



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

AMANDA MARQUES DE LIMA

ESTUDO *AB INITIO* DAS INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE
HIDROGÊNIO ENTRE O ÁCIDO ASPÁRTICO, A ARGININA E A
TRIPTAMINA COM MOLÉCULAS DE ÁGUA

CUITÉ-PB

2021

AMANDA MARQUES DE LIMA

ESTUDO *AB INITIO* DAS INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE
HIDROGÊNIO ENTRE O ÁCIDO ASPÁRTICO, A ARGININA E A
TRIPTAMINA COM MOLÉCULAS DE ÁGUA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química da Unidade Acadêmica de Biologia e Química da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Fabián Velardez.

CUITÉ – PB

2021

L732e

Lima, Amanda Marques de.

Estudo *ab initio* das interações por ligações de hidrogênio entre o ácido aspártico, a arginina e a triptamina com moléculas de água. / Amanda Marques de Lima. - Cuité, 2021.

189 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Prof. Dr. Gustavo Fabián Velardez."

Referências.

1. Ligações de hidrogênio. 2. Ácido aspártico. 3. Arginina. 4. Triptamina. 5. Moléculas de água. I. Velardez, Gustavo Fabián. II. Título.

CDU 661.96(043)

AMANDA MARQUES DE LIMA

**ESTUDO *AB INITIO* DAS INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE
HIDROGÊNIO ENTRE O ÁCIDO ASPÁRTICO, A ARGININA E A
TRIPTAMINA COM MOLÉCULAS DE ÁGUA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química da Unidade Acadêmica de Biologia e Química da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Química.

Trabalho julgado e aprovado em:

23 / 07 / 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo Fabián Velardez
Orientador - UABQ/CES/UFCEG

Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão
Avaliador - UAFM/CES/UFCEG

Profa. Dra. Juliana Angeiras Batista da Silva
Avaliadora – CAA/UFPE

Aos meus pais, Edineide e Nivaldo, por
todo apoio, dedicação e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado saúde e força pra enfrentar as dificuldades e por proporcionar a mim tal possibilidade de concluir mais uma etapa da minha vida acadêmica. Agradeço especialmente aos meus pais, Edineide Marques da Silva e Nivaldo José de Lima, aos quais dedico este trabalho, pelo amor, incentivo e por estarem sempre ao meu lado me apoiando. À minha irmã, Bruna Gerlane Marques Florentino, e ao meu irmão, José Diêgo Marques de Lima, por tudo que fazem por mim e por cada momento juntos. Aos meus avós, Maria de Fátima e João Pedro, pelo exemplo e incentivo.

Ao meu orientador, o prof. Dr. Gustavo Fabían Velardez, que me orientou desde o início da minha graduação, pelo empenho dedicado ao meu projeto, por sua paciência e por sempre se disponibilizar a sanar minhas dúvidas. Ao prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto pela amizade e pelas oportunidades na minha vida acadêmica. Ao prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão e à prof. Dra Juliana Angeiras Batista da Silva por todo apoio. Aos demais professores da UFCG/CES que contribuíram para a minha formação acadêmica, em especial ao Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas e à prof. Dra. Joana Maria de Farias Barros pelos conselhos e aprendizados durante o curso.

À Ana Maria Araújo, por sua amizade e por sempre estar presente em minha vida. À Silvânia Narielly Lima, por sempre me apoiar e estar ao meu lado, me proporcionando momentos maravilhosos. A Gabrielly Stefány e Gerlan Lino pela amizade e pelos momentos descontraídos. Aos meus amigos, Ingrid Oliveira, Renan Trojan e Diana Êmilly, que mesmo distantes fisicamente, sempre estiveram ao meu lado. A todos os meus familiares e demais amigos que me auxiliaram, direta ou indiretamente, em especial à Maria José Ferreira, Pedro Belmino.

Finalmente, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Campina Grande e ao Laboratório de Modelagem Molecular da UFCG-CES por possibilitar o acesso e o desenvolvimento do conhecimento científico, e ao PIBID/Capes pelo apoio financeiro.

RESUMO

As ligações de hidrogênio exercem influências fundamentais nas preferências conformacionais e energéticas, bem como nas propriedades vibracionais, ópticas e eletrônicas das biomoléculas. Dentre as biomoléculas, podemos destacar os neurotransmissores, pois sua ligação com o seu receptor proteico durante as sinapses químicas ocorre através de múltiplas interações intermoleculares fracas, principalmente por ligações de hidrogênio. O objetivo deste trabalho foi estudar algumas estruturas no estado fundamental, S_0 , e no primeiro estado excitado, S_1 , e as transições eletrônicas verticais $S_1 \leftarrow S_0$ do ácido aspártico, da arginina e da triptamina, e de seus complexos formados por ligações de hidrogênio com uma e duas moléculas de água no estado gasoso. Para tal, foram empregados os métodos da DFT e TD-DFT, utilizando o funcional B3LYP com diferentes conjuntos de bases. Foi possível analisar e relacionar as mudanças estruturais, eletrônicas e na estabilidade dos complexos no estado fundamental e no estado excitado. Observou-se que há uma relação entre a estabilização ou desestabilização eletrostática do estado excitado frente ao estado fundamental com as mudanças na banda de absorção UV-Vis do complexo em relação ao monômero, bem como na frequência vibracional de estiramento da ligação X-H (doador de prótons) no estado excitado. As interações das moléculas de água com o orbital HOMO e LUMO influenciaram na estabilização (ou desestabilização) eletrostática do estado excitado devido as mudanças na densidade eletrônica ao realizar a transição vertical $S_1 \leftarrow S_0$. No entanto, em alguns casos específicos, ocorreram comportamentos contrários nos valores desses parâmetros em decorrência da pequena variação no ΔE do complexo em relação ao monômero e das diferentes forças competitivas das ligações de hidrogênio. Em alguns complexos foi possível observar que a transferência de carga entre o doador e receptor de prótons também apresentou relações com o desvio na banda de estiramento X-H. Portanto, os métodos da DFT e TD-DFT foram úteis para analisar as interações preferenciais entre esses neurotransmissores e as moléculas de água, e as influências das ligações de hidrogênio nas propriedades dessas biomoléculas nos diferentes estados eletrônicos.

Palavras-chave: Ligações de hidrogênio; ácido aspártico; triptamina; arginina; DFT e TD-DFT.

ABSTRACT

Hydrogen bonds exert fundamental influences on conformational and energetic preferences, as well as on the vibrational, optical, and electronic properties of biomolecules. Among the biomolecules, we can highlight neurotransmitters, as their binding with their protein receptor during the chemical synapse occurs through multiple weak intermolecular interactions, mainly by hydrogen bonds. The objective of this work is to study some structures in the ground state, S_0 , and in the first excited state, S_1 , the vertical electronic transitions $S_1 \leftarrow S_0$ of aspartic acid, arginine and tryptamine, and their complexes formed by hydrogen bonds with one and two molecules of water in the gaseous state. In order to do this, the DFT and TD-DFT methods were used, with the B3LYP functional, with different basis sets. It was possible to analyze and relate the structural, electronic and stability changes of the complexes in the ground and in the excited states. It was observed that there is a relationship between the electrostatic stabilization (or destabilization) of the excited state compared to the ground state with changes in the UV-Vis absorption band of the complex in relation to the monomer, as well as in the vibrational stretching frequency of the X–H bond (proton donor). The interactions of water molecules with the HOMO and LUMO orbitals influenced the electrostatic stabilization (or destabilization) of the excited state due to changes in electronic density. However, in some specific cases, opposite behaviors occurred in the values of these parameters due to the small variation in the ΔE of the electronic transition on the complex compared to that transition on the monomer, and the different competitive strengths of hydrogen bonds. In some complexes, it was possible to observe that the charge transfer between the proton donor and recipient are also related to the deviation of the absorption wavelength of the X–H stretching band. Therefore, the DFT and TD-DFT methods were useful to analyze the preferential interactions between these neurotransmitters and water molecules, and the influences of hydrogen bonds on the properties of these biomolecules in different electronic states.

Keywords: Hydrogen bonds; Aspartic Acid; Arginine; Tryptamine; DFT and TD-DFT.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 5.1:** Estrutura de Lewis da ácido aspártico (ASP).....59
- Figura 5.2:** Geometria molecular do ASP nos estados S_0 e S_1 , obtida ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais variaram. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.60
- Figura 5.3:** Geometria molecular das estruturas mínimas em energia dos complexos 1:1 de ASP-H₂O no estado S_0 e no S_1 , ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.63
- Figura 5.4:** Energia corrigida pelo ZPE (E_{ZPE} , em Hartree) obtida para as estruturas mínimas em energia dos: (a) complexos 1:1 e (b) complexos 1:2 no estado S_0 ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S_1 de ASP e H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.65
- Figura 5.5:** Geometria molecular das estruturas mínimas em energia dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ nos estados S_0 e S_1 , ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.....68
- Figura 5.6:** Estrutura do complexo ASP-2Wb no estado S_1 , ao nível cc-pVTZ, a qual não convergiu utilizando os métodos da TD-DFT com diferentes conjuntos de base. As distâncias estão em vermelho e os ângulos, em °, em azul.....77
- Figura 5.7:** Densidade de carga no ASP, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.....81
- Figura 5.8:** Densidade de carga nos complexos 1:1 de ASP-H₂O, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.....82
- Figura 5.9:** Densidade de carga no ASP e nos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.83
- Figura 5.10:** Espectro infravermelho (IV) da molécula da ASP isolada e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda em cm⁻¹.88
- Figura 5.11:** Espectro infravermelho (IV) da molécula de ASP isolada e dos complexos de ASP-(H₂O)₂ nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda estão em cm⁻¹.89
- Figura 5.12:** Orbitais Moleculares de Fronteira do ácido aspártico isolado, calculados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.94
- Figura 5.13:** Orbitais Moleculares de Fronteira dos complexos de ASP-H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.95
- Figura 5.14:** Orbitais Moleculares de Fronteira dos complexos de ASP-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.96

Figura 5.15: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE do ASP e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao do ASP isolado, e no (b) estão o $ \Delta E_{Coulomb} $ nos estados S_0 e S_1 dos complexos de ASP e H_2O , no qual um $ \Delta E_{Coulomb} $ no estado S_1 maior que no S_0 indica uma estabilização eletrostática ao S_1 . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	98
Figura 6.1: Estrutura de Lewis da Arginina.	103
Figura 6.2: Geometria molecular e numeração dos átomos da Arginina no estado fundamental, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Em azul estão apresentados os ângulos, em $^\circ$, de ligação que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais sofreram alterações nos complexos. Não houve convergência da ARG isolada no estado S_1	104
Figura 6.3: Geometria molecular dos complexos 1:1 de ARG- H_2O nos estados S_0 e S_1 , ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å , e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações de hidrogênio.....	107
Figura 6.4: Energia corrigida pelo ZPE e $ZPE_{(TD)}$ (em Hartree) obtida para: (a) complexos 1:1; (b) complexos 1:2 no estado S_0 ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S_1 de ARG e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	108
Figura 6.5: Geometria molecular dos complexos 1:2 de ARG- $(H_2O)_2$ nos estados S_0 e S_1 , ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å , e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações de hidrogênio. Em verde está apresentada a distância e ângulo da ligação de hidrogênio intramolecular formada em ARG-2Wb. Não houve convergência do ARG-2Wb no estado S_1	111
Figura 6.6: Estruturas da ARG e ARG-2Wb que não convergiram no estado S_1 por meio dos métodos da TD-DFT. Os ângulos das ligações estão em azul ($^\circ$) e as distâncias (Å) em vermelho.	115
Figura 6.7: Densidade de carga na ARG e dos seus complexos com a H_2O , plotada em uma superfície equipotencial. A escala de cores está em Å^{-3} , onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.	121
Figura 6.8: Espectro infravermelho (IV) da molécula de ARG isolada e dos complexos de ASP- $(H_2O)_2$ no estado S_0 e no S_1 (para as estruturas que convergiram), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda estão em cm^{-1}	125
Figura 6.9: Orbitais moleculares de fronteira da ARG isolada, determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ....	129
Figura 6.10: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:1 ARG- H_2O , determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	129
Figura 6.11: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:2 ARG- $(H_2O)_2$, determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	130
Figura 6.12: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE da ARG e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao da ARG isolada, e no (b) estão o $ \Delta E_{Coulomb} $ nos estados S_0 e S_1 dos complexos de ARG e H_2O , no qual um $ \Delta E_{Coulomb} $ no estado S_1 maior que no S_0 indica uma estabilização eletrostática ao S_1 . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	132
Figura 7.1: Estrutura de Lewis da molécula de Triptamina.	136
Figura 7.2: Geometria molecular da TRYP isolada nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å , e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais variaram. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.	138

Figura 7.3: Geometria molecular dos complexos 1:1 TRYP-H ₂ O nos estados S ₀ e S ₁ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.	139
Figura 7.4: Energia corrigida pelo ZPE e ZPE _(TD) (em Hartree) obtida para: (a) complexos 1:1; (b) complexos 1:2 no estado S ₀ ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S ₁ de TRYP e H ₂ O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	141
Figura 7.5: Geometria molecular dos complexos 1:2 TRYP-(H ₂ O) ₂ nos estados S ₀ e S ₁ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.	143
Figura 7.6: Densidade de carga na TRYP, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S ₀ e S ₁ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å ⁻³ , onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas....	152
Figura 7.7: Densidade de carga nos complexos 1:1 de TRYP-H ₂ O, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S ₀ e S ₁ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å ⁻³ , onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.	153
Figura 7.8: Densidade de carga nos complexos 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ , plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S ₀ e S ₁ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å ⁻³ , onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.	153
Figura 7.9. Espectro infravermelho (IV) da molécula da TRYP isolada e dos complexos 1:1 e 1:2 de TRYP e H ₂ O nos estados S ₀ e S ₁ obtido ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda em cm ⁻¹	158
Figura 7.10: Orbitais moleculares de fronteira da TRYP, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	164
Figura 7.11: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:1 de TRYP-H ₂ O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	164
Figura 7.12: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	165
Figura 7.13: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE da TRYP e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao da TRYP isolada, e no (b) estão o ΔE _{Coulomb} nos estados S ₀ e S ₁ dos complexos de TRYP e H ₂ O, no qual um ΔE _{Coulomb} no estado S ₁ maior que no S ₀ indica uma estabilização eletrostática ao S ₁ . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	167

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....61

Tabela 5.2: Distâncias das ligações H···Y e H–X, e ângulos entre X–H···Y dos complexos 1:1 de ASP–H₂O no estado S₀. Também são apresentados os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....62

Tabela 5.3: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....67

Tabela 5.4: Distâncias das ligações H···Y e H–X, e ângulos entre X–H···Y dos complexos 1:2 de ASP–(H₂O)₂ no estado S₀. Também são apresentados os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....69

Tabela 5.5: Resultados obtidos no estado S₁ do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O, utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia mínima, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, BSSE^{CP-TD} é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e BSSE^{CP-TD}, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....73

Tabela 5.6: Distâncias das ligações H···Y e H–X, e ângulos entre X–H···Y dos complexos de ASP–H₂O, bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos mínimos em energia no estado S₁. Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S₀ e S₁ correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....74

Tabela 5.7: Resultados obtidos no estado S₁ do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia mínima, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, BSSE^{CP-TD} é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e BSSE^{CP-TD}, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....78

Tabela 5.8: Distâncias das ligações H···Y e H–X, e ângulos entre X–H···Y dos complexos de ASP–(H₂O)₂, bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos mínimos em energia no estado S₁. Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S₀ e S₁ correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....79

Tabela 5.9: Módulo do momento de dipolo resultante do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....83

Tabela 5.10: Módulo do momento de dipolo resultante do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.....83

Tabela 5.11: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos do ASP e da água nos complexos no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.84

Tabela 5.12: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos do ASP e da água nos complexos no estado S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.85

Tabela 5.13: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ do ASP e dos complexos 1:1 de ASP- H_2O , utilizando a base cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador e $|\Delta E_{Coulomb}|$ é o módulo da variação de energia coulombiana dos complexos, em eV.97

Tabela 5.14: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ do ASP e dos complexos 1:2 de ASP- $(H_2O)_2$, utilizando a base cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador e $|\Delta E_{Coulomb}|$ é o módulo da variação de energia coulombiana dos complexos, em eV.97

Tabela 6.1: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) da ARG e dos complexos de ARG e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.105

Tabela 6.2: Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) das ligações de hidrogênio dos complexos 1:1 de ARG- H_2O no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Também são apresentados os ângulos diedros da ARG que mais variaram.106

Tabela 6.3: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) da ARG e dos complexos 1:2 de ARG- $(H_2O)_2$, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.110

Tabela 6.4: Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) das ligações de hidrogênio dos complexos 1:1 de ARG- $(H_2O)_2$ no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Também são apresentados os ângulos diedros da ARG que mais variaram.111

Tabela 6.5: Resultados obtidos no estado S_1 dos complexos de ARG e água utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia obtida com as bases, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, BSSE^{CP-TD} é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e BSSE^{CP-TD}, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.116

Tabela 6.6: Distâncias das ligações $H \cdots Y$ e $H-X$, e ângulos entre $X-H \cdots Y$ dos complexos de ARG- H_2O bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e O-H(ligado) das águas nos complexos no estado S_1 . Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S_0 e S_1 correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.117

Tabela 6.7: Resultados obtidos no estado S_1 da ARG-2Wa, utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia obtida com as bases, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, BSSE^{CP-TD} é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e BSSE^{CP-TD}, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. 118

Tabela 6.8: Distâncias das ligações $H \cdots Y$ e $H-X$, e ângulos entre $X-H \cdots Y$ dos complexos de ARG- H_2O bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e O-H(ligado) das águas nos complexos no estado S_1 . Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S_0 e S_1 correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.119

Tabela 6.9: Módulo do momento de dipolo resultante (em Debyes, D) da ARG e dos seus complexos com água nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	122
Tabela 6.10: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos da ARG e da água nos complexos 1:1 de ARG-H ₂ O nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	122
Tabela 6.11: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos da ARG e da água nos complexos 1:2 de ARG-(H ₂ O) ₂ nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	123
Tabela 6.12: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ da ARG e dos complexos 1:1 e 1:2, utilizando os métodos da TD-DFT, com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador e $ \Delta E_{Coulomb} $ é a variação de energia coulombiana.	131
Tabela 7.1: Resultados das energias, E, obtidas com todas as bases, bem como da da ZPE, E_{ZPE} e BSSE ^{CP} (em Hartrees), da ΔE_{Int}^C (em kJ mol ⁻¹) e das constantes rotacionais (em GHz) da TRYP dos complexos de TRYP e H ₂ O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H ₂ O, no estado S_0 , igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	140
Tabela 7.2: Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP e H ₂ O no estado S_0 , como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas as constantes rotacionais (em GHz) dessas estruturas. As distâncias estão em Å e os ângulos em graus. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	140
Tabela 7.3: Resultados das energias, E, obtidas com todas as bases, bem como da da ZPE, E_{ZPE} e BSSE ^{CP} (em Hartrees), da ΔE_{Int}^C (em kJ mol ⁻¹) e das constantes rotacionais (em GHz) da TRYP dos complexos 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H ₂ O, no estado S_0 , igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	144
Tabela 7.4: Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ , no estado S_0 , como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas as constantes rotacionais (em GHz) dessas estruturas. As distâncias estão em Å e os ângulos em graus. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	145
Tabela 7.5: Resultados das energias, $E_{(TD)}$, obtidas com todas as bases no estado S_1 , bem como $ZPE(TD)$, $E_{ZPE(TD)}$ e BSSE ^{CP-TD} (em Hartrees), da ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol ⁻¹) e das constantes rotacionais A, B e C (em GHz) da TRYP e dos complexos de TRYP e H ₂ O no estado excitado, S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H ₂ O no estado S_0 igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	147
Tabela 7.6: Distâncias, em Å, e ângulos, em graus, das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP e H ₂ O no estado S_1 , bem como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas a variação desses parâmetros entre o estado S_1 e S_0 , $\Delta S = S_1 - S_0 $. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	148
Tabela 7.7: Resultados das energias, $E_{(TD)}$, obtidas com todas as bases no estado S_1 , bem como $ZPE(TD)$, $E_{ZPE(TD)}$ e BSSE ^{CP-TD} (em Hartrees), da ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol ⁻¹) e das constantes rotacionais A, B e C (em GHz) da TRYP e dos complexos 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ no estado excitado, S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H ₂ O no estado S_0 igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	149
Tabela 7.8: Distâncias, em Å, e ângulos, em graus, das ligações de hidrogênio dos complexos 1:2 de TRYP-(H ₂ O) ₂ no estado S_1 , bem como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas a variação desses parâmetros entre o estado S_1 e S_0 , $\Delta S = S_1 - S_0 $. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	150
Tabela 7.9: Módulo do momento de dipolo resultante, em Debyes, da TRYP e dos seus complexos com água nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.	154

Tabela 7.10: Cargas de Mulliken, em Hartrees, nos átomos da TRYP e da água nos complexos 1:1 de TRYP-H₂O nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ.....155

Tabela 7.11: Cargas de Mulliken, em Hartrees, nos átomos da TRYP e da água nos complexos 1:2 de TRYP-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ.....156

Tabela 7.12: Dados obtidos nas transições eletrônicas S₁←S₀ da TRYP e dos complexos 1:1 e 1:2, utilizando os métodos da TD-DFT, com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador, e |ΔE_{Coulomb}| (em eV) é o módulo da variação de energia Coulombiana.166

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARG – Arginina.

ASP – Ácido Aspártico.

B3LYP – Becke, 3-parâmetros Híbridos Lee-Yang-Parr.

BSSE – *Basis Set Superposition Error* (Erro de Superposição do Conjunto de Bases).

CIS - *Configuration Interaction Singles* (Interação de Configuração Simples).

CP – Método de *Counterpoise*.

DFT – *Density Functional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade).

E_{ZPE} – Energia corrigida pelo ponto zero no estado fundamental.

E_{ZPE}^{TD} – Energia corrigida pelo ponto zero no estado excitado.

HF – Hartree-Fock.

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital* (Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia).

KS – Kohn-Sham.

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (Orbital Molecular Desocupado de Mais Baixa Energia).

NT – Neurotransmissor(es).

S_0 – Estado fundamental.

S_1 – Primeiro estado excitado.

TD-DFT – *Time-Dependent Density Functional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo).

TRYP – Triptamina.

ZPE – Energia Vibracional do Ponto Zero.

$ZPE_{(TD)}$ – Energia Vibracional do Ponto Zero no estado excitado.

$|\Delta E_{Coulomb}|$ – Variação de Energia Coulombiana.

ΔE_{int}^C – Energia da ligação de hidrogênio no estado fundamental corrigida pelo BSSE e ZPE.

ΔE_{int}^{C-TD} – Energia da ligação de hidrogênio no estado excitado corrigida pelo BSSE^{TD} e $ZPE_{(TD)}$.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	NEUROTRANSMISSORES	21
1.2	CÁLCULOS AB INITIO E INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE NEUROTRANSMISSORES E OUTRAS MOLÉCULAS	23
1.3	ESCOPO DO TRABALHO	24
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GERAL	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3	FUNDAMENTOS E MÉTODOS COMPUTACIONAIS DE QUÍMICA QUÂNTICA	27
3.1	EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER	28
3.1.2	O Problema de Muitos Corpos	29
3.1.3	Aproximação de Born-Oppenheimer	30
3.2	TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE	31
3.2.1	Teoremas de Hohenberg-Kohn	32
3.2.2	Os Métodos e Equações de Kohn-Sham	33
3.3	TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DEPENDENTE DO TEMPO	36
3.3.1	Teorema de Runge e Gross	37
3.3.2	Equações de Kohn-Sham Dependente do Tempo	38
3.3.3	Aproximação Adiabática	39
3.3.4	Teoria da Resposta Linear	40
3.4	DESEMPENHO DO FUNCIONAL B3LYP PARA TRATAR AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO NOS SISTEMAS SELECIONADOS	41
3.5	CONJUNTOS DE BASES	43
3.5.1	Nomenclatura dos Conjuntos de Bases e Funções de Polarização e Difusas	44
3.5.2	Bases com Correlação eletrônica	46
3.6	AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO	47
3.6.1	Mudanças No Espectro Infravermelho (IV)	49
3.6.2	Transições Eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$	51
3.6.3	Energia da Ligação de Hidrogênio e o Erro de Superposição do Conjunto de Bases	53
4	METODOLOGIA	56
4.1	ESTADO FUNDAMENTAL E EXCITADO	56
4.2	TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_0$	58
5	INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE O ÁCIDO ASPÁRTICO MOLÉCULAS DE ÁGUA	59

5.1	PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS.....	60
5.1.1	Estado Fundamental.....	61
5.1.2	Estado Excitado.....	72
5.2	PROPRIEDADES ELETRÔNICAS	80
5.3	PROPRIEDADES VIBRACIONAIS	86
5.3.1	Estado Fundamental.....	86
5.3.2	Estado Excitado.....	91
5.4	TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS VERTICAIS $S_1 \leftarrow S_0$	94
5.4.1	Orbitais de Fronteira.....	94
5.4.2	Espectros UV-Vis	96
5.4.3	Variação de Energia Coulombiana	98
5.5	CONCLUSÕES	100
6	INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE A ARGININA E MOLÉCULAS DE ÁGUA	103
6.1	PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS.....	104
6.1.1	Estado Fundamental.....	105
6.1.2	Estado Excitado.....	114
6.2	PROPRIEDADES ELETRÔNICAS	120
6.3	PROPRIEDADES VIBRACIONAIS	124
6.3.1	Estado Fundamental.....	124
6.3.2	Estado Excitado.....	127
6.4	TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_1$	128
6.4.1	Orbitais Moleculares de Fronteira	128
6.4.2	Espectros UV-Vis	130
6.4.3	Variação de Energia Coulombiana	131
6.5	CONCLUSÕES.....	134
7	INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE A TRIPTAMINA E MOLÉCULAS DE ÁGUA	136
7.1	PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS.....	137
7.1.1	Estado Fundamental.....	138
7.1.2	Estado Excitado.....	146
7.2	PROPRIEDADES ELETRÔNICAS	152
7.3	PROPRIEDADES VIBRACIONAIS	157
7.3.1	Estado Fundamental.....	158
7.3.2	Estado Excitado.....	161
7.4	TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_1$	164
7.4.1	Orbitais Moleculares de Fronteira	164
7.4.2	Espectros UV-Vis	165
7.4.3	Variação de Energia Coulombiana	167

7.5 CONCLUSÕES.....	169
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	171
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	173

1 INTRODUÇÃO

Os estudos e interesse sobre o comportamento e as propriedades das ligações químicas não é recente. Devido aos grandes avanços nos métodos teóricos e experimentais, os seus conceitos têm sido amplamente aprimorados e utilizados para compreender muitos processos físicos, químicos e biológicos. Foi com esses interesses que se reconheceu que, sob certas condições, um átomo de hidrogênio, H, pode tanto formar uma ligação covalente quanto ser fortemente atraído por outro átomo através de interações eletrostáticas (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; MAMMINO, 2019; PARREIRA, 2006).

Embora o termo “ligação de hidrogênio” propriamente dito ainda não havia sido usado, um dos primeiros trabalhos que relatam a ocorrência desse fenômeno foi publicado por Alfred Werner (1902). Werner (1902) sugeriu que as propriedades dos sais de amônio podem ser melhor explicadas assumindo que o próton esteja entre a amônia e o ânion ($\text{H}_3\text{N}\cdots\text{H}-\text{X}$), criando o conceito de “valência secundária” (GILLI; GILLI, 2009). Posteriormente, em 1912, os cientistas Tom S. Moore e Thomas F. Winmill (MOORE; WINMILL, 1912) concordaram com Werner, afirmando que o baixo caráter básico do hidróxido de trimetilamônio frente ao hidróxido de tetrametilamônio se dá pela fraca interação entre $(\text{Me}_3)\text{N}\cdots\text{H}-\text{OH}$ (DESIRAJU, GAUTAM R.; STEINER, 2001).

O conceito das ligações de hidrogênio não pode ser atribuído a uma única pessoa, embora vários autores atribuam o seu conceito literal a Huggins (1936) e, independentemente, a Latimer e Rodebush (1920) (GILLI; GILLI, 2009). Os cientistas Pimentel e McClellan (1960) também são reconhecidos como os precursores prováveis dessas ideias (GILLI; GILLI, 2009). No entanto, muitos outros cientistas, como Linus Pauling (1928, 1939) e Moore e Winmill (1912), também dedicaram alguns de seus estudos na compreensão da natureza dessas interações e contribuíram significativamente para o seu desenvolvimento. Alguns desses autores preferiam utilizar o termo “pontes de hidrogênio” ao invés de “ligações de hidrogênio”, mas logo esse termo foi tido como inadequado, pois o conceito de “ponte” em química é totalmente diferente (REIS, 2008). O termo “ponte” é geralmente utilizado para designar uma ligação química de 3 centros e 2 elétrons, como na estrutura do diborano (GILLI; GILLI, 2009).

Do ponto de vista teórico, o primeiro estudo quântico de sistemas estabilizados por ligação de hidrogênio foi documentado em 1954 por Coulson e Danielson (GILLI; GILLI, 2009; OLIVEIRA, 2015). Pimentel e McClellan (1960) foram os primeiros a utilizar uma abordagem da Teoria Quântica para estudar complexos formados por ligações de hidrogênio.

Uma extensa e excelente análise histórica sobre as ligações de hidrogênio já foi realizada por Martin e Derewenda (1999) e por Gilli e Gilli (2009).

Apesar de ter sido descoberta há mais de 100 anos, a ligação de hidrogênio ainda é um tópico de pesquisa atual e, devido à expansão dessas pesquisas teóricas e experimentais, novos conceitos vêm sendo estabelecidos, aumentando a sua complexidade. Esse interesse duradouro se dá devido ao seu papel vital em muitos ramos da ciência, como na química, bioquímica e medicina, e aos contínuos avanços científicos envolvendo este fenômeno (ARUNAN, 2020; BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008). Essa ligação também influencia as preferências conformacionais e as estabilidades de biomoléculas, além de atuar em muitos processos biológicos, como no dobramento e estabilidade de proteínas, na neurotransmissão e na recaptação neuronal, além de ser responsável pelas propriedades especiais da água (DENG; YOU; ZHANG, 2015; NELSON; COX, 2017).

As ligações de hidrogênio podem ocorrer tanto de forma intramolecular (na mesma molécula) quanto intermolecular (em moléculas iguais ou diferentes) (BUEMI, 2006; GILLI; GILLI, 2009). A ligação intramolecular ocorre quando uma molécula apresenta, simultaneamente, um grupo doador e receptor de próton, em uma configuração espacial favorável (BEZERRA, 2009). Por outro lado, as ligações de hidrogênio intermoleculares ocorrem quando o grupo ligado a um hidrogênio, X–H, de uma molécula se associa a outro grupo, Y, de outra molécula, formando um “complexo de hidrogênio” (BEZERRA, 2009).

As ligações de hidrogênio intermoleculares podem ser de dois tipos, as “convencionais” e “não convencionais”. As ligações convencionais ocorrem quando átomos eletronegativos com pares de elétrons não compartilhados, como o oxigênio, O, e nitrogênio, N, interagem por meio do seu orbital sigma antiligante, σ^* com o átomo de H que participa da ligação (DESIRAJU; STEINER, 2001). Essas ligações convencionais são todas as interações que eram chamadas de “pontes de hidrogênio” e que, frequentemente, desempenham um papel determinante na química e bioquímica (GILLI; GILLI, 2009). As ligações de hidrogênio “não convencionais” são formadas entre C–H \cdots Y, X–H \cdots C, C–H \cdots C, ou com orbitais pseudo- π , como entre X–H \cdots elétrons- π (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; FILHO, 2014).

1.1 NEUROTRANSMISSORES

Historicamente, muitas áreas científicas têm se interessado por pesquisas sobre o sistema nervoso (SN) e o funcionamento do cérebro. Um dos primeiros estudos sobre a neurotransmissão química foi realizado, em meados de 1850, pelo alemão Emil du Bois-

Reymond. Todavia, foi apenas em 1914 que o fisiologista inglês Henry Hallett Dale descobriu o primeiro neurotransmissor (NT), a acetilcolina (DALE *et al.*, 1968; LORO *et al.*, 2018). A neurotransmissão, porém, só começou a ser esclarecida em 1921 com o experimento de Dale e do alemão Otto Loewi, evidenciando que a ação da estimulação nervosa se baseia na liberação da acetilcolina nos terminais nervosos (DONNERER *et al.*, 2006).

O SN é formado por um conjunto de órgãos cruciais à vida, tendo a função de captar informações, interpretar e responder a estímulos externos. As principais células que o compõem são os neurônios, que apresentam como principal função a condução dos impulsos nervosos que o percorrem ao longo de toda a sua extensão, por isso, o funcionamento do SN depende da comunicação entre elas (sinapse química) (CONSENZA; GUERRA, 2011).

A sinapse química envolve dois tipos distintos de especializações neuronais: o terminal pré-sináptico e a membrana pós-sináptica (KENNEDY; EHLERS, 2011). Quando o axônio de um neurônio pré-sináptico se aproxima do dendrito de outra célula neuronal, ele libera na fenda sináptica, por exocitose, substâncias chamadas de neurotransmissores (NT) (CONSENZA; GUERRA, 2011). Em seguida, o NT liberado transmite a informação para o neurônio seguinte, que a recebe através de sítios específicos, chamados de receptores pós-sinápticos, os quais são formados por proteínas (KENNEDY; EHLERS, 2011). A interação entre o NT e o seu receptor proteico ocorre, então, por meio de interações intermoleculares, particularmente por ligações de hidrogênio (KENNEDY; EHLERS, 2011).

Os NT são mensageiros químicos capazes de transmitir, modular e amplificar sinais (informações) entre os neurônios e outras células do organismo, como as células musculares (SÁMANO; CIFUENTES; MORALES, 2012). Atualmente, mais de cem NT já foram identificados e existem várias classificações para eles (HYMAN, 2005). Além de serem divididos em inibitórios e excitatórios, os NT podem ser classificados quanto à sua estrutura química nas seguintes categorias: os aminoácidos, como a arginina, o ácido aspártico e a glutamina (SMITH *et al.*, 2007); as monoaminas, que podem ser divididas em catecolaminas (dopamina, noradrenalina e a adrenalina) (VOET *et al.*, 2013) e indolaminas (serotonina, melatonina e triptamina) (GROHMANN *et al.*, 2003); os neuropeptídeos (endorfina e oxitocina) (SMITH *et al.*, 2007); e os radicais livres (óxido nítrico e monóxido de carbono) (SMITH *et al.*, 2007).

1.2 CÁLCULOS *AB INITIO* E INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE NEUROTRANSMISSORES E OUTRAS MOLÉCULAS

A ligação entre o NT e seu receptor proteico ocorre por interações intermoleculares, principalmente por ligações de hidrogênio, entre as cadeias laterais dos aminoácidos presentes nas proteínas e os átomos ou grupos funcionais do NT liberado (NELSON; COX, 2017). Essas interações são muito rápidas, fracas, reversíveis e específicas. Por isso, cada mensageiro químico irá se ligar a um tipo característico de proteína receptora (MARIEB *et al.*, 2013). Apesar dessa interação não ser tão forte como uma ligação covalente, elas causam mudanças na estrutura tridimensional do receptor de prótons e do neurotransmissor (MARIEB *et al.*, 2013).

Em processos de reconhecimento molecular envolvendo as proteínas, são conhecidos vários exemplos em que as ligações de hidrogênio desempenham papéis-chave, e os padrões desse reconhecimento não podem ser racionalizados sem levá-los em consideração (DESIRAJU; STEINER, 2001). Chen *et al.* (2016) demonstraram que essas ligações melhoram a afinidade ligante-receptor quando o doador e o aceitador de prótons têm capacidade de formar ligações de hidrogênio mais forte ou mais fraca do que átomos de H e O da água em seu ambiente. Por outro lado, quando o aceitador e doador de prótons formam simultaneamente ligações fortes e fracas, eles diminuem a afinidade de ligação do ligante ao receptor devido à interferência proveniente das interações com as moléculas de água presentes em seu meio (CHEN *et al.*, 2016).

Classicamente, considera-se a interação direcional das moléculas de água como o padrão de estudo das ligações de hidrogênio intermoleculares. Por isso, essas interações têm recebido muita atenção em estudos teóricos na fase gasosa (ANJU *et al.*, 2020; SAKTI; NISHIMURA; NAKAI, 2020) e experimentais (DA CRUZ *et al.*, 2019; KHATIB *et al.*, 2016). O intuito desses estudos na fase gasosa é fornecer uma melhor compreensão sobre as interações intermoleculares e de hidratação que determinam as conformações e as propriedades fisiológicas das biomoléculas em solução aquosa, já que esse é um ambiente comum para essas moléculas, principalmente para os neurotransmissores (ANJU *et al.*, 2020).

Nos últimos anos ocorreu um considerável progresso no estudo do comportamento das biomoléculas ao formar ligações de hidrogênio com moléculas de água na fase gasosa, particularmente utilizando métodos computacionais, como a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*, DFT) e a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (*Time-dependent Density Functional Theory*, TD-DFT) (AHMED; HAGAR; ALHAAD, 2019;

ZHENG *et al.*, 2019). O funcional B3LYP vem mostrando-se muito eficaz para estudar teoricamente esses compostos e as ligações de hidrogênio no estado fundamental e excitado (BECKE, 2014; ZHENG *et al.*, 2019).

Os métodos da DFT já foram utilizados no estudo dos efeitos da micro-solvatação nas estruturas de neurotransmissores na fase gasosa, como a glicina, a l-alanina e a adrenalina (FISCHER *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2012), bem como no ácido aspártico, na arginina e na triptamina no estado fundamental (BUSH *et al.*, 2007; CHEN; LIN, 2007; SCHMITT *et al.*, 2005). A TD-DFT já demonstrou produzir resultados teóricos sobre as propriedades de compostos formados por ligações de hidrogênio no estado excitado em boa concordância com dados experimentais (BRÉMOND; KIEFFER; ADAMO, 2010; KHAN; NAWAZ, 2016; SCHMITT *et al.*, 2006). Porém, as mudanças conformacionais, eletrônicas, vibracionais e ópticas, decorrente da formação de ligações de hidrogênio, ainda não são totalmente compreendidas, principalmente no estado S_1 .

As ligações de hidrogênio devem ser, portanto, consideradas para que o modo como o NT se liga ao seu receptor proteico e como ele interage com moléculas de água em seu meio seja entendido. É por meio desses estudos que podemos visualizar e avaliar a capacidade de uma molécula interagir com outras substâncias, o local dessa interação e, mais particularmente, as mudanças nas propriedades estruturais, eletrônicas e ópticas durante as interações. Ou seja, a partir das análises das interações dos neurotransmissores com a água também pode-se entender melhor como essas biomoléculas interagem com outras moléculas presentes em seu meio. Por serem moléculas grandes, apresentarem diferentes grupos funcionais, e formarem facilmente ligações de hidrogênio inter- e intramoleculares, o ASP, a ARG e a TRYP podem ser considerados um protótipo para o entendimento sobre o comportamento dos neurotransmissores ao interagir por ligações de hidrogênio com outras substâncias.

1.3 ESCOPO DO TRABALHO

Neste trabalho serão analisadas as propriedades estruturais, energéticas, vibracionais, ópticas e eletrônicas do ácido aspártico, da arginina e da triptamina, bem como das mudanças nesses parâmetros dessas biomoléculas decorrentes das interações por ligações de hidrogênio com n moléculas de água, para $n = 1$ e 2 , no estado fundamental e excitado, e nas transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$. No capítulo 2 serão apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos deste trabalho.

No capítulo 3 serão apresentados os métodos teóricos e computacionais que sustentam as ferramentas de Teoria Quântica aqui utilizadas. A primeira seção mostra os fundamentos e postulados da Teoria Quântica. Na segunda e terceira seção serão apresentados os fundamentos da DFT e da TD-DFT, respectivamente. Nas duas seções seguintes serão detalhados o funcional de troca e correlação e os conjuntos de bases utilizados, bem como as diferenças entre esses conjuntos. Na sexta seção serão abordados os princípios teóricos, as principais características e comportamento das ligações de hidrogênio. No capítulo 5 serão apresentadas a metodologia utilizada para realização dos cálculos e obtenção dos resultados.

Nos capítulos 6, 7 e 8 serão detalhados os resultados obtidos no estado fundamental, excitado e nas transições eletrônicas do ácido aspártico (ASP), da arginina (ARG) e da triptamina (TRYP) isolados, respectivamente, bem como das interações por ligações de hidrogênio entre essas biomoléculas e uma ou duas moléculas de água interagindo em diferentes grupos funcionais, e as diferenças entre os resultados obtidos para os complexos e monômeros. Finalmente, no capítulo 8 serão apresentadas as considerações finais, abordando os principais resultados e comportamentos similares das ligações de hidrogênio formadas com às três moléculas estudadas, e as perspectivas para futuras pesquisas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as mudanças nas propriedades de neurotransmissores (ácido aspártico, arginina e triptamina) devido à formação de ligações de hidrogênio com n moléculas de água, para $n = 1$ e 2 , no estado fundamental, S_0 , e no estado excitado, S_1 , bem como nas transições eletrônicas verticais $S_1 \leftarrow S_0$.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar as mudanças estruturais, energéticas, eletrônicas e vibracionais no ASP, na ARG e na TRYP devido à formação de ligações de hidrogênio com uma e duas moléculas de água no estado fundamental e no primeiro estado excitado;
- Analisar as diferenças nas propriedades estruturais, energéticas, eletrônicas e vibracionais obtidas no estado S_0 e no S_1 de todas as estruturas analisadas;
- Investigar as mudanças nas propriedades dos neurotransmissores estudados ao variar a posição e a quantidade de moléculas de água interagentes e, conseqüentemente, a quantidade de ligações de hidrogênio formadas;
- Verificar em qual grupo funcional as ligações de hidrogênio com n moléculas de água, para $n = 1$ e 2 , serão preferencialmente formadas em cada um dos neurotransmissores, tanto no estado S_0 quanto no S_1 ;
- Analisar as transições eletrônicas verticais, $S_1 \leftarrow S_0$, dos neurotransmissores isolados e dos seus complexos formados por ligações de hidrogênio com moléculas de água, com o intuito de identificar a presença dos Orbitais Moleculares de Fronteira nos grupos funcionais e as mudanças no espectro UV-Vis desses neurotransmissores em decorrência da formação das ligações de hidrogênio nos complexos;
- Investigar se a mudança na variação de energia coulombiana nos estados S_0 e S_1 dos complexos justifica os desvios observados no espectro UV-Vis dos neurotransmissores devido à estabilização ou desestabilização eletrostática do estado excitado.

3 FUNDAMENTOS E MÉTODOS COMPUTACIONAIS DE QUÍMICA QUÂNTICA

A Química, por excelência, foi muitas vezes considerada uma ciência puramente experimental. Com o advento da Química Quântica, a Química passou a ser utilizada também em estudos teóricos e como uma ferramenta de apoio na análise e interpretação de dados experimentais, tornando-se uma das áreas mais importantes e abrangentes desta ciência. As teorias desenvolvidas pela Química Quântica, como a Teoria da Ligação de Valência (TLV) e a Teoria do Orbital Molecular (TOM), tornaram-se muito mais abrangentes e eficientes do que as até então conhecidas na descrição das estruturas eletrônicas e das ligações entre átomos e moléculas, além de fornecerem informações que muitas vezes não são possíveis de se obter em experimentos (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2009; RANGEL, 2006). Também foi possível esclarecer e descrever as propriedades de compostos, as reações químicas e reatividade, bem como a ocorrência e influência das ligações não-covalentes e das forças eletrostáticas, como as ligações de hidrogênio, em muitos compostos orgânicos (ABEL *et al.*, 2017; GILLI; GILLI, 2009).

A Química Quântica Computacional consiste em um conjunto de ferramentas computacionais utilizadas para a construção, edição, visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos (LOWE; PETERSON, 2011). O objetivo central dessa ciência é obter as soluções da equação de Schrödinger para determinar as propriedades de sistemas atômicos e moleculares (MORGON; COUTINHO, 2007). Devido à alta complexidade e exigência dos cálculos para solucionar tal equação com as aproximações adequadas, o computador e as linguagens de programação, como Fortran, Python, C++ e Java, são instrumentos chave para sua realização (RASSOKHIN, 2020).

Nas últimas décadas ocorreram avanços significativos no desenvolvimento de algoritmos, *hardware* físico e *softwares* para computação quântica, anunciando uma revolução nas simulações de sistemas quânticos (ATKINS; FRIEDMAN, 2005; CAO *et al.*, 2019; SMITH *et al.*, 2020). Existem vários pacotes de *softwares*, acadêmicos ou comerciais, utilizados para realização dos cálculos teóricos, como o *Gaussian* (FRISCH *et al.*, 2016), *Gromacs* (ABRAHAM *et al.*, 2015), *Molden 2.0* (SCHAFTENAAR; VLIEG; VRIEND, 2017) e o ORCA (NEESE, 2018). Muitos programas, como o *GaussView* (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2007) e o *Visual Molecular Dynamics* (VMD) (HUMPHREY; DALKE;

SCHULTEN, 1996), também são utilizados para a interpretação e obtenção dos resultados desses cálculos.

Devido a esses avanços, tem ocorrido uma redução considerável no tempo de realização dos cálculos, ou custo computacional, e um aumento na quantidade de propriedades moleculares que podem ser estudadas teoricamente (FERNANDES, 2011; SÁ *et al.*, 2020). Por isso, atualmente, esses *softwares* vêm sendo utilizados nas variadas áreas do conhecimento, como no planejamento e síntese de fármacos (ABEL *et al.*, 2017; DU *et al.*, 2020), na química ambiental, nanotecnologia (LIMA *et al.*, 2020), e em outros campos relacionados à investigação das estruturas eletrônicas e interações intermoleculares (BAKÓ; MAYER, 2016; SUMA *et al.*, 2020).

3.1 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

A Teoria Quântica é baseada em alguns postulados provenientes de experimentos e que não são dedutíveis matematicamente. Um desses postulados é que toda informação sobre o estado de uma partícula está contida em um ente matemático denominado de função de onda, Ψ , a qual, em geral, varia espacialmente e temporalmente (HOHENBERG; KOHN, 1964; LOWE; PETERSON, 2011). Tal função pode ser encontrada resolvendo-se a equação de Schrödinger dependente do tempo:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}, t), \quad (3.1)$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano, i é a unidade imaginária $\sqrt{-1}$, \hbar é a constante de Planck dividida por 2π , \vec{r} é o vetor posição da partícula e t representa o tempo (MUELLER, 2002; SCHRÖDINGER, 1926).

O operador Hamiltoniano de um sistema quântico é dado pela soma do operador energia cinética, \hat{T} , e do operador energia potencial, \hat{V} . Tratando-se de uma partícula de massa m , tem-se que

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2, \quad (3.2)$$

onde ∇^2 é o operador Laplaciano. No caso em que o potencial não varia temporalmente, a função de onda na equação (3.1) pode ser reescrita como $\Psi(\vec{r}, t) = \exp(-iEt/\hbar)\psi(\vec{r})$, sendo $\psi(\vec{r})$ a parte espacial da função de onda e E a energia da partícula. Dessa forma, (3.1) torna-se

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}), \quad (3.3)$$

a qual é um problema de autovalor conhecido como a equação de Schrödinger independente do tempo (FREIRE JR.; PESSOA JR.; BROMBERG, 2011; ZETTILI, 2001).

3.1.2 O Problema de Muitos Corpos

Tratando-se de um sistema molecular composto por N_e elétrons e N_n núcleos atômicos, a função de onda do sistema vai depender da posição dessas partículas. Assim, a função de onda total do sistema será representada por

$$\Psi_{total}(\vec{r}, \vec{R}, t) = \Psi_{total}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_{N_e}, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_{N_n}, t), \quad (3.4)$$

onde $\vec{r} = (\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_{N_e})$ representa a posição de cada elétron e $\vec{R} = (\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_{N_n})$ a posição do núcleo de cada partícula do sistema (ZETTILI, 2001).

O operador energia cinética de um sistema com muitos elétrons será dado pela soma das energias cinéticas de todos os elétrons, \hat{T}_e , e de todos os núcleos, \hat{T}_n . Então,

$$\hat{T} = \hat{T}_e + \hat{T}_n, \quad (3.5)$$

ou seja,

$$\hat{T} = - \sum_{i=1}^{N_e} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{I=1}^{N_n} \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2, \quad (3.6)$$

onde o primeiro termo refere-se a energia cinética dos elétrons, com m_e sendo a massa do elétron, e o segundo termo representa a energia cinética dos núcleos, sendo M_I a massa do núcleo (BORN; OPPENHEIMER, 1927).

Além das interações cinéticas entre elétrons e núcleos, há também interações coulombianas entre cada par de partículas carregadas, representadas pelo operador potencial \hat{V} . Dessa forma,

$$\hat{V} = \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}, \quad (3.7)$$

onde a soma da atração elétron-núcleo é

$$\hat{V}_{en} = - \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{I=1}^{N_n} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_I e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|}, \quad (3.8)$$

a repulsão elétron-elétron é igual a

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{I=1}^{N_e-1} \sum_{j>I}^{N_e} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_I - \vec{r}_j|}, \quad (3.9)$$

e o somatório da repulsão núcleo-núcleo é

$$\hat{V}_{nn} = \sum_{j=1}^{N_n-1} \sum_{j>I}^{N_n} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_I Z_j e^2}{|\vec{R}_I - \vec{R}_j|}, \quad (3.10)$$

onde e é a carga do elétron, Z_I representa a carga do respectivo núcleo e ϵ_0 é a constante de permissividade do vácuo (MARTIN, 2004; REIS, 2015).

Como é preciso modelar sistemas moleculares, então a simplicidade da equação (3.3) desaparece devido ao surgimento de mais termos (FRAZÃO, 2012; REIS, 2015). O Hamiltoniano de tal sistema, na ausência de quaisquer campos externos será

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{en}. \quad (3.11)$$

Para um sistema com muitos corpos existe uma grande dificuldade de se resolver a equação e de encontrar analiticamente a função de onda do mesmo (SILVA, 2009). Para solucionar tais problemas, surgiram diversos métodos de aproximações, como a aproximação de Born-Oppenheimer e de Hartree-Fock.

3.1.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

Uma das aproximações mais utilizadas para simplificar o problema de muitos corpos é a aproximação de Born-Oppenheimer, proposta em 1927 por Max Born e Robert Oppenheimer (ATKINS; PAULA; FRIEDMAN, 2009; KOCH; HOLTHAUSEN, 2015). Tal aproximação consiste em separar os movimentos eletrônicos e nucleares do sistema, baseado na ideia de que o movimento dessas partículas é pouco acoplado, já que a massa de um elétron é muito menor do que a do núcleo, de forma que estes podem ser considerados fixos (KOCH; HOLTHAUSEN, 2015; SILVA, 2015).

A energia cinética total do núcleo, \hat{T}_n , representada no segundo termo da equação (3.6), torna-se zero, ao passo que a interação entre os núcleos permanecerá constante, já que esses são considerados praticamente imóveis, tornando constante o potencial de repulsão núcleo-núcleo, \hat{V}_{nn} , na equação (3.10). O potencial de atração elétron-núcleo, \hat{V}_{en} , pode ser tratado como um potencial externo, \hat{V}_{ext} , e o potencial elétron-elétron, \hat{V}_{ee} , como um potencial interno, \hat{V}_{int} (BORN; OPPENHEIMER, 1927; LIMA, 2018).

Podemos escrever o Hamiltoniano em unidades atômicas de Hartree que, por convenção, torna as constantes \hbar , e , m_e , $4\pi\epsilon_0$ valores unitários (MARTIN, 2004; PEREIRA, 2008), da seguinte forma:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^{N_e} \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^{N_e-1} \sum_{j>i}^{N_e} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{l=1}^{N_n} \frac{Z_l}{|\vec{r}_i - \vec{R}_l|} + \hat{V}_{nn}. \quad (3.12)$$

Ou seja,

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{int} + \hat{V}_{ext} + \hat{V}_{nn}. \quad (3.13)$$

Apesar de ser uma expressão mais simples, resolver analiticamente tal equação aplicada a equação de Schrödinger para o Hamiltoniano em (3.13) ainda é inviável, pois exige um grande esforço computacional. Conseqüentemente, surgiram diversos métodos para simplificar tais cálculos, como a Teoria do Funcional da Densidade.

3.2 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

O precedente da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi a teoria de Hartree-Fock (HF), que utiliza a função de onda para obter as propriedades de um sistema (JENSEN, 2017). Ao utilizar as aproximações de HF, dependendo da quantidade de elétrons do sistema estudado, a solução da equação de Schrödinger independente do tempo retorna uma função de onda com muitas coordenadas espaciais e de spin, ocasionando uma alta demanda computacional para a realização dos cálculos (OLIVEIRA, 2018).

Com o objetivo de solucionar tais problemas e obter as propriedades do estado fundamental das moléculas sem a necessidade da implementação da função de onda multieletrônica, Walter Kohn e Pierre Hohenberg desenvolveram, em meados do século XX, as primeiras elucidções da DFT, permitindo resolver o problema utilizando a densidade eletrônica (HOHENBERG; KOHN, 1964). Eles demonstraram que, em princípio, o conhecimento da densidade eletrônica do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons permite deduzir, a menos de uma constante, o potencial externo que atua nos elétrons (VIANA; FAZZIO; CANUTO, 2004; ZETTILI, 2001).

A DFT consiste em uma excelente ferramenta matemática fundamentada em cálculos de primeiros princípios (*ab initio*) (BARTLETT; SCHWEIGERT; LOTRICH, 2006), que trata o problema por meio de um funcional escrito apenas em termos da densidade eletrônica, $\rho(\vec{r})$, como parâmetro para calcular todos os observáveis de um sistema quântico (BURKE, 2012; JENSEN, 2017). A implementação computacional da DFT é muito similar à HF. Porém, a DFT

depende somente de três coordenadas, independentemente do número de elétrons do sistema (DIAS, 2015; PEREIRA, 2008). A DFT também apresenta a vantagem de ser parametrizada a dados experimentais e/ou dados obtidos de cálculos com maior nível de teoria, além de incluir efeitos de correlação eletrônica, os quais não são considerados no método HF (JENSEN, 2017).

A DFT está entre os mais populares métodos disponíveis para estudos da Química Computacional, podendo ser utilizada para estudar a estrutura eletrônica de sistemas de muitos corpos, em particular, átomos, moléculas, sólidos e gases (BURKE, 2012; LEVINE, 2014; MOREIRA, 2016). A DFT também é uma excelente ferramenta para estudar interações intermoleculares, como as ligações de hidrogênio, pois oferece o uso de efeitos de correlação eletrônica em moléculas, os quais são imprescindíveis para esses sistemas, e a custos computacionais razoáveis (MAMMINO, 2019; STRATI; WILLETT; MOMANY, 2002; ZHENG *et al.*, 2019; ZHONG *et al.*, 2020).

3.2.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

Llewellyn Thomas e Enrico Fermi (FERMI, 1927; THOMAS, 1927) elucidaram as primeiras tentativas de tratar sistemas multieletrônicos por meio da sua densidade, criando o chamado modelo Thomas-Fermi. Por outro lado, esse modelo não leva em conta os termos de energia de troca e correlação e, devido a isso, não conseguem explicar satisfatoriamente as propriedades das moléculas (LIMA, 2018). Para solucionar tal problema, em 1964, Hohenberg e Kohn publicaram um artigo com dois teoremas, no qual afirmavam que a energia de um sistema no estado S_0 é um funcional da densidade (HOHENBERG; KOHN, 1964).

O primeiro Teorema demonstra que todos os observáveis de um sistema podem ser determinados por $\rho_0(\vec{r})$, ou seja, são funcionais da densidade eletrônica. Este teorema pode ser enunciando como:

Primeiro Teorema: *O potencial externo, $\hat{V}_{ext}(\vec{r})$, para qualquer sistema de partículas interagentes pode ser determinado de forma única, exceto por uma constante aditiva trivial, pela densidade eletrônica de seu estado fundamental, $\rho_0(\vec{r})$ (HOHENBERG; KOHN, 1964).*

Dito de forma mais simplificada, por meio da densidade eletrônica pode-se encontrar o potencial externo, pois o mesmo está relacionado a ela, e conhecer qualquer propriedade de um átomo, molécula ou sólido (KOCH; HOLTHAUSEN, 2015). Como consequência, a densidade eletrônica do estado S_0 de um sistema não pode corresponder de igual forma a dois potenciais externos (LEVY, 1979; MARTINS, 2018).

No segundo teorema, Hohenberg e Kohn utilizaram a relação da função de onda com a densidade para evidenciar que as propriedades de um sistema, tais como sua energia total, são funcionais da densidade e que a densidade eletrônica do estado fundamental é encontrada quando a energia é mínima (FÁVERO, 2009). A discussão é resumida por meio do seu enunciado:

Segundo Teorema: *Um funcional universal de energia em termos da densidade, $E[\rho]$, para um sistema multieletrônico integrante pode ser definido em termos da densidade eletrônica. Para um potencial externo particular, $\hat{V}_{ext}(\vec{r})$, a energia exata do estado fundamental do sistema é um mínimo global desse funcional e é minimizado apenas pela densidade eletrônica do estado fundamental, $\rho_0(\vec{r})$ (HOHENBERG; KOHN, 1964).*

O segundo teorema mostra que qualquer estado apresentará energia maior que a do estado S_0 , exceto quando se trata de um estado degenerado em relação ao estado S_0 (FRAZÃO *et al.*, 2012). Consequentemente, é possível utilizar o princípio variacional para encontrar a densidade do S_0 . Particularmente, o funcional energia para um estado S_0 será dado por

$$E[\rho] = \bar{T} + \bar{V}_{int} + \int \hat{v}_{ext}(\vec{r})\rho_0(\vec{r})d\vec{r} + V_{nn}, \quad (3.14)$$

onde \bar{T} é o valor médio da energia cinética, \bar{V}_{int} é o valor médio do potencial interno, V_{nn} é o potencial de interação núcleo-núcleo, o qual é constante, e

$$\hat{v}_{ext}(\vec{r}) = \frac{\delta \bar{V}_{ext}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (3.15)$$

é o operador potencial sentido por um único elétron (FÁVERO, 2009; GOMES, 2018).

Apesar de tais descobertas e de mostrar que é possível encontrar as propriedades de um sistema por meio da sua densidade eletrônica, esses teoremas não apresentam a maneira como isso pode ser feito e nem como a energia é calculada (GOMES, 2018). Veremos a seguir o procedimento descrito por W. Kohn e L.J. Sham que permite calcular as energias de um sistema.

3.2.2 Os Métodos e Equações de Kohn-Sham

O método elaborado por Kohn e Sham (KS) pretende apresentar uma estratégia para a realização de cálculos de sistemas multieletrônicos por meio da obtenção de $E[\rho]$ supondo que os elétrons não sofrem interação entre si (partículas não-interagentes) (KOHN; SHAM, 1965).

Para tal, eles elaboraram uma aproximação conhecida como o grande *ansatz*¹, a qual propõe que a densidade eletrônica do estado S_0 em um sistema interagente é igual ao de partículas não-interagentes (YU; LI; TRUHLAR, 2016). Consequentemente, a equação de KS é dada para um sistema fictício auxiliar composto de partículas que não interagem entre si, sobre os quais atuam um potencial efetivo $\hat{v}_s(\vec{r})$, tal que a $\rho_0(\vec{r})$ seja igual à do sistema real composto pelas partículas reais interagentes. Logo, a densidade desse sistema auxiliar é dada pelo somatório do módulo ao quadrado dos orbitais, da seguinte forma:

$$\rho_0(\vec{r}) = \sum_i^{N_e} |\psi_i(\vec{r})|^2. \quad (3.16)$$

Além disso, como se trata de um sistema auxiliar de partículas não interagentes, podemos reescrever o Hamiltoniano da seguinte forma

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N_e} \hat{\mathcal{H}}_i^{KS} = \hat{T}_s + \hat{V}_s(\vec{r}), \quad (3.17)$$

onde

$$\hat{\mathcal{H}}_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{v}_s(\vec{r}) \quad (3.18)$$

é o Hamiltoniano para cada elétron de Kohn-Sham (JENSEN, 2017). Logo,

$$\hat{V}_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_e} \hat{v}_s(\vec{r}) = N_e \hat{v}_s(\vec{r}) \quad (3.19)$$

é o potencial total e \hat{T}_s é o operador energia cinética (JENSEN, 2017).

Além disso, KS definiram duas novas quantidades, para reescrever o funcional universal da energia de KS em termos de energia auxiliar. Uma das novas quantidades é

$$\Delta \bar{T}[\rho] = \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho], \quad (3.20)$$

sendo $\bar{T}_s[\rho]$ o funcional da energia cinética do sistema auxiliar. A segunda nova quantidade é

$$\Delta \bar{V}_{int}[\rho] = \bar{V}_{int}[\rho] - \bar{E}_H[\rho], \quad (3.21)$$

onde

$$\bar{E}_H[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' \quad (3.22)$$

é a energia clássica, ou o termo de Hartree, que descreve as interações coulombianas do sistema auxiliar em função da densidade eletrônica, sendo o fator $\frac{1}{2}$ utilizado para evitar a recontagem da repulsão dos elétrons (CUSTODIO, 2015; KOHN; SHAM, 1965; LIMA, 2018).

¹ *Ansatz* é uma palavra alemã que significa “abordagem” ou “palpite”.

Com isso, obtemos a aproximação de KS, onde a equação (3.14), que descreve os elétrons integrantes, torna-se:

$$E_{KS}[\rho] = \bar{T}_s[\rho] + \bar{E}_H[\rho] + \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{int}[\rho] + \bar{V}_{ext}[\rho] + V_{nn}. \quad (3.23)$$

Ou ainda,

$$E_{KS}[\rho] = \bar{T}_s[\rho] + \bar{E}_H[\rho] + \bar{E}_{xc}[\rho] + \bar{V}_{ext}[\rho] + V_{nn}, \quad (3.24)$$

onde

$$\bar{E}_{xc}[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{int}[\rho], \quad (3.25)$$

é o funcional de troca e correlação. Pode se observar também que

$$\bar{E}_{xc}[\rho] = (\bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho]) - (\bar{V}_{int}[\rho] - \bar{E}_H[\rho]). \quad (3.26)$$

Ou seja, $\bar{E}_{xc}[\rho]$ é, na verdade, a diferença entre as energias cinéticas e as energias de interações do sistema real e do sistema auxiliar (FRAZÃO, 2012; MARTIN, 2004).

Além disso,

$$\bar{T}_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i(\vec{r}) | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i(\vec{r}) \rangle, \quad (3.27)$$

onde $\psi_i(\vec{r})$ são os orbitais de KS de uma partícula do sistema de elétrons não-interagentes que definem a densidade exata a do sistema real interagente e que podem ser obtidos por um cálculo autoconsistente das N_e equações de KS para um elétron, dadas por:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \hat{v}_{ef}(\vec{r}) \right) \psi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (3.28)$$

sendo ϵ_i os autovalores de KS e $\hat{v}_{ef} = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} + \hat{v}_{ext}(\vec{r}) + \hat{v}_{xc}$ o potencial efetivo (BAER; KRONIK, 2018). O último termo da equação do potencial efetivo está relacionado com o funcional energia de troca-correlação, E_{xc} , pela derivada funcional

$$\hat{v}_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta[\rho](\vec{r})}. \quad (3.29)$$

O somatório dos autovalores das equações (3.28) fornece no estado fundamental

$$\sum_{i=1}^{N_e} \epsilon_i = \bar{T}_s[\rho] + \int \hat{v}_{ef}(\vec{r}) \rho_0(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (3.30)$$

e como $\bar{V}_{ext}[\rho] = \int \hat{v}_{ext}(\vec{r})\rho_0(\vec{r})d\vec{r}$ (MARTIN, 2004), a partir da equação (3.24), a energia do sistema no estado fundamental será

$$E_0 = \sum_{i=1}^{N_e} \epsilon_i - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' - \int \hat{v}_{xc}\rho_0(\vec{r})d\vec{r} + E_{xc}[\rho_0] + V_{nn}. \quad (3.31)$$

Portanto, inicialmente supõe-se uma densidade eletrônica e, em seguida, calcula-se $\hat{v}_{ef}(\vec{r})$ para, então, resolver as N_e equações de Kohn-Sham. Posteriormente, encontra-se os $\rho(\vec{r})$ e, por meio da equação (3.16), determina-se uma nova densidade, até que exista um processo de autoconsistência, ou convergência. Isto é, se a densidade encontrada não for a do estado fundamental, então, ao realizar novamente o ciclo, no final irá ser encontrada uma densidade diferente desta, que será usada na próxima suposição inicial, até que a mesma não varie mais (LIMA, 2018).

3.3 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DEPENDENTE DO TEMPO

Apesar de os métodos KS da DFT mostrarem o caminho para encontrar o funcional universal de energia, essa teoria só apresenta resultados exatos para o estado fundamental, não descrevendo de forma precisa o estado excitado (SOUSA, 2015). Com o intuito de solucionar tal problema, Andrew Zangwill e Paul Soven (1980) elucidaram os primeiros passos de uma teoria dependente do tempo, mostrando que o potencial efetivo de um sistema de partículas não-interagentes deveria conter o potencial de Hartree e os efeitos de troca e correlação (MARQUES; GROSS, 2003).

Logo após, muitos outros autores, como Deb e Ghosh (1982) e Bartolotti (1981; 1982), reformularam os teoremas e equações de Hohenberg-Kohn e de KS para inserir os potenciais dependentes do tempo e tratar de processos adiabáticos. Todavia, os formalismos gerais da teoria utilizada atualmente, a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (do inglês, *Time-Dependent Density-Functional Theory*, ou TD-DFT), só foram consolidados em 1984 com o teorema de Runge e Gross (RUNGE; GROSS, 1984). Esse teorema é um análogo dependente do tempo dos teoremas de Hohenberg-Kohn, e estabelece que, em um problema quântico dependente do tempo, todos os observáveis são funcionais da densidade dependente do tempo (sob certas condições) (BURKE, 2012).

A TD-DFT é uma abordagem teórica para a dinâmica quântica do problema de muitos corpos na presença de funcionais dependentes do tempo e pode ser utilizada para descrever

sistemas quânticos não-estacionários (ULLRICH; YANG, 2014). Apesar dessa teoria estender as ideias básicas da DFT, discutidas na seção 3.2, os cálculos dependentes do tempo resultam na obtenção de uma função de onda que oscila entre o estado S_0 e os primeiros estados excitados. Tais métodos são muito mais do que apenas aplicar a DFT no estado S_0 à problemas dependentes do tempo, pois envolvem seus próprios teoremas exatos e funcionais da densidade (MARQUES *et al.*, 2006).

Os estudos de moléculas no estado S_1 desempenha um papel importante no entendimento de muitos processos fotofísicos e reações fotoquímicas, na reatividade das biomoléculas e dinâmica da ligação de hidrogênio no estado excitado (FACHINI, 2007; KUMPULAINEN *et al.*, 2017). Esses processos fotoquímicos podem afetar a resposta sináptica quando os NT interagem com o sítio específico do receptor proteico pós-sináptico (GOSTKOWSKI *et al.*, 2004).

Atualmente, a TD-DFT tem se tornado um dos métodos mais utilizados como uma ferramenta útil para cálculos no estado excitado em sistemas moleculares médios e grandes, bem como em analisar mudanças estruturais, espectros de absorção, efeito fotoelétrico e entre outras propriedades (CASIDA, 2009; MARQUES *et al.*, 2006). Na literatura tem-se observado que a TD-DFT apresenta melhores resultados para cálculos de estado excitado do que os métodos de Interação de Configuração Simples (*Configuration Interaction Singles*, ou CIS), à custos computacionais similares (FURCHE; AHLRICH, 2002). Tal fato pode ocorrer porque o método CIS não utiliza correlações eletrônicas e, portanto, não mostra muita precisão para algumas aplicações, como por exemplo, na elucidação da formação das ligações de hidrogênio (HEAD-GORDON; MAURICE; OUMI, 1995; STANTON *et al.*, 1995).

3.3.1 Teorema de Runge e Gross

O análogo do teorema de Hohenberg-Kohn para problemas dependentes do tempo, também chamado de teorema de Runge-Gross (RUNGE; GROSS, 1984) prova que, sob certas condições, existe uma correspondência unívoca entre o potencial externo dependente do tempo, $\hat{v}_{ext}(\vec{r}, t)$ e a densidade eletrônica dependente do tempo, $\rho(\vec{r}, t)$, do sistema para um dado estado inicial. Este teorema pode ser enunciado como:

“Considerando um sistema de N elétrons interagentes não-relativísticos, interagindo mutuamente através do potencial de Coulomb, sob ação de um potencial externo dependente do tempo, então duas densidades diferentes, $\rho(\vec{r}, t)$ e $\rho'(\vec{r}, t)$, evoluindo a partir do mesmo estado inicial, $\psi_0 = \psi(\vec{r}, \dots, \vec{r}_N, t_0)$, e sob influência de dois diferentes potenciais, $\hat{v}_{ext}(\vec{r}, t)$ e

$\hat{v}'_{ext}(\vec{r}, t)$, não podem ser as mesmas desde que estes potenciais sejam expansíveis em séries de Taylor em torno de t_0 e que sejam diferentes por mais de uma simples constante dependente apenas do tempo t ". Assim,

$$(\psi_0, \rho(\vec{r}, t)) \rightarrow \hat{v}_{ext}(\vec{r}, t) + C(t). \quad (3.32)$$

Em outras palavras, para o mesmo estado inicial fixo, $\psi(t_0) = \psi_0$, a evolução de uma dada densidade corresponde a, no máximo, um potencial externo dependente do tempo, que uma vez determinado fornece as propriedades observáveis do sistema (ARRUDA, 2009; MARQUES *et al.*, 2006). Ou seja,

$$\hat{v}_{ext}(\vec{r}, t) \neq \hat{v}'_{ext}(\vec{r}, t) + C(t) \Rightarrow \rho(\vec{r}, t) \neq \rho'(\vec{r}, t). \quad (3.33)$$

Com o potencial externo dependente do tempo, a equação de Schrödinger (3.1) pode ser resolvida, obtendo todas as propriedades observáveis do sistema. Assim como na DFT, o Teorema não diz como calcular as propriedades do sistema, mas esse problema foi resolvido por Kohn-Sham ao elucidar uma equações de KS dependentes do tempo (KOHN; SHAM, 1965; MARQUES *et al.*, 2006).

3.3.2 Equações de Kohn-Sham Dependente do Tempo

Para encontrar uma forma de solucionar o teorema de Runge-Gross, KS utilizaram novamente a ideia de um sistema fictício de partículas não-interagentes sob um potencial efetivo, $\hat{v}_{ef}(\vec{r})$, mas aplicando-o para o caso dependente do tempo (KOHN; SHAM, 1965). A partir do Teorema de Runge-Gross, podemos considerar um sistema de elétrons não-interagentes sujeitos a um potencial efetivo. Assim, a equação de Schrödinger dependente do tempo pode ser escrita como

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi_i(\vec{r}, t) = \left[-\frac{\nabla^2}{2} + \hat{v}_{ef}[\rho](\vec{r}, t) \right] \psi_i(\vec{r}, t). \quad (3.34)$$

Sendo esta equação chamada de “equação de Kohn-Sham dependente do tempo” (BAER; KRONIK, 2018).

A função de onda $\Phi_0(\vec{r}, t)$ de muitos corpos exata desse sistema é um determinante de Slater, que via teoria de Runge-Gross, também é um funcional da densidade $\psi_i(\vec{r}, t)$ (ARRUDA, 2009; LI; TONG, 1986). Assim, $\psi_i(\vec{r}, t)$ são os orbitais de KS da equação (3.27), porém, agora dependentes do tempo, da seguinte forma:

$$\rho(\vec{r}, t) = \sum_i^N |\psi_i(\vec{r}, t)|^2. \quad (3.35)$$

O potencial $\hat{v}_{ef}(\vec{r}, t)$ pode convenientemente ser definido como:

$$\hat{v}_{ef}(\vec{r}, t) = \hat{v}_{ext}(\vec{r}, t) + \hat{v}_{Hartree}(\vec{r}, t) + \hat{v}_{xc}(\vec{r}, t), \quad (3.36)$$

onde $\hat{v}_{ext}(\vec{r}, t)$ é o potencial externo, $\hat{v}_{Hartree}(\vec{r}, t)$ é o potencial de Hartree responsável pela interação eletrostática entre os elétrons, definido na equação (3.21), e $\hat{v}_{xc}(\vec{r}, t)$, é potencial de troca e correlação, o qual é um funcional do histórico da densidade eletrônica (BAER; KRONIK, 2018).

3.3.3 Aproximação Adiabática

Na DFT, o $\hat{v}_{xc}(\vec{r}, t)$ de KS independente do tempo é, normalmente, escrito como uma derivada funcional da energia de troca e correção. Não é fácil estender a formulação desse potencial para o caso dependente do tempo devido a um problema relacionado à causalidade, pois o $\hat{v}_{xc}(\vec{r}, t)$ apresenta dependência com relação à toda história da densidade do sistema e a não-localidade espacial (MARQUES *et al.*, 2006).

A aproximação mais simples e utilizada nos cálculos de KS dependentes do tempo para o potencial xc é a aproximação adiabática (*Adiabatic Local Density Approximation*, ALDA) inspirada na sua análoga independente do tempo, a LDA (*Local Density Approximation*) (ULLRICH; YANG, 2014). Essas duas aproximações buscam tratar a não-localidade espacial e, por isso, são locais (não dependem da densidade em outros pontos do sistema). Consequentemente, a não-localidade espacial faz com que os efeitos da não-localidade temporal, ou efeitos de memória, sejam igualmente desprezados, pois, assim, o potencial dependerá somente da densidade instantânea, sendo local no tempo (MARQUES *et al.*, 2006; ULLRICH; YANG, 2014). Por isso, as aproximações desenvolvidas no formalismo estatístico, quando aplicadas no formalismo temporal, sempre resultarão adiabáticas, tornando

$$\hat{v}_{xc}^{ALDA}[\rho](\vec{r}, t) = \hat{v}_{xc}^{ext}[\rho_{ext}](\vec{r}) | \rho_{ext}(\vec{r}) = \rho(\vec{r}', t), \quad (3.37)$$

onde $\hat{v}_{xc}^{ext}[\rho_{ext}](\vec{r})$ é o potencial de troca e correlação exato do estado S_0 com densidade $[\rho_{ext}](\vec{r})$ (ARRUDA, 2009; MARQUES *et al.*, 2006).

Como o funcional $\hat{v}_{xc}^{ext}[\rho_{ext}]$ é uma propriedade do estado S_0 , espera-se que a aproximação adiabática funcione somente nos casos em que a dependência temporal é pequena,

ou seja, quando o sistema dependente do tempo está localmente próximo do equilíbrio. Apesar disso, a ALDA produz energias de excitação consideravelmente boas (MARQUES *et al.*, 2006).

3.3.4 Teoria da Resposta Linear

Na prática, quando o sistema não se desvia muito do estado fundamental, uma solução completa da equação de Schrödinger, ou da equação de KS dependente total do tempo, muitas vezes não é necessária e muito ao menos desejável. É preferível extrair os desvios do estado S_0 diretamente ao invés de utilizar a função de onda dependente do tempo (ULLRICH, 2012). Para tal, pode ser utilizado a Teoria da Resposta Linear (*Linear Response Theory*, ou LRT), proposta por Casida (1995).

A LRT estuda a resposta linear da densidade eletrônica no estado S_0 sob a ação de um campo elétrico espacialmente uniforme que causa pequenas alterações no potencial de troca e correlação, ou seja, calcula diretamente as mudanças sofridas pelos observáveis, em primeira ordem, utilizando a teoria de perturbação, sem calcular as funções de onda (MARQUES *et al.*, 2006). A aplicação de campos fracos apresenta a vantagem de não ser necessário conhecer potências para a densidade que variam com o tempo, mas apenas os potenciais para a densidade próximas do estado S_0 não-degenerado (ARRUDA, 2009).

Considerando apenas perturbações fracas, a densidade exata até primeira ordem pode ser expressa como

$$\rho^{(1)}(\vec{r}, t) = \int \chi(\vec{r}, t, \vec{r}', t') v^{(1)}(\vec{r}', t') d^3\vec{r}' dt', \quad (3.38)$$

sendo $\chi(\vec{r}, t, \vec{r}', t')$ uma função da resposta linear da densidade do estado S_0 para uma mudança no potencial externo no ponto \vec{r}' e no tempo t' , capaz de quantificar a mudança da densidade no ponto \vec{r} e no tempo t . Essa função possui polos de frequências que correspondem às energias de excitação do sistema em interação, por isso, é necessário a determinação desses polos para calcular as energias de excitação (BAUERNSCHMITT; AHLRICHS, 1996).

Calcular $\chi(\vec{r}, t, \vec{r}', t')$ por meio da teoria da perturbação não é fácil, mas pode-se associar a resposta linear da densidade de um sistema interagente com o não interagente de Kohn-Sham. Fazendo $v^{(1)}(\vec{r}, t) = v_{KS}^{(1)}(\vec{r}', t)$, teremos que a correção de primeira ordem de $\rho^{(1)}$ será

$$\rho^{(1)}(\vec{r}, t) = \int \chi_{KS}(\vec{r}, \vec{r}', t) v_{KS}^{(1)}(\vec{r}', t) d^3\vec{r}', \quad (3.39)$$

onde $v_{KS}^{(1)}(\vec{r}', t)$ é a variação do potencial efetivo dependente do tempo de KS, que leva em consideração apenas as mudanças lineares do potencial original (FETTER; WALECKA, 1971;

MARQUES *et al.*, 2006). Isto é, a energia de excitação para um sistema de muitos corpos é dada pela diferença entre a energia do estado fundamental e as do estado excitado, por isso, cada estado excitado terá sua própria densidade eletrônica, energia e potencial de KS.

A LRT é um dos métodos mais utilizados na TD-DFT, pois apresenta muitas aplicações para sistemas em que a resposta perturbativa é pequena, como na espectroscopia, no estudo de fotoluminescência em biomoléculas (MARQUES *et al.*, 2006), em excitações eletrônicas para cálculos de energias, frequências e intensidades de transições (BURKE; WERSCHNIK; GROSS, 2005).

3.4 DESEMPENHO DO FUNCIONAL B3LYP PARA TRATAR AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO NOS SISTEMAS SELECIONADOS

Definido na equação (3.24), o funcional de troca e correlação $\bar{E}_{xc}[\rho]$ não possui forma explícita, impossibilitando de encontrar as soluções exatas para as equações de KS. Consequentemente, para fazer o uso correto da DFT e TD-DFT é necessário utilizar uma aproximação efetiva para esse funcional, já que ele descreve todos os efeitos de muitos corpos. Nas últimas décadas várias famílias de funcionais foram criadas, sendo as mais utilizadas a Aproximação da Densidade Local, a Aproximação do Gradiente Generalizado (KOHN; SHAM, 1965), e principalmente, os funcionais híbridos, que constituem em uma mistura das propostas feitas por diversos autores para possibilitar a descrição do funcional de troca e correlação (JENSEN, 2017).

Atualmente, os cálculos de DFT e TD-DFT com o funcional híbrido B3LYP têm sido usados e recomendados em uma variedade de problemas na química, e apresentado uma grande funcionalidade na produção de muitas propriedades moleculares das ligações de hidrogênio (SANGEETHA *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2018). Proposto por Stephens *et al.* (1994), o B3LYP utiliza os funcionais Becke (1988, 2014) juntamente com o de Lee-Young-Parr (LEE; YANG; PARR, 1988) e três parâmetros empíricos escolhidos para otimizar a sua performance, daí seu nome. Esse funcional de troca e correlação é definido como

$$\begin{aligned} \bar{E}_{XC}^{B3LYP}[\rho] = & (1 - a_0 - a_x)\bar{E}_X^{LSDA}[\rho] + a_0\bar{E}_X^{HF}[\rho] + a_0\bar{E}_X^{B88}[\rho] \\ & + (1 - a_c)\bar{E}_c^{VWN}[\rho] + a_c\bar{E}_c^{LYP}[\rho], \end{aligned} \quad (3.40)$$

sendo $\bar{E}_X^{LSDA}[\rho]$ o funcional de troca e correlação da Aproximação da Densidade de Spin Local com gradiente não corrigido, $\bar{E}_X^{HF}[\rho]$ o funcional de energia de Hartree-Fock baseado em

orbitais de KS, $\overline{E}_X^{B88}[\rho]$ o funcional de Becke, $\overline{E}_c^{VWN}[\rho]$ o funcional de correlação de Vosko-Wilk-Nusair e $\overline{E}_c^{LYP}[\rho]$ o funcional de correlação de Lee-Young-Parr. Os parâmetros a são aqueles que fornecem o melhor ajuste para a energia calculada das energias de otimização molecular (LEVINE, 2014), sendo $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ e $a_c = 0,81$ para moléculas relativamente pequenas (MARTIN, 2004).

Além dos métodos da DFT com funcionais híbridos, têm-se utilizado a Teoria da Perturbações de Møller-Plesset de segunda ordem (MP2) para cálculos envolvendo ligações de hidrogênio (SANTRA; MICHAELIDES; SCHEFFLER, 2007). No entanto, Ramírez, Vagas e Garza observaram que o método MP2 subestima a superfície de energia potencial quando a ligação de hidrogênio não é linear, para DFT, um comportamento contrário é observado. Em geral, as ligações de hidrogênio fracas não são muito lineares, então o método MP2 pode não ser a melhor referência para este tipo de interação se conjuntos de base pequenos forem usados (RAMÍREZ; VAGAS; GARZA, 2008).

Já foi demonstrado que os comprimentos das ligações de hidrogênio obtidos a partir dos cálculos MP2 e DFT/B3LYP, com conjuntos de bases suficientemente grandes como o cc-pVDZ ou cc-pVTZ, diferem insignificativamente (CHANDRA; NGUYEN, 1998; TAKKAR; KASSIMI, 2004). As frequências vibracionais intermoleculares e as mudanças de frequência H-X devido à formação do complexo foram bem reproduzidas pelo método B3LYP, sendo essa reprodução melhor do que nos métodos MP2 (CHANDRA; NGUYEN, 1998). A partir de análises geométricas e de frequências, foi observado que o método B3LYP/aug-cc-pVDZ apresentou melhor desempenho do que outros métodos, como o MP2, para complexos formados por ligações de hidrogênio entre formamida-água (NAGARAJU; NARAHARI SASTRY, 2010).

Santra, Michaelides e Scheffler (2007) analisaram a influência dos funcionais de troca e correlação na análise de pequenos aglomerados de água, formados por ligações de hidrogênio, e identificaram que o BLYP e B3LYP exibem desempenho bastante variável com tamanho de cluster. Além disso, a aplicação do B3LYP em interações intermoleculares revelou alguns problemas em calcular as diferenças nas energias de interações de compostos fracamente ligados e para pequenas estruturas (SANTRA; MICHAELIDES; SCHEFFLER, 2007). No entanto, para compostos orgânicos um pouco maiores, nos quais a dispersão desempenha um papel maior, ligados com moléculas de água esses cálculos ao nível DFT/B3LYP foram bem reproduzidos e apresentaram resultados similares aos do método MP2 (RABLEN; LOCKMAN; JORGENSEN, 1998; TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 2008). Além disso, o funcional B3LYP

com a DFT e TD-DFT apresenta resultados confiáveis e condizentes com dados experimentais (TIRADO-RIVES; JORGENSEN, 2008).

Portanto, devido ao menor custo computacional e por apresentar resultados similares aos métodos MP2 ao realizar cálculos das interações por ligações de hidrogênio entre moléculas orgânicas grandes com a água, neste trabalho optou-se por utilizar o funcional B3LYP pelos métodos da DFT e TD-DFT. Cálculos posteriores poderão ser realizados com os métodos MP2 e com outros funcionais, como o BLYP e X3LYP (SANTRA; MICHAELIDES; SCHEFFLER, 2007), ou os desenvolvidos pelo grupo Truhlar, como o M05 e M06 (BOESE, 2015), para comparar e validar os resultados.

3.5 CONJUNTOS DE BASES

A DFT e a TD-DFT consideram aproximações para utilizar um conjunto de bases finito, no qual as funções de onda dos orbitais moleculares possam ser expandidos (LIMA, 2018). Assim como a escolha do funcional de troca e correlação desempenha um papel crucial na precisão de um determinado resultado, a escolha do conjunto de bases usado para representar os orbitais é igualmente importante (BOESE; MARTIN; HANDY, 2003). Dois tipos de funções de base têm sido amplamente utilizados na literatura: funções do tipo Slater (*Slater Type Orbitals*, STO) e funções gaussianas (*Gaussian Type Orbitals*, GTO).

As STO apresentam dependência exponencial para a distância elétron-núcleo e são utilizadas apenas quando se necessita de uma grade acurácia para os cálculos, e em estudos de compostos atômicos ou diatômicos precisos (GILLI; GILLI, 2009). As GTO, por outro lado, apresentam uma dependência quadrática no fator exponencial e no expoente do fator r , fazendo com que as funções gaussianas decaiam mais rapidamente à medida em que r aumenta, podendo não representar tão bem o orbital (JENSEN, 2017). Apesar de isso fazer com que o custo computacional seja minimizado, também diminui a acurácia dos cálculos.

Boys (1950) propôs uma solução para combinar a eficiência das GTO com a representação correta dos orbitais da STO, combinando funções lineares de gaussianas para produzir uma GTO (FILHO, 2014). Essa proposta mostra que, apesar de uma gaussiana não fornecer bons resultados, um conjunto de duas a cinco funções representa bem os orbitais atômicos STO, com cálculos consideravelmente mais rápidos. Devido ao alto número de funções, o uso de GTO contraídas originadas de combinações lineares de gaussianas primitivas é, geralmente, mais adequado e usado para obter cálculos mais rápidos de Química Quântica

(HEHRE; STEWART; POPLE, 1969). Dessa forma, os conjuntos de bases mínimos, ou pequenos, são os que empregam menos gaussianas e, conseqüentemente, apresentam custo computacional reduzido se comparado com os conjuntos de bases maiores.

A utilização de funções gaussianas exige um aperfeiçoamento e, devido a isso, são adicionadas outras funções a elas para que os orbitais sejam representados corretamente, aumentando a exatidão dos resultados e minimizando ainda mais a energia do sistema atômico ou molecular (JENSEN, 2017). Normalmente, são adicionadas funções de polarização e/ou funções difusas a esses conjuntos de bases para aumentar a acurácia dos resultados, dependendo do problema e do sistema.

No estado fundamental, os cálculos com as bases pequenas, como a 6-31G++(d,p), realizados neste trabalho demoraram em torno de 30 minutos a 3 horas, ao passo que com as bases maiores, como a cc-pVTZ, os cálculos demoraram em média um dia. Em alguns casos, como para os complexos 1:1 e 1:2 de ARG, os cálculos com a cc-pVTZ no estado S_0 tiveram duração de até 5 dias. Na otimização do estado excitado, os cálculos com a base 6-31(d,p) duraram de um à três dias, dependendo da estrutura e mudanças estruturais, enquanto que com a cc-pVTZ houve duração de 40 a 100 dias para a ARG e o ASP. A otimização da TRYP e dos seus complexos no estado S_1 foi mais rápida, demorando em torno de 10 a 20 dias para convergir com a base cc-pVTZ. Os cálculos das transições eletrônicas verticais $S_1 \leftarrow S_0$ com a base cc-pVTZ duraram de 30 a 100 dias.

3.5.1 Nomenclatura dos Conjuntos de Bases e Funções de Polarização e Difusas

O nome dos conjuntos expressa o esquema de contração usado. Nas bases de Pople (FRISCH; POPLE; BINKLEY, 1984), os números indicam a quantidade de funções primitivas para cada função contraída, o termo antes do traço refere-se ao orbital interno, e os termos depois do traço referem-se aos orbitais de valência. A nomenclatura da base 6-31G, por exemplo, significa que o caroço é descrito por uma função de base, contraída, formada por 6 primitivas, e os orbitais de valência por duas (*duplo zeta*) funções de base contraídas, cada uma composta por 3 e 1 primitiva. A 6-311G é semelhante à 6-31G, exceto por conter três em vez de duas primitivas gaussianas para descrever os orbitais de valência, por isso, é chamada de *triple-zeta*. As bases pequenas de Dunning, como a D95 e D95V (DUNNING JR.; HARY, 1997), utilizam nove primitivas para descrever os orbitais internos e cinco primitivas para os orbitais p de valência. Elas diferem entre si pelo uso de um esquema de contração específico para os orbitais p de valência, indicado pela letra V.

Os métodos computacionais não foram projetados para descrever ligações fracas de longo alcance, como as ligações de hidrogênio, por isso, as dificuldades encontradas na determinação das energias para esses sistemas consistem na aplicabilidade do método computacional (DUVOISIN JR; LIMA; KUHNNEN, 2011). Bases precisas geradas em ambiente atômico dependem da inclusão de funções de polarização para abranger as distorções que aparecem nas ligações e da inclusão de funções difusas, necessárias quando as cargas eletrônicas são distribuídas mais afastadas do núcleo (JENSEN, 2017). Assim, em sistemas químicos com regiões distantes do núcleo e onde ocorrem deformações nos orbitais que participam das ligações, como nas ligações de hidrogênio, há a necessidade de uma descrição cautelosa das funções de base.

A polarização permite uma melhor descrição dos elétrons em um orbital molecular, uma vez que se consegue descrever as deformações sofridas pelos orbitais atômicos, ou nuvens eletrônicas, que participam de uma ligação química (JENSEN, 2017; PEREIRA, 2008). A polarização são funções adicionais com momento angular diferente daquele apresentado pela base original (PEREIRA, 2008).

A notação que caracteriza a inclusão de funções de polarização é a adição de um asterisco (*) para a indicar a inclusão de orbitais de simetria p sobre os átomos pesados, como O e N, e um segundo asterisco (**) para a inclusão de orbitais de simetria d sobre os átomos de hidrogênio (FRISCH *et al.*, 2016). As nomenclaturas e trabalhos mais recentes preferem a utilização da abreviatura (p) ao invés de (*) e (d, p) ao invés de (**). Por exemplo, para o H, um conjunto de base normal incluiria apenas funções s , mas a inclusão de funções de polarização corresponderia a adição de funções de simetria p (MARINGOLO, 2014). Dentre os conjuntos de base que contém polarização mais utilizados para descrever as ligações de hidrogênio, destacam-se as bases de Pople, como a 6-31G(d,p), 6-311G(d,p), e as bases de Dunning, como a D95(d,p) e D95V(d,p) (KLEIN; ZOTTOLA, 2006).

As funções difusas, por outro lado, permitem descrever uma região maior do espaço dos orbitais ocupados e são imprescindíveis para descrever ânions, complexos fracamente ligados e estados excitados (PEREIRA, 2008). Ou seja, utilizam-se estas funções para melhorar a representação de sistemas que tenham densidades eletrônicas significativas a longas distâncias, com expansão da nuvem eletrônica. Por isso, no estudo de complexos formados por ligações de hidrogênio é necessário adicionar, além de funções de polarização, as funções difusas aos conjuntos de bases utilizados.

A inclusão de funções difusas nas bases de Pople e nas bases pequenas de Dunning é indicada pelo símbolo (+), significando que funções difusas com simetria s e p são adicionadas

aos átomos pesados, e (++) indicando que funções difusas s também são adicionadas aos átomos de H (FRISCH *et al.*, 2016). Por exemplo, as abreviaturas no nome das bases 6-311++G ou D95++, indicam que átomos pesados foram ampliados com funções s e p , e funções s difusas sobre os átomos de H. Além disso, as funções difusas e polarizadas podem ser adicionadas ao mesmo conjunto de bases, como em 6-311++G(d,p) e D95++(d,p).

3.5.2 Bases com Correlação eletrônica

As bases pequenas e que utilizam apenas polarização apresentam alguns erros e não fornecem resultados tão bons quanto as que utilizam efeitos de correlação eletrônica. O custo computacional dos cálculos com os conjuntos de base que acrescentam esse efeito são superiores aos que consideram apenas a polarização (MARINGOLO, 2014). Os conjuntos de bases de polarização consistente com correlação eletrônica (*cc-p*) desenvolvidas por Dunning e colaboradores (FRISCH *et al.*, 2016) são muito utilizadas e apresentam uma alta confiabilidade nos cálculos teóricos, particularmente, nos que envolvem as ligações de hidrogênio.

Diversos tamanhos de conjuntos de base *cc-pVXZ* de Dunning estão disponíveis e variam de acordo com o número de funções contraídas (JENSEN, 2017), onde, o V significa que são bases apenas de valência e XZ indica a quantidade de funções de valência utilizada, com X = D, T, Q, 5, [...], sendo D uma base *double-zeta*, T uma base *triple-zeta*, etc.

A ideia desses conjuntos é criar uma hierarquia de bases em que, a cada etapa, sejam incluídas todas funções que contribuem em quantidades aproximadamente iguais de correlação eletrônica. Ou seja, quando se avança na hierarquia, $X \rightarrow X + 1$, há uma melhora progressiva na descrição do sistema e, por consequência, uma melhora na energia de correlação eletrônica (PANSINI, 2015). Além disso, o momento angular mais alto desses conjuntos é $L = X - 1$ para o H e He, e $L = X$ para o restante dos elementos.

Utilizar o funcional B3LYP com esses conjuntos de base fornece geometrias, momentos dipolares, polarizabilidade e frequências vibracionais de complexos formados por ligações de hidrogênio em boa concordância com dados experimentais e com simulações utilizando o método MP2 (YANG *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2016). Portanto, para sistemas formados por ligações de hidrogênio um conjunto de base *triple-zeta* deve ser utilizado em cálculos realizados com os métodos da DFT (BOESE, 2015).

3.6 AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

Apesar da sua importância, por algum tempo a natureza da ligação de hidrogênio permaneceu desconcertante e controversa (PARREIRA, 2006; PEREIRA, 2008). No início da sua descoberta, pensava-se que essas ligações se originavam da formação de ligações covalentes com o átomo de H. Todavia, com o desenvolvimento da Teoria Quântica, reconheceu-se que o átomo de H não poderia formar mais do que uma ligação covalente pura e que a atração entre os dois átomos nessas ligações deveriam ter participação de forças dipolares ou eletrostáticas (PAULING, 1960). Em decorrência disso, os primeiros modelos teóricos da ligação de hidrogênio eram puramente eletrostáticos e assumiam que as moléculas ligadas por H poderiam ser adequadamente representadas por um pequeno número de cargas pontuais positivas e negativas, ou multipolos localizados nos três átomos interagentes (GILLI; GILLI, 2009)

A partir de resultados experimentais de técnicas analíticas e espectroscópicas, bem como do desenvolvimento teórico sobre essas interações, argumenta-se que a ligação de hidrogênio não pode ser tratada como uma interação puramente intermolecular, mas que, devido às sobreposições nos orbitais de ligação, deve-se considerá-la cerca de 10% covalente e 90% eletrostática (DESIRAJU; STEINER, 2001; NELSON; COX, 2017; ZHENG *et al.*, 2019). Esse caráter covalente ocorre devido à deslocalização/transferência de carga que ocorre entre o hidrogênio e o átomo ligado a ele (ANJU *et al.*, 2020; WEINHOLD; KLEIN, 2012).

As ligações de hidrogênio não são simples atrações entre cargas pontuais de átomos de moléculas, mas sim interações que apresentam características direcionais específicas e, por isso, existem muitos critérios e características a serem consideradas na sua formação. De acordo com a IUPAC,

A ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre o átomo de hidrogênio presente na molécula X–H, ou um fragmento molecular, onde X é um átomo mais eletronegativo do que o H, com um átomo ou grupo de átomos na mesma molécula, ou em moléculas diferentes, denominado de Y, em que exista a evidência da formação da ligação” (ARRUNAN *et al.*, 2011).

Note que a IUPAC não argumenta mais que essas ligações tenham caráter puramente eletrostático, mas como sendo “interações atrativas”. Dessa forma, tipicamente, as ligações de hidrogênio podem ser descritas como X–H···Y, onde os três pontos denotam a ligação, X–H representa a espécie doadora de prótons e Y a espécie receptora de prótons, sendo X e Y

elementos com diferentes eletronegatividades (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; DESIRAJU, 2011).

Entretanto, essa definição da ligação de hidrogênio carece de uma definição quantitativa não ambígua. Por isso, a IUPAC (ARUNAN *et al.*, 2011) também apresenta alguns critérios que satisfazem uma maior confiabilidade na elucidação da formação e das características dessas interações, dentre os quais pode-se destacar:

- As forças envolvidas na formação de uma ligação de hidrogênio incluem: as de origem eletrostática; as que resultam da transferência de carga entre o doador e o aceitador, levando à formação parcial da ligação covalente entre H e Y; e as dispersivas.
- Os átomos X e H são covalentemente ligados entre si e a ligação X–H é polarizada, por isso, a força da ligação H···X aumenta com o aumento da eletronegatividade de X.
- O ângulo X–H···Y é geralmente e aproximadamente linear (180°), e quanto mais linear, mais forte é a ligação de hidrogênio e menor é a distância H···Y.
- Quando a ligação de hidrogênio é formada, geralmente observa-se uma variação no comprimento da ligação X–H, levando a desvios ao vermelho ou ao azul no espectro infravermelho ou no UV-Vis.

De acordo com Buckingham *et al.* (2008) e Zhang *et al.* (2018), o complexo resultante tem normalmente três características estruturais: a distância entre as ligações X–H e H···Y, a linearidade aproximada da ligação de hidrogênio X–H···Y, e a orientação da molécula aceitadora de prótons. A dimensão do aumento na distância da ligação X–H também é um indicador da força da interação, no qual uma ligação de hidrogênio forte provocará um aumento entre $0,08 - 0,25 \text{ \AA}$, enquanto que uma ligação moderada e fraca ocasionará um alongamento entre $0,02 - 0,08 \text{ \AA}$ e menor do que $0,02 \text{ \AA}$, respectivamente (PARTHASARATHI; SUBRAMANIAN, 2006).

As ligações de hidrogênio também resultam em transferências de carga, ou efeitos covalentes, entre a espécie receptora e doadora de prótons. Essas transferências podem ocasionar diversos outros fenômenos, como a mudança na polaridade da espécie X–H, estabilização ou desestabilização do complexo (OLIVEIRA, 2015; ZHAO *et al.*, 2007). Análises sugerem que mesmo a transferência de pequenas quantidades de carga, como de $0,01$ elétron, tem grandes efeitos energéticos e pode estabilizar o complexo (VAN DER VAART; MERZ, 2002). Uma forma de verificar essas mudanças é por meio da comparação entre o potencial eletrostático e o valor do momento de dipolo, ou nas cargas, dos monômeros e do complexo (FILETI, 2006).

3.6.1 Mudanças No Espectro Infravermelho (IV)

As radiações eletromagnéticas podem fazer com que cargas elétricas oscilem. Diz-se, então, que as ondas são absorvidas pela molécula, cedendo energia a ela. Por isso, qualquer ligação química, mais especificamente ligações covalentes, que contenha um momento de dipolo elétrico variável pode absorver radiações na faixa do infravermelho (IV) no espectro eletromagnético, através de uma ressonância direta (PAVIA *et al.*, 2010). Cada ligação química possuirá uma frequência de oscilação e absorção típica, a qual, independente da estrutura da molécula, apresentará o mesmo padrão no espectro IV, mas cada molécula terá um espectro IV diferente (PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro IV de complexos formados por ligações de hidrogênio são encontradas as vibrações intramonôméricas e intermonôméricas, sendo as últimas as mais desviadas em relação ao monômero (GILLI; GILLI, 2009; MARÉCHAL, 2007). As vibrações intermonôméricas existem devido às ligações de hidrogênio entre os monômeros e ocorrem nas regiões abaixo de 400 cm^{-1} , chamadas de Infravermelho Distante (*Far-Infrared Region* – FIR). Vibrações intramonôméricas são encontradas nos monômeros mesmo na ausência de ligações de hidrogênio, ocorrendo na região do Infravermelho Médio (*Near Infrared Region*, NIR), entre 400 a 4000 cm^{-1} (MARÉCHAL, 2007).

As transferências de carga entre os monômeros do complexo formado por ligações de hidrogênio são capazes de influenciar nas propriedades vibracionais e ópticas dessas moléculas, acarretando mudanças entre o espectro da biomolécula e do complexo (ZHAO *et al.*, 2007). Em um complexo típico, os modos intramoleculares dos dois monômeros são apenas ligeiramente perturbados, sendo uma exceção o modo de alongamento X–H, em frequências maiores que 3100 cm^{-1} (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; PARTHASARATHI; SUBRAMANIAN, 2006). Podem ocorrer desvios para frequências menores no espectro IV, chamado de deslocamento batocrômico, bem como para frequências maiores, denominado de deslocamento hipsocrômico (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; GILLI; GILLI, 2009). O deslocamento batocrômico é mais comum e, normalmente, acompanhado por um aumento na intensidade e na largura, ao passo que o deslocamento hipsocrômico é frequentemente acompanhado por uma diminuição na intensidade dessa banda (PAVIA *et al.*, 2010).

De acordo com Hobza e Havlas (2000, 2002), a transferência de carga eletrônica do receptor, X–H, para o orbital molecular sigma-antiligante, σ^* , do doador de prótons, Y,

ocasiona um enfraquecimento e alongamento na ligação X–H, e, conseqüentemente, em uma diminuição na frequência e energia do estiramento dessas ligações nos espectros IV. Por outro lado, as transferências de cargas eletrônicas movendo-se do aceitador, Y, para as partes externas do doador de prótons, seguida de rearranjos eletrônicos e estruturais que produzem uma diminuição da distância e fortalecimento da ligação X–H e, como conseqüência, um desvio à uma energia maior no espectro IV (HOBZA; HAVLAS, 2000, 2002). Li, Liu e Schlegel (2002) também evidenciam que para deslocamentos em frequências menores no espectro IV desse modo vibracional, a transferência de carga líquida de Mulliken é sempre significativa, ao passo que para os deslocamentos para frequências maiores a transferência é muito pequena.

As primeiras evidências experimentais do desvio ao azul na fase gasosa foi relatada por (HOBZA *et al.*, 1999). No entanto, acreditava-se que esses desvios só poderiam ocorrer em ligações de hidrogênio onde o grupo doador de prótons era o C–H. Li, Liu e Schlegel (2002) realizam uma discussão sobre a origem física das ligações de hidrogênio com desvio para o azul, e concluíram que esse desvio não ocorre exclusivamente em sistemas centrados em átomos de C, e que não é um grupo aceitador de prótons em particular que causa-o. Esses autores também analisaram que não é a redistribuição de cargas, nem a interação de orbitais HOMO-LUMO que origina o aumento na energia de absorção no espectro IV, pois estas interações de orbitais apenas contribuem para o aumento ou diminuição da ligação X–H. Eles observaram que nos dois tipos de desvios existe um equilíbrio entre as interações atrativas e repulsivas. No entanto, no deslocamento para uma energia e frequência menor, existe uma forte interação entre os orbitais dos monômeros, causando um aumento no comprimento da ligação X–H, efeito que se sobrepõe ao encurtamento provocado por forças repulsivas (LI; LIU; SCHLEGEL, 2002). O encurtamento X–H só pode ser explicado como resultado da repulsão núcleo-núcleo dominante e repulsões elétron-elétron (Pauli), que são significativas quando o doador de prótons e o aceitador estão suficientemente perto de uns aos outros (LI; LIU; SCHLEGEL, 2002; LIU; DYKSTRA, 1986).

Os estudos até agora concordam que não há diferença fundamental entre o desvio para uma frequência maior ou menor no modo vibracional do estiramento X–H, e que há interações concorrentes que decidem a direção de mudança de frequência (CHANG *et al.*, 2016). Alguns autores consideram a atração intermolecular como sua possível origem, já outros atribuem os efeitos estéricos, o sinal negativo do momento de dipolo, as interações repulsivas (Pauli), aumento no caráter *s* do orbital híbrido em X, ou a influência de um campo elétrico nas ligações de hidrogênio como a possível causa (BARNES, 2004; BEHERA; DAS, 2018; CHANG *et al.*, 2016).

Joseph e Jemmis (2007) e Liu e Dykstra (1986) demonstraram que as interações eletrostáticas e, conseqüentemente, as mudanças na densidade eletrônica e interações dos orbitais, predeterminam o tipo do desvio nos espectros eletrônicos de complexos formados por ligações de hidrogênio. Pois, ao aproximar o átomo Y do H, ocorre um aumento da interação eletrostática entre a carga positiva presente no H e a carga negativa do Y, acarretando um alongamento na ligação X–H e, conseqüente, desvios à uma energia menor nos espectros eletrônicos (JOSEPH; JEMMIS, 2007). Após uma distância limite, há alguma transferência de densidade eletrônica do átomo Y para o H, e a ligação X–H começa a ser encurtada, ou fortalecida, resultando em um aumento das forças repulsivas e um desvio à uma energia maior espectros eletrônicos (JOSEPH; JEMMIS, 2007). Portanto, as interações eletrostáticas são possivelmente as principais responsáveis por uma grande parte da diminuição na energia de absorção nos espectros eletrônicos dos complexos em relação aos monômeros, ao passo que as forças repulsivas são as causas do aumento na energia de absorção.

3.6.2 Transições Eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$

Quando uma radiação contínua atravessa um material transparente, uma parte da radiação pode ser absorvida. Se isso ocorrer, a radiação residual, ao atravessar um prisma, produzirá um espectro de absorção com intervalos transparentes (PAVIA *et al.*, 2010). A região entre 190 a 800 nm nos espectros de absorção é denominada de Espectro Ultravioleta e Visível (UV-Vis). As transições que resultam em absorção de radiação eletromagnética nessa região do espectro ocorrem entre níveis de energia eletrônicos. Por isso, quando uma molécula absorve energia, um elétron passa de um estado de menor para um de maior energia, e a radiação eletromagnética absorvida terá energia exatamente igual à diferença de energia entre os estados excitado e o fundamental (BRÉMOND; KIEFFER; ADAMO, 2010; PAVIA *et al.*, 2010). Essa diferença de energia, ΔE , é a energia mínima para excitar a molécula, também denominada de *gap* (BREDAS, 2014).

Em geral, a transição $S_1 \leftarrow S_0$ mais provável de ocorrer é a do Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (*Highest Occupied Molecular Orbital* – HOMO) para o Orbital Molecular Não Ocupado de Menor Energia (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* – LUMO), também chamados de Orbitais Moleculares de Fronteira (PAVIA *et al.*, 2010). Assim, na transição eletrônica, a densidade eletrônica será transferida dos átomos em que o orbital HOMO se dispôs para os átomos onde o LUMO se encontra.

Apesar de a ligação do hidrogênio no estado fundamental ser amplamente estudada por muitos métodos experimentais e teóricos, pouco se sabe sobre ligações de hidrogênio em estado excitado eletrônico, devido às escalas de tempo extremamente curtas envolvidas e ao alto custo computacional referente aos cálculos dependentes do tempo (ZHANG; ZHANG; ZHAO, 2018; ZHAO; HAN, 2008). A simulação de espectros UV-Vis por ferramentas de Química Computacional é muito eficaz, uma vez que as abordagens modernas, como os métodos da TD-DFT utilizando o funcional B3LYP, pode fornecer resultados com uma precisão comparável, cerca de 0,10 eV, à obtida por experimentos (ANJU *et al.*, 2020; BRÉMOND; KIEFFER; ADAMO, 2010). Esses resultados também são úteis para análise do mecanismo da resposta dinâmica da ligação de hidrogênio intermolecular às mudanças fotoinduzidas na distribuição de carga no estado excitado (AL-AHMARY; ALENEZI; HABEEB, 2016).

Em decorrência das interações eletrostáticas e ao rearranjo das densidades eletrônicas e transferências de carga entre os monômeros, quando duas moléculas se aproximam no complexo formado por ligações de hidrogênio, ocorre uma mudança nos níveis de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO e, conseqüentemente, na diferença de energia de absorção, ΔE , da biomolécula (GILLI; GILLI, 2009). Devido a isso, pode haver um aumento no ΔE e diminuição no comprimento de onda (desvio ao azul), ou uma diminuição no ΔE e aumento no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis da biomolécula (desvio ao vermelho).

Se a ligação de hidrogênio for fortalecida em um estado de excitação eletrônica, o nível de energia desse estado S_1 do complexo será menos energético do que o do monômero, resultando em uma diminuição no ΔE do monômero (ZHANG; ZHANG; ZHAO, 2018; ZHAO; HAN, 2012). Em contraste, se a ligação de hidrogênio for enfraquecida em um estado excitado, o nível de energia deste estado de excitação do complexo será aumentado em relação ao do monômero, resultando em aumento no ΔE do monômero (ZHANG; ZHANG; ZHAO, 2018; ZHAO; HAN, 2012).

Como essas mudanças nos espectros UV-Vis também são possivelmente decorrentes das interações eletrostáticas e transferências de carga entre o doador e aceitador de prótons, é útil a realização de uma análise das mudanças na energia coulombiana do estado S_1 e S_0 dos complexos. Cálculos de complexos formados pelo ácido fórmico e n águas, realizados por Velardez *et al.* (2001), indicaram que a diminuição no ΔE ocorre devido a um aumento nas interações eletrostáticas do estado S_1 , ou seja, um aumento na energia coulombiana do estado S_1 em relação ao S_0 , causando um fortalecimento nas ligações de hidrogênio nesse estado eletrônico. Por outro lado, o aumento no ΔE é resultado pelo aumento nas forças repulsivas no

estado S_1 do complexo em comparação com seu estado S_0 , provocando um enfraquecimento da ligação de hidrogênio nesse estado S_1 (VELARDEZ *et al.*, 2001). Zhao *et al.* (2007) demonstraram pela primeira vez que o fortalecimento na ligação de hidrogênio no estado S_1 ocorre para facilitar a reação de transferência de carga intermolecular ultrarrápida na fotoexcitação.

3.6.3 Energia da Ligação de Hidrogênio e o Erro de Superposição do Conjunto de Bases

A energia de ligação de hidrogênio, ou energia de interação, também é um critério importante, sendo que as ligações com energias mais negativas serão mais fortes, mais facilmente formadas e difíceis de serem quebradas do que as interações fracas, com energias mais positivas (BUEMI, 2006). Uma ligação de hidrogênio forte apresenta uma energia de ligação entre 62,76 – 167,36 kJ mol⁻¹, enquanto que uma ligação moderadamente forte tem energia entre 16,73 – 62,76 kJmol⁻¹, e uma ligação fraca é menor que 16,73 kJ mol⁻¹ (PARTHASARATHI; SUBRAMANIAN, 2006). Por isso, quando ocorre a formação dessas ligações em biomoléculas, a contribuição energética para sua estabilidade e as mudanças nas suas propriedades estruturais, ópticas e vibracionais, são significativamente altas (BUEMI, 2006).

A energia total das ligações de hidrogênio é dividida, além nas componentes eletrostática e transferência de carga, nos efeitos de dispersão, polarização e nas forças de repulsão de troca (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008; GILLI; GILLI, 2009). Não se pode afirmar que essas ligações são dominadas por algum desses componentes, pois dependendo da natureza dos átomos X e Y e das geometrias de contato, todos esses termos contribuem com pesos diferentes para a energia total. Todavia, a contribuição de cada um desses componentes varia com a distância intermolecular, sendo que normalmente a componente eletrostática diminui mais lentamente com o aumento da distância do que os demais constituintes (STEINER, 2002).

A energia da ligação de hidrogênio não é fisicamente observável e mensurável, mas é possível obter estimativas teóricas, desde que seja definido um ponto zero na escala de energia. Por isso, para obter a energia mínima na otimização de geometria, é necessário consideramos as correções da Energia Vibracional do Ponto Zero (*Zero Point Energy*, ou ZPE), a qual pode ser aproximada por

$$ZPE = \frac{1}{2} \sum_i h\nu_i, \quad (3.41)$$

onde ν_i são as frequências dos modos vibracionais i da geometria otimizada e h é a constante de Planck (TIWARI; HONINGH; ENSING, 2019). Além disso, para corrigir as energias com a ZPE usa-se, ainda, um fator de escala igual a 0,9, tornando a energia corrigida pelo ZPE, E_{ZPE} , igual a

$$E_{ZPE} = E + 0,9 \cdot ZPE, \quad (3.42)$$

sendo E a energia total do complexo no estado S_0 (CSONKA; RUZSINSZKY; PERDEW, 2005).

No caso da ligação de hidrogênio intermolecular, a energia de interação no S_0 , também chamada de energia da ligação de hidrogênio (ΔE_{int}^{ZPE}), é dada por:

$$\Delta E_{int}^{ZPE} = E_{ZPE}(X \cdots Y) - [E_{ZPE}(HX) + E_{ZPE}(Y)], \quad (3.43)$$

onde $E_{ZPE}(X \cdots Y)$ é a E_{ZPE} do agregado molecular formado por ligações de hidrogênio, $E_{ZPE}(HX)$ e $E_{ZPE}(Y)$ são as energias corrigidas dos monômeros que compõem o agregado (BUEMI, 2006). É importante ressaltar que, para comparação energética e obtenção da energia de complexação, é necessário utilizar o mesmo conjunto de bases tanto para os monômeros isolados quanto para o complexo.

É comum observar erros ao calcular a energia de complexação de agregados com ligações de hidrogênio e agregados moleculares no geral. Estes erros foram apontados pela primeira vez por Kestner (1968), e surgem devido ao agregado molecular conter mais orbitais do que cada monômero, já que existem orbitais centralizados em cada átomo dos monômeros, fazendo com que a base gerada para o agregado seja maior, mesmo utilizando o mesmo conjunto de base nas duas situações. Essa mistura e disponibilidade dos orbitais extras produzirá uma redução artificial na energia de complexação do agregado em relação às moléculas isoladas, pelo princípio da variação que afirma que cada grau adicional de flexibilidade fornecido aos elétrons permite uma redução da energia (SCHEINER, 1997). Essa estabilização espúria do complexo, além de qualquer energia genuína de interação, é comumente referida como Erro de Superposição do Conjunto de Bases (do inglês, *Basis Set Superposition Error*, ou BSSE).

Uma abordagem conceitualmente mais simples para eliminar o BSSE é aumentar o conjunto de bases, adicionando mais e mais funções, até que a energia de interação não muda mais, ou seja, até o limite de base infinita (JENSEN, 2017). Porém, tal procedimento é

computacionalmente inviável e impossível de ser realizado. Por isso, para a correção do BSSE é usual utilizar o método de Correção de *Counterpoise* (CP) (BOYS; BERNARDI, 1970).

Segundo o método CP, o conjunto de base utilizado para descrever os orbitais do complexo $HX\cdots Y$ deve ser o mesmo utilizado na descrição das suas subunidades, de forma que a energia de ligação corrigida, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$, pode ser calculada como

$$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = E(HX\cdots Y) - [E(HX) + E(Y)]. \quad (3.44)$$

A diferença entre essa formulação da eq.(3.44) e a eq. (3.43) é que o conjunto de bases usado para calcular a energia de HX inclui não apenas suas próprias funções, mas também as de Y (e da mesma forma para Y no mesmo conjunto de grandes bases) (BUEMI, 2006; JENSEN, 2017). O cálculo de $E(HX\cdots Y)$ considera os orbitais HX acrescidos dos orbitais Y , exceto que os núcleos e elétrons de Y são excluídos. Assim, as funções de base de Y são denominadas de orbitais fantasmas (*ghost orbitals*) (MAYER; BAKÓ, 2017).

O BSSE é, então, calculado como a diferença entre a energia de ligação corrigida apenas pelo ZPE, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{ZPE}}$, e a energia de ligação corrigida pelo método CP, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$. Ou seja,

$$\text{BSSE} = \Delta E_{\text{Int}}^{\text{ZPE}} - \Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}. \quad (3.45)$$

Para considerar os efeitos tanto da ZPE quanto do BSSE na energia de ligação de hidrogênio, ou energia de interação, corrigida tanto pela ZPE quanto pelo BSSE, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$, pode ser calculada como

$$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = \Delta E_{\text{Int}}^{\text{ZPE}} + \text{BSSE}. \quad (3.46)$$

Para as interações intermoleculares a correção da CP está bem definida e demonstrou melhorar as energias de interação dos complexos, embora não seja tão preciso quanto desejado. Para casos intramoleculares é difícil definir um procedimento exclusivo para estimar o BSSE, mas seu valor é muito pequeno e, por isso, é quase sempre ignorado quando se utiliza um conjunto de base grande, como a cc-pVTZ (BUEMI, 2006; JENSEN, 2017)

4 METODOLOGIA

Foram realizados cálculos de três neurotransmissores isolados, o ácido aspártico, a arginina e a triptamina, e de algumas estruturas formadas por ligações de hidrogênio entre essas biomoléculas e n moléculas de água, para $n = 1$ e 2 , interagindo em diferentes posições, ou grupos funcionais. Estudos anteriores relataram que a formação de estruturas cíclicas com duas ligações de hidrogênio formadas entre água e o grupo COOH são mais estáveis do que as não cíclicas, e em menor medida com os grupos NH₂ (VELARDEZ *et al.*, 2001; CHEN; LIN, 2007). Por isso, a posição da(s) molécula(s) de água nos complexos foi escolhida considerando esses estudos anteriores e as observações já realizadas por nosso grupo de pesquisa sobre quais interações são mais fortes.

Os complexos formados por uma molécula do NT e uma de água foram denominados de complexos 1:1, ao passo que aqueles formados pelo NT e duas moléculas de água foram chamados de complexos 1:2. Todos os cálculos foram efetuados por meio dos pacotes de programas do *Gaussian 09* (FRISCH *et al.*, 2016), e as figuras das estruturas e demais propriedades das moléculas foram feitas e analisadas utilizando o programa VMD (*Visual Molecular Dynamics*) (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996). O funcional de troca e correlação utilizado para realização de todos os cálculos, tanto nos estados S₀ e S₁ quanto nas transições eletrônicas, foi o B3LYP (BECKE, 2014).

4.1 Estado Fundamental e Excitado

Os cálculos do mínimo de energia do estado fundamental, S₀, foram realizados empregando-se os métodos da DFT. Para as otimizações de geometria no estado S₀ foram empregados, sequencialmente, quatro conjuntos de bases pequenos que utilizam funções de polarização (d,p) e funções difusas (++) : 6-31++G(d,p), 6-311++G(d,p) (PETERSSON; ALLAHAM, 1991), D95++(d,p) e D95V++(d,p) (DUNNING JR.; HARY, 1997). Todavia, para se ter em conta os efeitos de polarização consistentes com correlação eletrônica, as geometrias obtidas com as bases pequenas foram utilizadas como estruturas iniciais para a otimização com bases maiores, cc-pVDZ e cc-pVTZ (FRISCH *et al.*, 2016).

Para obter a energia mínima, E , nas otimizações das estruturas no estado S₀, não foram utilizadas restrições de simetria, atingindo o mínimo de energia com simetria C₁. Essa energia mínima foi corrigida pela Energia Vibracional do Ponto Zero no estado fundamental, E_{ZPE} ,

utilizando-se as equações (3.41) e (3.42) e um fator de escala habitual de 0,9 (CSONKA *et al.*, 2005).

Para calcular a energia de interação entre o NT e a(s) H₂O no estado S₀ ($\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$) considerou-se as correções tanto da ZPE quanto do BSSE, calculado pelo método de correção de counterpoise (CP), descrito na equação (3.44) (JENSEN, 2017). A $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ foi calculada como

$$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = E_{\text{ZPE}}(\text{complexo}) - [E_{\text{ZPE}}(\text{NT}) + n \cdot E_{\text{ZPE}}(\text{H}_2\text{O})] + \text{BSSE},$$

onde $E_{\text{ZPE}}(\text{complexo})$ e $E_{\text{ZPE}}(\text{NT})$ é a E_{ZPE} (no estado S₀) do complexo de NT e H₂O e do neurotransmissor isolado, respectivamente (BUEMI, 2006; JENSEN, 2017). A $E_{\text{ZPE}}(\text{H}_2\text{O})$ corresponde a $E_{\text{ZPE}}(\text{H}_2\text{O})$ corresponde a E_{ZPE} de uma molécula de H₂O, sendo essa igual a --76,440690 Hartree, multiplicada por n águas, para $n = 1, 2$.

Os cálculos do mínimo de energia do primeiro estado excitado, S₁, foram realizados utilizando os recursos da TD-DFT (ADAMO; JACQUEMIN, 2013). Devido ao alto custo computacional, as otimizações de geometria no estado S₁ foram realizadas utilizando-se apenas as bases 6-31G(d,p) e cc-pVTZ. Para obter a energia mínima, $E_{(\text{TD})}$, nas otimizações no estado excitado, também não foram consideradas restrições de simetria. Essa energia mínima foi corrigida pela Energia Vibracional do Ponto Zero no estado S₁, $E_{\text{ZPE}(\text{TD})}$.

A energia de interação entre o neurotransmissor e a água no estado S₁, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$, foi calculada da seguinte forma

$$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}} = E_{\text{ZPE}(\text{TD})}(\text{complexo}) - [E_{\text{ZPE}(\text{TD})}(\text{NT}) + n \cdot E_{\text{ZPE}}(\text{H}_2\text{O})] + \text{BSSE}^{\text{TD}},$$

onde $E_{\text{ZPE}(\text{TD})}(\text{complexo})$ e $E_{\text{ZPE}(\text{TD})}(\text{NT})$ é a energia do estado excitado corrigida pela energia vibracional do ponto zero nesse estado eletrônico do complexo de NT e H₂O e do NT isolado, respectivamente (HAN; ZHAO, 2011; JENSEN, 2017).. A $E_{\text{ZPE}}(\text{H}_2\text{O})$ corresponde a E_{ZPE} de uma molécula de H₂O, sendo essa igual a -76,440690 Hartree, multiplicada por n águas, para $n = 1, 2$. O BSSE^{TD} é BSSE do primeiro estado excitado, calculado também pelo método de *counterpoise* (CP) (JENSEN, 2017).

Os momentos de dipolo dos NT e complexos, nos dois estados eletrônicos estudados, foram obtidos na otimização das estruturas utilizando-se a base cc-pVTZ. Por meio da Análise Populacional de Mulliken (MULLIKEN, 1955), foram obtidos os mapas de Superfície Potencial, ou Densidade Eletrônica, ao nível B3LYP/cc-pVTZ e utilizando uma escala de cores em \AA^{-3} .

Os Espectros no Infravermelho de todas as estruturas no estado fundamental e excitado foram calculados ao nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. As curvas desses espectros foram ajustadas com uma função lorentziana (PIERCE *et al.*, 1990), cuja largura à meia altura escolhida foi de 20,00 cm⁻¹. Nos espectros IV a intensidade foi, por conveniência, dada em unidades arbitrárias (u. a.) e o número de onda em cm⁻¹.

4.2 Transições Eletrônicas S₁←S₀

As transições eletrônicas, S₁←S₀, foram calculadas ao nível cc-pVTZ utilizando-se as geometrias otimizadas no estado S₀, no mesmo nível de teoria, e empregando os recursos da TD-DFT com o funcional B3LYP (ADAMO; JACQUEMIN, 2013). Nesses cálculos, a geometria do estado S₀ não é alterada, pois não são calculados os mínimos de energia.

Calculou-se os Orbitais Moleculares de Fronteira, compostos pelo Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia para o Orbital Molecular Não Ocupado de Menor Energia. Além disso, obteve-se a diferença de energia, ΔE , entre o HOMO e LUMO, o comprimento de onda, λ , e a força de oscilador, f , da transição eletrônica dos NT e dos seus complexos com água.

Para analisar as mudanças nas cargas dos átomos do complexo em decorrência da excitação eletrônica, o módulo da variação de energia das interações coulombianas ($|\Delta E_{Coulomb}|$), ou energia potencial eletrostática, dos complexos no estado S₀ e no S₁ (utilizando-se a geometria obtida na transição eletrônica), foi calculado por

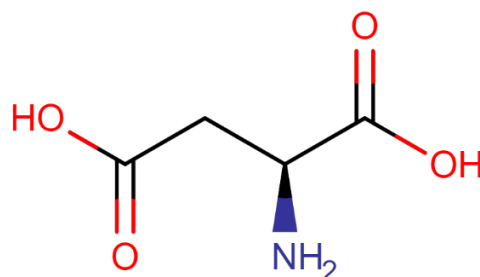
$$|\Delta E_{Coulomb}| = \sum_i^{H_2O} \sum_j^{NT} \frac{q_i q_j}{r_{ij}},$$

onde q_i e q_j são as cargas elétricas nos sítios da água e do NT no complexo, respectivamente, obtidas pela análise das cargas de Mulliken em unidades de Hartree, e r_{ij} é a distância entre essas cargas (ISRAELACHVILI, 2015).

5 INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE O ÁCIDO ASPÁRTICO MOLÉCULAS DE ÁGUA

O ácido 2-amino-butanodioico, conhecido como ácido aspártico (ASP), cuja estrutura de Lewis está disponível na Figura 5.1, apresenta fórmula estrutural igual a $C_4H_7NO_4$. O ASP é um aminoácido não essencial que atua como NT excitatório no cérebro e como precursor de moléculas, tais como as proteínas e ácidos nucleicos (AMANTEA; BAGETTA, 2017; NELSON; COX, 2017). Esse NT participa da síntese de hormônios, sendo capaz de afetar a síntese de RNA, aumentar os níveis de testosterona e do hormônio de crescimento (GH), ou até mesmo de conferir resistência a fadiga e depressão (KATANE; HOMMA, 2011; TOPO *et al.*, 2009).

Figura 5.1: Estrutura de Lewis da ácido aspártico (ASP).



Fonte: DRUGBANK, 2021.

Por conter dois grupos carboxílicos ($COOH$) e uma amina primária (NH_2), o ASP interage facilmente por interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio, com outras biomoléculas (CHEN; LIN, 2007; NAKAYOSHI *et al.*, 2020). Por isso, o estudo teórico das interações do ASP com moléculas de água têm apresentado papéis fundamentais em muitos processos. Duas moléculas de água já foram utilizadas teoricamente como catalisador para fornecer mecanismos que levam a desamidação de resíduos de ASP e ácido glutâmico (GLN) em proteínas e peptídeos (KATO *et al.*, 2019; ODA *et al.*, 2018), bem como na formação de succinimida não-enzimática a partir de resíduos de ASP (NAKAYOSHI *et al.*, 2020).

Diversos estudos teóricos do ASP e seus derivados na fase gasosa e líquida foram realizados utilizando os recursos da DFT (ALAM; AHMAD, 2012; BHUNIA; SINGH; OJHA, 2016; HE; FAN; TANG, 2010). He, Fan e Tang (2010) estudaram teoricamente as contribuições energéticas e as mudanças estruturais causadas pela formação das ligações de hidrogênio intramoleculares entre os átomos dos grupos funcionais do ASP, e encontraram 122

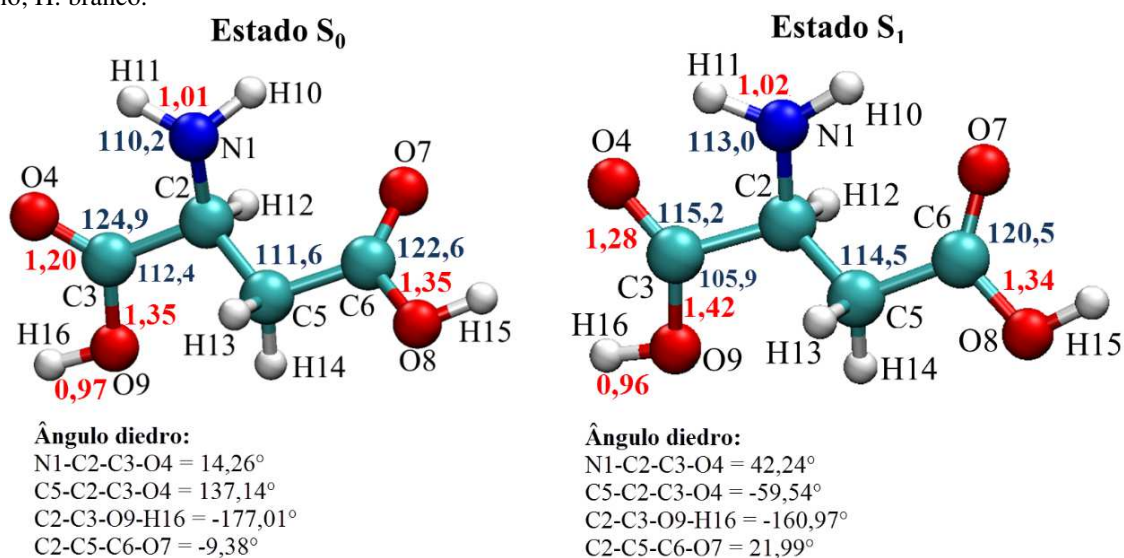
conformações estáveis dessa biomolécula devido à essas mudanças. Chen e Lin (2007) relataram um total de 139 conforméros canônicos de ASP isolado no estado gasoso, ao nível B3LYP/6-311++G(d), e zwitteriônico, em solução aquosa. Chen e Lin (2007) também realizaram cálculos de complexos do ASP com uma e duas moléculas de água ao nível MP2/6-311++G(d,p). No entanto, todos esses autores não realizaram cálculos com um conjunto de bases maior, alguns não utilizaram funcionais híbridos, e não estudaram essas interações no estado excitado e nas transições eletrônicas.

Para analisar as mudanças nas propriedades da molécula de ASP devido às interações por ligações de hidrogênio com moléculas de água em diferentes posições, e em decorrência da mudança e excitação eletrônica, neste trabalho foram estudados, além do ASP isolado, cinco complexos formados por uma molécula de ASP e uma água, denominados de complexos 1:1, e três complexos formados pelo ASP e duas águas, denominados de complexos 1:2. Os complexos 1:1 foram chamados de ASP-W1, ASP-W2, ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5, ao passo que os complexos 1:2 foram denominados de ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc.

5.1 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS

As estruturas mínimas em energia do ASP isolado nos estados S_0 e S_1 , obtida ao nível B3LYP/cc-pVTZ, está apresentada na Figura 5.2, juntamente com os números de identificação escolhidos para essa molécula.

Figura 5.2: Geometria molecular da estrutura mínima em energia do ASP nos estados S_0 e S_1 , obtida ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais variaram. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: própria, 2021.

5.1.1 Estado Fundamental

Ocorreram diversas mudanças estruturais no ASP no estado S_0 ao interagir com as moléculas de água. Como apresentado na Tabela 5.1 e 5.3, para o ASP isolado obteve-se a $E_{ZPE} = -512,418608$ Hartree (1 Hartree = 2625,5 kJ mol⁻¹). No ASP isolado formou-se uma ligação intramolecular entre N1–H11...O4 (105,79°, $r_{(H...O)} = 2,29$ Å) e outra entre N1–H10...O7 (108,46°, $r_{(H...O)} = 2,55$ Å). Essa estrutura do ASP isolado no estado S_0 é similar a obtida por He, Fan e Tang (2010) e Chen e Lin (2007). Diferentemente dos cálculos realizados neste trabalho, na conformação mais estável do ASP isolado obtida por Alam e Ahmad (2012), o H do grupo α -carboxila formou uma ligação de hidrogênio intramolecular com o N do NH₂.

Complexos 1:1

As energias mínimas do estado S_0 , E , obtidas com todos os conjuntos de funções de bases, bem como a ZPE, BSSE, E_{ZPE} , ΔE_{Int}^C , as constantes rotacionais do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O no estado S_0 , ao nível cc-pVTZ estão apresentados na Tabela 5.1. Na Tabela 5.2 estão disponíveis os resultados das distâncias, dos ângulos das ligações de hidrogênio e dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e o O–H (ligado) das águas nos complexos 1:1, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. As estruturas mínimas em energia dos estados S_0 e S_1 , os números atômicos, as distâncias entre X–H e H...Y obtidas para os complexos 1:1 de ASP-H₂O estão apresentados, respectivamente, na Figura 5.3, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Tabela 5.1: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5
6-31++G(d,p)	E	-512,356538	-588,808301	-588,807622	-588,804111	-588,801909	-588,799714
6-311++G(d,p)	E	-512,487100	-588,962589	-588,961984	-588,958309	-588,956607	-588,954367
D95++(d,p)	E	-512,452183	-588,922442	-588,921774	-588,918200	-588,916041	-588,913765
D95V++(d,p)	E	-512,450861	-588,921063	-588,920391	-588,916848	-588,914632	-588,912382
cc-pVDZ	E	-512,358222	-588,805763	-588,805165	-588,792534	-588,789217	-588,788281
cc-pVTZ	E	-512,529428	-589,009019	-589,008466	-588,996361	-588,994323	-588,992635
	ZPE	0,123102	0,148211	0,148196	0,148152	0,147652	0,147466
	E_{ZPE}	-512,418608	-588,875629	-588,875090	-588,863024	-588,861436	-588,859916
	BSSE ^{CP}	—	0,00346609	0,00348311	0,00443405	0,00308555	0,00332313
	ΔE_{Int}^C (kJ mol ⁻¹)	—	- 33,78	- 32,32	+ 1,86	+ 2,49	+ 7,09
	A(GHz)	3,3806	2,9394	3,2437	1,6353	1,4795	1,9116
	B (GHz)	0,9010	0,5447	0,5270	0,7722	0,8105	0,6487
	C (GHz)	0,7734	0,4839	0,4810	0,6825	0,6153	0,5135

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 5.2: Distâncias das ligações H...Y e H-X, e ângulos entre X-H...Y dos complexos 1:1 de ASP-H₂O no estado S₀. Também são apresentados os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

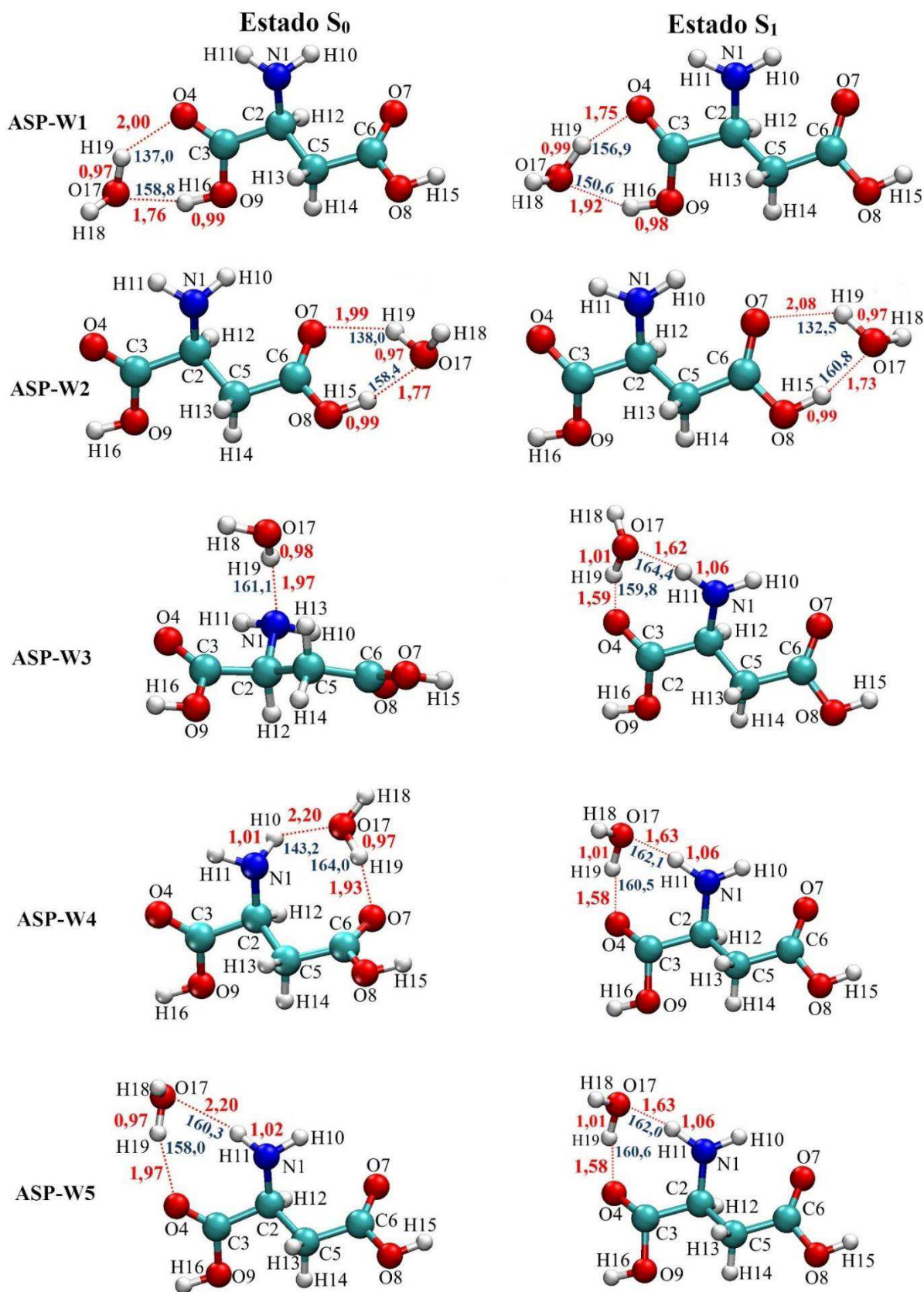
Ligações	ASP (H ₂ O)	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5
H16...O17	—	1,76	—	—	—	—
H19...O4	—	2,00	—	—	—	1,97
(H ₂ O)H...O7	—	—	1,99	—	1,93	—
H15...O(H ₂ O)	—	—	1,77	—	—	—
H19...N1	—	—	—	1,97	—	—
H10(11)...O(H ₂ O)	—	—	—	—	2,20	(2,20)
O9-H16	0,97	0,99	—	—	—	—
O8-H15	0,97	—	0,99	—	—	—
N1-H10	1,01	—	—	—	1,01	—
N1-H11	1,01	—	—	—	—	1,02
O17-H19	(0,96)	0,97	0,99	0,98	0,97	0,97
O20-H22	(0,96)	—	—	—	0,97	—
O9-H16...O17	—	158,77	—	—	—	—
O17-H19...O4	—	136,96	—	—	—	158,05
O8-H15...O(H ₂ O)	—	—	138,05	—	—	—
O-H(H ₂ O)...O7	—	—	158,43	—	163,97	—
O17-H19...N1	—	—	—	161,12	—	—
N1-H10(11)...O17	—	—	—	—	143,25	(160,27)
O-H(H ₂ O)...N1-H10	—	—	—	-116,62	-32,50	—
O-H(H ₂ O)...N1-H11	—	—	—	119,78	—	-56,36
O-H(H ₂ O)...O4=C3	—	-1,06	—	—	—	-3,81
O-H(H ₂ O)...H16-O9	—	-4,90	—	—	—	—
O-H(H ₂ O)...O7=C6	—	—	0,92	—	4,09	—
O-H(H ₂ O)...O8-H15	—	—	4,56	—	—	—
N1-C2-C3-O4	14,26	16,39	13,94	10,63	-0,75	11,19
N1-C2-C3-O9	-168,29	-166,21	-168,61	-172,00	179,03	-171,21
C3-C2-C5-C6	172,01	171,54	172,20	172,79	171,56	170,92
C2-C5-C6-O8	171,66	172,39	171,51	-177,72	159,05	175,24
C2-C5-C6-O7	-9,38	-8,56	-9,58	2,08	-23,32	-5,48
C2-C3-O9-H16	-177,01	-176,86	-177,08	-177,61	-179,61	-176,89
C5-C6-O8-H15	179,07	179,11	178,84	-179,03	177,72	179,52
C5-C2-C3-O4	137,15	139,54	136,89	133,27	122,54	133,64
C5-C2-C3-O9	-45,40	-43,06	-45,65	-75,59	-57,68	-48,76

Fonte: Própria, 2021.

Como apresentado na Figura 5.3, em ASP-W1, a água interagiu com o O4 e H16 do grupo α -carboxila, enquanto que em ASP-W2 a interação ocorreu com o O7 e H15 do β -carboxila. Em ASP-W3, a H₂O interagiu apenas com o N1 do NH₂. Em ASP-W4, a interação ocorreu com o H10 do NH₂ e O7 do β -carboxila, e em ASP-W5 a interação ocorreu entre o H11 do NH₂ e o O4 do α -carboxila.

Em ASP-W2, a água interagiu com o grupo β -carboxila, formando uma estrutura cíclica com uma ligação de hidrogênio entre O8-H16...O17 (138,05°, $r_{(H...O)} = 1,99$ Å) e outra entre O17-H19...O7 (158,43°, $r_{(H...O)} = 1,77$ Å). A E_{ZPE} obtida para o ASP-W2 foi de -588,875090 Hartree.

Figura 5.3: Geometria molecular das estruturas mínimas em energia dos complexos 1:1 de ASP-H₂O no estado S₀ e no S₁, ao nível cc-pVTZ. Em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: Própria, 2021.

A E_{ZPE} obtida para o ASP-W3 foi de -588,863024 Hartree. Nele, formou-se uma única ligação de hidrogênio entre O17–H19...N1 ($161,12^\circ$, $r_{(H\cdots N)} = 1,97 \text{ \AA}$). Nessa conformação não houve a possibilidade de se formar uma estrutura cíclica como a observada nas outras estruturas (Figura 5.3).

Em ASP-W4 a água interagiu com o H10 do NH_2 e O7 do β -carboxila, resultando na formação de uma estrutura cíclica com uma ligação de hidrogênio entre O17–H19...O7 ($163,97^\circ$, $r_{(H\cdots O)} = 1,93 \text{ \AA}$) e outra entre N1–H10...O17 ($143,25^\circ$, $r_{(H\cdots O)} = 2,20 \text{ \AA}$). Para ASP-W4 obteve-se a $E_{ZPE} = -588,861436$ Hartree, tornando-o $37,26 \text{ kJ mol}^{-1}$ mais energético que o ASP-W1.

Em ASP-W5 a água interagiu com o H11 do NH_2 e o O4 do α -carboxila, formando uma ligação de hidrogênio entre O17–H19...O4 ($158,05^\circ$, $r_{(H\cdots O)} = 1,97 \text{ \AA}$) e outra entre N1–H11...O17 ($160,27^\circ$, $r_{(H\cdots O)} = 2,20 \text{ \AA}$). Mesmo com uma água interagindo com o grupo α -carboxila, a E_{ZPE} obtida para ASP-W5 foi de -588,859916 Hartree, tornando-o o complexo 1:1 de ASP– H_2O mais instável. Diferentemente desses resultados do ASP neutro, a interação de uma água formando uma ponte entre o NH_3^+ e o carboxilato, COO^- , do ASP zwitteriônico foi a mais estável obtida por meio de métodos SCRF, utilizando MP2/6-311++, realizados por Chen e Lin (2007).

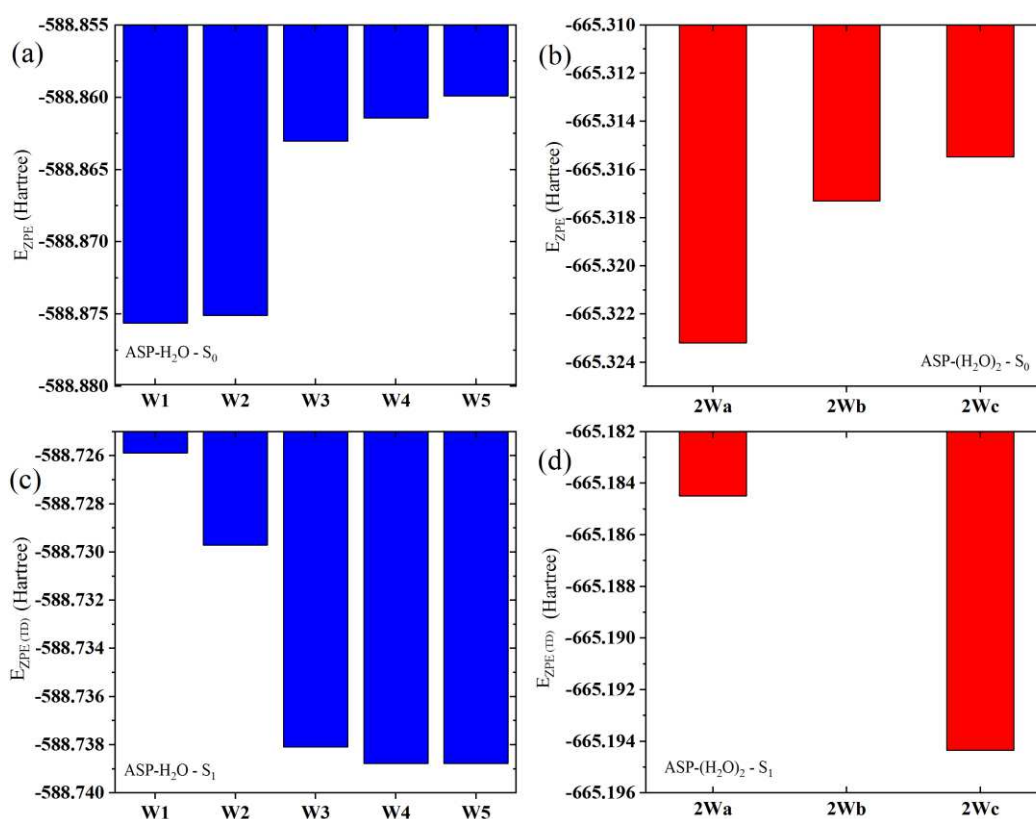
Em ASP-W5, a distância entre N1–H11...O17 foi a mesma do que a da interação entre N1–H10...O17 em ASP-W4, mas a distância entre O17–H19...O4 foi maior em ASP-W5 do que em ASP-W4. Além disso, apesar de ter formado uma estrutura similar à do ASP-W4, a interação da água com o O4 do α -carboxila e N1–H11, em ASP-W5, resultou na formação de um complexo mais instável do que a interação com o O7 do β -carboxila e o N1–H10, em ASP-W4.

Para analisar a diferença entre a E_{ZPE} e $E_{ZPE(TD)}$ obtida para todos os complexos, bem como as tendências na estabilidade dos dois estados eletrônicos, na Figura 5.4 estão apresentados esses dados para os complexos 1:1, no gráfico (a) e (c), e para os complexos 1:2, no gráfico (b) e (d), de ASP e água nos estados S_0 e S_1 .

Como apresentado na Figura 5.4, a ordem decrescente de estabilidade dos complexos 1:1 no estado fundamental, ao nível cc-pVTZ, foi: ASP-W1 > ASP-W2 > ASP-W3 > ASP-W4 > ASP-W5. Os 6 conjuntos de base utilizados previram a mesma ordem de estabilidade para os complexos, no entanto, os valores das E_{ZPE} variaram e foram mais positivos do que os obtido com a cc-pVTZ. A força das ligações de hidrogênio também seguiu essa ordem, ou seja, o complexo mais estável, ASP-W1, formou as ligações de hidrogênio mais fortes, com a $\Delta E_{\text{Int}}^C =$

- 33,78 kJ mol⁻¹, seguido do ASP-W2, com a $\Delta E_{Int}^C = -32,32$ kJ mol⁻¹ (Tabela 5.1). Os três complexos 1:1 mais energéticos, ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5, resultaram nas ligações de hidrogênio mais fracas e em um ΔE_{Int}^C positivo e igual a 1,86, 2,49, e 7,09 kJ mol⁻¹, respectivamente. A atuação do N–H como aceitador de prótons em ASP-W4 e ASP-W5 resultou na formação do complexo e na interação mais instável do que quando o N foi o doador de prótons em ASP-W3.

Figura 5.4: Energia corrigida pelo ZPE (E_{ZPE} , em Hartree) obtida para as estruturas mínimas em energia dos: (a) complexos 1:1 e (b) complexos 1:2 no estado S_0 ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S_1 de ASP e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Ao interagir com o NH₂, bem como com o NH₂ e O do α e β -carboxila, o O–H (ligado) da água permaneceu fora destes grupos, formando estruturas não planares com ângulos diedros de - 116,62° e 119,78°, em ASP-W3, de - 32,50° e 4,08°, em ASP-W4, e de - 56,36 e - 3,81, em ASP-W5 (Tabela 5.2). As estruturas cíclicas formadas entre a água e os COOH, em ASP-W1 e ASP-W2, foram mais planares do que as formadas nas demais ligações de hidrogênio estudadas, resultando em ângulos diedros entre - 4,90° e 0,17°.

A não planicidade da estrutura cíclica em ASP-W4 e ASP-W5 e a formação de apenas uma ligação de hidrogênio em ASP-W3 pode ter contribuído para a formação de ligações de hidrogênio instáveis. Essa não planicidade e instabilidade nas ligações de hidrogênio com átomos de N de aminoácidos já foi observada em cálculos realizados por Kagra, Preethi e Sharma (2020). Os cálculos das energias de ligação de hidrogênio em complexos 1:1 de aminoácidos, como leucina e glicina, e uma água indicam que uma estrutura cíclica planar com o COOH é a mais estável em todos os níveis (ALONSO *et al.*, 2006; RAI *et al.*, 2011).

Não ocorreram mudanças relevantes nas distâncias e ângulos das demais ligações do ASP, mas os ângulos diedros (Tabela 5.2) variaram significativamente, principalmente pela presença das ligações simples, as quais, devido à influência das ligações de hidrogênio, promoveram a rotação do NH₂, dos C (sp³) e dos COOH. Logo, é importante a consideração dos ângulos diedros nas biomoléculas, pois, como mostrado neste trabalho e de acordo com os resultados obtidos por Altis *et al.* (2007) e Nakayoshi *et al.* (2020), outras coordenadas internas geralmente não sofrem alterações de grandes amplitudes como essa.

O ângulo diedro entre C3–C2–C5–C6 não foi significativamente alterado, sendo estas mudanças menores que 1,50° em todos os complexos 1:1 e 1:2. Em ASP-W1 houve um aumento de 2,13° no ângulo diedro entre N1–C2–C3–O4, ao passo que em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 ocorreu uma diminuição em módulo de 4,04°, 13,51° e 3,07° nesse ângulo, respectivamente. Em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 ocorreu um aumento em módulo de 3,75°, 10,75° e 2,92° no ângulo diedro entre N1–C2–C3–O9, bem como uma diminuição de 2,08° em ASP-W1. Essas mudanças se deram principalmente devido à torção do NH₂ e da α -carboxila ao formar as ligações de hidrogênio nesses complexos. Devido a não interação da água nessas posições, não foram observadas variações significativas nesses ângulos do complexo ASP-W2.

As maiores mudanças no ângulo diedro entre C5–C2–C3–O4 ocorreram em ASP-W4, ASP-W3, ASP-W5 e ASP-W1, nessa sequência, ao passo que o ângulo diedro entre C5–C2–C3–O9 foi mais alterado em ASP-W3, ASP-W4, ASP-W5 e ASP-W1. Devido às interações da água com o grupo β -carboxila, as maiores mudanças nos ângulos entre os C e o β -carboxila ocorreram em ASP-W3 e ASP-W4. Por isso, o ângulo diedro entre C2–C5–C6–O7 foi diminuído em módulo 7,30° em ASP-W3, e um aumentado 13,94° em ASP-W4. Entre C2–C5–C6–O8 ocorreu uma mudança no sinal e aumento de 6,06° em ASP-W3, e um aumento de 12,62° em ASP-W4. Logo, os complexos 1:1 que apresentaram as maiores mudanças nos ângulos diedros do ASP foram o ASP-W3 e ASP-W4, enquanto que as menores mudanças ocorreram em ASP-W2 e ASP-W1.

Complexos 1:2

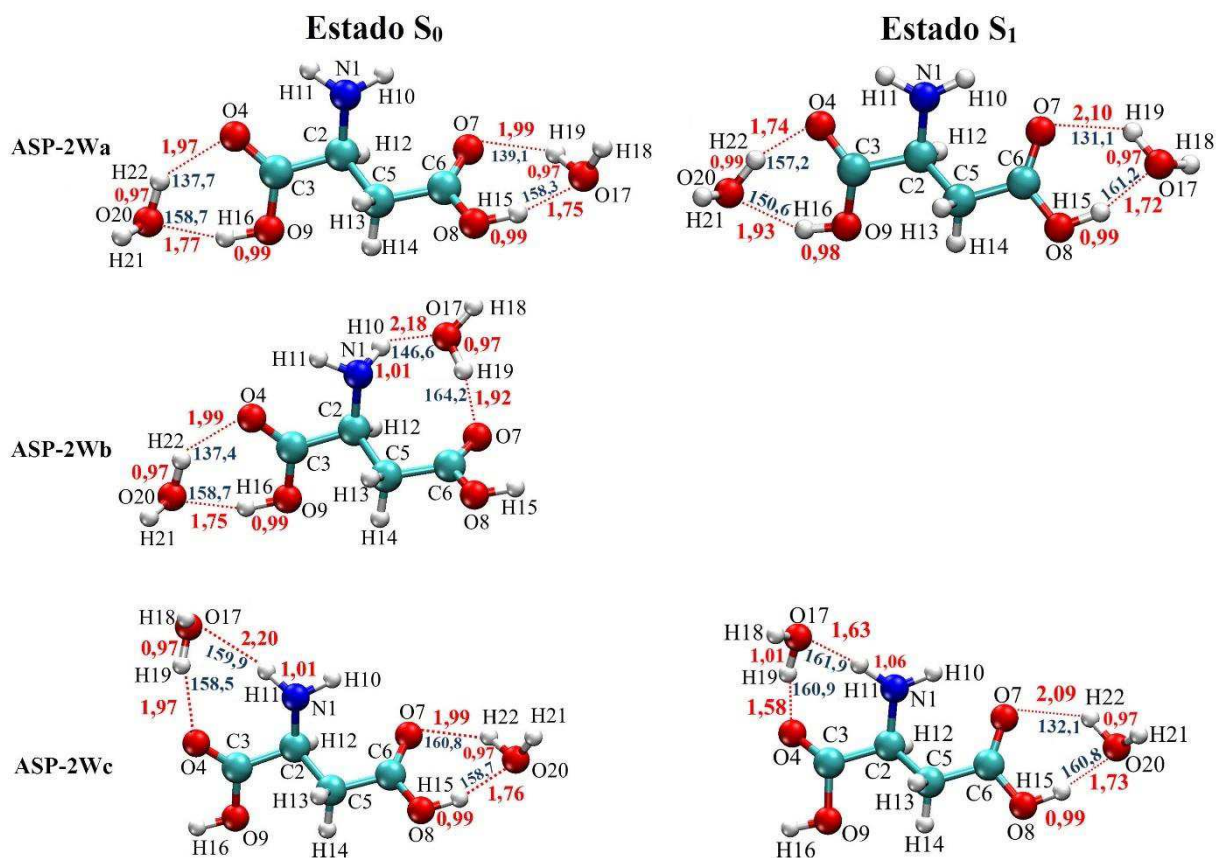
As energias mínimas do estado S_0 , E, obtidas com todas as bases, bem como a ZPE, BSSE, E_{ZPE} , ΔE_{Int}^C , as constantes rotacionais do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ no estado S_0 , ao nível cc-pVTZ estão apresentados na Tabela 5.3. As estruturas mínimas em energia dos estados S_0 e S_1 , os números atômicos, as distâncias entre X–H e H...Y obtidas para os complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ estão apresentados, respectivamente, na Figura 5.5, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Tabela 5.3: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	ASP	ASP-2Wa	ASP-2Wb	ASP-2Wc
6-31++G(d,p)	E	-512,356538	-665,259309	-665,253308	-665,250953
6-311++G(d,p)	E	-512,487100	-665,437404	-665,431777	-665,429409
D95++(d,p)	E	-512,452183	-665,391956	-665,385944	-665,383518
D95V++(d,p)	E	-512,450861	-665,390516	-665,384480	-665,382074
cc-pVDZ	E	-512,3582	-665,244043	-665,235639	-665,234445
cc-pVTZ	E	-512,5294	-665,479238	-665,472747	-665,470935
	ZPE	0,123102	0,173373	0,172712	0,172732
	E_{ZPE}	-512,418608	-665,323202	-665,317306	-665,3154762
	BSSE ^{CP}	—	0,007061201	0,006603445	0,006841644
	ΔE_{Int}^C	—	- 42,41	- 28,13	-22,70
	(kJ mol ⁻¹)				
	A(GHz)	3,3806	2,8692	1,4284	1,7004
	B (GHz)	0,9010	0,3535	0,4827	0,4152
	C (GHz)	0,7734	0,3277	0,4023	0,3491

Fonte: Própria, 2021.

Figura 5.5: Geometria molecular das estruturas mínimas em energia dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: Própria, 2021.

Na Tabela 5.4 estão disponíveis os resultados das distâncias, dos ângulos das ligações de hidrogênio e dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e o O–H (ligado) das águas nos complexos 1:2, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Nos três complexos 1:2 houve a formação de estruturas cíclicas entre cada uma das águas e o ASP. Em ASP-2Wa, uma água formou ligações de hidrogênio com o grupo O4 e H16 do α -carboxila (similar à ASP-W1) e a outra com o O7 e H15 do β -carboxila (similar à ASP-W2). Em ASP-2Wb uma H₂O interagiu com o O4 e H16 do α -carboxila e a outra com o H10 do NH₂ e O19 (similar à ASP-W4). Em ASP-2Wc uma H₂O interagiu com o O7 e H15 do β -carboxila e a outra com o H11 do NH₂ e O4 (similar à ASP-W5).

Tabela 5.4: Distâncias das ligações H...Y e H-X, e ângulos entre X-H...Y dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ no estado S₀. Também são apresentados os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O-H(ligado) das águas nos complexos. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Ligações	ASP (H ₂ O)	ASP-2Wa	ASP-2Wb	ASP-2Wc
H16...O17	—	1,75	1,75	—
H19...O4	—	1,99	1,99	1,97
(H ₂ O)H...O7	—	1,97	1,92	1,99
H15...O(H ₂ O)	—	1,77	—	1,76
H19...N1	—	—	—	—
H10(11)...O(H ₂ O)	—	—	2,18	(2,20)
O9-H16	0,97	0,99	0,99	—
O8-H15	0,97	0,99	—	0,99
N1-H10	1,01	—	1,01	—
N1-H11	1,01	—	—	1,02
O17-H19	(0,96)	0,97	0,97	0,97
O20-H22	(0,96)	0,97	0,97	0,97
O9-H16...O17	—	158,74	158,71	—
O17-H19...O4	—	137,70	137,37	158,52
O8-H15...O(H ₂ O)	—	158,30	—	158,71
O-H(H ₂ O)...O7	—	139,05	—	137,54
O17-H19...N1	—	—	—	—
N1-H10(11)...O17	—	—	146,64	(159,92)
O-H _(H₂O) ...N1-H10	—	—	-31,85	—
O-H _(H₂O) ...N1-H11	—	—	—	-57,62
O-H _(H₂O) ...O4=C3	—	-0,49	1,04	-4,80
O-H _(H₂O) ...H16-O9	—	-3,61	-4,33	—
O-H _(H₂O) ...O7=C6	—	0,093	9,26	0,081
O-H _(H₂O) ...H15-O8	—	3,18	—	4,63
N1-C2-C3-O4	14,26	15,74	2,43	11,07
N1-C2-C3-O9	-168,29	-166,82	-178,02	-171,32
C3-C2-C5-C6	172,01	171,96	170,51	171,02
C2-C5-C6-O8	171,66	171,64	160,40	174,60
C2-C5-C6-O7	-9,38	-9,39	-21,94	-6,24
C2-C3-O9-H16	-177,01	-176,98	-179,30	-176,91
C5-C6-O8-H15	179,07	178,95	177,59	179,21
C5-C2-C3-O4	137,15	138,90	126,04	133,60
C5-C2-C3-O9	-45,40	-43,66	-54,41	-48,79

Fonte: Própria, 2021.

Como apresentado na Figura 5.4 e Tabela 5.3, o complexo 1:2 mais estável foi o ASP-2Wa, para o qual obteve-se a $E_{ZPE} = -665,323202$ Hartree. Nele, a água que interagiu com o grupo α -carboxila formou uma ligação de hidrogênio entre O9-H16...O17 ($158,74^\circ$, $r_{(H...O)} = 1,75$ Å) e outra entre O17-H19...O4 ($137,70^\circ$, $r_{(H...O)} = 1,99$ Å). A água que interagiu com o β -carboxila resultou a formação de uma ligação entre O8-H15...O20 ($158,30^\circ$, $r_{(H...O)} = 1,77$ Å) e outra entre O20-H22...O7 ($139,05^\circ$, $r_{(H...O)} = 1,97$ Å).

Para ASP-2Wb obteve-se a $E_{ZPE} = -665,317306$ Hartree (Tabela 5.3), tornando-o mais instável que o ASP-2Wa. A água que interagiu com o grupo α -carboxila formou uma ligação de hidrogênio entre O9-H16...O17 ($158,71^\circ$, $r_{(H...O)} = 1,75$ Å) e outra entre O17-H19...O4

(137,40°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,99 \text{ \AA}$). A água que interagiu com o NH₂ e β-carboxila também proporcionou a formação de duas ligações de hidrogênio intermolecular, sendo elas entre N1–H10···O20 (146,64°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 2,18 \text{ \AA}$) e O20–H22···O7 (164,21°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,92 \text{ \AA}$). Rai *et al.* (2011) examinaram os efeitos da microssolvatação com uma e duas moléculas de água em tautômeros da histidina, seus resultados mostraram a ligação e orientação preferencial da água em direção ao O do COOH em comparação com o N do imidazol.

Como apresentado na Figura 5.4, o complexo 1:2 mais instável foi o ASP-2Wc, para o qual obteve-se a $E_{\text{ZPE}} = -665,315476$ Hartree (Tabela 5.3). A água que interagiu com o O4 e NH₂ resultou em ligações de hidrogênio similares ao ASP-W5, sendo elas entre O17–H19···O4 (158,52°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,97 \text{ \AA}$) e N1–H11···O17 (159,92°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 2,20 \text{ \AA}$). A água que interagiu com o grupo β-carboxila formou ligações análogas ao do ASP-W2, sendo elas entre O8–H15···O20 (158,71°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,76 \text{ \AA}$) e O20–H21···O7 (158,52°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,99 \text{ \AA}$). Essa estrutura formada em ASP-2Wc mostrou-se similar ao complexo mais estável formado pelo ASP zwitteriônico e duas moléculas de água, obtido por Chen e Lin (2007) ao nível MP2/6-31G++.

Apesar de também ter formado quatro ligações de hidrogênio com duas estruturas cíclicas, como em ASP-2Wa, a ligação de hidrogênio envolvendo o NH₂, em ASP-2Wb e ASP-2Wc, pode ter provocado a maior instabilidade a esses complexos no estado S₀. As ligações N–H···O, como formadas em ASP-W4, ASP-W5, ASP-2Wb e ASP-2Wc, ocorrem em muitos sistemas biológicos, dentre os quais destacam-se as cadeias laterais do ASP e da arginina (ARG) em proteínas, como nas proteínas de “dedos de Zinco” que se ligam ao DNA (GLUSKER, 1998). Shimoni e Glusker (1995) examinaram computacionalmente as interações entre o ASP e as duas aminas primárias do grupo guanidina da ARG, e identificaram duas ligações de hidrogênio com distâncias H···O de 2,0 e 2,1 Å, bem como ângulos de ligação de 149,00° e 153,00°, estando próximas à obtida neste trabalho.

As influências das duas moléculas de água interagindo simultaneamente em ASP-2Wa e ASP-2Wb resultaram uma diminuição de 0,01 Å nas ligações de hidrogênio entre a água e o grupo α-carboxila em relação à interação individual em ASP-W1 (Tabela 5.4). Em ASP-2Wa, também houve uma diminuição de 0,01 Å entre H19···O7, mas em ASP-2Wc não houve mudança nessa distância. A distância H15···O17 em ASP-2Wa não foi alterada, mas em ASP-2Wc ocorreu uma diminuição de 0,01 Å na mesma. As distâncias das ligações de hidrogênio entre a água e o NH₂ e O4 foram as mesmas em ASP-2Wc e ASP-W5. Em ASP-2Wb também ocorreu uma diminuição de 0,01 Å entre H22···O7, ao passo que em ASP-2Wa essa diminuição foi de 0,02 Å em comparação com as interações individuais em ASP-W4 e ASP-W2, respectivamente, mas ASP-2Wc essa distância não foi alterada.

Dessa forma, o complexo 1:2 mais estável foi o ASP-2Wa, seguido do ASP-2Wb e ASP-2Wc (Figura 5.4). Assim como nos complexos 1:1, a menor energia de interação obtida para os complexos 1:2 foi a da estrutura mais estável, sendo essa de $-42,41 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Tabela 5.3). Para ASP-2Wb e ASP-2Wc obteve-se a $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ igual a $-28,13$ e $-22,70 \text{ kJ mol}^{-1}$, tornando a interação $14,28$ e $19,71 \text{ kJ mol}^{-1}$ mais instável que em ASP-2Wa, respectivamente.

As interações entre a água e o NH_2 e O7 ou O4 no complexo ASP-W4 e, mesmo com a contribuição energética de uma água interagindo em outra posição, ASP-2Wb e ASP-2Wc, resultaram as energias de interação mais positivas e nos complexos mais energéticos. A $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ do ASP-2Wb foi $5,59 \text{ kJ mol}^{-1}$ maior que a do ASP-W1, e a do ASP-2Wc foi $9,62 \text{ kJ mol}^{-1}$ maior do que em ASP-W2. Isso indica que a interação de uma água com o NH_2 e O7, em ASP-2Wb, e com o NH_2 e O4, em ASP-2Wa, provocaram uma desestabilização na energia de interação entre a água e o grupo α -carboxila e β -carboxila, respectivamente, em relação às interações individuais. Além disso, a presença de uma das águas interagindo com o α -carboxila em ASP-2Wb provocou uma instabilidade de $3,16 \text{ kJ mol}^{-1}$ na interação da água com o NH_2 e O7, em relação ao ASP-W4. A interação de uma das águas com o β -carboxila também provocou uma instabilidade de $2,53 \text{ kJ mol}^{-1}$ na interação com o NH_2 e O4 em ASP-2Wc frente ao ASP-W5.

Assim como nas interações individuais, nos complexos 1:2 formou-se estruturas mais planares entre a água e os grupos COOH do que nas demais interações, resultando em ângulos diedros entre $-4,33$ a $9,26^\circ$ (Tabela 5.4). Mesmo com a influência de uma água em outro grupo COOH, as interações com o NH_2 e um dos átomos de O dos COOH, em ASP-2Wb e ASP-2Wc, também formaram estruturas não planares com o O–H (ligado) da água.

Uma das características das ligações de hidrogênio são os estiramentos das ligações X–H (grupo doador de prótons), sendo que quanto maior a força da ligação de hidrogênio entre X–H...Y, maior o estiramento nessa ligação (PARTHASARATHI; SUBRAMANIAN, 2006). Como apresentado na Tabela 5.3 e 5.4, em todos os complexos 1:1 e 1:2 ocorreram estiramentos de $0,02$ a $0,03 \text{ \AA}$ na ligação O–H em relação aos monômeros. Em ASP-W4 e ASP-2Wb não foram observadas mudanças significativas na distância da ligação N–H ao interagir a H_2O com o NH_2 , mas em ASP-W5 e ASP-2Wc ocorreu um estiramento de $0,01 \text{ \AA}$ na distância da ligação N1–H11 do ASP.

As maiores mudanças no ângulo entre N1–C2–C3–O4 e N1–C2–C3–O9 ocorreram, em ordem crescente, nos complexos ASP-2Wb, ASP-2Wc e ASP-2Wa. As mudanças no ângulo entre C5–C2–C3–O4 e C5–C2–C3–O9 foram menores em ASP-2Wa do que nos outros complexos, resultando um aumento de $1,75^\circ$ e $1,74^\circ$, mas foram maiores em ASP-2Wb do que

nas demais estruturas, com uma diminuição de $11,11^\circ$ e $9,01^\circ$ em relação ao ASP isolado. Em ASP-2Wc também houve uma diminuição de $3,55^\circ$ e aumento de $3,39^\circ$ nesses dois últimos ângulos diedros. As interações da água com o β -carboxila em ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc também provocaram uma diminuição de $0,011^\circ$, $12,57^\circ$ e $3,14^\circ$ entre C2–C5–C6–O7, ao passo que entre C2–C5–C6–O8 houve uma diminuição de $0,024^\circ$ em ASP-2Wa e um aumento de $11,27^\circ$ e $2,94^\circ$ em ASP-2Wb e ASP-2Wc, respectivamente. Dessa forma, as mudanças tanto no ângulo diedro entre o α e β -carboxila quanto entre os átomos de C e o NH_2 foram maiores em ASP-2Wb que em ASP-2Wa e ASP-2Wc.

Em suma, as ligações de hidrogênio simultâneas entre às duas águas com o grupo α e β -carboxila em ASP-2Wa ocasionaram menores mudanças nos ângulos diedros do ASP do que as interações individuais nesses grupos, em ASP-W1 e ASP-W2, e do que em ASP-2Wb. As diferenças nos ângulos diedros próximos ao grupo α -carboxila em ASP-2Wb foram superiores aos da interação individual em ASP-W1, mas as mudanças nos ângulos diedros próximos ao grupo NH_2 e β -carboxila foram menores em ASP-2Wb do que em ASP-W4 e ASP-W5.

5.1.2 Estado Excitado

Após a excitação eletrônica de complexos que interagem por meio de ligações de hidrogênio, as moléculas doadoras e aceitadoras de prótons devem se reorganizar no estado de excitação eletrônica devido à diferença significativa na distribuição de carga entre os diferentes estados eletrônicos (ZHAO; HAN, 2012). Conseqüentemente, no estado S_1 são observadas diversas mudanças nas principais propriedades dos monômeros em relação ao estado S_0 . Para analisar essas mudanças, realizou-se a otimização do primeiro estado excitado do ASP isolado (Figura 5.2) e dos seus complexos com água (Figura 5.3 e Figura 5.5). As mudanças estruturais no ASP isolado no estado S_1 frente ao S_0 foram menores do que nos complexos. Isso indica que a mudança no estado eletrônico provocou diversas mudanças nas propriedades das ligações de hidrogênio nos complexos e, conseqüentemente, acarretou em diferenças na estrutura e estabilidade dos conformeros nos estados S_0 e S_1 .

Como apresentado nas Tabelas 5.5 e 5.7, para a estrutura mínima em energia do ASP isolado no estado S_1 obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = - 512,271206$ Hartree, tornando o estado S_1 desse neurotransmissor $0,147402$ Hartree mais instável do que o S_0 . Ocorreram várias mudanças nas distâncias e ângulos de ligação no estado S_1 do ASP em relação ao S_0 . No entanto, os ângulos diedros desse neurotransmissor foram mais variados do que as distâncias e ângulos de ligação, sendo a maior variação na ligação N1–C2–C3–O4 e C5–C2–C3–O4, ocasionando um aumento

de mais de 27,00° em ambas no estado S₁ frente ao S₀. Também houve uma diminuição de 16,04° entre C2–C3–O9–H16, e um aumento de 14,14° entre C5–C2–C3–O9. Ocorreu uma variação de 27,49° no ângulo entre O4=C3–O9–H16, indo de 0,50° no estado S₀ a 27,99° no S₁, ao passo que no ângulo entre O7=C6–O8–H15 houve uma diferença de apenas 0,81°, indo de 0,069° no estado S₀ a 0,88° no S₁. Todas essas variações indicam que os ângulos entre os átomos do grupo α -carboxila e do NH₂ foram mais alterados no estado S₁ do que os do β -carboxila.

Complexos 1:1

A energia mínima, E_(TD), obtida com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ, bem como a ZPE_(TD), E_{ZPE(TD)} e $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O no estado S₁ e ao nível cc-pVTZ, estão apresentados na Tabela 5.5. As distâncias, ângulos das ligações de hidrogênio e ângulos diedros do ASP e dos complexos de ASP no estado S₁, bem como a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros nos estados S₁ e S₀, estão apresentados na Tabela 5.6.

Tabela 5.5: Resultados obtidos no estado S₁ do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O, utilizando a TD-DFT. E_(TD) é a energia mínima, ao passo que ZPE_(TD) e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela ZPE_(TD), BSSE^{CP-TD} é o Erro de superposição do conjunto de bases, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE_(TD) e BSSE^{CP-TD}, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$, considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5
6-31G(d,p) cc-pVTZ	E _(TD)	-512,014817	-588,431592	-588,433502	—	—	—
	E _(TD)	-512,379299	-588,857334	-588,860140	-588,869694	-588,870570	-588,870571
	ZPE _(TD)	0,120103	0,146055	0,144921	0,146226	0,146430	0,146431
	E _{ZPE-TD}	-512,271206	-588,725885	-588,729711	-588,738091	-588,738783	-588,738783
	BSSE ^{CP}	—	0,00346609	0,00348311	0,00443405	0,00308555	0,003323126
	$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ (kJ mol ⁻¹)	—	-27,63	-37,63	-57,13	-62,48	-61,87
	A(GHz)	3,4696	3,3197	3,2311	2,003	2,0048	2,0053
	B (GHz)	0,9060	0,5250	0,5377	0,7074	0,7071	0,7071
C (GHz)	0,7362	0,4625	0,4686	0,5432	0,5429	0,5429	

Fonte: Própria, 2021.

Como apresentado na Figura 5.4, no estado S₁ observou-se um comportamento contrário em relação à estabilidade dos complexos 1:1 no estado S₀, pois os complexos mais estáveis no S₀ foram os mais instáveis no S₁, ao passo que os mais instáveis no S₀ foram os mais estáveis no S₁. Assim, a ordem decrescente de estabilidade dos complexos 1:1 no estado S₁ foi: ASP-W5 > ASP-W4 > ASP-W3 > ASP-W2 > ASP-W1 (Figura 5.4). Ou seja, ASP-W5 foi o mais

estável e ASP-W1 o menos estável no estado S_1 . O complexo ASP-W1 foi o que apresentou a menor, e ASP-W2 a maior diferença entre a energia obtida para os diferentes estados.

Para ASP-W1 obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -588,725885$ Hartree. Assim como no estado S_0 , no estado S_1 formou-se uma ligação entre O9–H16...O17 ($150,64^\circ$ e $r_{(H\cdots O)} = 1,92 \text{ \AA}$) e outra entre O17–H19...O4 ($156,94^\circ$, $r_{(H\cdots O)} = 1,75 \text{ \AA}$). Houve um aumento na linearidade e diminuição de $0,25 \text{ \AA}$ na distância H19...O4, bem como uma diminuição na linearidade e aumento de $0,16 \text{ \AA}$ na distância H16...O17 dessa interação no estado S_1 frente ao S_0 (Tabela 5.6).

Tabela 5.6: Distâncias das ligações H...Y e H–X, e ângulos entre X–H...Y dos complexos de ASP–H₂O, bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O–H(ligado) das águas nos complexos mínimos em energia no estado S_1 . Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S_0 e S_1 correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus ($^\circ$). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Ligações	ASP		ASP-W1		ASP-W2		ASP-W3		ASP-W4		ASP-W5	
	S_1	ΔS	S_1	ΔS	S_1	ΔS	S_1	ΔS	S_1	ΔS	S_1	ΔS
H16...O17	—	—	1,92	0,16	—	—	—	—	—	—	—	—
H19...O4	—	—	1,75	-0,25	—	—	1,59	—	1,58	—	1,58	-0,39
(H ₂ O)H...O7	—	—	—	—	2,08	0,09	—	—	—	—	—	—
H15...O(H ₂ O)	—	—	—	—	1,73	-0,04	—	—	—	—	—	—
H19...N1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H10(11)...O(H ₂ O)	—	—	—	—	—	—	(1,62)	—	(1,63)	—	(1,63)	(-0,57)
O9–H16	0,96	-0,01	0,98	-0,01	—	—	—	—	—	—	—	—
O8–H15	0,99	0,02	—	—	0,99	0,00	—	—	—	—	—	—
N1–H10	1,01	0,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N1–H11	1,01	0,00	—	—	—	—	1,06	0,04	1,06	0,04	1,06	0,04
O17–H19	—	—	0,99	0,03	0,97	-0,02	1,01	0,05	1,01	0,05	1,01	0,05
O20–H22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
O9–H16...O17	—	—	150,64	-8,13	—	—	—	—	—	—	—	—
O17–H19...O4	—	—	156,94	19,98	—	—	159,82	—	160,50	—	160,57	2,52
O8–H15...O(H ₂ O)	—	—	—	—	160,77	22,72	—	—	—	—	—	—
O–H(H ₂ O)...O7	—	—	—	—	132,53	-25,90	—	—	—	—	—	—
O17–H19...N1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N1–H10(11)...O17	—	—	—	—	—	—	(164,43)	—	(162,13)	—	(162,02)	1,75
N1–H10...O–H(H ₂ O)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N1–H11...O–H(H ₂ O)	—	—	—	—	—	—	6,70	—	28,26	—	28,36	—
O–H(H ₂ O)...O4=C3	—	—	-6,07	5,01	—	—	36,26	—	29,54	—	29,09	—
O–H(H ₂ O)...H16–O9	—	—	-2,36	-2,54	—	—	—	—	—	—	—	—
O–H(H ₂ O)...O7=C6	—	—	—	—	-3,79	2,87	—	—	—	—	—	—
O–H(H ₂ O)...O8–H15	—	—	—	—	-5,36	0,80	—	—	—	—	—	—
N1–C2–C3–O4	42,24	27,98	42,72	26,33	42,34	28,40	54,94	44,31	55,50	54,76	55,53	44,34
N1–C2–C3–O9	178,01	9,72	179,66	13,45	178,12	9,51	-171,03	-0,97	-170,79	-8,24	-170,77	-0,44
C3–C2–C5–C6	-169,82	-2,19	-170,38	1,16	-171,02	-1,18	-176,42	3,63	-176,56	5,00	-176,56	5,64
C2–C5–C6–O8	-159,73	-11,93	-159,29	-13,10	-160,08	-11,43	-160,05	-17,67	-159,53	0,48	-159,53	-15,71
C2–C5–C6–O7	21,99	12,61	22,39	13,83	21,52	11,94	21,31	19,23	21,85	-1,47	21,85	16,37
C2–C3–O9–H16	-160,97	-16,04	-161,96	-14,90	-160,94	-16,14	-159,79	17,82	-157,67	-21,94	-157,71	-19,18
C5–C6–O8–H15	-177,51	-1,56	-177,52	-1,59	-160,95	-17,89	-177,70	-1,33	-177,78	0,06	-177,78	-1,74
C5–C2–C3–O4	164,60	27,45	165,23	25,69	164,58	27,69	176,51	43,24	177,33	54,79	177,36	43,72
C5–C2–C3–O9	-59,54	14,14	-57,83	14,77	-59,64	13,99	-49,47	-26,12	-48,96	-8,72	-48,94	0,18

Fonte: Própria, 2021.

Para ASP-W2, obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -588,729711$ Hartree. Nele, houve um aumento de $0,09 \text{ \AA}$ e $7,74^\circ$ na ligação de hidrogênio entre $O8-H15 \cdots O17$ ($150,80^\circ$, $r_{(H \cdots O)} = 1,73 \text{ \AA}$), bem como uma diminuição de $0,04 \text{ \AA}$ e $5,57^\circ$ entre $O17-H19 \cdots O7$ ($132,53^\circ$, $r_{(H \cdots O)} = 2,08 \text{ \AA}$) no estado S_1 em relação ao S_0 do ASP-W2. O H18 da água (O-H livre) foi rotacionado no estado S_1 do ASP-W2. O plano da água com o ASP em ASP-W1 e ASP-W2 não foi significativamente alterado no estado S_1 .

Ao realizar a otimização dos complexos ASP-W3 e ASP-W4 no estado S_1 ocorreu uma mudança na posição da molécula de água em relação a sua estrutura no S_0 . Assim, a molécula de água que estava interagindo com o grupo NH_2 (em ASP-W3) e entre o O7 e N1 (em ASP-W4) no estado fundamental, passou a interagir com o O4 e H11 no estado excitado, formando uma estrutura cíclica entre o grupo NH_2 e o α -carboxila. A diferença mais perceptível entre a estrutura do ASP-W3 e ASP-W4 foi a posição do H18 da água, pois em ASP-W3 este permaneceu na mesma direção do H12, no plano do ASP, enquanto que em ASP-W4 o H18 se posicionou em oposição ao plano do H12, mas na direção do H13, formando uma estrutura similar à do ASP-W5. A mudança na posição da água indica que a interação entre o O7 e N10 no estado S_1 é muito instável, ao passo que, como já observado no complexo ASP-W5 no estado S_0 , a interação da água com o O4 e H11 do NH_2 é energeticamente favorável tanto no S_1 quanto no S_0 .

ASP-W4 e ASP-W5 apresentaram as mesmas distâncias nas ligações de hidrogênio no estado S_1 , sendo essas entre $O17-H19 \cdots O4$ ($r_{(H \cdots O)} = 1,58 \text{ \AA}$) e $N1-H11 \cdots O17$ ($r_{(H \cdots O)} = 1,63 \text{ \AA}$). Em ASP-W5 ocorreu uma diminuição de $0,39 \text{ \AA}$ na distância $H19 \cdots O4$ e de $0,57 \text{ \AA}$ entre $H11 \cdots O17$ no estado S_1 frente ao S_0 . Em ASP-W3, a distância $H19 \cdots O4$ foi $0,01 \text{ \AA}$ mais longa, ao passo que entre $H11 \cdots O17$ foi $0,01 \text{ \AA}$ mais curta do que no estado S_1 do ASP-W4 e ASP-W5. Os ângulos dessas ligações também foram similares para os três complexos, sendo estes de, respectivamente, $159,82^\circ$ e $164,43^\circ$ para ASP-W3, $160,50^\circ$ e $162,13^\circ$ para ASP-W4, de $160,57^\circ$ e $162,02^\circ$ para o ASP-W5.

O ângulo diedro entre $N1-H11 \cdots O17-H19$ e o ângulo entre $H19-O17 \cdots O4=C3$ também se mostrou próximo para ASP-W4 ($28,26^\circ$ e $29,54^\circ$) e ASP-W5 ($28,36^\circ$ e $29,09^\circ$). Para ASP-W3, esses respectivos ângulos variaram significativamente em relação a esses dois complexos, sendo esses de, respectivamente, $6,70^\circ$ e $36,26^\circ$.

Além de terem sido os complexos 1:1 mais estáveis no estado S_1 , a $E_{ZPE(TD)}$ obtida para ASP-W4 e ASP-W5 foi a mesma, sendo essa de $-588,738783$ Hartree. No entanto, a ΔE_{Int}^{C-TD} diferiu, sendo essa de $-62,48 \text{ kJ mol}^{-1}$ para o ASP-W4, e de $-61,87 \text{ kJ mol}^{-1}$ para o ASP-W5. Isso indica que as ligações de hidrogênio formadas em ASP-W4 são mais fortes do que em ASP-W5. Essa ΔE_{Int}^{C-TD} obtida para o ASP-W4 foi a menor dentre todos os complexos 1:1, ou

seja, as ligações de hidrogênio formadas nesse complexo foram mais fortes do que nas outras estruturas de ASP-H₂O estudadas.

Para ASP-W3 obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -588,738091$ Hartree, tornando-o mais estável que ASP-W1 e ASP-W2. Apesar de ter formado uma estrutura similar, ASP-W3 mostrou-se mais instável no estado S₁ do que o ASP-W5 e ASP-W4. Além disso, a ΔE_{Int}^{C-TD} obtida para o ASP-W3 foi de $-57,13 \text{ kJ mol}^{-1}$, sendo essa mais positiva que a do ASP-W5 e ASP-W4. Isso indica que além das mudanças na distância e ângulos das ligações de hidrogênio, a posição do hidrogênio livre (O-H livre) da água também pode influenciar na estabilidade do complexo.

Apesar de os complexos 1:1 de ASP e água terem sido mais energéticos no estado S₁, apenas ASP-W1 apresentou um aumento na ΔE_{Int}^{C-TD} , sendo este de $6,15 \text{ kJ mol}^{-1}$, o que justifica a sua maior instabilidade nesse estado em relação aos outros complexos. No estado S₀ dos complexos ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 obteve-se um ΔE_{Int}^C positivo, mas no S₁ esses conformeros foram os que resultaram no ΔE_{Int}^{C-TD} mais negativo e na maior diminuição desse parâmetro em relação ao S₀, sendo essa variação de, respectivamente, $55,27 \text{ kJ mol}^{-1}$, $59,99 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $54,78 \text{ kJ mol}^{-1}$. Para ASP-W2 obteve-se uma diminuição de $5,31 \text{ kJ mol}^{-1}$ no ΔE_{Int}^{C-TD} do estado S₁.

Com base na comparação dos valores do comprimento e energia das ligações de hidrogênio nos estados S₀ e S₁, Matei, Ionescu e Hillebrand (2010) observaram que as ligações de hidrogênio mais planares, com diferentes tipos de grupo aceitador ou doador de prótons, são fortalecidas com a excitação eletrônica (MATEI; IONESCU; HILLEBRAND, 2010). Como em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 ocorreu um aumento da planicidade em relação as posições obtidas para o estado S₀, esse pode ter sido, de fato, um fator determinante para a diminuição da energia de interação. Porém, é importante analisar que também ocorreram mudanças na posição da água em ASP-W3 e ASP-W4.

Em ASP-W1 houve uma diminuição de $0,01$ e $0,02 \text{ \AA}$ na ligação O9–H16 e O17–H19. A ligação entre O8–H15 em ASP-W2 não foi alterada, mas houve uma diminuição de $0,02 \text{ \AA}$ entre O17–H19. Em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5, ocorreu um aumento de $0,05 \text{ \AA}$ na distância da ligação N1–H11 em relação ao ASP isolado no estado S₁. Em ASP-W4 foi observado um aumento de $0,04 \text{ \AA}$ na ligação O17–H19. Ou seja, apenas em ASP-W1 e ASP-W2 ocorreu uma diminuição na distância de uma das ligações de hidrogênio no estado S₁ frente ao S₀ do complexo.

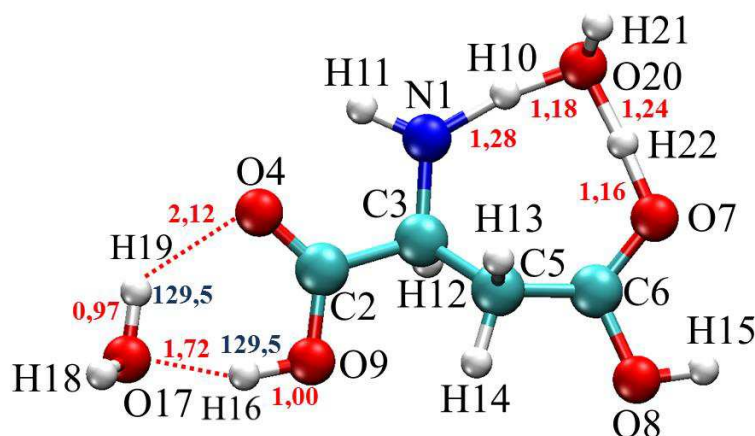
Em todos os complexos 1:1 e no ASP isolado, a principal mudança no ângulo diedro entre o estado S₁ e o S₀ foi entre N1–C2–C3–O4, C2–C3–O9–H16 e C5–C2–C3–O4, sendo o

primeiro ângulo o mais variado, com mudanças de até $59,94^\circ$. Assim como no estado S_0 , o ângulo entre C3–C2–C5–C6 não foi significativamente alterado no S_1 .

Complexos 1:2

A otimização do complexo ASP-2Wb no estado excitado não convergiu em nenhum nível de cálculo utilizando a TD-DFT. A estrutura obtida na otimização do ASP-2Wb no estado S_1 com a base cc-pVTZ está apresentada na Figura 5.6 (não é o mínimo de energia). Essa não-convergência pode ter ocorrido devido à alta instabilidade da interação da água com o grupo β -carboxila no estado S_1 , como observado nos complexos 1:1.

Figura 5.6: Estrutura do complexo ASP-2Wb no estado S_1 , ao nível cc-pVTZ, a qual não convergiu utilizando os métodos da TD-DFT com diferentes conjuntos de base. As distâncias estão em vermelho e os ângulos, em $^\circ$, em azul.



Fonte: Própria, 2021.

Diferentemente dos complexos 1:1, em ASP-2Wb houve a presença de outra água interagindo com o grupo α -carboxila, o que pode ter impedido a mudança de posição da água em direção a esse grupo, como ocorreu em ASP-W3 e ASP-W4. Essa alta instabilidade da interação com o β -carboxila no estado S_1 também fez com que o H10 se aproximasse mais do O20, formando uma ligação entre N1–H10–O20, e o H22 se aproximasse do O7, formando uma ligação entre O20–H22–O7, ou seja, uma estrutura altamente instável. A dupla ligação entre o O7=C6 também foi rompida, evidenciando que o O7, que tem hibridização sp^2 , estava obtendo uma hibridização sp^3 na otimização e tentando se ligar ao H22 da água (Figura 5.6).

A energia mínima, $E_{(TD)}$, obtida com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ, bem como a $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE(TD)}$ e ΔE_{Int}^{C-TD} do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ que convergiram no estado S_1

e ao nível cc-pVTZ, estão apresentados na Tabela 5.7. As distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio, bem como os ângulos diedros dos complexos de ARG no estado S_1 e a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros no estado S_1 e S_0 estão apresentados na Tabela 5.8.

Tabela 5.7: Resultados obtidos no estado S_1 do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia mínima, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, $BSSE^{CP-TD}$ é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{int}^{C-TD} (em kJ mol⁻¹) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e $BSSE^{CP-TD}$, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâmetros	ASP	ASP-2Wa	ASP-2Wb
6-31G(d,p)	$E_{(TD)}$	-512,014817	-664,850450	—
cc-pVTZ	$E_{(TD)}$	-512,379299	-665,338275	-665,348510
	$ZPE_{(TD)}$	0,120103	0,170870	0,171298
	E_{ZPE-TD}	-512,271206	-665,184492	-665,194342
	$BSSE^{CP}$	—	0,00706121	0,006841644
	ΔE_{int}^{C-TD} (kJ mol ⁻¹)	—	-65,23	-91,67
	A(GHz)	3,4696	3,1573	1,8392
	B (GHz)	0,9060	0,3471	0,4354
C (GHz)	0,7362	0,3174	0,3623	

Fonte: Própria, 2021.

Não ocorreram mudanças na posição da água no estado S_1 frente ao S_0 dos complexos ASP-2Wa e ASP-2Wc. Entre esses dois complexos, o mais estável no estado S_1 foi o mais instável no S_0 , isto é, o complexo ASP-2Wc. Para ASP-2Wc obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -665,194342$ Hartree, tornando sua estrutura no estado S_1 0,1211432 Hartree mais energética do que no S_0 .

Em ASP-2Wc, a água que interagiu com o O4 e NH₂ resultou na formação de uma ligação de hidrogênio entre O17–H19···O4 (160,85°, $r_{(H\cdots O)} = 1,58$ Å) e outra entre N1–H11···O17 (161,93°, $r_{(H\cdots O)} = 1,63$ Å), ocasionando uma diminuição de 0,39 e 0,57 Å na distância dessas respectivas ligações em relação ao estado S_0 . A água que interagiu com o grupo β -carboxila formou duas ligações de hidrogênio, sendo elas entre O8–H15···O20 (160,83°, $r_{(H\cdots O)} = 1,73$ Å) e O20–H21···O7 (132,05°, $r_{(H\cdots O)} = 2,09$ Å), provocando uma diminuição de 0,03 Å e um aumento de 0,10 Å na distância H···O, respectivamente. Essas ligações foram similares às obtidas na interação individual em ASP-W1 e ASP-W2 no estado excitado.

No estado S_1 do ASP-2Wc ocorreram mudanças de 2,01 a 5,49° no módulo do ângulo das quatro ligações de hidrogênio formadas em relação ao S_0 , sendo a maior mudança observada

entre N1–H11...O17. Devido a isso e à grande diminuição na distância de ligação, apenas a interação entre N1–H11...O17 foi menos planar no estado S₁ do que no S₀.

Tabela 5.8: Distâncias das ligações H...Y e H–X, e ângulos entre X–H...Y dos complexos de ASP–(H₂O)₂, bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos do ASP e entre o ASP e O–H(ligado) das águas nos complexos mínimos em energia no estado S₁. Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S₀ e S₁ correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Ligações	ASP		ASP-2Wa		ASP-2Wc	
	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS
H16...O17	—	—	1,93	0,18		
H19...O4	—	—	1,74	-0,25	1,58	-0,39
(H ₂ O)H...O7	—	—	2,10	0,18	2,09	0,10
H15...O(H ₂ O)	—	—	1,72	-0,05	1,73	-0,03
H19...N1	—	—	—	—	—	—
H10(11)...O(H ₂ O)	—	—	—	—	(1,63)	(-0,57)
O9–H16	0,96	-0,01	0,98	-0,01		
O8–H15	0,99	0,02	0,99	0,00	0,99	0,00
N1–H10	1,01	0,00	—	—	—	—
N1–H11	1,01	0,00	—	—	1,06	0,04
O17–H19	—	—	0,99	0,02	1,01	0,04
O20–H22	—	—	0,97	0,00	0,97	0,00
O9–H16...O17	—	—	150,64	-8,10		
O17–H19...O4	—	—	157,23	19,53	160,85	2,33
O8–H15...O(H ₂ O)	—	—	161,23	-7,97	160,83	2,12
O–H(H ₂ O)...O7	—	—	131,11	-7,94	132,05	-5,49
O17–H19...N1	—	—	—	—		
N1–H10(11)...O17	—	—	—	—	(161,93)	(2,01)
N1–H10...O–H(H ₂ O)	—	—	—	—		
N1–H11...O–H(H ₂ O)	—	—	—	—	28,20	-29,42
O–H(H ₂ O)...O4=C3	—	—	-6,08	5,59	29,18	24,38
O–H(H ₂ O)...H16–O9	—	—	-2,15	-1,46		
O–H(H ₂ O)...O7=C6	—	—	-4,47	4,38	0,84	0,76
O–H(H ₂ O)...H15–O8	—	—	-5,83	2,65	8,63	4,00
N1–C2–C3–O4	42,24	27,98	42,84	27,10	55,62	44,55
N1–C2–C3–O9	178,01	9,72	179,70	12,88	-170,61	-0,71
C3–C2–C5–C6	-169,82	-2,19	-171,57	-0,39	-177,25	6,23
C2–C5–C6–O8	-159,73	-11,93	-159,69	-11,95	-157,56	-17,04
C2–C5–C6–O7	21,99	12,61	21,92	12,53	23,76	17,52
C2–C3–O9–H16	-160,97	-16,04	-161,89	-15,09	-157,57	-19,34
C5–C6–O8–H15	-177,51	-1,56	-177,51	-1,44	-178,12	-1,09
C5–C2–C3–O4	164,60	27,45	165,18	26,28	177,32	43,72
C5–C2–C3–O9	-59,54	14,14	-57,97	14,31	-48,92	0,13

Fonte: Própria, 2021.

Para ASP-2Wa obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -665,184492$ Hartree (Tabela 5.7), ocasionando um aumento de 0,138710 Hartree em relação ao estado S₀. Assim como no S₀, ocorreu a formação de quatro ligações de hidrogênio nesse complexo, mas houve uma diminuição de,

respectivamente, 0,25 e 0,05 Å na distância H...Y da ligação O17–H19...O4 (157,23°, $r_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1,74$ Å) e O20–H22...O7 (131,11°, $r_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1,72$ Å), bem como um aumento de 0,18 Å entre O9–H16...O17 (150,64°, $r_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1,93$ Å) e O8–H15...O20 (161,23°, $r_{\text{H}\cdots\text{O}} = 2,10$ Å) no estado S₁. Ou seja, quando os átomos da água atuaram como receptor de prótons, houve um encurtamento na ligação H...Y, ao passo que quando estes atuaram como doador de prótons, houve um alongamento nessa ligação no estado S₁ desse complexo.

No estado excitado do complexo ASP-2Wa ocorreu uma diminuição de 0,01 Å na distância O9–H16 e O8–H15. Em ASP-2Wc não houve variação entre O8–H15, mas ocorreu um aumento de 0,04 Å entre O17–H19 e N1–H11. Não ocorreram mudanças na distância O20–H22 nesses dois complexos (Tabela 5.8).

Não foram observadas mudanças significativas no ângulo diedro entre as águas e o ASP nos diferentes estados eletrônicos do complexo ASP-2Wa, sendo estas entre 1,46° a 5,59° (Tabela 5.8). Em ASP-2Wc essas mudanças foram mais perceptíveis, resultando uma diferença de 24,38° e 29,42° no ângulo entre N1–H11...O17–H19 e O17–H19...O4=C3 no estado S₁ frente ao S₀. Assim como nos complexos 1:1, nos dois complexos 1:2 otimizados, a principal mudança no ângulo diedro entre o estado S₁ e o S₀ foi entre N1–C2–C3–O4, C2–C3–O9–H16 e C5–C2–C3–O4, sendo a maior delas no primeiro ângulo.

5.2 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

Para analisar as mudanças nas propriedades eletrônicas e a transferência de carga entre os monômeros, foram obtidos os mapas de superfície potencial do ASP isolado e dos complexos 1:1 e 1:2, em Å⁻³, por meio da análise populacional de Mulliken (CARBÓ-DORCA; BULTINCK, 2004; MULLIKEN, 1955), disponíveis nas Figuras 5.7, 5.8 e 5.9, respectivamente, utilizando o B3LYP/cc-pVTZ. As regiões de coloração azuladas nos mapas contêm os maiores valores de densidade de carga positivas, enquanto que as de cores avermelhadas contêm uma maior presença de cargas negativas. As áreas próximas dos núcleos dos átomos de N e O possuem maior densidade de carga negativa do que as adjacentes aos núcleos do H.

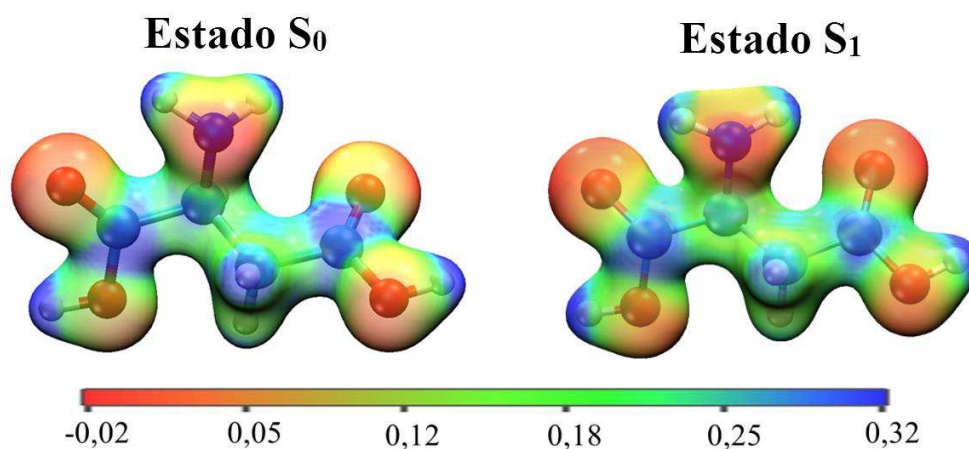
O módulo do momento de dipolo resultante ($|\mu|$, em Debye, ou D), do ASP e dos complexos 1:1 e 1:2 estão apresentados nas Tabelas 5.9 e 5.10, respectivamente, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. O $|\mu|$ obtido para o ASP isolado foi de 2,07 D.

Em relação ao estado fundamental, os complexos 1:1 e 1:2 mais polares foram, em ordem decrescente: ASP-W5 > ASP-2Wb > ASP-W3 > ASP-W4 > ASP-2Wc > ASP-W1 >

ASP-2Wa > ASP-W2 (Tabela 5.9 e 5.10). Ou seja, os complexos onde uma das águas interagiu com o NH₂ e entre o NH₂ e o O4 ou O7 foram mais polares do que o ASP isolado e do que os demais complexos. Os conformêros onde formaram-se ligações de hidrogênio com o COOH foram menos polares que o ASP isolado e os demais complexos no estado S₀. O complexo 1:1 onde a água interagiu com o β-carboxila e o complexo 1:2 onde cada uma das águas interagiu com um COOH foram os menos polares no estado S₀ (Tabela 5.10). Mesmo com a contribuição da interação de outra água com o α-carboxila em ASP-2Wb, as interações de uma das águas com o NH₂ resultaram no complexo 1:2 mais polar no estado S₀.

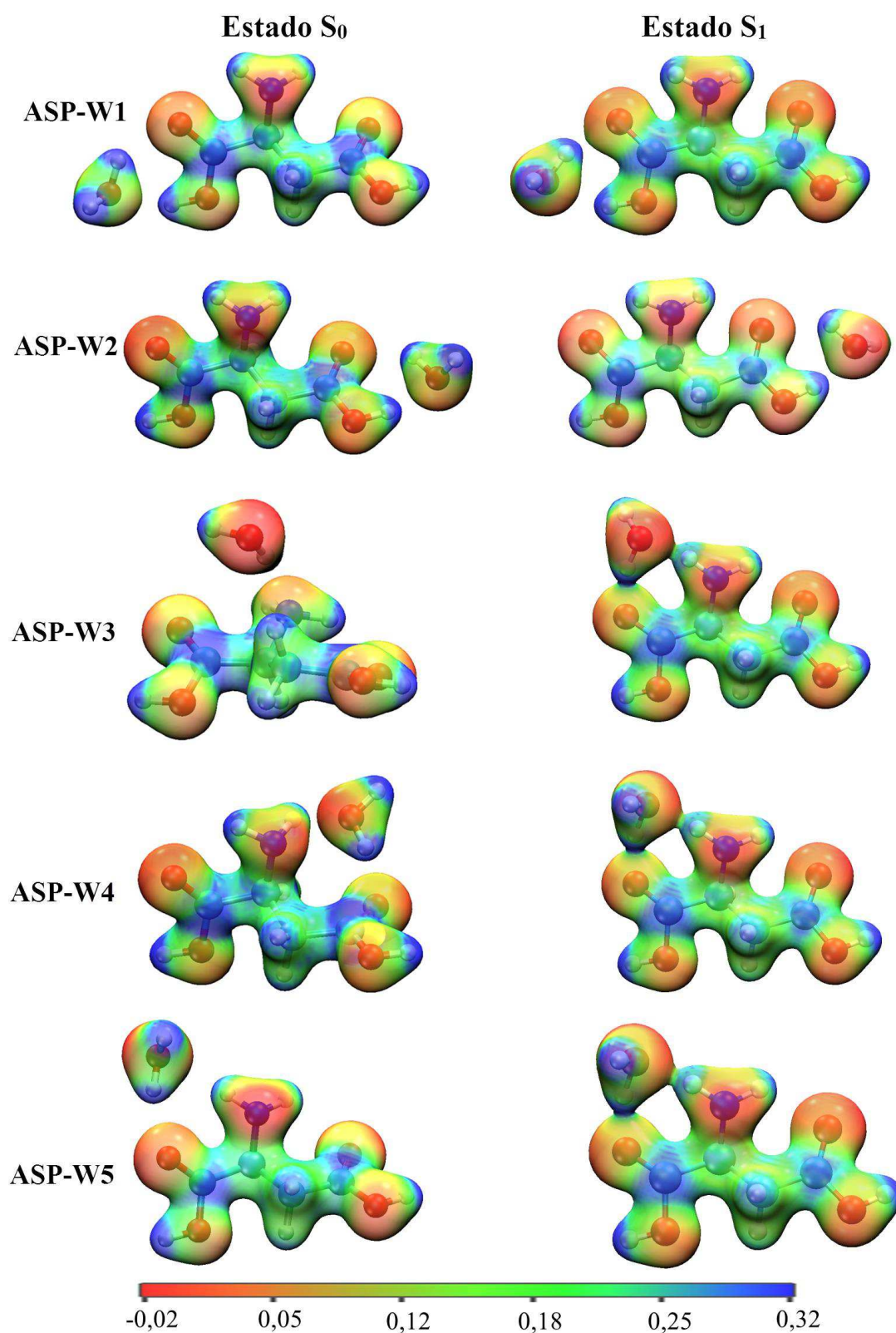
Tanto os complexos quanto o ASP isolado mostraram-se mais polares no estado S₁ do que no S₀. No estado S₁, a polaridade dos complexos apresentou a seguinte ordem decrescente: ASP-W5 > ASP-W4 > ASP-W3 > ASP-2Wc > ASP-W2 > ASP-W1 > ASP-2Wa (Tabela 5.9 e 5.10). Apenas os complexos ASP-W1, ASP-W2 e ASP-2Wa mostraram-se menos polares no estado S₁ do que o ASP isolado. ASP-W1 apresentou a maior diferença no $|\mu|$ entre os dois estados eletrônicos. Dessa forma, o complexo 1:1 onde a água interagiu com o grupo α-carboxila, bem como o complexo 1:2 onde a interação ocorreu com os dois grupos COOH foram os menos polares no estado S₁. Isso indica que tanto no estado S₀ quanto no S₁, as interações entre a água e os grupos COOH formam complexos menos polares do que quando a água interage com o NH₂.

Figura 5.7: Densidade de carga no ASP, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



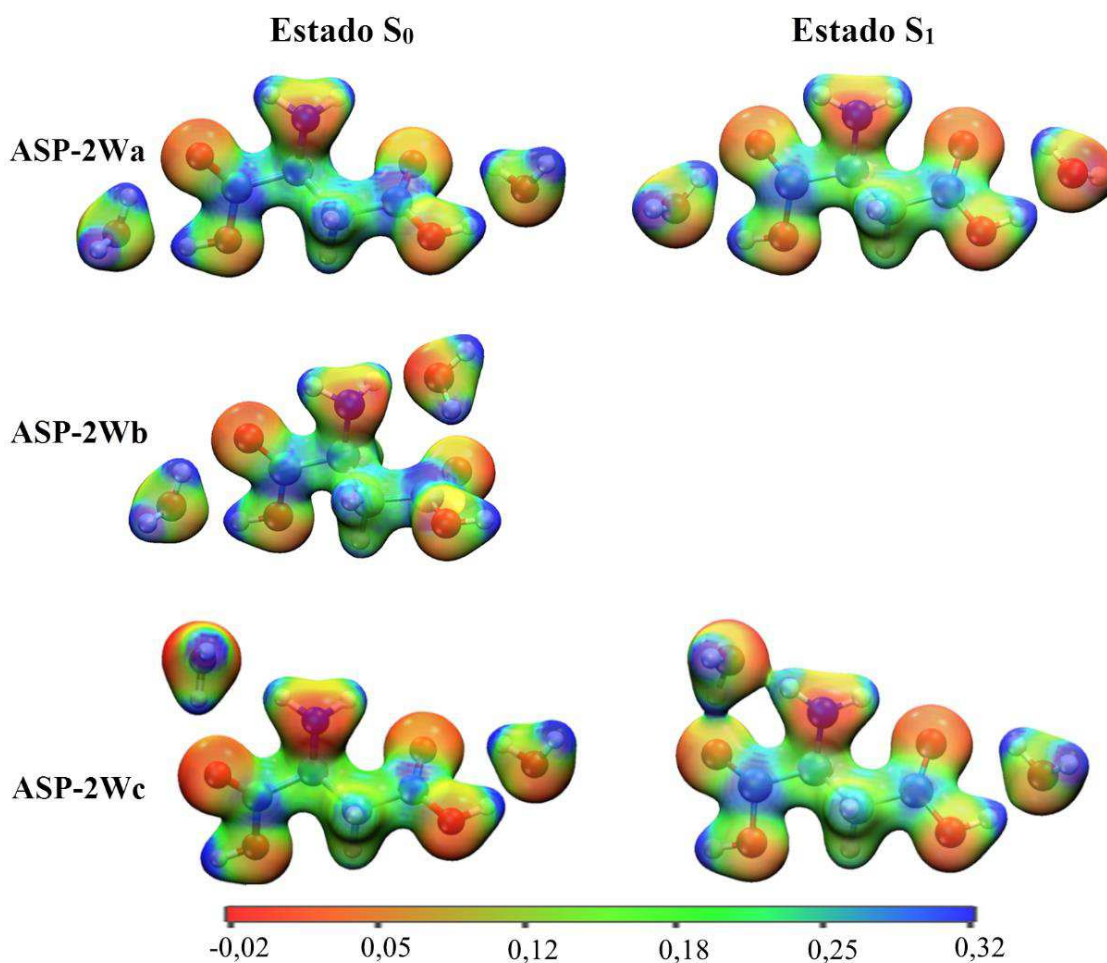
Fonte: Própria, 2021.

Figura 5.8: Densidade de carga nos complexos 1:1 de ASP-H₂O, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: Própria, 2021.

Figura 5.9: Densidade de carga no ASP e nos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: Própria, 2021.

Tabela 5.9: Módulo do momento de dipolo resultante do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Dipolo	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5
S ₀	2,07	1,78	0,82	2,89	2,41	3,36
S ₁	2,62	2,26	2,61	2,92	4,06	4,07

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 5.10: Módulo do momento de dipolo resultante do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Dipolo	ASP	ASP-2Wa	ASP-2Wb	ASP-2Wc
S ₀	2,07	1,27	2,70	2,06
S ₁	2,62	1,84	—	3,18

Fonte: Própria, 2021.

As cargas de Mulliken do ASP isolado e dos complexos nos estados S_0 e S_1 estão apresentadas na Tabela 5.11 e 5.12, respectivamente, ao nível cc-pVTZ. No estado S_0 , ocorreu um aumento na quantidade de carga negativa do N1 dos complexos, exceto do ASP-W4, em relação ao ASP isolado, sendo o menor aumento ocorrido em ASP-W1. Isso indica que a interação da água com o grupo β -carboxila aumentou significativamente a quantidade de carga negativa do N1 no complexo.

Tabela 5.11: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos do ASP e da água nos complexos no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5	ASP-2Wa	ASP-2Wb	ASP-2Wc
N1	-0,2889	-0,2903	-0,2891	-0,3344	0,0010	-0,3546	-0,3415	-0,3656	-0,3547
C2	-0,0362	-0,0191	-0,0311	0,0036	0,2802	0,0109	0,0259	0,0198	0,0176
C3	0,2555	0,2903	0,2513	0,2839	-0,3019	0,3253	0,3078	0,3000	0,3206
O4	-0,2477	-0,3274	-0,2489	-0,3050	-0,1734	-0,3364	-0,3665	-0,3658	-0,3377
C5	-0,1168	-0,1140	-0,0934	-0,2117	0,3144	-0,2077	-0,1654	-0,1713	-0,1866
C6	0,2313	0,2301	0,2592	0,2966	-0,3497	0,2909	0,3027	0,3110	0,3087
O7	-0,2661	-0,2673	-0,3456	-0,3230	-0,2435	-0,3112	-0,3807	-0,3504	-0,3783
O8	-0,2241	-0,2251	-0,2409	-0,2477	-0,2634	-0,2535	-0,2776	-0,2447	-0,2777
O9	-0,2330	-0,2518	-0,2319	-0,2575	0,1444	-0,2575	-0,2856	-0,2889	-0,2565
H10	0,1255	0,1241	0,1224	0,1550	0,1389	0,1441	0,1443	0,1434	0,1411
H11	0,1191	0,1179	0,1187	0,1382	0,1203	0,1288	0,1373	0,1379	0,1281
H12	0,0894	0,0880	0,0889	0,1278	0,1121	0,1091	0,1058	0,1185	0,1081
H13	0,0885	0,0862	0,0868	0,1317	0,1314	0,1204	0,1132	0,1097	0,1178
H14	0,1035	0,1052	0,1026	0,1340	0,2155	0,1325	0,1320	0,1334	0,1314
H15	0,1968	0,1961	0,2140	0,2147	0,2184	0,2153	0,2313	0,2150	0,2332
H16	0,2034	0,2202	0,2029	0,2205	-0,4505	0,2211	0,2361	0,2360	0,2207
O17	—	-0,3761	-0,3777	-0,4740	0,2089	-0,4548	-0,4293	-0,4283	-0,4557
H18	—	0,2002	0,2123	0,2105	0,2600	0,2213	0,2264	0,2257	0,2209
H19	—	0,2130	0,1994	0,2366	0,0010	0,2560	0,2454	0,2456	0,2567
O20	—	—	—	—	—	—	-0,4321	-0,4514	-0,4292
H21	—	—	—	—	—	—	0,2256	0,2102	0,2267
H22	—	—	—	—	—	—	0,2449	0,2603	0,2447

Fonte: Própria, 2021.

No estado fundamental, diferentemente de todas as estruturas de ASP, houve um aumento na positividade do N1 do complexo ASP-W4, bem como a presença de carga negativa no C6 e H16, e de carga positiva no O9 e O17 (Tabela 5.11). Exceto em ASP-W4, ocorreu um aumento na carga negativa dos átomos de oxigênio dos grupos COOH nos complexos em relação ao ASP isolado. Dessa forma, apesar de em ASP-2Wb uma das águas ter interagido na mesma posição que em ASP-W4, a transferência e redistribuição de carga não foi similar devido a presença de outra água interagindo com o grupo α -carboxila (Tabela 5.11).

O átomo de N1, O4 e O7 do ASP apresentou uma carga mais negativa no estado S_1 do que no S_0 de todas as estruturas analisadas (Tabela 5.12). A maior diminuição na carga do N1 nos complexos onde o N-H atuou como doador de prótons. O átomo de C2, C3, C6, e quase

todos os hidrogênios do ASP apresentaram uma carga de Mulliken mais positiva no estado S_1 que no S_0 de todas as estruturas analisadas. Essas mudanças na carga dos átomos do ASP evidenciam que em todos os complexos ocorreram grandes transferências de carga entre esse neurotransmissor e a(s) H_2O na formação das ligações de hidrogênio nos estados S_0 e S_1 .

Tabela 5.12: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos do ASP e da água nos complexos no estado S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5	ASP-2Wa	ASP-2Wc
N1	-0,4083	-0,4077	-0,4069	-0,4786	-0,4722	-0,4721	-0,4063	-0,4710
C2	0,0243	0,0398	0,0287	0,0256	0,0318	0,0318	0,0445	0,0349
C3	0,3247	0,3365	0,3230	0,3627	0,3422	0,3422	0,3342	0,3399
O4	-0,3124	-0,3624	-0,3143	-0,3445	-0,3353	-0,3351	-0,3637	-0,3369
C5	-0,1906	-0,1892	-0,1694	-0,1828	-0,1830	-0,1830	-0,1674	-0,1594
C6	0,2962	0,2945	0,3110	0,2901	0,2891	0,2891	0,3085	0,3034
O7	-0,3238	-0,3243	-0,3920	-0,3197	-0,3181	-0,3182	-0,3928	-0,3870
O8	-0,2459	-0,2440	-0,2737	-0,2475	-0,2478	-0,2478	-0,2727	-0,2749
O9	-0,2659	-0,2670	-0,2655	-0,2486	-0,2486	-0,2485	-0,2663	-0,2473
H10	0,1696	0,1703	0,1668	0,1557	0,1580	0,1580	0,1677	0,1557
H11	0,1486	0,1484	0,1473	0,2011	0,1933	0,1932	0,1468	0,1912
H12	0,1276	0,1311	0,1242	0,1305	0,1330	0,1330	0,1279	0,1319
H13	0,1076	0,1070	0,1053	0,1075	0,1036	0,1036	0,1045	0,0987
H14	0,1198	0,1235	0,1178	0,1141	0,1141	0,1142	0,1212	0,1133
H15	0,2170	0,2179	0,2378	0,2160	0,2162	0,2162	0,2389	0,2373
H16	0,2115	0,2178	0,2107	0,2117	0,2114	0,2114	0,2169	0,2109
O17	—	-0,4651	-0,4205	-0,4500	-0,4390	-0,4393	-0,4662	-0,4413
H18	—	0,2186	0,2433	0,2032	0,1935	0,1935	0,2182	0,1927
H19	—	0,2543	0,2263	0,2533	0,2578	0,2579	0,2545	0,2587
O20	—	—	—	—	—	—	-0,4182	-0,4212
H21	—	—	—	—	—	—	0,2269	0,2263
H22	—	—	—	—	—	—	0,2429	0,2440

Fonte: Própria, 2021.

No estado S_1 do ASP-W1 e ASP-2Wa houve transferência de carga do receptor ao doador de prótons na ligação O9–H16...O17, pois ocorreu uma diminuição na negatividade do O9 e aumento na positividade do H16 e na negatividade do O17 em relação ao estado S_0 . Em APS-W1 e ASP-2Wa ocorreram transferências de carga do doador ao receptor na ligação entre O17–H19...O4, aumentando a negatividade do O4. Em ASP-W2, a transferência de carga na ligação O8–H16...O17 e O17–H19...O7 ocorreu do receptor ao doador de prótons no estado S_1 , pois houve um aumento na negatividade do O8 e na positividade do O7 no estado S_1 .

Em ASP-W3, ASP-W4, ASP-W5 e ASP-2Wc houve um aumento na negatividade do N1 e O17 no estado S_1 frente ao S_0 . No entanto, a origem da transferência de carga nesses complexos tornou-se difícil de ser analisada apenas pela mudança nas cargas de Mulliken, pois o O17 atuou tanto como doador quanto como receptor de prótons nesses complexos, além de

que no estado S_1 do ASP isolado também houve um aumento na negatividade do N1, o que também pode ter influenciado nessa mudança nos complexos.

5.3 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS

O ASP isolado consiste em 16 átomos, sendo uma molécula não linear, existem 42 modos normais de vibração para essa biomolécula. Existem 51 modos vibracionais para os complexos de ASP-H₂O, e 60 modos vibracionais para os complexos de ASP-(H₂O)₂.

O espectro IV do ASP isolado na fase gasosa e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O nos estados S_0 e S_1 está apresentado na Figura 5.10, já os espectros desse neurotransmissor e dos complexos 1:2 estão apresentados na Figura 5.11. Todos os espectros IV foram obtidos na otimização de geometria ao nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. Não foram obtidos nenhuma frequência negativa para as estruturas do ASP nos estados S_0 e S_1 , o que as caracteriza como estruturas de mínimo.

5.3.1 Estado Fundamental

No espectro IV do ASP isolado no estado S_0 ocorreu um acoplamento da banda de absorção do estiramento O8-H15 do grupo β -carboxila (em 3742,77 cm⁻¹) com o O9-H16 do α -carboxila (em 3746,89 cm⁻¹). Alam e Ahmad (2012) também relatam uma banda em 3756 cm⁻¹ atribuída ao estiramento O8-H15 no espectro IV do ASP no estado sólido. No IV do ASP também se observou um acoplamento da banda de absorção forte do estiramento C=O do grupo α -carboxila (em 1806,80 cm⁻¹) e β -carboxila (em 1818,31 cm⁻¹). Essas bandas estão em concordância com o espectro teórico do ASP na fase gasosa obtido por Alam e Ahmad (2012). Navarrete, Hernández e Ramirez (1994) relataram uma banda de absorção em 1691,00 cm⁻¹ no espectro IV experimental do ASP no estado sólido, indicando a presença da forma zwitteriônica do ASP nesse estado. Como neste trabalho não foram obtidas frequências abaixo de 1700 cm⁻¹ para os modos de vibração dos ácidos carboxílicos, o ASP não é zwitteriônico na fase gasosa.

A banda média à 1631,74 cm⁻¹ no espectro IV do ASP isolado é atribuída ao dobramento angular do NH₂. Também se observa um acoplamento das bandas fracas em 3517,88 e 3604,86 cm⁻¹, devido ao estiramento simétrico e assimétrico do grupo NH₂, respectivamente. Alam e Ahmad (2012) relaram que o estiramento simétrico do NH₂ do ASP gasoso ocorreu à 3505,00 cm⁻¹ enquanto que o assimétrico ocorreu em 3588,00 cm⁻¹, concordando com os dados obtidos neste trabalho.

Complexos 1:1

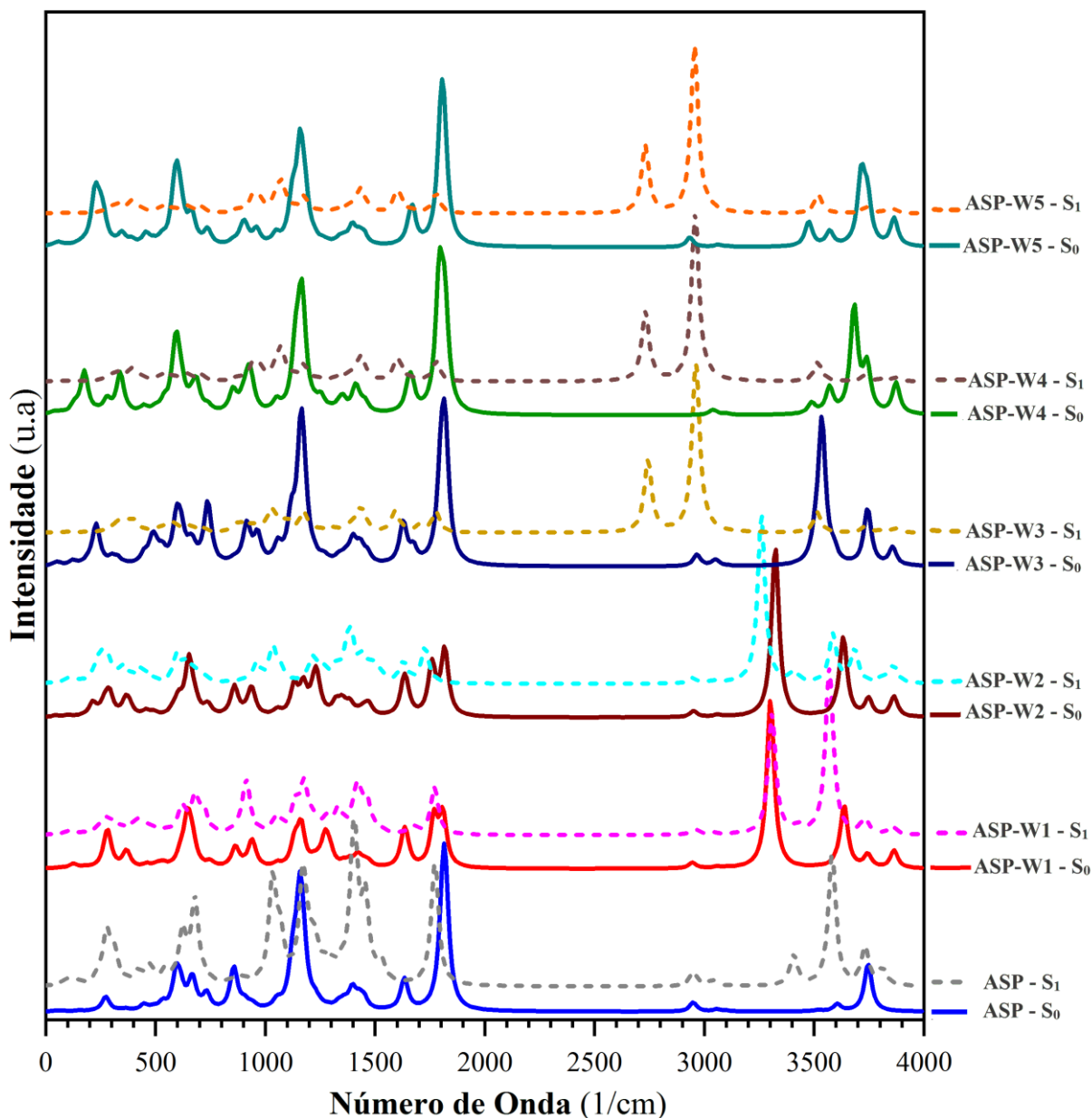
Para as conformações 1:1 onde a água interagiu apenas com o COOH, a banda mais forte no espectro IV foi atribuída ao estiramento O–H do grupo COOH, onde houve as interações com a água (Figura 5.10). Por isso, em ASP-W1, a banda forte e larga à $3300,42\text{ cm}^{-1}$ (Figura 5.10), foi atribuída ao estiramento O9–H16, resultando uma diminuição de $446,47\text{ cm}^{-1}$ nesse modo em relação ao ASP isolado. Em ASP-W2, a banda forte em $3321,86\text{ cm}^{-1}$ foi atribuída ao estiramento O8–H15, ocasionando uma diminuição de $420,91\text{ cm}^{-1}$ nesse modo. Chen e Lin (2007) relatam que o estiramento O8–H15 da β -carboxila do ASP em um conformero passou de $3150,00\text{ cm}^{-1}$ na fase gasosa para $2554,00\text{ cm}^{-1}$ em solução aquosa, resultando em uma diminuição maior do que $500,00\text{ cm}^{-1}$.

Em ASP-W1 e ASP-W2, a banda do estiramento O17–H19 ocorreu em $3636,78$ e $3633,30\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. O modo de estiramento simétrico da água, ao nível B3LYP/cc-pVTZ, ocorre em $3800,34\text{ cm}^{-1}$, indicando que nesses respectivos complexos houve uma diminuição de $163,56$ e $167,04\text{ cm}^{-1}$ nesse modo vibracional da água.

Em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 a banda de absorção do estiramento O17–H19 ocorreu em $3534,34$, $3681,79$ e $3714,20\text{ cm}^{-1}$, ocasionando uma respectiva diminuição de $266,00$, $118,25$ e $86,14\text{ cm}^{-1}$ na frequência dessa banda (Figura 5.10). Ou seja, diferentemente do ASP-W1 e ASP-W2, a banda do estiramento C=O nos complexos onde ocorreram interações com o NH₂ foi mais intensa do que a do estiramento X–H. Devido a menor força da ligação de hidrogênio, ASP-W5 foi o que apresentou o menor desvio nessa banda de absorção. Apesar de em ASP-W3 também ter ocorrido a formação de uma ligação de hidrogênio instável, a diminuição na frequência do estiramento O17–H19 foi a maior dentre todos os complexos de ASP–H₂O. Isso pode ter ocorrido porque apenas em ASP-W3 a água formou apenas uma ligação de hidrogênio, fazendo com que ela fosse atraída apenas pelo átomo de N do ASP e não por dois átomos, como ocorreu nos outros complexos.

Em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 também ocorreu uma respectiva diminuição de $13,84$, $29,44$ e $43,00\text{ cm}^{-1}$ na banda do estiramento simétrico do NH₂, bem como uma diminuição de $60,01$, $36,01$ e $130,02\text{ cm}^{-1}$ no modo do estiramento assimétrico desse grupo nestes respectivos complexos. Assim, percebe-se que as maiores mudanças vibracionais no NH₂ ocorreram no complexo ASP-W5.

Figura 5.10: Espectro infravermelho (IV) da molécula da ASP isolada e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda em cm⁻¹.



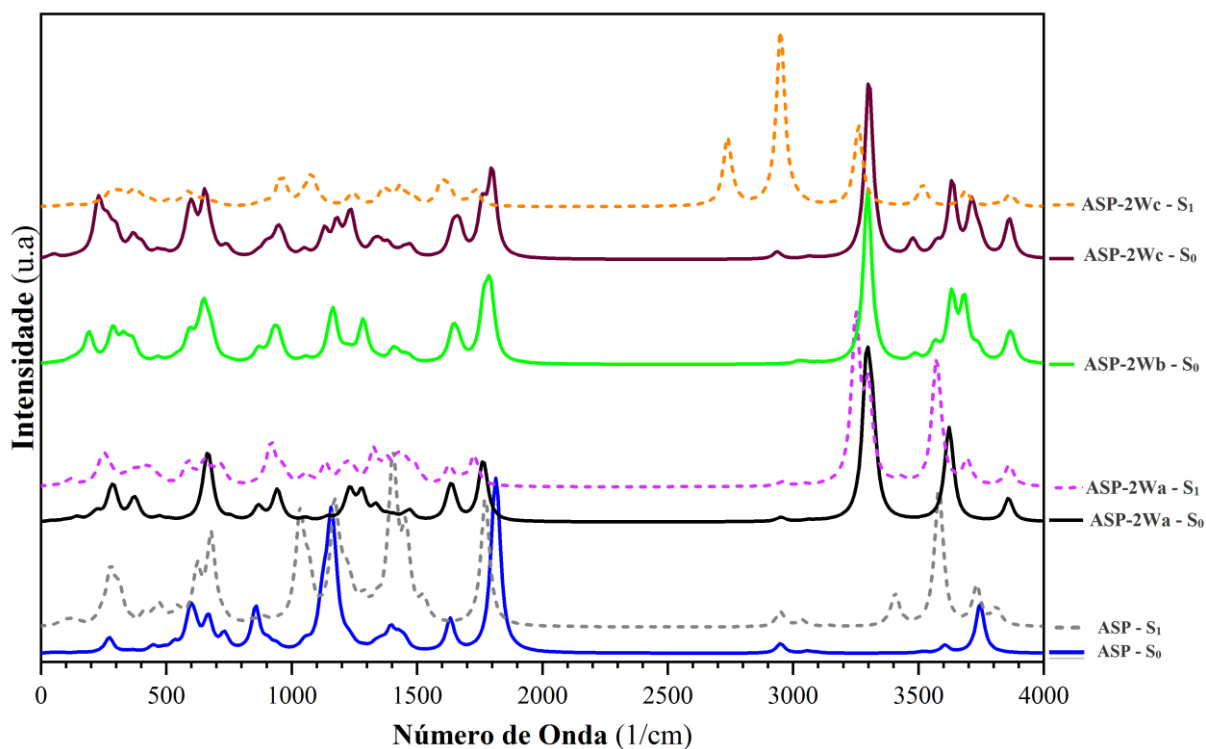
Fonte: Própria, 2021.

A interação da água com o grupo α -carboxila, em ASP-W1, ocasionou uma diminuição de 38,79 cm⁻¹ na banda do estiramento C3=O4, a qual ocorreu em 1768,01 cm⁻¹. Por outro lado, a interação da água com o β -carboxila, em ASP-W2 e ASP-W4, resultou uma respectiva diminuição de 59,89 e 26,72 cm⁻¹ na banda do estiramento C6=O7, a qual ocorreu em 1758,42 e 1791,59 cm⁻¹, respectivamente. Apesar de não ter formado ligações de hidrogênio com o COOH, em ASP-W3 ocorreu uma diminuição de 19,16 cm⁻¹ na banda do estiramento C6=O7, e um aumento de 10,92 cm⁻¹ na banda C3=O4. Essas diminuições nas frequências dessas bandas em todos os complexos indicam que as ligações de hidrogênio enfraqueceram a ligação C=O.

Complexos 1:2

No estado fundamental de todos os complexos 1:2, a banda mais intensa no espectro IV foi atribuída ao estiramento da ligação O–H do grupo COOH onde houve a interação da água (Figura 5.11). Devido à interação de uma molécula de água em cada um dos grupos COOH, no complexo ASP-2Wa houve um acoplamento da banda do estiramento O–H desses dois grupos funcionais. A banda forte e larga em 3291,83, 3296,53 e 3301,85 cm^{-1} no espectro IV no estado S_0 dos complexos respectivos ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc foi atribuída ao estiramento O9–H16, resultando em uma diminuição de 427,32, 450,36 e 445,04 cm^{-1} nesse modo em relação ao do ASP isolado nesse estado eletrônico, respectivamente.

Figura 5.11: Espectro infravermelho (IV) da molécula de ASP isolada e dos complexos de ASP-(H₂O)₂ nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda estão em cm^{-1} .



Fonte: Própria, 2021.

A banda forte em 3291,83 e 3301,85 cm^{-1} no espectro IV do ASP-2Wa e APS-2Wc no estado S_0 foi atribuída ao estiramento O8–H15, ocasionando uma diminuição de 455,06 e 440,92 cm^{-1} nesse modo. Como nos demais complexos 1:2 não ocorreram interações da água com o O8–H15, não foram observadas mudanças significativas nessa banda. Chen e Lin (2007) relatam que o estiramento O8–H15 do grupo β -carboxila do ASP em um confórmero passou de

3150,00 cm^{-1} na fase gasosa para 2554,00 cm^{-1} em solução aquosa, resultando uma diminuição maior do que 500,00 cm^{-1} .

No estado S_0 do ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc, o estiramento O17–H19 (interagindo com o α -carboxila) ocorreu em 3626,84, 3631,78 e 3712,16 cm^{-1} , provocando uma diminuição 173,50, 168,56 e 88,08 cm^{-1} na frequência dessa banda em relação ao estiramento simétrico da água, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Em ASP-2Wa e ASP-2Wc, o estiramento O20–H22 (interagindo com o β -carboxila) ocorreu em 3618,99, 3633,92 cm^{-1} , resultando uma diminuição de 181,35 e 166,42 cm^{-1} em comparação com o estiramento simétrico da água isolada.

É de se esperar que no estado fundamental dos complexos onde ocorreu a formação de ligações de hidrogênio com o(s) grupo(s) COOH, a interação O–H \cdots O_(H₂O) seja mais forte do que entre O–H \cdots O_(ARG), devido às maiores diminuições na frequência de absorção dessa banda nos complexos 1:1 e 1:2. Ou seja, a ligação de hidrogênio com o oxigênio da água atuando como aceitador de prótons é mais forte do que quando este atua como doador de prótons.

Exceto em ASP-2Wb, nos complexos 1:1 e em ASP-2Wa ocorre uma diminuição na frequência da banda de estiramento O–H da água que interagiu com a β -carboxila foi maior do que na água que interagiu com a α -carboxila. Por outro lado, a diminuição na frequência de absorção na do estiramento banda O–H do COOH da α -carboxila foi maior que o da β -carboxila durante as interações com a água. Isto é, na água que interagiu com a β -carboxila, a ligação entre O–H \cdots O_(ARG) foi mais forte do que a ligação O–H \cdots O_(H₂O), mas na água que interagiu com a α -carboxila observa-se o contrário.

Assim como em ASP-W1, a interação da água com a α -carboxila em ASP-2Wa ocasionou uma diminuição de 38,72 cm^{-1} na banda C3=O4, a qual ocorreu à 1768,08 cm^{-1} , resultando em uma diminuição de 0,07 cm^{-1} em relação ao ASP-W1. Por outro lado, a interação da água com a β -carboxila em ASP-2Wa resultou uma respectiva diminuição de 59,89, 26,72 e 62,58 cm^{-1} na frequência do estiramento C6=O7, a qual ocorreu à 1755,73 cm^{-1} , sendo essa diminuição maior do que a observada em ASP-W2 e ASP-W4. Dessa forma, a influência das duas águas interagindo simultaneamente nos dois grupos COOH, em ASP-2Wa, ocasionaram um maior desvio ao vermelho na banda do estiramento C6=O7 e O8–H15 que a interação individual em ASP-W2. No entanto, o desvio ao vermelho na banda C3=O4 e O9–H16 da α -carboxila foi menor do que na interação individual em ASP-W1.

Em ASP-2Wb e ASP-2Wc, o modo de estiramento simétrico do NH₂ ocorreu em 3485,28 e 3476,68, ocasionando uma diminuição de 32,60 e 41,20 cm^{-1} em relação ao ASP isolado. Por

outro lado, o modo de estiramento assimétrico do NH_2 ocorreu em 3565.46 e 3570.77 cm^{-1} , ocasionando um desvio ao vermelho de 39,41 e 34,10 cm^{-1} em relação ao ASP isolado. Os desvios no estiramento simétrico desse grupo foram maiores que nos complexos 1:1, ao passo que no estiramento assimétrico esses desvios foram menores.

5.3.2 Estado Excitado

O espectro IV do estado S_1 do ASP isolado obtido neste trabalho, ao nível B3LYP/cc-pVTZ, é composto por mais bandas fortes do que o seu espectro no estado S_0 (Figura 5.10 e 5.11).

Uma das bandas mais fortes no espectro IV do ASP isolado no estado S_1 ocorreu em 3581,22 cm^{-1} , referente ao estiramento assimétrico do NH_2 , ocasionando uma diminuição de 236,49 cm^{-1} em relação ao estado S_0 dessa molécula. A banda média em 3406,63 cm^{-1} corresponde ao estiramento assimétrico do NH_2 , provocando uma diminuição de 111,25 cm^{-1} frente ao estado S_0 . A banda do estiramento O8–H15 e O9–H16 ocorreram em 3731,38 e 3810,79 cm^{-1} , resultando em uma diminuição de 11,39 e 63,90 cm^{-1} em relação ao estado S_0 . A banda do estiramento C6=O7 ocorreu em 1771,57 cm^{-1} , sendo que essa se mostrou mais intensa e vibrou em uma frequência 35,24 cm^{-1} menor no estado S_1 do que no S_0 . Diferentemente do estado S_0 , no S_1 a banda do estiramento C3=O4 foi sobreposta por outros modos vibracionais.

Quando a banda do estiramento da ligação X–H do doador de prótons no estado S_1 do complexo vibra em uma frequência maior do que no S_0 , a ligação X–H será mais forte e a ligação de hidrogênio mais fraca no estado S_1 . Por outro lado, quando a banda do estiramento X–H no estado S_1 vibra em uma frequência menor do que no S_0 , a ligação de hidrogênio será fortalecida no estado S_1 (ZHANG; ZHANG; ZHAO, 2018; ZHAO; HAN, 2012).

Complexos 1:1

Diferentemente do estado S_0 , a banda mais intensa no espectro IV do ASP-W1 foi a do estiramento assimétrico do NH_2 , a qual ocorreu em 3581,41 cm^{-1} , ocasionando um aumento de apenas 0,19 cm^{-1} em relação ao estado S_1 do ASP e uma diminuição de 20,84 cm^{-1} em relação ao complexo no estado S_0 (Figura 5.10). Como essa banda foi a mais intensa no espectro do ASP isolado no estado S_1 , as ligações de hidrogênio em ASP-W1 podem não ter influenciado muito nela, por isso, essa foi a mais intensa no espectro IV desse complexo.

A banda do estiramento O17–H19 no estado S_1 do ASP-W1 ocorreu em $3307,37\text{ cm}^{-1}$, resultando uma diminuição de $329,41\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 correspondente, indicando que houve um enfraquecimento nessa ligação no estado S_1 . O estiramento O9–H16 em ASP-W1 ocorreu em $3566,95\text{ cm}^{-1}$, ocasionando uma diminuição de $243,84\text{ cm}^{-1}$, em relação ao estado S_1 do ASP isolado, e um aumento de $266,53\text{ cm}^{-1}$ frente ao estado S_0 do ASP-W1. Ou seja, a ligação O9–H16 foi fortalecida, sendo este fortalecimento confirmado pela diminuição na distância dessa ligação e aumento H16...O17, enfraquecendo a ligação de hidrogênio no estado S_1 . Esse enfraquecimento pode ter sido ocasionado pela transferência do receptor ao doador de prótons na ligação O9–H16...O17, confirmando as observações realizadas por Hobza e Havlas (2000, 2002). No entanto, devido ao menor desvio na banda de estiramento, o fortalecimento na ligação O9–H16 foi menor que o enfraquecimento da O17–H19.

A banda mais intensa no espectro IV do ASP-W2 no estado S_1 ocorreu em $3566,95\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento O8–H15, provocando uma diminuição de $164,43\text{ cm}^{-1}$ em relação ao ASP isolado no estado S_1 , e de $37,07\text{ cm}^{-1}$ frente ao S_0 do complexo (Figura 5.10). O estiramento O17–H19 no estado S_1 do ASP-W2 ocorreu em $3683,25\text{ cm}^{-1}$, resultando um aumento de $49,95\text{ cm}^{-1}$ em relação ao estado S_0 correspondente. Isso indica que tanto a ligação O8–H15 quanto a O17–H19 foram fortalecidas no estado S_1 do ASP-W2. A transferência de carga do receptor ao doador de prótons nas duas ligações de hidrogênio formadas em ASP-W2 pode ter ocasionado esse fortalecimento nas ligações O–H (ligado).

Devido à similaridade das estruturas, o espectro IV do estado S_1 do ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 mostrou-se similar um ao outro, sendo que as bandas mais intensas são referentes ao acoplamento do estiramento N1–H11 e O17–H19. Em ASP-W3, essas bandas ocorreram em $2743,12$ e $2960,78\text{ cm}^{-1}$, ao passo que em ASP-W4 essas bandas ocorreram em $2731,47\text{ cm}^{-1}$ e $2958,16\text{ cm}^{-1}$, e em ASP-W5 esses modos resultaram os picos em $2730,53$ e $2954,99\text{ cm}^{-1}$ (Figura 5.10). Como essas bandas foram acopladas, não se pôde compará-las individualmente com as bandas do estiramento N1–H11 e O17–H19 no estado fundamental. No entanto, percebe-se claramente que houve uma diminuição significativamente grande na frequência de absorção dessas bandas, sendo estas maiores que 600 cm^{-1} , e que elas ocorreram abaixo de 3000 cm^{-1} . O aumento de $0,05\text{ \AA}$ na distância O17–H19, e de $0,04\text{ \AA}$ entre N1–H11 no estado S_1 em relação ao S_0 desses complexos confirmam que houve um enfraquecimento nessas ligações.

Em ASP-W1, ASP-W2, ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 a banda C6=O7 ocorreu em $1770,17$, $1726,69$, $1776,32$, $1777,12$ e $1777,04\text{ cm}^{-1}$, ocasionando uma diminuição de $1,40$ e $44,88\text{ cm}^{-1}$ em ASP-W1 e ASP-W2, e um aumento de $4,75$, $5,55$ e $5,47\text{ cm}^{-1}$ em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5 em relação ao ASP isolado no estado S_1 . Ou seja, diferentemente do estado S_0 ,

no estado S_1 , as interações da água com o O4 do α -carboxila ocasionaram um fortalecimento na ligação C6=O7 (do β -carboxila) em relação ao ASP isolado, ao passo que a interação com da água com o β -carboxila enfraqueceu essa ligação.

Complexos 1:2

A banda mais intensa no espectro IV do ASP-2Wa no estado S_1 , em $3249,59\text{ cm}^{-1}$, é referente ao estiramento O8–H15, ocasionando uma diminuição de $481,79\text{ cm}^{-1}$ em relação ao ASP isolado no estado S_1 , e de $42,24\text{ cm}^{-1}$ frente ao S_0 do complexo (Figura 5.11). Em ASP-2Wa, o estiramento O9–H16 ocorreu em $3570,03\text{ cm}^{-1}$, resultando uma diminuição de $240,76\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 do ASP, e um aumento de $27,82\text{ cm}^{-1}$ frente ao estado S_0 desse complexo. Ou seja, mesmo tendo uma diminuição de $0,01\text{ \AA}$ na distância entre O8–H15 e não ter ocorrido variação na distância O9–H16, essas ligações foram enfraquecidas no estado S_1 . Isso pode ter ocorrido devido a transferência de carga do doador ao receptor de prótons, pois, houve um aumento na positividade do O9 e O8 no estado S_1 frente ao S_0 do ASP-2Wa.

Em ASP-2Wa, o estiramento O17–H19 e O20–H22 ocorreu em, respectivamente, $3299,48$ e $3693,38\text{ cm}^{-1}$, sendo estas frequências $327,36$ e $74,39\text{ cm}^{-1}$ menores do que a observada no estado S_0 correspondente (Figura 5.11). Ou seja, o O–H ligado das duas águas foi enfraquecido no estado S_1 frente ao S_0 correspondente. Apenas a distância O17–H19 foi aumentada no estado S_1 , o que justifica o maior desvio ao vermelho nessa banda.

Assim como em ASP-W3, ASP-W4 e ASP-W5, as bandas em $2738,10$ e $2949,77\text{ cm}^{-1}$ no espectro IV do ASP-2Wc no estado S_1 são correspondentes ao acoplamento do estiramento N1–H11 e O17–H19, ocasionando uma grande diminuição na frequência de absorção desses modos no estado S_1 . Da mesma forma que nos complexos 1:1, o aumento na distância dessas ligações e a transferência de carga que ocorreu do doador ao receptor de prótons na ligação de hidrogênio entre N1–H11...O17 e O17–H19...O4 justificam o enfraquecimento nessas ligações no estado S_1 do ASP-2Wc e, conseqüentemente, no fortalecimento dessas ligações de hidrogênio.

Em ASP-2Wc, o estiramento O8–H15 ocorreu em $3260,22\text{ cm}^{-1}$, ocasionando uma diminuição de $471,16\text{ cm}^{-1}$ em relação ao ASP isolado no estado S_1 , e de $41,63\text{ cm}^{-1}$ frente ao ASP-2Wc no estado S_0 (Figura 5.11). O estiramento O20–H22 no espectro do ASP-2Wc ocorreu em $3687,16\text{ cm}^{-1}$, resultando uma diminuição de $53,24\text{ cm}^{-1}$ em relação ao estado S_0 correspondente. Ou seja, houve um enfraquecimento nessas ligações. A mudança na carga do doador e receptor de prótons no estado S_1 frente ao S_0 foi muito pequena e a distância dessas

ligações não foi alterada, por isso, esses desvios foram menores que os observados nos outros complexos.

5.4 TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS VERTICAIS $S_1 \leftarrow S_0$

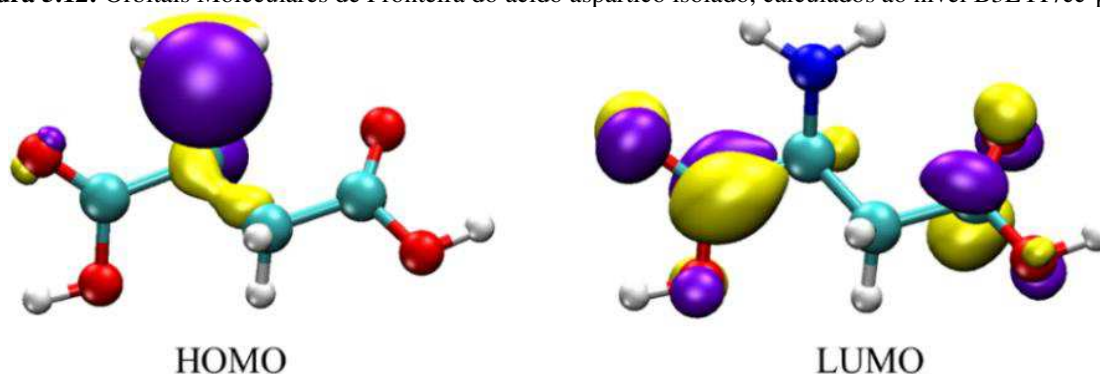
As transições eletrônicas verticais, desde o mínimo de energia do estado S_0 até o estado S_1 , foram realizadas ao nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ, utilizando os métodos da TD-DFT. Ou seja, a geometria do ASP e dos complexos no estado fundamental não são variadas nesses cálculos.

5.4.1 Orbitais de Fronteira

Os orbitais de fronteira do ASP e dos complexos 1:1 e 1:2, obtidos utilizando a TD-DFT ao nível B3LYP/cc-pVTZ, estão apresentados na Figura 5.12 e 5.13 e 5.14, respectivamente.

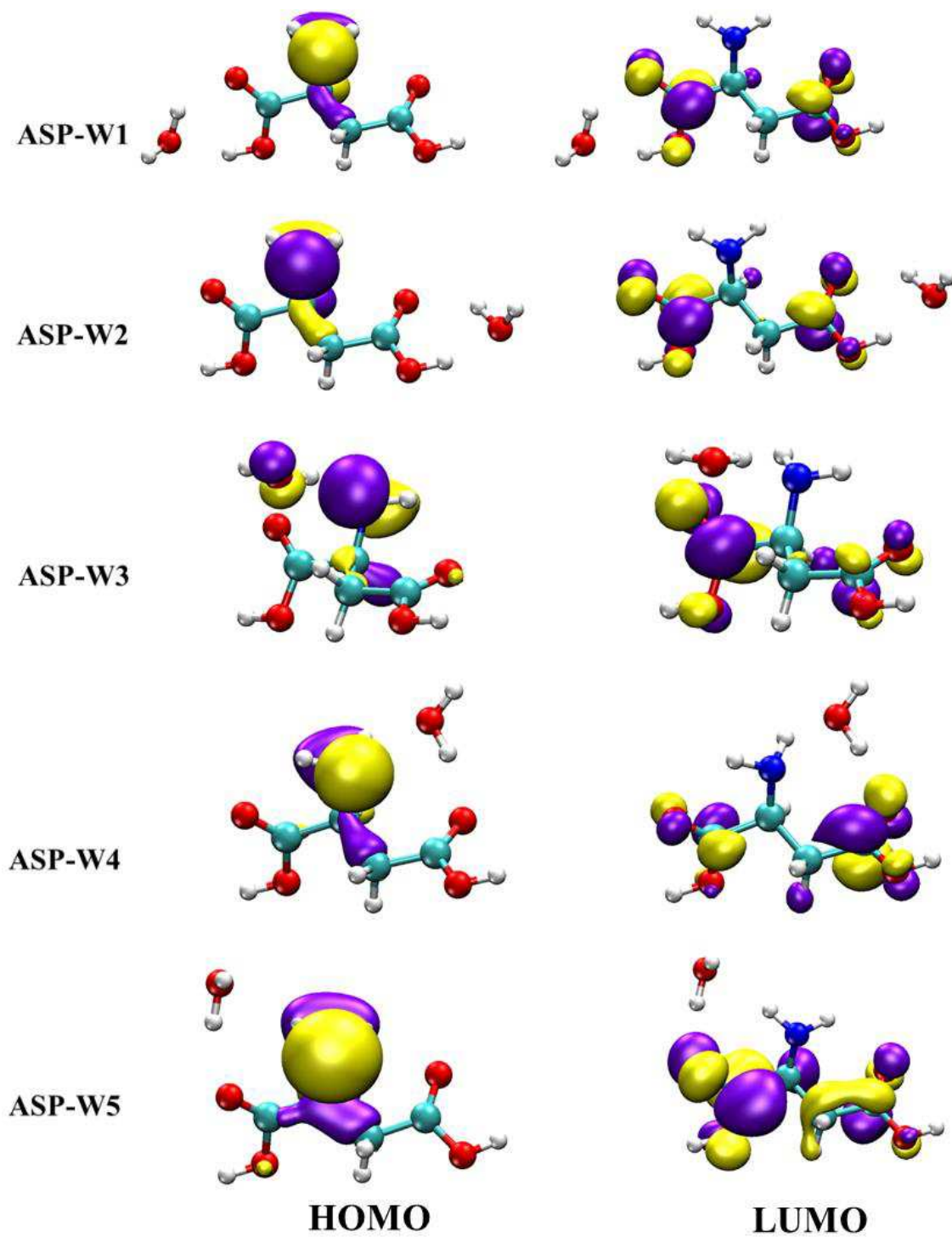
Assim como na conformação 5 mais estável do ASP, obtida por Chen e Lin (2007), em todas as estruturas de ASP obtidas neste trabalho, o orbital HOMO se dispôs predominantemente no grupo NH_2 e entre o C- α e C- β . O orbital LUMO nos grupos COOH. Isto é, a densidade eletrônica do NH_2 será diminuída e a dos grupos COOH aumentada no estado S_1 . Por isso, na análise das cargas de Mulliken (Seção 5.2) houve um aumento na positividade do C- α e C- β no estado S_1 das estruturas. Já foi demonstrado por Liu *et al.* (2009) que o aumento na densidade eletrônica de um grupo funcional no estado S_1 fortalece as ligações de hidrogênio formadas com o mesmo.

Figura 5.12: Orbitais Moleculares de Fronteira do ácido aspártico isolado, calculados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



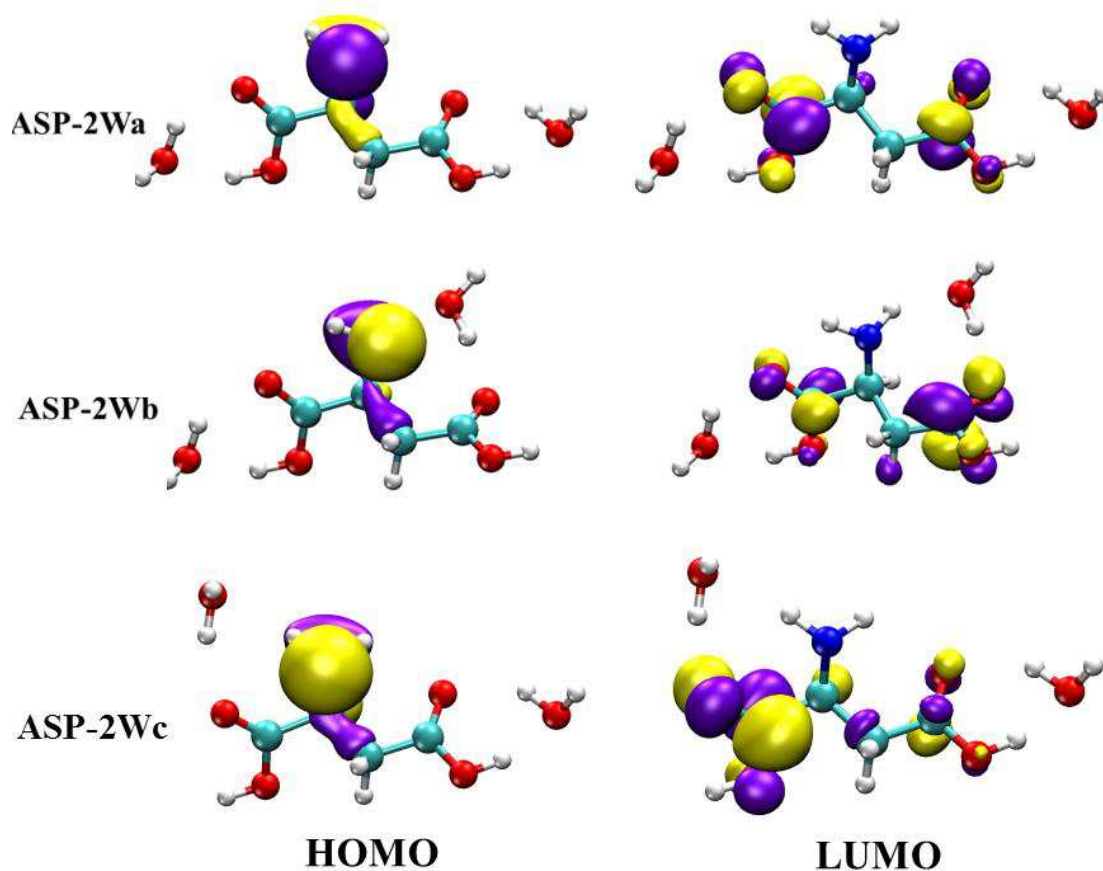
Fonte: Própria, 2021.

Figura 5.13: Orbitais Moleculares de Fronteira dos complexos de ASP-H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Figura 5.14: Orbitais Moleculares de Fronteira dos complexos de ASP-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

5.4.2 Espectros UV-Vis

Na Tabela 5.13 e 5.14 estão apresentados o valor do ΔE , do comprimento de onda e da força de oscilador da transição do ASP isolado e dos complexos respectivos 1:1 e 1:2, bem como o $|\Delta E_{\text{Coulomb}}|$ do estado S_1 e S_0 ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Na Figura 5.15 também estão apresentadas o ΔE do ASP e dos complexos, onde a linha em vermelho é utilizada para identificar se houve uma diminuição ou aumento no valor desse parâmetro nos complexos frente ao ASP isolado, bem como o $|\Delta E_{\text{Coulomb}}|$ do estado S_1 e S_0 dos complexos 1:1 e 1:2, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

O ΔE obtido para o ASP isolado foi de 5,4101 eV (229,17 nm), estando em boa concordância com os resultados experimentais (5,6698 eV) e teóricos (5,3979 eV) obtidos por Alam e Ahmad (2012). Esse ΔE obtido para o ASP isolado foi menor do que o do cristal anidro de L-ácido aspártico, obtido experimentalmente por Silva *et al.*, (2012), o qual foi de 5,020 eV.

Tabela 5.13: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ do ASP e dos complexos 1:1 de ASP-H₂O, utilizando a base cc-pVTZ e o funcional B3LYP. ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador, e $|\Delta E_{Coulomb}|$ é o módulo da variação de energia coulombiana dos complexos, em eV.

Dados	ASP	ASP-W1	ASP-W2	ASP-W3	ASP-W4	ASP-W5
ΔE (eV)	54,101	53,829	54,129	58,105	51,779	51,549
λ (nm)	229,17	230,33	229,05	213,38	239,45	240,52
f	0,0044	0,0066	0,0059	0,0017	0,0035	0,0057
$ \Delta E_{Coulomb} $ (eV)	—	0,1575 (S ₀) 0,2237 (S ₁)	0,1606 (S ₀) 0,1859 (S ₁)	0,1043 (S ₀) 0,05369 (S ₁)	0,1558 (S ₀) 0,3267 (S ₁)	0,1250 (S ₀) 0,2309 (S ₁)

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 5.14: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ do ASP e dos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, utilizando a base cc-pVTZ e o funcional B3LYP. ΔE é a diferente de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador, e $|\Delta E_{Coulomb}|$ é o módulo da variação de energia coulombiana dos complexos, em eV.

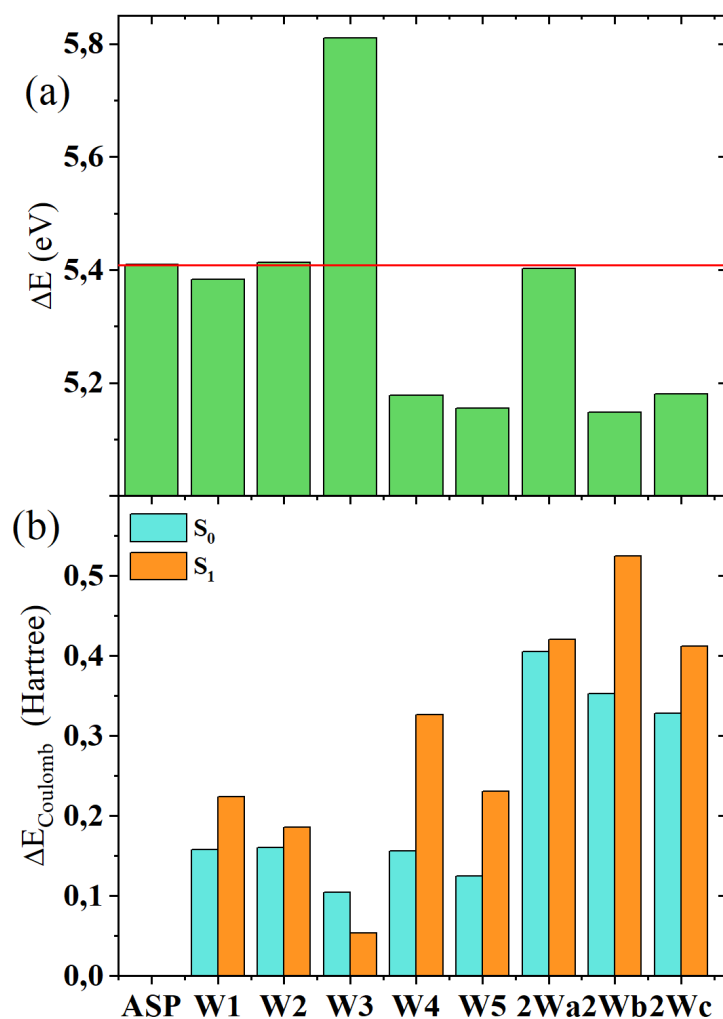
Dados	ASP	ASP-2Wa	ASP-2Wb	ASP-2Wc
ΔE (eV)	54,101	54,029	51,481	51,807
λ (nm)	229,17	229,48	240,83	239,32
f	0,0044	0,0068	0,0047	0,0059
$ \Delta E_{Coulomb} $ (eV)	—	0,4051 (S ₀) 0,4208 (S ₁)	0,3525 (S ₀) 0,5247 (S ₁)	0,3281 (S ₀) 0,4117 (S ₁)

Fonte: Própria, 2021.

Em relação aos complexos 1:1, as ligações de hidrogênio formadas em ASP-W1, ASP-W4 e ASP-W5, resultaram em uma diminuição de, respectivamente, 0,02720 eV, 0,2320 eV, 0,2552 eV no ΔE do ASP, provocando um aumento no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis desse neurotransmissor (Figura 5.15). Em ASP-W2 e ASP-W3 obteve-se um aumento de, respectivamente, 0,002800 e 0,4004 eV no ΔE do ASP, ocasionando uma diminuição no comprimento de onda da banda UV-Vis do ASP (Tabela 5.13).

Nos três complexos 1:2, Tabela 5.14, ocorreu uma diminuição no ΔE do ASP, sendo essa de 0,00720 eV (ASP-2Wa), 0,2620 eV (ASP-2Wb) e de 0,2294 eV (ASP-2Wc). Como a interação de uma água com o β -carboxila provoca um aumento no ΔE do ASP, o desvio ao vermelho em ASP-2Wa e ASP-2Wc foi 0,020 e 0,0258 eV menor do que em ASP-W1 e ASP-W5, respectivamente. Essa diminuição no ΔE desses dois complexos 1:2 foi maior que o provocado em ASP-W2, indicando que, devido a interação de outra água com o ASP, a interação da água com o β -carboxila foi ainda mais desviada ao azul em relação a interação individual. Por outro lado, a diminuição no ΔE do ASP em ASP-2Wb foi 0,030 eV maior que em ASP-W4, evidenciando que a interação de uma água com o α -carboxila influenciou a ocorrência de um desvio ao vermelho maior na interação com o NH₂ e O7.

Figura 5.15: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE do ASP e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao do ASP isolado, e no (b) estão o $|\Delta E_{Coulomb}|$ nos estados S_0 e S_1 dos complexos de ASP e H_2O , no qual um $|\Delta E_{Coulomb}|$ no estado S_1 maior que no S_0 indica uma estabilização eletrostática ao S_1 . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

5.4.3 Variação de Energia Coulombiana

Para analisar as mudanças nas interações eletrostáticas entre os estados S_0 e S_1 e justificar, em uma primeira análise, os desvios na banda UV-Vis, realizaram-se cálculos do valor absoluto da variação de energia coulombiana, $|\Delta E_{Coulomb}|$, em eV, desses dois estados eletrônicos nos complexos 1:1 e 1:2 de ASP e H_2O , os quais estão disponíveis na Tabela 5.13 e 5.14, respectivamente.

Nas estruturas onde houve uma diminuição no ΔE do complexo em relação ao do ASP isolado, ASP-W1, ASP-W4, ASP-W5, ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc, obteve-se um aumento de, respectivamente, 0,06620 eV, 0,1709 eV, 0,1059 eV, 0,01570 eV, 0,1722 eV e 0,08370 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 em relação ao S_0 correspondente. Ou seja, o estado

excitado dessas conformações mostrou-se eletrostaticamente mais estável do que o fundamental. Essa estabilização no S_1 de completos formados por ligações de hidrogênio com grupos COOH já foi relatada em estudos anteriores realizados por Matei *et al.* (2010). Nesses complexos também houve uma diminuição na frequência do estiramento X–H de ao menos uma das ligações de hidrogênio no estado S_1 , indicando que há uma relação entre a estabilização eletrostática do estado S_1 e a diminuição na frequência dessa banda.

Para ASP-W1 e ASP-2Wa obteve-se a menor diferença no ΔE do complexo em relação ao do ASP isolado e no $|\Delta E_{Coulomb}|$ entre os dois estados eletrônicos da conformação. Para os complexos 1:1 mais instáveis no estado S_0 , ASP-W4 e ASP-W5, obteve-se a maior diminuição no ΔE em relação ao do ASP isolado e o maior aumento no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 em comparação com o do estado S_0 do complexo correspondente (Figura 5.15).

Apesar também ter ocorrido uma diminuição na frequência da banda de estiramento X–H e um aumento na distância dessas ligações, para ASP-W3 obteve-se a maior diferença e aumento no ΔE em comparação com o do ASP isolado, bem como uma desestabilização eletrostática de 0,05061 eV no estado S_1 frente ao seu S_0 . Apenas em ASP-W3 a água interagiu somente com os átomos em que se encontraram o orbital HOMO, não havendo interações com o LUMO, o que justifica a desestabilização eletrostática que ocorreu no estado S_1 desse complexo, devido à diminuição na densidade eletrônica desses átomos nesse estado eletrônico.

De acordo com essas observações, e como observado na Figura 5.15, há uma relação entre a magnitude do desvio no ΔE do ASP e na estabilização ou desestabilização eletrostática do estado S_1 no complexo. Assim como já observado em estudos realizados por Velardez *et al.* (2001), quando há uma diminuição no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 comparado ao S_0 , também ocorre uma desestabilização eletrostática do S_1 e aumento no ΔE do complexo frente ao ASP isolado. O aumento no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 comparado ao S_0 do complexo também é acompanhado por uma estabilização eletrostática do S_1 e, portanto, uma diminuição no ΔE do complexo comparado ao ASP isolado.

Diferentemente dos outros complexos estudados neste trabalho e dos resultados obtidos por Velardez *et al.* (2001), em ASP-W2 ocorreu um pequeno aumento no ΔE em relação ao do ASP isolado, e uma estabilização eletrostática de apenas 0,02530 eV no estado S_1 frente ao S_0 desse complexo. A banda de estiramento das duas ligações X–H foram desviadas à uma frequência maior no espectro IV do estado S_1 frente ao S_0 do ASP-W2, indicando que houve um fortalecimento dessas ligações, e que esse aumento no ΔE pode ter sido ocasionado por isso. No entanto, essa pequena variação no ΔE do ASP-W2 em relação ao ASP isolado pode estar relacionada a esse comportamento contrário ao dos outros confórmeros em relação as mudanças

no $|\Delta E_{Coulomb}|$. Além disso, em ASP-W2 (bem como em ASP-W1, ASP-W4, ASP-W5, ASP-2Wa, ASP-2Wb e ASP-2Wc) ocorreram interações da(s) água(s) com os átomos em que o orbital LUMO se dispôs, aumentando a densidade eletrônica dos mesmos na transição, fortalecendo as ligações de hidrogênio e estabilizando eletrostaticamente o estado S_1 desses complexos.

Portanto, quanto maior o aumento no ΔE do complexo em relação ao do ASP isolado, maior a chance de haver uma desestabilização eletrostática no estado S_1 do complexo, como em ASP-W3. Quanto menor o aumento no ΔE do complexo em relação ao do ASP isolado, menor é a mudança entre o $|\Delta E_{Coulomb}|$ dos dois estados eletrônicos e mais difícil é de prever se houve uma estabilização ou desestabilização no estado S_1 utilizando apenas essa análise da variação de energia coulombiana.

Tais resultados mostram que muitas vezes a mudança na energia coulombiana entre os diferentes estados eletrônicos de um complexo formado por ligações de hidrogênio é útil para prever, ou justificar, os desvios na banda de absorção UV-Vis de uma molécula, mas que em alguns casos (como ocorreu em ASP-W2) essa análise pode não ser tão eficaz e induzir erros. Esses erros ocorrem porque muitas outras forças concorrentes estão presentes nas interações por ligações de hidrogênio (CHANG *et al.*, 2016). A análise dos orbitais moleculares de fronteira mostrou-se muito eficaz para investigar o motivo da estabilização ou desestabilização eletrostática do estado excitado de complexos formados por ligações de hidrogênio.

5.5 CONCLUSÕES

No estado fundamental, as ligações de hidrogênio entre o ASP e uma molécula de água serão preferencialmente formadas com o grupo α -carboxila, ao passo que as interações com duas moléculas de água ocorrerão preferencialmente com os dois grupos carboxílicos. Essas interações com o COOH também resultaram em complexos com as energias de interação mais negativas (interações mais fortes) e maiores diminuições no momento de dipolo do ASP no estado S_0 . As interações da água com o NH_2 , bem como entre o NH_2 e o O7 ou O4 dos COOH, formaram as ligações de hidrogênio mais instáveis e que resultaram complexos mais energéticos e mais polares no estado S_0 . A interação entre o NH_2 e o O4 foi a mais instável em todos os níveis de cálculos e formou o complexo 1:1 mais polar.

Todos os complexos de ASP e água mostraram-se mais instáveis no estado S_1 do que no S_0 . No estado S_1 , observou-se que as energias e energias de interação apresentaram um

comportamento contrário ao do S_0 , isto é, as ligações de hidrogênio formadas entre a água e o NH_2 e $O4$ resultaram em complexos mais estáveis e na energia de interação mais forte. Por outro lado, as interações da(s) molécula(s) de H_2O apenas com o(s) $COOH$ resultaram em complexos mais instáveis no estado S_1 . Assim como no estado S_0 , as interações da água com o NH_2 e com o NH_2 e $O7$ mostraram-se muito instáveis, fazendo até mesmo com que, ao realizar a otimização do ASP-W3 e ASP-W4, a água mudasse de posição, indo em direção ao $O4$ e formando uma estrutura cíclica entre esse átomo e o NH_2 . A polaridade dos complexos no estado S_1 seguiu a mesma tendência do S_0 , assim, ASP-W5 foi o mais polar e ASP-W1 e ASP-2Wa os menos polares.

Devido à estabilização eletrostática do estado S_1 , ocorreu uma diminuição no ΔE e, conseqüentemente, um aumento no comprimento de onda da banda UV-Vis dos complexos 1:1 e 1:2 mais estáveis (ASP-W1 e ASP-2Wa) e instáveis (ASP-W4, ASP-W5, ASP-2Wb e ASP-2Wc). O maior desvio no ΔE e aumento na energia coulombiana do estado S_1 ocorreu nos complexos mais estáveis no estado S_1 e instáveis no S_0 (ASP-W4, ASP-W5 e ASP-2Wc), evidenciando que, devido ao aumento nas forças atrativas entre os átomos do complexo, as ligações de hidrogênio formadas entre a água com o NH_2 e um dos oxigênios dos grupos $COOH$ resultam em um maior desvio ao vermelho na banda de absorção UV-Vis do ASP do que as formadas com os grupos $COOH$ ou NH_2 . Além disso, em todos esses complexos ocorreu uma grande diminuição na frequência da banda de estiramento X-H no IV de pelo menos uma das ligações de hidrogênio formadas, enfraquecendo essa ligação e fortalecendo a ligação de hidrogênio. A magnitude da mudança na frequência de vibração no IV dessas bandas apresentaram uma relação com a variação no ΔE . Em todos esses complexos, ocorreram interações da água com os átomos onde o orbital LUMO se dispôs, e isso pode ter ocasionado esses comportamentos observados no estado S_1 , em decorrência do aumento na densidade eletrônica desses átomos interagentes no estado S_1 .

Em ASP-W2 e ASP-W3 ocorreu um aumento no ΔE em comparação com o ASP isolado. Em ASP-W3, a água interagiu com o orbital HOMO, fazendo com que a densidade eletrônica dos átomos interagentes fosse diminuída no estado S_1 , resultando em uma desestabilização eletrostática do estado S_1 , isto é, em um aumento nas forças repulsivas, induzindo o aumento no ΔE do ASP desse complexo.

Porém, em ASP-W2 houve uma estabilização eletrostática do estado S_1 (e não uma desestabilização como esperado). Devido a transferência de carga do doador ao receptor de prótons, no estado S_1 do ASP-W2 ocorreu um aumento na frequência vibracional da banda de estiramento O-H das duas ligações de hidrogênio, indicando que houve um fortalecimento

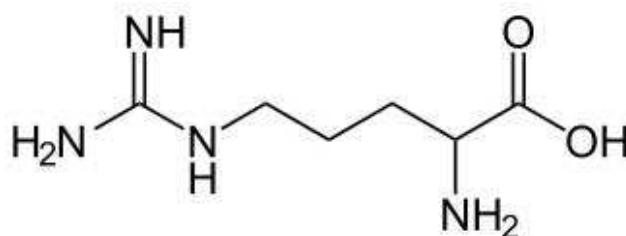
dessa ligação, o que pode ter ocasionado o aumento no ΔE do complexo em comparação com o ASP. No entanto, a estabilização eletrostática do estado S_1 pode ter ocorrido devido a interação da água com os átomos em que o orbital LUMO se dispôs, resultando em um aumento na densidade eletrônica desses átomos e estabilizando eletrostaticamente a interação/complexo. A pequena diferença no ΔE também pode estar relacionada com esse comportamento contrário.

Por isso, as mudanças na variação de energia coulombiana entre os diferentes estados eletrônicos pode ser útil para justificar ou prever as mudanças nos espectros UV-Vis de alguns complexos formados por ligações de hidrogênio, mas em alguns casos específicos, como em ASP-W2, essa análise pode não ser eficaz e induzir erros nos resultados. Muitas vezes esses erros são decorrentes da pequena variação no ΔE do complexo em relação ao monômero, bem como devido às diferentes forças concorrentes nas ligações de hidrogênio e mudanças nas propriedades eletrônicas e vibracionais do complexo.

6 INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE A ARGININA E MOLÉCULAS DE ÁGUA

O ácido 2-amino-5-guanidino-pentanóico, conhecido como Arginina (ARG) possui fórmula estrutural $C_6H_{14}N_4O_2$, o que a caracteriza como um aminoácido básico, cuja estrutura de Lewis é mostrada na Figura 6.1. Foi isolada pela primeira vez em 1886 a partir de brotos de tremoço pelo químico alemão Ernst Schulze e seu assistente Ernst Steige (SCHULZE; STEIGER, 1887), e determinado estruturalmente em 1897 por Schulze e Ernst Winterstein (SCHULZE, E.; WINTERSTEIN, 1897).

Figura 6.1: Estrutura de Lewis da Arginina.



Fonte: Adaptado de Schlund *et al.* (2007).

A ARG é a principal percussora de nitrogênio em humanos e animais, apresentando importante função na síntese proteica e no metabolismo intermediário de N devido sua participação no ciclo da ureia (VIANA, 2010). Considerado um componente alimentar condicionalmente essencial, esse NT têm papéis metabolicamente essenciais na formação de vários fatores fisiológicos importantes, incluindo na atuação secretagoga sobre glândulas endócrinas, em processos de cicatrização de feridas, na manutenção do sistema imunológico humano e na liberação do hormônio do crescimento (NOVAES; PANTALEÃO, 2012).

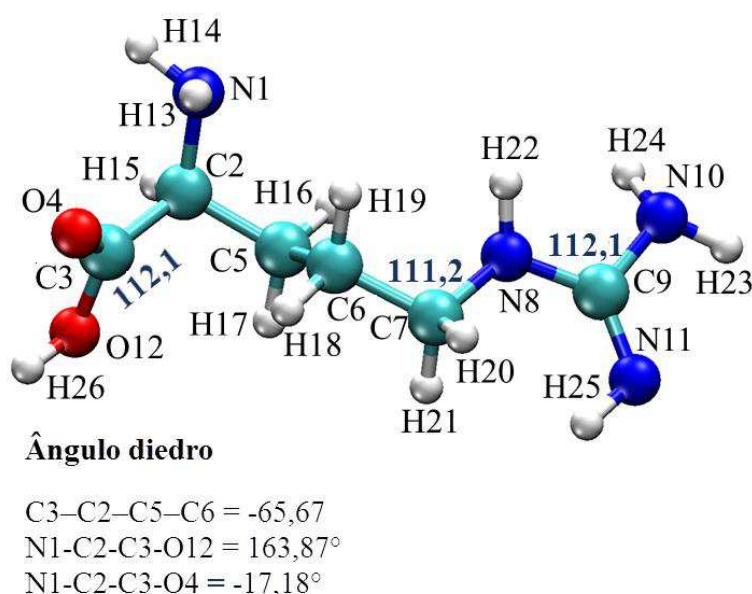
Devido a presença de três grupos funcionais (um amino, NH₂, uma carboxila, COOH, e um guanidino), a ARG mostra uma tendência acentuada para formar aglomerados com ligações de hidrogênio da cabeça à cauda, por isso, existem várias conformações possíveis nas quais essa molécula pode interagir (SHUKLA; TROUT, 2010). Há diversos relatos de receptores neuronais e receptores artificiais que ligam a ARG ou seus derivados por meio de ligações de hidrogênio (GERECHT *et al.*, 2017; GSCHWIND *et al.*, 2004). Em um exemplo, Freitas *et al.* (2005) simularam a hélice S₄ inseridas em membranas, e revelaram uma rede de ligações de hidrogênio entre um hidrocarboneto lipídico e o grupo guanidino da ARG.

6.1 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS

Foram estudados três complexos de ARG e uma molécula de água, chamados de complexos 1:1, e dois formados pela ARG e duas moléculas de água, denominados complexos 1:2. As estruturas e números atômicos da ARG e seus complexos 1:1 e 1:2 com água nos estados S_0 e S_1 estão apresentadas na Figura 6.2 e 6.3, respectivamente.

Os complexos 1:1 foram chamados de ARG-W1, onde a água interagiu com o grupo carboxílico (COOH), ARG-W2, em que a água interagiu com a guanidina, e ARG-W3, onde a interação ocorreu com o COOH e NH_2 (grupo amino). Os complexos 1:2 foram denominados de ARG-2Wa, onde uma H_2O foi adicionada perto da guanidina e a outra próxima ao COOH, formando duas ligações de hidrogênio cada, e ARG-2Wb, no qual as duas moléculas de H_2O interagiram nesses mesmos grupos funcionais, porém, uma água foi adicionada de modo que formasse apenas uma ligação de hidrogênio com o NH_2 da guanidina. Não foi possível obter a convergência da ARG isolada e do complexo de ARG-2Wb no estado S_1 pelos métodos da TD-DFT.

Figura 6.2: Geometria molecular e numeração dos átomos da Arginina no estado fundamental, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Em azul estão apresentados os ângulos, em $^\circ$, de ligação que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais sofreram alterações nos complexos. Não houve convergência da ARG isolada no estado S_1 .



Fonte: Própria, 2021.

Em todas essas interações, cada água formou duas ligações de hidrogênio com um grupo funcional da ARG, resultando em estruturas cíclicas. Já foi demonstrado que as ligações de hidrogênio formadas por estruturas cíclicas entre a água e a biomolécula é mais estável do que

as estruturas lineares formadas por apenas uma ligação de hidrogênio (ALONSO *et al.*, 2006; RAI *et al.*, 2011). Isso ocorre devido ao efeito cooperativo das ligações de hidrogênio, ou seja, o efeito do aumento da quantidade de ligações de hidrogênio no complexo (GILLI; GILLI, 2009).

6.1.1 Estado Fundamental

Complexos 1:1

Na Tabela 6.1 estão apresentados além dos resultados das energias obtidas com todas as bases, os valores da ZPE, da E_{ZPE} , do BSSE, da ΔE_{int}^C , e das constantes rotacionais da ARG isolada e dos complexos de 1:1 de ARG–H₂O no estado S₀. Na Tabela 6.2 estão disponíveis os resultados das distâncias, dos ângulos das ligações de hidrogênio, e dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e o O–H (ligado) das águas nos complexos 1:1. Todos esses resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

As estruturas mínimas em energia dos estados S₀ e S₁, os números atômicos, as distâncias entre X–H e H...Y obtidas para os complexos 1:1 de ARG–H₂O estão apresentados, respectivamente, na Figura 6.3, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Tabela 6.1: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) da ARG e dos complexos de ARG e H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâmetros	ARG	ARG-W1	ARG-W2	ARG-W3
6-31++G(d,p)	E	-606,369922	-682,796327	-683,000302	-682,993619
6-311++G(d,p)	E	-606,517317	-682,968847	-682,969744	-683,178372
D95++(d,p)	E	-606,465781	-682,913090	-682,914726	-682,872918
D95V++(d,p)	E	-606,464739	-682,912044	-682,913658	-682,871497
cc-pVDZ	E	-606,580214	-683,026402	-683,026097	-683,010569
cc-pVTZ	E	-606,787366	-683,265970	-683,266581	-683,260420
	ZPE	0,222182	0,247085	0,247148	0,246799
	E_{ZPE}	-606,587402	-683,043594	-683,044148	-683,038301
	BSSE ^{CP}	—	0,00378811	0,00402854	0,00423520
	ΔE_{int}^C (kJ mol ⁻¹)	—	-30,75	-31,58	-15,68
	A/GHz	2,1564	1,6944	2,1307	1,2274
	B/GHz	0,3267	0,2521	0,2240	0,2927
	C/GHz	0,3079	0,2313	0,2129	0,2733

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 6.2: Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) das ligações de hidrogênio dos complexos 1:1 de ARG-H₂O no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Também são apresentados os ângulos diedros da ARG que mais variaram.

Ligações	ARG (H ₂ O)	ARG-W1	ARG-W2	ARG-W3
H26...O(H ₂ O)	—	1,92	—	—
H(31)28...O4	—	1,95	—	1,95
H23...O27	—	—	2,10	—
H28...N11	—	—	1,86	—
H14...O27	—	—	—	2,16
O12-H26	0,97	1,03	—	—
O27-H28	(0,96)	0,98	0,98	0,97
N10-H23	1,01	—	1,01	—
N1-H14	1,01	—	—	1,01
H31-O30	(0,96)	—	—	—
O12-H26...O(H ₂ O)	—	158,97	—	—
O-H(H ₂ O)...O4	—	138,41	—	160,58
N10-H23...O27	—	—	146,65	—
O27-H28...N11	—	—	156,66	—
N1-H14...O27	—	—	—	156,46
N8-H22...N11	—	—	—	—
O12-H26...O(H ₂ O)-H	—	7,40°	—	—
C3=O4...O(H ₂ O)-H	—	0,38°	—	3,74°
N1-H14...O27-H28	—	—	—	31,54°
C9-N11...O27-H28	—	—	7,98°	—
N10-H23...O27-H28	—	—	-0,58°	—
N8-H22...N11-C2	—	—	—	—
C2-C5-C6-C7	-176,74	-167,55	-166,26	-172,83
C3-C2-C5-C6	-65,67	-59,13	-58,68	-63,44
C5-C6-C7-N8	65,32	67,27	67,46	66,16
C7-N8-C9-N10	-172,78	-172,40	-172,76	-172,81
C7-N8-C9-N11	6,92	7,32	6,91	6,87
H14-N1-C2-C3	-85,81	-22,73	-20,48	53,60
N1-C2-C3-O4	-17,18	9,15	7,85	-22,35
N1-C2-C3-O12	163,87	-172,50	-173,68	158,34
N8-C9-N10-H23	-171,89	-171,75	-170,44	-171,78

Fonte: Própria, 2021.

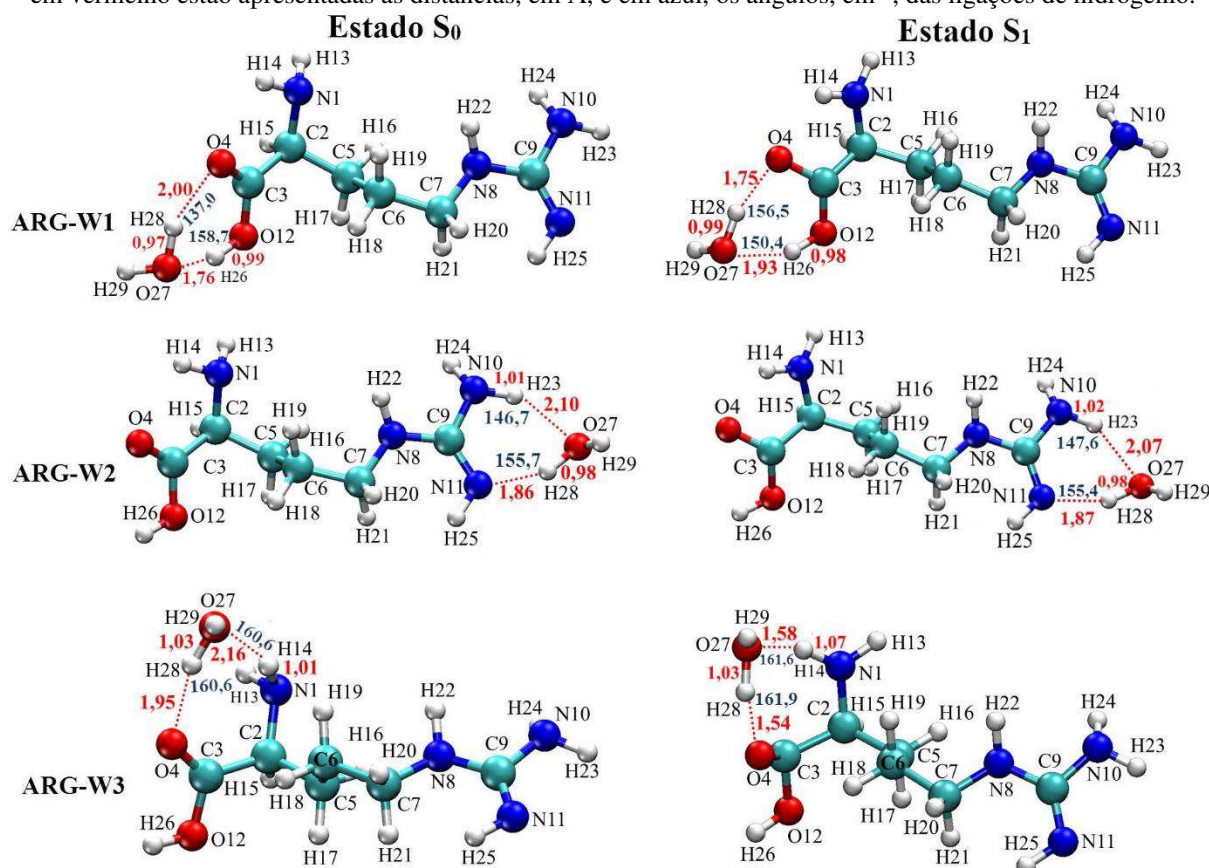
O complexo 1:1 mais estável foi o ARG-W2 (Figura 6.3), para o qual se obteve a $E_{ZPE} = -683,044148$ Hartree. Nele, formou-se duas ligações de hidrogênio entre a água e a guanidina, sendo elas entre N10-H23...O27 (146,65°, $r_{(H...O)} = 2,10$ Å) e O27-H28...N11 (156,66°, $r_{(H...N)} = 1,86$ Å). Essa ligação de hidrogênio entre O27-H28...N11 foi a mais curta dentre às formada nos complexos estudados no estado fundamental. Essa interação preferencial da água com a guanidina da ARG já foi relatada em estudos anteriores realizados por Shi *et al.* (2020), Shukla e Trout (2010) e Parimal, Garde e Cramer (2017). Shimoni e Glusker (1995) examinaram computacionalmente as interações entre as cadeias laterais do ácido aspártico e das duas aminas da ARG, e identificaram duas ligações de hidrogênio com distâncias de 2,00 e 2,10 Å e ângulos de 149,00° e 153,00°, mostrando-se de acordo com resultados deste trabalho.

Em ARG-W1, no qual obteve-se a $E_{ZPE} = -683,043594$ Hartree, a água interagiu com o COOH, formando uma ligação de hidrogênio entre O27-H28...O4 (138,41°, $r_{(H...O)} = 1,95$ Å)

e outra entre O12–H26...O27 ($158,97^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,76 \text{ \AA}$). Em cálculos de dinâmica molecular em solução aquosa, as ligações de hidrogênio mais fortes entre a ARG e H₂O foram as formadas com o COOH, como em ARG-W1, resultando em uma energia de ligação média de $30,00 \text{ kJ mol}^{-1}$ a 298 K (SHUKLA; TROUT, 2010).

O complexo 1:1 mais instável foi o ARG-W3, para o qual obteve-se a $E_{ZPE} = -683,038301 \text{ Hartree}$, tornando-o $15,35 \text{ kJ mol}^{-1}$ mais energético do que o ARG-W2. Nele, a H₂O interagiu com o COOH e NH₂, formando uma ligação de hidrogênio entre O27–H28...O4 ($160,58^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,95 \text{ \AA}$) e outra entre N1–H14...O27 ($156,46^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 2,16 \text{ \AA}$).

Figura 6.3: Geometria molecular dos complexos 1:1 de ARG-H₂O nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio.



Fonte: Própria, 2021.

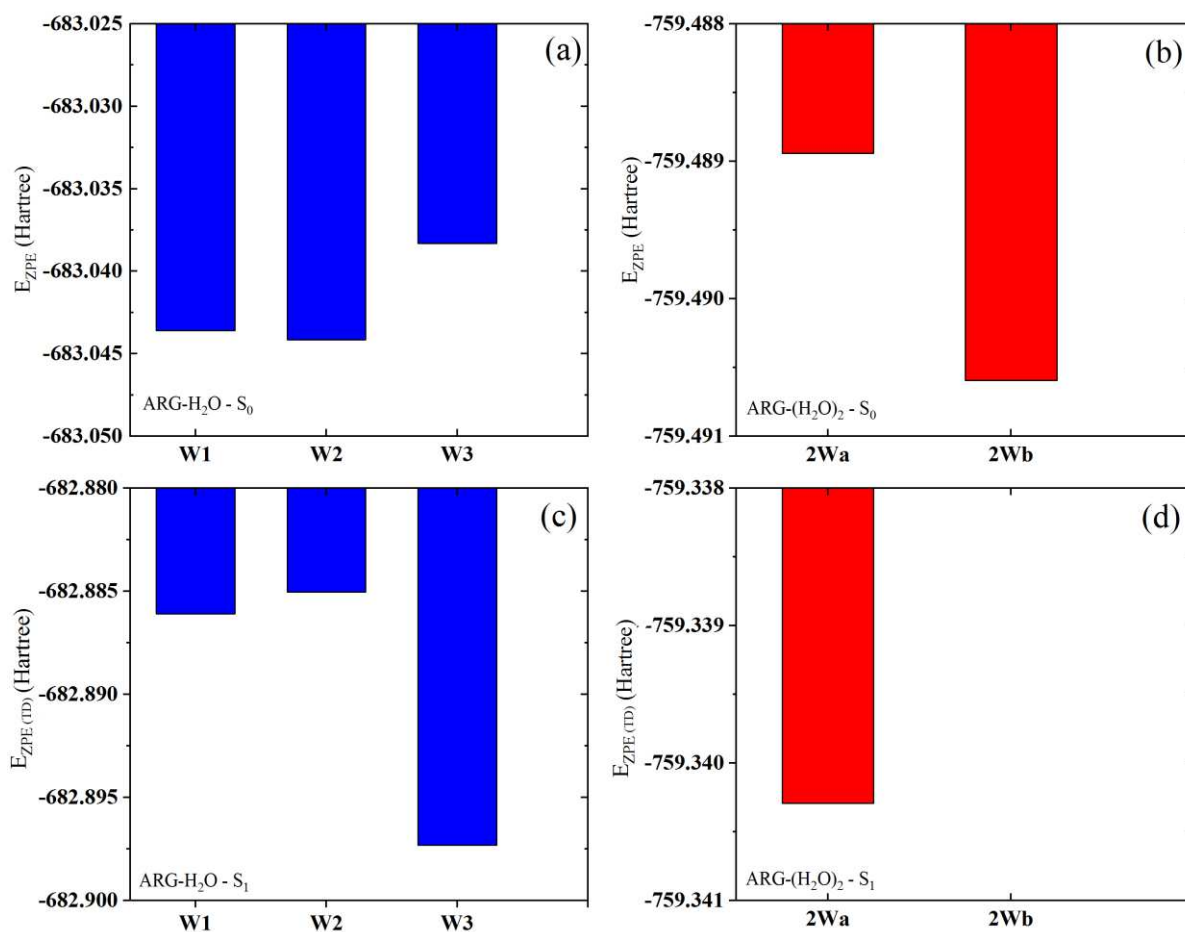
Além de ter formado o complexo mais estável, as ligações de hidrogênio mais fortes ($\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ mais negativo) foram as formadas em ARG-W2, obtendo-se a $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = -31,58 \text{ kJ mol}^{-1}$. A $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ obtida para ARG-W1 foi de $-30,75 \text{ kJ mol}^{-1}$, tornando as ligações de hidrogênio $0,83 \text{ kJ mol}^{-1}$ mais instáveis que em ARG-W2. O $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}}$ mais positivo dentre os complexos 1:1 foi o

da estrutura mais instável, ARG-W3, sendo esse de $-15,68 \text{ kJ mol}^{-1}$, tornando a energia de interação $15,90 \text{ kJ mol}^{-1}$ maior que em ARG-W2.

Todos os conjuntos de bases previram a mesma ordem de estabilidade para os complexos, no entanto, a E_{ZPE} obtida com a cc-pVTZ foi mais negativa, indicando que as estruturas otimizadas com essa base são mais estáveis.

Para analisar a diferença entre a E_{ZPE} e $E_{ZPE(TD)}$ obtida para todos os complexos, bem como as tendências na estabilidade nos dois estados eletrônicos, na Figura 6.4 estão apresentados esses dados para os complexos 1:1, no gráfico (a) e (c) e para os complexos 1:2, no gráfico (b) e (d), de ARG e água. Logo, no estado fundamental, a ordem decrescente de estabilidade do complexo 1:1 (Figura 6.4) e das ligações de hidrogênio no estado S_0 é: ARG-W2 > ARG-W1 > ARG-W3.

Figura 6.4: Energia corrigida pelo ZPE e $ZPE_{(TD)}$ (em Hartree) obtida para: (a) complexos 1:1; (b) complexos 1:2 no estado S_0 ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S_1 de ARG e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Como apresentado na Tabela 2, os ângulos $X-H\cdots Y-Z$, onde Z é um átomo ligado ao receptor de prótons Y, foram aproximadamente planares em ARG-W1 e ARG-W2, sendo este de $-0,093$ a $7,40^\circ$ em ARG-W1, e $0,058$ a $7,98^\circ$ em ARG-W2. Isto é, nesses complexos, o O-H (ligado) da água permaneceu aproximadamente no mesmo plano do grupo funcional interagente da ARG. Porém, em ARG-W3 o O-H (ligado) permaneceu fora do plano do NH_2 , formando um ângulo diedro de $31,60^\circ$ entre $O29-O27\cdots H14-N1$. Além da diferença entre os grupos funcionais em que a água interagiu, assim como já relatado em estudos com outras moléculas realizados por Matei *et al.* (2010), essa não planicidade pode ter influenciado na formação de ligações de hidrogênio mais fracas em ARG-W3.

Uma das características das ligações de hidrogênio é o estiramento da ligação X-H (grupo doador de prótons), o qual apresenta uma relação direta com a magnitude da energia de interação (PARTHASARATHI; SUBRAMANIAN, 2006). Para ASP-W1 obteve-se um estiramento de $0,06 \text{ \AA}$ no O-H do COOH, indicando que se formou uma forte ligação de hidrogênio entre $O12-H26\cdots O27$. A ligação O-H (ligado) da água foi alongada $0,02 \text{ \AA}$ em ASP-W1 e ASP-W2, e $0,01 \text{ \AA}$ em ASP-W3. Estiramentos dessa magnitude no O-H da água já foram relatados por Prakash, Vanidasan e Subramanian (2018) em estudos sobre a interação de 1 a 6 águas com o cátion guanidínio.

Não foram observadas mudanças significativas nas distâncias das ligações da ARG, mas os ângulos diedros (Tabela 6.2) foram alterados, principalmente devido à rotação do NH_2 e do COOH ao interagir com a água. Comparando os ângulos diedros dos complexos 1:1 com o da ARG isolada, percebe-se que a maior variação ocorreu entre $H14-N1-C2-C3$, diminuindo em módulo $63,08^\circ$ e $65,33^\circ$ em ARG-W1 e ARG-W2, e aumentando $49,63^\circ$ em ARG-W3. Ocorreu uma mudança no sinal e aumento de $8,63^\circ$ e $9,81^\circ$ entre $N1-C2-C3-O12$ em ARG-W1 e ARG-W2, respectivamente, e uma diminuição de $5,53^\circ$ em ARG-W3. Conseqüentemente, o ângulo entre $N1-C2-C3-O4$ foi diminuído em módulo $8,03^\circ$ e $9,33^\circ$ em ARG-W1 e ARG-W2, e aumentado $5,17^\circ$ em ARG-W3. Em ARG-W1, ARG-W2 e ARG-W3, ocorreram rotações nos átomos de $C(sp^3)$ da ARG, diminuindo $9,19^\circ$, $10,48^\circ$ e $3,91^\circ$ entre $C2-C5-C6-C7$, e $6,54^\circ$, $6,99^\circ$ e $2,23^\circ$ entre $C3-C2-C5-C6$ respectivamente. Ou seja, as maiores mudanças nos ângulos diedros da ARG foram observadas em ARG-W2, ao passo que as menores variações ocorreram em ARG-W3.

Complexos 1:2

Na Tabela 6.3 estão apresentados além dos resultados das energias obtidas com todas as bases, os valores da ZPE, da E_{ZPE} , do BSSE, da ΔE_{Int}^C , e das constantes rotacionais da ARG isolada e dos complexos de 1:2 de ARG-(H₂O)₂ no estado S₀.

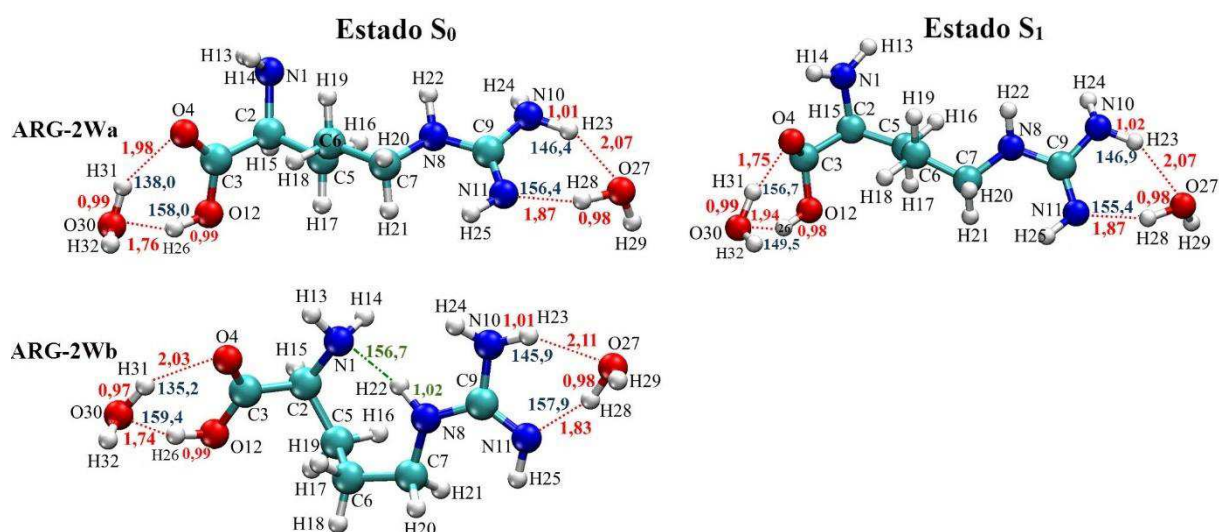
Tabela 6.3: Resultados das energias mínimas (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E_{ZPE} , em Hartrees), do BSSE^{CP}, em Hartrees, da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE (ΔE_{Int}^C , em kJ mol⁻¹), das constantes rotacionais (em GHz) da ARG e dos complexos 1:2 de ARG-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H₂O, no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâmetros	ARG	ARG-2Wa	ARG-2Wb
6-31++G(d,p)	E	-606,369922	-759,444379	-759,444973
6-311++G(d,p)	E	-606,517317	-759,654752	-759,655188
D95++(d,p)	E	-606,465781	-759,595141	-759,331636
D95V++(d,p)	E	-606,464739	-759,593044	-759,330270
cc-pVDZ	E	-606,580214	-759,463315	-759,467174
cc-pVTZ	E	-606,787366	-759,734192	-759,736226
	ZPE	0,222182	0,272499	0,272923
	E_{ZPE}	-606,587402	-759,488943	-759,490595
	BSSE ^{CP}	—	0,00721258	0,00725834
	ΔE_{Int}^C (kJ mol ⁻¹)	—	-34,00	-38,22
	A/GHz	2,1564	1,46324	1,42193
	B/GHz	0,3267	0,17721	0,21196
	C/GHz	0,3079	0,16674	0,20251

Fonte: Própria, 2021.

As estruturas mínimas em energia dos estados S₀ e S₁, os números atômicos, as distâncias entre X–H e H...Y obtidas para os complexos 1:2 de ARG-(H₂O)₂ estão apresentados, respectivamente, na Figura 6.5, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Na Tabela 6.4 estão disponíveis os resultados das distâncias, dos ângulos das ligações de hidrogênio, e dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e o O–H (ligado) das águas nos complexos 1:2. Todos esses resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Figura 6.5: Geometria molecular dos complexos 1:2 de ARG-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. Em verde está apresentada a distância e ângulo da ligação de hidrogênio intramolecular formada em ARG-2Wb. Não houve convergência do ARG-2Wb no estado S₁.



Fonte: Própria, 2021.

Tabela 6.4: Distâncias (em Å) e ângulos (em graus) das ligações de hidrogênio dos complexos 1:1 de ARG-(H₂O)₂ no estado S₀, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Também são apresentados os ângulos diedros da ARG que mais variaram.

Ligações	ARG (H ₂ O)	ARG-2Wa	ARG-2Wb
H26...O(H ₂ O)	—	1,76	1,74
H(31)28...O4	—	(1,98)	(2,03)
H23...O27	—	2,09	2,11
H28...N11	—	1,83	1,83
H14...O27	—	—	—
O12-H26	0,97	0,99	0,99
O27-H28	(0,96)	0,98	0,98
N10-H23	1,01	1,01	1,01
N1-H14	1,01	—	—
H31-O30	(0,96)	0,97	0,97
O12-H26...O(H ₂ O)	—	158,00	159,39
O-H(H ₂ O)...O4	—	130,03	135,20
N10-H23...O27	—	146,45	145,91
O27-H28...N11	—	157,37	157,94
N1-H14...O27	—	—	—
N8-H22...N11	—	—	160,52°
O12-H26...O(H ₂ O)-H	—	7,06°	-5,80°
C3=O4...O(H ₂ O)-H	—	-0,093°	-1,52°
N1-H14...O27-H28	—	—	—
C9-N11...O27-H28	—	-6,32°	8,75°
N10-H23...O27-H28	—	1,29°	2,40°
N8-H22...N11-C2	—	—	15,01°
C2-C5-C6-C7	-176,74	-175,59	-104,12
C3-C2-C5-C6	-65,67	-65,84	-59,00
C5-C6-C7-N8	65,32	65,83	69,15
C7-N8-C9-N10	-172,78	-172,91	172,38
C7-N8-C9-N11	6,92	6,66	-6,63
H14-N1-C2-C3	-85,81	36,18	-24,69
N1-C2-C3-O4	-17,18	-16,84	9,36
N1-C2-C3-O12	163,87	164,29	-172,46
N8-C9-N10-H23	-171,89	-171,702	169,47

Fonte: Própria, 2021.

Em ARG-2Wb (Figura 6.5) ocorreram mudanças estruturais ao realizar a sua otimização com os conjuntos de bases maiores, resultando, ao nível cc-pVTZ, uma rotação na água que interagiu com a guanidina e nos átomos de carbono C(sp³). Por isso, a geometria da ARG, que na forma isolada têm características “lineares” (Figura 6.2), foi torcionada e tornou-se uma estrutura “fechada” (Figura 6.5), aumentando 72,62° o ângulo diedro entre C7–C6–C5–C2, e diminuindo 6,67° entre C3–C2–C5–C6 (Tabela 6.4). Essa torção em ARG-2Wb resultou a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre N8–H22···N1 (160,20°, $r_{N\cdots H} = 2,02 \text{ \AA}$). Schlund *et al.* (2007) realizaram análises conformacionais do dímero e monômero da ARG na fase gasosa e encontraram muitos mínimos locais devido às ligações simples de fácil rotação e à formação de ligações de hidrogênio intramoleculares.

O BSSE está sempre presente ao comparar as energias de dois sistemas diferentes, mas quando se trata de ligações de hidrogênio intramoleculares, não há uma expressão matemática simples para calculá-las (GALANO; ALVAREZ-IDABOY, 2006). Geralmente, o que vêm sendo feito é calcular a energia de ligação de hidrogênio intramolecular, ΔE_{intra} , utilizando-se a diferença de estabilidade entre a conformação fechada e a aberta, pois o BSSE para essas ligações é pequeno e quase sempre ignorado quando se utilizando um conjunto de base suficientemente grande, como o cc-pVTZ (GALANO; ALVAREZ-IDABOY, 2006; JENSEN, 1996). Dessa forma, a otimização com a base cc-pVTZ dessa nova geometria da ARG (obtida em ARG-2Wb e sem a presença de H₂O) resultou na $E_{ZPE} = -606,577801$ Hartree. Comparando com a estrutura linear, houve um aumento de 0,00960100 Hartree (25,21 kJ mol⁻¹), indicando que essa nova estrutura fechada da ARG é mais instável que a linear.

Essa nova estrutura da ARG, formada em ARG-2Wb (Figura 6.5), é similar e formou a mesma ligação intramolecular que o confórmero neutro mais estável e o protonado de ARG obtido por Maksić e Kovačević (1999). Esses dois respectivos confórmeros obtidos por Maksić e Kovačević resultaram na E_{ZPE} de -605,36820 e -605,77661 Hartree, a partir de cálculos com o modelo (V) utilizado pelos autores, o qual compara a sensibilidade do método MP2(fc)/6-311G(2df, p) e MP2(fc)/6-31G(d).

Apesar dessas mudanças estruturais, o complexo 1:2 mais estável foi o ARG-2Wb, para o qual obteve-se a $E_{ZPE} = -759,490595$ Hartree. A torção da ARG e da água também proporcionou a formação de duas ligações de hidrogênio entre a água e o grupo guanidina, similares as obtidas em ARG-2Wa, sendo essas entre O27–H28···N11 (156,37°, $r_{(H\cdots N)} = 1,83 \text{ \AA}$) e N10–H23···O27 (146,45°, $r_{(H\cdots O)} = 2,11 \text{ \AA}$). A H₂O que interagiu com o COOH

também formou uma ligação entre O12–H26...O30 (158,01°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})}=1,74$ Å) e outra entre O30–H31...O4 (138,03°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})}=2,03$ Å).

Para ARG-2Wa (Figura 6.5) obteve-se a $E_{\text{ZPE}} = -759,488943$ Hartrees, tornando-o 0,0016520 Hartree (4,34 kJ mol⁻¹) mais energético do que ARG-2Wb. Nesse complexo, a água que interagiu com a guanidina formou uma ligação de hidrogênio entre O27–H28...N1 (156,37°, $r_{(\text{H}\cdots\text{N})}=1,86$ Å) e outra entre N10–H23...O27 (146,45°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})}=2,09$ Å). A água que interagiu com o COOH formou uma ligação de hidrogênio entre O12–H26...O30 (158,01°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})}=1,76$ Å) e outra entre O30–H31...O4 (138,03°, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})}=1,98$ Å).

Além de ter sido o complexo 1:2 mais estável, ARG-2Wb formou as ligações de hidrogênio mais estáveis, resultando na $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = -38,22$ kJ mol⁻¹. Para ARG-2Wa obteve-se a $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C}} = -34,00$ kJ mol⁻¹, tornando a interação 4,22 kJ mol⁻¹ mais energética do que em ARG-2Wb. A adição de uma segunda H₂O interagindo com a ARG diminuiu a energia de interação em comparação com os complexos formados com apenas uma H₂O. Essa maior estabilidade às energias das ligações de hidrogênio com o aumento da quantidade de moléculas de água interagindo com as biomoléculas já foi estudado por Wyttenbach e Bowers (2009). Gao *et al.* (2009) analisaram experimentalmente e teoricamente, através de cálculos DFT ao nível B3LYP/6-31G(d,p), que a energia de interação entre a ARG protonada e a água também diminuiu com o grau de hidratação.

Comparando com as interações individuais, percebe-se que a distância das ligações de hidrogênio com a guanidina foi diminuída, ao passo que com o COOH foram aumentadas em decorrência da adição de uma segunda água em outro grupo funcional. Gao *et al.* (2009) demonstraram que para ARG protonada em solução aquosa, a interação água-amônio com apenas uma ligação de hidrogênio é mais forte do que a interação água-guanidínio com duas ligações de hidrogênio. Essa situação mostrou-se diferente das interações da água com a ARG neutra na fase gasosa estudada neste trabalho.

A ligação O–H (ligado) da água que interagiu com a guanidina em ARG-2Wb resultou na formação de um ângulo diedro de -2,40° entre N10–H23...O_(H₂O)–H, e de 8,75° entre O–H_(H₂O)...N11–C9. Em ARG-2Wa e ARG-2Wb, o O–H (ligado) da água que interagiu com o COOH também permaneceu no relativamente no mesmo plano deste grupo, ocasionando um ângulo diedro de -7,06° e -5,80° entre O12–H26...O_(H₂O)–H e de -0,093° e -1,52° entre C3–O4...H_(H₂O)–O, respectivamente. Isto é, as estruturas cíclicas formadas entre as águas e os grupos funcionais da ARG nos complexos 1:2 foram aproximadamente planares.

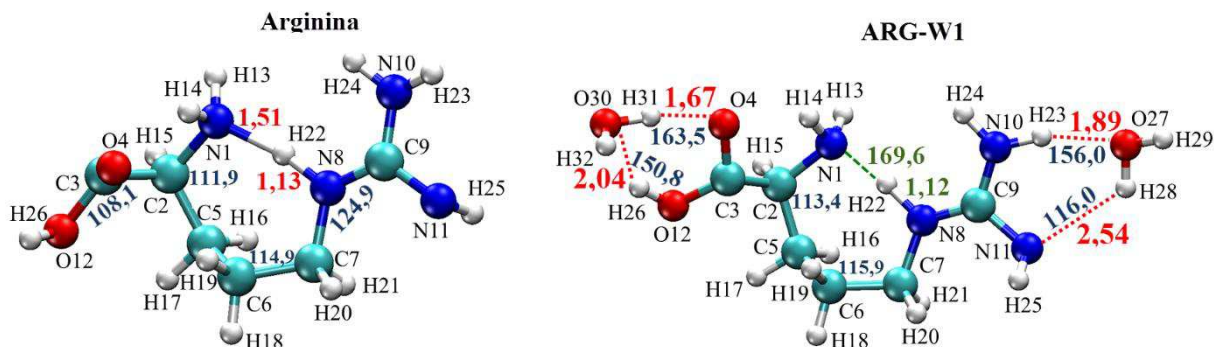
Assim como nos complexos 1:1, ocorreram mudanças consideráveis nos ângulos diedro da ARG nos complexos 1:2, sendo a maior observada entre H14–N1–C2–C3, resultando uma diminuição em módulo de 40,63° e 61,12° em ARG-2Wa e ARG-2Wb, respectivamente. O ângulo entre N1–C2–C3–O12 foi aumentado em módulo 0,42° e 8,59°, ao passo que entre N1–C2–C3–O4 foi diminuído 0,34° e 7,82° nesses respectivos complexos 1:2. Essas mudanças foram menores em ARG-2Wa do que em ARG-2Wb, mas nos dois complexos as variações no ângulo diedro da ARG foram inferiores aos dos complexos ARG-W1 e ARG-W2.

Em suma, as interações entre uma água e a guanidina foram mais fortes e proporcionaram uma maior estabilidade à ARG do que as interações com o COOH ou NH₂. A rotação na orientação da água que interagiu com a guanidina em ARG-2Wb resultou uma torção na estrutura da ARG, formando uma ligação de hidrogênio intramolecular, e possibilitando a formação do complexo 1:2 mais estável e nas ligações de hidrogênio mais fortes. A orientação da cadeia lateral da guanidina da ARG é importante em vários processos, como nas suas propriedades de hidratação (ARMSTRONG *et al.*, 2016), nas funções de proteínas (GERECHT; FIGUEIREDO; HANSEN, 2017), e na ativação de receptores sintéticos (SPRINGS; HAAKE, 1977).

6.1.2 Estado Excitado

Não houve a convergência da estrutura da ARG isolada e do ARG-2Wb no estado S₁. As estruturas dessas conformações que não convergiram estão apresentadas na Figura 6.6. Hong, Wert e Asher (2013) utilizaram os métodos da TD-DFT para obter as propriedades da ARG carregada e em um ambiente de hidratação, e obtiveram a convergência dos cálculos. Ou seja, nessas condições o cálculo da TD-DFT convergiu, mas nas condições realizadas nesse trabalho essa convergência não foi possível. Como não houve a convergência da estrutura da ARG isolada no estado S₁, não se pôde calcular a energia de interação entre a ARG e a(s) H₂O nesse estado eletrônico. Para ARG e ARG-2Wb a última energia obtida foi de -606,663850 e -759,613484 Hartree, com momentos de dipolo de 6,20 e 9,21 D, respectivamente. Isso indica que as estruturas estavam apresentando uma maior polaridade e energia no estado S₁ em relação ao estado S₀.

Figura 6.6: Estruturas da ARG e ARG-2Wb que não convergiram no estado S_1 por meio dos métodos da TD-DFT. Os ângulos das ligações estão em azul ($^\circ$) e as distâncias (\AA) em vermelho.



Fonte: Própria, 2021.

Ao realizar a otimização, a estrutura da ARG isolada foi torcionada (Figura 6.6) e formou uma estrutura similar à do ARG-2Wb no estado S_0 (Figura 6.5). A estrutura do ARG-2Wb não foi muito variada no estado S_1 , mas a ARG isolada foi mais torcionada nesse estado eletrônico. A distância N8-H22 para a ARG isolada foi de 1,30 \AA , ao passo que para ARG-2Wb essa distância foi de 1,24 \AA , indicando que essa ligação estava tentando ser rompida devido a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre N8–H22 \cdots N1. Essa distância na ARG isolada foi tão grande que na otimização estava ocorrendo a formação de uma ligação covalente entre o N1–H22. Diferentemente do estado fundamental, nessas duas estruturas, o N11 e o H25 ficaram no mesmo plano. Uma das principais diferenças entre essas estruturas que não convergiram foi na posição do grupo COOH devido a interação da água com este em ARG-2Wb.

Complexos 1:1

As energias, $E_{(TD)}$, obtidas com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ, bem como a $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE(TD)}$ e ΔE_{Int}^{C-TD} dos complexos 1:1 de ARG no estado S_1 estão apresentados na Tabela 6.5. As distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de ARG no estado S_1 , bem como os ângulos diedros e a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros no estado S_1 e S_0 , estão apresentados na Tabela 6.6.

As estruturas dos complexos 1:1 obtidas no estado S_1 mostraram-se similares às do S_0 (Figura 6.3). Todos os complexos mostraram-se mais instáveis no estado S_1 do que no S_0 . Como apresentado na Figura 6.4, observou-se um comportamento contrário na estabilidade dos complexos no estado S_1 em relação ao S_0 , pois o complexo 1:1 mais instável no estado S_1 foi o mais estável no S_0 .

Tabela 6.5: Resultados obtidos no estado S_1 dos complexos de ARG e água utilizando a TD-DFT. $E_{(TD)}$ é a energia obtida com as bases, ao passo que $ZPE_{(TD)}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, $BSSE^{CP-TD}$ é o Erro de superposição do conjunto de bases, ΔE_{Int}^{C-TD} (em kJ mol^{-1}) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(TD)}$ e $BSSE^{CP-TD}$, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{Int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâmetros	ARG-W1	ARG-W2	ARG-W3
6-31G(d,p) cc-pVTZ	$E_{(TD)}$	-682,623046	-682,621738	
	$E_{(TD)}$	-683,106011	-683,104429	-683,117084
	$ZPE_{(TD)}$	0,244353	0,243762	0,244188
	E_{ZPE-TD}	-682,886093	-682,885043	-682,897315
	$BSSE^{CP}$	0,00377727	0,00368777	0,00428191
	ΔE_{Int}^{C-TD} (kJ mol^{-1})	—	—	—
	A(GHz)	1,831	2,09889	1,3830
	B (GHz)	0,2373	0,21475	0,2823
	C (GHz)	0,2189	0,205062	0,2645

Fonte: Própria, 2021.

ARG-W2 foi o complexo mais instável no estado S_1 (Figura 6.3), resultando na $E_{ZPE-TD} = -682,885043$ Hartree (Tabela 6.5). Esse também foi o complexo que apresentou a maior diferença entre a E_{ZPE-TD} e E_{ZPE} , sendo essa de 0,159105 Hartree. Em ARG-W2, ocorreu uma diminuição de 0,03 Å entre H23...O27, e um aumento de 0,03 Å entre H28...N11, ao passo que a distância O27–H28 não foi alterada, mas houve um aumento de 0,01 Å entre N10–H23 no estado S_1 frente ao S_0 do complexo. Ou seja, a molécula de água se aproximou mais do N10 no estado S_1 (Figura 6.3). Não ocorreram mudanças significativas na linearidade das ligações de hidrogênio formadas nesse complexo.

Como apresentado na Figura 6.4, o complexo 1:1 mais estável no estado S_1 foi o ARG-W3, para o qual obteve-se a $E_{ZPE-TD} = -682,897315$ Hartree. ARG-W3 também foi o complexo que apresentou a menor diferença entre a E_{ZPE-TD} e E_{ZPE} , sendo essa de 0,140986 Hartree. No estado S_1 do ARG-W3 ocorreu uma rotação no grupo NH_2 , fazendo com que a distância entre H28...O4 e H14...O27 fosse diminuída em, respectivamente, 0,42 e 0,58 Å, e resultando em um estiramento de 0,06 Å na distância entre N1–H14 e O27–H28 em relação ao estado S_0 . Também houve um aumento na linearidade das duas ligações de hidrogênio formadas em ARG-W3.

Para ARG-W1 obteve-se a $E_{ZPE-TD} = -682,886093$ Hartree, tornando-o 0,157501 Hartree mais energético no estado S_1 frente ao S_0 . No estado S_1 do ARG-W1 houve uma diminuição de 0,20 Å, entre H28...O4, e um aumento de 0,01 Å, entre H26...O17. Em ARG-W1 também houve uma diminuição de 0,05 Å entre O12–H26, e um aumento de 0,01 Å na distância O27–H28 em relação ao estado S_0 . No estado S_1 ocorreu um aumento de 18,14° na

linearidade da ligação O27–H28...O4, ao passo que o ângulo entre O12–H26...O27 foi diminuído em 8,52°, ocasionando uma diminuição na linearidade dessa ligação.

Tabela 6.6: Distâncias das ligações H...Y e H–X, e ângulos entre X–H...Y dos complexos de ARG–H₂O bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e O–H(ligado) das águas nos complexos no estado S₁. Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S₀ e S₁ correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Ligações	ARG-W1		ARG-W2		ARG-W3	
	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS
H26...O(H ₂ O)	1,93	0,01	—	—	—	—
H(31)28...O4	1,75	-0,20	—	—	1,53	-0,42
H23...O27	—	—	2,07	-0,03	—	—
H28...N11	—	—	1,89	0,03	—	—
H14...O27	—	—	—	—	1,58	-0,58
O12–H26	0,98	-0,05	—	—	—	—
O27–H28	0,99	0,01	0,98	0,00	1,03	0,06
N10–H23	—	—	1,02	0,01	—	—
N1–H14	—	—	—	—	1,07	0,06
H31–O30	—	—	—	—	—	—
O12–H26...O(H ₂ O)	150,45	-8,52	—	—	—	—
O–H(H ₂ O)...O4	156,55	18,14	—	—	161,88	1,30
N10–H23...O27	—	—	147,60	0,95	—	—
O27–H28...N11	—	—	155,41	-1,25	—	—
N1–H14...O27	—	—	—	—	161,62	5,16
N8–H22...N11	—	—	—	—	—	—
O12–H26...O(H ₂ O)–H	-6,33	-1,07	—	—	—	—
C3=O4...O(H ₂ O)–H	-19,39	19,01	—	—	-30,83	27,09
N1–H14...O27–H28	—	—	—	—	-12,12	-19,42
C9–N11...O27–H28	—	—	9,06	1,08	—	—
N10–H23...O27–H28	—	—	-1,38	0,80	—	—
N8–H22...N11–C2	—	—	—	—	—	—
C2–C5–C6–C7	172,81	5,26	170,39	4,13	175,13	2,30
C3–C2–C5–C6	-51,38	-7,75	-52,15	-6,53	-57,40	-6,04
C5–C6–C7–N8	66,08	-2,19	66,033	-1,43	66,86	0,70
C7–N8–C9–N10	-171,96	-0,44	-171,97	-0,79	-172,03	-0,78
C7–N8–C9–N11	7,69	0,37	7,69	0,78	7,64	0,77
H14–N1–C2–C3	-9,99	-12,74	-8,80	-11,68	13,22	-40,38
N1–C2–C3–O4	38,20	29,05	34,42	26,57	-57,38	35,03
N1–C2–C3–O12	175,27	2,77	170,19	-3,49	167,77	9,43
N8–C9–N10–H23	-172,53	0,78	-170,92	0,48	-172,47	0,69

Fonte: Própria, 2021.

O ângulo entre X–H...Y–Z, onde Z é um átomo ligado ao receptor de prótons Y, nas duas ligações de hidrogênio formadas foi mais variado em ARG-W3, ocasionado mudanças de 27,09° e 19,42°, e em ARG-W1, variando 1,07° e 19,01°, no estado S₁ frente ao S₀ (Tabela 6.6). Em ARG-W2 ocorreu apenas um aumento de 1,08° entre C9–N11...O27–H28, e de 0,80° entre N10–H23...O27–H28, indicando que o ângulo entre a água e a ARG não foi significativamente alterado no estado S₁.

As variações no ângulo de ligação da ARG no estado S_1 frente ao S_0 dos complexos 1:1 foram similares (Tabela 6.6). Em decorrência da torção no grupo NH_2 , a mudança mais significativa no ângulo diedro da ARG nos complexos foi na ligação entre H14-N1-C2-C3 e N1-C2-C3-O4 , sendo a maior observada em ARG-W3, variando $40,38^\circ$ e $35,03^\circ$, respectivamente. Devido a presença de carbonos com hibridização sp^3 , nos três complexos 1:1 também ocorreram variações entre C3-C2-C5-C6 e C2-C5-C6-C7 , sendo a maior mudança no complexo ARG-W1, variando $7,75^\circ$ e $5,26^\circ$ frente ao estado S_0 .

Complexos 1:2

A energia, $E_{(\text{TD})}$, obtida com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ, bem como a $ZPE_{(\text{TD})}$, $E_{ZPE(\text{TD})}$ e $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ do complexo 1:2 de ARG e H_2O que convergiu (ARG-2Wa) no estado S_1 está apresentada na Tabela 6.7. As distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio do ARG-2Wa no estado S_1 , bem como a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros no estado S_1 e S_0 , estão apresentados na Tabela 6.8.

Tabela 6.7: Resultados obtidos no estado S_1 da ARG-2Wa, utilizando a TD-DFT. $E_{(\text{TD})}$ é a energia obtida com as bases, ao passo que $ZPE_{(\text{TD})}$ e E_{ZPE} é a energia do ponto zero e a energia corrigida pela $ZPE_{(\text{TD})}$, $\text{BSSE}^{\text{CP-TD}}$ é o Erro de superposição do conjunto de bases, $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ (em kJ mol^{-1}) é a Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo $ZPE_{(\text{TD})}$ e $\text{BSSE}^{\text{CP-TD}}$, A, B e C são as constantes rotacionais (em GHz), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da $\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$, considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	ARG-2Wa
6-31G(d,p)	$E_{(\text{TD})}$	-759,038328
cc-pVTZ	$E_{(\text{TD})}$	-759,582948
	$ZPE_{(\text{TD})}$	0,269617
	$E_{ZPE-\text{TD}}$	-759,340293
	BSSE^{CP}	0,00752775
	$\Delta E_{\text{Int}}^{\text{C-TD}}$ (kJ mol^{-1})	—
	A(GHz)	1,3173
	B (GHz)	0,1890
	C (GHz)	0,1761

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 6.8: Distâncias das ligações H...Y e H-X, e ângulos entre X-H...Y dos complexos de ARG-H₂O bem como os resultados dos principais ângulos diedros entre os átomos da ARG e entre a ARG e O-H(ligado) das águas nos complexos no estado S₁. Também estão apresentados o módulo da variação desses parâmetros entre os estados S₀ e S₁ correspondente, $\Delta S = |S_0| - |S_1|$. As distâncias estão em Angstrom (Å) e os ângulos em graus (°). Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Ligações	ARG-2Wa	
	S ₁	ΔS
H26...O(H ₂ O)	1,95	0,19
H(31)28...O4	(1,75)	(-0,23)
H23...O27	2,07	-0,02
H28...N11	1,87	0,04
H14...O27	—	—
O12-H26	0,98	-0,01
O27-H28	0,98	0,00
N10-H23	1,02	0,01
N1-H14	—	—
H31-O30	0,99	0,02
O12-H26...O(H ₂ O)	149,55	-7,68
O-H(H ₂ O)...O4	156,69	26,66
N10-H23...O27	146,92	0,47
O27-H28...N11	155,36	-2,01
N1-H14...O27	—	—
N8-H22...N11	—	—
O12-H26...O(H ₂ O)-H	5,94	-1,12
C3=O4...O(H ₂ O)-H	18,54	-6,97
N1-H14...O27-H28	—	—
C9-N11...O27-H28	-5,34	-0,98
N10-H23...O27-H28	2,089	0,80
N8-H22...N11-C2	—	—
C2-C5-C6-C7	171,31	-4,28
C3-C2-C5-C6	-49,17	-16,67
C5-C6-C7-N8	66,43	0,60
C7-N8-C9-N10	-172,12	-0,79
C7-N8-C9-N11	7,44	0,78
H14-N1-C2-C3	11,027	25,15
N1-C2-C3-O4	-39,11	22,27
N1-C2-C3-O12	-176,30	12,01
N8-C9-N10-H23	-172,24	0,54

Fonte: Própria, 2021.

Assim como nos complexos 1:1, ARG-2Wa mostrou-se mais estável no estado S₀ do que no S₁, obtendo-se a $E_{ZPE-TD} = -759,340293$ Hartree (Tabela 6.7), resultando em uma diferença de 0,14865 Hartree frente à E_{ZPE} .

As interações das águas com a ARG em ARG-2Wa (Figura 6.5) formaram estruturas similares às interações individuais em ARG-W1 e ARG-W2 no estado S₁ (Figura 6.3). O grupo NH₂ no estado S₁ do ARG-2Wa foi rotacionado em relação ao S₀, permanecendo em uma posição similar à observada em ARG-W1 e ARG-W2 no estado S₁ e S₀.

No estado S₁ frente ao S₀ do ARG-2Wa ocorreu um aumento de 0,19 e 0,04 Å entre H26...O30 e H28...N11, bem como uma diminuição de 0,01 Å entre O12-H26. A distância O27-H28 não foi alterada. Em ARG-2Wa também houve diminuição de 0,23 e 0,02 Å entre

H31...O4 e H23...O27, bem como um aumento de 0,02 e 0,01 Å entre H31–O30 e N10–H23, respectivamente. O ângulo das ligações de hidrogênio também foi variado nos dois estados eletrônicos, sendo a maior mudança observada em N10–H23...O27, ocasionado um aumento de 26,66° (Tabela 6.8).

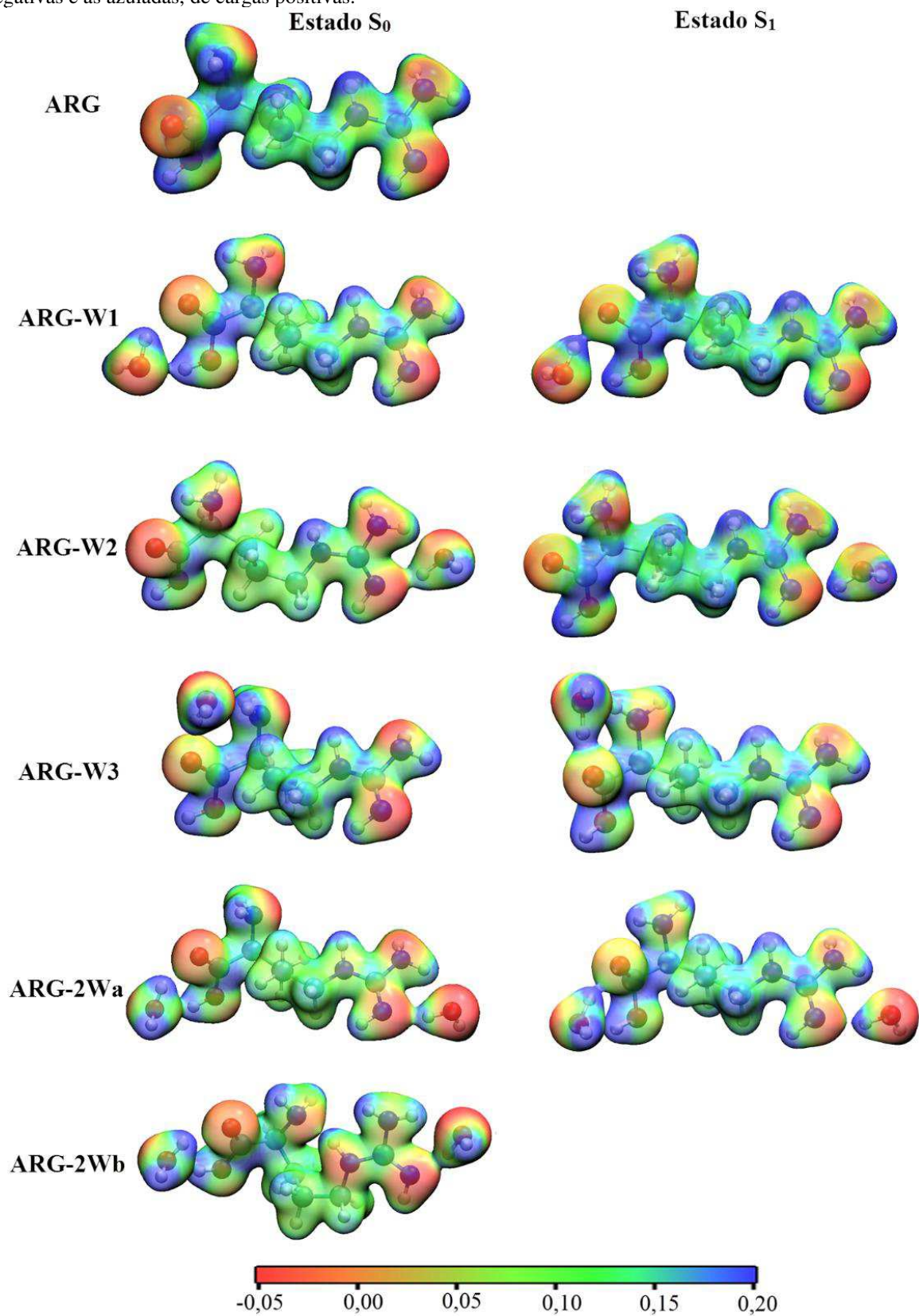
Como apresentado na Tabela 6.8, o ângulo diedro entre O12–H26...O30–H31 e C3=O4...O30–H1 foi diminuído em 1,12 e 6,97°, ao passo que entre C9– N11...O27–H28 e N10–H23...O27–H28 ocorreram variações de apenas 0,98 e 0,80°. Isso indica que a planicidade das águas com os grupos funcionais interagentes da ARG não foi significativamente alterado em decorrência da excitação eletrônica em ARG-2Wa.

6.2 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

Os mapas de superfície de potencial eletrostático (em Å⁻³), bem como as cargas de Mulliken da ARG e dos complexos de ARG e H₂O nos estados S₀ e S₁ foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ, e estão apresentados na Figura 6.7 e Tabela 6.9, respectivamente. As regiões de coloração mais azuladas nos mapas contêm os maiores valores de densidade de carga positivas, enquanto as de cores vermelhas/avermelhadas contêm uma maior presença de cargas negativas.

O módulo do momento de dipolo, em Debyes (D), da ARG e dos complexos de ARG e H₂O nos dois estados eletrônicos estudados estão apresentados na Tabela 6.9, ao nível cc-pVTZ. No estado fundamental, todos os complexos estudados mostraram-se mais polares do que a ARG isolada. ARG-W3 foi o complexo 1:1 menos polar nos dois estados eletrônicos, e no qual obteve-se a menor variação no dipolo em relação a ARG isolada no estado S₀, o que evidencia a menor redistribuição de carga na ARG neste complexo. ARG-W1 foi o complexo 1:1 com maior dipolo no estado S₀ (5,24 D) e no S₁ (3,46 D). Para ARG-W2 obteve-se um dipolo de 4,10 D no estado S₀, e de 3,01 D no S₁. No estado fundamental, o maior momento de dipolo dos complexos 1:2, bem como a maior diferença no valor desse parâmetro em relação à ARG isolada, foi o do ARG-2Wb, sendo este de 6,30 D. Para ARG-2Wa obteve-se um dipolo de 4,53 D, no estado S₀, e de 2,72 D no estado S₁.

Figura 6.7: Densidade de carga na ARG e dos seus complexos com a H₂O, plotada em uma superfície equipotencial. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: Própria, 2021.

Tabela 6.9: Módulo do momento de dipolo resultante (em Debyes, D) da ARG e dos seus complexos com água nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Dipolo	ARG	ARG-W1	ARG-W2	ARG-W3	ARG-2Wa	ARG-2Wb
S_0	3,35	5,25	4,10	3,39	4,53	6,30
S_1	—	3,46	3,01	1,61	2,72	—

Fonte: Própria, 2021.

As cargas de Mulliken da ARG isolada e dos complexos nos estados S_0 e S_1 estão apresentadas na Tabela 6.10 e 6.11, respectivamente, ao nível cc-pVTZ. A interação da água com a guanidina e a formação da ligação de hidrogênio intramolecular em ARG-2Wb provocou uma alta redistribuição de carga nos átomos do NT no estado fundamental (Tabela 6.10). No estado S_0 , as mudanças mais visíveis nesse complexo foram no N1 e N8, os quais tornaram-se mais negativamente carregados, e no N10 e H23, que se tornaram positivamente carregados.

Tabela 6.10: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos da ARG e da água nos complexos 1:1 de ARG-H₂O nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	ARG		ARG-W1		ARG-W2		ARG-W3	
	S_0	S_1	S_0	S_1	S_0	S_1	S_0	S_1
N1	-0,2600	-0,2760	-0,3985	-0,2780	-0,4028	-0,3410	-0,4589	
C2	-0,0702	-0,0623	0,002547	-0,0782	-0,0194	-0,0354	0,0009	
C3	0,2188	0,2942	0,3582	0,2569	0,3361	0,3229	0,3705	
O4	-0,2549	-0,3366	-0,3765	-0,2556	-0,3226	-0,3526	-0,3611	
C5	-0,0613	-0,0743	-0,1384	-0,0799	-0,1412	-0,1398	-0,1362	
C6	-0,1561	-0,1388	-0,1840	-0,1390	-0,1821	-0,2138	-0,1850	
C7	-0,0048	0,0005	-0,0959	0,0004	-0,0965	-0,0831	-0,0943	
N8	-0,2501	-0,2547	-0,1970	-0,2592	-0,1912	-0,1896	-0,1978	
C9	0,2252	0,2252	0,1895	0,3135	0,2547	0,1880	0,1894	
N10	-0,2478	-0,2480	-0,2758	-0,2585	-0,2849	-0,2743	-0,2757	
N11	-0,3238	-0,3252	-0,3489	-0,3915	-0,4005	-0,3535	-0,3494	
O12	-0,2260	-0,2480	-0,2688	-0,2269	-0,2644	-0,2541	-0,2454	
H13	0,1072	0,1058	0,1417	0,1086	0,1416	0,1312	0,1213	
H14	0,1183	0,1207	0,1550	0,1231	0,1577	0,1513	0,2110	
H15	0,1086	0,0975	0,1397	0,1020	0,1387	0,1282	0,1212	
H16	0,0653	0,0574	0,0901	0,0617	0,0909	0,0950	0,1007	
H17	0,0701	0,0722	0,0907	0,0741	0,0901	0,0947	0,0821	
H18	0,0741	0,0713	0,0900	0,0680	0,0876	0,0892	0,0976	
H19	0,0583	0,0592	0,0843	0,0620	0,0866	0,0897	0,0750	
H20	0,0733	0,0715	0,0931	0,0741	0,0938	0,0899	0,0928	
H21	0,0603	0,0583	0,0915	0,0601	0,0920	0,0868	0,0879	
H22	0,1196	0,1200	0,1222	0,1228	0,1231	0,1271	0,1231	
H23	0,1326	0,1316	0,1506	0,1378	0,1530	0,1502	0,1505	
H24	0,1191	0,1167	0,1385	0,1203	0,1393	0,1403	0,1387	
H25	0,1061	0,1067	0,1281	0,1102	0,1256	0,1254	0,1274	
H26	0,1980	0,2190	0,2147	0,2021	0,2152	0,2163	0,2130	
O27	—	-0,3764	-0,4711	-0,4243	-0,4832	-0,4446	-0,4562	
H28	—	0,2128	0,2523	0,2142	0,2525	0,2066	0,1983	
H29	—	0,1996	-0,3985	0,1793	0,2102	0,2489	0,2587	
O30	—	—	—	—	—	—	—	
H31	—	—	—	—	—	—	—	
H32	—	—	—	—	—	—	—	

Fonte: Própria, 2021.

Como pode-se observar na Figura 6.6 e Tabelas 6.10 e 6.11, ocorreram significativas transferências de carga entre a H₂O e a ARG nos dois estados eletrônicos, além de ter ocorrido diversas redistribuições de carga decorrentes da mudança no estado eletrônico. Nos complexos em que se obteve a convergência do estado S₁ percebeu-se que o átomo de N1, N10 e O4, bem como o O27 e O30 da água, mostrou-se mais negativo no estado S₁ do que no S₀ dos complexos.

Tabela 6.11: Cargas de Mulliken, em Hartree, nos átomos da ARG e da água nos complexos 1:2 de ARG-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	ARG	ARG-2Wa		ARG-2Wb
	S ₀	S ₀	S ₁	S ₀
N1	-0,2600	-0,3229	-0,3904	-0,3166
C2	-0,0702	-0,0294	0,0032	-0,0261
C3	0,2188	0,3142	0,3740	0,3413
O4	-0,2549	-0,3789	-0,3912	-0,3758
C5	-0,0613	-0,1230	-0,1397	-0,1664
C6	-0,1561	-0,2087	-0,1748	-0,1924
C7	-0,0048	-0,0877	-0,0978	-0,0718
N8	-0,2501	-0,1851	-0,1948	-0,1965
C9	0,2252	0,2474	0,2501	0,2372
N10	-0,2478	-0,2783	-0,2799	-0,2806
N11	-0,3238	-0,4016	-0,3980	-0,4116
O12	-0,2260	-0,2864	-0,2722	-0,2893
H13	0,1072	0,1305	0,1425	0,1397
H14	0,1183	0,1415	0,1608	0,1452
H15	0,1086	0,1219	0,1220	0,1216
H16	0,0653	0,0896	0,1013	0,0976
H17	0,0701	0,0970	0,0875	0,1072
H18	0,0741	0,0941	0,0892	0,1025
H19	0,0583	0,0891	0,0813	0,0871
H20	0,0733	0,0935	0,0957	0,0914
H21	0,0603	0,0891	0,0913	0,0642
H22	0,1196	0,1276	0,1232	0,1304
H23	0,1326	0,1527	0,1549	0,1475
H24	0,1191	0,1392	0,1378	0,1376
H25	0,1061	0,1245	0,1267	0,1201
H26	0,1980	0,2346	0,2174	0,2391
O27	—	-0,4838	-0,4810	-0,4904
H28	—	0,2533	0,2520	0,2560
H29	—	0,2067	0,2076	0,2037
O30	—	-0,4310	-0,4722	-0,4241
H31	—	0,2444	0,2512	0,2442
H32	—	0,2258	0,2226	0,2282

Fonte: Própria, 2021.

6.3 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS

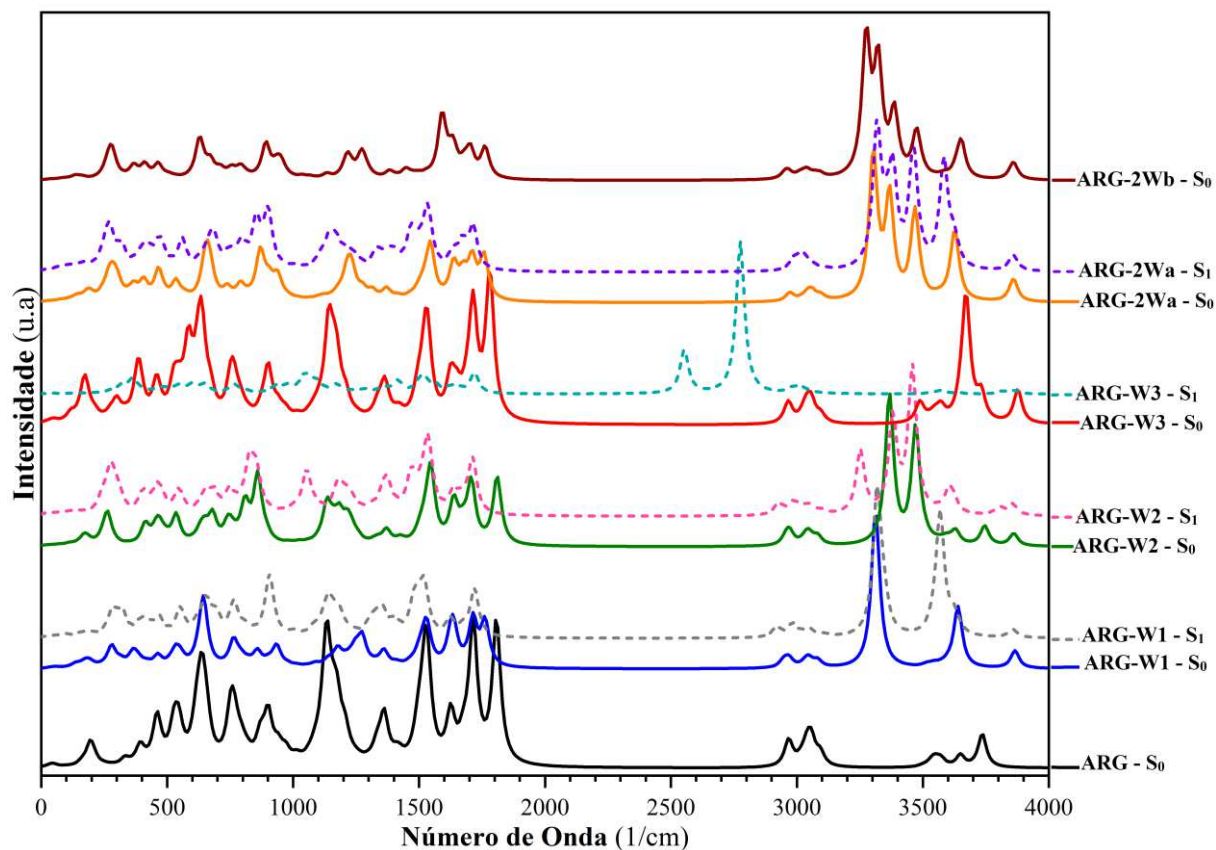
A ARG é composta por 26 átomos, por isso, ela apresenta 62 modos normais de vibração. Os complexos 1:1 e 1:2 formados pela ARG e a H₂O, apresentam 81 e 90 modos de vibração, respectivamente. Na Figura 6.8 estão apresentados os espectros IV da ARG isolada e da ARG-2Wb no estado S₀, bem como dos demais complexos 1:1 e 1:2 nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

6.3.1 Estado Fundamental

No espectro IV, espera-se contribuições entre 1700 a 1800 cm⁻¹ para grupos de COOH na ARG canônica e na faixa de 1500 à 1600 cm⁻¹ para trechos do resíduo carboxilato (COO-) em tautômeros zwitteriônicos de ARG (HERNANDEZ *et al.*, 2010; KUMAR; RAI, 2010; RAK *et al.*, 2001). No espectro da ARG isolada, as bandas acopladas e fortes em 1714,74 e 1807,40 cm⁻¹ são referentes a deformação axial C=N e C=O, respectivamente, indicando que a ARG está na sua forma Canônica. Linder *et al.* (2005) obtiveram o espectro IV experimental da lisina e da alanina na fase gasosa sem a ocorrência da decomposição térmica dessas moléculas, e relataram frequências de absorção teóricas similares às obtidas neste trabalho para o estiramento C=O e O-H.

A banda de absorção à 3735,59 cm⁻¹ no espectro IV da ARG isolada é atribuída ao estiramento O-H do grupo COOH. As bandas fracas em 3497,68 e 3567,20 cm⁻¹ são referentes ao estiramento simétrico, ao passo que as bandas à 3546,28 e 3648,81 cm⁻¹ referem-se ao estiramento assimétrico do NH₂ e do NH₂ da guanidina, respectivamente. As respectivas bandas médias em 1625,57 e 1676,18 cm⁻¹ são referentes ao dobramento angular do NH₂ e do NH₂ da guanidina. No espectro IV experimental da ARG em solução aquosa, o dobramento angular do NH₂ e do NH₂ da guanidina foi relatado em ~ 1680,00 cm⁻¹ por Kumar e Rai (2010), e em 1600,00 e 1620,00 cm⁻¹ por Hernández *et al.* (2010). Bhunia *et al.* (2016) também observaram um pico à 1673,00 cm⁻¹ referente ao estiramento simétrico do NH₂ da guanidina no espectro IV experimental da ARG, à pH = 10,5.

Figura 6.8: Espectro infravermelho (IV) da molécula de ARG isolada e dos complexos de ASP-(H₂O)₂ no estado S₀ e no S₁ (para as estruturas que convergiram), ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda estão em cm⁻¹.



Fonte: Própria, 2021.

Complexos 1:1

Em ARG-W1, a banda de absorção mais forte no espectro IV ocorreu em 3312,33 cm⁻¹ (Figura 6.8), atribuída ao estiramento O–H do COOH, ocasionando uma diminuição de 423,26 cm⁻¹ na frequência dessa banda de absorção em comparação ao da ARG isolada. A segunda banda mais intensa em ARG-W1 foi atribuída ao estiramento do O–H da água, em 3638,80 cm⁻¹, ocasionando diminuição de 161,54 cm⁻¹ em comparação com o estiramento simétrico da água isolada.

Nos complexos onde a água não interagiu com o COOH (ARG-W2 e ARG-W3), a banda mais intensa foi atribuída ao estiramento O27–H28 da água (Figura 6.8). Em ARG-W2 essa banda ocorreu à 3367,38 cm⁻¹, acoplado ao estiramento simétrico do H23–N10–H24. Em ARG-W3 essa banda ocorreu em 3671,54 cm⁻¹, resultando em uma diminuição 128,80 cm⁻¹ no estiramento simétrico da água. Desvios dessa magnitude no estiramento simétrico da água

também já foram observados em espectros IV teóricos de compostos de Benzimidazol com moléculas de água interagindo como N (BHATTACHERJEE; WATEGAONKAR, 2016)

Nos complexos 1:1 onde a água interagiu com os grupos NH_2 da ARG também foram observados desvios nos modos vibracionais destes grupos. Bhunia *et al.* (2016) estudaram as mudanças no espectro IV teórico de complexos de $\text{ARG}-(\text{H}_2\text{O})_{10}$, e espectros IV experimentais da ARG em solução, em valores diferentes de pH, e também identificaram mudanças na frequência de vibração dos átomos da guanidina e do NH_2 causadas por ligações de hidrogênio. Devido a fraca força da ligação de hidrogênio em ARG-W3, só foi observado uma diminuição de $50,31 \text{ cm}^{-1}$ na banda do dobramento angular do NH_2 . Em ARG-W2 ocorreu um aumento de $52,06 \text{ cm}^{-1}$ no estiramento simétrico do NH_2 da guanidina, bem como uma diminuição de $177,34 \text{ cm}^{-1}$ no estiramento assimétrico e de $40,35 \text{ cm}^{-1}$ no dobramento angular do NH_2 desse grupo.

Nos complexos onde a água interagiu com o COOH ocorreu uma diminuição na frequência da banda do estiramento C=O da ARG, o qual também já foi relatado por Maréchal (2007). Tanto a banda do estiramento C=O quanto a do C=N foram as mais intensas do espectro IV da ARG-W3, sendo estas mais intensas do que na ARG isolada e nas demais conformações. Tal fato pode ter ocorrido porque não houve interações com o COOH e a guanidina, e pela fraca ligação de hidrogênio formada entre a água e o NH_2 , diminuindo a intensidade do estiramento X-H nesse complexo.

Complexos 1:2

Nos dois complexos 1:2, ARG-2Wa e ARG-2Wb, a banda de absorção mais forte no espectro IV, observada em, respectivamente, $3303,27$ e $3274,89 \text{ cm}^{-1}$ (Figura 6.8), foi atribuída ao estiramento O-H do COOH. Devido a formação das ligações de hidrogênio, ocorreu uma diminuição de $432,32 \text{ cm}^{-1}$ (em ARG-2Wa) e de $460,71 \text{ cm}^{-1}$ (em ARG-2Wb) na frequência dessa banda de absorção em comparação ao da ARG isolada. O desvio na frequência dessa banda foi maior nos dois complexos 1:2 do que em ARG-W1.

Em ARG-2Wa e ARG-2Wb, o estiramento O27-H28, da água que interagiu com a guanidina, ocorreu em $3367,70 \text{ cm}^{-1}$ e $3322,37 \text{ cm}^{-1}$, resultando em uma diminuição de $432,64$ e $477,94 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Na água que interagiu com o COOH, o estiramento do O30-H32 ocorreu em $3625,54 \text{ cm}^{-1}$ e $3652,35 \text{ cm}^{-1}$, ocasionando em uma diminuição de $174,80$ e $147,99 \text{ cm}^{-1}$ nesses respectivos complexos.

Tanto nos complexos 1:1 quanto nos complexos 1:2, a diminuição na frequência e o aumento na intensidade da banda de deformação axial do O-H da água que interagiu com a

guanidina foi maior nos complexos mais estáveis (onde houve a formação de ligações de hidrogênio mais fortes) do que nos mais instáveis. Tal fato também evidencia que as interações $O-H\cdots N_{(ARG)}$ serão mais fortes do que as ligações $O-H\cdots O_{(ARG)}$. No entanto, as ligações entre $O-H\cdots O_{(H_2O)}$ foram mais desviadas ao vermelho do que entre $O-H\cdots O_{(ARG)}$ e, conseqüentemente, foram mais fortes.

Diferentemente das demais conformações, em ARG-2Wb observou-se uma banda à $3386,43\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento da ligação $N8-H22$. Como na ARG isolada o estiramento $N8-H22$ ocorreu em $3573,32\text{ cm}^{-1}$, houve uma diminuição de $186,89\text{ cm}^{-1}$ e um aumento na intensidade dessa banda de absorção em ARG-2Wb. Esse desvio confirma que, de fato, ocorreu uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os átomos $N8-H22\cdots N1$ nesse complexo.

Em ARG-2Wa e ARG-2Wb, ocorreu uma diminuição de $77,56$ e $71,17\text{ cm}^{-1}$ na banda do estiramento simétrico do NH_2 da guanidina, bem como de $16,52$ e $14,22\text{ cm}^{-1}$ no estiramento assimétrico desse grupo, respectivamente. Nos complexos 1:1 e 1:2 onde a água interagiu com a guanidina também ocorreu um desvio ao vermelho na banda de estiramento $C=N$. Ou seja, assim como na ligação $X-H$, as ligações de hidrogênio também enfraqueceram ligações $C=X$.

6.3.2 Estado Excitado

Complexos 1:1

As mais intensas no espectro IV do ARG-W1 no estado S_1 , em $3318,58$ e $3568,0\text{ cm}^{-1}$, são referentes ao estiramento $O27-H28$ e $O12-H26$ (Figura 6.8). Em comparação com o estado S_0 , no estado S_1 do ARG-W1 ocorreu uma diminuição de $320,22\text{ cm}^{-1}$, na banda do estiramento $O27-H28$, e um aumento de $255,98\text{ cm}^{-1}$ na banda do estiramento $O12-H26$. Ou seja, a ligação $O27-H28$ foi enfraquecida e a ligação $O12-H26$ foi fortalecida no estado S_1 frente ao S_0 .

Assim como no estado S_0 , banda mais intensa no espectro IV do ARG-W2 no estado S_1 ocorreu em $3380,76$ e $3458,71\text{ cm}^{-1}$, referente ao acoplamento do estiramento $O27-H28$ e do estiramento simétrico do $H23-N10-H24$. Ocorreu um aumento de $13,37\text{ cm}^{-1}$ na primeira banda, e uma diminuição de $12,76\text{ cm}^{-1}$ na segunda banda de absorção referente a esses modos em relação ao estado S_0 . Essas ligações foram menos desviadas do que as do ARG-W1, indicando que, diferentemente do estado fundamental, as interações $O-H\cdots N_{(ARG)}$ serão mais fracas do que as ligações $O-H\cdots O_{(ARG)}$ no estado S_1 .

A banda em $3252,02\text{ cm}^{-1}$ no espectro IV do ARG-W2 no estado S_1 (Figura 6.8) é referente ao estiramento simétrico do grupo NH_2 . Apesar de não ter ocorrido interações com

esse grupo, houve uma diminuição de $259,46\text{ cm}^{-1}$ nessa banda em relação ao estado S_0 do ARG-W2.

A banda mais intensa no espectro IV do ARG-W3 no estado S_1 ocorreu em $2775,31\text{ cm}^{-1}$, e é referente ao acoplamento do estiramento O27–H29 e N1–H14. Diferentemente do estado S_1 , no S_0 não houve esse acoplamento, mas percebe-se que ocorreu uma diminuição de $896,22$ e $712,77\text{ cm}^{-1}$ nessa banda no estado S_1 em relação aos respectivos estiramentos O27–H29 e N1–H14 no S_0 , indicando que houve um significativo enfraquecimento nessas ligações.

Complexos 1:2

Como não houve a convergência da estrutura do ARG-2Wb, não se pôde obter o espectro IV no estado S_1 desse complexo. No espectro IV do estado S_1 do ARG-2Wa, o estiramento O38–H31 e O12–H16 ocorreu em $3318,03$ e $3583,11\text{ cm}^{-1}$, ocasionando uma diminuição de $307,51$ e $279,83\text{ cm}^{-1}$, respectivamente, em relação ao estado S_0 do complexo.

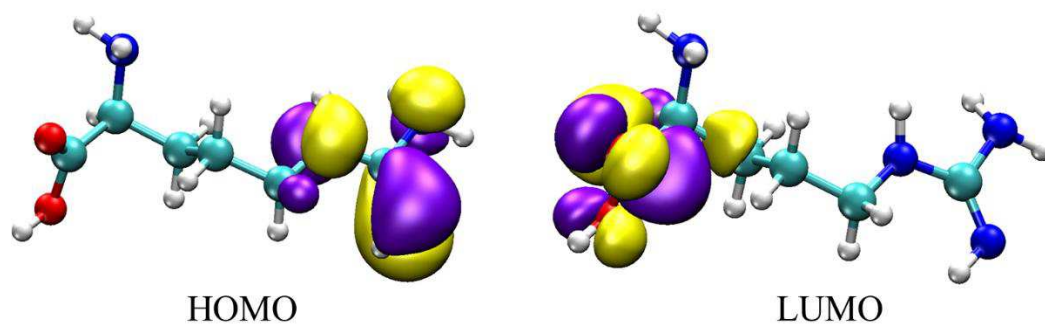
As bandas em $3380,80$ e $3462,49$ são atribuídas ao acoplamento do estiramento O27–H28 e H23–N10–H24, ocasionando um aumento de $13,10\text{ cm}^{-1}$, e uma diminuição de $6,24\text{ cm}^{-1}$ nessas respectivas bandas em relação ao estado S_0 do ARG-2Wa. O desvio nessas bandas acopladas no estado S_1 do ARG-2Wa foram menores do que em ARG-W2. A banda do estiramento O–H do COOH e da água que interagiu com esse grupo foi mais desviado à uma frequência menor, ou seja, essa ligação foi mais enfraquecida, do que o O27–H28 da água que interagiu com a guanidina, evidenciando a maior força da ligação de hidrogênio com o COOH no estado S_1 .

6.4 TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_1$

6.4.1 Orbitais Moleculares de Fronteira

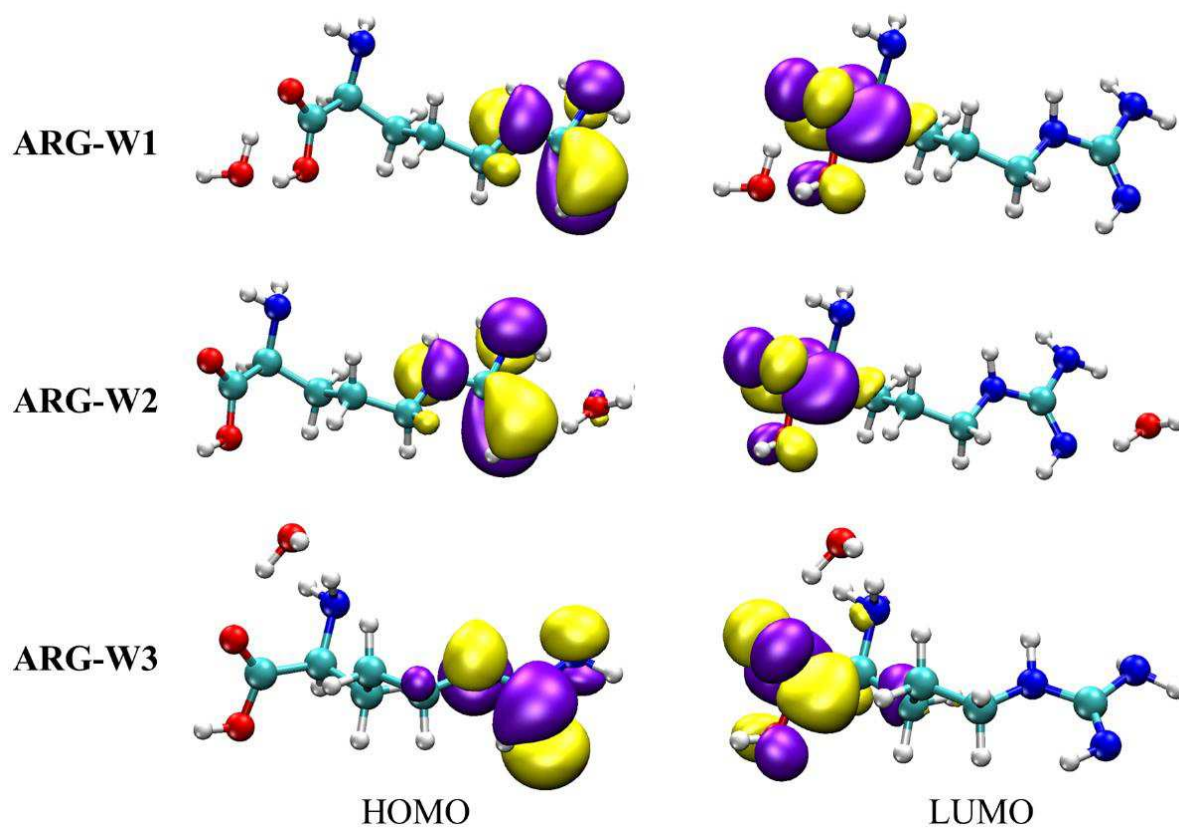
Os orbitais Moleculares de fronteira da ARG estão apresentados na Figura 6.9, ao passo que os dos complexos 1:1 e 1:2 estão apresentados na Figura 6.10 e 6.11, respectivamente, ao nível cc-pVTZ. Em todas as estruturas da ARG ocorreu uma predominância do orbital HOMO entre os átomos da guanidina, e do orbital LUMO nas proximidades do COOH, exceto no seu H26. Consequentemente, a densidade eletrônica do COOH será aumentada e a do grupo guanidina será diminuída no estado excitado.

Figura 6.9: Orbitais moleculares de fronteira da ARG isolada, determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



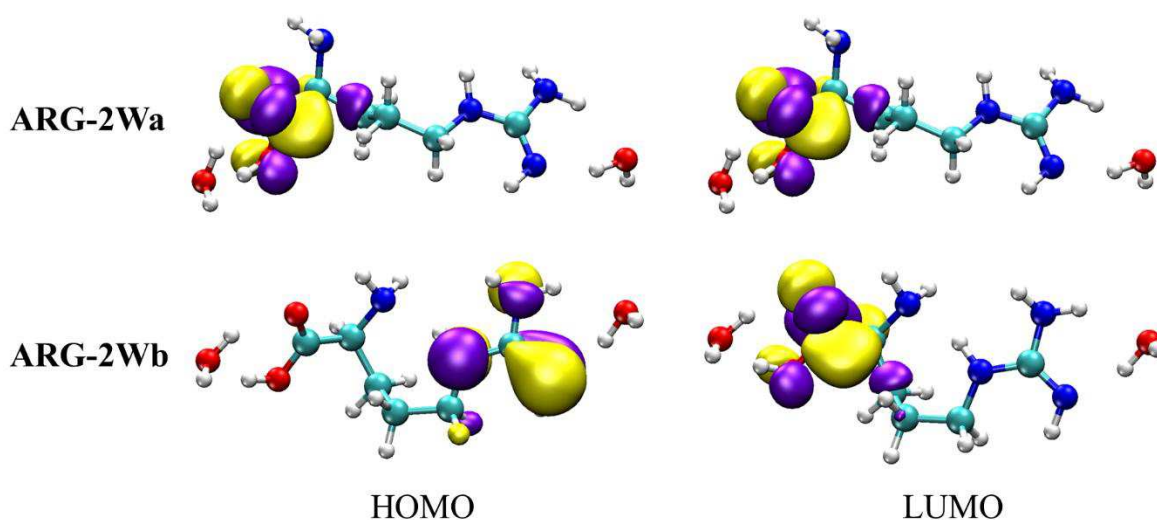
Fonte: Própria, 2021.

Figura 6.10: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:1 ARG-H₂O, determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Figura 6.11: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:2 ARG-(H₂O)₂, determinados ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Dessa forma, em ARG-W1 e ARG-W3, a água interagiu diretamente com os átomos em que se encontrava o orbital LUMO (grupo COOH), mas não houve interações com o HOMO. Em ARG-W3 o orbital LUMO também se dispôs no N do NH₂. Diferentemente das demais estruturas, em ARG-W2, a H₂O interagiu apenas o orbital HOMO (guanidina), o qual também se dispôs no átomo de O da água, indicando que a densidade eletrônica nesses átomos será diminuída no estado S₁ e, devido a isso, a interação da água com esses átomos será enfraquecida. Nos dois complexos 1:2, uma molécula de água interagiu o orbital HOMO, enquanto que a outra água interagiu com o LUMO. Ou seja, as interações da água com os átomos em que o orbital HOMO se dispôs vão ser enfraquecidas, e as interações da água com os átomos em que o LUMO se dispôs serão fortalecidas no estado S₁ do complexo.

6.4.2 Espectros UV-Vis

Os resultados do ΔE , em eV, do comprimento de onda, em nm, e da força de oscilador da transição eletrônica vertical S₁←S₀ da ARG e dos seus complexos, obtidos com a base cc-pVTZ, estão apresentados na Tabela 6.12. Também estão apresentados os resultados do módulo da variação de energia coulombiana, $|\Delta E_{Coulomb}|$, dos complexos de ARG e água nos estados S₀ e S₁, em eV.

Tabela 6.12: Resultados das transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ da ARG e dos complexos 1:1 e 1:2, utilizando os métodos da TD-DFT, com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferença de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador e $|\Delta E_{Coulomb}|$ é a variação de energia coulombiana.

Parâmetros	ARG	ARG-W1	ARG-W2	ARG-W3	ARG-2Wa	ARG-2Wb
6-31G(d,p)						
ΔE (eV)	5,5807	5,3996	5,5563	5,1938	5,7376	5,0020
λ (nm)	222,17	229,62	223,14	238,72	216,09	247,87
f	0,0048	0,0012	0,0069	0,0067	0,0098	0,0012
$ \Delta E_{Coulomb} $	—	0,3783 (S_0)	0,3524(S_0)	0,2653(S_0)	0,7116 (S_0)	0,7258 (S_0)
(eV)		0,3068 (S_1)	0,3482(S_1)	0,4685 (S_1)	0,6749 (S_1)	0,4856 (S_1)
cc-pVTZ						
ΔE (eV)	5,5584	5,5069	5,6260	5,2259	5,7042	5,0200
λ (nm)	223,06	225,14	220,38	237,25	217,36	246,98
f	0,0056	0,0122	0,0045	0,0061	0,0104	0,0010
$ \Delta E_{Coulomb} $	—	0,1978 (S_0)	0,1249 (S_0)	0,1370 (S_0)	0,3549 (S_0)	0,3568 (S_0)
(eV)		0,2984 (S_1)	0,07752 (S_1)	0,3116 (S_1)	0,3676 (S_1)	0,1954 (S_1)

Fonte: Própria, 2021.

O ΔE obtido para a ARG isolada foi de 5,5807 eV (222,7 nm). Os espectros de absorção UV-Vis da ARG em solução, obtidos experimentalmente por Kumar e Rai (2010), apresentaram bandas em 276, 226 e 278 nm, a valores de pH = 7, 8 e 10, respectivamente.

Para ARG-W1, ARG-W3 e ARG-2Wb, obteve-se uma respectiva diminuição de 0,05150 eV, 0,06760 eV e 0,5384 eV no ΔE desses complexos em comparação com o da ARG isolada, indicando que as ligações de hidrogênio nessas posições resultaram em um desvio ao vermelho na banda de absorção UV-Vis da ARG. Para ARG-W2 e ARG-2Wa obteve-se um aumento de 0,0676 eV e 0,1460 eV no ΔE do complexo em comparação com a ARG isolada, ocasionando um desvio ao azul na banda UV-Vis da ARG.

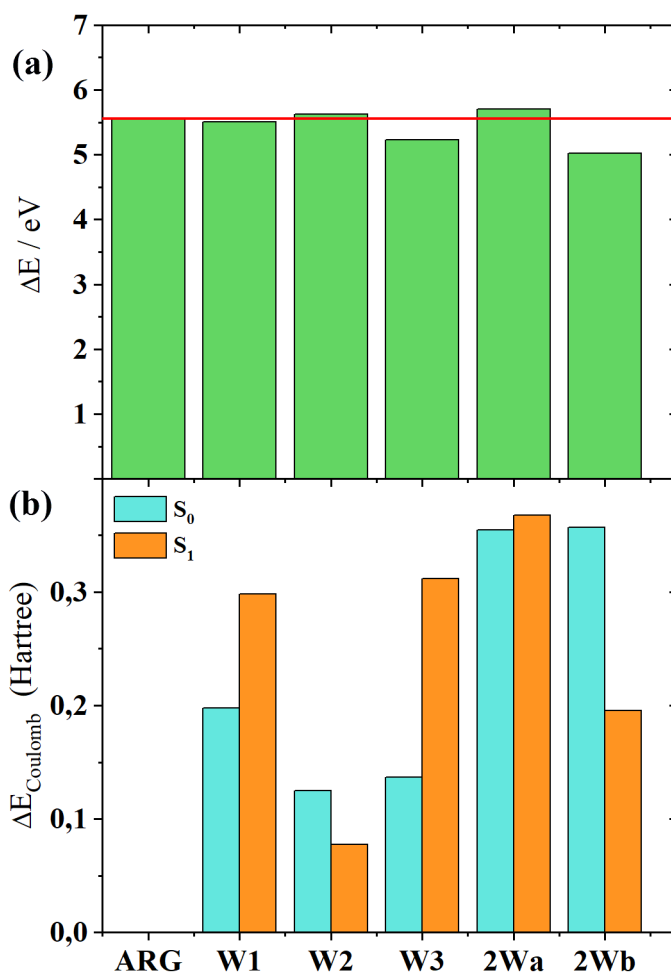
6.4.3 Variação de Energia Coulombiana

Como as mudanças nos espectros UV-Vis são possivelmente decorrentes das interações eletrostáticas e transferências de carga entre o doador e aceitador de prótons, é útil a realização de uma análise das mudanças na energia coulombiana, ou potencial eletrostática, do estado S_1 e S_0 dos complexos (Tabela 6.12). Na Figura 6.12 também estão apresentadas o ΔE do ASP e dos complexos, onde a linha em vermelho é utilizada para identificar se houve uma diminuição ou aumento no valor desse parâmetro nos complexos frente ao ASP isolado, bem como o $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 e S_0 correspondente dos complexos 1:1 e 1:2, ao nível cc-pVTZ.

Para ARG-W2 obteve-se uma diminuição de 0,04730 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 em comparação com o S_0 correspondente (Figura 6.12). Por outro lado, para ARG-W1 e ARG-

W3 obteve-se aumento de 0,1006 eV e 0,1746 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 , respectivamente.

Figura 6.12: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE da ARG e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao da ARG isolada, e no (b) estão o $|\Delta E_{Coulomb}|$ nos estados S_0 e S_1 dos complexos de ARG e H_2O , no qual um $|\Delta E_{Coulomb}|$ no estado S_1 maior que no S_0 indica uma estabilização eletrostática ao S_1 . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Apenas ARG-W2 foi o complexo 1:1 no qual a água interagiu com os átomos onde se dispôs o orbital HOMO, justificando a desestabilização eletrostática que ocorreu no seu estado S_1 . Isso também evidencia que o aumento no ΔE da ARG nesse complexo se deu em decorrência dessa desestabilização eletrostática do estado S_1 . Além disso, ocorreu um aumento na frequência de uma das bandas do estiramento X-H no estado S_1 frente ao S_0 , indicando que essa ligação foi fortalecida, por isso, pode ter ocorrido a desestabilização eletrostática do estado S_1 .

ARG-W1 e ARG-W3 foram os complexos 1:1 onde a água interagiu com os átomos em que se dispôs o orbital LUMO, justificando a estabilização eletrostática que ocorreu no estado

S_1 desses complexos, e indicando que a diminuição no seu ΔE ocorreu devido a isso. Ou seja, o aumento na densidade eletrônica de um grupo funcional no estado S_1 fortalece as ligações de hidrogênio formadas com o mesmo, resultando em um aumento no comprimento de onda banda de absorção UV-Vis da biomolécula (LIU *et al.* 2009). Além disso, nesses complexos ocorreu uma diminuição na frequência das bandas do estiramento X–H de ao menos uma das ligações de hidrogênio no estado S_1 frente ao S_0 , indicando que essa ligação foi enfraquecida, por isso, houve a estabilização no estado S_1 .

Para o complexo 1:2 em que ocorreu um desvio ao azul, ARG-2Wa, obteve-se um aumento de 0,01270 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 , enquanto que no complexo 1:2 onde houve um desvio ao vermelho, ARG-2Wb, obteve-se uma diminuição de 0,1614 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 . Isso indica que os desvios obtidos no ΔE e $|\Delta E_{Coulomb}|$ dos complexos 1:2 seguiram comportamentos contrários aos dos complexos 1:1 (Figura 6.12) e das estruturas de ácido fórmico e água estudadas por Velardez *et al.* (2001).

Em ARG-2Wa, uma das águas interagiu com o COOH, sendo essa a mesma posição que ocasionou uma estabilização eletrostática no estado S_1 em ARG-W1. A segunda molécula de água interagiu com a guanidina, sendo que na interação individual nessa mesma posição, em ARG-W2, houve uma desestabilização eletrostática do estado S_1 . A estabilização eletrostática em ARG-W1 foi 0,05330 eV maior que a desestabilização em ARG-W2, indicando que a atração eletrônica do estado S_1 , provocada pela interação da água com o COOH, foi maior que a repulsão provocada pela interação com a guanidina nesse mesmo estado eletrônico (Figura 6.12).

Dessa forma, a estabilização eletrostática do estado S_1 do ARG-2Wa evidencia que, mesmo com as interações simultâneas das duas águas, as atrações eletrônicas decorrentes das interações da água com o COOH foram maiores que as repulsões eletrônicas na interação com a guanidina, por isso, houve um aumento no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 desse complexo. Essa estabilização no estado S_1 da ARG-2Wa foi 0,0879 eV menor que em ARG-W1, ou seja, as interações de uma água com a guanidina foram capazes de desestabilizarem a interação da água com o COOH.

Apesar de em ARG-2Wb ter ocorrido interações com os mesmos grupos funcionais do ARG-2Wa, nele formou-se uma ligação de hidrogênio intramolecular. As ligações de hidrogênio intramoleculares das estruturas mais estáveis da ARG são, normalmente, enfraquecidas no estado S_1 (LING *et al.*, 2006). Por isso, além da presença do orbital HOMO no receptor de prótons nessa ligação intramolecular, tal fato pode ter ocasionado a desestabilização eletrostática do estado S_1 do complexo ARG-2Wb.

Esses resultados mostram que muitas vezes a mudança na variação de energia coulombiana, ou energia potencial eletrostática, entre os diferentes estados eletrônicos de um complexo formado por ligações de hidrogênio é útil para prever, ou justificar, os desvios na banda de absorção UV-Vis de uma molécula. Porém, em alguns casos, como ocorreu nos complexos 1:2 de ASP-(H₂O)₂, essa análise pode não ser tão eficaz, pois, devido as diferentes forças atrativas e repulsivas presentes no complexos, a estabilização ou desestabilização eletrostática do estado S₁ às vezes não justifica o desvio na banda de absorção no UV-Vis. Portanto, a mudança na energia coulombiana não deve ser a única utilizada para prever e analisar as mudanças espectrais nos diferentes estados eletrônicos de complexos formados por ligações de hidrogênio, pois, como já relatado por Chang *et al.* (2016), muitas outras interações e fenômenos concorrentes podem estar envolvido nesses desvios.

6.5 CONCLUSÕES

As ligações de hidrogênio acarretaram diversas mudanças nas propriedades eletrônicas, estruturais e energéticas da ARG. Os resultados apresentados neste trabalho mostraram que as ligações de hidrogênio entre a ARG e uma molécula de água no estado fundamental serão preferencialmente formadas no grupo guanidina (complexo ARG-W2), ao passo que as ligações de hidrogênio mais instáveis serão formadas entre a água com o grupo amino e carboxila (ARG-W3). Apesar de ter formado ligações de hidrogênio similares à ARG-2Wa, ocorreu uma torção na estrutura da ARG no complexo ARG-2Wb no estado S₀, resultando mudanças estruturais, na formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular e do complexo 1:2 mais estável.

No estado excitado não foi possível obter a convergência da ARG isolada e do ARG-2Wb devido às grandes torções causadas na estrutura da ARG nesse estado eletrônico e alta instabilidade. Todos os complexos de ARG mostraram-se mais instáveis no estado S₁ do que no S₀. A ordem de estabilidade no estado S₁ foi o contrário da do S₀, pois os complexos mais estáveis no estado S₀ foram os mais instáveis no S₁. Dessa forma, as ligações de hidrogênio entre uma molécula de água e a ARG no estado S₁ serão preferencialmente formadas com o O4 do COOH e com o grupo NH₂ (em ARG-W3) ao passo que as interações mais instáveis serão formadas entre a água e o grupo guanidina (em ARG-W2).

Ocorreram diversas mudanças na densidade eletrônica e cargas de Mulliken nos átomos da ARG e da água no estado S₀ do complexo em relação a esses monômeros, bem como no estado S₁ frente ao S₀ da estrutura correspondente. O complexo 1:1 mais polar no estado

fundamental e excitado foi o ARG-W3, seguido do ARG-W1 (onde as interações ocorreram com o COOH) e do ARG-W2. No estado S_0 , o complexo 1:2 mais polar foi o ARG-2Wb.

Em todos os complexos houve uma diminuição significativamente alta na frequência de vibração da banda de estiramento X–H (grupo doador de prótons) de todas as ligações de hidrogênio formadas no estado S_1 em relação ao S_0 correspondente. Apenas em ARG-W2 e ARG-2Wa ocorreu um aumento na frequência da banda de estiramento X–H das ligações de hidrogênio formadas entre a água e a guanidina no estado S_1 frente ao S_0 .

As ligações de hidrogênio formadas no complexo 1:1 onde a água interagiu com o grupo funcional onde se dispôs o orbital HOMO (ARG-W2) provocaram uma desestabilização eletrostática no estado S_1 do complexo em comparação com seu estado S_0 , devido a diminuição na densidade eletrônica deste grupo. O aumento na frequência da banda de estiramento X–H nesse complexo também indica a possível desestabilização eletrostática. Essa desestabilização resultou em um aumento no ΔE , ou diminuição no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis, da ARG.

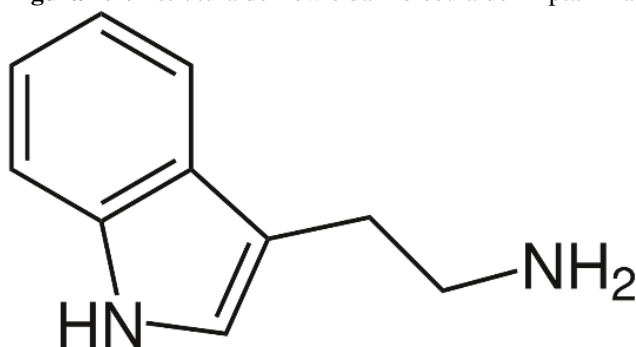
Nos outros dois complexos 1:1, ARG-W1 e ARG-W2, as ligações de hidrogênio foram formadas entre a água e o grupo onde se dispôs o orbital LUMO, resultando em uma estabilização eletrostática do estado S_1 desses complexos devido ao aumento na densidade eletrônica desse grupo funcional. A estabilização eletrostática do estado S_1 desses complexos provocou uma diminuição ΔE , ou aumento no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis, da ARG. A diminuição na frequência da banda de estiramento X–H e na distância das ligações $H\cdots O$ nesses complexos também foi significativamente alta, indicando que a estabilização eletrostática e diminuição no ΔE estão relacionadas com essa diminuição na banda IV.

Nos complexos 1:2 observou-se o contrário, ou seja, no complexo onde ocorreu uma diminuição no comprimento de onda (ARG-2Wb) houve uma desestabilização eletrostática do estado S_1 , ao passo que onde houve um aumento no comprimento de onda (ARG-2Wa) ocorreu uma desestabilização eletrostática desse estado eletrônico. Essa desestabilização do estado S_1 em ARG-2Wb pode ter ocorrido devido a presença da ligação de hidrogênio intramolecular na ARG, ao passo que a estabilização em ARG-2Wa pode ter sido ocasionada pelas maiores forças atrativas na interação da água com o COOH frente as forças repulsivas da sua interação com a guanidina nesse estado eletrônico.

7 INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE A TRIPTAMINA E MOLÉCULAS DE ÁGUA

A Triptamina, 2-(1H-indol-3-il)etilamina, ou TRYP, cuja estrutura de Lewis está apresentada na Figura 7.1, apresenta fórmula estrutural $C_{10}H_{12}N_2$. Ou seja, é composta por um grupo funcional indol, que contém uma amina secundária, NH, e por um grupo etilamina, o qual contém uma amina primária, NH_2 (MCDONALD; PERKINS; BULLER, 2019). A TRYP é um alcaloide monoamínico bioativo derivada do aminoácido triptofano e análoga da serotonina, além de ser encontrada em quantidades de traços no cérebro de mamíferos, e desempenhar um papel importante como neurotransmissor e neuromodulador (KHAN; NAWAZ, 2016; MCDONALD; PERKINS; BULLER, 2019).

Figura 7.1: Estrutura de Lewis da molécula de Triptamina.



Fonte: Adaptado de Nguyen e Pratt (2006).

Assim como outras aminas traço, a TRYP liga-se como agonista à receptores associados a aminas-traço (KHAN; NAWAZ, 2016). Há evidências do envolvimento da TRYP em manifestações neuropsiquiátricas, como em pacientes esquizofrênicos e deprimidos (MOUSSEAU, 1993). Em certas concentrações farmacológicas, esse neurotransmissor também apresenta propriedades similares a das anfetaminas, produzindo efeitos alucinógenos (ARAÚJO *et al.*, 2015).

A triptamina neutra pode assumir uma série de conformações devido a flexibilidade da sua cadeia lateral (grupo etilamina), como estabelecido pela primeira vez por Park *et al.* (1986) em estudos de feixe molecular. Sete conformações, mínimas em energia, da TRYP na fase gasosa já foram identificadas e designados por estudos experimentais de espectroscopia de emissão (CLARKSON *et al.*, 2005). Devido a essa flexibilidade, ao interagir com moléculas de água e ao mudar o estado eletrônico, a estrutura e as propriedades físicas, químicas, e até mesmo biológicas, da TRYP podem ser mudadas. Algumas propriedades das conformações,

parâmetros rotacionais, momentos dipolares desse neurotransmissor, ou seus derivados, na fase gasosa no estado fundamental já foram estudadas experimental e teoricamente (HEMACHANDRAN *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2017; MAROCHKIN *et al.*, 2017).

Há um número limitado de cálculos ou estudos no estado excitado e das transições eletrônicas envolvendo esse NT. Schmitt *et al.* (2006) utilizaram métodos da TD-DFT para analisar as propriedades de sete conformeros da TRYP e de um complexo de TRYP-H₂O no estado S₁ e nas transições S₁←S₀. Grégoire *et al.* (2006) realizaram cálculos da TRYP protonada e do triptofano nos estados S₀ e S₁ e das transições eletrônicas.

Foram realizadas análises minuciosas sobre as mudanças estruturais, energéticas, eletrônicas, vibracionais e ópticas na TRYP em decorrência da formação de ligações de hidrogênio com uma e duas moléculas de água. Para tal, analisou-se, além da TRYP isolada, dois complexos 1:1 de TRYP-H₂O, denominados de TRYP-W1 e TRYP-W2, e dois complexos 1:2 de TRYP-(H₂O)₂, chamados de TRYP-2Wa e TRYP-2Wb, nos estados S₀ e S₁, e nas transições eletrônicas verticais S₁←S₀.

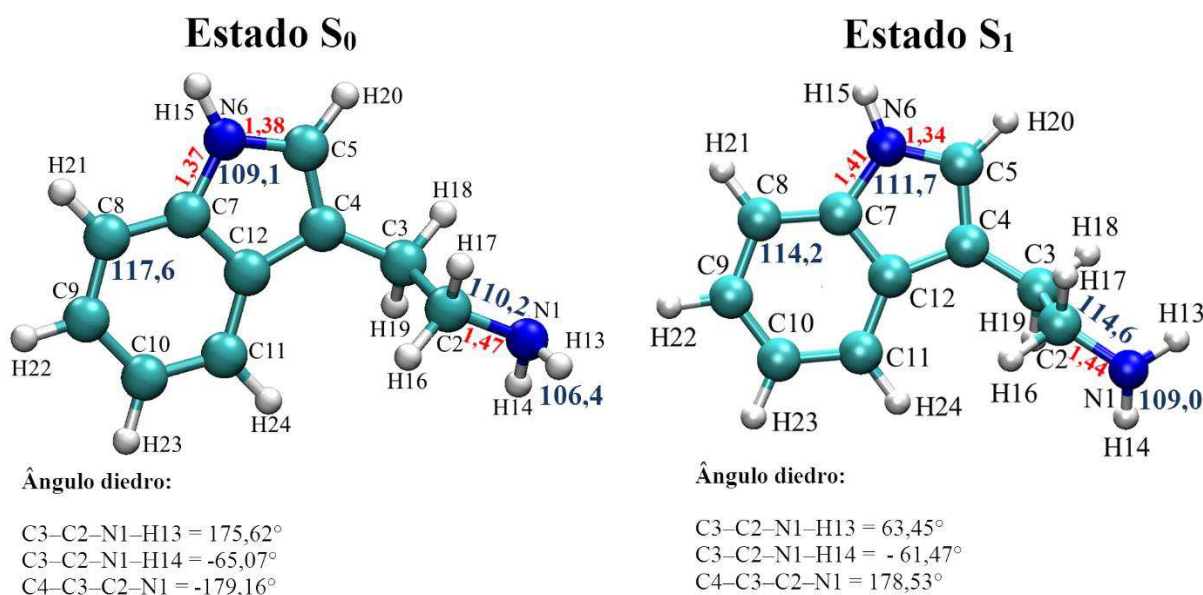
Tanto no estado S₀ quanto no S₁, no complexo TRYP-W1 a água interagiu com o grupo NH₂, ao passo que em TRYP-W2 a interação ocorreu com o NH do anel indol. Em TRYP-2Wa uma água interagiu com o NH₂ e outra com o NH, enquanto que em TRYP-2Wb as duas águas interagiram com o NH₂.

7.1 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ENERGÉTICAS

As estruturas obtidas para a TRYP isolada no estado fundamental e no excitado, bem como a numeração escolhida para os átomos, esta apresentada na Figura 7.2, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

A mudança no estado eletrônico provocou mudanças na estrutura e estabilidade da TRYP em relação a sua estrutura no estado S₀, sendo as principais mudanças observadas na cadeia lateral (etilamina), particularmente na posição do NH₂.

Figura 7.2: Geometria molecular da TRYP isolada nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações que mais variaram. Também estão apresentados os ângulos diedros que mais variaram. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: Própria, 2021.

7.1.1 Estado Fundamental

Como apresentado na Tabela 7.1 e 7.3, para a TRYP isolada no estado S_0 obteve-se a $E_{ZPE} = -497,789991$ Hartree. A estrutura obtida para a TRYP no estado S_0 mostrou-se similar a conformação *antipy*, estudada por Clarkson *et al* (2005) e Schmitt *et al.* (2006), nesse mesmo estado eletrônico. Assim como para molécula de ARG e ASP, a TRYP e seus complexos são moléculas rotor assimétricas (RUSCA; DELGADO, 2007). Porém, os valores das constantes rotacionais no estado S_0 dos complexos e da TRYP diferem, indicando que ocorreram significativas nas propriedades estruturais dessa biomolécula.

Complexos 1:1

As estruturas mínimas em energia dos estados S_0 e S_1 , os números atômicos, as distâncias entre X-H e H \cdots Y obtidas para os complexos 1:1 de TRYP-H $_2$ O estão apresentados, respectivamente, na Figura 7.3, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Na Tabela 7.1 estão apresentadas as energias mínimas obtidas com todas as bases, E, no estado S_0 , juntamente com a ZPE e E_{ZPE} , da TRYP e dos complexos 1:1 de TRYP-H $_2$ O, bem como BSSE, e da energia de interação corrigida pelo BSSE e ZPE, ΔE_{Int}^C , dos complexos no

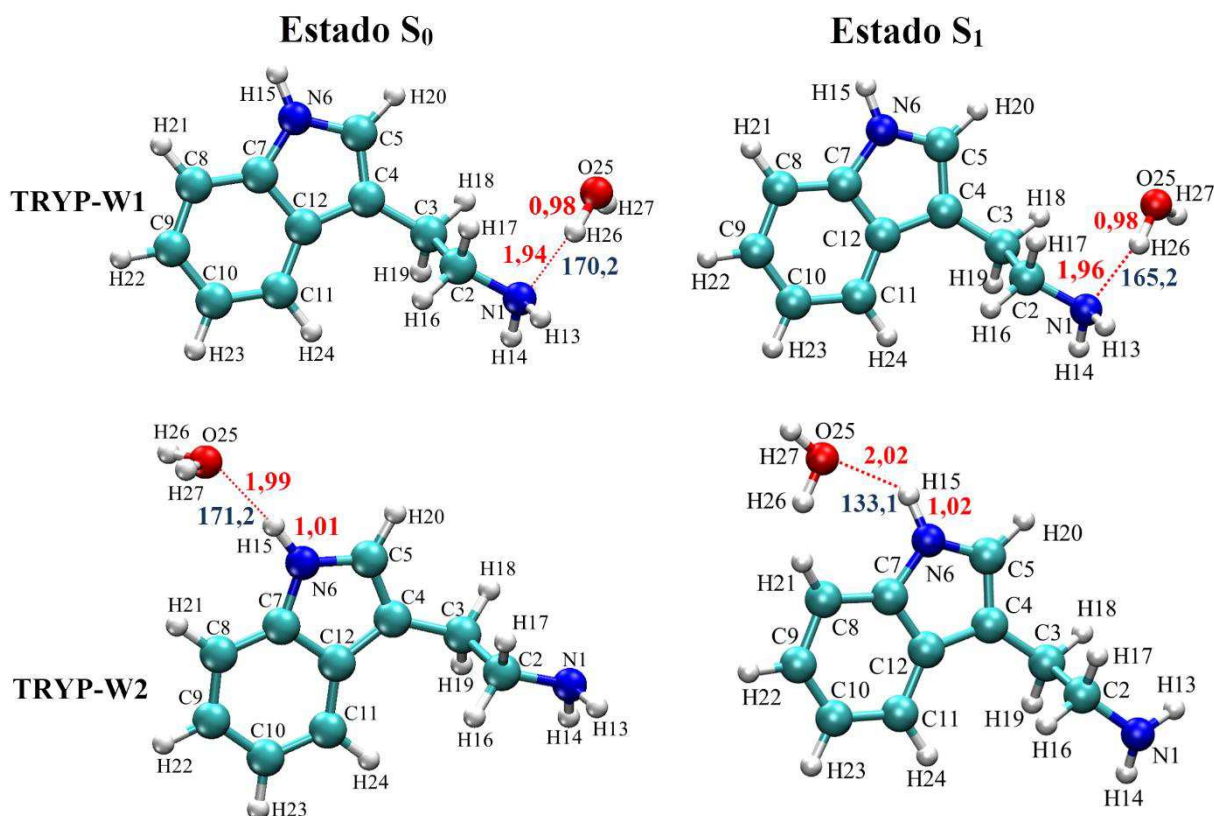
estado S_0 , ao nível cc-pVTZ. Na Tabela 7.2 estão disponíveis os resultados das distâncias Y–H e $H\cdots X$, os ângulos das ligações de hidrogênio, os ângulos diedros que mais variaram na TRYP e complexos 1:1 de TRYP- H_2O no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

O complexo 1:1 mais estável foi o TRYP-W1 e o mais instável foi o TRYP-W2. Os 6 conjuntos de base utilizados previram a mesma ordem de estabilidade para os complexos, no entanto, os valores das E_{ZPE} variaram e foram mais positivos do que os obtidos com a cc-pVTZ.

Para analisar a diferença entre a E_{ZPE} e $E_{ZPE(TD)}$ obtida para todos os complexos, bem como as tendências na estabilidade nos dois estados eletrônicos, na Figura 7.4 estão apresentados esses dados para os complexos 1:1, no gráfico (a) e (c) e para os complexos 1:2, no gráfico (b) e (d), de TRYP e água.

Para TRYP-W1 obteve-se a $E_{ZPE} = -574,241217$ Hartree e $\Delta E_{int}^C = 17,68$ kJ mol⁻¹. Schmitt *et al.* (2006) analisaram experimental e teoricamente a estrutura da interação entre a TRYP e uma H_2O interagindo no seu N1, e obtiveram uma $\Delta E_{int}^C = -20,00$ kJ mol⁻¹.

Figura 7.3: Geometria molecular dos complexos 1:1 TRYP- H_2O nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em °, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: Própria, 2021.

Tabela 7.1: Resultados das energias, E, obtidas com todas as bases, bem como da da ZPE, E_{ZPE} e $BSSE^{CP}$ (em Hartrees), da ΔE_{int}^C (em kJ mol^{-1}) e das constantes rotacionais (em GHz) da TRYP dos complexos de TRYP e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	TRYP	TRYP-W1	TRYP-W2
6-31++G(d,p)	E	-497,834350	-574,281946	-574,277853
6-311++G(d,p)	E	-497,930654	-574,401813	-574,398434
D95++(d,p)	E	-497,882443	-574,150788	-574,344798
D95V++(d,p)	E	-497,731950	-574,347093	-574,343388
cc-pVDZ	E	-497,821420	-574,260622	-574,257404
cc-pVTZ	E	-497,972902	-574,446495	-574,442921
	ZPE	0,203235	0,228087	0,226703
	E_{ZPE}	-497,789991	-574,241217	-574,23888
	$BSSE^{CP}$	—	0,00388194	0,00288685
	ΔE_{int}^C (kJ mol^{-1})	—	-17,68	-14,16
	A (GHz)	1,8013	1,6324	1,0079
	B (GHz)	0,6057	0,3793	0,4721
	C (GHz)	0,4720	0,3184	0,3328

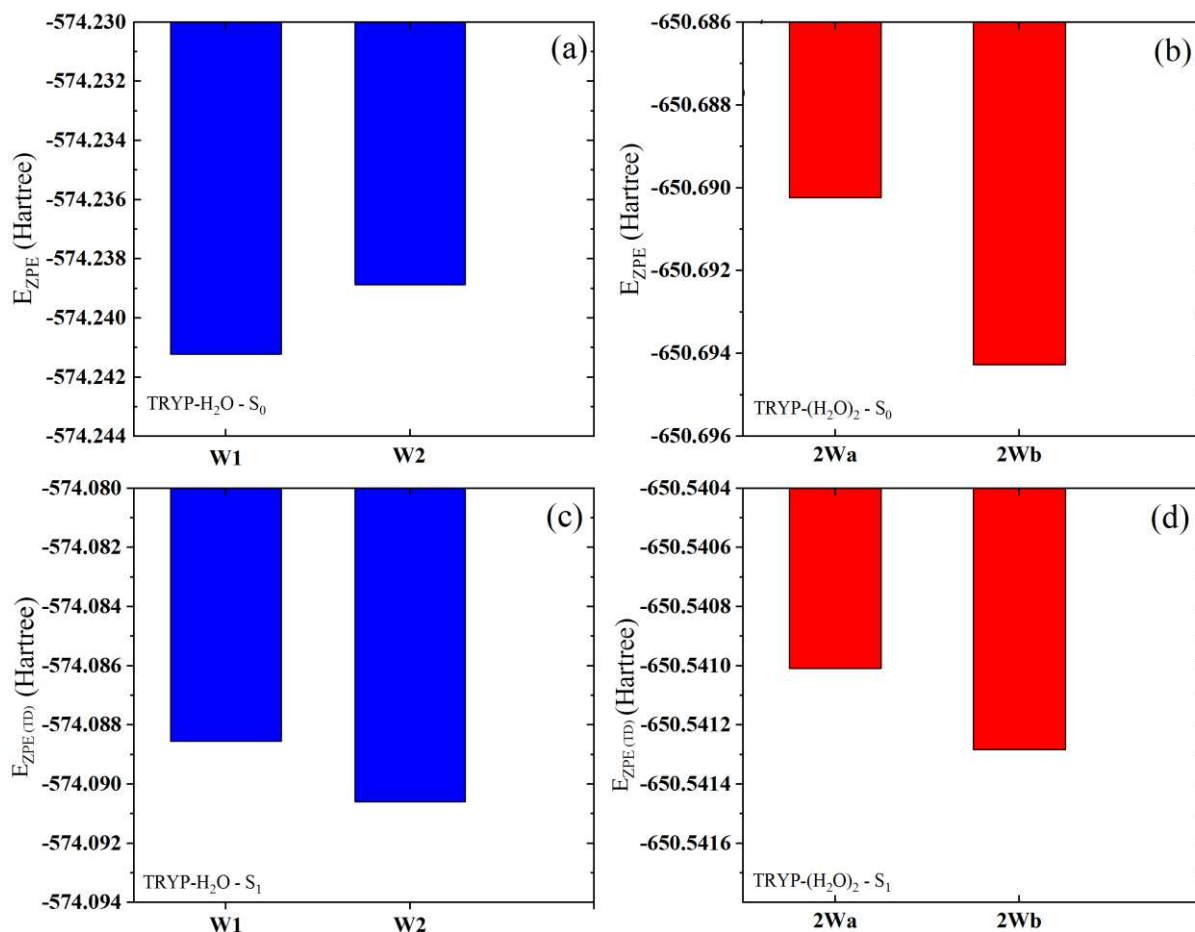
Fonte: Própria, 2021.

Tabela 7.2: Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP e H_2O no estado S_0 , como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas as constantes rotacionais (em GHz) dessas estruturas. As distâncias estão em Å e os ângulos em graus. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Parâmetros	TRYP (H_2O)	TRYP-W1	TRYP-W2
H26...N1	—	1,94	—
H15...O25	—	—	1,99
H13...O28	—	—	—
H29...O25	—	—	—
N6-H15	1,00	—	1,01
N1-H13	1,01	—	—
O25-H26	(0,96)	0,98	—
O28-H29	(0,96)	—	—
O25-H26...N1	—	170,23	—
N6-H15...O(H_2O)	—	—	171,20
N1-H13...O28	—	—	—
O28-H29...O25	—	—	—
H13-N1...H(H_2O)-O	—	-120,82°	—
N6-H15...O(H_2O)-H	—	—	62,95°
H29-O28...H13-N1	—	—	—
O28-H29...O25-H26	—	—	—
C3-C2-N1-H13	175,62	176,37	176,24
C3-C2-N1-H14	-67,05	-65,97	-66,59
H17-C2-N1-H13	-58,02	57,58	57,52
H17-C2-N1-H14	177,10	175,24	174,69
C4-C3-C2-N1	-179,16	-179,09	-179,29
H15-N6-C7-C8	-0,89	-0,81	-0,24
H15-N6-C5-C4	-178,92	-178,98	-179,46
N6-C5-C4-C12	-1,06	0,17	0,12
C7-C8-C9-C10	0,12	-0,11	-0,088
C7-C12-C11-C10	0,47	-0,15	-0,14
H21-C8-C7-N6	-0,29	-0,27	-0,34

Fonte: Própria, 2021.

Figura 7.4: Energia corrigida pelo ZPE e $ZPE_{(TD)}$ (em Hartree) obtida para: (a) complexos 1:1; (b) complexos 1:2 no estado S_0 ; (c) complexos 1:1 e (d) complexos 1:2 no estado S_1 de TRYP e H_2O , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Em TRP-W1, a água interagiu com o grupo NH_2 , formando uma ligação de hidrogênio heteronuclear de dois centros entre $O25-H26 \cdots N1$ ($170,23^\circ$, $r_{(H \cdots N)} = 1,94 \text{ \AA}$) (Tabela 7.2). Essa forte ligação de hidrogênio entre o N1 da TRYP e o H da água já foi deduzida experimentalmente por Zwier (2001), a partir da espectroscopia no IV e UV. Os experimentos realizados por Peteanu e Levy (1988) demonstraram que um único complexo com a TRYP e um solvente que contém um grupo hidroxila como doador de prótons nas ligações de hidrogênio, como a água e o metanol, pode estabilizar esse neurotransmissor.

Para TRYP-W2 obteve-se a $E_{ZPE} = -574,23888$ Hartree, tornando-o $0,002417$ Hartree ($6,35 \text{ kJ mol}^{-1}$) mais instável que TRYP-W1. Nele, a água interagiu com o NH do indol, formando uma ligação de hidrogênio heteronuclear de dois centros entre $N6-H15 \cdots O25$ ($171,20^\circ$, $r_{(H \cdots O)} = 1,99 \text{ \AA}$). Além de ter formado o complexo 1:1 mais energético, essa ligação de hidrogênio em TRYP-W2 foi $0,06 \text{ \AA}$ mais longa e resultou a $\Delta E_{int}^C = 14,16 \text{ kJ mol}^{-1}$, sendo

esta mais instável do que em TRYP-W1. Bentz *et al.* (2018) estudaram as interações da TRYP com uma hidroxila e uma hidroperoxila no estado gasoso, e relatam que as ligações de hidrogênio foram mais curtas com o NH do que com o grupo NH₂ da TRYP no estado S₀, indicando que as interações dessas moléculas com a TRYP seguem um comportamento oposto aos da molécula de água estudadas neste trabalho.

Em TRYP-W1 formou-se um ângulo diedro de 120,82° entre H13–N1⋯H(H₂O)–O, ao passo que em TRYP-W2 o ângulo diedro formado entre N6–H15⋯O(H₂O)–H foi de 62,95°. Ou seja, a ligação de hidrogênio não foi planar em nenhum desses complexos, indicando que o O–H (ligado) da água permaneceu fora do plano da TRYP.

O estiramento da ligação N6–H15 em TRYP-W2 foi de 0,01 Å em relação a TRYP isolada, ao passo que em TRYP-W1 o estiramento O25–H26 foi de 0,02 Å frente a água isolada (Tabela 7.2). Cálculos da TRYP em solução aquosa evidenciam um estiramento com essa magnitude na ligação N6–H15 em comparação com a TRYP no vácuo no estado S₀ (LOBAYAN *et al.*, 2012).

Em TRYP-W2 ocorreu um aumento de 0,65° entre H15–N6–C7–C8 e uma diminuição de 0,54° entre H15–N6–C5–C4 em relação a TRYP isolada (Tabela 7.2). Não considerando a presença dos átomos de H nos ângulos do anel indol, ocorreram mudanças de ~ 0,05° nos seus ângulos de torção em TRYP-W2. A estrutura do anel indol influencia na eficácia das indolaminas, em especial da TRYP, como agente antioxidante em sistemas biológicos (LOBAYAN *et al.*, 2012). Existem duas vias possíveis nas quais os compostos indólicos eliminam radicais livres, porém, em ambas o NH do anel é o local inicial para atividade de limpeza radical livre da TRYP (LOBAYAN *et al.*, 2012).

A cadeia lateral de etilamina presente na TRYP contém átomos de C com hibridização sp³ (C-sp³), por isso, sobre influências externas esse grupo pode rotacionar facilmente. Essa flexibilidade conformacional da cadeia lateral desempenha um papel importante na ligação tanto na TRYP quanto dos seus análogos aos receptores neuronais (LOBAYAN *et al.*, 2012). Devido a interação da água diretamente com a cadeia lateral da TRYP, o ângulo diedro entre C3–C2–N1–H14 e C3–C2–N1–H13 foi aumentado 0,75° e 1,08°, ao passo que entre C4–C3–C2–N1 ocorreu uma diminuição de 0,37° no complexo TRYP-W1 em relação a TRYP isolada.

Em suma, apesar de em TRYP-W2 o receptor de prótons ter sido um átomo mais eletronegativo (oxigênio) do que em TRYP-W1 (nitrogênio), a ligação de hidrogênio formada em TRYP-W2 foi mais distante e mais fraca. Por isso, como relatado por Hoja *et al.* (2014),

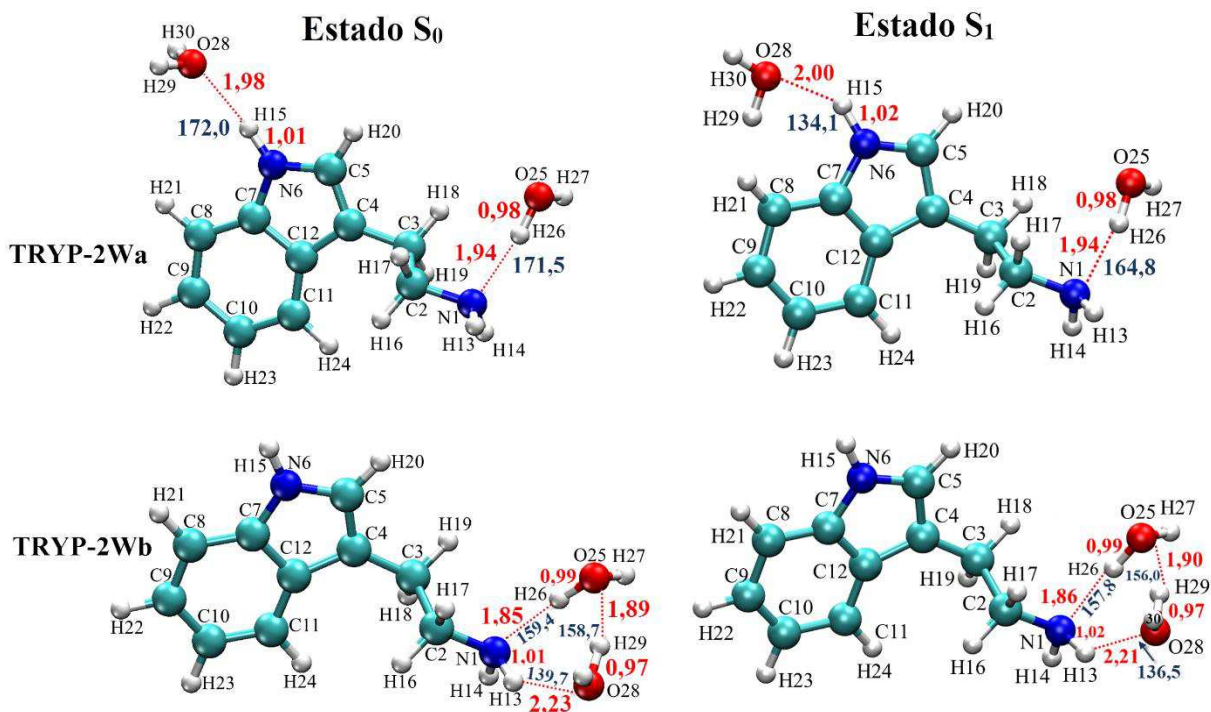
apesar da contribuição eletrostática, a eletronegatividade do doador ou receptor de prótons nem sempre é o termo majoritário para a estabilização das ligações de hidrogênio.

Complexos 1:2

As estruturas mínimas em energia dos estados S_0 e S_1 , os números atômicos, as distâncias entre $X-H$ e $H\cdots Y$ obtidas para os complexos 1:2 de $TRYP-(H_2O)_2$ estão apresentados, respectivamente, na Figura 7.5, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Na Tabela 7.3 estão apresentadas as energias mínimas obtidas com todas as bases, E , no estado S_0 , juntamente com a ZPE e E_{ZPE} , da $TRYP$ e dos complexos 1:2 de $TRYP-(H_2O)_2$, bem como BSSE, e da energia de interação corrigida pelo BSSE e ZPE, ΔE_{Int}^C , dos complexos no estado S_0 , ao nível cc-pVTZ. Na Tabela 7.4 estão disponíveis os resultados das distâncias $Y-H$ e $H\cdots X$, os ângulos das ligações de hidrogênio, os ângulos diedros que mais variaram na $TRYP$ e complexos 1:2 de $TRYP-(H_2O)_2$ no estado S_0 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Figura 7.5: Geometria molecular dos complexos 1:2 $TRYP-(H_2O)_2$ nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Onde, em vermelho estão apresentadas as distâncias, em Å, e em azul, os ângulos, em $^\circ$, das ligações de hidrogênio. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: Própria, 2021.

Tabela 7.3: Resultados das energias, E, obtidas com todas as bases, bem como da da ZPE, E_{ZPE} e $BSSE^{CP}$ (em Hartrees), da ΔE_{int}^C (em kJ mol^{-1}) e das constantes rotacionais (em GHz) da TRYP dos complexos 1:2 de TRYP- $(\text{H}_2\text{O})_2$, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^C , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O , no estado S_0 , igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	TRYP	TRYP-2Wa	TRYP-2Wb
6-31++G(d,p)	E	-497,834350	-650,725580	-650,731016
6-311++G(d,p)	E	-497,930654	-650,846381	-650,874733
D95++(d,p)	E	-497,882443	-650,810964	-650,816111
D95V++(d,p)	E	-497,731950	-650,809512	-650,814650
cc-pVDZ	E	-497,821420	-650,696597	-650,702649
cc-pVTZ	E	-497,972902	-650,916600	-650,922081
	ZPE	0,203235	0,251512	0,253128
	E_{ZPE}	-497,789991	-650,690239	-650,694266
	$BSSE^{CP}$	—	0,00670964	0,00708798
	ΔE_{int}^C (kJ mol^{-1})	—	-31,92	-41,50
	A (GHz)	1,8013	0,8289	1,3558
	B (GHz)	0,6057	0,3283	0,2457
	C (GHz)	0,4720	0,2428	0,2239

Fonte: Própria, 2021.

O complexo 1:2 mais estável foi o TRYP-2Wb (Figura 7.5), para o qual obteve-se a $E_{ZPE} = -650,694266$ Hartree e $\Delta E_{int}^C = -41,50$ kJ mol^{-1} . Nele, as duas águas interagiram com o NH_2 , formando uma estrutura cíclica com três ligações de hidrogênio, sendo elas entre $\text{N1-H13}\cdots\text{O28}$ ($139,72^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 2,23$ Å), $\text{O25-H26}\cdots\text{N1}$ ($159,36^\circ$ e $r_{(\text{H}\cdots\text{N})} = 1,85$ Å), e $\text{O28-H29}\cdots\text{O25}$ ($158,74^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,87$ Å). Comparando com a interação de apenas uma água com o NH_2 , houve uma diminuição de $0,09$ Å na distância $\text{H26}\cdots\text{N1}$ e de $10,86^\circ$ no ângulo entre $\text{O25-H26}\cdots\text{N1}$ (Tabela 7.4). Ou seja, a adição de mais uma água próxima ao NH_2 possivelmente fortaleceu essa ligação de hidrogênio em comparação com a interação de apenas uma água com esse grupo no estado S_0 .

Em TRYP-2Wa, uma água interagiu com o NH_2 , formando uma ligação de hidrogênio entre $\text{O25-H26}\cdots\text{N1}$ ($171,46^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{N})} = 1,94$ Å), e outra com o NH, formando a ligação entre $\text{N6-H15}\cdots\text{O25}$ ($172,03^\circ$, $r_{(\text{H}\cdots\text{O})} = 1,98$ Å). Comparando com a interação individual em TRYP-W2, a adição de uma segunda água próxima ao NH_2 diminuiu $0,01$ Å a distância da ligação de hidrogênio com o NH em TRYP-2Wa.

Para TRYP-2Wa obteve-se a $E_{ZPE} = -650,690239$ Hartree, tornando-o $10,57$ kJ mol^{-1} mais energético que TRYP-2Wb. Além de ter formado o complexo 1:2 mais instável, a ΔE_{int}^C obtida para TRYP-2Wa foi de $31,92$ kJ mol^{-1} , sendo essa $9,58$ kJ mol^{-1} mais energética que em TRYP-2Wb.

Tabela 7.4: Distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de 1:2 de TRYP-(H₂O)₂, no estado S₀, como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas as constantes rotacionais (em GHz) dessas estruturas. As distâncias estão em Å e os ângulos em graus. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Parâmetros	TRYP (H ₂ O)	TRYP-2Wa	TRYP-2Wb
H26...N1	—	1,94	1,85
H15...O25	—	1,98	—
H13...O28	—	—	2,23
H29...O25	—	—	1,89
N6–H15	1,00	1,01	—
N1–H13	1,01	—	1,02
O25–H26	(0,96)	0,98	0,99
O28–H29	(0,96)	—	0,98
O25–H26...N1	—	171,46	159,37
N6–H15...O(H ₂ O)	—	172,02	—
N1–H13...O28	—	—	138,72
O28–H29...O25	—	—	158,74
H13–N1...H(H ₂ O)–O	—	-119,5°	-24,32°
N6–H15...O(H ₂ O)–H	—	63,80°	—
H29–O28...H13–N1	—	—	-8,24
O28–H29...O25–H26	—	—	-6,01°
C3–C2–N1–H13	175,62	176,29	171,82
C3–C2–N1–H14	-67,05	-66,11	-68,7
H17–C2–N1–H13	-58,02	57,46	52,58
H17–C2–N1–H14	177,10	175,06	172,07
C4–C3–C2–N1	-179,16	-179,74	-179,46
H15–N6–C7–C8	-0,89	-0,33	-0,95
H15–N6–C5–C4	-178,92	-179,41	-178,78
N6–C5–C4–C12	-1,06	0,16	0,18
C7–C8–C9–C10	0,12	-0,11	-0,069
C7–C12–C11–C10	0,47	-0,18	-0,13
H21–C8–C7–N6	-0,29	-0,40	-0,36

Fonte: Própria, 2021.

Da mesma forma que nos complexos 1:1, ocorreram estiramentos de 0,01 Å nas ligações N–H dos complexos 1:2 (Tabela 7.4). Assim como em TRYP-W1, o estiramento na ligação O25–H26 em TRYP-2Wa foi de 0,02 Å, enquanto que em TRYP-2Wb este estiramento foi de 0,03 Å. Nos complexos 1:2, a ligação O–H (ligado) da água também permaneceu fora do plano do NH₂ e NH (Tabela 7.4). A interação das águas em TRYP-2Wb foi mais planar do que nas demais conformações, resultando ângulos diedros entre - 6,01° a - 24,32°, evidenciando que o O–H (ligado) das águas permaneceu mais no plano do NH₂ que em TRYP-W1 e TRYP-2Wa. Devido a contribuição da interação de uma das águas com o NH, ocorreu uma diferença de 96,50° no ângulo diedro entre H13–N1...H(H₂O)–O em TRYP-2Wa em comparação com a interação de apenas uma água com o NH₂ em TRYP-W1.

Diante disso, as ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo a TRYP e uma ou duas moléculas de água serão preferencialmente formadas no grupo amino primário, NH₂. Essas

ligações de hidrogênio com o NH₂ exercem funções essenciais de controle em muitos processos, como na estrutura secundária de proteínas e nas interações ligante-receptor (KLEBE, 1994). A adição de uma segunda molécula de água estabilizou ainda mais a energia de interação das ligações de hidrogênio com a TRYP do que a interação com apenas uma água.

7.1.2 Estado Excitado

Para a TRYP isolada no estado S₁, cuja estrutura está apresentada na Figura 7.2, obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -497,640183$ Hartree, resultando um aumento de 0,149717 Hartree no estado S₁ em relação ao S₀. Essa estrutura da TRYP no estado S₁ mostrou-se similar à do confórmero *anti(up)* no estado S₀, obtido por Schmitt *et al.* (2006) e Clarkson *et al.* (2005).

Assim como nos cálculos realizados no estado S₀ por Schmitt *et al.* (2006), a principal mudança entre os estados S₀ e S₁ na estrutura da TRYP ocorreu na cadeia lateral etilamina, particularmente no NH₂ (Figura 7.2). Tais mudanças resultaram um aumento de 2,61° no ângulo do NH₂, e uma diminuição de 4,38° entre N1–C2–C3 no estado S₁. Consequentemente, o respectivo ângulo diedro entre C3–C2–N1–H13 e H17–C2–N1–H14 diminuiu 112,15° e 2,83° nesse estado eletrônico. A distância N1–C2 e C3–C4 diminuiu 0,03 Å e 0,04 Å, respectivamente, ao passo que entre C2–C3 houve um aumento de 0,06 Å no estado S₁ em relação ao S₀ da TRYP isolada. Apesar de ter ocorrido menores mudanças no anel indol do que na etilamina, todas as ligações do indol aumentaram entre 0,02 a 0,05 Å no estado S₁ da TRYP isolada.

Complexos 1:1

Na Tabela 7.5 estão apresentadas a energia mínima no estado S₁, $E_{(TD)}$, dos complexos 1:1 de TRYP e água obtida com a base 6-31(d,p) e cc-pVTZ, bem como a energia vibracional do ponto zero no estado S₁, $ZPE_{(TD)}$, a $E_{(TD)}$ corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE(TD)}$, a energia de interação, ΔE_{int}^{C-TD} , e as constantes rotacionais no estado S₁ da TRYP isolada e dos complexos de TRYP e H₂O, obtidas com os métodos da TD-DFT ao nível B3LYP/cc-pVTZ. As distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP no estado S₁, bem como os ângulos diedros e a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros no estado S₁ e S₀, estão apresentados na Tabela 7.6.

Tabela 7.5: Resultados das energias, $E_{(TD)}$, obtidas com todas as bases no estado S_1 , bem como da $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE_{(TD)}}$ e $BSSE^{CP-TD}$ (em Hartrees), da ΔE_{int}^{C-TD} (em kJ mol^{-1}) e das constantes rotacionais A, B e C (em GHz) da TRYP e dos complexos de TRYP e H_2O no estado excitado, S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O no estado S_0 igual a -76,440690 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	TRYP	TRYP-W1	TRYP-W2
6-31++G(d,p) cc-pVTZ	$E_{(TD)}$	-497,506491	-573,906415	-573,916801
	$E_{(TD)}$	-497,818343	-574,289332	-574,293643
	$ZPE_{(TD)}$	0,197956	0,223083	0,225603
	$E_{ZPE_{(TD)}}$	-497,640183	-574,088557	-574,090600
	$BSSE^{CP-TD}$	—	0,0134734	0,00971151
	ΔE_{int}^{C-TD} (kJ mol^{-1})	—	+ 15,20	- 0,041
	A (GHz)	1,7419	1,5838	1,2238
	B (GHz)	0,6174	0,3943	0,4738
C (GHz)	0,4783	0,3274	0,3561	

Fonte: Própria, 2021.

Diferentemente do estado S_0 , o complexo 1:1 mais estável no estado S_1 foi o TRYP-W2, resultando a $E_{ZPE_{(TD)}} = -574,090600$ Hartree (Tabela 7.5). Apesar disso, esse complexo mostrou-se 0,14828 Hartree mais instável no estado S_1 do que no S_0 . Assim como na TRYP isolada, ocorreu uma torção do NH_2 no estado S_1 do TRYP-W2, diminuindo $112,15^\circ$ e $113,36^\circ$ no ângulo diedro entre C3–C2–N1–H13 no estado S_1 da TRYP isolada e TRYP-W2, respectivamente. Em estudos sobre a isomerização da TRYP, realizados por Clarkson *et al.* (2005), foi analisado que essa mudança na cadeia lateral de etilamina ocorreu para que o par de elétrons livre o N fosse estabilizado pela interação com o C11–H24 do indol. Devido a essa torção, a estrutura da TRYP isolada e no TRYP-W2 no estado S_1 foram similares a conformação *GPhup* da TRYP no estado S_0 , estudada por Nguyen e Pratt (2006).

Em TRYP-W2 também ocorreu uma diminuição na planicidade do anel indol e na angulação da ligação C8–H21 e N6–H15 no estado S_1 , resultando um respectivo aumento em módulo de $10,06^\circ$ e $26,28^\circ$ entre H15–N6–C7–C8 e H21–C8–C7–N6, bem como uma diminuição de $13,33^\circ$ entre H15–N6–C5–C4 em comparação com o estado S_0 desse complexo. Essa mudança na angulação do C8–H21 pode ter sido ocasionado pela torção da água no estado S_1 , possibilitando a formação de uma ligação de hidrogênio entre O25–H26...C8, diminuindo $1,90 \text{ \AA}$ a distância C8...H26, a qual era $4,24 \text{ \AA}$ no estado S_0 e passou a ser $2,34 \text{ \AA}$ no S_1 (Tabela 7.6). O ângulo O25–H26...C8 no estado S_0 era de $71,95^\circ$, porém, no estado S_1 o mesmo passou a ser $137,20^\circ$, indicando que também houve um aumento na linearidade dessa interação.

Tabela 7.6: Distâncias, em Å, e ângulos, em graus, das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP e H₂O no estado S₁, bem como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas a variação desses parâmetros entre o estado S₁ e S₀, $\Delta S = |S_1| - |S_0|$. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Parâmetros	TRYP (H ₂ O)		TRYP-W1		TRYP-W2	
	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS
H26...N1	—	—	1,96	0,02	—	—
H15...O25	—	—	—	—	2,02	0,03
H13...O28	—	—	—	—	—	—
H29...O25	—	—	—	—	—	—
H29...C8	—	—	—	—	2,34	-1,90
N6-H15	1,00	—	—	—	1,02	0,01
N1-H13	1,01	—	—	—	—	—
O25-H26	—	—	0,98	—	—	—
O28-H29	—	—	—	—	—	—
O25-H26...N1	—	—	165,23	-5,00	—	—
N6-H15...O _(H2O)	—	—	—	—	133,11	-38,09
N1-H13...O28	—	—	—	—	—	—
O28-H29...O25	—	—	—	—	—	—
O28-H29...C8	—	—	—	—	137,20	65,25
H13-N1...H _(H2O) -O	—	—	-118,44	-2,38	—	—
N6-H15...O _(H2O) -H	—	—	—	—	22,27	-40,68
H29-O28...H13-N1	—	—	—	—	—	—
O28-H29...O25-H26	—	—	—	—	—	—
C3-C2-N1-H13	63,47	-112,15	173,41	-2,96	62,64	-113,36
C3-C2-N1-H14	-61,41	-5,64	-68,71	2,74	-61,69	-3,63
H17-C2-N1-H13	56,93	-1,09	54,79	-2,79	-58,8	1,28
H17-C2-N1-H14	174,27	-2,83	172,67	-2,57	176,87	2,18
C4-C3-C2-N1	178,53	4,37	-176,86	-2,23	178,64	-0,65
H15-N6-C7-C8	-2,62	1,73	-2,10	1,29	-10,30	10,06
H15-N6-C5-C4	-177,66	-1,26	-179,01	0,030	-166,13	-13,33
N6-C5-C4-C12	0,80	-0,26	0,059	-0,11	0,028	-0,092
C7-C8-C9-C10	-0,095	-0,025	0,18	0,070	-2,09	2,002
C7-C12-C11-C10	-0,16	-0,46	0,25	0,10	0,55	0,41
H21-C8-C7-N6	1,19	0,90	0,59	0,32	-26,42	26,28

Fonte: Própria, 2021.

Diferentemente do estado S₀, o complexo 1:1 mais instável no S₁ foi o TRYP-W1, para o qual obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -574,088557$ Hartree, tornando o seu estado S₁ 0,15266 Hartree mais instável que o S₀. Não foram observadas mudanças significativas na posição da etilamina neste complexo. As constantes rotacionais da TRYP-W1 nos dois estados eletrônicos mostraram-se similares as da conformação *Gpy(out)-Water*, onde uma água também interagiu com o NH₂, obtidas experimental e teoricamente por Schmitt *et al.* (2006).

Para TRYP-W1 obteve-se a ΔE_{Int}^{C-TD} positiva e igual a 15,20 kJ mol⁻¹, evidenciando um enfraquecimento e instabilidade das ligações de hidrogênio nesse complexo no estado S₁ frente ao S₀. Para TRYP-W2 obteve-se a $\Delta E_{Int}^{C-TD} = -0,041$ kJ mol⁻¹, resultando um aumento de 13,909 kJ mol⁻¹ em comparação a ΔE_{Int}^C obtida para esse complexo.

A excitação eletrônica do TRYP-W1 ocasionou uma diminuição de $2,38^\circ$ no ângulo entre $H13-N1\cdots H_{(H_2O)}-O$, diminuindo a planicidade entre o $O-H$ e o $N1-H13$. Em TRYP-W2, o ângulo diedro formado entre $N6-H15\cdots O_{(H_2O)}-H$ foi de $22,27^\circ$ no estado S_1 , ocasionando uma diminuição de $40,68^\circ$ e aumento na planicidade dessa interação em comparação com o S_0 .

A distância $O25-H26$ não foi alterada em decorrência da mudança eletrônica em TRYP-W1, mas em TRYP-W2 houve um aumento de $0,01 \text{ \AA}$ entre $N6-H15$. Em TRYP-W1, a distância entre $H26\cdots N1$ foi aumentada em $0,02 \text{ \AA}$, ao passo que em TRYP-W2 houve um aumento de $0,03 \text{ \AA}$ entre $H15\cdots O25$ no estado S_1 do complexo.

Complexos 1:2

Na Tabela 7.7 estão apresentadas a energia mínima no estado S_1 , $E_{(TD)}$, dos complexos 1:1 de TRYP e água obtida com a base 6-31(d,p) e cc-pVTZ, bem como a energia vibracional do ponto zero no estado S_1 , $ZPE_{(TD)}$, a $E_{(TD)}$ corrigida pela $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE(TD)}$, a energia de interação, ΔE_{int}^{C-TD} , e as constantes rotacionais no estado S_1 da TRYP isolada e dos complexos 1:2 de TRYP-(H_2O)₂, obtidas com os métodos da TD-DFT ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

As distâncias e ângulos das ligações de hidrogênio dos complexos de TRYP no estado S_1 , bem como os ângulos diedros e a diferença (ΔS) no módulo desses parâmetros no estado S_1 e S_0 , estão apresentados na Tabela 7.8.

Tabela 7.7: Resultados das energias, $E_{(TD)}$, obtidas com todas as bases no estado S_1 , bem como $ZPE_{(TD)}$, $E_{ZPE(TD)}$ e $BSSE^{CP-TD}$ (em Hartrees), da ΔE_{int}^{C-TD} (em kJ mol^{-1}) e das constantes rotacionais A, B e C (em GHz) da TRYP e dos complexos 1:2 de TRYP-(H_2O)₂ no estado excitado, S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para o cálculo da ΔE_{int}^{C-TD} , considerou-se a E_{ZPE} da H_2O no estado S_0 igual a $-76,440690$ Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Bases	Parâm.	TRYP	TRYP-2Wa	TRYP-2Wb
6-31++G(d,p) cc-pVTZ	$E_{(TD)}$	-497,506491	-650,317568	-650,320510
	$E_{(TD)}$	-497,818343	-650,764515	-650,764558
	$ZPE_{(TD)}$	0,197956	0,248340	0,248083
	$E_{ZPE(TD)}$	-497,640183	-650,541009	-650,541283
	$BSSE^{CP-TD}$	—	0,0228167	0,0237912
	ΔE_{int}^{C-TD} (kJ mol^{-1})	—	+ 8,85	+ 10,69
	A (GHz)	1,7419	1,0041	1,3040
	B (GHz)	0,6174	0,3333	0,2636
C (GHz)	0,4783	0,2583	0,23974	

Fonte: Própria, 2021.

Tabela 7.8: Distâncias, em Å, e ângulos, em graus, das ligações de hidrogênio dos complexos 1:2 de TRYP-(H₂O)₂ no estado S₁, bem como os ângulos diedros da TRYP que mais variaram. Também são apresentadas a variação desses parâmetros entre o estado S₁ e S₀, $\Delta S = |S_1| - |S_0|$. Todos os resultados foram obtidos ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Parâmetros	TRYP (H ₂ O)		TRYP-2Wa		TRYP-2Wb	
	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS	S ₁	ΔS
H26...N1	—	—	1,96	0,02	1,86	0,01
H15...O25	—	—	2,00	0,02	—	—
H13...O28	—	—	—	—	2,21	-0,02
H29...O25	—	—	—	—	1,90	-0,01
H29...C8	—	—	2,38	-1,92	—	—
N6-H15	1,00	—	1,02	0,01	—	—
N1-H13	1,01	—	—	—	1,02	—
O25-H26	—	—	0,98	—	0,99	—
O28-H29	—	—	—	—	0,97	-0,01
O25-H26...N1	—	—	164,83	-6,63	157,80	-1,57
N6-H15...O _(H₂O)	—	—	134,08	-37,94	—	—
N1-H13...O28	—	—	—	—	157,81	19,09
O28-H29...O25	—	—	—	—	150,09	-8,65
O28-H29...C8	—	—	135,11	75,01	—	—
H13-N1...H _(H₂O) -O	—	—	-118,24	-1,26	-4,27	-20,50
N6-H15...O _(H₂O) -H	—	—	21,65	-42,15	—	—
H29-O28...H13-N1	—	—	—	—	-16,16	8,22
O28-H29...O25-H26	—	—	—	—	-4,89	-1,12
C3-C2-N1-H13	63,47	-112,15	173,11	-3,18	156,44	-15,38
C3-C2-N1-H14	-61,41	-5,64	-69,01	2,90	-77,64	8,94
H17-C2-N1-H13	56,93	-1,09	54,56	-2,90	37,55	15,03
H17-C2-N1-H14	174,27	-2,83	172,45	-2,61	163,46	-8,61
C4-C3-C2-N1	178,53	4,37	-177,27	-2,47	-179,02	-0,44
H15-N6-C7-C8	-2,62	1,73	-9,62	9,29	-1,88	0,93
H15-N6-C5-C4	-177,66	-1,26	-167,72	-11,69	-178,95	0,17
N6-C5-C4-C12	0,80	-0,26	0,95	0,79	-0,073	-0,11
C7-C8-C9-C10	-0,095	-0,025	-1,76	1,65	0,15	0,081
C7-C12-C11-C10	-0,16	-0,46	0,42	0,24	0,23	0,10
H21-C8-C7-N6	1,19	0,90	-25,76	25,36	0,53	0,17

Fonte: Própria, 2021.

Assim como no estado S₀, o complexo mais estável no S₁ foi o TRYP-2Wb, para o qual obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -650,541283$ Hartree. No entanto, esse complexo mostrou-se 0,152983 Hartree mais instável no S₁ do que no S₀. A distância H26...N1 foi aumentada 0,01 Å, ao passo que entre H13...O28 e H29...O25 ocorreu uma diminuição de, respectivamente, 0,02 e 0,01 Å no estado S₁ em relação ao S₀ do TRYP-2Wb. A distância N1-H13 e O25-H26 não foi alterada, mas ocorreu uma diminuição de 0,01 Å entre o O28-H29 da água nesse estado eletrônico.

Devido a diminuição na distância H13...O28 no estado S₁, TRYP-2Wb foi o único complexo que apresentou um aumento no ângulo de uma das ligações de hidrogênio (N1-H13...O28) nesse estado eletrônico, sendo este de 19,09°, torando a interação mais planar. Omidyan *et al.* (2016) investigaram as ligações de hidrogênio entre uma água e o anel indol neutro, bem como entre a água e o 4-hidroindol nos estados S₀ e S₁, e obtiveram um

encurtamento na ligação de hidrogênio entre $N-H\cdots O_{(H_2O)}$ no estado S_1 . Zhang *et al.* (2019) realizaram análises das interações da serotonina com uma/duas H_2O e relataram um encurtamento das ligações de hidrogênio entre a água e o NH_2 no estado S_1 , e que as ligações com duas H_2O próximas à cadeia lateral da etilamina foram mais encurtas no estado S_1 do que com apenas uma H_2O . Esses comportamentos da serotonina, relatados por Zang *et al.* (2019), são o contrário dos observados para os complexos de TRYP estudados neste trabalho.

O complexo 1:2 mais instável no estado S_1 foi o TRYP-2Wa, para o qual obteve-se a $E_{ZPE(TD)} = -650,541009$ Hartree, tornando-o $0,14923$ Hartree mais energético do que o S_0 correspondente. As duas ligações de hidrogênio foram alongadas em $0,02 \text{ \AA}$ no estado S_1 do TRYP-2Wa. Assim como no estado S_0 , a distância da ligação entre a água e o NH_2 no S_1 do TRYP-2Wa foi o mesmo que em TRYP-W1, indicando que, nos dois estados eletrônicos, a adição de uma água próxima ao NH não alterou a distância dessa interação.

Apesar de ter sido o complexo 1:2 mais estável, a ΔE_{int}^{C-TD} obtida para TRYP-2Wb foi positiva e a mais energética dentre os conformeros de TRYP e água, sendo essa de $10,69 \text{ kJ mol}^{-1}$. Para TRYP-2Wa obteve-se a $\Delta E_{int}^{C-TD} = 8,85 \text{ kJ mol}^{-1}$, tornando a interação $1,84 \text{ kJ mol}^{-1}$ menos energética do que no S_1 da TRYP-2Wb. Essa maior ΔE_{int}^{C-TD} obtida para o TRYP-2Wb pode ter ocorrido devido a sua maior instabilidade no estado S_1 frente ao S_0 em relação aos outros complexos, indicando que, apesar de ter sido o complexo 1:2 mais estável, as ligações de hidrogênio formadas em TRYP-2Wb foram significativamente mais instáveis no S_1 do que no S_0 dessa estrutura e do que o S_1 dos outros complexos.

Assim como nos complexos 1:1, no estado S_1 do TRYP-2Wb ocorreu uma diminuição na planicidade da ligação de hidrogênio entre a água e o NH, sendo essa de $\sim 38,00^\circ$. Por outro lado, o ângulo entre $H13-N1\cdots H_{(H_2O)}-O$ e $O28-H29\cdots O25-H26$ foi mais planar no S_1 que no S_0 do TRYP-2Wb. Em TRYP-2Wa e TRYP-2Wb, houve uma diminuição de $6,63^\circ$ e $1,57^\circ$ no ângulo entre $O25-H26\cdots N1$ no estado S_1 , respectivamente. Comparando com o S_1 do TRYP-W1, ocorreu uma respectiva diminuição de $0,40^\circ$ e $7,23^\circ$ nesse ângulo diedro no S_1 do TRYP-2Wa e TRYP-2Wb. Ou seja, a adição de uma segunda água diminuiu a linearidade da ligação de hidrogênio com o NH_2 em comparação com a interação de apenas uma água nesse estado eletrônico, mas no estado S_0 ocorreu o contrário.

Assim como para TRYP-W2, a água que interagiu com o NH foi rotacionada em TRYP-2Wa. Conseqüentemente, a distância $H29\cdots C8$ e o ângulo $O28-H29\cdots C8$ no estado S_1 do TRYP-2Wa foi de $2,38 \text{ \AA}$ e $135,11^\circ$, resultando uma diminuição de $1,92 \text{ \AA}$ e um aumento de

75,01° em relação ao S_0 . Ou seja, formou-se uma ligação de hidrogênio entre O28–H29...C8, a qual foi 0,04 Å mais longa do que em TRYP-W2.

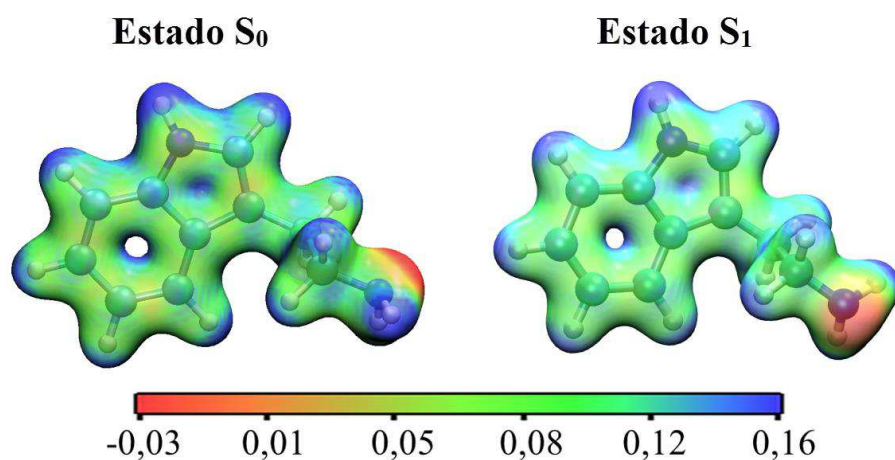
Essa mudança na posição da água também diminuiu a planicidade do anel indol e a angulação da ligação C8–H21 e N6–H15 no estado S_1 , ocasionando um aumento em módulo de 9,29° e 25,36° entre H15–N6–C7–C8 e H21–C8–C7–N6, bem como uma diminuição em módulo de 11,69° entre H15–N6–C5–C4 no estado S_1 em relação ao S_0 do complexo TRYP-2Wa. Essas mudanças foram menores do que em TRYP-W2.

Portanto, com exceção do complexo TRYP-2Wb, a excitação eletrônica dos complexos 1:1 e 1:2 de TRYP e água resultou um aumento de 0,02 Å na distância das ligações de hidrogênio, entre H...X. Os complexos 1:1 e 1:2 mais estáveis no estado S_0 , TRYP-W1 e TRYP-2Wb, apresentaram a maior instabilidade no estado S_1 em relação ao S_0 , e apresentaram a maior energia de interação no estado S_1 em relação aos demais complexos.

7.2 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

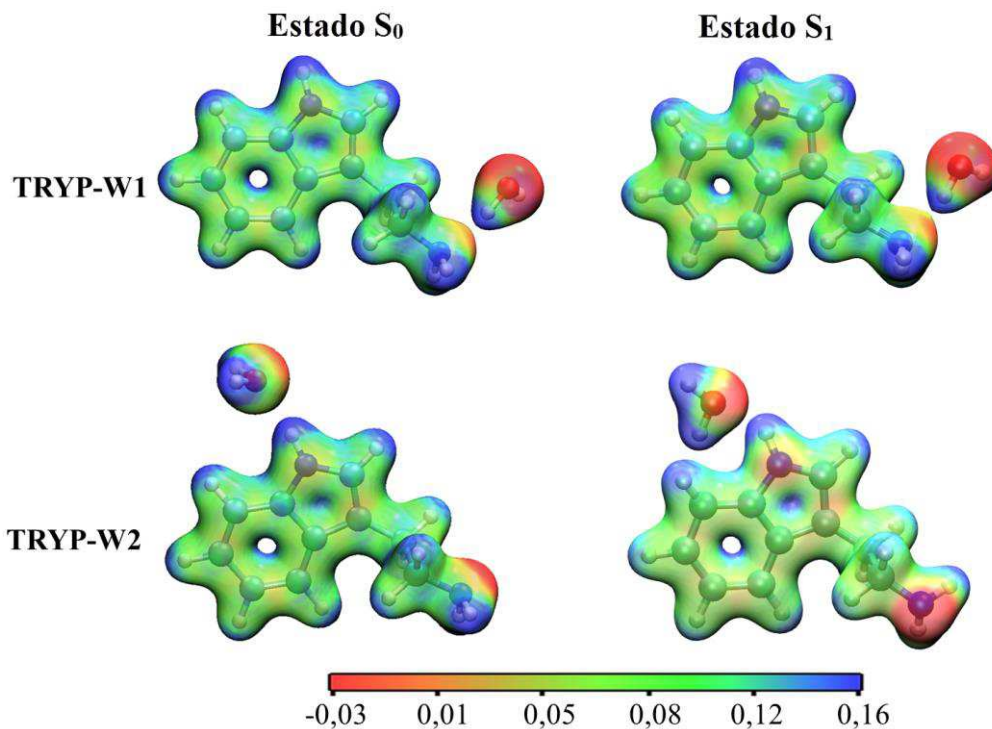
Os mapas de superfície de potencial eletrostático (em Å^{-3}) da TRYP isolada está apresentado na Figura 7.6, ao passo que os mapas dos complexos 1:1 e 1:2 estão apresentados na Figura 7.7 e 7.8, respectivamente, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. As regiões de coloração mais azuladas nos mapas contêm os maiores valores de densidade de carga positivas, enquanto as de cores vermelhas/avermelhadas contêm uma maior presença de densidade de cargas negativas.

Figura 7.6: Densidade de carga na TRYP, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S_0 e S_1 , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å^{-3} , onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



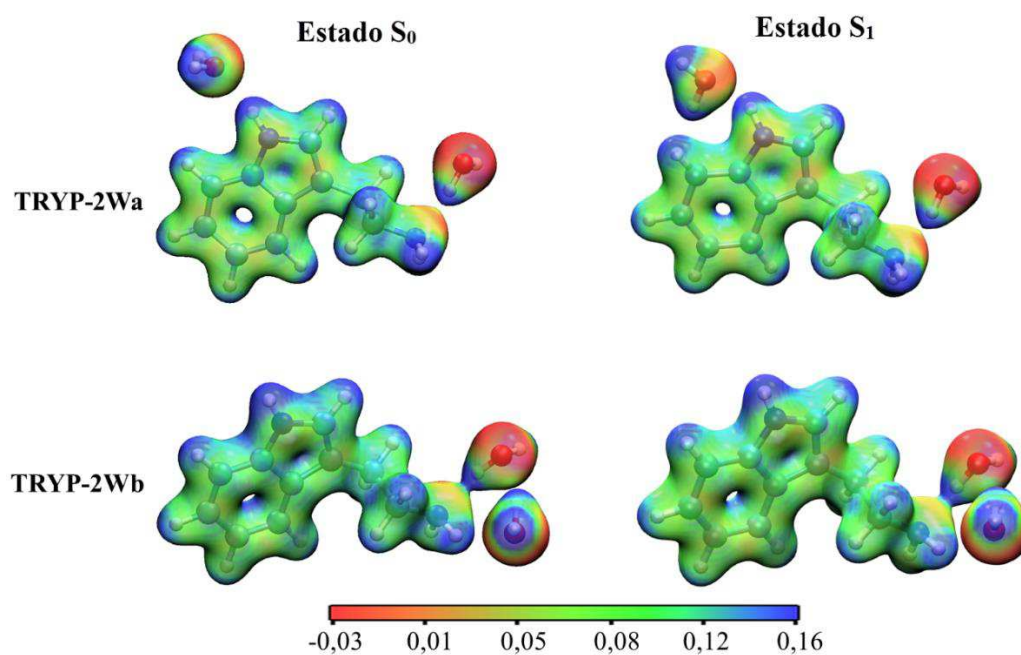
Fonte: Própria, 2021.

Figura 7.7: Densidade de carga nos complexos 1:1 de TRYP-H₂O, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: Própria, 2021.

Figura 7.8: Densidade de carga nos complexos 1:2 de TRYP-(H₂O)₂, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å⁻³, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: Própria, 2021.

O NH₂ contém um átomo de N com um par de elétrons livres, por isso, em todas as estruturas da TRYP este átomo apresentou uma predominância de cargas negativas, indicando que este atrairá fortemente átomos/moléculas positivamente carregadas (Figura 7.6, 7.7 e 7.8). Em todas as estruturas, o anel indol da TRYP mostrou uma predominância de cargas parciais neutras nos átomos de C e positivas nos átomos de H. Por outro lado, o N do NH do anel indol não apresentou cargas negativas.

O módulo do momento de dipolo resultante, $|\mu|$, em Debyes (D), da TRYP e dos seus complexos com água nos estados S₀ e S₁ está apresentado na Tabela 7.9, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Tabela 7.9: Módulo do momento de dipolo resultante, em Debyes, da TRYP e dos seus complexos com água nos estados S₀ e S₁, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

Dipolo	TRYP	TRYP-W1	TRYP-W2	TRYP-2Wa	TRYP-2Wb
S ₀	1,40	1,54	3,93	3,88	2,24
S ₁	2,51	1,06	2,51	2,65	1,85

Fonte: Própria, 2021.

O estado S₁ da TRYP isolada, para o qual obteve-se o $|\mu| = 2,51$ D mostrou-se mais polar do que o S₀ (1,41 D). Nguyen e Pratt (2006) calcularam a magnitude e o sentido do momento de dipolo de quatro conformações de TRYP nos estados S₀ e S₁, ao nível MP2/6-31G(d). Dentre elas, a que apresentou um momento de dipolo no estado S₀ mais próximo da estudada neste trabalho foi a *GP_{ypout}*, sendo esse de 1,60 D, experimental, e 1,34 D, teoricamente (NGUYEN; PRATT, 2006).

Todos os complexos de TRYP e água mostraram-se mais polares no estado S₀ que a TRYP isolada. Diferentemente da TRYP isolada, os complexos foram menos polares no estado S₁ do que no S₀ correspondente. Em contraposição a esse comportamento dos complexos de TRYP estudados nesse trabalho, Sharma, Jain e Rastogi (2007) identificaram um aumento no momento de dipolo após a excitação eletrônica de derivados de indol e de triptaminas na interação com solventes com diferentes polaridades.

Os complexos menos polares nos estados S₀ e S₁ foram o TRYP-W1 e TRYP-2Wb, onde formaram-se ligações de hidrogênio apenas com o NH₂, para os quais obteve-se o $|\mu|$ de 1,54 e 2,24 D no estado S₀, e de 1,06 e 1,85 D no S₁, respectivamente. As estruturas mais polares nos dois estados eletrônicos foram a TRYP-W2 e TRYP-2Wa, obtendo-se o $|\mu|$ de 3,93 e 3,88 D no estado S₀, e de 2,51 e 2,65 D no S₁. O momento de dipolo obtido para a TRYP-W2 no

estado S_1 foi o mesmo do da TRYP isolada nesse estado eletrônico, indicando que interação da água com o NH não provocou mudanças significativas na distribuição das cargas atômicas da TRYP.

Nguyen e Pratt (2006) relatam que o momento de dipolo de cada conformação da TRYP isolada é igual à soma vetorial dos momentos do indol e da etilamina, ou seja, as mudanças na magnitude dos dipolos são atribuídas as diferenças nas posições e orientações da cadeia lateral da etilamina. Isso indica que esse aumento no valor do momento de dipolo nos complexos pode estar tanto atribuído a redistribuição e transferência de carga eletrônica quanto à mudança na posição da etilamina decorrentes da interação com a água. Como na TRYP isolada e em TRYP-W2 ocorreram as maiores mudanças na posição da etilamina no estado S_1 , estas estruturas foram as que apresentaram maiores redistribuições de carga e mudança na polaridade na transição.

As cargas Mulliken obtidas para a TRYP e para os complexos 1:1 e 1:2 de TRYP e água nos estados S_0 e S_1 estão apresentadas na Tabela 7.10 e 7.11, utilizando a base cc-pVTZ.

Tabela 7.10: Cargas de Mulliken, em Hartrees, nos átomos da TRYP e da água nos complexos 1:1 de TRYP-H₂O nos estados S_0 e S_1 , ao nível cc-pVTZ.

	TRYP		TRYP-W1		TRYP-W2	
	S_0	S_1	S_0	S_1	S_0	S_1
N1	-0,3247	-0,3216	-0,3360	-0,3362	-0,3258	-0,3213
C2	-0,0696	-0,0862	-0,0733	-0,0759	-0,0679	-0,0856
C3	-0,1873	-0,2109	-0,1930	-0,1944	-0,1881	-0,2079
C4	-0,0234	-0,0215	-0,0261	-0,0478	-0,0333	-0,0339
C5	-0,1557	-0,1630	-0,1525	-0,1540	-0,1548	-0,1546
N6	-0,0756	-0,0582	-0,0744	-0,0563	-0,0775	-0,0481
C7	0,0408	0,0319	0,0398	0,0308	0,0388	0,0497
C8	-0,1854	-0,1997	-0,1842	-0,1991	-0,1988	-0,2759
C9	-0,1101	-0,1095	-0,1101	-0,1102	-0,1122	-0,1139
C10	-0,1408	-0,1298	-0,1402	-0,1317	-0,1429	-0,1343
C11	-0,1168	-0,1423	-0,1183	-0,1455	-0,1179	-0,1253
C12	0,1331	0,1485	0,1340	0,1535	0,1267	0,1231
H13	0,1266	0,1277	0,1387	0,1370	0,1252	0,1275
H14	0,1244	0,1283	0,1300	0,1304	0,1237	0,1274
H15	0,1422	0,1401	0,1434	0,1415	0,1547	0,1456
H16	0,0765	0,1041	0,0950	0,0949	0,0751	0,1018
H17	0,0870	0,0902	0,1038	0,1017	0,0855	0,0905
H28	0,0875	0,0715	0,0833	0,0828	0,0860	0,0717
H19	0,0843	0,0780	0,0809	0,0770	0,0814	0,0759
H20	0,1160	0,1234	0,1249	0,1356	0,1133	0,1221
H21	0,0838	0,0962	0,0849	0,0974	0,0661	0,1181
H22	0,1005	0,1027	0,1012	0,1025	0,0957	0,1050
H23	0,0957	0,1009	0,0959	0,1006	0,0923	0,1002
H24	0,0910	0,0995	0,0877	0,0975	0,0877	0,1031
O25	—	—	-0,4789	-0,4734	-0,3891	-0,4192
H26	—	—	0,2433	0,2399	0,2282	0,2447
H27	—	—	0,2003	0,2017	0,2280	0,2136
O28	—	—	—	—	—	—
H29	—	—	—	—	—	—
H30	—	—	—	—	—	—

Fonte: própria, 2021.

Tabela 7.11: Cargas de Mulliken, em Hartrees, nos átomos da TRYP e da água nos complexos 1:2 de TRYP-(H₂O)₂ nos estados S₀ e S₁, ao nível cc-pVTZ.

	TRYP		TRYP-2Wa		TRYP-2Wb	
	S ₀	S ₁	S ₀	S ₁	S ₀	S ₁
N1	-0,3247	-0,3216	-0,3356	-0,3359	-0,3371	-0,3346
C2	-0,0696	-0,0862	-0,0725	-0,0755	-0,0670	-0,0724
C3	-0,1873	-0,2109	-0,1951	-0,1926	-0,1984	-0,1954
C4	-0,0234	-0,0215	-0,0357	-0,0604	-0,0213	-0,0394
C5	-0,1557	-0,1630	-0,1525	-0,1461	-0,1534	-0,1578
N6	-0,0756	-0,0582	-0,0756	-0,0467	-0,0749	-0,0568
C7	0,0408	0,0319	0,0378	0,0485	0,0403	0,0310
C8	-0,1854	-0,1997	-0,1981	-0,2737	-0,1841	-0,1996
C9	-0,1101	-0,1095	-0,1120	-0,1157	-0,1101	-0,1097
C10	-0,1408	-0,1298	-0,1424	-0,1361	-0,1392	-0,1313
C11	-0,1168	-0,1423	-0,1187	-0,1296	-0,1178	-0,1437
C12	0,1331	0,1485	0,1260	0,1310	0,1326	0,1524
H13	0,1266	0,1277	0,1374	0,1364	0,1428	0,1470
H14	0,1244	0,1283	0,1292	0,1298	0,1238	0,1231
H15	0,1422	0,1401	0,1560	0,1480	0,1432	0,1411
H16	0,0765	0,1041	0,0941	0,0928	0,0981	0,0969
H17	0,0870	0,0902	0,1021	0,1021	0,0942	0,0882
H28	0,0875	0,0715	0,0824	0,0835	0,0933	0,0887
H19	0,0843	0,0780	0,0785	0,0748	0,0854	0,0807
H20	0,1160	0,1234	0,1217	0,1337	0,1193	0,1303
H21	0,0838	0,0962	0,0690	0,1174	0,0848	0,0971
H22	0,1005	0,1027	0,0964	0,1041	0,1015	0,1028
H23	0,0957	0,1009	0,0926	0,0995	0,0968	0,1012
H24	0,0910	0,0995	0,0847	0,1005	0,0898	0,0991
O25	—	—	-0,4806	-0,4719	-0,4886	-0,4832
H26	—	—	0,2441	0,2392	0,2522	0,2495
H27	—	—	0,1992	0,2012	0,2145	0,2135
O28	—	—	-0,3875	-0,4152	-0,4797	-0,4711
H29	—	—	0,2275	0,2430	0,2432	0,2406
H30	—	—	0,2274	0,2138	0,2158	0,2118

Fonte: própria, 2021.

Comparando com a TRYP isolada percebe-se que em TRYP-W2 e TRYP-2Wa ocorreu um aumento na negatividade do C8 nos dois estados eletrônicos, sendo o do S₁ maior, bem como na positividade do H21 no estado S₁. Essas maiores mudanças no estado S₁ podem ter ocorrido devido a aproximação da água com o C8–H21 do anel indol (Figura 7.3 e 7.5).

Tanto no estado S₀ quanto no S₁ dos complexos onde a água interagiu com o N1 ocorreu um aumento na negatividade desse átomo em comparação ao da TRYP isolada no estado eletrônico correspondente, sendo a maior observada em TRYP-2Wb e TRYP-W1. Diferentemente desses resultados, Lobayan *et al.* (2012) observaram uma diminuição na negatividade do N1 nos cálculos das propriedades da TRYP em solução aquosa no estado S₀ em comparação com os cálculos da TRYP no vácuo.

As variações na carga Mulliken, entre o estado S_1 e S_0 (Tabela 7.10 e 7.11) nos átomos do grupo doador e receptor de prótons foram muito pequenas, por isso, não foi possível identificar a origem das transferências de carga no estado S_1 dos complexos de TRYP e água.

Portanto, para os complexos mais estáveis no estado S_0 , onde ocorreram interações da(s) H_2O apenas com o NH_2 , foram obtidas as menores mudanças na magnitude e os menores momentos de dipolo frente aos dos demais complexos nos dois estados eletrônicos. Para os complexos mais instáveis, onde ocorreram interações da água com o NH , obteve-se o maior momento de dipolo frente a TRYP isolada nos dois estados eletrônicos. Também é evidente que a transferência de carga entre o doador e receptor de prótons das ligações de hidrogênio foram alteradas em decorrência da excitação eletrônica.

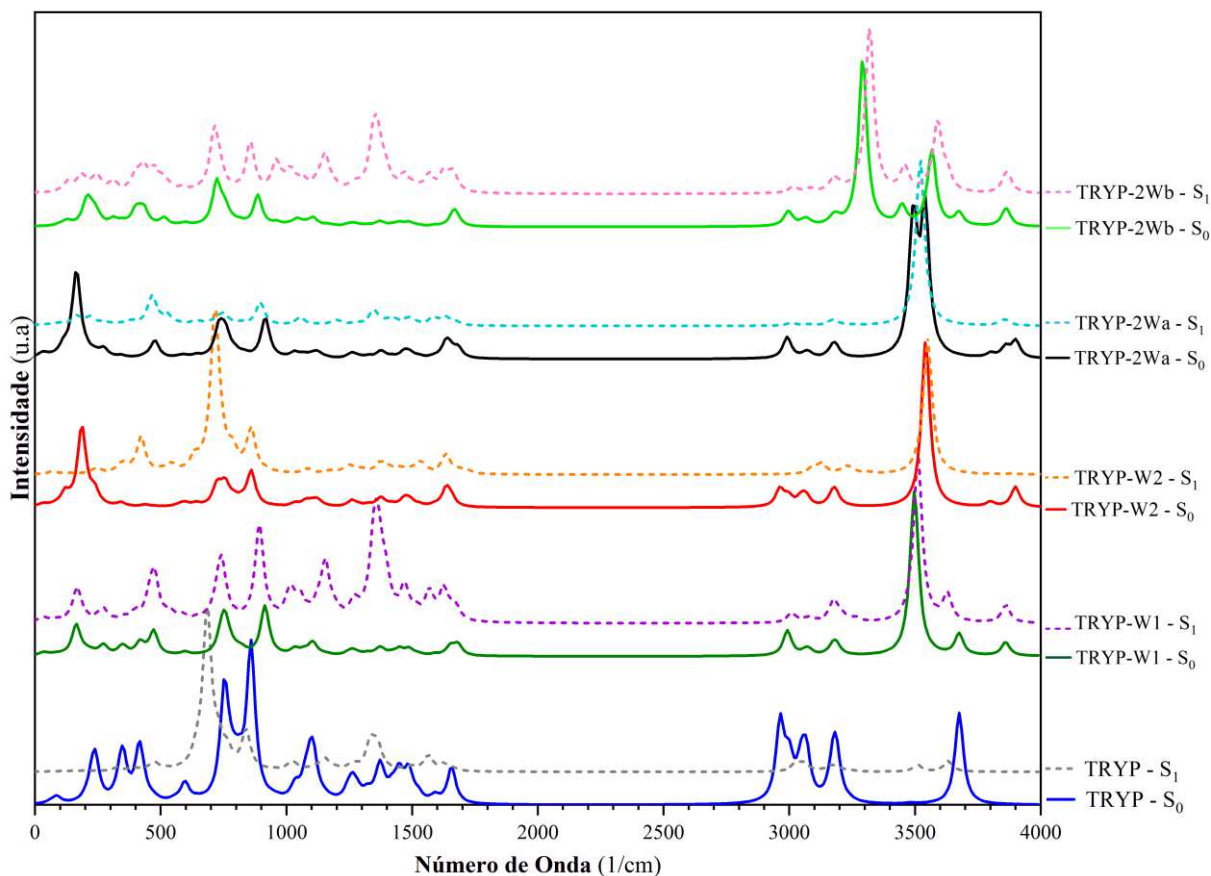
7.3 PROPRIEDADES VIBRACIONAIS

O espectro IV da TRYP isolada e dos complexos de TRYP e água no estado S_0 (obtido com a DFT) e S_1 (obtido com a TD-DFT) está apresentado na Figura 7.9, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. As frequências obtidas para as estruturas da TRYP isolada foram positivas, ou seja, não se obteve frequências imaginárias, indicando que há um mínimo verdadeiro na superfície potencial. Apenas o complexo de TRYP-W2 no estado S_1 apresentou frequências negativas.

A TRYP é uma molécula não-linear composta por 24 átomos, por isso existem 66 modos normais de vibração para essa biomolécula. Para os complexos 1:1 e 1:2 existem 75 e 84 modos normais de vibração, respectivamente. Há uma ampla variedade de estudos experimentais sobre as propriedades espectroscópicas da triptamina no estado fundamental (BÖHM *et al.*, 2009; CARNEY; ZWIER, 2000; NGUYEN; PRATT, 2006; PETEANU; LEVY, 1988).

O espectro experimental e teórico de sete conformações da TRYP isolada no estado S_0 foram estudados por Carney e Zwier (2000). Zwier (2001) também utilizou métodos experimentais da espectroscopia no IV para estudar as interações da água com a TRYP e com o anel indol isolado, enquanto que Sakota *et al.* (2012) utilizaram métodos quânticos e a espectroscopia IV a laser na fase gasosa para elucidar a formação dos complexos de TRYP- H_2O , e da fotoionização destes via transições $S_1 \leftarrow S_0$, para formar o complexo de TRYP- $[H_2O]^+$. Até o momento não há na literatura espectros IV da TRYP isolada no estado excitado.

Figura 7.9. Espectro infravermelho (IV) da molécula da TRYP isolada e dos complexos 1:1 e 1:2 de TRYP e H₂O nos estados S₀ e S₁ obtido ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A intensidade está em unidades arbitrárias (u.a) e os números de onda em cm⁻¹.



Fonte: própria, 2021.

7.3.1 Estado Fundamental

A banda mais intensa no espectro IV da TRYP isolada no estado fundamental, em 858,37 cm⁻¹, foi atribuída ao acoplamento do modo de balanço do NH₂ e das ligações C–H da etilamina e do indol. Por outro lado, a banda média e larga em 3675,47 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação N6–H15 do anel indol, sendo esta relatada em 3525,00 cm⁻¹ por Carney e Zwier (2000).

O dobramento angular e o estiramento simétrico e assimétrico do NH₂ contribuirão para bandas fracas no espectro IV da TRYP, sendo essas em, respectivamente, 1656,49 cm⁻¹, 3481,95 cm⁻¹ e 3559,85 cm⁻¹. O espectro IV experimental das conformações *anti* de TRYP, obtidos por Carney e Zwier (2000), também apresentaram bandas fracas em 3337,00 e 3420,00 cm⁻¹ devido ao estiramento simétrico e assimétrico do NH₂.

Assim como nos conformeros de TRYP obtidos por Carney e Zwier (2000), os estiramentos $C(sp^3)-H$ da etilamina contribuíram para a banda de absorção média e larga entre 2900 a 3067 cm^{-1} . A banda média em 3189,67 cm^{-1} é atribuída ao estiramento das ligações $C(sp^2)-H$ do anel benzeno.

Complexos 1:1

A banda mais forte no espectro IV da TRYP-W1 no estado S_0 , em 3497,98 cm^{-1} , refere-se ao estiramento O25-H26 (ligado) e dos N-H do NH_2 . Esse estiramento do O25-H26 (ligado) ocorreu em uma frequência 361,09 cm^{-1} inferior ao estiramento do O25-H27 (livre). Clarkson, Herbert e Zwier (2007) estudaram experimentalmente um complexo de TRYP e uma água interagindo com o NH_2 , e observaram uma banda em 3343 cm^{-1} atribuída ao estiramento O-H (ligado) da água, sendo este mais de 370 cm^{-1} inferior ao estiramento O-H (livre). No espectro de um complexo de TRYP-H₂O, obtido por Carney e Zwier (2000), também foi observado uma banda larga e forte à 3340 cm^{-1} atribuída a esse modo de vibração, resultando em uma diminuição de mais de 370 cm^{-1} em comparação com o trecho O-H (livre) da água, estando em boa concordância com o obtido para o TRYP-W1.

Em TRYP-W2 não ocorreram variações significativas nos modos vibracionais da água, sendo estas menores que 4,00 cm^{-1} . Por outro lado, a banda mais forte no espectro IV do TRYP-W2, em 3542,40 cm^{-1} , é referente ao estiramento N6-H15, ocasionando uma diminuição de 133,34 cm^{-1} e um aumento na intensidade em relação a TRYP isolada. Em um complexo formado pelo anel indol da TRYP e uma molécula de água, estudado por Zwier (2001) e Dian, Longarte e Zwier (2003), ocorreu uma diminuição de 89,00 cm^{-1} na banda de estiramento N-H, sendo esse desvio inferior ao observado em TRYP-W2. Carney, Hagemester e Zwier (1998) obtiveram o espectro IV experimental e teórico da interação da H₂O com o NH da molécula de indol, e relataram uma diminuição de 85,00 cm^{-1} na banda de estiramento N-H em comparação com o indol isolado.

Nos dois complexos 1:1, houve uma diminuição na intensidade das bandas do estiramento das ligações $C(sp^2)-H$, do anel indol, e $C(sp^3)-H$, da etilamina. No entanto, em TRYP-W2 a diminuição na intensidade da banda do estiramento $C(sp^2)-H$, em 3157,44 cm^{-1} , foi maior devido a interação direta da água com o NH do anel indol, resultando um desvio ao vermelho de 40,48 cm^{-1} em relação a TRYP isolada.

Complexos 1:2

A banda mais forte no espectro IV do TRYP-2Wa, em $3493,96\text{ cm}^{-1}$, é atribuída ao acoplamento da deformação axial das ligações N–H do NH_2 e do O25–H26 (ligado). Essa banda foi $4,16\text{ cm}^{-1}$ mais desviada ao vermelho que na interação de apenas uma água nesse grupo, em TRYP-W1. A banda média em $3539,78\text{ cm}^{-1}$ no espectro IV do TRYP-2Wa é referente ao estiramento N6–H15, ocasionando uma diminuição de $135,69\text{ cm}^{-1}$ e um aumento na intensidade dessa banda em comparação com a TRYP isolada. Esse desvio ao vermelho foi $2,35\text{ cm}^{-1}$ maior em TRYP-2Wa do que em TRYP-W2. Dessa forma, a interação simultânea de uma água em cada um dos grupos funcionais da TRYP provocou um maior enfraquecimento na ligação N6–H15 e um fortalecimento na ligação O25–H26 em comparação com as interações individuais.

A banda mais forte no espectro IV da TRYP-2Wb, em $3291,96\text{ cm}^{-1}$, é atribuída a deformação axial do O25–H26 (ligado), acoplado ao estiramento O25–H27 e N1–H13. Devido ao efeito cooperativo de mais de uma ligação de hidrogênio com essa água, esse desvio foi $204,35\text{ cm}^{-1}$ maior do que na interação de apenas uma água com o NH_2 , em TRYP-W1. A banda média em $3567,34\text{ cm}^{-1}$ no espectro IV da TRYP-2Wb é atribuída ao estiramento O28–H29 (ligado). Ou seja, devido a interação do O28–H29 com o oxigênio da outra água, e não com o N da TRYP, o estiramento da ligação O28–H29 ocorreu em uma frequência maior do que o O25–H26. Isso indica que a atuação do N1 como doador de prótons resultou em uma ligação de hidrogênio mais forte do que a do oxigênio da água.

Devido a interação de duas águas com o NH_2 , os modos vibracionais desse grupo resultaram em bandas mais intensas em TRYP-2Wb do que nas outras estruturas e ocorreram à uma frequência $33,83$ e $15,96\text{ cm}^{-1}$ menor do que na TRYP isolada.

Assim como nos complexos 1:1, a intensidade das bandas do estiramento das ligações C–H do indol e da etilamina nos complexos 1:2 foram diminuídas em relação a TRYP isolada. Devido a interação da água com o NH em TRYP-2Wa, a diminuição na intensidade e na frequência da banda do estiramento das ligações $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ do anel benzeno foi maior em TRYP-2Wa ($3157,29\text{ cm}^{-1}$) do que em TRYP-2Wb ($3187,24\text{ cm}^{-1}$) em comparação com a TRYP isolada.

A frequência no IV das bandas de absorção do CH_2 são particularmente sensíveis à orientação do grupo amino (CARNEY; ZWIER, 2000; ZWIER, 2001). Tais observações sugerem que é a interação do grupo CH_2 com o par solitário do átomo de N do NH_2 que produz o maior efeito nas frequências vibracionais deste grupo. De fato, a ligação de hidrogênio com o

NH₂, em TRYP-W1, TRYP-2Wa e TRYP-2Wb, provocou uma considerável diminuição nas vibrações do CH₂ em comparação com o espectro IV da TRYP isolada. Além disso, nesses complexos, ocorreu um aumento de 27,60, 27,50 e 29,24 cm⁻¹ na banda do estiramento C2–H16, e de 16,61, 14,45 e 7,25 cm⁻¹ no estiramento C2–H17. Esses desvios ao azul evidenciam o fortalecimento dessas ligações C(sp³)–H quando o N não apresenta mais elétrons livres.

7.3.2 Estado Excitado

Como apresentado na Figura 7.9, a intensidade da banda do estiramento N6–H15 no espectro IV da TRYP isolada é notoriamente menor no estado S₁, em 3631,69 cm⁻¹, do que no estado S₀, em 3675,47 cm⁻¹, resultando um desvio ao vermelho de 43,78 cm⁻¹. O espectro infravermelho de mergulho de fluorescência no estado S₀, e no S₁ da conformação mais abundante da TRYP após a excitação foram obtidos por Dian, Longarte e Zwier (2003), os quais relaram uma diminuição na intensidade e frequência da banda do estiramento N–H da TRYP isolada no estado S₁. Dian, Longarte e Zwier (2003) também analisaram o espectro IV da molécula indol nos estados S₀ e S₁, e identificaram que o estiramento N–H ocorre em 3478 cm⁻¹ no estado S₁, correspondendo a uma diminuição de 47 cm⁻¹ em relação ao S₀, o qual ocorreu em ~ 3525 cm⁻¹. Ou seja, essas bandas vibraram em uma frequência menor do que a observada para a TRYP isolada neste trabalho.

Os estiramentos das ligações C(sp²)–H e C(sp³)–H ocorreram em frequências no estado S₁ do que no S₀ da TRYP. Por outro lado, o dobramento angular, o estiramento simétrico e assimétrico do NH₂ no estado S₁ da TRYP ocorreu em 1662,88, 3508,61 e 3595,93 cm⁻¹, ocasionando um aumento na intensidade e de 6,39, 26,66 e 36,08 cm⁻¹ frente ao S₀ dessa biomolécula.

Complexos 1:1

Assim como no estado S₀, a banda mais forte no espectro IV do TRYP-W1 no S₁, em 3511,14 cm⁻¹, é atribuída ao acoplamento da deformação axial do O25–H26 e das ligações N–H do NH₂. Apesar de a água não ter interagido com o NH, a banda do estiramento N6–H15 no estado S₁ do TRYP-W1 ocorreu em 3628,12 cm⁻¹, ocasionando uma diminuição de 46,74 cm⁻¹, em comparação com o S₀ do TRYP-W1, e de 3,58 cm⁻¹ frente a TRYP isolada no estado S₁.

Apenas para TRYP-W2 foram obtidas cinco frequências negativas, ou imaginárias, no estado S₁. A banda mais intensa no espectro IV do estado S₁ do TRYP-W2, em 715,44 cm⁻¹,

não foi a do estiramento do doador de prótons da ligação de hidrogênio, mas uma vibração na região da impressão digital da molécula.

Diferentemente do espectro IV no estado S_0 do TRYP-W2, no S_1 desse complexo ocorreu um acoplamento da banda do estiramento N6–H15 e O25–H26, à $3550,05\text{ cm}^{-1}$. Essa banda ocorreu em uma frequência $7,65\text{ cm}^{-1}$ menor do que a do estiramento banda N6–H15 no estado S_0 , indicando que houve um possível enfraquecimento nessa ligação no estado S_1 . Esse enfraquecimento é confirmado pela transferência de prótons do doador (N6–H15) ao receptor de prótons observado na sessão (7.2). Dian, Longarte e Zwier (2003) analisaram as interações por ligações de hidrogênio entre água-indol, e concluíram que a interação da água com o N–H dessa molécula resultou em um aumento na intensidade e desvio ao vermelho de $249,00\text{ cm}^{-1}$ na banda do estiramento N–H no estado S_1 em relação ao S_0 . O estiramento O25–H26 nessa frequência e acoplado ao estiramento do N6–H15 pode ter ocorrido devido a maior aproximação da água ao C8, evidenciando a formação de uma ligação de hidrogênio entre O25–H26...C8 no estado S_1 .

Em TRYP-W2, a principal banda do estiramento das ligações C–H do benzeno, em $3232,20\text{ cm}^{-1}$, foi desviada a uma frequência $74,76\text{ cm}^{-1}$ maior no estado S_1 frente ao S_0 . Além disso, esse desvio em TRYP-W2 foi maior do que na TRYP isolada, indicando que a interação da água com o NH provocou um fortalecimento nas ligações C–H do anel benzeno no estado S_1 .

O dobramento angular e o estiramento simétrico e assimétrico do NH_2 no estado S_1 do complexo TRYP-W1 ocorreu em, respectivamente, $1652,93\text{ cm}^{-1}$, $3486,03\text{ cm}^{-1}$ e $3562,79\text{ cm}^{-1}$, ocasionando um desvio ao azul de apenas $1,79\text{ cm}^{-1}$, $3,78\text{ cm}^{-1}$ e $3,52\text{ cm}^{-1}$ em relação ao estado S_0 desse complexo. Por outro lado, esses respectivos modos vibracionais do NH_2 no estado S_1 do TRYP-W2 ocorreram em $1652,93\text{ cm}^{-1}$, $3486,03\text{ cm}^{-1}$ e $3562,79\text{ cm}^{-1}$, ocasionando um respectivo desvio ao azul de $68,08\text{ cm}^{-1}$, $90,65\text{ cm}^{-1}$ e $112,57\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 desse complexo. Tais resultados indicam que houve um fortalecimento nas ligações do NH_2 no estado S_1 dos complexos e que, apesar de a água não ter interagido com esse grupo, o maior fortalecimento ocorreu em TRYP-W2. Isso pode ter ocorrido devido a torção do NH_2 e maior proximidade entre o N1 e C11–H24 do anel indol no TRYP-W2.

Complexos 1:2

A banda mais larga e intensa no espectro IV do TRYP-2Wa, em $3522,21\text{ cm}^{-1}$, é atribuída ao acoplamento do estiramento O25–H26, O28–H29 e N5–H15, sendo que o estiramento O28–H29 vibrou com maior intensidade nessa frequência. Diferentemente do estado S_0 , no S_1 desse complexo ocorreram mudanças nos modos vibracionais da água, por isso, tanto essas diferenças quanto o estiramento O28–H29 e o acoplamento desse modo com o dos outros grupos doadores de prótons confirmam a ocorrência da formação da ligação de hidrogênio entre O28–H29...C8 no estado S_1 do TRYP-2Wa.

Uma banda menos intensa no espectro do TRYP-2Wa ocorreu em $3459,74\text{ cm}^{-1}$ atribuída ao estiramento O28–H29 e N5–H15. Comparando com o estiramento N5–H15 do estado S_0 , percebe-se que ocorreu um desvio ao vermelho de $80,04\text{ cm}^{-1}$ no estado S_1 , evidenciando um enfraquecimento nessa ligação e um fortalecimento da ligação de hidrogênio entre a água e o NH em TRYP-2Wa. Não ocorreram variações significativas na banda do estiramento simétrico e assimétrico do NH_2 no estado S_1 do TRYP-2Wa, a qual ocorreu em $3480,67$ e $3557,67\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.

No estado S_1 do TRYP-2Wa, o estiramento simétrico e assimétrico do CH_2 ocorreu em $3000,01$ e $3085,13\text{ cm}^{-1}$, resultando um aumento de $2,69$ e $23,70\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 dessa estrutura. A banda do estiramento das ligações $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ do anel benzeno, em $3174,78\text{ cm}^{-1}$, foi $12,46\text{ cm}^{-1}$ desviada ao vermelho no estado S_1 em relação ao S_0 do TRYP-2Wa.

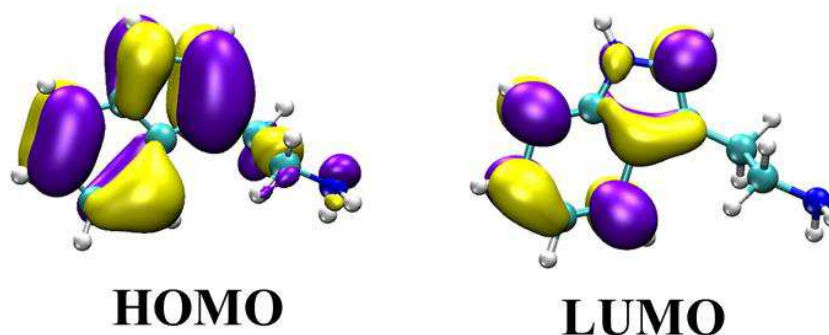
A banda mais intensa no espectro IV da TRYP-2Wb no estado S_1 , em $3319,53\text{ cm}^{-1}$, corresponde ao estiramento O25–H26 (ligado), resultando um aumento de $27,57\text{ cm}^{-1}$ em comparação o S_0 do complexo. Por outro lado, o estiramento O28–H29 (ligado) ocorreu em $3590,05\text{ cm}^{-1}$, ocasionando um aumento de $22,71\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 . Tais resultados evidenciam que, mesmo com a interação de duas águas com o NH_2 , houve um enfraquecimento da ligação de hidrogênio entre O25–H26...N1 e O28–H29...O25 no estado S_1 . No estado S_1 do TRYP-2Wb também ocorreu um aumento na intensidade do estiramento simétrico do NH_2 , em $3458,69\text{ cm}^{-1}$, resultando um aumento de $10,57\text{ cm}^{-1}$ em relação ao S_0 .

7.4 TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS $S_1 \leftarrow S_1$

7.4.1 Orbitais Moleculares de Fronteira

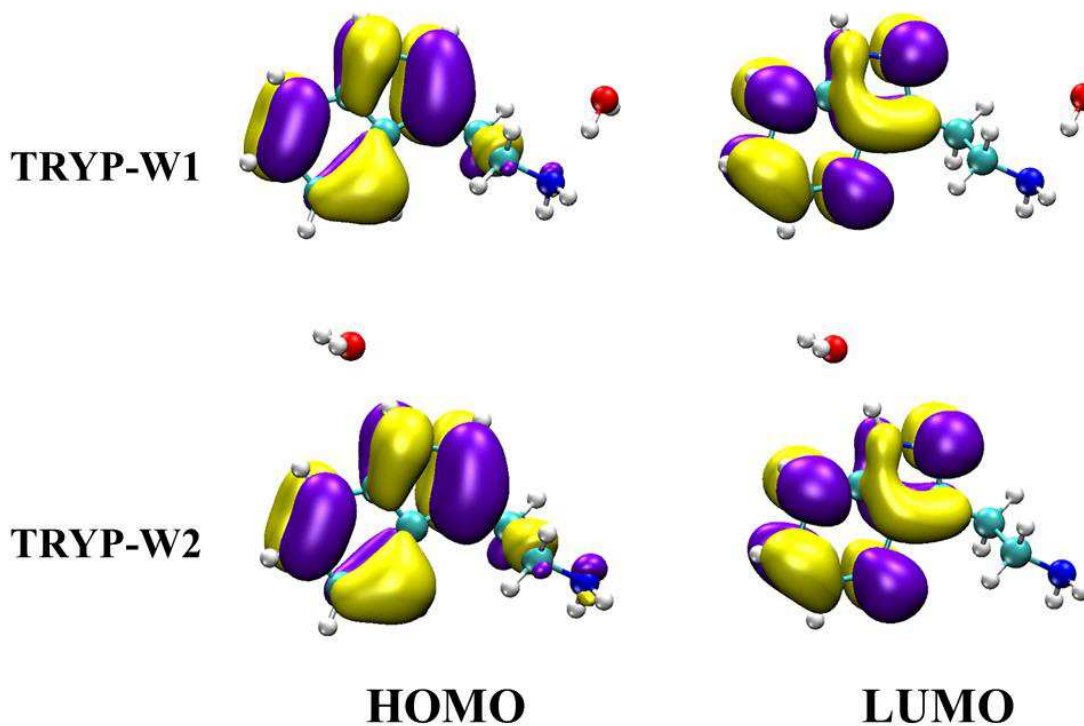
Os orbitais moleculares de Fronteira da TRYP isolada e dos seus complexos estão apresentados na Figura 7.10, 7,11 e 7,12, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Para os complexos de TRYP e água e para TRYP isolada foi notório a ocorrência de uma predominância do orbital HOMO nos átomos do grupo indol e na etilamina, ao passo que o orbital LUMO se dispôs apenas nos átomos do anel indol.

Figura 7.10: Orbitais moleculares de fronteira da TRYP, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



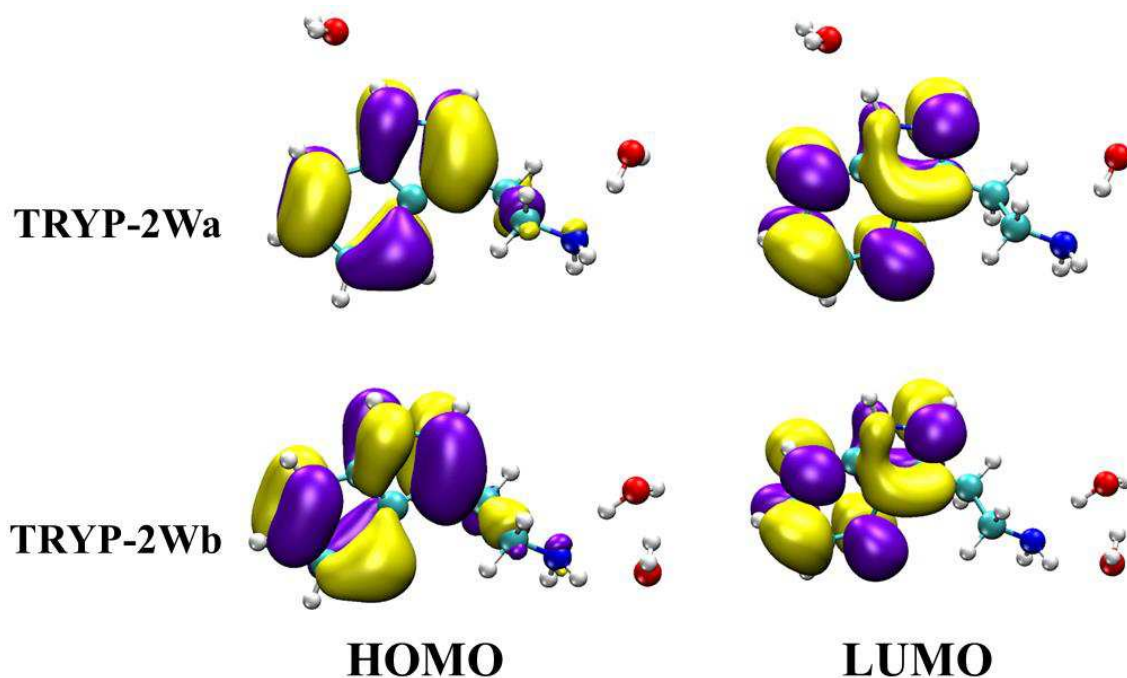
Fonte: Própria, 2021.

Figura 7.11: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:1 de TRYP-H₂O, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Figura 7.12: Orbitais moleculares de fronteira dos complexos 1:2 de TRY-P-(H₂O)₂, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

A posição dos orbitais de fronteira da TRY-P isolada obtida nesse trabalho é similar à obtida por Schmitt *et al.* (2006), utilizando métodos da DFT/MNRCI, e por Nguyen e Pratt (2006), utilizando métodos *ab initio*. Como as transições eletrônicas ocorrem do HOMO ao LUMO, espera-se que a densidade eletrônica nos átomos onde o HOMO se dispôs seja diminuída no estado S₁, ao passo que no LUMO seja aumentada.

Nas conformações TRY-P-W1 e TRY-P-2Wb, o orbital HOMO se dispôs no doador de prótons da ligação O25–H26···N1, não havendo interações com os átomos em que o orbital LUMO se localizou. Em TRY-P-W2 e TRY-P-2Wa, tanto o orbital HOMO quanto o LUMO se localizaram no átomo receptor de prótons da ligação de hidrogênio entre N6–H15···O25. Em TRY-P-2Wa, apenas com o HOMO se localizou no doador de prótons da ligação de hidrogênio entre a água e o NH₂.

7.4.2 Espectros UV-Vis

Na Tabela 7.12 estão apresentados os resultados do ΔE (em eV), do λ (em nm), e da força do oscilador (f) da transição eletrônica S₁← S₀ da TRY-P e dos complexos, utilizando os métodos da TD-DFT, com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ e o funcional B3LYP. O conjunto de

base cc-pVTZ previu transições eletrônicas menos energéticas e com menor força de oscilador para a TRYP e os seus complexos com água do que o conjunto 6-31G(d,p).

Para a TRYP isolada, obteve-se um ΔE de 4,7541 eV ($f = 0,0646$), ao nível 6-31G(d,p), e de 4,5969 eV ($f = 0,0641$), com a base cc-pVTZ, resultando uma diferença de 0,1572 eV entre essas duas bases. Schmitt *et al.* (2006) calcularam a energia de excitação vertical e adiabática de sete conformações de TRYP, onde para a conformação mais estável no estado S_0 , *Gpy(out)*, obteve-se um ΔE teórico de 4,5750 eV, estando em boa concordância com o obtido com a base cc-pVTZ neste trabalho, bem como um ΔE experimental de 4,3290 eV. Grégoire *et al.* (2006) obtiveram o $\Delta E = 4,90$ eV para a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da TRYP protonada, ao nível cc-pVDZ.

Tabela 7.12: Dados obtidos nas transições eletrônicas $S_1 \leftarrow S_0$ da TRYP e dos complexos 1:1 e 1:2, utilizando os métodos da TD-DFT, com a base 6-31G(d,p) e cc-pVTZ e o funcional B3LYP. Onde, ΔE é a diferença de energia HOMO-LUMO, λ é o comprimento de onda da transição, f é a força do oscilador, e $|\Delta E_{Coulomb}|$ (em eV) é o módulo da variação de energia Coulombiana.

Parâmetros	TRYP	TRYP-W1	TRYP-W2	TRYP-2Wa	TRYP-2Wb
6-31G(d,p)					
ΔE (eV)	4,7541	4,7668	4,6741	4,6871	4,7730
λ (nm)	260,80	260,10	265,26	264,52	259,76
f	0,0646	0,0643	0,0621	0,0618	0,0648
$ \Delta E_{Coulomb} $ (eV)	—	0,2141 (S_0) 0,1923 (S_1)	0,08862 (S_0) 0,1325 (S_1)	0,2956 (S_0) 0,3236 (S_1)	0,3260 (S_0) 0,3072 (S_1)
cc-pVTZ					
ΔE (eV)	4,5969	4,6082	4,5211	4,5333	4,6161
λ (nm)	269,71	269,05	274,24	273,50	268,59
f	0,0641	0,0636	0,0607	0,0610	0,0640
$ \Delta E_{Coulomb} $ (eV)	—	0,07753 (S_0) 0,07960 (S_1)	0,05918 (S_0) 0,08820 (S_1)	0,1315 (S_0) 0,1610 (S_1)	0,1210 (S_0) 0,1178 (S_1)

Fonte: Própria, 2021.

Para TRYP-W2 e TRYP-2Wa obteve-se uma respectiva diminuição de 0,0758 e 0,0636 eV no ΔE do complexo em relação ao da TRYP isolada, ao nível cc-pVTZ, resultando um aumento no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis, ou desvio ao vermelho, desse neurotransmissor.

As ligações de hidrogênio formadas em TRYP-W1 e TRYP-2Wb acarretaram um aumento de 0,0113 e 0,0192 eV no ΔE da TRYP, ao nível cc-pVTZ, ocasionando uma diminuição no comprimento de onda da banda UV-Vis, ou desvio ao azul, da TRYP. Schmitt *et al.* (2006) relataram um desvio ao azul na interação entre a água e o grupo NH_2 da TRYP, sendo este de 0,0038 eV, teoricamente, e de 0,0051 eV, experimentalmente. Esses dois complexos onde ocorreu um aumento no ΔE da TRYP foram os que apresentaram a energia de interação mais positiva no estado S_1 e, conseqüentemente, a maior desestabilização nesse estado frente ao S_0 .

TRYP-W1 e TRYP-2Wb também foram os complexos que apresentaram a maior força de oscilador, evidenciando que essa transição é mais provável de ocorrer do que a transição em TRYP-W2 e TRYP-2Wa. No entanto, a força de oscilador obtida para todos os complexos foi menor do que para a TRYP isolada.

7.4.3 Variação de Energia Coulombiana

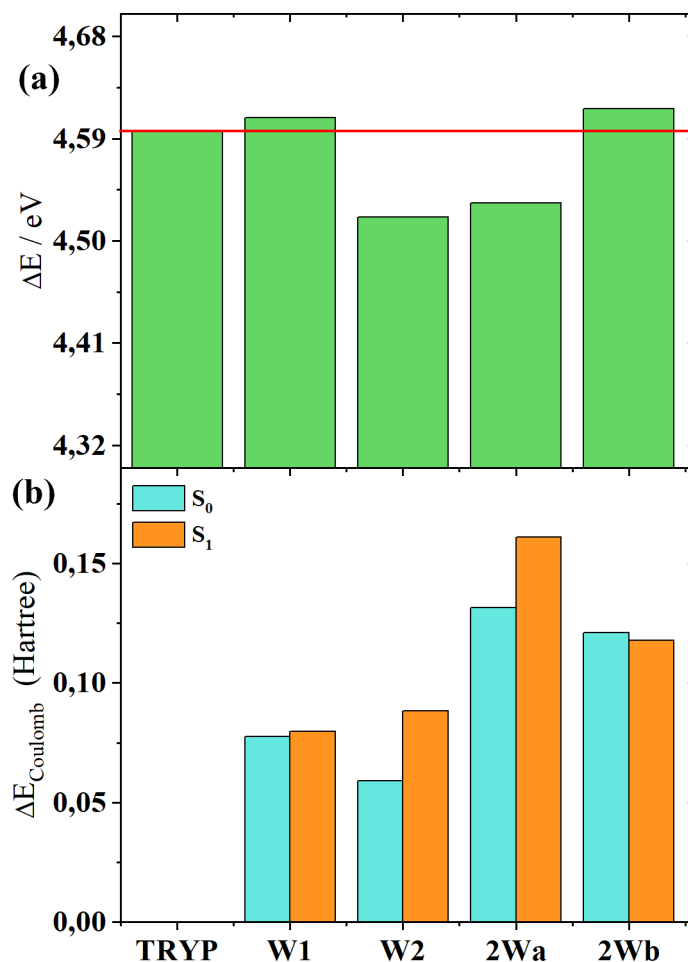
O módulo da variação de energia coulombiana, $|\Delta E_{Coulomb}|$, dos complexos de TRYP- $(H_2O)_n$, $n = 1, 2$, obtidos com as bases 6-31G(d,p) e cc-pVTZ também estão apresentados na Tabela 7.12. Em todas as estruturas de TRYP, o $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_0 e no S_1 obtidos com a base cc-pVTZ foram menores que com a base 6-31G(d,p). Além das diferenças entre o ΔE dos complexos e da ARG, na Figura 7.13 também estão apresentados o $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 e S_0 dos complexos, em eV e ao nível cc-pVTZ.

Para TRYP-W2 e TRYP-2Wa obteve-se um aumento de 0,02902 e 0,0295 eV no $|\Delta E_{Coulomb}|$ do estado S_1 em comparação com o S_0 , ao nível cc-pVTZ. Essa estabilização eletrostática pode ter ocorrido devido a transferência de carga do doador (N6–H15) ao receptor de prótons (O da água) na interação da água com o NH no estado S_1 , aumentando em 0,01 Å a distância N6–H15 e enfraquecendo essa ligação de hidrogênio no estado S_1 desses complexos. Tais resultados também justificam o desvio ao vermelho que ocorreu na banda UV-Vis da TRYP nesses complexos. Apesar de em TRYP-2Wa uma das águas ter interagido com o NH_2 e ter ocorrido um aumento na distância $H_{26} \cdots N_1$, a distância da ligação do doador de prótons, $O_{26} - H_{27}$, não foi alterada, evidenciando que essa interação não contribuiu significativamente para a mudança no $|\Delta E_{Coulomb}|$ desse complexo.

O estado S_1 do TRYP-2Wb mostrou-se 0,0032 eV eletrostaticamente mais instável do que o S_0 , ao nível cc-pVTZ. Tal desestabilização eletrostática pode ter ocorrido devido a interação da água apenas com os átomos em que o orbital HOMO se dispôs, ocasionando um enfraquecimento das ligações de hidrogênio devido a diminuição na densidade eletrônica desses átomos no estado S_1 em relação ao S_0 . Essa desestabilização eletrostática do estado S_1 também justifica o desvio ao azul que ocorreu na banda de absorção UV-Vis da TRYP nesse complexo, bem como no maior ΔE_{int}^{C-TD} dentre os complexos 1:2 e maior instabilidade do estado S_1 em relação ao S_0 desse complexo em comparação com as outras estruturas.

Figura 7.13: No gráfico (a) estão apresentados os resultados do ΔE da TRYP e dos complexos, onde a linha em vermelho mostra o desvio no ΔE dos complexos em relação ao da TRYP isolada, e no (b) estão o $|\Delta E_{Coulomb}|$ nos

estados S_0 e S_1 dos complexos de TRYP e H_2O , no qual um $|\Delta E_{Coulomb}|$ no estado S_1 maior que no S_0 indica uma estabilização eletrostática ao S_1 . Essas variações estão em eV e foram obtidas ao nível B3LYP/cc-pVTZ.



Fonte: Própria, 2021.

Como em TRYP-W1 houve um desvio ao azul na banda UV-Vis da TRYP, era de se esperar que tivesse ocorrido uma desestabilização eletrostática do estado S_1 . Porém, ocorreu uma estabilização eletrostática de 0,00207 eV nesse estado eletrônico em relação ao S_0 Figura 7.13. O desvio ao azul em TRYP-W1 pode ter ocorrido devido a interação da água com o NH_2 , onde o orbital HOMO se dispôs, ocasionando a transferência de carga do receptor (O25–H26) ao doador de prótons (N1) no estado S_1 , e no aumento de 0,02 Å na distância H26...N1 e, conseqüentemente, no enfraquecimento dessa ligação de hidrogênio no estado S_1 . Esse enfraquecimento é comprovado pelo aumento na energia de interação e desvio ao azul na banda do estiramento O25–H26 no espectro IV no estado S_1 desse complexo.

No entanto, a mudança na carga do doador e receptor de prótons entre esses estados eletrônicos da TRYP-W1 foi muito pequena e não possibilitou a variação na distância O25–H26. Isso pode ter feito com que as mudanças nas interações eletrostáticas entre o S_0 e S_1 fosse

muito pequena e, com isso, a variação no $|\Delta E_{Coulomb}|$ entre esses estados não fosse útil para prever ou justificar o desvio na banda UV-Vis da TRYP nesse complexo.

7.5 CONCLUSÕES

As ligações de hidrogênio causam mudanças significativas tanto nas preferências conformacionais quanto nas propriedades eletrônicas das biomoléculas. No estado fundamental, a ligação de hidrogênio entre a água e o NH₂, tanto no complexo 1:1 quanto no 1:2, mostrou-se mais estável e mais forte do que a ligação formada entre o NH do grupo indol e a água, e acarretou um momento dipolar significativamente menor.

Comparando a estabilidade dos complexos no estado fundamental e no estado excitado, observou-se que o complexo 1:1 mais estável no estado S₁ foi o mais instável no estado S₀, ou seja, o complexo onde se formou a ligação de hidrogênio entre a água e o NH do anel indol. Por outro lado, o complexo 1:2 mais estável no estado S₁ foi o mesmo do S₀, onde as águas interagiram apenas com o NH₂.

Todos os complexos de TRYP e água mostraram-se mais polares no estado S₀ que a TRYP isolada. Diferentemente da TRYP isolada, os complexos foram menos polares no estado S₁ do que no S₀ correspondente. Os complexos onde formaram-se ligações de hidrogênio apenas com o NH₂ foram os mais polares nos dois estados eletrônicos. Também foram observadas várias mudanças na carga dos monômeros ao interagir por ligações de hidrogênio e em decorrência da mudança eletrônica.

As ligações de hidrogênio ocasionaram várias mudanças nas propriedades vibracionais da TRYP. A excitação eletrônica também alterou significativamente essas propriedades em relação ao estado S₀ dos complexos e do estado S₁ da TRYP isolada. Diferentemente do estado S₀, no estado S₁ ocorreram acoplamentos da banda do estiramento das ligações X–H.

Nas transições eletrônicas verticais, devido à desestabilização eletrostática do estado S₁ nos complexos onde ocorreram interações da/das H₂O apenas com o grupo NH₂, TRYP-W1 e TRYP-2Wb, ocorreu um aumento no ΔE em comparação com o da TRYP isolada, resultando uma diminuição no comprimento de onda da banda absorção UV-Vis. Essa desestabilização pode ter ocorrido devido as interações da água apenas com o átomo, N1, onde o orbital HOMO se dispôs, diminuindo a densidade eletrônica e a negatividade deste átomo na excitação eletrônica. O aumento na frequência da banda IV do estiramento O25–H26 no estado S₁

também pode ter ocorrido devido a essas interações com o orbital HOMO, contribuindo para a desestabilização eletrostática dos complexos no estado S_1 .

Devido à estabilização eletrostática do estado S_1 , no complexo 1:1 onde a água interagiu no NH do indol, e no 1:2 onde uma das águas interagiu no NH e a outra no NH_2 , ocorreu uma diminuição no ΔE do complexo em relação ao da TRYP isolada, resultando em um aumento no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis da TRYP. Essa estabilização eletrostática pode ter ocorrido devido a interação da água com os átomos onde o orbital HOMO e LUMO se dispôs, aumentando a densidade eletrônica no estado S_1 . Essa interação com o LUMO também fez com que a banda IV do modo vibracional de estiramento da ligação N6–H15 vibrasse em uma frequência menor no estado S_1 do que no S_0 , ocasionando um enfraquecimento nessa ligação, fortalecendo a ligação de hidrogênio, e estabilizando eletrostaticamente os complexos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ligações de hidrogênio causaram diversas mudanças nas propriedades estruturais, energéticas, eletrônicas, ópticas e vibracionais das biomoléculas analisadas. A formação de estruturas cíclicas com duas ligações de hidrogênio entre as(s) águas(s) e os grupos funcionais dos neurotransmissores analisados, bem como de ligações de hidrogênio planares resultaram na formação de complexos mais estáveis e na menor energia de interação do que as interações não-planares e as formadas por apenas uma ligação de hidrogênio.

A $E_{ZPE(TD)}$ (no estado S_1) obtida para todos os complexos e neurotransmissores estudados neste trabalho foi maior que a E_{ZPE} (no estado S_0), ou seja, todas as estruturas foram mais instáveis no estado excitado do que no fundamental. Exceto para os complexos 1:2 de TRYP e água, os complexos de ASP, ARG e os 1:1 de TRYP que apresentaram a menor E_{ZPE} resultaram na maior $E_{ZPE(TD)}$, enquanto que os complexos que apresentaram a maior E_{ZPE} , resultaram na menor $E_{ZPE(TD)}$. Ou seja, os complexos 1:1 e 1:2 mais estáveis no estado S_0 foram os mais instáveis no estado S_1 , ao passo que os mais instáveis no estado S_0 foram os mais estáveis no S_1 . Os complexos que resultaram a menor $E_{ZPE(TD)}$ também apresentaram a energia de interação mais forte (mais negativa) no estado S_1 em relação ao estado S_0 . Todos os conjuntos de bases previram a mesma ordem de estabilidade para os complexos formados pelo NT e moléculas de água, no entanto, a E_{ZPE} e $E_{ZPE(TD)}$ obtida com a cc-pVTZ foi mais negativa, indicando que as estruturas otimizadas com essa base são mais estáveis.

Observou-se que há uma relação entre a estabilização ou desestabilização eletrostática do complexo no estado excitado em relação ao estado fundamental com os desvios nos espectros de absorção no infravermelho e no UV-Vis, e com as interações da água com o orbital HOMO ou LUMO. Em alguns complexos foi possível analisar que essas mudanças também são decorrentes da origem da transferência de carga entre o doador e receptor de prótons no estado S_1 frente ao S_0 . No entanto, a atuação das moléculas de água tanto como doadora quanto como receptoras de prótons dificultou essas análises.

Dessa forma, as interações da água com os átomos em que o orbital LUMO se localizou contribuíram para a estabilização eletrostática (aumento na energia potencial eletrostática, ou variação de energia coulombiana) do estado S_1 , devido ao aumento na densidade eletrônica desses átomos nesse estado. Na maioria dos casos, essa estabilização eletrostática do estado S_1 provocou uma diminuição no ΔE , ou aumento no comprimento de onda da banda de absorção

UV-Vis, do complexo em relação ao monômero, bem como em uma grande diminuição na frequência da banda do estiramento X–H (doador de prótons) de pelo menos uma das ligações de hidrogênio no estado S_1 frente ao S_0 do complexo, indicando que houve um enfraquecimento nessa ligação e fortalecimento da ligação de hidrogênio no estado S_1 .

As interações com os átomos em que o HOMO se localizou contribuíram para a desestabilização eletrostática do estado S_1 do complexo frente ao S_0 , devido a diminuição na densidade eletrônica desses átomos. Essa desestabilização eletrostática ocasionou aumento no ΔE , ou diminuição no comprimento de onda da banda de absorção UV-Vis, do complexo em relação ao monômero, bem como um aumento na frequência do estiramento X–H (doador de prótons) de ao menos uma das ligações de hidrogênio no estado S_1 frente ao S_0 do complexo, indicando que houve um fortalecimento nessa ligação e enfraquecimento da ligação de hidrogênio da biomolécula.

Quando os desvios nas bandas de absorção dos estiramentos X–H são muito pequenos, ou há diferentes tipos de desvios nessas bandas, a análise da relação desses desvios com a mudança na energia coulombiana dos estados S_0 e S_1 , e no ΔE do complexo frente ao monômero não se mostrou útil. Além disso, em alguns casos, como ocorreu no complexo ARG-W2 e nos complexos 1:2 de ASP–(H₂O)₂, a mudança na energia coulombiana entre os diferentes estados eletrônicos de um complexo formado por ligações de hidrogênio pode não ser tão eficaz e induzir erros na justificativa dos desvios na banda de absorção UV-Vis de uma molécula. Dessa forma, a mudança na energia coulombiana, ou energia potencial eletrostática, não deve ser a única utilizada para prever e analisar as mudanças espectrais nos diferentes estados eletrônicos de complexos formados por ligações de hidrogênio, pois, muitas outras interações e fenômenos concorrentes podem estar envolvidos nesses desvios.

Portanto, esse trabalho pode ser considerado um ponto de partida para analisar tanto as ligações de hidrogênio formadas por um número maior de moléculas de água quanto as interações de hidratação que governam as biomoléculas, além de compreender as interações intermoleculares envolvendo essas biomoléculas. Cálculos posteriores poderão ser realizados com os métodos MP2 e com outros funcionais, como o BLYP, X3LYP, M05 ou M06 para comparar e validar os resultados, bem como com um método contínuo. Também poderão ser realizados estudos das estruturas estudadas neste trabalho em diferentes solventes, como a água e o etanol, com o intuito de comparar os resultados e analisar o comportamento

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, R. *et al.* Advancing Drug Discovery through Enhanced Free Energy Calculations. **Accounts of Chemical Research**, v. 50, n. 7, p. 1625–1632, 18 jul. 2017.

ABRAHAM, M. J. *et al.* Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1–2, p. 19–25, 1 set. 2015.

AFONIN, A. V. *et al.* GIAO, DFT, AIM and NBO analysis of the N-H...O intramolecular hydrogen-bond influence on the $1J(N,H)$ coupling constant in push-pull diaminoenones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 661–670, 2010.

AHMED, H. A.; HAGAR, M.; ALHAAD, O. A. Phase behavior and DFT calculations of laterally methyl supramolecular hydrogen-bonding complexes. **Crystals**, v. 9, n. 3, p. 133, 2019.

AIKENS, C. M.; GORDON, M. S. Incremental solvation of nonionized and zwitterionic glycine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 39, p. 12835–12850, 2006.

AL-AHMARY, K. M.; ALENEZI, M. S.; HABEEB, M. M. Synthesis, spectroscopic and DFT theoretical studies on the hydrogen bonded charge transfer complex of 4-aminoquinoline with chloranilic acid. **Journal of Molecular Liquids**, v. 220, p. 166–182, 2016.

ALAM, M. J.; AHMAD, S. Anharmonic vibrational studies of l-aspartic acid using HF and DFT calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 96, p. 992–1004, 1 out. 2012.

ALONSO, J. L. *et al.* The Glycine–Water Complex. **Angewandte Chemie**, v. 118, n. 21, p. 3551–3554, 2006.

ALTIS, A. *et al.* Dihedral angle principal component analysis of molecular dynamics simulations. **Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 24, p. 244111, 2007.

AMANTEA, D.; BAGETTA, G. Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in stroke: from neurotoxicity to ischemic tolerance. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 35, p. 111–119, 2017.

ANJU, L. S. *et al.* Density functional theory, spectroscopic and hydrogen bonding analysis of fenoxycarb–water complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1201, p. 127201, 2020.

ARAÚJO, A. M. *et al.* The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. **Arch Toxicol**, v. 89, p. 1151–1173, 2015.

ARMSTRONG, C. T. *et al.* Arginine side chain interactions and the role of arginine as a gating charge carrier in voltage sensitive ion channels. **Scientific reports**, v. 6, p. 21759, 2016.

ARRUDA, M. S. **Estudo Teórico-Experimental da Fotofragmentação do Ácido Fórmico na Região da Valência**. 2009. Dissertação (Mestrado em Física) - Instituto de Física, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2009.

ARUNAN, E. *et al.* Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637–1641, 2011.

ARUNAN, E. One Hundred Years After the Latimer and Rodebush Paper, Hydrogen Bonding Remains an Elephant! **Journal of the Indian Institute of Science**, v. 100, n. 1, p. 249–255, 2020.

ATKINS, P.; FRIEDMAN, R. **Molecular quantum mechanics**. 5. ed. New York: Oxford university press, 2005.

ATKINS, P.; PAULA, J. DE; FRIEDMAN, R. **Quanta, matter, and change: a molecular approach to physical chemistry**. Oxford, NY: Oxford University Press, 2009.

AZZOLINI, N. **Estudo dos efeitos dos Conjuntos de Bases sobre a descrição da estrutura eletrônica molecular e do espalhamento elétron-molécula: H₂, N₂ e O₂**. [s.l.] 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2016., 2016.

BAER, R.; KRONIK, L. Time-dependent generalized Kohn–Sham theory. **The European Physical Journal B** 2018 **91:7**, v. 91, n. 7, p. 1–9, 2018.

BAKÓ, I.; MAYER, I. On Dipole Moments and Hydrogen Bond Identification in Water Clusters. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 25, p. 4408–4417, 2016.

BARNES, A. J. Blue-shifting hydrogen bonds - Are they improper or proper? **Journal of Molecular Structure**, v. 704, n. 1–3, p. 3–9, 18 out. 2004.

BARTLETT, R. J.; SCHWEIGERT, I. V.; LOTRICH, V. F. Ab initio DFT: Getting the right answer for the right reason. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 771, n. 1–3, p. 1–8, 2006.

BARTOLOTTI, L. J. Time-dependent extension of the Hohenberg-Kohn-Levy energy-density functional. **Physical Review A**, v. 24, n. 4, p. 1661–1667, 1 out. 1981.

BARTOLOTTI, L. J. Time-dependent Kohn-Sham density-functional theory. **Physical Review A**, v. 26, n. 4, p. 2243–2244, 1982.

BAUERNSCHMITT, R.; AHLRICHS, R. Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. **Chemical Physics Letters**, v. 256, n. 4–5, p. 454–464, 1996.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988.

BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of chemical physics**, v. 140, n. 18, p. 8A301, 2014.

BEHERA, B.; DAS, P. K. Blue-and Red-Shifting Hydrogen Bonding: A Gas Phase FTIR and Ab Initio Study of RR'CO...DCCl₃ and RR'S...DCCl₃ Complexes. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 122, n. 18, p. 4481–4489, 2018.

BENTZ, E. N. *et al.* Intrinsic Antioxidant Potential of the Aminoindole Structure: A Computational Kinetics Study of Tryptamine. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 122, n. 24, p. 6386–6395, 2018.

BEZERRA, A. F. **Ligações de hidrogênio intramoleculares: um estudo teórico de compostos di-carbônicos**. 2009. Dissertação (mestre em Química) - Universidade Federal da Paraíba - UFPB. João Pessoa, 2009.

BHATTACHERJEE, A.; WATEGAONKAR, S. Water bridges anchored by a C-H...O hydrogen bond: The role of weak interactions in molecular solvation. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 40, p. 27745–27749, 2016.

BHUNIA, S. *et al.* A vibrational and conformational characterization of arginine at different pH values investigated using Raman spectroscopy combined with DFT calculations. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 47, n. 9, p. 1073–1085, 2016.

BOESE, A. D. Density functional theory and hydrogen bonds: are we there yet?. **ChemPhysChem**, v. 16, n. 5, p. 978–985, 2015.

BOESE, A. D.; MARTIN, J. M. L.; HANDY, N. C. The role of the basis set: Assessing density functional theory. **Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 6, p. 3005–3014, 2003.

BÖHM, M. *et al.* Conformational relaxation paths in tryptamine. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 113, n. 2, p. 448–455, 2009.

BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. **Annalen der Physik**, v. 389, n. 20, p. 457–484, 1927.

BOYS, S. F. Electronic wave functions. I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. **Proc. R. Soc. A, The Royal Society**, v. 200, n. 1063, p. 542–554, 1950.

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970.

BREDAS, J. Mind the gap! **Materials Horizons**, v. 1, n. 1, p. 17–19, 2014.

BRÉMOND, É. A. G.; KIEFFER, J.; ADAMO, C. A reliable method for fitting TD-DFT transitions to experimental UV-visible spectra. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 954, n. 1–3, p. 52–56, 30 ago. 2010.

BUCKINGHAM, A. D.; DEL BENE, J. E.; MCDOWELL, S. A. C. The hydrogen bond. **Chemical Physics Letters**, v. 463, n. 1–3, p. 1–10, 2008.

BUEMI, G. Intramolecular Hydrogen Bonds. Methodologies and Strategies for Their Strength Evaluation. In: GRABOWSKI, S. (Ed.). **Hydrogen Bonding - New Insights**. New York: Springer Netherlands, 2006. p. 51–107.

BURKE, K. Perspective on density functional theory. **Journal of Chemical Physics**, v. 136, n. 15, p. 150901, 2012.

BURKE, K.; WERSCHNIK, J.; GROSS, E. K. U. Time-dependent density functional theory: Past, present, and future. **Journal of Chemical Physics**, v. 123, n. 6, p. 062206, 8 ago. 2005.

CAO, Y. *et al.* Quantum chemistry in the age of quantum computing. **Chemical reviews**, v. 119, n. 19, p. 10856-10915, 2019.

CARBÓ-DORCA, R.; BULTINCK, P. Quantum mechanical basis for Mulliken population analysis. **Journal of Mathematical Chemistry**, v. 36, n. 3, p. 231–239, 2004.

CARNEY, J. R.; HAGEMMEISTER, F. C.; ZWIER, T. S. The hydrogen-bonding topologies of indole-(water)_n clusters from resonant ion-dip infrared spectroscopy. **Journal of Chemical Physics**, v. 108, n. 9, p. 3379–3382, 1998.

CARNEY, J. R.; ZWIER, T. S. The infrared and ultraviolet spectra of individual conformational isomers of biomolecules: Tryptamine. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 38, p. 8677–8688, 2000.

CASIDA, M. E. Time-Dependent Density Functional Response Theory for Molecules. In: CHONG, D. P. (Ed.). . **Recent Advances in Density Functional Methods (Parte I)**. London: World Scientific, 1995. v. 1p. 155–192.

CASIDA, M. E. Time-dependent density-functional theory for molecules and molecular solids. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 914, n. 1–3, p. 3–18, 2009.

CHANDRA, A. K.; NGUYEN, M T. A density functional study of weakly bound hydrogen bonded complexes. **Chemical physics**, v. 232, n. 3, p. 299-306, 1998.

CHANG, X. *et al.* Red-Shifting versus Blue-Shifting Hydrogen Bonds: Perspective from Ab Initio Valence Bond Theory. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 17, p. 2749–2756, 5 maio 2016.

CHEN, D. *et al.* Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. **Science Advances**, v. 2, n. 3, p. e1501240, 2016.

CHEN, M.; LIN, Z. Ab initio studies of aspartic acid conformers in gas phase and in solution. **Journal of Chemical Physics**, v. 127, n. 15, p. 154314, 2007.

CLARKSON, J. R. *et al.* Direct measurement of the energy thresholds to conformational isomerization in Tryptamine: Experiment and theory. **The Journal of chemical physics**, v. 122, n. 21, p. 214311, 2005.

CLARKSON, J. R.; HERBERT, J. M.; ZWIER, T. S. Infrared photodissociation of a water molecule from a flexible molecule- H₂O complex: Rates and conformational product yields following XH stretch excitation. **Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 13, p. 134306, 2007.

CONSENZA, R.; GUERRA, L. **Neurociência e Educação: como o cérebro aprende**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2011.

CSONKA, G. I.; RUZSINSZKY, A.; PERDEW, J. P. Estimation, Computation, and Experimental Correction of Molecular Zero-Point Vibrational Energies. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 30, p. 6779–6789, 2005.

CUSTODIO, R. Uma forma simplificada de deduzir as equações de Hartree e Hartree-Fock. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 995–1001, 2015.

DA CRUZ, V. V. *et al.* Probing hydrogen bond strength in liquid water by resonant inelastic X-ray scattering. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2019.

DALE, H. H.; FELDBERG, W.; VOGT, M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. **International Anesthesiology Clinics**, v. 6, n. 2, p. 540–567, 1968.

DEB, B. M.; GHOSH, S. K. Schrödinger fluid dynamics of many-electron systems in a time-dependent density-functional framework. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 1, p. 342–348, 1982.

DENG, W.; YOU, Y.; ZHANG, A. Supramolecular network-based self-healing polymer materials. In: **Recent Advances in Smart Self-healing Polymers and Composites**. Elsevier Ltd, 2015. p. 181–210.

DENNINGTON, R. D. I. I.; KEITH, T.; MILLAM, J. GaussView, Version 4.1. 2. **Semichem Inc., Shawnee Mission, KS**, 2007.

DESIRAJU, GAUTAM R.; STEINER, T. **The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology**. New York: Oxford University Press, 2001.

DESIRAJU, G. R. Reflections on the hydrogen bond in crystal engineering. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 4, p. 896–898, 2011.

DESIRAJU, G.; STEINER, T. **The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2001.

DIAN, B. C.; LONGARTE, A.; ZWIER, T. S. Hydride stretch infrared spectra in the excited electronic states of indole and its derivatives: Direct evidence for the [^{sup}1]πσ[^{sup}*] state. **The Journal of Chemical Physics**, v. 118, n. 6, p. 2696, 2003.

DIAS, M. L. **Investigação por DFT de fios de Fe, Co e Ni dopados**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, 2015.

DONNERER, J. **The chemical languages of the nervous system: history of scientists and substances**. Karger Medical and Scientific Publishers, 2006.

DRUGBANK. Ácido Aspártico. **Ácido Aspártico**, p. 2021. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs>. Acesso em : janeiro de 2021.

DU, J. *et al.* Raman-guided subcellular pharmaco-metabolomics for metastatic melanoma cells. **2020**, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2020.

DUNNING JR., T. H.; HARY, P. J. **Modern Theoretical Chemistry**. H. F. Scha ed. New York: Plenum Press, 1997.

DUVOISIN JR, S.; LIMA, I. C. V.; KUHNEN, C. A. Estudo das ligações de hidrogênio para dímeros formados pelas moléculas de H₂O, NH₃, HF, HCl e HBr através de cálculos baseados em primeiros princípios. **Química Nova**, v. 34, n. 9, p. 1595–1603, 2011.

FACHINI, D. **Estudo teórico da fotofísica de estruturas contendo o grupo tioureia utilizando o método TDDFT**. 2017. Dissertação (Mestre em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

FÁVERO, P. P. **Análise da representatividade de nanopartículas via Teoria do Funcional da Densidade**. 2009. Tese (Doutorado em Física) - Universidade de Brasília. Brasília, 2009.

FERMI, E. Un metodo statistico per la determinazione di alcune priorieta dell'atome. **Rend. Accad. Naz. Lincei**, v. 6, n. 32, p. 602–607, 1927.

FERNANDES, F. M. S. S. Perspectivas da Química Computacional. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 123, p. 47–53, 2011.

FETTER, A.; WALECKA, J. D. **Quantum theory of many-particle systems**. New York: McGraw-Hill, 1971.

FILETI, T. V. M. **Estabilidade Isomérica e ligações de hidrogênio em agregados e líquidos moleculares**. 2006. Tese (Doutor em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006.

FILHO, A. J. DA S. **Ligações de hidrogênio intermoleculares: um estudo teórico da interação entre os heterocíclicos (RC₂H₄N), R = -H, -OH e -CH₃ e ácidos monopróticos HX, COM X = F, Cl e CN**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

FISCHER, K. C. *et al.* Microsolvation Structures of Protonated Glycine and l-Alanine. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 123, n. 15, p. 3355–3366, 2019.

FRAZÃO, N. F. **Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos**. 2012. Tese (doutorado em Física) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2012.

FRAZÃO, N. F. *et al.* Four-level levodopa adsorption on C60 fullerene for transdermal and oral administration: A computational study. **RSC Advances**, v. 2, n. 22, p. 8306–8322, 2012.

FREIRE JR., O.; PESSOA JR., O.; BROMBERG, J. L. **Teoria quântica: estudos históricos e implicações culturais**. Campina Grande, PB: EDUEPB, 2011.

FREITES, J. A. *et al.* Interface connections of a transmembrane voltage sensor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 42, p. 15059–15064, 2005.

FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**. Revision A.02, Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2016.

FRISCH, M. J.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **The Journal of chemical physics**, v. 80, n. 7, p. 3265–3269, 1984.

FURCHE, F.; AHLRICHS, R. Adiabatic time-dependent density functional methods for excited state properties. **Journal of Chemical Physics**, v. 117, n. 16, p. 7433–7447, 2002.

GALANO, A.; ALVAREZ-IDABOY, J. R. A new approach to counterpoise correction to BSSE. **Journal of Computational Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 1203–1210, 2006.

GERECHT, K.; FIGUEIREDO, A. M.; HANSEN, D. F. Determining rotational dynamics of the guanidino group of arginine side chains in proteins by carbon-detected NMR. **Chemical Communications**, v. 53, n. 72, p. 10062–10065, 2017.

GHOSH, S. K.; DEB, B. M. Dynamic polarizability of many-electron systems within a time-dependent density-functional theory. **Chemical Physics**, v. 71, n. 2, p. 295–306, 1982.

GILLI, G.; GILLI, P. **The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2009.

GOMES, D. D. S. **Caraterização Teórica por simulação computacional do antibiótico tetracíclico C₂₂H₂₄N₂O₈ usando DFT**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) - Universidade Federal de Campina Grande. Cuité-PB, 2018.

GOSTKOWSKI, M. L. *et al.* Multiphoton-excited serotonin photochemistry. **Biophysical journal**, v. 86, n. 5, p. 3223–3229, 2004.

GRÉGOIRE, G. *et al.* On the role of dissociative $\pi\sigma^*$ states in the photochemistry of protonated tryptamine and tryptophan: An ab initio study. **Chemical Physics**, v. 324, n. 2–3, p. 398–404, 2006.

GROHMANN, U.; FALLARINO, F.; PUC CETTI, P. Tolerance, DCs and tryptophan: Much ado about IDO. **Trends in Immunology**, v. 24, n. 5, p. 242–248, 2003.

GSCHWIND, R. M.; ARMBRÜSTER, M.; ZUBRZYCKI, I. Z. Detection of Intermolecular NH \cdots OP Hydrogen Bonds between Guanidinium Protons and Bisphosphonate Moieties in an Artificial Arginine Receptor. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 33, p. 10228–10229, 2004.

GUPTA, V. P. **Principles and applications of quantum chemistry**. 1. ed. San Diego: Academic Press, 2015.

HAN, K.; ZHAO, G. **Hydrogen bonding and transfer in the excited state**. John Wiley & Sons, 2011.

HEAD-GORDON, M.; MAURICE, D.; OUMI, M. A perturbative correction to restricted open shell configuration interaction with single substitutions for excited states of radicals. **Chemical Physics Letters**, v. 246, n. 1–2, p. 114–121, 1995.

HEHRE, W. J.; STEWART, R. F.; POPLER, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of gaussian expansions of slater-type atomic orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 51, n. 6, p. 2657–2664, 1969.

HERNANDEZ, B. *et al.* Vibrational analysis of amino acids and short peptides in hydrated media. VI. Amino acids with positively charged side chains: L-lysine and L-arginine. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 2, p. 1077–1088, 2010.

HOBZA, P. *et al.* Anti-hydrogen bond between chloroform and fluorobenzene. **Chemical Physics Letters**, v. 299, n. 2, p. 180–186, 1999.

HOBZA, P.; HAVLAS, Z. Blue-shifting hydrogen bonds. **Chemical reviews**, v. 100, n. 11, p. 4253–4264, 2000.

HOBZA, P.; HAVLAS, Z. Improper, blue-shifting hydrogen bond. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 108, n. 6, p. 325–334, 2002.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical review**, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.

HOJA, J.; SAX, A. F.; SZALEWICZ, K. Is Electrostatics Sufficient to Describe Hydrogen-Bonding Interactions? **Chemistry—A European Journal**, v. 20, n. 8, p. 2292–2300, 2014.

HONG, Z.; WERT, J.; ASHER, S. A. UV resonance raman and DFT studies of arginine side chains in peptides: Insights into arginine hydration. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 117, n. 24, p. 7145–7156, 2013.

HUGGINS, M. L. Hydrogen bridges in organic compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 5, p. 407–456, 1936.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, 1996.

HYMAN, S. E. Neurotransmitters. **Current biology : CB**, v. 15, n. 5, p. R154–R158, 2005.

ISRAELACHVILI, J. N. **Intermolecular and surface forces**. 3^a ed. New York: Academic press, 2015.

JENSEN, F. The magnitude of intramolecular basis set superposition error. **Chemical Physics Letters**, v. 261, n. 6, p. 633–636, 1996.

JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 3. ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

JOSEPH, J.; JEMMIS, E. Red-, blue-, or no-shift in hydrogen bonds: a unified explanation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 15, p. 4620–4632, 2007.

KATANE, M.; HOMMA, H. d-Aspartate—an important bioactive substance in mammals: a review from an analytical and biological point of view. **Journal of Chromatography B**, v. 879, n. 29, p. 3108–3121, 2011.

KATO, K. *et al.* Computational studies on the nonenzymatic deamidation mechanisms of glutamine residues. **ACS omega**, v. 4, n. 2, p. 3508–3513, 2019.

KENNEDY, M. J.; EHLERS, M. D. Mechanisms and Function of Dendritic Exocytosis. **Neuron**, v. 69, n. 5, p. 856–875, 2011.

KESTNER, N. R. He-He interaction in the SCF-MO approximation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 48, n. 1, p. 252–257, 1968.

KHAN, M. Z.; NAWAZ, W. The emerging roles of human trace amines and human trace amine-associated receptors (hTAARs) in central nervous system. **Biomedicine & pharmacotherapy= Biomedecine & pharmacotherapi**, v. 83, p. 439–449, 2016.

KHATIB, R. *et al.* Water orientation and hydrogen-bond structure at the fluorite/water interface. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2016.

- KLEBE, G. The use of composite crystal-field environments in molecular recognition and the de novo design of protein ligands. **Journal of molecular biology**, v. 237, n. 2, p. 212–235, 1994.
- KLEIN, R. A.; ZOTTOLA, M. A. Pople versus Dunning basis-sets for group IA metal hydrides and some other second row hydrides: The case against a de Facto standard. **Chemical Physics Letters**, v. 419, n. 1–3, p. 254–258, 2006.
- KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. 2. ed. John Wiley & Sons, 2015.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.
- KUMAR, S.; RAI, S. B. Spectroscopic studies of L-arginine molecule. **Indian Journal of Pure & Applied Physics**, v. 48, p. 251–255, 2010.
- KUMPULAINEN, T. *et al.* Ultrafast elementary photochemical processes of organic molecules in liquid solution. **Chemical reviews**, v. 117, n. 16, p. 10826-10939, 2017.
- LATIMER, W. M.; RODEBUSH, W. H. Polarity and ionization from the standpoint of the lewis theory of valence. **Journal of the American Chemical Society**, v. 42, n. 7, p. 1419–1433, 1920.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
- LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 7. ed. New York: Pearson, 2014.
- LEVY, M. Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, n. 12, p. 6062–6065, 1979.
- LI, T. C.; TONG, P. Q. Time-dependent density-functional theory for multicomponent systems. **Physical Review A**, v. 34, n. 1, p. 529–532, 1986.
- LI, X.; LIU, L.; SCHLEGEL, H. Bernhard. On the physical origin of blue-shifted hydrogen bonds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 32, p. 9639–9647, 2002.
- LIMA, J. D. M. DE *et al.* Caracterização Teórica da Molécula de Glifosato. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 6, n. 2, 2020.
- LIMA, J. D. M. **Simulação Computacional da Interação Glifosato-C 60 em Meio Aquoso**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité - PB, 2018.
- LINDER, R. *et al.* Gas-phase FT-IR-spectra of natural amino acids. **Elsevier**, v. 409, n. 4–6, p. 260–264, 2005.

LING, S. *et al.* Gaseous Arginine Conformers and Their Unique Intramolecular Interactions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 44, p. 12282–12291, 2006.

LIU, S. Y.; DYKSTRA, C. E. A theory of vibrational transition frequency shifts due to hydrogen bonding. **Journal of Physical Chemistry**, v. 90, n. 14, p. 3097–3103, 1986.

LIU, Y. *et al.* Time-dependent density functional theory study on the electronic excited-state geometric structure, infrared spectra, and hydrogen bonding of a doubly hydrogen-bonded complex. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2723–2727, 2009.

LOBAYAN, R. M. *et al.* Conformational and stereoelectronic investigation of tryptamine. An AIM/NBO study. **Journal of molecular modeling**, v. 18, n. 6, p. 2577–2588, 2012.

LORO, L. B. *et al.* História da Neurotransmissão: Um breve relato. **Acta med. (Porto Alegre)**, p. 23–25, 2018.

LOWE, J. P.; PETERSON, K. **Quantum chemistry**. 3. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2011.

MAKSIĆ, Z. B.; KOVAČEVIĆ, B. Neutral vs. zwitterionic form of arginine - An ab initio study. **Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2**, n. 11, p. 2623–2629, 1999.

MAMMINO, L. Intramolecular hydrogen bonding patterns, conformational preferences and molecular properties of dimeric acylphloroglucinols: An ab initio and DFT study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1176, p. 488–500, 2019.

MARÉCHAL, Y. **The hydrogen bond and the water molecule: The physics and chemistry of water, aqueous and bio-media**. 1. ed. New York: Elsevier, 2007.

MARIEB, E. N. *et al.* **Human Anatomy & Physiology Ninth Edition**. 9. ed. San Francisco, CA: Perason Eduacation, 2013.

MARINGOLO, M. P. **Um estudo sobre o emprego de funções de base Gaussianas geradas pelo método da coordenada geradora em cálculos de propriedades eletrônicas de átomos e moléculas**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências - Físico Química) - Universidade de São Paulo. São Carlos, 2014.

MARQUES, M. A. L. *et al.* **Time-Dependent Density Functional Theory**. Berlin Heidelberg: Springer, 2006.

MARQUES, M. A. L.; GROSS, E. K. U. Time-Dependent Density Functional Theory. In: FIOLHAIS, C. NOGUEIRA, F MARQUES, M. A. L. (Ed.). **A Primer in Density Functional Theory**. Berlin: Springer, 2003. v. 620p. 144–181.

MARTIN, R. M. **Electronic Structure Basic Theory and Practical Methods**. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

MARTIN, T. W.; DEREWENDA, Zygmunt S. The name is bond—H bond. **Nature structural biology**, v. 6, n. 5, p. 403-406, 1999.

MARTINS, G. F. F. **Sistemas Moleculares Fotoativos para Armazenamento de Energia Solar: Aplicação da Teoria do Funcional da Densidade para a Determinação de**

Parâmetros Termodinâmicos da Molécula de Azobenzeno. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Lisboa. Lisboa, 2018.

MATEI, I.; IONESCU, S.; HILLEBRAND, M. Solute-Solvent Hydrogen Bond Formation in the Excited State. Experimental and Theoretical Evidence. In: **Hydrogen Bonding and Transfer in the Excited State.** John Wiley and Sons, 2010. v. 1p. 79–123.

MAYER, I.; BAKÓ, I. Many-Body Energy Decomposition with Basis Set Superposition Error Corrections. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 5, p. 1883–1886, 2017.

MCDONALD, A. D.; PERKINS, L. J.; BULLER, A. R. Facile in vitro biocatalytic production of diverse triptamines. **ChemBioChem**, v. 20, n. 15, p. 1939–1944, 2019.

MOORE, T. S.; WINMILL, T. F. CLXXVII. - The state of amines in aqueous solution. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 101, p. 1635–1676, 1912.

MOREIRA, T. A. **Caracterização de ligações químicas via Teoria do Funcional da Densidade: uma proposta para auxiliar o ensino.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) - Centro de Ciências, Fortaleza Universidade Federal do Ceará, 2016.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R. **Métodos de química teórica e modelagem molecular.** São Paulo: : Editora Livraria da Física, 2007.

MOUSSEAU, D. D. Tryptamine: a metabolite of tryptophan implicated in various neuropsychiatric disorders. **Metabolic brain disease**, v. 8, n. 1, p. 1–44, 1993.

MUELLER, M. **Fundamentals of Quantum Chemistry.** Kluwer Academic Publishers, 2002.

MULLIKEN, R. S. Electronic population analysis on LCAO–MO molecular wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 23, n. 10, p. 1833–1840, 1955.

NAGARAJU, M.; NARAHARI SASTRY, G. Comparative study on formamide–water complex. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 110, n. 10, p. 1994–2003, 2010.

NAKAYOSHI, T. *et al.* Computational studies on nonenzymatic succinimide-formation mechanisms of the aspartic acid residues catalyzed by two water molecules. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, p. 140459, 2020.

NAVARRETE, J. T. L.; HERNÁNDEZ, V.; RAMÍREZ, F. J. Ir and Raman spectra of L-aspartic acid and isotopic derivatives. **Biopolymers**, v. 34, n. 8, p. 1065–1077, 1994.

NEESE, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 8, n. 1, p. 1327, 2018.

NELSON, D. L. ; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry.** 7. ed. New York: W.H. Freeman, 2017.

NGUYEN, T. V.; PRATT, D. W. Permanent electric dipole moments of four tryptamine conformers in the gas phase: A new diagnostic of structure and dynamics. **Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 5, p. 054317, 7 2006.

NOVAES, M. R. C. G.; PANTALEÃO, C. M. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 1, 2012.

ODA, A. *et al.* Influences of conformations of peptides on stereoinversions and/or isomerizations of aspartic acid residues. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1866, n. 7, p. 783–788, 2018.

OLIVEIRA, B. G. O estado da arte da ligação de Hidrogênio. **Química Nova**, v. 38, n. 10, p. 1313-1322, 2015.

OLIVEIRA, J. E. D. **Caracterização Quântica da Coenzima Q10 (COQ10) Utilizada no Tratamento da Fibromialgia**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité - PB, 2018.

OMIDYAN, R.; OMIDYAN, M.; MOHAMMADZADEH, A. Electronically excited state of neutral/protonated, indole/5-hydroxyindole-water clusters: a theoretical study. **RSC Advances**, v. 6, n. 39, p. 33148–33158, 2016.

PANSINI, F. N. N. **Re-hierarquização e extrapolações para o limite do conjunto de bases completo**. 2015. Tese (Doutorado em Física). Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2015.

PARIMAL, S.; GARDE, S.; CRAMER, S. M. Effect of Guanidine and Arginine on Protein-Ligand Interactions in Multimodal Cation-Exchange Chromatography Siddharth Parimal Shekhar Garde. **Biotechnology progress**, v. 33, n. 2, p. 435–447, 2017.

PARK, Y. D. *et al.* Electronic spectroscopy of tryptophan analogs in supersonic jets: 3-Indole acetic acid, 3-indole propionic acid, tryptamine, and N-acetyl tryptophan ethyl ester. **The Journal of Chemical Physics**, v. 84, n. 12, p. 6539–6549, 1986.

PARREIRA, R. L. T. **As ligações de hidrogênio e o efeito do substituinte - Influência na ressonância e aromaticidade de cátions e ácidos orgânicos**. 2006. Tese (Doutorado) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo (USP). Ribeirão Preto., 2006.

PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V. Characterization of hydrogen bonding: From van der Waals interactions to covalency. In: **Hydrogen Bonding—New Insights**. 1. ed. Dordrecht: Springer, 2006. p. 1–50.

PAULING, L. The Shared-Electron Chemical Bond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 14, n. 4, p. 359–362, 1928.

PAULING, L. **The Nature of the Chemical Bond**. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1939.

PAULING, L. **The Nature of the Chemical Bond**. 3. ed. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1960.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, A. M. **Estudo *Ab-Initio* e DFT das Nitrosaminas**. João Pessoa, PB: Universidade Estadual da Paraíba. Dissertação (Mestrado em Química), 2008.

PETEANU, L. A.; LEVY, D. H. Spectroscopy of complexes of tryptamine and 3-indolepropionic acid with various solvents. **Journal of Physical Chemistry**, v. 92, n. 23, p. 6554–6561, 1988.

PETERSSON, G. A.; AL-LAHAM, M. A. A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 94, n. 9, p. 6081–6090, 1991.

PIERCE, J. A. *et al.* Combined Deconvolution and Curve Fitting for Quantitative Analysis of Unresolved Spectral Bands. **Analytical Chemistry**, v. 62, n. 5, p. 477–484, 1990.

PIMENTEL, GEORGE C.; MCCLELLAN, A. L. **The hydrogen bond**. San Francisco, CA: Freeman, 1960.

PRAKASH, M.; VANIDASAN, T.; SUBRAMANIAN, V. Guanidinium cation–water clusters. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 137, n. 7, p. 108, 2018.

RABLEN, P. R.; LOCKMAN, J. W.; JORGENSEN, William L. Ab initio study of hydrogen-bonded complexes of small organic molecules with water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 21, p. 3782-3797, 1998.

RAI, A. K. *et al.* Conformational search for zwitterionic leucine and hydrated conformers of both the canonical and zwitterionic leucine using the DFT-CPCM model. **Vibrational Spectroscopy**, v. 56, n. 1, p. 74–81, 2011.

RAK, J. *et al.* Low-energy tautomers and conformers of neutral and protonated arginine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 47, p. 11695–11707, 2001.

RAMÍREZ, J.; VARGAS, R.; GARZA, J. The Role of the Linearity on the Hydrogen Bond in the Formamide Dimer: a BLYP, B3LYP, and MP2 Study. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 52, n. 1, p. 31-35, 2008.

RANGEL, F. C. **Uma abordagem sobre índices de ligação e sua aplicação no estudo das ligações dihidrogênio**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília. Brasília, 2006.

RASSOKHIN, D. The C++ programming language in cheminformatics and computational chemistry. **Journal of Cheminformatics**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2020.

REIS, A. D. S. **Ligações Hidrogênio No Cotidiano – Uma Contribuição Para O Ensino De Química**. 2008. Dissertação (Mestre em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Campinas- SP, 2008.

REIS, J. A. A. DE S. **Introdução à Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, 2015.

RUNGE, E.; GROSS, E. K. U. Density-functional theory for time-dependent systems. **Physical Review Letters**, v. 52, n. 12, p. 997–1000, 1984.

RUSCA, J. B.; DELGADO, J. N. **Problemas de Química Física**. 1. ed. Madrid, España: Delta Publicaciones, 2007.

SÁ, É. R. A. DE *et al.* Introduction to Computational Quantum Calculations in Ionic and Molecular Systems. **RCT - Revista de Ciência e Tecnologia**, v. 6, n. 0, 2020.

SAKOTA, K. *et al.* IR spectroscopy of monohydrated tryptamine cation: Rearrangement of the intermolecular hydrogen bond induced by photoionization. **Journal of Chemical Physics**, v. 137, n. 22, p. 224311, 2012.

SAKTI, A. W.; NISHIMURA, Y.; NAKAI, H. Recent advances in quantum-mechanical molecular dynamics simulations of proton transfer mechanism in various water-based environments. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 10, n. 1, p. e1419, 2020.

SÁMANO, C.; CIFUENTES, F.; MORALES, M. A. Neurotransmitter segregation: Functional and plastic implications. **Progress in Neurobiology**, v. 97, n. 3, p. 277–287, 2012.

SANGEETHA, K. *et al.* The study of inter and intramolecular hydrogen bonds of NLO crystal melaminium hydrogen malonate using DFT simulation, AIM analysis and Hirshfeld surface analysis. **Materials Today: Proceedings**, 2020.

SANTRA, B.; MICHAELIDES, A.; SCHEFFLER, M. On the accuracy of density-functional theory exchange-correlation functionals for H bonds in small water clusters: Benchmarks approaching the complete basis set limit. **The Journal of chemical physics**, v. 127, n. 18, p. 184104, 2007.

SCHAFTENAAR, G.; Vlieg, E.; VRIEND, G. Molden 2.0: quantum chemistry meets proteins. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 31, n. 9, p. 789–800, 2017.

SCHEINER, S. **Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective**. Oxford, NY: Oxford University Press, 1997.

SCHLUND, S.; SCHMUCK, C.; ENGELS, B. How Important Is Molecular Rigidity for the Complex Stability of Artificial Host–Guest Systems? A Theoretical Study on Self-Assembly of Gas-Phase Arginine. **Chemistry–A European Journal**, v. 13, n. 23, p. 6644–6653, 2007.

SCHMITT, M. *et al.* Structural selection by microsolvation: Conformational locking of tryptamine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 29, p. 10356–10364, 2005.

SCHMITT, M. *et al.* Electronically excited states of tryptamine and its microhydrated complex ARTICLES YOU MAY BE INTERESTED IN. **J. Chem. Phys.**, v. 125, p. 124309, 2006.

SCHRÖDINGER, E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. **Physical Review**, v. 28, n. 6, p. 1049–1070, 1926.

SCHULZE, E.; WINTERSTEIN, E. Ueber ein Spaltungs-product des Arginins. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 30, n. 3, p. 2879–2882, 1897.

SCHULZE, E.; STEIGER, E. Ueber das Arginin. **Zeitschrift für physiologische Chemie**, v. 11, n. 1–2, p. 43–65, 1887.

SHARMA, N.; JAIN, S. K.; RASTOGI, R. C. Solvatochromic study of excited state dipole moments of some biologically active indoles and tryptamines. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 66, n. 1, p. 171–176, 2007.

SHI, T. *et al.* Suppression mechanism of l-arginine in the heat-induced aggregation of bighead carp (*Aristichthys nobilis*) myosin: The significance of ionic linkage effects. **Elsevier**, v. 102, p. 105596, 2020.

SHIMONI, L.; GLUSKER, J. P. Hydrogen bonding motifs of protein side chains: descriptions of binding of arginine and amide groups. **Protein science**, v. 4, n. 1, p. 65–74, 1995.

SHUKLA, D.; TROUT, B. L. Interaction of arginine with proteins and the mechanism by which it inhibits aggregation. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 42, p. 13426–13438, 2010.

SILVA, A. G. **Estudos de QSAR e Docking Molecular de Compostos Oxadiazólicos e Tiossemicarbazônicos como Agentes Larvicidas para o Aedes Aegypti**. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Pernambuco, 2015.

SILVA, A. R. **Teoria do Funcional da Densidade exata para o modelo de Hubbard de dois sítios**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa - PB, 2009.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks - uma abordagem clínica**. 2. ed. São Paulo: Artmed Editora, 2007.

SMITH, D. *et al.* PSI4 1.4: Open-source software for high-throughput quantum chemistry. **aip.scitation.org**, v. 152, n. 18, p. 184108, 2020.

SOUSA, J. O. **Caracterização de Nanobiomoléculas usados no tratamento da Doença de Huntington usando métodos ab-initio**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) - Universidade Federal de Campina Grande. Cuité - PB, 2015.

SPRINGS, B.; HAAKE, P. Catalysis by guanidinium ions in nucleophilic attack at a phosphate monoanion. A model for a catalytic function of arginine at enzymic active sites. **Tetrahedron Letters**, v. 18, n. 37, p. 3223–3226, 1977.

STANTON, J. F. *et al.* A comparison of single reference methods for characterizing stationary points of excited state potential energy surfaces. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 10, p. 4160–4174, 1995.

STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48–76, 2002.

STEPHENS, P. J. *et al.* Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. **Journal of Physical Chemistry@**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.

STRATI, G. L.; WILLET, J. L.; MOMANY, F. A. A DFT/ab initio study of hydrogen bonding and conformational preference in model cellobiose analogs using B3LYP/6-311++G**. **Carbohydrate Research**, v. 337, n. 20, p. 1851–1859, 2002.

STURDY, Y. K.; CLARY, D. C. Torsional anharmonicity in the conformational analysis of tryptamine. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 9, n. 17, p. 2065–2074, 2007.

SUMA, N. et al. Vibrational spectra, hydrogen bonding analysis and herbicidal activity study of mefenacet: A DFT approach. **Journal of Molecular Structure**, v. 1201, p. 127203, 2020.

THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 23, n. 5, p. 542–548, 1927.

TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 2, p. 297–306, 2008.

TIWARI, A.; HONINGH, C.; ENSING, B. Accurate calculation of zero point energy from molecular dynamics simulations of liquids and their mixtures. **Journal of Chemical Physics**, v. 151, n. 24, p. 244124, 2019.

TOPO, E. *et al.* The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 7, n. 1, p. 120, 2009.

ULLRICH, C. A. **Applications, Time-dependent density-functional theory: concepts and**. 5. ed. New York: Oxford university press, 2012.

ULLRICH, C. A.; YANG, Z. HUI. A Brief Compendium of Time-Dependent Density Functional Theory. **Brazilian Journal of Physics**, v. 44, n. 1, p. 154–188, 2014.

VANDER VAART, A.; MERZ, K. M. Charge transfer in small hydrogen bonded clusters. **Journal of Chemical Physics**, v. 116, n. 17, p. 7380–7388, 2002.

VIANA, J.; FAZZIO, A.; CANUTO, S. **Teoria quântica de moléculas e sólidos: Simulação computacional**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2004.

VELARDEZ, G. F. *et al.* Ab initio study of the structures and $\pi^* \leftarrow n$ electronic transition in formic acid–(water) n ($n= 3, 4,$ and 5) hydrogen bonded complexes. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 38, p. 8769–8774, 2001.

VIANA, M. L. **Arginina no processo de translocação bacteriana: permeabilidade intestinal, vias de ação e resposta imunológica na obstrução intestinal induzida em camundongos**. 2010. Tese (Doutor em Ciências de Alimentos) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentals of Biochemistry: life at the molecular level - 4th ed.** 4. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2013.

WANG, H. *et al.* Hydrogen-bonding interactions in adrenaline-water complexes: DFT and QTAIM studies of structures, properties, and topologies. **Journal of Molecular Modeling**, v. 18, n. 7, p. 3113–3123, 2012.

WEINHOLD, F.; KLEIN, R. A. **Molecular Physics An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics** What is a hydrogen bond? Mutually consistent theoretical and

experimental criteria for characterizing H-bonding interactions What is a hydrogen bond? Mutually consis. **Molecular Physics**, v. 110, n. 9–10, p. 565–579, 2012.

WERNER, A. Ueber Haupt-und Nebervalenzen und die Constitution der Ammoniumverbindungen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 322, n. 3, p. 261–296, 1902.

WYTTENBACH, T.; BOWERS, M. T. Hydration of biomolecules. **Chemical Physics Letters**, v. 480, n. 1–3, p. 1–16, 2009.

XU, J. *et al.* Excited-state hydrogen bond strengthening of coumarin 153 in ethanol solvent: a TDDFT study. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 29, n. 6, p. 305–311, 2016.

YANG, F. *et al.* Quantitative relationships between bond lengths, stretching vibrational frequencies, bond force constants, and bond orders in the hydrogen-bonded complexes involving hydrogen halides. **Structural Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 513–521, 2018.

YU, H. S.; LI, S. L.; TRUHLAR, D. G. Perspective: Kohn-Sham density functional theory descending a staircase. **Journal of Chemical Physics**, v. 145, n. 13, p. 130901, 2016.

ZANGWILL, A.; SOVEN, P. Density-functional approach to local-field effects in finite systems: Photoabsorption in the rare gases. **Physical Review A**, v. 21, n. 5, p. 1561–1572, 1980.

ZETTILI, N. **Quantum Mechanics Concepts and Applications Second Edition**. 2. ed. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 2001.

ZHANG, M. *et al.* Theoretical modeling of the hydrated serotonin in solution: Insight into intermolecular hydrogen bonding dynamics and spectral shift in the electronic excited states. **Journal of Molecular Liquids**, v. 288, p. 111093, 2019.

ZHANG, M.; ZHANG, M.; ZHAO, G. Time-dependent density functional theory (TDDFT) study on the electronic spectroscopic blue-shift phenomenon and photoinduced charge transfer of firefly luciferin anion in aqueous solution: Insight into the excited-state hydrogen bond weakening mechanism. **Journal of Luminescence**, v. 195, p. 116–119, 2018.

ZHANG, T. *et al.* A detailed DFT/TDDFT study on excited-state intramolecular hydrogen bonding dynamics and proton-transfer mechanism of 2-phenanthro[9,10-d]oxazol-2-yl-phenol. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 31, n. 10, p. e3857, 2018.

ZHAO, G.-J.; HAN, K.-L. Effects of Hydrogen Bonding on Tuning Photochemistry: Concerted Hydrogen-Bond Strengthening and Weakening. **ChemPhysChem**, v. 9, n. 13, p. 1842–1846, 2008.

ZHAO, G. J. *et al.* Site-selective photoinduced electron transfer from alcoholic solvents to the chromophore facilitated by hydrogen bonding: A new fluorescence quenching mechanism. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 30, p. 8940–8945, 2007.

ZHAO, G. J.; HAN, K. L. Hydrogen bonding in the electronic excited state. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 3, p. 404–413, 2012.

ZHAO, H. *et al.* Theoretical investigation of the hydrogen bond interactions of methanol and dimethylamine with hydrazone and its derivatives. **Structural Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 1241–1253, 2016.

ZHENG, Y. Z. *et al.* A DFT-based study of the hydrogen-bonding interactions between myricetin and ethanol/water. **Journal of Molecular Modeling**, v. 25, n. 3, p. 1–10, 2019.

ZHONG, Y. *et al.* Hydrogen-bond facilitated intramolecular proton transfer in excited state and fluorescence quenching mechanism of flavonoid compounds in aqueous solution. **Journal of Molecular Liquids**, v. 302, p. 112562, 2020.

ZWIER, Timothy S. Laser spectroscopy of jet-cooled biomolecules and their water-containing clusters: Water bridges and molecular conformation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 39, p. 8827-8839, 2001.