendizado que adquiri. Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Martins Ramos por me aceitar como orientando e ao Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima por ter sido meu primeiro orientador e sem o qual não teria chegado tão longe.
- ❖ Reconheço também como de extrema importância as instituições/laboratórios da UESPI, GERATEC, CENAPAD-UFC, onde foram realizados os trabalhos, e as agências de fomento que contribuíram com o financiamento dos projetos do grupo e bolsas de pesquisa (ex: FAPEPI, CAPES, CNPq, etc).

“As pessoas que resolviam as coisas em geral tinham muita persistência e um pouco de sorte. Se a gente persistisse o bastante, a sorte em geral chegava. Mas a maioria das pessoas não podia esperar a sorte, por isso desistia.”

(Charles Bukowski)

## RESUMO

O desafio no estudo químico do óxido nítrico (NO) é buscar entender a natureza da ligação M-NO nos complexos apresentados e desenvolver compostos que possam atuar como doadores dessa molécula, uma vez que ela é responsável por uma grande diversidade de processos fisiológicos. Neste ponto, o objetivo do trabalho é testar os métodos B3LYP, BP86 e PBE1PBE juntamente com as bases SDD e LANL2DZ no estudo da reatividade dos compostos  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{epii]}^{n+}$  e  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{iso]}^{n+}$  em que epii = epiisopiloturina e iso = isoniazida e o n podendo ser de +1 a +3, sendo que o método /base, que aqui chamamos de modelo, é calculado em nível de teoria DFT (Teoria do Funcional de Densidade). Todas as otimizações foram feitas utilizando o pacote de programas GAUSSIAN 09. Cálculos de NBO também foram implementados por ferramentas presentes no GAUSSIAN 09. Assim, foi comparado os dados de energia relativa (zero-point Energies) e dos principais parâmetros estruturais, a fim de definir o melhor modelo para tratar esse tipo de composto. Os cálculos envolvendo NBO foi para verificar as doações e retrodoações existentes entre o ligante/metal e metal/NO, a fim de investigar a interação M-NO e, assim, definir qual o complexo com melhor capacidade de liberação de NO. Para o  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{epii]}^{n+}$  foi o B3LYP/SDD e para o complexo  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{iso]}^{n+}$  foi o BP86/SDD. E o complexo em que a isoniazida estava presente demonstrou maior capacidade de liberar NO.

**Palavras-chave:** Complexos metálicos, Óxido Nítrico, Bypiridina, Epiisopiloturina, Isoniazida.

## Abstract

The challenge in chemical study of nitric oxide (NO) is seeking to understand the nature of M-NO bond in complexes appear and develop compounds that may act as a donor of that molecule, since it is responsible for a wide variety of physiological processes. At this point the objective is to test the B3LYP method, BP86 and PBE1PBE together with the SDD and LANL2DZ basis in the reactivity study of trans compounds  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{epii}]^{n+}$  and  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{iso}]^{n+}$  epii = epiisopiloturina and iso = isoniazida and n may be +1 to +3, with the method / base call model is here calculated DFT level of theory (density Functional theory). All optimizations were made using the Gaussian program package 09. NBO calculations have also been implemented by tools present in GAUSSIAN 09. Thus was compared the relative energy data (zero-point Energies) and the main structural parameters in order to define the best model to treat this type of compound. The calculations involving NBO were to verify the donations / backdrops between the binder / metal and metal / NO in order to investigate the M-NO interaction and thus to define which complex with the best NO release capacity. For  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{epii}]^{n+}$  was B3LYP / SDD and for the  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{iso}]^{n+}$  complex was BP86 / SDD. And the complex in which isoniazid was present demonstrated greater ability to release NO.

**Keywords:** Metallic complexes, Nitric Oxide, Bypyridine, Epiisopiloturin, Isoniazid.

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Diagrama do orbital molecular do óxido nítrico.....	13
Figura 2. Diagrama dos orbitais moleculares $\text{NO}^+$ e $\text{NO}^-$ .....	14
Figura 3. Coordenação do NO ao Metal. Adaptado da referência 18 .....	16
Figura 4. Macrocíclico 1, 5, 11, 15- tetraaza-cicloicosano. ....	17
Figura 5.1 Estrutura do complexo Trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> epii] <sup>1+</sup> .....	37
Figura 5.2 Estrutura do complexo Trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> epii] <sup>2+</sup> .....	38
Figura 5.3 Estrutura do complexo Trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> epii] <sup>3+</sup> .....	39
Figura 6.1 Estrutura do complexo trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> iso] <sup>1+</sup> .....	40
Figura 6.2 Estrutura do complexo trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> iso] <sup>2+</sup> .....	41
Figura 6.3 Estrutura do complexo trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> iso] <sup>3+</sup> .....	42

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1.</b> Métodos/base (modelo de cálculo quântico/computacional).....	26
<b>Tabela 2.</b> Energia relativa (energia do ponto zero) calculadas para o complexo $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$ .....	27
<b>Tabela 3.</b> Principais parâmetros estruturais do complexo $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$ de menor energia relativa (energia do ponto zero) a sua multiplicidade.....	29
<b>Tabela 4.</b> Principais parâmetros geométricos do complexo $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$ .....	32
<b>Tabela 5.</b> Dados de Doação (D), Retrodoação (RD), via NBO e comprimento de ligação (Ru-NO) do complexo formado por $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$ onde o n varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante epiisopiloturina ou isoniazida.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

**M** – Metal

**n** – Carga atribuída ao complexo

**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

**Ru<sup>+2</sup>** – Metal Rutênio

**DFT** – *Density Functional Theory*

**DM** – Dinâmica Molecular

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

**GGA** – *Generalized Gradient Approximation*

**HF** – Hartree – Fock

**HFR** – Hartree – Fock – Roothaan

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

**LDA** – *Local Density Approximation*

**m** – Massa do elétron

**M-NO** – Ligação entre metal e o óxido nítrico

**MQ** – Mecânica Quântica

**NO** – Óxido nítrico

**NO<sup>-</sup>** - Óxido nítrico reduzido

**NO<sup>+</sup>** - Óxido nítrico oxidado

**NO<sup>0</sup>** - Óxido nítrico neutro

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

**QC** – Química Computacional

**QQ** – Química Quântica

**S** – Estado de *spin*

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

## SUMÁRIO

---

<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 Características gerais e biológicas do óxido nítrico .....	13
1.2 Nitrosilo complexos metálicos .....	15
1.3 Ligantes Macrocíclicos .....	17
1.4 Química teórica e computacional .....	18
1.5 Teoria do Funcional de Densidade.....	21
1.6 Orbitais Naturais de ligação (NBO) .....	23
1.7 Trabalhos semelhantes .....	23
1.8 Objetivos .....	26
1.8.1 Geral .....	26
1.8.2 Específicos.....	26
<b>CAPÍTULO 2 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>27</b>
2.1 Detalhes Computacionais .....	27
2.1.1 Softwares .....	27
2.2 Otimização das estruturas.....	27
<b>CAPÍTULO 3 - RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>29</b>
3.1 Análise das multiplicidades .....	29
3.2 <i>Complexo trans-[RuNO(byp)<sub>2</sub>L]<sup>n+</sup> onde o n varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante epiisopiloturina ou isoniazida.</i> .....	29
3.3 Parâmetros Geométricos .....	35
3.4 Natureza das doações (D) e retrodoações (RD) do complexo formado por trans-[RuNO(byp) <sub>2</sub> L] <sup>n+</sup> onde o n varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante epiisopiloturina ou isoniazida. ....	43
<b>CAPÍTULO 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>

# Capítulo 1

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Características gerais e biológicas do óxido nítrico

A molécula de óxido nítrico (NO) está no estado gasoso em condições normais de temperatura e pressão, possui características paramagnéticas, possuindo a seguinte distribuição eletrônica:  $[(\sigma 1s)^2 (\sigma^* 1s)^2 (\sigma 2s)^2 (\sigma^* 2s)^2 (\sigma 2p)^2 (\pi 2p)^4 (\pi^* 2p)^1]$ .

A característica paramagnética e a alta reatividade dessa molécula deve-se ao elétron desemparelhado no orbital  $(\pi^* 2p)^1$  e é para a estabilização desse elétron que a maioria das reações com essa molécula ocorrem.<sup>1</sup> Melhor visualização do elétron desemparelhado na figura 1.

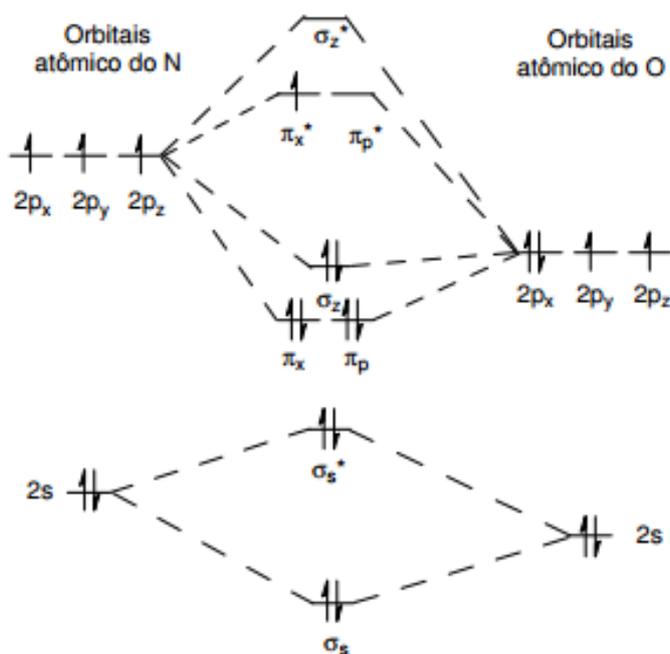


Figura 1. Diagrama do orbital molecular do óxido nítrico.

Fonte: Adaptado da referência 5. (Thiemes e trogler, 1991)

Por conta das densidades eletrônicas do oxigênio e nitrogênio serem distintas a colaboração na formação dos orbitais moleculares também são. Devido a essas características o oxigênio colabora mais com os orbitais moleculares ligantes e os orbitais antiligantes são formados em sua maioria por colaboração do nitrogênio.<sup>2</sup> O óxido nítrico pode apresentar-se em três tipos de espécies químicas:  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{NO}^-$  (ver figura 1, 2 e 3). Devido a densidade eletrônica nos orbitais antiligantes ficarem fora do núcleo colaborando com maior repulsão entre as moléculas participantes há um aumento na distância de ligação do NO comparado a espécie oxidada (1,06 Å). O mesmo acontece à espécie reduzida que por apresentar um elétron a mais no orbital ( $\pi^*2p$ ) faz com que isso reflita na distância de ligação apresentando um aumento para 1,26 Å se comparado ao  $\text{NO}$ .<sup>2</sup>

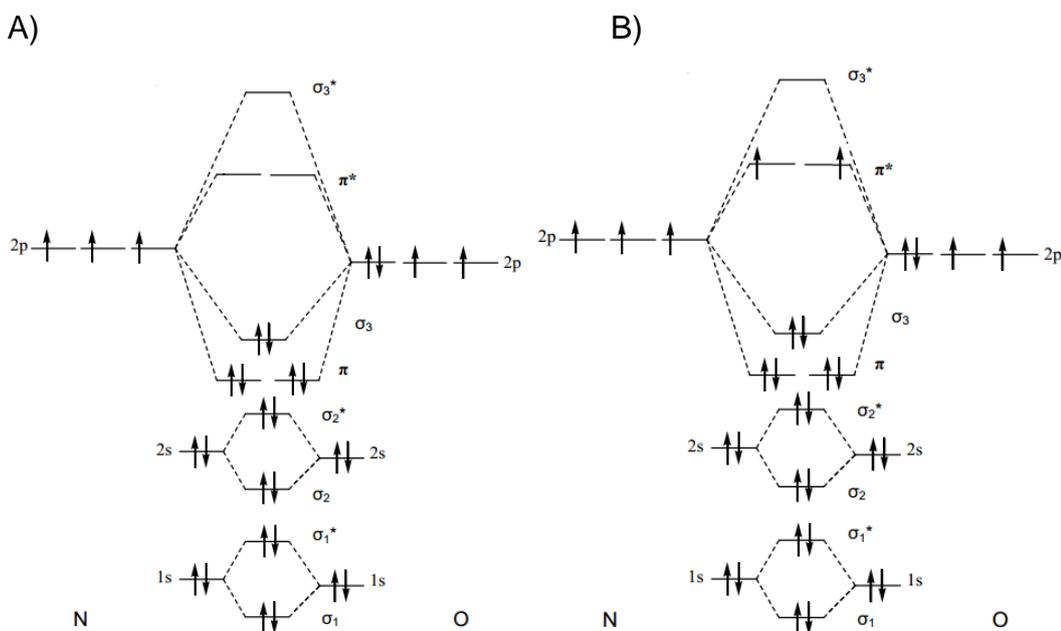


Figura 2. Diagrama dos orbitais moleculares  $\text{NO}^+$  (A) e  $\text{NO}^-$  (B)

Fonte: Adaptado da referência 5. (Thiemes e trogler, 1991)

O óxido nítrico (NO) está dentre as moléculas mais multifuncionais do nosso organismo.<sup>3</sup> Essa molécula foi por um período considerada um forte causador de problemas ambientais.<sup>4,5</sup> Foi durante a década de oitenta que fizeram a descoberta de seu envolvimento em processos biológicos encabeçados pela molécula de óxido nítrico como: fatores relaxantes derivados do endotélio, neurotransmissão, regulador de pressão sanguínea, defesa contra micro-organismo e tumores, dentre outros. Por conta dessas características nessa época citada houve um aprofundamento de

pesquisas resultando em muitos artigos e trabalhos envolvendo esse tipo de sistema.<sup>1,6-9</sup>

A síntese biológica do NO em mamíferos acontece via oxidação da L-arginina em L-citrulina de acordo com uma classe de enzima denominada de NOsintases.<sup>10,11</sup> A ação fisiológica do NO é dividida em duas categorias, direta e indireta. O efeito direto está relacionado a baixas concentrações de NO e o efeito indireto está relacionado à alta concentração de NO. As altas concentrações de NO, em situações de choque séptico, promove um indesejável efeito vasodilatador, que produz um inchaço e a queda da pressão sanguínea que conseqüentemente promove sérios riscos de morte. Entretanto, em situações de infarto, o aumento da concentração de NO promove uma vasodilatação que é um efeito desejável nessa situação.<sup>12-14</sup>

É importante a elucidação do mecanismo de ação desses efeitos do NO, pois fornece informações para novas concepções na elaboração de fármacos com potencial no tratamento de diversas doenças uma vez que essas novas drogas podem auxiliar no controle do teor de NO in vivo, possibilitando a liberação ou absorção de óxido nítrico.<sup>15</sup> As propriedades de reatividade química e fotoquímica estão diretamente relacionadas com a toxicidade e a farmacocinética desses compostos geradores de NO. Os complexos metálicos que são estruturas de metais de transição e em particular os que possuem ligantes macrocíclicos possuem grande versatilidade para ajudar na elaboração de medicamentos. Essas estruturas podem ter o centro metálico com estado de oxidação variável, variados ligantes em arranjos espaciais definidos com a possibilidades de serem mudados quimicamente, alterando, assim, as propriedades do complexo, visando melhorar suas interações farmacológicas.<sup>16</sup>

## 1.2 Nitrosilo complexos metálicos

O NO quando coordenado a um centro metálico torna-se de grande valia no estudo de suas propriedades, principalmente dentro da química inorgânica. O óxido nítrico pode ser coordenado ao metal pelo átomo de nitrogênio ou pelo de oxigênio,

mas a maior ocorrência é o nitrogênio ligado ao centro metálico. Podemos ter duas geometrias para o NO ligado ao nitrogênio: uma linear e outra angular, assim como mostra a figura abaixo.<sup>17</sup>

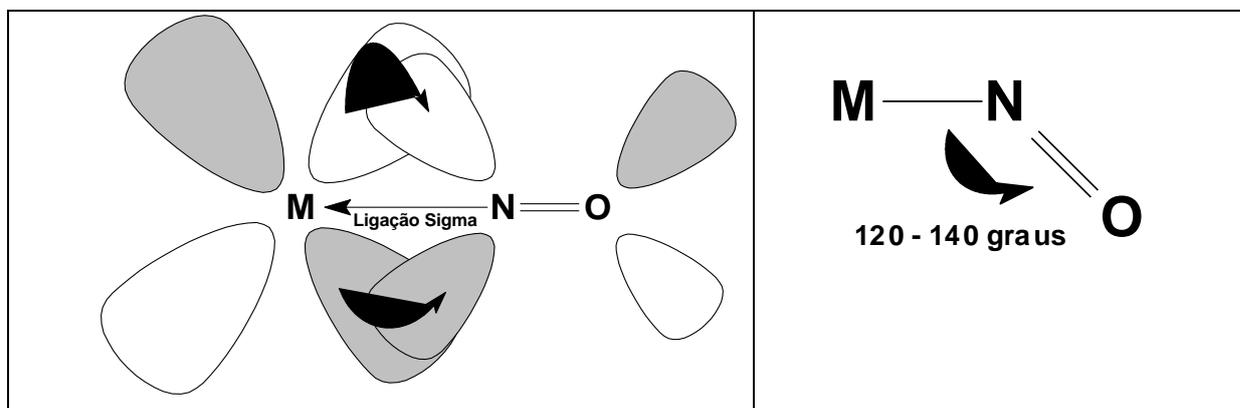


Figura 3. Coordenação do NO ao Metal. Adaptado referência 18

A geometria angular do NO possui distância de ligação M-N da ordem de 1,80-1,95 Å, frequência entre 1525-1590  $\text{cm}^{-1}$  e reatividade nucleofílica. Com a geometria linear observa-se menor distância de ligação M-N com 1,60-1,75 Å, alta frequência de estiramento entre 1650-1985  $\text{cm}^{-1}$  e reatividade eletrofílica.<sup>18</sup>

A mais frequente é a geometria linear para a ligação metal/óxido nítrico e nessa situação há uma doação de carga eletrônica do tipo sigma ( $\sigma$ ) do NO para o metal e doação de carga eletrônica do tipo pi ( $\pi$ ) de orbitais d ocupados de simetria adequada do metal para o orbital  $\pi^*$  do NO configurando, assim, uma retrodoação.<sup>1,18</sup>

O íon nitrosênio tem predileção por metais de baixo spin ( $d^6$ ) e em um sistema como esse há densidade eletrônica suficiente para conseguir interagir com o orbital  $\pi^*$  do NO. E metal como o Rutênio possui esse tipo de característica.<sup>19</sup>

Como foi observado no começo desse capítulo o óxido nítrico participa em diversas reações fisiológicas, sendo o principal interesse em estudar as propriedades dessa molécula e como ela coordena a complexos metálicos é a grande gama de possibilidades de atuação do óxido nítrico, com isso é importante saber como controlar a quantidade que é administrada, sabendo que dependendo dessa dosagem pode ser benéfico ou maléfico, pois com uma quantidade grande ela se torna tóxica.<sup>20</sup>

### 1.3 Ligantes Macrocíclicos

Os compostos macrocíclicos contendo heteroátomos com pares de elétrons livres (Figura 4) tem desempenhado grande interesse em vários campos de aplicação, destacando-se seu uso como agentes complexantes de cátions metálico,<sup>21-23</sup> na medicina<sup>24-29</sup> e em tratamento de resíduos.<sup>30-31</sup> E Vários desses complexos são macrocíclicos e sua utilização se dá pela versatilidade de ligantes que podem ter e por assumir arranjos espaciais definidos ou indefinidos.<sup>32-34</sup> Podem apresentar centro metálico com diversos estados de oxidação<sup>6</sup>. Por conta dessa propriedade se um macrociclo estiver ligado a um centro metálico ele altera características como a constante termodinâmica, força de campo ligante, sendo que essa alteração é dependente do tamanho da cavidade, tipo e raio do metal, existência de heteroátomos substituintes ligados aos átomos doadores.<sup>6</sup> Um fator a destacar sobre os sistemas macrocíclicos foi a identificação da ocorrência de ligantes macrocíclicos nas estruturas de um grande número de complexos naturais isso nos diz que é grande a vantagem de trabalhar com essas estruturas como ligantes.

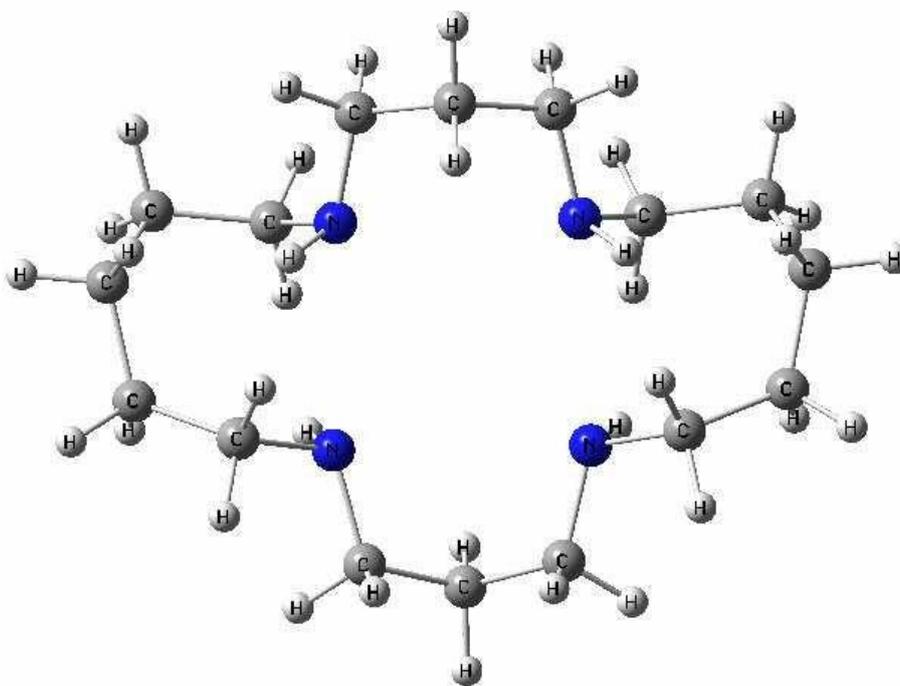


Figura 4. Macrocíclico 1, 5, 11, 15- tetraaza-cicloicosano.

Fonte: Adaptado da referência 35

Desta forma muitas atividades biológicas no organismo têm a participação de complexos macrocíclicos tais como: transporte de oxigênio e catalise enzimática, dentre outros. Sendo assim, nos últimos anos tem aumentado significativamente o interesse nesses sistemas.<sup>36-46</sup>

O avanço nas descobertas das ações do óxido nítrico (NO) em variados processos biológicos, tais como a modulação da resposta imune e endócrina, controle vascular, regulação da pressão sanguínea, neurotransmissão, indução da apoptose e a inibição do crescimento de tumor tem chamado muito atenção por parte dos químicos e complexos metálicos de Rutênio (II) ( $Rn^{2+}$ ) tem grande estabilidade e controlada liberação de óxido nítrico (NO).<sup>47-51</sup>

## 1.4 Química teórica e computacional

Por volta dos anos de 1950 os químicos teóricos só possuíam algumas técnicas pouco precisas para trabalharem e que por muitas vezes apenas davam ideias aproximadas dos sistemas estudados. Com o avanço da computação e dos modelos teóricos e ainda aliando essas duas ferramentas foi possível para os químicos investigar as mais diversas propriedades em um tempo bastante pequeno.<sup>52</sup>

Com isso nos últimos anos tornou-se comum a utilização de meios computacionais para a investigação de propriedades eletrônicas e estruturais de moléculas com muitos átomos.<sup>53</sup>

Uma grande forma de utilização da química computacional é no desenvolvimento e planejamento de fármacos, através da modelagem molecular, essa é uma alternativa, pois as formas de descrever parâmetros geométricos não são muitas. E a técnica computacional após desenvolvimento de programas que tem um bom custo/benefício entre precisão e velocidade e valores cada vez menor de recursos computacionais podem auxiliar na busca dessas caracterizações e em diversas outras propriedades das mais diversas moléculas.<sup>54</sup>

Nesse sentido, a QC tem ajudado grandemente, desvendando as mais diversas propriedades. Para isso deve-se analisar com bastante acurácia um bom conjunto de método/base a ser utilizado na modelagem do sistema proposto, nesse

ponto existem dois modelos teóricos a serem escolhidos: Mecânica Quântica e Dinâmica Molecular<sup>55</sup>

A Dinâmica Molecular (DM) é uma técnica computacional utilizada para a modelagem de macromoléculas. Todos os cálculos de propriedades do sistema são baseados na Mecânica Clássica, com ela obtêm-se dados: do comportamento dinâmico microscópico e de átomo individuais. Nessa abordagem os sistemas são tratados em termos de forças newtonianas. E todas os potenciais de interações das partículas são nomeados como campo de força que, de modo geral, é quem permite que a energia potencial dos sistemas seja calculada por meio do sistema tridimensional da molécula.<sup>56</sup>

A Mecânica Quântica deu seus primeiros passos na década de 20 e a representação de Schrodinger ficou sendo das mais conhecida na Física Quântica. A equação de Schrodinger pode descrever interações entre núcleos e elétrons, geometria molecular e arranjos mínimos de energia dos núcleos. Para o caso em particular do átomo de hidrogênio sua equação pode ser resolvida completamente pela Eq. 1:<sup>57,58</sup>

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

Os colchetes, denominado de “bracket quadrado” toma o lugar da cinética e energia potencial de um elétron a uma distância  $r$  de um núcleo de carga  $Z$  (1 para hidrogênio).  $E$  é a energia eletrônica em unidades atômicas e  $\Psi$ , uma função das coordenadas eletrônicas,  $\vec{r}$ , é uma função de onda que descreve o movimento do elétron o máximo possível.<sup>59</sup>

Para sistemas multinucleares a equação de Schrodinger toma a forma:

$$\hat{H}\Psi = E\psi \quad (2)$$

Onde o  $\psi$ , Eq. 2 é uma função de onda multieletrônica,  $H$ , corresponde ao operador Hamiltoniano que em unidades atômicas e dado por:

$$\hat{H} = -\sum_{\mu} \frac{1}{2M_{\mu}} \nabla_{\mu}^2 - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i,j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i,\mu} \frac{Z_{\mu}}{r_{i\mu}} + \sum_{\mu,\nu>\mu} \frac{Z_{\mu}Z_{\nu}}{R_{\mu\nu}} \quad (3)$$

Onde  $Z$  é a carga nuclear,  $M_{\mu}$ , é o raio da massa do núcleo  $\mu$  para massa de um elétron,  $R_{\mu\nu}$ , é a massa do núcleo  $\mu$  e  $\nu$ ,  $r_{ij}$  é a distância entre os elétrons  $i$  e  $j$ , e  $r_{i\mu}$  é a distância entre o elétron  $i$  e o núcleo  $\mu$ . A equação de Schrödinger é impossível de se resolver para sistemas multieletrônicos. Essa resolução só pode ser resolvida com aproximações.<sup>60</sup>

Foi com a equação Schroedinger e com o auxílio de matemáticos de grandes conhecimentos que foi possível chegar-se ao ponto de descrever a dinâmica de sistemas eletrônicos com bastante aceitabilidade. Todas as propriedades dos sistemas em estudo são obtidas através da resolução das equações em que se leva em consideração o movimento dos elétrons e núcleo. Muitas aproximações são feitas para se chegar aos resultados esperados, por vezes utiliza-se constantes físicas, valores empíricos ou a mistura deles. Considerando isso basicamente podemos separar a MQ em *ab initio*.<sup>61,62</sup> e os métodos semi-empíricos.<sup>61,62</sup>

O método *ab initio* não faz uso de nenhum parâmetro, assim ele utiliza-se da solução numérica da equação de Schrödinger, apegando-se a aproximação de Born-Oppenheimer, que faz a separação do movimento do núcleo e dos elétrons, pois o núcleo por ter massa muito elevada movimenta-se muito menos podendo considerá-lo como estático.<sup>63,64</sup>

Com essa forma de cálculo, utiliza-se aproximações bem definidas sem a presença de dados experimentais, com exceção das constantes físicas. O método mais simples utilizado pelos cálculos *ab initio* é o método Hartree-Fock (HF).<sup>65</sup>

Como o próprio nome sugere os métodos semi-empíricos (SE) são métodos baseados em observações ou experiências, sendo assim eles misturam física teórica com experimentos, da mesma forma que os demais métodos de Mecânica Quântica os semi-empíricos também resolvem as integrais da equação de Schrödinger e só após complementam com algumas hipóteses a fim de aumentar a velocidade de cálculo. Fazendo uso dessa tecnologia os métodos SE têm um custo computacional bem menor do que em relação aos métodos *ab initio* devido às parametrizações e aproximações diminuir as integrais a serem resolvidas e isso diminui o esforço computacional em cerca de 100-1000 vezes.<sup>66</sup>

## 1.5 Teoria do Funcional de Densidade

Não é factível a resolução da equação de onda do Schrödinger para átomos não-hidrogenóides. Para obter a solução para sistemas poli eletrônicos precisa-se fazer o uso de aproximações e a mais utilizada delas é a aproximação de Born e Oppenheimer. Como já foi falado essa aproximação separa o movimento do núcleo e dos elétrons.<sup>67</sup>

Dois pesquisadores que trabalharam ao mesmo tempo propuseram uma nova aproximação que se baseava na densidade eletrônica foram Fermi(1927) e Thomas(1927). Esse modelo ficou conhecido como modelo de Thomas-Fermi e utiliza um sistema estatístico para tratar a distribuição dos elétrons em um átomo. Esse modelo não tinha uma boa previsibilidade, mas foi ele que deu origem a moderna Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Mais tarde a função de  $N$  elétrons presentes na equação de Schrödinger foi substituída pela densidade eletrônica por ser mais descomplicada sua utilização.<sup>68-70</sup>

Foi em 1964 que Hohenberg e Kohn apresentaram o que viria a ser o início da Teoria do Funcional da Densidade que é a densidade eletrônica( $\rho$ ). Neste modelo a variável mais importante é a densidade eletrônica que substitui a função relacionada aos muitos elétrons de um sistema.

Dessa forma a energia fundamental e todas as demais propriedades e energias dos outros estados eletrônicos eram derivadas da  $\rho$ . Mais tarde Kohn e Sham elencaram o alicerce para utilização da DFT para simulações computacionais. Assim como já foi observado a densidade eletrônica consideram os sistemas como uma densidade de elétrons, mas apesar disso os valores conseguidos ainda não eram os desejáveis, precisando de algumas correções para que as propriedades pudessem ser descritas com maior precisão a teoria precisava de métodos de gradientes corrigidos, pode-se citar entre os mais conhecidos gradientes: O correção de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) que juntamente com um funcional de correlação de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) forma o funcional híbrido PBE1PBE.<sup>71,72</sup>

Os funcionais em DFT dividem-se em LDA (Local Density Approximation) e GGA (Generalized Gradient Approximation). A aproximação LDA é a mais utilizada, como na DFT não sabemos os valores de troca e correlação eletrônica essa

aproximação é bastante válida, pois nela o funcional depende da densidade na coordenada onde o funcional é calculado:

$$E_{xc}[n] = \int n(\vec{r})\epsilon_{xc}[n]dr.$$

Sendo válida para sistemas onde a densidade eletrônica varia devagar em uma escala atômica. A dificuldade de se trabalhar com a LDA é por conta de sua subestimação ou superestimação e o a aproximação GGA busca solucionar esse problema utilizando métodos de escalonamento para a expansão não linear que são dependentes somente da densidade e magnitude do gradiente. Ela ainda é local, mas o gradiente da densidade fica na mesma coordenada:

$$E_{XC}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int \epsilon_{XC}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}, \vec{\nabla}n_{\uparrow}, \vec{\nabla}n_{\downarrow})n(\vec{r})d^3r.$$

Usando aproximação GGA pode-se alcançar bons valores para geometrias moleculares e energia do estado fundamental. Entre os mais conhecidos estão Lee-Yang-Parr (LYP), (P86) de Perdew.<sup>73,74</sup>

Partindo das informações expostas acima podemos dizer que o método LDA introduz aos cálculos o efeito de correlação eletrônica e essa aproximação é válida para sistemas onde a densidade varia lentamente em uma escala atômica<sup>68</sup>. No entanto a energia de troca pode sofrer uma grande variação podendo ser subestimado ou superestimada<sup>93</sup>. Como método LDA podemos citar o já comentado funcional híbrido: PBE1PBE.

Já os métodos GGA surgiram para dar uma solução ao problema de subestimação/superestimação do método LDA. Esse método utiliza expansões não lineares que dependem apenas da densidade e magnitude do gradiente num ponto específico, resultando assim em erros abaixo de 1%. Funcionais conhecidos para o método GGA são: O B3LYP e o BP86<sup>94</sup>.

## 1.6 Orbitais Naturais de ligação (NBO)

A utilização de NBO para buscar informações que proporcionem encontrar os orbitais atômicos naturais (NAOs), balanço de cargas, ordem de ligação e demais informações sobre as estruturas dos sistemas eletrônicos tem tido um grande impacto na elucidação das características citadas.<sup>75</sup>

A utilização da observação dos NBOs pode elucidar como as interações acontecem nas várias regiões da molécula quando se retira ou adiciona-se grupos e isso propicia quantificar a energia de doação e recepção de densidade eletrônica podendo assim determinar também as porcentagens de contribuição dos orbitais na formação da ligação ou interação.<sup>75</sup>

## 1.7 Trabalhos semelhantes

Como essa pesquisa tem caráter teórico e nenhum dos complexos estudados foram sintetizados experimentalmente foi necessário recorrer a sistemas semelhantes. Neste tópico será feita uma abordagem de alguns trabalhos que possibilitaram um maior entendimento dos complexos nitrosilos.

Nesta busca por trabalhos semelhantes a essa pesquisa foi necessário ter alguns critérios, dentre eles: pesquisas que tivessem um macrociclo idêntico ou semelhante a bipyridina, assim como o mesmo metal (Ru) e sendo ligada a esse metal a molécula de óxido nítrico.

Um desses trabalhos que tem como autor (ANDRIANI, 2013) que pode ser encontrado na referência 93, o autor estudou dois tipos de nitrosilos complexos ambos com rutênio um deles com a presença da bipyridina e o outro com outro tipo de macrociclo o 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, conhecido como cyclam. O maior interesse em entender este trabalho se deu por que ele tem uma abordagem teórica, assim foi possível analisar a sua metodologia a fim de buscar subsídios para a metodologia utilizada neste trabalho.

Alguns trabalhos foram imprescindíveis para o entendimento de temas relacionados diretamente a atuação biológica da molécula de NO. Um exemplo

desse tipo de trabalho consta na tese de doutorado de (Oliveira,2009) na referência 84 que trata da síntese, caracterização e estudo de reatividade de complexos nitrosilos ( $\text{cis-[Ru(bpy)}_2\text{(TU)(H}_2\text{O)](PF}_6\text{)}_2$  E  $\text{cis-[Ru(bpy)}_2\text{(TU)(NO)](PF}_6\text{)}_3$  – em que TU = Tiouréia). Neste trabalho o autor aborda muito bem conceitos relacionados às características e aspectos fisiológicos e biológicos do NO. Explica a atuação dessa molécula no relaxamento muscular e as funções vasodilatadoras que essa molécula possui, além de funcionar como neurotransmissor em diversas sinapses nervosas.

Além dos cálculos teóricos utilizando DFT o autor sintetizou esses complexos obtendo uma boa relação com os cálculos e os experimentos. Os cálculos com DFT também ajudaram a confirmar a coordenação do ligante Tiouréia ao centro metálico pelo átomo de enxofre.

A referência 86 que tem como autor principal (Videla, 2006) e tem como título New Ruthenium Nitrosyl Complexes with Tris(1pyrazolyl)methane (tpm) and 2,2'-Bipyridine (bpy) Coligands. Structure, Spectroscopy, and Electrophilic and Nucleophilic Reactivities of Bound Nitrosyl. Foi o artigo utilizado como parâmetro para a escolha dos melhores modelos utilizados na pesquisa.

Esse artigo aborda experimentalmente a síntese de um complexo nitrosilo que tem como macrocíclo a bipyridina e como metal o rutênio. Essa pesquisa busca definir os parâmetros estruturais, espectroscópicos e a reatividade nucleofílica e eletrofílica. Porém desse artigo só foi utilizado os parâmetros geométricos para definir o melhor conjunto estudado para a frequência de vibração do NO outro artigo foi pesquisado.

Por fim dois artigos foram pesquisados para a obtenção da frequência vibracional do NO (referência 87 e 88), foram eles: (Batista, 2001) com o título: A novel coordination mode for a pyridylphosphine ligand. X-ray structures of  $[\text{RuCl}_2(\text{NO})\text{L}]$  (I) and  $[\text{RuCl}_2(\text{NO})\text{L}]\cdot\text{DMSO}$  (II) ( $\text{L} = \{(2\text{-py})_2\text{PC}_2\text{H}_4\text{POO}(2\text{-py})_2\}$ ) e o artigo de (Schroder, 1987) com o título: The synthesis, reactions and applications of coordination compounds.

Esses dois artigos fazem uma abordagem bastante fácil de entender sobre a frequência vibracional do NO nesse tipo de complexo, sendo que essa frequência fica entre  $1800\text{ cm}^{-1}$  e  $1970\text{ cm}^{-1}$ . Em outros artigos pude confirmar esses mesmos valores de referência, portanto me utilizei desses valores citados para caracterizar a frequência vibracional do NO utilizando cálculos DFT.

Em um trabalho com essa magnitude muitos outros artigos, dissertações e teses foram consultados, no entanto faço essas referências por que elas serviram de alicerce para a consolidação dos meus resultados. Os demais trabalhos encontram-se inseridos no corpo do texto, citados, e devidamente referenciados em sua própria seção.

Nesta Consulta bibliográfica foi percebido que esse tema é muito abrangente e engloba um número realmente grande de perspectivas de trabalho e atuação, principalmente no desenvolvimento de fármacos, devido ao grande potencial terapêutico da molécula de NO.

Nesse sentido (apesar do trabalho não ter uma abordagem que permita testar esses complexos como fármacos) através dos trabalhos consultados é de fácil percepção que esse tipo de complexo tem um grande potencial na cura de doenças o que permite dar continuidade aos estudos e pesquisas a fim de encontrar uma utilidade viável para esses complexos.

## 1.8 Objetivos

### 1.8.1 Geral

Testar os métodos B3LYP, BP86, e PBE1PBE juntamente com as bases SDD e LANL2DZ no estudo da reatividade dos compostos  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{epii]}^{n+}$  e  $\text{trans[RuNO(byp)}_2\text{iso]}^{n+}$  com especial atenção à natureza da ligação M-NO

### 1.8.2 Específicos

Analisar as multiplicidades para cada variação metal/ligante trans ao NO a partir dos valores obtidos com a correção de energia vibracional de ponto zero;

Averiguar os principais parâmetros estruturais, energéticos e espectroscópicos dos complexos estudados em relação a menor energia relativa à multiplicidade;

Entender como o ligante trans ao NO confere ou não estabilidade ao complexo;

Definir o melhor modelo para cada variação de arranjo metal/ligante trans ao NO estudado.

# Capítulo 2

## METODOLOGIA EXPERIMENTAL

---

### 2.1 Detalhes Computacionais

#### 2.1.1 Softwares

Os cálculos otimizados neste trabalho foram implementados pelo programa GAUSSIAN 09.<sup>76</sup> instalados no Centro Nacional de Alto Desempenho (CENAPAD – CE). Para construção das estruturas moleculares e visualização das moléculas foi utilizado o programa Gauss View 5.0.8.<sup>77</sup>

### 2.2 Otimização das estruturas

Em relação aos métodos de DFT neste trabalho utilizou-se o funcional híbrido B3LYP,<sup>78,79</sup> bem como o de troca de Beckes<sup>80</sup> junto ao de correlação de Perdew (BP86).<sup>81</sup> Para efeito de comparação, o método PBE1PBE<sup>82,83</sup> também foi utilizado. Esses métodos foram empregados para verificação de qual deles melhor descreveria as propriedades químicas e físico-químicas dos sistemas a serem estudados. As bases de cálculo utilizadas corresponderam a SDD e LANL2DZ adequadas para esse tipo de sistema.<sup>84</sup> Totalizando seis modelos método/base.

Para o mínimo de energia dos complexos estudados foi possível calcular as frequências vibracionais de cada um deles. Os diferentes estados de multiplicidade foram avaliados, sendo que houve variação de singleto a quintupeto, dependendo do ligante e da carga do metal. Todos os cálculos foram otimizados no vácuo.

Os valores para NBOs foram implementados com ferramenta do GAUSSIAN 09, com eles será possível compreender a natureza da ligação M-NO (M= Ru) e do

---

efeito trans dos ligantes ao NO (Epiisopiloturina e Isoniazida).

# Capítulo 3

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

---

### 3.1 Análise das multiplicidades

Como já foi comentado nos detalhes computacionais os modelos estudados foram os métodos DFT (B3LYP, BP86 e PBE1PBE) e as bases (SDD e LANL2DZ) sendo que suas combinações totalizaram seis (6) modelos, ficando assim:

**Tabela 1.** Métodos/base (modelo de cálculo quântico/computacional)

	SDD	LANL2DZ
B3LYP	B3LYP/SDD	B3LYP/LANL2DZ
BP86	BP86/SDD	BP86/LANL2DZ
PBE1PBE	PBE1PBE/SDD	PBE1PBE/LANL2DZ

Fonte: Próprio autor

A partir desses modelos foi possível realizar todas as otimizações necessárias ao trabalho.

### 3.2 Complexo *trans*-[RuNO(byp)<sub>2</sub>L]<sup>n+</sup> onde o *n* varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante *epiisopiloturina* ou *isoniazida*.

Por falta de dados experimentais na literatura atual para os sistemas de complexo *trans*-[RuNO(byp)<sub>2</sub>L]<sup>n+</sup> foi necessário utilizar-se de valores experimentais já bastantes conhecidos na literatura<sup>86</sup> para fins de comparação e, assim, analisar as combinações de métodos e bases na intenção de se obter um conjunto que melhor descreva o sistema proposto adotando-o para a obtenção de futuras propriedades físico-químicas. A escolha da *Epiisopiloturina* e da *Isoniazida* deu-se por conta da

forte doação de carga para o metal em relação ao óxido nítrico, enfraquecendo sua ligação e permitindo sua liberação.

Na tabela 2 estão apresentados os valores das energias relativas para as possíveis multiplicidades para o complexo  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{L]}^{n+}$ . Esses valores de energia foram obtidos com a correção de energia vibracional de ponto zero.

**Tabela 2.** Energia relativa (energia de ponto zero) calculadas para o complexo  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{L]}^{n+}$

L	Spin	B3LYP		BP86		PBE1PBE		
		LANL2DZ	SDD	LANL2DZ	SDD	LANL2DZ	SDD	
L		$\text{NO}^- (n=1)$						
		Singleto	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Tripleto	5,19	2,33	10,82	8,13	2,73	2,30
		Quintupletto	40,11	35,34	47,62	44,91	37,16	34,94
	Epi	$\text{NO}^0 (n=2)$						
		Dubleto	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Quadubleto	32,91	32,85	38,74	40,63	32,80	32,78
		$\text{NO}^+ (n=3)$						
		Singleto	2,78	0,00	0,00	0,00	0,52	0,00
		Tripleto	0,00	1,68	9,01	6,47	0,00	2,82
		Quintupletto	33,34	35,14	47,83	77,85	33,21	36,33
	Iso	$\text{NO}^- (n=1)$						
Singleto		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Tripleto		2,10	1,77	4,69	4,11	0,71	0,43	
Quintupletto		38,88	36,96	43,63	42,81	37,33	35,49	
$\text{NO}^0 (n=2)$								
Dubleto		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Quadubleto		33,86	33,72	30,28	40,34	35,10	33,83	
$\text{NO}^+ (n=3)$								
Singleto		3,43	0,35	0,00	0,00	5,43	2,17	
Tripleto		0,00	0,00	10,86	12,41	0,00	0,00	
Quintupletto		34,98	34,77	48,33	49,65	35,59	35,45	

Energia:  $\text{kcal mol}^{-1}$

Quando o valor de  $n$  é igual a +1 o complexo pode adotar as multiplicidades singleto, tripleto e quintupletto. Quando adotado o valor de +2 para o  $n$  é possível às multiplicidades dubleto e quadubletto. Já quando  $n$  é +3 as multiplicidades podem ser singleto, tripleto e quintupletto. Os ligantes na posição trans ao NO, tanto a epiisopiloturina (epii) como a isoniazida (iso), não demonstraram influencia na multiplicidade do complexo.

Analisando o complexo com o ligante epii e carga +1 os complexos mais estáveis são os que apresentam spin baixo, independente do conjunto de método/base adotado. Como por exemplo, quando adotado o conjunto BP86/SDD o singleto é mais estável 8,13 kcal.mol<sup>-1</sup> quando comparado com o tripleto e 44,91 kcal.mol<sup>-1</sup> quando analisado junto ao quintupletto.

Ao adotar a configuração carga +2 com o ligante epii é possível a multiplicidade ser dubleto ou quadubletto. Independente do conjunto método/base adotado o complexo mais estável foi o de spin baixo, dubleto, sendo por exemplo 40,63 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o quadubletto quando calculado com o conjunto BP86/SDD.

Quando é adotado carga  $n = +3$  é observado as multiplicidades singleto, tripleto e quintupletto. Ao analisar essa configuração é observado que ocorre discrepâncias entre as outras, pois dependendo do conjunto de método/base o tripleto se mostra mais estável que as demais, como por exemplo, com B3LYP/LANL2DZ e PBE1PBE/LANL2DZ. Neste caso é observado que o tripleto é 2,78 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o singleto e 33,34 kcal.mol<sup>-1</sup> quando comparado com o quintupletto usando o conjunto de método/base B3LYP/LANL2DZ.

Entretanto quando se é usado o conjunto BP86/LANL2DZ e BP86/SDD em ambos os casos o singleto se mostra mais estável que as outras multiplicidades possíveis. Como por exemplo, para o conjunto BP86/SDD o singleto é 6,47 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que tripleto e 77,86 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que quintupletto.

Também foi analisado o complexo com a presença da iso no lugar da epii, Tabela 2. Na presença do ligante iso na posição trans ao NO quando adotado a carga  $n$  igual a +1 é possível as multiplicidades singleto, tripleto e quintupletto. Dentre estas multiplicidades independente do conjunto de método/base o singleto foi o que apresentou menor energia relativa, como por exemplo, com BP86/SDD o singleto 4,11 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o tripleto e 42,81 kcal.mol<sup>-1</sup> quando comparado com

o quintupletto. Com carga +2 o complexo pode ser dubleto ou quadubleto. Para esta configuração independentemente do método e base adotada o dubleto apresentou menor energia. Por exemplo com o método BP86 e base SDD o dubleto é 40,34 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o quadubleto.

Quando o valor de n é igual a +3 para este complexo as multiplicidades são singleto, tripleto e quinteto. A multiplicidade mais estável varia dependendo do modelo método/base adotado. Como por exemplo usando B3LYP/LANL2DZ o tripleto é mais estável 3,43 kcal.mol<sup>-1</sup> que o singleto e 34,98 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o quintupletto.

Utilizando o modelo BP86/SDD o singleto é a multiplicidade mais estável, sendo que o tripleto apresenta um valor de energia relativa menos estável que o singleto da ordem de 12,41 kcal.mol<sup>-1</sup> e o quintupletto é menos estável que o singleto em 49,65 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Na intenção de analisar qual conjunto de método e base melhor descreve as propriedades físico-químicas do sistema foi realizada a investigação dos dados estruturais dos complexos relacionado com os conjuntos propostos. Na tabela 3 são apresentados os principais parâmetros das estruturas de menor energia relativa com relação às possíveis multiplicidades para o complexo trans-[RuNO(byp)<sub>2</sub>L]<sup>n+</sup>.

**Tabela 3.** Principais parâmetros estruturais do complexo trans-[RuNO(byp)<sub>2</sub>L]<sup>n+</sup> de menor energia relativa (energia de ponto zero) à sua multiplicidade.

	B3LYP		BP86		PBE1PBE	
	NO <sup>-</sup> (n=1)					
	LANL2DZ	SDD	LANL2DZ	SDD	LANL2DZ	SDD
Ru-NO(Å)	1,918	1,952	1,899	1,885	1,942	1,950
Ru-epi(Å)	2,708	2,419	3,019	2,721	2,396	2,307
N-O (Å)	1,256	1,266	1,261	1,267	1,252	1,256
<RuNO(°)	120,8	118,3	123,9	124,9	119,4	119,8
	NO <sup>0</sup> (n=2)					
Ru-NO(Å)	1,913	1,893	1,899	1,883	1,902	1,881
Ru-epi(Å)	2,209	2,206	2,216	2,208	2,171	2,170
N-O (Å)	1,216	1,220	1,236	1,239	1,206	1,210
<RuNO(°)	140,8	141,2	139,1	139,6	141,2	141,4

NO <sup>+</sup> (n=3)						
Ru-NO(Å)	1,918	1,774	1,809	1,781	1,907	1,752
Ru-epi(Å)	2,204	2,148	2,151	2,139	2,161	2,130
N-O (Å)	1,214	1,179	1,202	1,199	1,204	1,168
<RuNO(°)	141,1	178,2	177,0	178,6	141,4	178,1
NO <sup>-</sup> (n=1)						
Ru-NO(Å)	1,982	1,975	1,991	2,002	2,012	2,011
Ru-iso(Å)	2,184	2,260	2,278	2,177	2,193	2,172
N-O (Å)	1,260	1,263	1,266	1,269	1,249	1,252
<RuNO(°)	119,5	119,5	119,0	121,0	120,2	121,0
NO <sup>0</sup> (n=2)						
Ru-NO(Å)	1,88	1,98	1,92	1,892	1,914	1,897
Ru-iso(Å)	2,142	2,243	2,175	2,171	2,178	2,171
N-O (Å)	1,215	1,218	1,236	1,238	1,205	1,208
<RuNO(°)	142,3	119,7	141,8	140,3	139,7	140,3
NO <sup>+</sup> (n=3)						
Ru-NO(Å)	1,924	1,903	1,820	1,802	1,913	1,891
Ru-iso(Å)	2,194	2,196	2,116	2,118	2,153	2,157
N-O (Å)	1,210	1,213	1,203	1,204	1,200	1,203
<RuNO(°)	141,3	141,5	179,5	179,6	141,8	141,9

Comprimento de ligação em: (Å) e Ângulo: (°)

Para os complexos em suas diferentes cargas podendo variar de +1 a +3 e o ligante na posição trans ao NO sendo epiisopiloturina ou isoniazida foram analisadas as ligações entre rutênio (Ru) e óxido nítrico (NO) - Ru-NO, a ligação rutênio (Ru) epiisopiloturina (epii) ou isoniazida (iso) - Ru-epii ou Ru-iso respectivamente, a distância de ligação entre o nitrogênio e o oxigênio (NO) e o ângulo formado pelo rutênio (Ru) e o óxido nítrico (NO), <RuNO.

O comprimento da ligação Ru-NO é descrito na literatura como sendo característico em complexos onde o NO encontra-se oxidado como sendo 1,774 Å.<sup>86</sup> Para os complexos com características eletrônicas semelhantes, por exemplo, o trans-[RuNO(byp)epii]<sup>3+</sup> os conjuntos que melhor descreveram esta ligação foi o B3LYP/SDD com comprimento da ligação Ru-NO de 1,774 Å, Tabela 2. Onde

alguns conjuntos superestimando este parâmetro, como por exemplo, o conjunto B3LYP/LANL2DZ com a medida de 1,918 Å, Tabela 3.

Outros parâmetros característicos para este tipo de complexo com esta carga é o ângulo formado entre a ligação metal, nitrogênio e oxigênio do óxido nítrico no caso em estudo o metal é o Ru,  $\langle \text{RuNO}$ . Na literatura este parâmetro encontra-se como sendo  $179,1^{086}$ , no complexo em estudo o conjunto que mais se aproximou dele foi o BP86/SDD sendo de  $178,6^0$ .

Em outros conjuntos de método e base estudado o mesmo parâmetro foi subestimado, como por exemplo, no B3LYP/LANL2DZ que foi de  $141,1^0$ . A distância N-O também é um parâmetro característico para esse tipo de complexo e na literatura têm-se o valor de  $1,093 \text{ \AA}^{86}$ . No complexo estudado o valor que mais se aproximou foi o para o conjunto PBE1PBE/SDD sendo  $1,168 \text{ \AA}$ .

Os mesmos parâmetros analisados para o complexo onde o ligante trans ao NO é a epii também foram utilizados para identificar o conjunto método/base para o ligante trans ao NO que no caso é o ligante iso.

O complexo em estudo utilizado na comparação foi  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{iso}]^{3+}$ . Na ligação Ru-NO deste complexo o que mais se aproximou foi o conjunto BP86/SDD com o comprimento  $1,802 \text{ \AA}$  quando comparado a referência que foi de  $1,774 \text{ \AA}^{86}$ , Tabela 2. Sendo que alguns conjuntos superestimaram este parâmetro, a exemplo, do B3LYP/LANL2DZ com o valor de  $1,924 \text{ \AA}$ , Tabela 3.

O ângulo formado pela ligação rutênio, nitrogênio e oxigênio,  $\langle \text{RuNO}$ , também foi analisado neste complexo. Na literatura este ângulo encontra-se como sendo  $179,1^{086}$ , onde o que mais se aproximou dele no presente estudo foi o conjunto BP86/LANL2DZ com o valor de  $179,5^0$ , Tabela 3. Onde alguns conjuntos subestimam este parâmetro, como por exemplo, o conjunto B3LYP/LANL2DZ que apresentou valor de  $141,3^0$ .

A distância N-O também avaliado na literatura têm-se o valor de  $1,093 \text{ \AA}^{55}$  no complexo estudado o valor que mais se aproximou conta em dois conjuntos o BP86/LANL2DZ e o PBE1PBE/SDD com o valor de  $1,203 \text{ \AA}$ .

Assim segundo os parâmetros analisados bem como os valores apresentados o conjunto que melhor descreveu o sistema quando o ligante na posição trans ao NO é a epiisopiloturina foi o B3LYP/SDD. Do mesmo modo o conjunto que melhor caracteriza, segundo os parâmetros e com os valores apresentados, para o complexo onde o ligante na posição trans ao NO seja a isoniazida foi o BP86/SDD.

Desta forma os próximos dados presentes neste trabalho serão segundo estes conjuntos para seus respectivos complexos.

### 3.3 Parâmetros Geométricos

Na Tabela 4 estão presentes os principais parâmetros geométricos do complexo  $trans-[RuNO(byp)_2L]^{n+}$  onde o n varia de +1 a +3 e L pode ser o ligante epiisopiloturina (epii) e isoniazida (iso). Quando o ligante epii o conjunto utilizado para os dados foi o B3LYP/SDD. Já para o complexo com o ligante sendo iso o método foi o BP86 com a base SDD.

**Tabela 4.** Principais parâmetros geométricos do complexo  $trans-[RuNO(byp)_2L]^{n+}$ .

	$trans-[RuNO(byp)_2L]^{n+}$					
	Epil			Iso		
	NO <sup>-</sup>	NO <sup>0</sup>	NO <sup>+</sup>	NO <sup>-</sup>	NO <sup>0</sup>	NO <sup>+</sup>
Ru-NO(Å)	1,952	1,893	1,774	2,002	1,892	1,802
N-O(Å)	1,266	1,220	1,179	1,269	1,238	1,204
Ru-L(Å)	2,419	2,206	2,148	2,177	2,171	2,118
<RuNO(°)	118,3	141,2	178,2	121,0	140,3	179,6
<LRuNO(°)	178,0	176,0	176,8	178,4	179,2	179,9
$\nu_{Ru-NO}(cm^{-1})$	608,7	580,2	573,2	545,5	579,1	548,3
$\nu_{N-O}(cm^{-1})$	1389,7	1614,7	1850,7	1343,9	1526,4	1744,7
$\nu_{Ru-L}(cm^{-1})$	988,1	1009,4	1008,1	980,7	994,9	994,6

Para o complexo que apresenta o ligante epil na posição trans ao óxido nítrico (NO) o comprimento da ligação rutênio (Ru) NO, Ru-NO, é de 1,952 Å, 1,893 Å e 1,774 Å para o n=+1, n=+2 e n=+3, respectivamente. Quanto a ligação entre o nitrogênio (N) e o oxigênio (O) NO ela é de 1,266 Å para o NO<sup>-</sup>, 1,220 Å no NO<sup>0</sup> e de 1,179 Å NO<sup>+</sup>, Figura 5.1 a 5.3.

O ligante epil na posição trans ao NO, onde este se encontra no estado reduzido, apresentou interação com o metal Ru, Ru-L, onde L se refere a epil, suficiente para formação de ligação, isso por sua distância ser de 2,419 Å figura 5.1.

Já para os outros estados neutro e oxidado, o comprimento da ligação entre eles foram 2,206 Å e 2,148 Å, respectivamente.

Também foi analisado os ângulos formados entre o Ru, N e O,  $\angle$ RuNO, dos complexos propostos bem como os formados pelo ligante Epii, Ru e o NO,  $\angle$ LRuNO. Para o sistema com carga  $n=1$  o valor do ângulo  $\angle$ RuNO é de  $118,3^\circ$ , quando  $n=2$  é de  $141,2^\circ$  e para  $n=3$  é  $178,2^\circ$ . Já para o ângulo  $\angle$ LRuNO foi de  $178,0^\circ$ ,  $176,0^\circ$  e  $176,8^\circ$  para os complexos de cargas  $n=1$ ,  $n=2$  e  $n=3$ , respectivamente, tabela 3. Outro parâmetro analisado foi a frequência vibracional por meio da técnica de infravermelho.

Para qualificar os complexos com óxido nítrico geralmente usa-se espectroscopia na região do Infravermelho (IR) observando a banda de estiramento do NO que segundo a literatura geralmente fica entre  $1800\text{ cm}^{-1}$  e  $1970\text{ cm}^{-1}$  para o NO oxidado.<sup>87,88</sup>

As frequências analisadas foram dos comprimentos entre o Ru e o NO,  $\nu$ Ru-NO, N e o O (NO),  $\nu$ N-O e entre o Ru e a epii  $\nu$ Ru-L. Quando  $n$  assume o valor de 1 a frequência da  $\nu$ Ru-NO é de  $608,7\text{ cm}^{-1}$ , sendo  $n=2$  ela é de  $580,2\text{ cm}^{-1}$  e  $n=3$  esse valor é igual a  $573,2\text{ cm}^{-1}$ . Para a frequência da ligação  $\nu$ N-O os valores são  $1389,7\text{ cm}^{-1}$ ,  $1614,7\text{ cm}^{-1}$  e  $1850,7\text{ cm}^{-1}$  para as cargas do sistema  $n=1$ ,  $n=2$  e  $n=3$ , respectivamente.

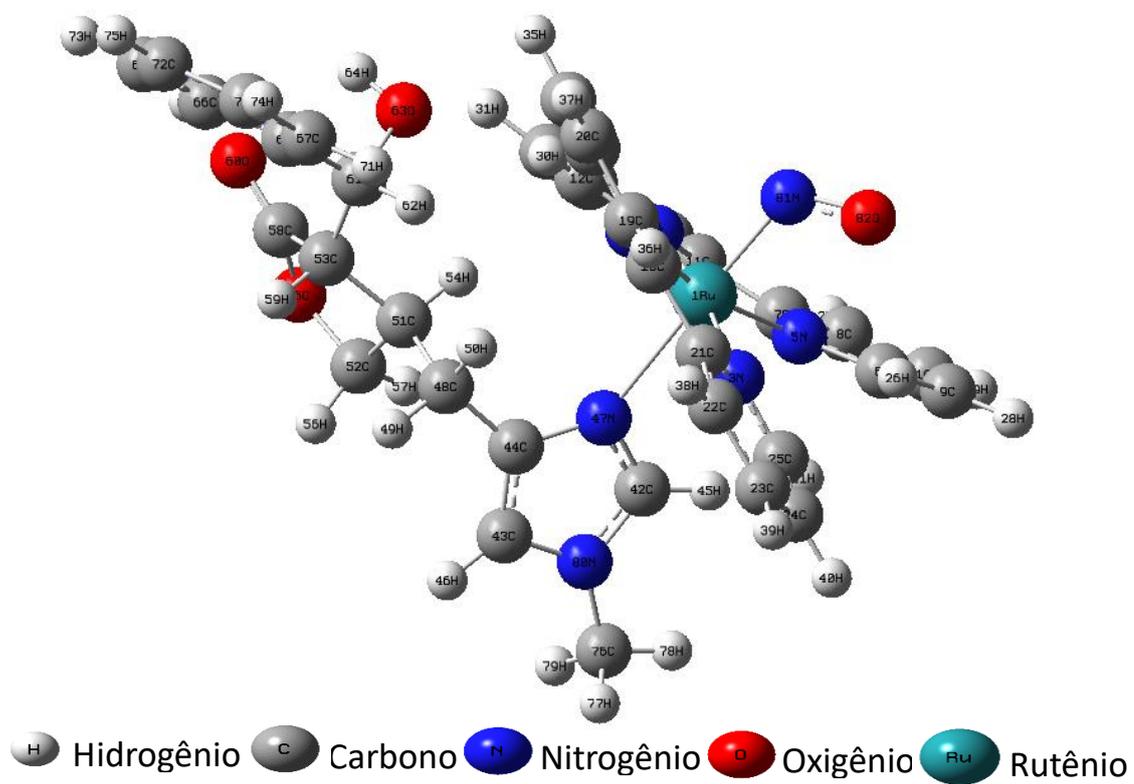
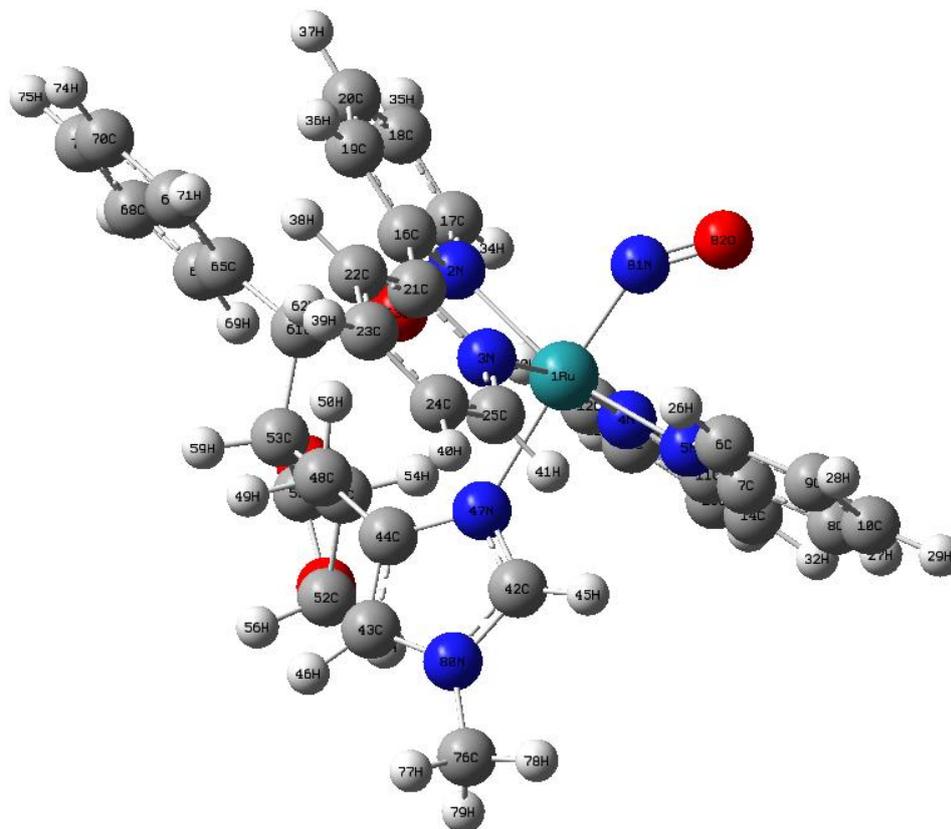


Figura 5.1 Estrutura do complexo  $\text{Trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{epij}]^{1+}$

Fonte: Próprio autor



H Hidrogênio C Carbono N Nitrogênio O Oxigênio Ru Rutênio

Figura 5.2 Estrutura do complexo  $\text{Trans-[RuNO(byp)}_2\text{epii)]}^{2+}$

Fonte: Próprio autor

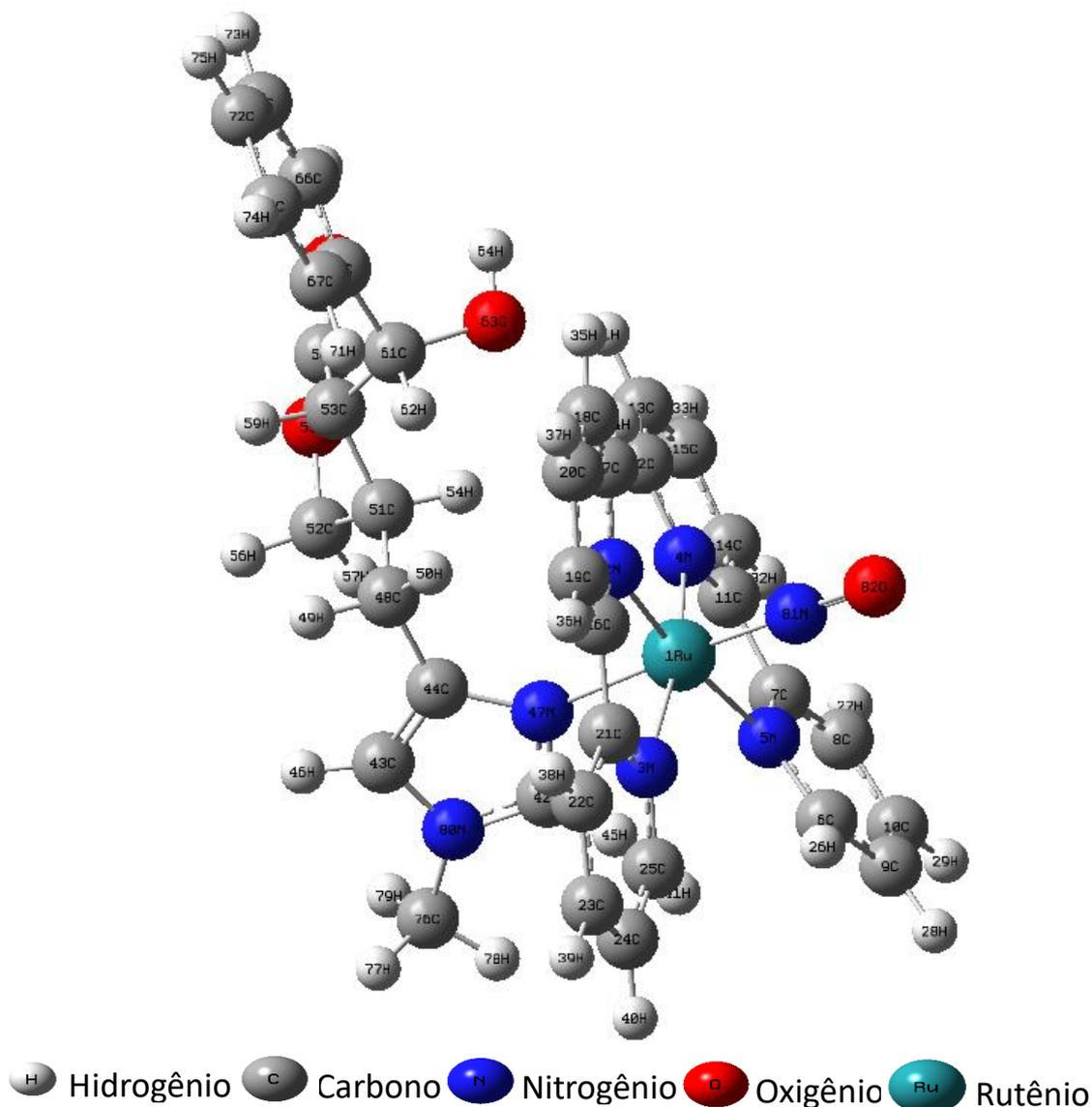


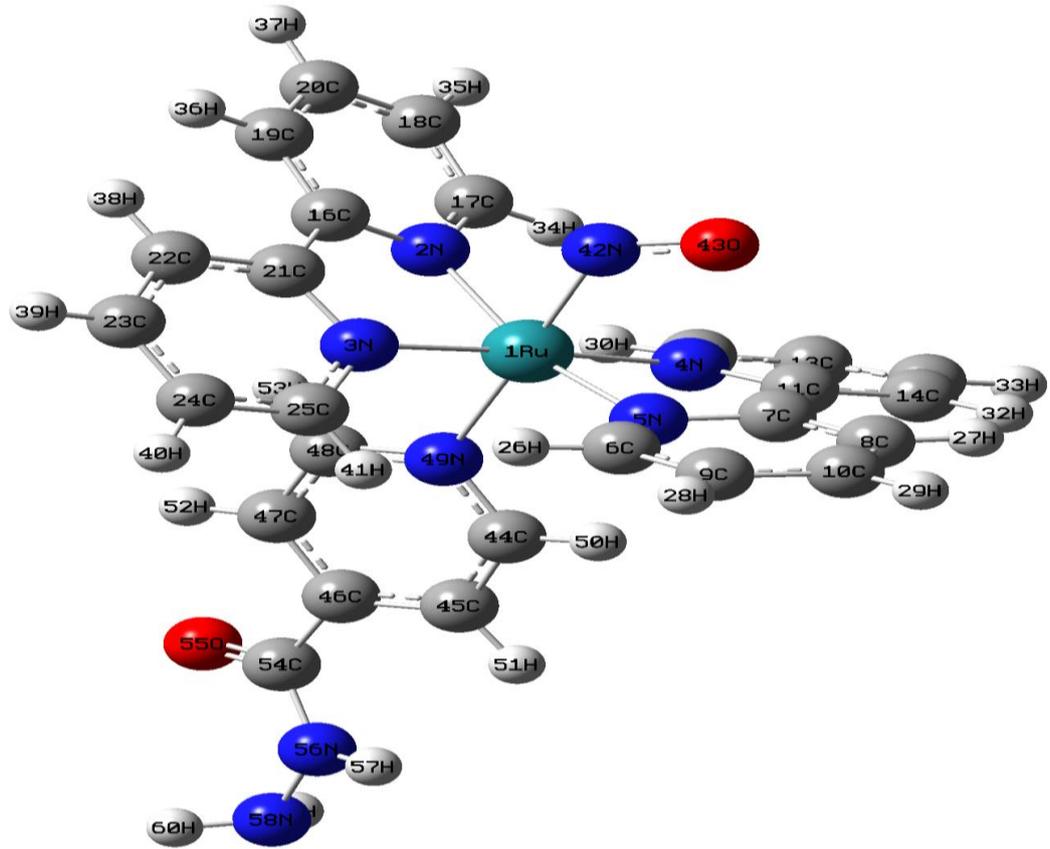
Figura 5.3 Estrutura do complexo  $\text{Trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{epii}]^{3+}$

Fonte: Próprio autor

Já para a frequência do comprimento Rutênio/epiisopiloturina ( $\nu_{\text{Ru-L}}$ ) e observando a carga do complexo no valor de  $n = +1$  esse valor ficou em 988,1 e sendo  $n = +2$  é de 1009,4  $\text{cm}^{-1}$  e para a carga do NO oxidado  $n = +3$  o valor é de 1008,1  $\text{cm}^{-1}$  tabela 4.

Na tabela 4 também estão presentes os valores dos principais parâmetros geométricos do sistema formado quando o ligante Iso encontra - se na posição trans ao NO, figura 4. Para ligação em que o rutênio está ligado ao óxido nítrico (Ru-NO) foi observado o valor de 2,002 Å quando a carga do sistema é  $n = +1$  e o valor de

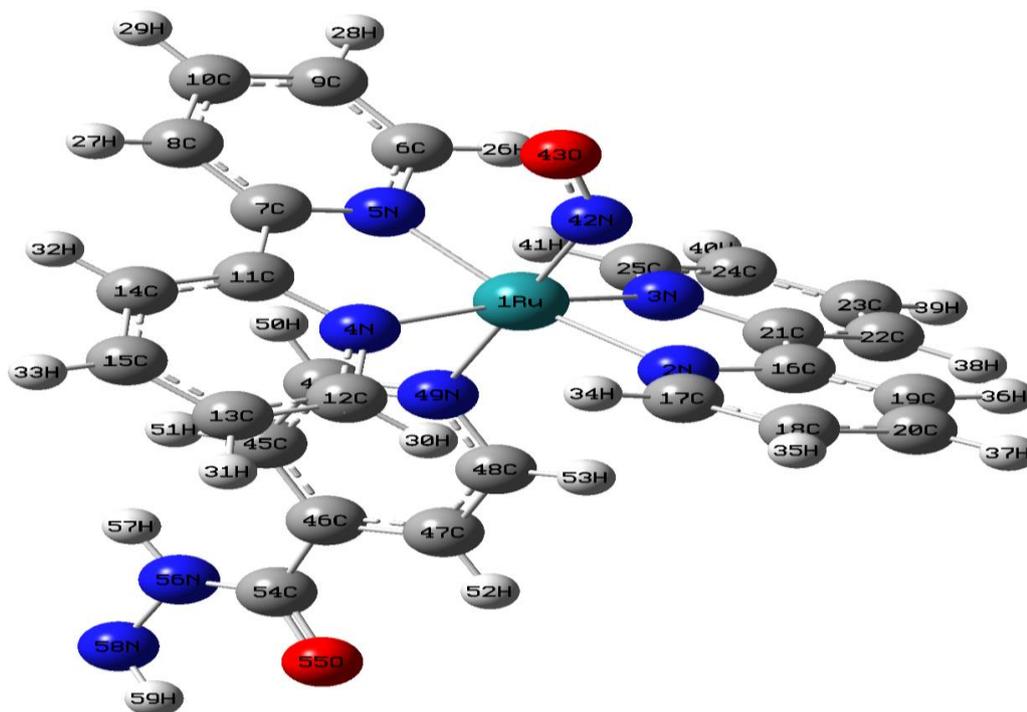
1,892 Å quando  $n=+2$  e por fim o valor de 1,802 Å do NO oxidado sendo este valor de  $n=+3$ , Figura 6.1 a 6.3.



H Hidrogênio C Carbono N Nitrogênio O Oxigênio Ru Rutênio

Figura 6.1 Estrutura do complexo  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{iso)]}^{1+}$

Fonte: Próprio autor



H Hidrogênio C Carbono N Nitrogênio O Oxigênio Ru Rutênio

Figura 6.2 Estrutura do complexo  $\text{trans-[RuNO(byp)}_2\text{]}^{2+}$

Fonte: Próprio autor

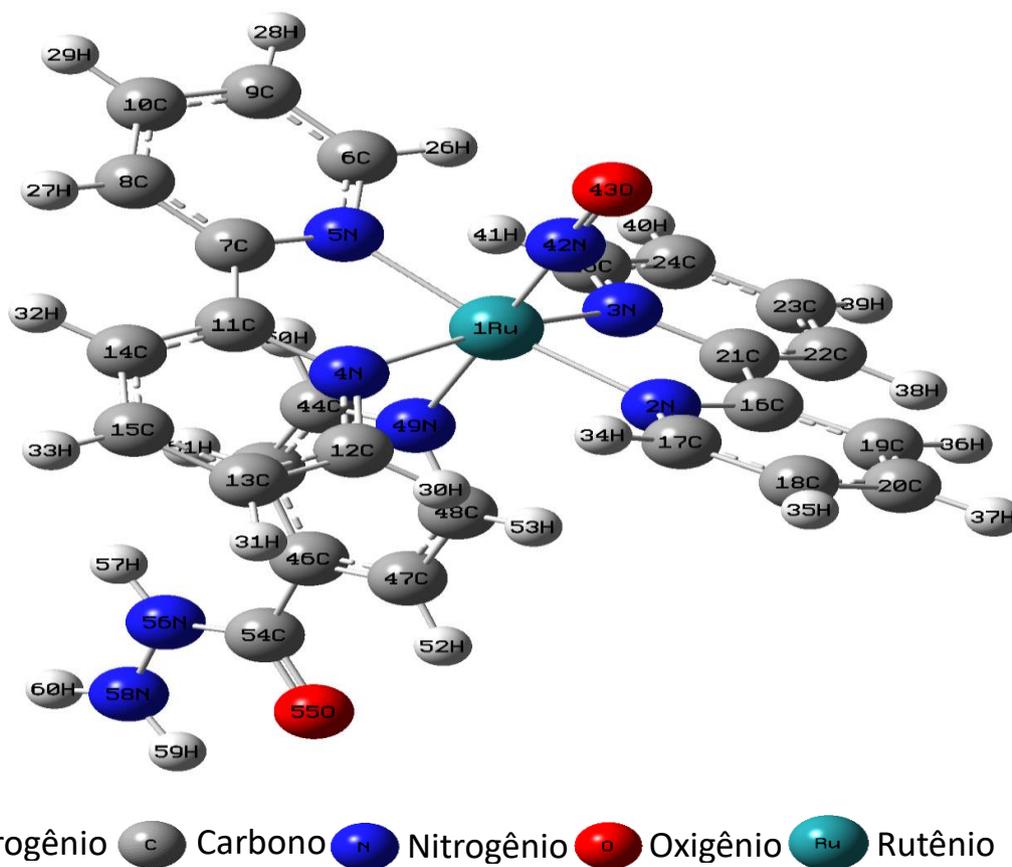


Figura 6.3 Estrutura do complexo  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2 \text{ iso}]^{3+}$

Fonte: Próprio autor

A ligação N–O apresentou 1,269 Å, 1,238 Å e 1,204 Å nas cargas  $n=1$ ,  $n=2$  e  $n=3$ , respectivamente. Já para a distância entre o metal Ru e o ligante iso, Ru–L, quando a carga assume o valor de  $n=1$  ele é de 2,177 Å, quando é  $n=2$  ela corresponde a 2,171 Å e para carga  $n=3$  a distância é de 2,118 Å. Foi também analisado com este ligante os ângulos formados pelo Ru, N e O,  $\angle \text{RuNO}$ , nas cargas  $n=1$ ,  $n=2$  e  $n=3$  estes valores foram de 121,0°, 140,3° e 179,6°, respectivamente. Já para o ângulo formado pelo L, Ru e NO,  $\angle \text{LRuNO}$ , foi de 178,4° para carga  $n=1$ , 179,2° quando  $n=2$  e 179,9° sendo  $n=3$ , tabela 3.

Outro parâmetro, para este sistema analisado foi à frequência vibracional no infravermelho. Os comprimentos das ligações analisadas, segundo a sua frequência no infravermelho, foram às formadas entre o Ru e o NO,  $\nu_{\text{Ru-NO}}$ , N e o O,  $\nu_{\text{N-O}}$ , e entre o Ru e a iso,  $\nu_{\text{Ru-L}}$ . Foram observadas para a comprimento  $\nu_{\text{Ru-NO}}$  os

valores de  $545,5 \text{ cm}^{-1}$  quando  $n=1$ ,  $579,1 \text{ cm}^{-1}$  quando  $n=2$  e  $548,3 \text{ cm}^{-1}$  sendo  $n=3$ . Os valores de  $1343,9 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1526,4 \text{ cm}^{-1}$  e  $1744,7 \text{ cm}^{-1}$  foram observados para  $\nu\text{N-O}$  quando  $n=1$ ,  $n=2$  e  $n=3$ , respectivamente. Já para a ligação  $\nu\text{Ru-L}$ , sendo L o ligante iso, na carga  $n=1$  o valor foi de  $980,7 \text{ cm}^{-1}$ , com a carga  $=2$  foi de  $994,9 \text{ cm}^{-1}$  e sendo a carga  $n=3$  o valor corresponde a  $994,6 \text{ cm}^{-1}$ , tabela 3.

### 3.4 Natureza das doações (D) e retrodoações (RD) do complexo formado por $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$ onde o n varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante epiisopiloturina ou isoniazida.

Uma das formas de entender a natureza da ligação M-NO bem como essa ligação se comporta dependendo do ligante na posição trans ao NO e com a variação da carga/multiplicidade do complexo é através da análise dos orbitais naturais de ligação (NBO). Assim podemos obter os dados das doações e retrodoações das ligações M-NO e L-Metal. Esses valores poderão ser visto na Tabela 5.

Tabela 5. Dados de Doação (D), Retrodoação (RD), via NBO e comprimento de ligação (Ru-NO) do complexo formado por  $\text{trans-}[\text{RuNO}(\text{byp})_2\text{L}]^{n+}$  onde o n varia de +1 a +3 e L podendo ser o ligante epiisopiloturina ou isoniazida.

	L=EPI			L=ISO		
	$\text{NO}^-$	$\text{NO}^0$	$\text{NO}^+$	$\text{NO}^-$	$\text{NO}^0$	$\text{NO}^+$
	$\text{Ru}^{2+}$					
$D^{\text{L-Ru}}$	4,31	2,04	8,77	9,25	4,56	10,97
$RD^{\text{Ru-L}}$	0,32	0,47	0,58	5,33	0,25	5,26
Ru-L	2,419	2,207	2,148	2,177	2,171	2,118
$D^{\text{NO-Ru}}$	2,68	2,69	4,26	4,15	1,72	3,30
$RD^{\text{Ru-NO}}$	6,64	1,33	80,00	16,88	1,34	35,62
Ru-NO	1,953	1,894	1,774	2,003	1,892	1,802

As unidades de doação, retrodoação e comprimento de ligação, estão em energia ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) e em angströms ( $\text{Å}$ ), respectivamente.

Analisando a tabela 4 quando o ligante é a epii e o metal sendo o Ru<sup>2+</sup> observa-se que a maior doação ligante-metal se dá quando o óxido nítrico está oxidado sendo esse valor de 8,77 kcal mol<sup>-1</sup> e a maior retrodoação do metal-ligante no mesmo complexo no valor de 0,58 kcal mol<sup>-1</sup> e isso se dá por conta do NO<sup>+</sup> está com orbitais  $\pi^*$  totalmente vazios o que possibilita receber uma maior densidade eletrônica. Essa constatação é endossada por uma série de trabalhos registrado na literatura<sup>89-91</sup>

Uma maior retrodoação da epiisopilturina ao metal rutênio quando a molécula de NO está oxidada tem como consequência um aumento da ordem de ligação que resulta no encurtamento da ligação L-Metal o que é mostrado na tabela 4, sendo esse valor de 2,148 Å<sup>92</sup>.

E uma alta transferência de carga do ligante para o metal tem como efeito um aumento da retrodoação do Ru-NO o que ocasiona em um encurtamento da ligação aumentando a estabilidade do complexo.<sup>92</sup>

A mesma análise podemos fazer para o complexo com o ligante sendo a isoniazida e percebemos que a maior doação de carga do ligante-metal também se dá de acordo com o que afirma a literatura.<sup>92</sup> Com o complexo onde está o NO oxidado recebendo a maior doação da isoniazida para o rutênio no valor de 10,97 kcal mol<sup>-1</sup> e uma retrodoação de 5,26 kcal mol<sup>-1</sup> resultando em um menor comprimento de ligação no valor de 2,118 Å (ISO-Ru). Com isso há uma maior retrodoação do Ru-NO (35,63 kcal mol<sup>-1</sup>) estabilizando mais o complexo do que nas demais cargas ficando a ligação com uma distância de 1,802 Å (Ru-NO) .

Partindo disso e com a intenção de analisar o complexo em que há uma menor interação do NO com o metal é possível identificar o complexo com melhor capacidade de liberação como sendo o que tem a isoniazida como ligante trans ao NO.

Pois ela apresenta uma maior interação com o metal do que o ligante Epiisopiloturina doando uma maior densidade eletrônica ao metal que em contrapartida faz uma menor retrodoação para o NO enfraquecendo a ligação, permitindo assim que o óxido nítrico seja liberado com mais facilidade.

# Capítulo 4

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Neste trabalho buscou-se entender a natureza da ligação entre o metal e o óxido nítrico (M-NO). Através de cálculos em nível de teoria do funcional de densidade (DFT).

Após os cálculos de otimização das estruturas em suas várias cargas e multiplicidades foi feita a análise da multiplicidade para o sistema formado a partir dos complexos  $\text{trans-[ML(NO)(byp)}_2\text{L]}^{n+}$  em que ( $M = \text{Ru}^{2+}$ ,  $n = 1$  a  $3$  e  $L =$  isoniazida e epiisopiloturina), essa análise mostrou que a estabilidade em função dos possíveis estados de multiplicidade variou pouco mesmo quando o método e a base variavam.

Quando analisado os modelos/multiplicidades com o metal  $\text{Ru}^{2+}$ , os menores estados de energia com relação as possíveis multiplicidades formadas, com carga  $+1$ , foi em todos os conjuntos utilizados o singlete, tanto para o ligante epiisopiloturina quanto para a isoniazida.

O mesmo caso que ocorreu quando a carga era  $n = +1$ , se repetiu com  $n = +2$  em ambos os ligantes utilizados as multiplicidades mais estáveis, independente do conjunto adotado, foi o estado dubleto. Quando foi analisado com a carga  $+3$  ocorreu uma variação da multiplicidade em função dos conjuntos usados. Assim o conjunto que melhor descreveu o sistema para o metal  $\text{Ru}^{2+}$  foi o B3LYP/SDD para a epiisopiloturina e BP86/SDD para a isoniazida.

Definido o melhor modelo e as melhores estruturas, segundo o artigo de referência, foi aplicado através do GAUSSIAN 09 a ferramenta NBO que com a qual foi possível analisar as energias de interações (doação e retrodoação) entre os pares ligante/metal e metal/NO. Através desses cálculos notou-se que o complexo quando o ligante é a isoniazida, apresentou maior capacidade de receber densidade eletrônica do metal competindo com o óxido nítrico e isso enfraquece a interação M-

NO, possibilitando uma maior facilidade de clivagem do óxido nítrico em relação a epiisopiloturina.

É possível afirmar que os objetivos foram todos alcançados e que a metodologia foi a ideal para a realização dessa pesquisa, permitindo mostrar a importância desse estudo.

Em trabalhos futuros poderão ser realizado cálculos que envolvem solventes junto ao complexo, analisar a atuação biológica dessas moléculas, podendo até mesmo propor e sintetizar um fármaco que possa servir para liberação de NO em meio biológico.

---

# REFERÊNCIAS

---

1. Ignarro, L. J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology; Academic Press: San Diego, 2000.
2. FORD, P. C., LORKOVIC, I. M. Mechanistic aspects of the reactions of nitric oxide with transition-metal complexes. *Chemical Reviews*, v. 102, n. 4, p. 993-1017, 2002.
3. Filho, R. F. et al. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 2000.
4. Ritcher-Aldo, G.B, Legzdins, P.; "Metal Nitrosyls, Oxford University Press" 1992.
5. Thiemens, M.H.; Trogler, W.C.; "Nylon Production – In Unknown Source of Atmospheric Nitrous-Oxide", *Science*, 251, 932-934, 1991.
6. Palmer, R. M. J.; Ferrige, A. g.; Moncada, s. *Nature*, 1987, 327, 524-526.
7. Ignarro, L. J.; Buga, G.M.; Wood, K. S.; Byrns, R. E.; Chaudhuri, G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1987, 84, 9265-9269.
8. Ignarro, L. J.; Buga, G.M.; Wood, K. S.; Byrns, R. E.; Chaudhuri, G. *Circulation*, 1987, 76, 51.
9. Furchgott, R. F.; Zawadzki, J. V. *Nature*, 1980, 288, 373-376.
10. Clarke, M.J.; Gaul, J.B. "Structure and Bonding, Spring-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York", 81144, 1993.

- 
11. Ficker, S.P.; "Platinym Metals Ver", 39150, 1995.
  12. Ficker, S.P.; "Platinym Metals Ver", 39150, 1995.
  13. Fukuto, J. M.; Igarro, L. J.; "In vivo aspects of nitric oxide (NO) chemistry: Does peroxynitrite (-OONO) play a mahor role in cytotoxicity ", Accounts of Chemiscal Research, 30(4), 149-152, 1997.
  14. Reglinski, J.; Butler, A. R.; Glidewell, C.; "Metal Nitrosyl Complexes As A Source of New Vasodilators – Strategies Derived from systematic Chemistry and Nitrosyl Ligand Reactivity", Applied Organometallic Chemistry, 8(1), 25-31, 1994.
  15. Wink, D.A.; Mitchell, J. B. "Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulator, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide", Free Radical Biology and Medicine. 25 (4-5) 434-456, 1998.
  16. Abrams, M.J.; Fricker, S.P.; Vaughan, O.J. "Insights into Speciality Inorganic Chemical, Ed. D. T. Thompson, Royal Society of Chemistry, Cambridge" 35-61, 1995.
  17. Richter-Addo, G. B, & Legzdins, P. Metal Nitrosyls. New York, Oxford University Press, 1992. 383p.
  18. Ferreira, K. Q.; Tfounie E. Síntese, caracterização e propriedades químicas e fotoquímicas de nitrosilo complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto. SP. 2004.
  19. Taube, H.; Ruthenium Ammines: A Study in Reactivity", Academic Press, NY, 1973.

- 
20. VON POELHSITZ, G. Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO. 2010. 285f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade Federal de São Carlos. 2010.)
21. Bacon, E.; Kirch, M. *J. Membr. Sci.* 1987, 32, 159.
22. Szczepaniak, W.; Juskowiak, B. *Anal. Chim. Acta.* 1982, 140, 261.
23. Szczepaniak, W.; Juskowiak, B.; Ciszewsla, W. *Anal. Chim. Acta.* 1984, 156, 235.
24. Kruper, W. J.; Rudolf, P. R.; Lanfhoff, C. A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3869.
25. Takenouchi, K.; Watanabe, K.; Kato, Y.; Koike, T.; Kimura, E. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1955.
26. Ma, W. Tian, Y.; Zhang, S.; Wu, J. *J. Trans. Met. Chem.* 2006, 31, 97.
27. Singh, D. P.; Kumar, R.; Malik, V.; Tyagi, P. *J. Enzy. Inhib. Med. Chem.* 2007, 22, 177.
28. Delgado, R.; Felix, V.; Lima, L. M. P.; Price, D. W. *Dalton Trans.* 2007, 2734.
29. Sevdic, D.; Meiser, H. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1981, 43, 153.
30. Baumann, T. F.; Reynolds, J. G.; Fox, G. A. *Chem. Commun.* 1998, 1637.
31. Hancock, R. D. *Pure Appl. Chem.* 1986, 58, 1445.
32. Takenouchi, K.; Watanabe, K.; Kato, Y.; Koike, T.; Kimura, E. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1955.

- 
33. Ma, W. Tian, Y.; Zhang, S.; Wu, J. *J. Trans. Met. Chem.* 2006, 31, 97.
  34. Singh, D. P.; Kumar, R.; Malik, V.; Tyagi, P. *J. Enzy. Inhib. Med. Chem.* 2007, 22, 177.
  35. LIMA, F. C. A. L. Estudo Teórico de Propriedades Químicas de Sistemas Hetero-Macrocíclcos que Complexam Metais de Transição Divalentes da Primeira e Segunda Filas. 2008. 159f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo. 2008.
  36. Hancock, R. D. *Pure Appl. Chem.* 1986, 58, 1445.
  37. J.M. Slocik, M.S. Ward, R.E. Shepherd, *Inorg. Chim. Acta* 317 (2001) 290.
  38. P.C. Ford, I.M. Lorkovic, *Chem. Rev.* 102 (2002) 993.
  39. P. G. Wang, M. Xian, X.P. Tang, X.J. Wu, Z. Wen, T.W. Cai, A.J. Janczuk, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1091.
  40. A. Czap, R. van Eldik, *Dalton Trans.* (2003) 665
  41. L.G.F. Lopes, E.H.S. Sousa, J.C.V. Miranda, C.P. Oliveira, I.M.M. Carvalho, A.A. Batista, J. Ellena, E.E. Castellano, O.R. Nascimento, I.S. Moreira, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2002) 1903.
  42. L.G.F. Lopes, A. Wieraszko, Y. El Sherif, M.J. Clarke, *Inorg. Chim. Acta* 312 (2001) 15.
  43. M.G. Deoliveira, G.J. Langley, A.J. Rest, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* (1995) 2013.
  44. R. G. Serres, C.A. Grapperhaus, E. Bothe, E. Bill, T. Weyhermuller, F. Neese, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 5138.

- 
45. De Barros, B. F.; Toledo, J. C.; Franco, D. W.; Tfouni, E.; Krieger, M. H.; Nitric Oxide-Biol. Chem. 2002, 7, 50.
  46. Metzker, G.; Toledo, J. C.; Lima, F. C. A.; Magalhães, A.; Cardoso, D. R.; Franco, D. W. J. Braz. Chem. Soc. 21(7), 1266-1273, 2010.
  47. Truzzi, D. R.; Ferreira, A. G.; Silva, S. C.; Castellano, E. E.; Lima, F. C. A.; Franco, D. W. Dalton Trans. 40, 12917, 2011.
  48. Tfouni, E.; Krieger, M.; McGarvey, B. R.; Franco, D. W.; Coord. Chem. Rev. 2003, 236,57.
  49. Zanichelli, P. G.; Estrela, H. F. G.; Spadari-Bratfisch, R. C.; Grassi-Kassisse, D. M.; Franco, D. W.; Nitric Oxide-Biol. Chem. 2007, 16, 189.
  50. Caramori, Giovanni F. et al. The Nature of the Ru-NO Bond in Ruthenium Tetraammine Nitrosyl Complexes. American Chemical Society, V. 135, 25 de janeiro de 2015 p. 828-839. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.07.080>>. Acesso em: 23/07/2017
  51. Oliveira, F. D.; Ferreira, K. Q.; Bonaventura, D.; Bendhack, L. M.; Tedesco, A. C.; Machado, S. D.; Tfouni, E.; da Silva, R. S.; J. Inorg. Biochem. 2007, 101, 313.
  52. HASE, W. L. Computational Chemistry. Computing in Science & Engineering, p. 12–13, 2003.
  53. PAVAN, J. R.; MORIGAKI, Milton Koiti. Síntese de complexos organometálicos de Cobalto (II) e Ferro (II). 2008. 70f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Espírito Santo. 2008.
  54. Lipkowitz, K. B. & Boyd, D. B. (eds) *Reviews in computational chemistry*. VCH Pub, New York, 1990.

- 
55. ARROIO, A. et al. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.
56. NAMBA, A. M. et al; dinâmica molecular: Teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *SciELO*, V. 33, n. 4, p. 13-24, 2008.
57. RAMACHANDRAN, K.I.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*. Springer, 2008.
58. WARREN J. H. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. (2003). Disponível em: <[www.computacional-chemistry.co.uk](http://www.computacional-chemistry.co.uk)>. Acesso em: 12/06/2017.
59. TRSIC, M.; PINTO, M. F. S. *Química Quântica: Fundamentos e Aplicações*. Barueri, SP: Manole, 2009.
60. RICHARD F. W. B. Everyman's Derivation of the Theory of Atoms in Molecules. *J. Phys. Chem. A* .v.111, p.7966-7972, 2007.
61. ZHAO, Y.; LYNCH, B. J.; TRUHLAR, D. G. Development and assessment of a new hybrid density functional model for thermochemical kinetics. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 108, n. 14, p. 2715-2719, 2004.
62. OTTO, C. M. et al, Prendergast. Review Article. *Computer Physics Communications*, v. 1, n 19, p. 10439–10452, 2014.
63. MEUWLY, M. *Theoretical and computational chemistry*. 2010.
64. THIEL, W. Semiempirical quantum-chemical methods in computational chemistry. In: C. D. et Al. (Ed.); *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*. Elsevier B ed., p.559–580, 2005.

- 
65. (LEWARS, E. G. Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. 2nd ed. ed. New York: Springer, 2011.)
66. (FARLEX, I. thefreedictionary. Disponível em: <<http://www.thefreedictionary.com/semiempirical>>. Acesso em: 9/9/2013.)
67. MCWEENY, R.; SUTCLIFFE, B.T. Methods of molecular quantum mechanics. London: Academic Press, 1969. 690p.
68. MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. Química Nova, v. 18, p. 44-54, 1995. 70
69. KOHN, W.; SHAM, L. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Physcal. Review, v. 140, p. A1133-A1138, 1965. 70.
70. MARQUES, MIGUEL AL; BOTTI, SILVANA. O que é e para que serve a Teoria dos Funcionais da Densidade. Gazeta de física, v. 29, n. 4, p. 10-15, 2006.
71. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865 (1996).
72. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 78, 1396 (1997)
73. PAVAN, J. R.; MORIGAKI, Milton Koiti. Síntese de complexos organometálicos de Cobalto (II) e Ferro (II). 2008. 70f. Disse
74. PAVAN, J. R.; MORIGAKI, Milton Koiti. Síntese de complexos organometálicos de Cobalto (II) e Ferro (II). 2008. 70f. Disse
75. SILVA FILHO, A. J. et al. Ligações de hidrogênio intermoleculares: um estudo teórico da interação entre os heterocíclicos (RC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N), R=-H,-OH e-CH<sub>3</sub> e ácidos monopróticos HX, COM X= F, Cl e CN. 2014. 153f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal da Paraíba. 2014.

76. (M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J.-Y. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, G. Farkas, J. B. Foresman, J. Vincent Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09 revision D.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2009**.)
77. GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS, 2009.
78. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
79. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
80. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* **1986**, *34*, 7406.
81. Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 8822.
82. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3865 (1996).
83. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **78**, 1396 (1997).
84. Oliveira, A. M. de. Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos  $cis[Ru(bpy)_2(TU)(H_2O)](PF_6)_2$  E  $cis-$

- 
- [Ru(bpy)<sub>2</sub>(TU)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (onde bpy = 2,2'-Bipiridina e TU = Tiouréia). *Tese de Doutorado*. Universidade Federal do Ceará. Brasil. 2009.
85. GORELSKY, S. I. **AOMix-Software Package for Electronic Structure Analysis**, revision 6.82; <http://www.sg-chem.net>, Ottawa, ON, 2013.
86. Videla, Mariela et al. **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**. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 8608-8617.
87. Batista, A. A., Queiroz, S. L., Healy, P. C., Buckley, R. W., Boyd, S. E., Berners-Price, S., ... Ellena, J. (2001). A novel coordination mode for a pyridylphosphine ligand. X-ray structures of [RuCl<sub>2</sub>(NO)L] (I) and [RuCl<sub>2</sub>(NO)L]·DMSO (II) (L = {(2-py)<sub>2</sub>PC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>POO(2-py)<sub>2</sub>}). *Canadian Journal of Chemistry*, **79**, 1030-1035.
88. Schroder, M.; Stephenson, T. A. Ruthenium. In: Wilkinson, G. (ed). *Comprehensive Coordination Chemistry. The synthesis, reactions and applications of coordination compounds*. 1 ed. Nova York. Pergamon Press, 1987. V. 4, cap. 279-518.
89. TFOUNI, E. et al. Structure, chemical and photochemical reactivity and biological activity of some ruthenium amine nitrosyl complexes. **Coordination chemistry reviews**, v. 236, n. 1, p. 57-69, 2003.
90. MASCHARAK, P. K. NO- and CO-donors: An emerging class of pharmaceuticals in current medicine. **Indian Journal of Chemistry Section A-Inorganic Bio-Inorganic Physical Theoretical & Analytical Chemistry**, v. 51, n. 1-2, p. 99-107, 2012.
91. BORDINI, J., FORD, P. C., TFOUNI, E. Photochemical release of nitric oxide from a regenerable, sol-gel encapsulated Ru-salen-nitrosyl complex. **Chemical Communications**, n. 33, p. 4169-4171, 2005. )

92. M. J. Clarke, J. B. Gaul, *struct. Bond* 81 (1993) p.144.

93. ANDRIANI, K. F. et al. Estudo teórico da interação {RuNO} n em nitrosilo complexos de rutênio como potenciais liberadores de óxido nítrico. 2013. 174f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina. 2013

94. COUTINHO, K.; MORGON, N. H. Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo, 2007.