



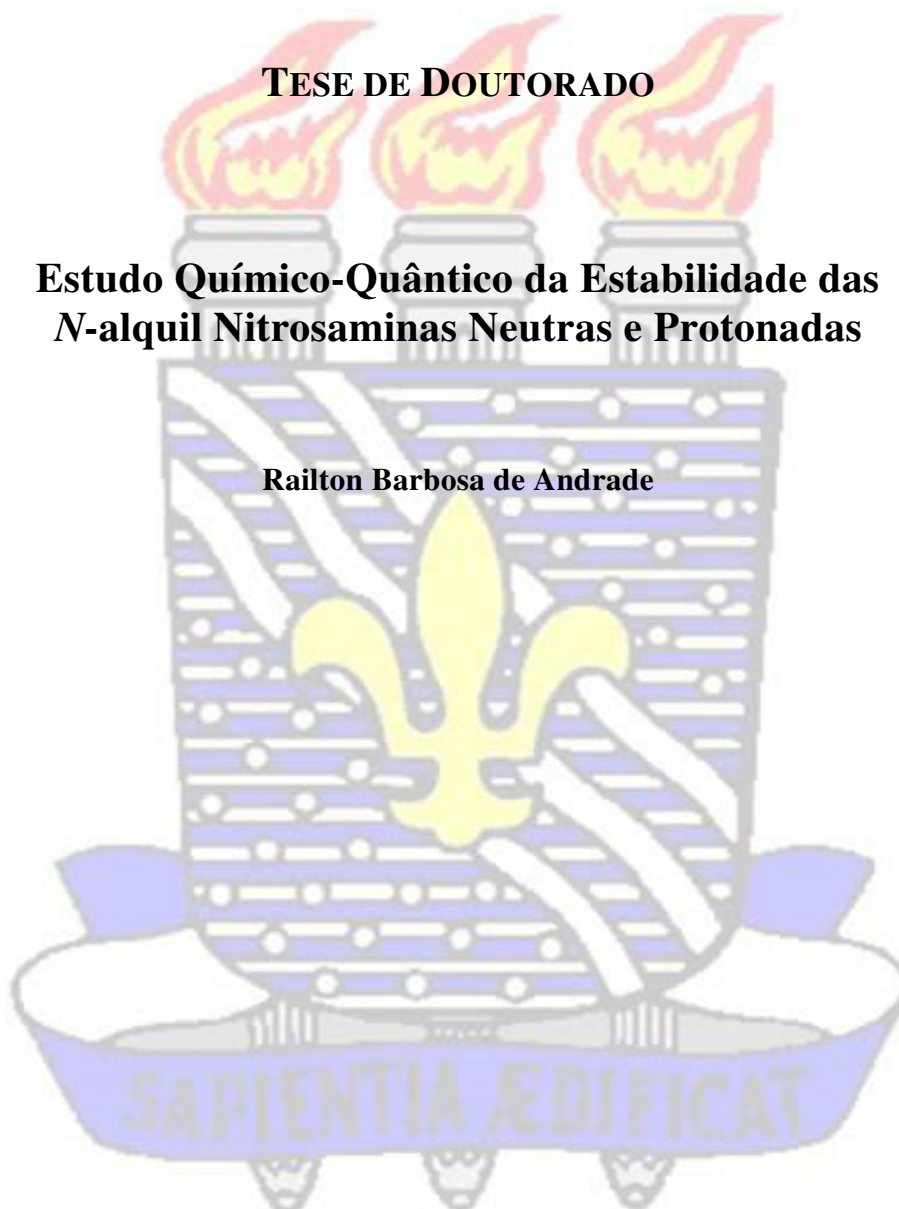
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



TESE DE DOUTORADO

Estudo Químico-Quântico da Estabilidade das *N*-alquil Nitrosaminas Neutras e Protonadas

Railton Barbosa de Andrade



João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2016

© 2016 – Andrade, RB



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



TESE DE DOUTORADO

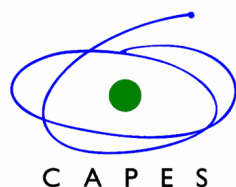
Estudo Químico-Quântico da Estabilidade das N-alkil Nitrosaminas Neutras e Protonadas

Railton Barbosa de Andrade*

Tese de Doutorado apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal da Paraíba.

1° Orientador: Silmar Andrade do Monte
2° Orientador: Elizete Ventura do Monte
Coorientador: Miguel Angelo Fonseca de Souza

*Bolsista CAPES (*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior*)



João Pessoa – PB – Brasil
Fevereiro/2016
© 2016 – Andrade, RB

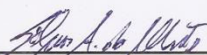
A553e *Andrade, Railton Barbosa de.*
Estudo Químico-Quântico da Estabilidade das
N-alquil Nitrosaminas Neutras e Protonadas/Railton Barbosa
de Andrade.- João Pessoa, 2016.
108f. : il.
Orientadores: Silmar Andrade do Monte, Elizete Ventura
do Monte.
Coorientador: Miguel Angelo Fonseca de Souza
Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN
1. Química. 2. Nitrosaminas. 3. Estado excitado. 4.
CASSCF. 5. MR-CISD. 6. NEVPT2.

UFPB/BC

CDU: 54(043)

Estudo Químico-Quântico da estabilidade das N-alquil nitrosaminas neutras e protonadas.

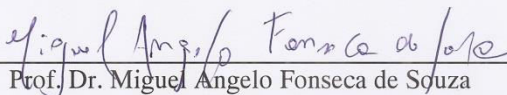
Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Railton Barbosa de Andrade e aprovada pela banca examinadora em 23 de fevereiro de 2016.



Prof. Dr. Silmar Andrade do Monte
Orientador/Presidente



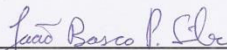
Profa. Dra. Elizete Ventura do Monte
2ª. Orientadora



Prof. Dr. Miguel Angelo Fonseca de Souza
Co-Orientador



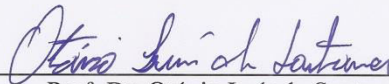
Prof. Dr. Hécio José Batista
Examinador



Prof. Dr. João Bosco Paraíso da Silva
Examinador



Profa. Dra. Karen Cacilda Weber
Examinadora



Prof. Dr. Otávio Luís de Santana
Examinador

Dedico aos meus pais Rinaldo Barbosa e Maria José.

Aos meus irmãos Rafael e Rayssa.

Aos meus sobrinhos Mateus e Rafaella.

A minha *pequena* Jacqueline Morais da Costa.

A toda minha família em especial Maria de Farias “Dona Lica” (*In memorian*) e João Honório (*In memorian*);

AGRADECIMENTOS

Ao ser supremo, Deus;

Aos meus orientadores Silmar Andrade do Monte e Elizete Ventura, as maiores influências na execução desse trabalho;

Ao meu coorientador Miguel Angelo Fonseca de Souza por todas as contribuições;

Aos professores Otávio Luís, Karen Weber, Hélcio Batista e João Bosco por todas as contribuições e sugestões;

Aos amigos e todos que contribuíram;

As instituições, órgãos de fomento e parceiros:



RESUMO

ANDRADE, R. B. *Estudo Químico-Quântico da Estabilidade das N-alkil Nitrosaminas Neutra e Protonadas*. 2015. p108. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química. Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba.

Neste trabalho foram realizados cálculos ω B97XD, CAM-B3LYP, CASSCF, MR-CISD, MR-CISD+Q e NEVPT2. Os conjuntos de base aug-cc-pVDZ e cc-pVTZ foram usados para avaliar a estabilidade de algumas N-nitrosaminas neutras e protonadas nos estados fundamental e excitado. Além disso, foi analisado o efeito da metilação nas transferências de próton. A proposta inicial foi caracterizar os pontos estacionários, as curvas de energia potencial no estado fundamental e excitado, com a finalidade de sugerir uma estratégia que resulte em menor demanda computacional para ser aplicada em sistemas maiores (N-nitrosaminas cíclicas e bicíclicas). Os resultados indicaram que a metodologia MR-CISD/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ pode ser adequada para estudar as N-nitrosaminas. Os funcionais utilizados forneceram boas descrições para a energia de excitação vertical, mas para as curvas de dissociação não foram capazes de representar os estados corretamente. Os resultados com MR-CISD+Q/cc-pVTZ para o sistema $(CH_3)_2NNO$ protonado indicam que a protonação é mais favorável para NDMA_1A, aumentando a energia em $17,5 \text{ kcal mol}^{-1}$, e que a metilação altera significativamente as barreiras de transferência de próton intramoleculares. Com a proposta de encontrar uma metodologia com menor custo computacional, utilizou-se uma função de onda de referência CASSCF (12, 9) a nível NEVPT2/cc-pVTZ para estudar a NDMA neutra e os resultados foram compatíveis com os parâmetros experimentais e teóricos existentes na literatura. Para estudos envolvendo sistemas maiores, por exemplo, N-nitrosaminas cíclicas e bicíclicas, NEVPT2 poderá ser usado, uma vez que está totalmente paralelizado e comporta a utilização de um CASSCF maior que CAS (14, 10), característica fundamental para estudar sistemas maiores.

Palavras-chave: Nitrosaminas, estado excitado, CASSCF, MR-CISD, NEVPT2.

ABSTRACT

ANDRADE, R. B. *Quantum-Chemical Study of the Stability of N-alkyl Nitrosamines Neutral and protonated* 2015. p108. Doctoral thesis – Post Graduate in Chemistry Program. Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba.

In this work we performed ω B97XD, CAM-B3LYP, CASSCF, MR-CISD, MR-CISD+Q and NEVPT2 calculations. The basis sets *aug-cc-pVDZ* and *cc-pVTZ* were used to assess the stability of certain neutral and protonated N-nitrosamines in the ground and excited states. In addition, we analyzed the effect of methylation on proton transfer. The initial proposal was to characterize the stationary points and the potential energy curves in the ground and excited state, in order to suggest a strategy that results in lower computational demand to be applied in larger systems (cyclic and bicyclic N-nitrosamines). The results indicate that the methodology *MR-CISD/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ* may be appropriate to study the N-nitrosamines. The used functionals provided good descriptions to vertical excitation energy, but were not capable to represent the states correctly to dissociation curves. *MR-CID+Q/cc-pVTZ* results for the system $(CH_3)_2NNO$ protonated indicate that protonation is more favorable for *NDMA_1A*, increasing energy in $17.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, and that the methylation significantly alter the intramolecular proton transfer barriers. With the aim to find a methodology with lower computational cost, use a reference wave function *CASSCF* (12, 9) at the level *NEVPT2/cc-pVTZ* was used study the neutral *NDMA* and results were consistent with both the theoretical and experimental parameters in the literature. For studies involving larger systems, for example, cyclic and bicyclic N-nitrosamines, *NEVPT2* may be used, since it is completely paralyzed, and involves the use of a *CASSCF* larger than *CAS* (14, 10), which is a fundamental characteristic to study larger systems.

Keywords: Nitrosamines, excited state, CASSCF, MR-CISD, NEVPT2.

SUMÁRIO

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	IX
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XIV
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	15
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 CONTEXTO HISTÓRICO E OCORRÊNCIA DAS <i>N</i> -NITROSAMINAS	16
1.2 RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA E REATIVIDADE.....	18
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	24
2 OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL.....	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
CAPÍTULO 3: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
3.1 QUÍMICA QUÂNTICA: BREVE INTRODUÇÃO	27
3.2 MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA	30
3.3.1 O MÉTODO DE HARTREE-FOCK	30
3.3.2 ENERGIA DE CORRELAÇÃO ELETRÔNICA	32
3.3.3 MÉTODO PERTURBATIVO DE MØLLER-PLESSET	33
3.3.4 MÉTODO DE INTERAÇÃO DE CONFIGURAÇÕES (CI)	35
3.3.5 MÉTODO MULTICONFIGURACIONAL SCF (MCSCF)	39
3.3.6 MÉTODO MULTI-REFERÊNCIA CI (MR-CI)	40
3.3.7 NEVPT2	41
3.3.8 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)	42
3.3.9 FUNÇÕES DE BASE.....	45
CAPÍTULO 4: PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS	48
4 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS	49
4.1 INFRAESTRUTURA COMPUTACIONAL	49
4.2 ESPAÇO ATIVO DAS <i>N</i> -NITROSAMINAS NEUTRAS	50
4.3 ESPAÇO ATIVO DAS <i>N</i> -NITROSAMINAS PROTONADAS	53

CAPÍTULO 5: RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
5.1 <i>N-NITROSAMINAS</i> NEUTRAS: H_2NNO E $(CH_3)NNO$	57
5.1.1 ENERGIA DO PONTO ZERO PARA H_2NNO NEUTRA	59
5.1.2 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DA $(CH_3)_2NNO$ NEUTRA	60
5.1.3 ENERGIA DO PONTO ZERO PARA $(CH_3)_2NNO$ NEUTRA.....	61
5.1.4 ENERGIA DE EXCITAÇÃO VERTICAL DA <i>NDMA</i> NEUTRA	62
5.1.5 DISSOCIAÇÃO DA <i>NDMA</i> NEUTRA NO ESTADO FUNDAMENTAL E EXCITADO: $(CH_3)_2NNO \rightarrow (CH_3)_2N + NO$	64
5.2 <i>N-NITROSAMINAS</i> PROTONADAS: H_2NNO E $(CH_3)_2NNO$	67
5.2.1 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DAS <i>N-NITROSAMINAS</i> PROTONADAS	67
5.2.2 ESTABILIDADE RELATIVA DAS <i>N-NITROSAMINAS</i> PROTONADAS.....	75
5.2.3 ENERGIA DE EXCITAÇÃO VERTICAL PARA A <i>NDMA</i> PROTONADA	81
5.2.4 DISSOCIAÇÃO DA <i>NDMA</i> PROTONADA	83
CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	85
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	86
CAPÍTULO 7: REFERÊNCIAS.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
CAPÍTULO 8: APÊNDICES	95
APÊNDICE A – PARÂMETROS ENVOLVENDO AS <i>N-NITROSAMINAS</i> NEUTRA	96
APÊNDICE B – PARÂMETROS ENVOLVENDO AS <i>N-NITROSAMINAS</i> PROTONADAS.....	98
CAPÍTULO 9: ANEXOS	105
ANEXO A – RELAÇÃO DOS TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS E AS PUBLICAÇÕES.....	106

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1: (a) Estrutura geral de uma <i>N</i> -alquil-nitrosamina; (b) H_2NNO (nitrosamina); (c) $(CH_3)_2NNO$ (NDMA); (d) <i>N</i> -alquil-nitrosamina monocíclica; (e) <i>N</i> -alquil-nitrosamina bicíclica e (f) <i>N</i> -nitrosamina aromática.	16
Figura 1.2: Formas possíveis da quebra da ligação N—N em <i>N</i> -nitrosaminas.	18
Figura 1.3: Estrutura de ressonância das <i>N</i> -Nitrosaminas.	19
Figura 1.4: Mecanismo de degradação fotoquímica da <i>N,N</i> -dimetilnitrosamina em solução ácida diluída (adaptado de CHOW <i>et al.</i> ,1985).....	20
Figura 1.5: Conformações mais relevantes no estado fundamental de nitrosaminas protonadas.....	21
Figura 3.1: Curva de energia potencial (energia em função das posições dos núcleos atômicos).	27
Figura 3.2: a) Superfície de energia potencial com “A” representando o reagente, “B” o estado de transição e “C” o produto de uma reação de tautomerização. b) Curva de energia potencial em função da coordenada de reação, neste caso ângulo de ligação NNH.	28
Figura 3.3: Determinante de Slater com excitação simples, duplas e triplas obtido a partir de HF.	36
Figura 3.4: Classificação dos orbitais CASSCF (6,5) com seis elétrons distribuídos em cinco orbitais.	40
Figura 4.1: Imagens relacionadas com alguns softwares usados na Tese.	49
Figura 4.2: Estrutura das <i>N</i> -nitrosaminas H_2NNO (a) e da NDMA (b) estudadas na forma neutra obtidas com CASSCF/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	52
Figura 4.3: Forma dos orbitais moleculares utilizados no CAS (14,10), obtidos à nível CASSCF/ <i>aug-cc-pVDZ</i> para a NDMA neutra.	52
Figura 4.4: Estruturas relacionadas com a <i>N,N</i> -dimetilnitrosamina, (<i>min</i>) indicando estrutura de mínimo e os átomos de hidrogênio marcados de amarelo representam as posições em que podem ocorrer protonação.....	53
Figura 4.5: Orbitais do espaço ativo CAS (14, 11) da estrutura NDMA_1A obtidos a partir de cálculos de otimização de geometria CASSCF/ <i>aug-cc-pVDZ</i> . O subscrito indica o caráter dominante do orbital.	54

- Figura 5.1: Orbitais do espaço ativo CAS (14, 10) da estrutura H_2NNO neutra obtidos a partir de cálculos de otimização de geometria CASSCF/ cc - $pVTZ$. O subscrito indica o caráter dominante do orbital. 57
- Figura 5.2: MAE referente aos parâmetros geométricos referente a H_2NNO obtidos com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD. Tendo como referência os resultados com MR-CISD/ cc - $pVTZ$. MAE das distâncias internucleares (d) em Å; MAE dos ângulos de ligação e ângulo diedral (A e Dh) em graus. 58
- Figura 5.3: Valores referentes a energia do ponto zero ZPE (em kcal mol⁻¹) da *N*-nitrosamina simples H_2NNO neutra, calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD, com os conjuntos de funções de base aug - cc - $pVDZ$ (aug) e cc - $pVTZ$ (TZ). 59
- Figura 5.4: Parâmetros geométricos da *N*-nitrosamina (CH_3)₂ NNO na sua forma neutra com distâncias internucleares N–N e N–O em Å e ângulo de ligação $\angle NNO$ em graus. CASSCF/ANO-L e CASPT2/ANO-L (PELÁEZ *et al.*, 2007); Exp^a = (RADEMACHER, STΦLEVIK, 1969); Exp^b = (KREBS; MANDT, 1975). 60
- Figura 5.5: MAE referente aos parâmetros geométricos para a (CH_3)₂ NNO calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF, MR-CISD e CASPT2 com os conjuntos de funções de base aug - cc - $pVDZ$ (aug), cc - $pVTZ$ (TZ), ANO-L e Exp^a = (RADEMACHER, STΦLEVIK, 1969). Em todos os resultados a referência de alguns dados experimentais (BATTISTE; DAVIS; NAUMAN, 1975). 61
- Figura 5.6: Valores referentes ao ZPE (em kcal mol⁻¹) da *N,N*-dimetilnitrosamina (CH_3)₂ NNO neutra calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD com os conjuntos de funções de base aug - cc - $pVDZ$ (aug), cc - $pVTZ$ (TZ) e ANO-L. Tendo como referência alguns dados experimentais conforme a referência (BATTISTE; DAVIS; NAUMAN, 1975). 62
- Figura 5.7: Curvas de energia potencial, geradas por cálculos single-point, referentes à dissociação da NDMA (quebra da ligação N–N) envolvendo os quatro primeiros estados singletos. As geometrias iniciais são referentes às estruturas de mínimo caracterizadas com os respectivos métodos indicados. 65
- Figura 5.8: Curva de energia potencial para a dissociação da NDMA (quebra da ligação N–N) envolvendo os quatro primeiros estados singletos com o método CASPT2, adaptada de (PELÁEZ, *et al.*, 2007). 66
- Figura 5.9: Estruturas relacionadas com a *N*-nitrosamina mais simples, H_2NNO , na forma neutra e protonada, com (*min*) indicando estrutura de mínimo e (*TS*) representando uma estrutura referente a um estado de transição. Os átomos de hidrogênio marcados com a sombra amarela representam as posições em que pode ocorrer a protonação. 67
- Figura 5.10: Valores referentes a algumas distâncias internucleares em Å envolvendo as Nitrosaminas H_2NNO protonadas obtidas com os métodos: (CAS) = CASSCF, (MR) = MR-CISD e (PT2) = CASPT2 com os conjuntos de funções de base aug - cc - $pVDZ$ (aug), cc - $pVTZ$ (TZ) e ANO-L (ANO). 68

Figura 5.11: Valores referentes a algumas distâncias internucleares em Å envolvendo especificamente o hidrogênio que representa a migração de próton envolvendo as Nitrosaminas H_2NNO protonadas (ver nomenclatura da Figura 5.9), obtidas com o método CASSCF: (*aug*) = *aug-cc-pVDZ*, (*TZ*) = *cc-pVTZ* e (*ANO*) = *ANO-L*. 70

Figura 5.12: Estruturas relacionadas com a *N,N*-dimetilnitrosamina, na forma neutra e protonada, com (*min*) indicando estrutura de mínimo e (*TS*) representando uma estrutura referente a um estado de transição. Os átomos de hidrogênio marcados de amarelo representam as posições em que pode ocorrer a protonação. 73

Figura 5.13: Energias relativas obtida com MR-CISD+Q/*aug-cc-pVDZ* para os tautômeros da *N*-nitrosamina H_2NNO protonada incluindo a correção da energia no ponto zero. 79

Figura 5.14: Energias relativas obtida com MR-CISD+Q/*aug-cc-pVDZ* para os tautômeros da *N*-nitrosamina $(CH_3)_2NNO$ protonada incluindo a correção da energia no ponto zero. . 80

Figura 5.15: Curvas de dissociação da NDMA_1A, referente a quebra homolítica da ligação *N-N*, obtida com quatro estados..... 84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Limite máximo permitido de nitrosaminas em alimentos (adaptado de DUTRA <i>et al.</i> , 2007).....	18
Tabela 3.1: Representação da distribuição dos orbitais na realização dos cálculos MR-CISD para a H_2NNO neutra, executados no COLUMBUS, em que H_1 e H_2 são os hidrogênios ligados ao nitrogênio amino.....	38
Tabela 3.2: Representação da distribuição dos orbitais CAS (14,11) para a realização dos cálculos MR-CISD da molécula H_2NNO protonada, executados no COLUMBUS, em que H_1 e H_2 são os hidrogênios ligados ao nitrogênio amino e H representado o próton.	38
Tabela 3.3: Composição de conjuntos de funções de base relacionados com a quantidade de funções primitivas combinadas para formarem as funções contraídas.	47
Tabela 5.1: Energia de transição vertical, força do oscilador e configurações dos primeiros estados excitados singletos da $NDMA$ neutra obtidas com alguns funcionais.	63
Tabela 5.2: Energia de transição vertical da $NDMA$ para os primeiros estados excitados singletos.	63
Tabela 5.3: Energia de barreira (em $k\cdot cal\cdot mol^{-1}$) envolvendo as tautomerizações referente ao sistema menor (<i>Nitro</i>) e ao sistema maior ($NDMA$) obtidos a nível MR-CISD+Q/ <i>cc-pVTZ</i> //MR-CISD/ <i>aug-cc-pVDZ</i> com a inclusão da energia ZPE obtida a nível CASSCF/ <i>aug-cc-pVDZ</i> . Com (<i>min</i>) representando estrutura de mínimo e (<i>TS</i>) representando estado de transição.	80
Tabela 5.4: Energias de excitação vertical obtidas a nível MR-CISD e NEVPT2 para alguns estados singlete referente as conformações mais estáveis da $NDMA$ protonada.	81
Tabela 8.1: Parâmetros geométricos calculados com os métodos CAM-B3LYP, $\omega B97XD$, MP2, CASSCF e MR-CISD referente a estrutura da <i>N</i> -nitrosamina simples (H_2NNO). Os valores em parênteses são referentes ao Erro Absoluto envolvendo os parâmetros geométricos calculados, usando como referência os resultados MR-CISD/ <i>cc-pVTZ</i> . Os resultados CASSCF/ANO-L foram obtidos por Peláez e colaboradores (PELÁEZ <i>et al.</i> , 2006). Os conjuntos de funções de base usado foram: <i>aug-cc-pVDZ</i> (<i>aug</i>), <i>cc-pVTZ</i> (<i>TZ</i>) e ANO-L. Distância internuclear (<i>d</i>) em Å; ângulos de ligação (<i>A</i>) em graus; ângulo diedral (<i>Dh</i>) em graus.	96
Tabela 8.2: Parâmetros geométricos referentes a estrutura da <i>N,N</i> -dimetilnitrosamina ($(CH_3)_2NNO$). Para os resultados teóricos foram usados os conjuntos de funções de base	

aug-cc-pVDZ (aug), *cc-pVTZ (TZ)* e *ANO-L (PELÁEZ et al., 2007)*. Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus. NC = Valor não computado. Os valores em parênteses são referentes ao Erro Absoluto envolvendo os parâmetros geométricos calculados, usando como referência os dados experimentais. 97

Tabela 8.3: Parâmetros geométricos referentes as estruturas da *Nitrosamina (H₂NNO)* protonada, obtidos com CASSCF (*CAS*), MR-CISD (*MR*) e CASPT2 (*PT2*). Para os resultados foram usados os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ (aug)*, *cc-pVTZ (TZ)* e *ANO-L (ANO)*. Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus. Todos os resultados com o conjunto de funções de base ANO-L correspondem aos trabalhos de Peláez e colaboradores (PELÁEZ et al., 2008)... 98

Tabela 8.4: Parâmetros geométricos referentes as estruturas da *NDMA* protonada conforme indicado na Figura 5.12, obtidos com CASSCF (*CAS*) e MR-CISD (*MR*) com o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ (aug)*, e os valores entre parênteses correspondem a resultados obtidos com CASSCF/*cc-pVTZ*. Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus..... 100

Tabela 8.5: Energias relativas (em kcal mol⁻¹) para os tautômeros da *N-nitrosamina* protonada. Todos os valores computados estão sem a correção do ponto zero, energia ZPE. *CI* = MR-CISD, *CI+Q* = MR-CISD com correção de Davidson. 102

Tabela 8.6: Energias relativas (em kcal mol⁻¹) para os tautômeros da *N-nitrosamina* protonada incluindo a correção da energia do ponto zero (ZPE), obtidas em diferentes níveis de cálculos. MR=MR-CISD; CAS=CASSCF; *aug* = *aug-cc-pVDZ*; *TZ*=*cc-pVTZ*; *CI* = MR-CISD; *CI+Q* = MR-CISD com correção de Davidson. 103

Tabela 8.7: Energias MR-CISD e MR-CISD+Q (em kcal mol⁻¹) obtidas para as estruturas protonadas da *N,N-dimetilnitrosamina*. Os valores entre parêntese incluem a correção do ponto zero obtida a nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ*..... 104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CASPT2 = *Complete active space with second order perturbation theory*

CAS = *Complete active space*

CASSCF = *Complete active space SCF*

CI = *Configuration interaction*

CISD = *Configuration interaction with single and double excitations*

CSF = *Configuration state function*

DFT = *Density functional theory*

HF = *Hartree-Fock*

HOMO = *Highest occupied molecular orbital*

IARC = *International agency for research on cancer*

IRC = *Intrinsic reaction coordinate*

LCAO = *Linear combination of atomic orbitals*

LUMO = *Lowest unoccupied molecular orbital*

MAE = *Mean absolute error*

MCSCF = *Mult-configurational self consistent field*

MP2 = *Møller Plesset perturbation theory second order*

MR-AQCC *Multi-reference averaged quadratic coupled cluster*

MR-CI = *Multireference configuration interaction*

MR-CISD = *Multireference configuration interaction with single and double excitations*

NDMA_X = *Prefixo das estruturas derivadas da (CH₃)₂NNO, com X = 1A, 1C, 2A, 2D, 2F ou 2G dependendo da protonação.*

NDMA = *N,N-dimetilnitrosamina*

NDEA = *N,N-dietilnitrosamina*

NEVPT2 = *Second order N-electron valence perturbation theory*

Nitro_X = *Prefixo das estruturas derivadas da H₂NNO, com X = 1A, 1C, 2A, 2D, 2F ou 2G dependendo da protonação.*

OMS = *Organização mundial da saúde*

PES = *Potential energy surface*

RDC = *Resolução da Diretoria Colegiada*

SCF = *Self-consistent field*

TS = *Transition state*

ZPE = *zero point energy*

CAPÍTULO 1:
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO HISTÓRICO E OCORRÊNCIA DAS *N*-NITROSAMINAS

N-nitrosaminas correspondem a uma classe de compostos químicos com a estrutura geral indicada na Figura 1.1 (a). A principal característica destes compostos é a presença do grupo *NNO*, em que os substituintes representados por R_1 e R_2 ligados ao nitrogênio amino podem ser desde o hidrogênio, Figura 1.1(b), até substituintes mais complexos (incluindo estruturas aromáticas, alquílicas, cíclicas e/ou bicíclicas), conforme Figuras 1.1 (c-f). Normalmente, as *N*-nitrosaminas são estáveis, porém podem se decompor em meio ácido ou quando expostas a radiação ultravioleta, formando os radicais amino e óxido nitroso (SCHREIBER; MITCH, 2006; CHARROIS *et al.*, 2007; JURADO *et al.*, 2009).

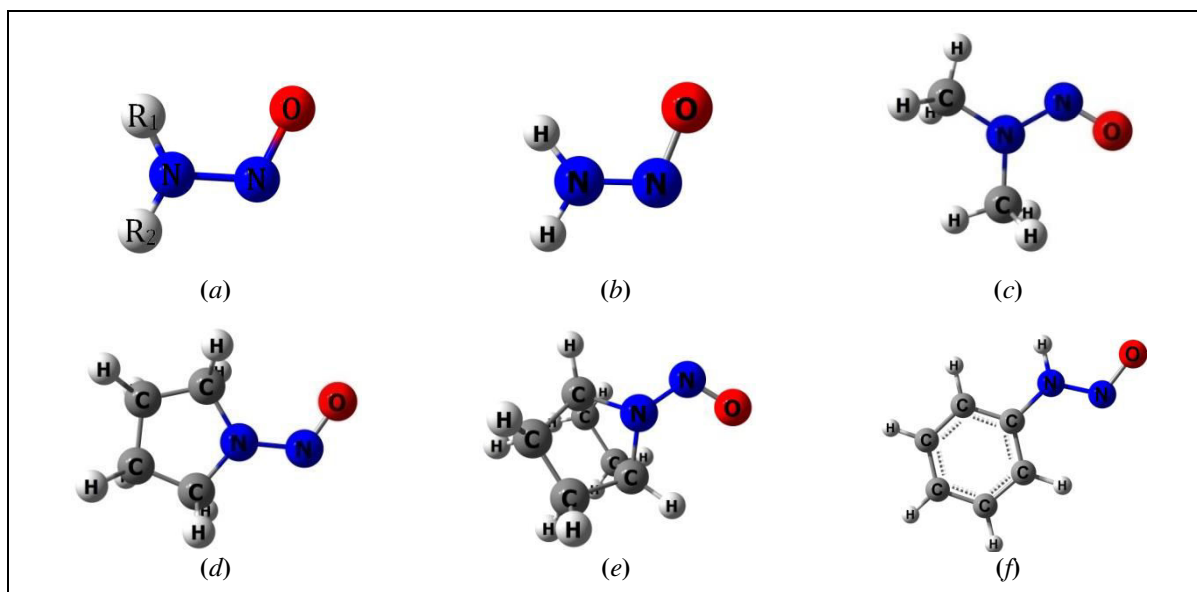
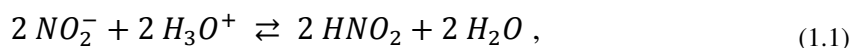
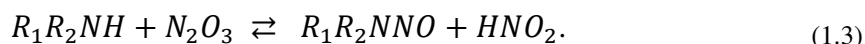


Figura 1.1: (a) Estrutura geral de uma *N*-alquil-nitrosamina; (b) H_2NNO (nitrosamina); (c) $(CH_3)_2NNO$ (NDMA); (d) *N*-alquil-nitrosamina monocíclica; (e) *N*-alquil-nitrosamina bicíclica e (f) *N*-nitrosamina aromática.

N-nitrosaminas podem ser produzidas pela reação de compostos orgânicos nitrogenados e um agente nitrosante, como, por exemplo, o anidrido nitroso (N_2O_3) (LOEPPKY; MICHEJDA, 1994). Em solução, com excesso de ácido, essa reação se processa seguindo uma cinética de segunda ordem em termos de nitrito (NO_2^-) e de primeira ordem em relação ao ácido nitroso (HNO_2), conforme equações 1.1 e 1.2



O anidrido nitroso (N_2O_3), uma vez formado, reage com a amina secundária (R_1R_2NH) para formar a *N*-nitrosamina correspondente, conforme equação 1.3.



As *N*-nitrosaminas têm sido encontradas em diversas fontes, tais como alimentos, especialmente em derivados de carnes processadas ou curadas¹ (LARSSON *et al.*, 2006; MASUDA *et al.*, 2006; IARC, 1978; LOEPPKY; MICHEJDA, 1994; TRICKER, A. R.; PREUSSMANN, 1991; LIJINSKY, 1992), fumaça de cigarro (LAO *et al.*, 2005), cosméticos e alguns produtos de higiene pessoal (FAN *et al.*, 1977; ENDER *et al.*, 1964) e até em água para consumo humano (SEN *et al.*, 1996; NAJM ; TRUSSEL; 2001; LEE *et al.*, 2005; SCHREIBER; MITCH, 2006).

O caráter toxicológico das *N*-nitrosaminas foi relatado, pela primeira vez, em 1956 (MAGEE; BARNES, 1956). Nestes trabalhos foi reportado que ração contaminada com *N,N*-dimetilnitrosamina (*NDMA*) provocava a indução de tumores no fígado de ratos. Posteriormente, foi mostrado que alguns animais alimentados com ração de peixe que tinham altas concentrações de nitrito apresentaram desordens hepáticas e câncer (ENDER *et al.*, 1964). Os nitritos, na verdade, correspondiam a *NDMA*.

Em 2015, a Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), que é vinculada a Organização Mundial da Saúde (OMS), classificou as carnes processadas, embutidos e frios no chamado Grupo 1 de risco de desenvolvimento de câncer (IARC, 2015). Resultados publicados (BOUVARD *et al.*, 2015) indicam que o consumo diário de 50 g de carne processada aumenta em até 18% o risco de desenvolver câncer colorretal. No Grupo 1 da IARC se encontram produtos como tabaco e álcool, além da radiação solar.

Os limites para a presença dos compostos *N*-nitrosos nos alimentos foram estabelecidos, em alguns países como Holanda e Alemanha, em 1980. No Brasil, só em 2002 foram estabelecidas normas para estas substâncias, mas apenas para alguns produtos, tais como chupetas, bicos de mamadeiras e protetores de mamilo através da Resolução RDC nº 221 de 2002 da ANVISA (BRASIL, 2002).

São poucos os países que apresentam dados a respeito da formação e presença de nitrosaminas em alimentos, sendo muito difícil o controle desses compostos,

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

principalmente devido a sua baixa concentração. Os limites considerados seguros para a presença das *N*-nitrosaminas em alguns alimentos são mostrados na Tabela 1.1.

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

País	µg/kg de alimento	Nitrosaminas	Alimentos
EUA	10	Nitrosaminas voláteis totais	Carne curada
Canadá	10	<i>NDMA</i> ^a , <i>NDEA</i> ^b , <i>NDBA</i> ^c	Carne curada
	15	<i>NPIP</i> ^d , <i>NPIR</i> ^e	
Chile	30	<i>NDMA</i> ^a	Carne curada
Rússia	2	Nitrosaminas	Alimentos frescos
	4		Alimentos defumados
Estônia	3	<i>NDMA</i> ^a , <i>NDEA</i> ^b	Peixe fresco e defumado

^a*N,N*-dimetilnitrosamina (*NDMA*); ^b*N,N*-dietilnitrosamina (*NDEA*); ^c*N,N*-dibutilnitrosamina (*NDBA*); ^d*Nitrosopiperidina* (*NPIP*); ^e*Nitrosopirrolidina* (*NPIR*);

A contaminação pelas *N*-nitrosaminas também pode ocorrer por *via indireta*. Ao consumir certos vegetais em excesso (plantas podem acumular altos níveis de nitrato), o ser humano e outros animais podem converter nitrato em *N*-nitrosaminas. Dentro dessa possibilidade, alguns países impõem limites nos níveis de nitrato considerados seguros que podem fazer parte de uma dieta considerada saudável (WALKER, 1975). A Portaria nº 1.004, de 11 de dezembro de 1998, do Ministério da Saúde, regulamenta no Brasil os limites para o uso de aditivos como nitrito e nitrato nos alimentos (BRASIL, 1998).

1.2 RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA E REATIVIDADE

Uma das reações mais importantes das *N*-nitrosaminas envolve a quebra da ligação *N–N* e consequente liberação do grupo *NO* (MURAD, 1999). Esta quebra pode ocorrer homoliticamente gerando radicais, ou heteroliticamente gerando íons. Estas reações têm grande relevância em diversos processos bioquímicos, uma vez que as *N*-nitrosaminas podem atuar como doadoras de óxido nítrico *NO* e/ou do íon nitrosônio *NO*⁺ (CHENG *et al.*, 1998), como mostrado na Figura 1.2.

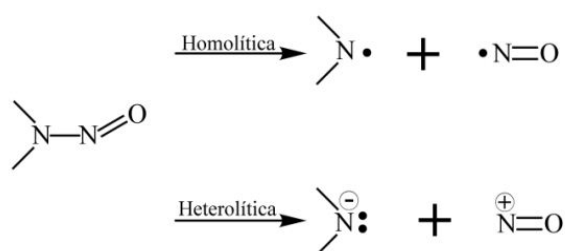


Figura 1.2: Formas possíveis da quebra da ligação *N–N* em *N*-nitrosaminas.

O óxido nítrico possui ação reguladora bastante importante em muitas funções fisiológicas que ocorrem em diversos tipos de tecidos (FURCHGOTT, 1999; IGNARRO, 1999; MURAD, 1999; PFEIFFER, 1999), tais como no mecanismo de inflamação e em reações do sistema imunológico (HILLIQUIN *et al.*, 1997). Por outro lado, acredita-se que o cátion NO^+ esteja envolvido na formação de moléculas tipo *S*-nitrosotióis e *S*-nitrosoproteínas no plasma (STAMLER *et al.*, 1992; STAMLER; SINGEL; LOSCALZO, 1992; WILLIAMS, 1999). A liberação e captura das espécies NO e NO^+ é de grande interesse, pois estas espécies regulam a vascularização (TODA; OKAMURA, 1996) e modulam a atividade do sistema nervoso central e periférico (SADERS; WARD, 1992; DAWSON, 1994; SHIBUKI, 1994).

As *N*-nitrosaminas podem ser consideradas doadores de NO/NO^+ em potencial (MIURA *et al.*, 2000; PAVLOS *et al.*, 2003; YANAGIMOTO *et al.*, 2007). Ohwada e colaboradores postularam que uma menor contribuição no híbrido de ressonância da estrutura dipolar, mostrado na Figura 1.3, deve facilitar a saída do grupo NO (OHWADA *et al.*, 2001). Estes autores conseguiram facilitar a quebra da ligação $N-N$, levando à saída do NO (via quebra homolítica), impondo uma piramidalização no nitrogênio do grupo amino, utilizando estruturas contendo anéis bicíclicos ligados a este átomo de nitrogênio (MIURA *et al.*, 2000; OHWADA *et al.*, 2001).

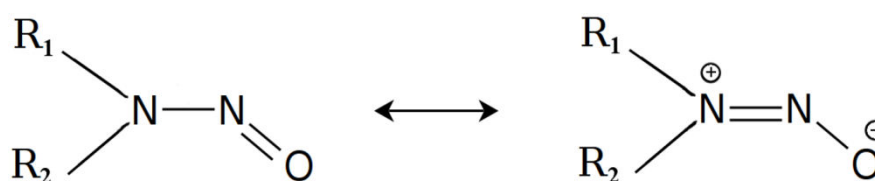


Figura 1.3: Estrutura de ressonância das *N*-Nitrosaminas.

A planaridade entre os átomos $CCNNO$ da *N,N*-dimetilnitrosamina é observada na estrutura obtida por difração eletrônica (RADEMACHER; STØLEVIK, 1969) e também por cristalografia de Raios-X (KREBS; MANDT, 1975). Além disso, a ocorrência de dois estados singlete no espectro de RMN de próton desta molécula também é condizente com esta planaridade (LOONEY; PHILLIPS; REILLY, 1957). Esta estabilização parece estar ligada a uma contribuição significativa da estrutura dipolar no híbrido de ressonância mostrado na Figura 1.3. Trabalhos anteriores mostram que tanto no caso da *N,N*-dimetilnitrosamina (MONTE *et al.*, 2010) quanto da *N,N*-dietilnitrosamina (MONTE *et*

al., 2011) a planaridade entre os átomos *CCNNO* parece ser de grande importância para a estabilização destas dialquilnitrosaminas.

Outro aspecto importante diz respeito à substituição de átomos de H por átomos de F, em que essa substituição altera significativamente a estrutura eletrônica e a geometria da *NDMA* (MONTE *et al.*, 2012). Neste sentido, uma questão de fundamental importância consiste em determinar como a força da ligação *N–N* pode ser controlada pelo padrão de substituição de átomos de H por átomos de F ou pela estrutura das dialquilnitrosaminas.

Com relação às reações em solução, em meio ácido diluído as *N*-nitrosaminas sofrem fotodissociação rápida, gerando *NO* e radical amino R_2NH^{+} (CHOW, 1967; CHOW *et al.*, 1972; CHOW, 1973; CHOW, 1982; MOJELSKY; CHOW, 1974). Os resultados obtidos por Chow, Peláez e colaboradores (CHOW *et al.*, 1985; PLELÁEZ *et al.*, 2008) sugerem que a ligação do próton ao *N* amino ocorre após a fotoexcitação. O mecanismo proposto por Chow e colaboradores (CHOW *et al.*, 1985) é mostrado na Figura 1.4.

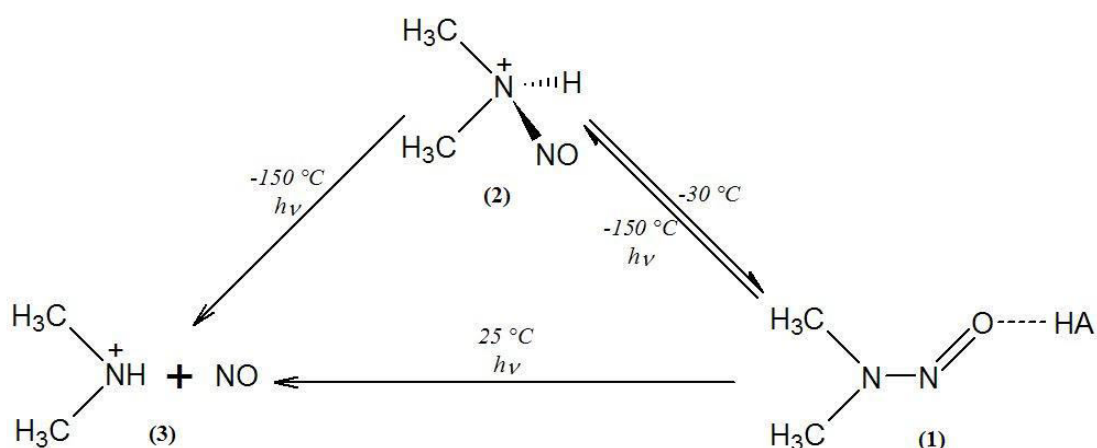


Figura 1.4: Mecanismo de degradação fotoquímica da *N,N*-dimetilnitrosamina em solução ácida diluída (adaptado de CHOW *et al.*, 1985).

Os resultados obtidos com experimentos realizados a baixa temperatura numa matriz sólida na presença de CF_3CO_2H conforme representado na Figura 1.4 e podem ser resumidos conforme os tópicos a seguir:

- ✓ Um complexo de ácido-nitrosamina (1) é observado; esse complexo após a irradiação apresenta um espectro de absorção no UV com bandas a 367, 343, e 333 nm, quando irradiado a 313 nm;

- ✓ A partir do complexo (1) uma segunda espécie é formada (2), o qual foi observado pelo seu espectro de UV com picos a frequências mais baixas, 391, 375, e 362 nm;
- ✓ Esta nova espécie (2) reverte para o original (1) após o aquecimento;
- ✓ Por fim temos que, à temperatura ambiente, uma solução semelhante absorve a 313 nm produzindo os radicais amino (3) por fotólise (CHOW *et al.*, 1985).

Em soluções ácidas concentradas as *N*-nitrosaminas são protonadas e não sofrem fotólise. A partir deste resultado foi proposto que a *N*-nitrosamina protonada deve ser um intermediário importante nos processos de remoção de óxidos de nitrogênio do meio ambiente (EGSGAARD, CARLSEN, MADSEN, 1994; KULKARNI, PUNDLIK, 1995; FORZATTI; NOVA; CASTOLDI, 2005).

Neste contexto, Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008) estudaram a fotoquímica da *nitrosamina* protonada mais simples (H_2NNO) com o objetivo de utilizar este sistema como um protótipo para investigar os canais de fotodissociação de *N*-nitrosaminas maiores na sua forma protonada. Os autores utilizaram o método CASPT2//CASSCF/ANO-L para obter os principais pontos estacionários. Para o estado fundamental, as estruturas estão representadas na Figura 1.5. Destes, os tautômeros (1a) *trans*- NH_2NOH^+ e (2a) *cis*- NH_3NO^+ são os mais estáveis, sendo o tautômero (1a) *trans*- NH_2NOH^+ 4,59 kcal mol⁻¹ mais estável que (2a) *cis*- NH_3NO^+ . Para todos os tautômeros foram calculados os primeiros estados excitados, sendo a fotodissociação investigada apenas para as estruturas mais estáveis, ou seja, (1a) e (2a).

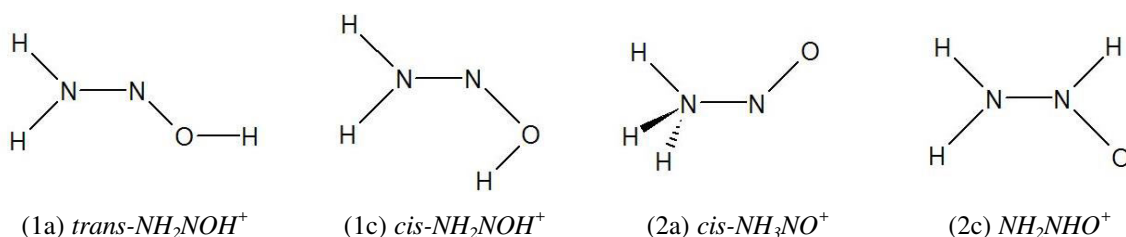
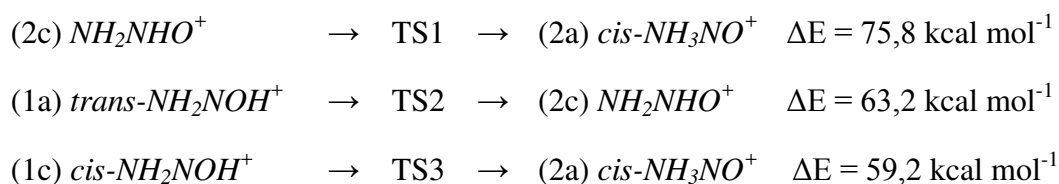


Figura 1.5: Conformações mais relevantes no estado fundamental de nitrosaminas protonadas.

Ainda com relação aos pontos estacionários mostrados na Figura 1.5, foram caracterizados diversos estados de transição envolvidos nas tautomerizações, conforme mostrado nas equações químicas abaixo. As respectivas barreiras de energias foram calculadas em relação ao tautômero (1a) *trans*- NH_2NOH^+ . A menor barreira para a tautomerização foi obtida para (1c) *cis*- NH_2NOH^+ , gerando a estrutura (2a) *cis*- NH_3NO^+ .



As reações sob investigação ocorrem em fase gasosa, o que é importante, pois torna possível o estudo computacional da fotodegradação sem a necessidade da consideração de solvente. Reações com a *NDMA* já foram identificadas na fase gasosa, por exemplo, na fumaça de cigarro (LAO *et al.*, 2005) e o estudo da sua degradação é de suma importância para o ser humano. Enquanto que a sua degradação térmica envolve quase que exclusivamente a quebra da ligação *N–N* com a formação dos radicais $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ e NO (NIGENDA *et al.*, 1989; LAZAROU; PAPAGIANNAKOPOULOS, 1990), a sua fotodegradação pode levar a estas mesmas espécies, as quais podem se recombinar, regenerando a *NDMA*, ou gerar uma série de outras espécies, dependendo do comprimento de onda de excitação (GEIGER ; HUBER, 1981; GEIGER *et al.*, 1981).

O espectro de absorção referente à *NDMA* neutra em fase gasosa apresenta duas bandas. Uma banda é centrada em 3,41 eV (363,5 nm), referente a uma transição $n \rightarrow \pi^*$, com uma força do oscilador² em torno de 0,009. Uma segunda banda, de menor intensidade, centrada em 5,46 eV (248,0 nm), com uma força do oscilador de 0,13, é correspondente a uma transição de caráter $\pi \rightarrow \pi^*$.

Com relação ao mecanismo fotoquímico, Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2007) mostraram, através de cálculos CASSCF e CASPT2, que tanto a excitação $S_0 \rightarrow S_1$ quanto a excitação $S_0 \rightarrow S_2$ levam aos mesmos produtos fotoquímicos primários, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ e NO . Contudo, enquanto que no primeiro caso a decomposição ocorre sem barreira de energia, no segundo caso há uma desativação inicial do estado S_2 via uma intersecção cônica com o estado S_1 seguida da decomposição a partir deste último estado. Além disso, somente se a reação tiver início no estado S_2 o radical $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ possui energia suficiente para gerar os produtos fotoquímicos secundários H_3CNCH_2 e H_2CNH .

Outra reação importante envolvendo as *N*-nitrosaminas diz respeito à hidrólise catalisada por ácido. Este tipo de reação representa uma rota eficiente para degradação das

² A intensidade de uma banda de absorção é uma função da força do oscilador e da energia da banda de absorção. A intensidade de absorção é proporcional à energia de transição e ao quadrado da intensidade do oscilador, ou seja, a intensidade de absorção é proporcional ao parâmetro *força do oscilador* (SZABO; OSTLUND, 1989).

N-dialquilnitrosaminas na presença de um nucleófilo não básico e nitrito (KAABI *et al.*, 1984; WILLIAMS, 2004). Acredita-se que na ausência de um nucleófilo adicional, o solvente pode agir como nucleófilo, embora a taxa de degradação seja muito reduzida (KAABI *et al.*, 1984). Resultados de RMN sugerem que a protonação ocorre preferencialmente no átomo de O (OLAH; DONOVAN; KEEFER, 1975; KUHN; MCLNTYRE, 1966; GOUESNARD; MARTIN, 1979). De acordo com o mecanismo aceito, a protonação do nitrogênio amino é um passo necessário para a hidrólise (WILLIAMS 2004; KAABI *et al.*, 1984; NGUYEN; HEGARTY, 1987). Portanto, a acidez do meio, bem como as energias relativas das espécies protonadas, são importantes na sua hidrólise. Neste contexto, alguns resultados indicam que, em $\text{pH} \leq 2,0$, a protonação no *N* amino é cineticamente favorável (KEEFER *et al.*, 1988).

Diante do exposto, nota-se o grande esforço da comunidade científica em criar estratégias eficientes para degradar as *N*-nitrosaminas e por consequência evitar as suas potencialidades cancerígenas. Neste sentido, a fotodegradação tem-se mostrado bastante promissora (LEE *et al.*, 2005; SCHREIBER; MITCH, 2006; SAKAI *et al.*, 2012; POLO; CHOW, 1976) e uma melhor compreensão deste mecanismo é fundamental para uma análise da viabilidade da atenuação da toxicidade das nitrosaminas via degradação fotoquímica.

CAPÍTULO 2:
OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a estabilidade das *N*-alquil nitrosaminas neutras e protonadas no estado fundamental e excitado utilizando métodos de estrutura eletrônica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Obter os pontos estacionários (S_0) e curvas de energia potencial (S_0 - S_3) de algumas *N*-nitrosaminas neutra e protonada;
- ✓ Propor uma metodologia com menor custo computacional para análise da reatividade de *N*-nitrosaminas maiores, como por exemplo, *N*-nitrosaminas cíclicas e bicíclicas;
- ✓ Comparar os resultados referentes aos parâmetros geométricos e transição vertical obtidos com resultados experimentais existentes na literatura;
- ✓ Estudar a *NDMA* protonada: reações no estado fundamental;
- ✓ Propor o menor espaço ativo possível que seja apropriado para o estudo;
- ✓ Analisar o efeito da *metilação* na transferência de próton;
- ✓ Comparar os resultados obtidos entre a *NDMA* neutra e protonada.

CAPÍTULO 3:
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O objetivo deste capítulo é fornecer uma breve descrição de alguns dos fundamentos e métodos de química quântica que serviram de base teórica para a presente tese.

3.1 QUÍMICA QUÂNTICA: BREVE INTRODUÇÃO

Em Química, uma questão fundamental a ser respondida é porque e como ocorre uma reação. Para tal, pode ser indispensável entender o que acontece quando as moléculas interagem umas com as outras. Do ponto de vista teórico/computacional, os fatores termodinâmicos e cinéticos podem ser explicados considerando que a energia potencial do sistema muda durante a reação (JENSEN, 2007). A superfície de energia potencial (PES, do inglês *Potential Energy Surface*) corresponde a energia potencial em função das posições dos átomos que participam da reação, conforme a Figura 3.1.

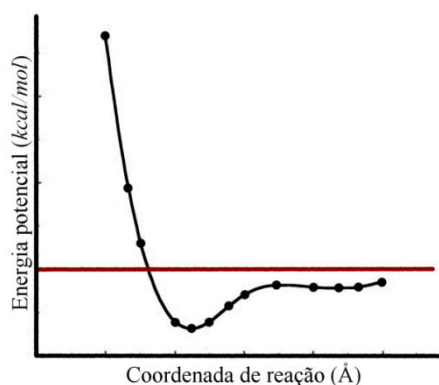


Figura 3.1: Curva de energia potencial (energia em função das posições dos núcleos atômicos).

Muitas reações químicas ocorrem no estado eletrônico de mais baixa energia. Nesse aspecto, moléculas estáveis no estado fundamental correspondem à mínimos nas PES. Conforme uma reação prossegue, algumas ligações químicas são formadas e outras quebradas. Neste ponto da PES, a energia potencial aumenta até um valor máximo. A geometria neste momento é chamada de *estado de transição* (do inglês *transition state*, TS). Observa-se que as moléculas podem sofrer algumas modificações geométricas no TS com relação às estruturas referentes aos mínimos mais próximos. A definição dos caminhos de energia que ligam os mínimos de uma PES pode descrever o mecanismo real da reação em questão (CRAMER, 2004), conforme representa a Figura 3.2.

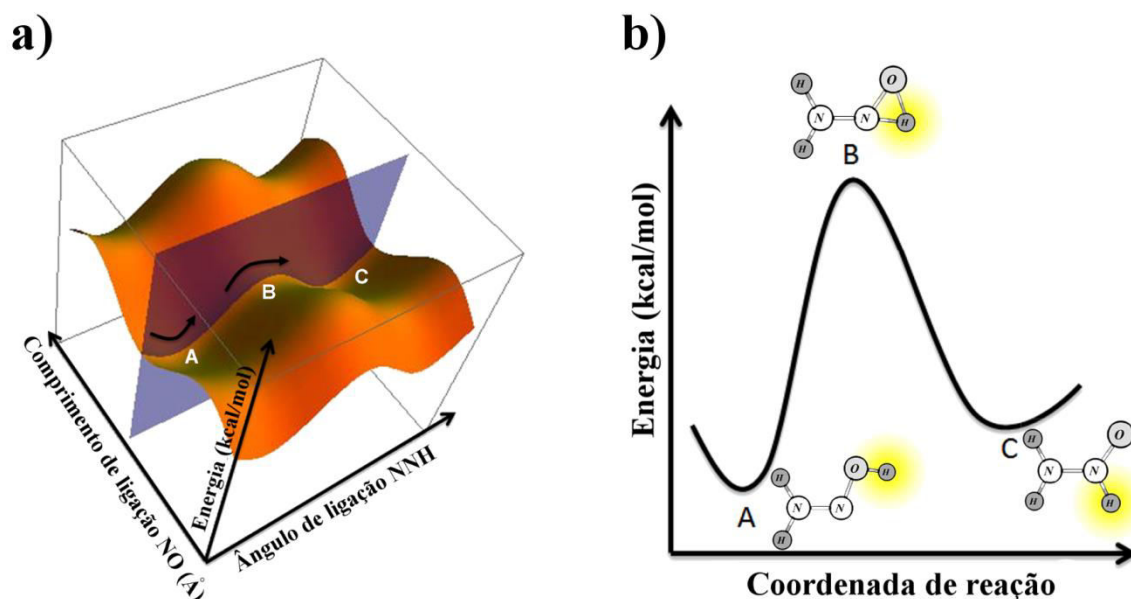


Figura 3.2: a) Superfície de energia potencial com “A” representando o reagente, “B” o estado de transição e “C” o produto de uma reação de tautomerização. b) Curva de energia potencial em função da coordenada de reação, neste caso ângulo de ligação NNH.

Para um sistema com N átomos, a PES completa deve representar os $3N-6$ graus de liberdade de um sistema e, portanto, é multidimensional. O gráfico tridimensional da Figura 3.2 (a) representa uma PES em função de duas coordenadas: o comprimento de ligação NO e o ângulo de ligação NNH. Uma parte desta superfície é descrita apenas pelo ângulo de ligação NNH, para um dado comprimento da ligação NO, como mostrado na Figura 3.2 (b). O caminho de menor energia nesta coordenada de reação passa pelo estado de transição (TS) “B”.

A investigação dos processos reacionais em química computacional passa, essencialmente, por cálculos de energia eletrônica, em que se obtêm informações sobre as energias e as mudanças estruturais relativas às espécies envolvidas nas reações químicas. Neste caso, a confiabilidade da proposta de um provável mecanismo reacional está fortemente conectada com a exatidão do resultado obtido pelo método de estrutura eletrônica selecionado.

O objetivo dos chamados *métodos de estrutura eletrônica quânticos* é resolver a equação de Schrödinger não-relativística, independente do tempo mostrada na eq. (3.1) (SZABO; OSTLUND, 1989):

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

em que \hat{H} é o operador Hamiltoniano. Para sistemas moleculares, este operador pode ser expresso, de maneira aproximada, pela Eq. (3.2):

$$\hat{H} \cong \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{eN}, \quad (3.2)$$

em que \hat{T}_e e \hat{T}_N corresponde aos operadores de energia cinética dos elétrons e núcleos, respectivamente, \hat{V}_{ee} , \hat{V}_{NN} e \hat{V}_{eN} representam os operadores de energia potencial de repulsão (elétron-elétron e núcleo-núcleo) e de atração (elétron-núcleo), respectivamente. Obter as soluções desta equação (utilizando constantes fundamentais, tais como carga e massa dos elétrons, constante de Planck, dentre outras) origina os métodos ditos *ab initio* (do latim *primeiros princípios*). A partir da resolução desta equação se pode obter a energia do sistema.

Para sistemas com mais de três partículas, a aproximação mais fundamental é a de Born-Oppenheimer. A essência desta aproximação é a separação do movimento nuclear do eletrônico (MORGON; COUTINHO, 2007). A aproximação de Born-Oppenheimer está fundamentada nas diferenças de velocidades de movimento entre os elétrons e os seus respectivos núcleos. Na chamada “região de intersecção cônica” as velocidades de movimentos dos núcleos e elétrons são equiparáveis, significando que a separação do movimento nuclear e eletrônico não é mais uma boa aproximação. O significado físico desta aproximação é relacionado a enorme diferença de massa que existe entre o núcleo e os elétrons³, de modo que estes se rearranjam quase que instantaneamente em relação à distribuição dos núcleos (SZABO; OSTLUND, 1989), o que implica que o movimento eletrônico e o movimento nuclear ocorrem com velocidades diferentes (*momentos diferentes*)⁴. A aproximação *BO* permite o desacoplamento do *movimento eletrônico* do *nuclear*. Assim, a função de onda da Eq. (3.1) pode ser descrita pelo produto de duas funções: a função de onda *eletrônica* (ψ_e) e a *nuclear* (ψ_N) (LEVINE, 2000), conforme Eq. (3.3) (3.1)⁵:

$$\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = \psi_e(\{\vec{r}\}; \{\vec{R}\}) \psi_N\{\vec{R}\} \quad (3.3)$$

Com a aproximação *BO*, pode-se resolver a equação de Schrödinger eletrônica para cada configuração nuclear, conforme Eq. (3.4):

³ No caso do átomo de hidrogênio, por exemplo, a massa do núcleo é 1836 vezes a do elétron.

⁴ Nesse contexto, o *momento* (que é definido pelo produto entre a *massa* e a *velocidade*) do núcleo é diferente do *momento* dos elétrons.

⁵ O símbolo (;) na Eq. (3.3) significa que a função de onda eletrônica $\psi(r)$, depende parametricamente das coordenadas nucleares (R).

$$E_e \psi_e(\{\vec{r}\}; \{\vec{R}\}) = (T_e + V_{eN} + V_{ee})\psi_e(\{\vec{r}\}; \{\vec{R}\}), \quad (3.4)$$

em que a energia E_e corresponde à função de onda eletrônica⁶, que depende parametricamente das coordenadas nucleares. Assim, a energia total é dada pela equação (3.5) a seguir:

$$E_{total}(R) = (T_N + E_e) \quad (3.5)$$

A aproximação de Born-Oppenheimer dá origem ao conceito de *superfície de energia potencial*, conforme mostrado na Figura 3.1, que corresponde as soluções para a equação de Schrödinger eletrônica para cada posição nuclear.

3.2 MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA

A Química Computacional pode ajudar a interpretar muitas propriedades importantes na Química, tais como: geometrias e as suas energias relativas, momento de dipolo, polarizabilidade das moléculas, velocidades de reações e as estruturas dos entes (reagentes e produtos) envolvidos em uma reação. Os métodos são formulados para resolver de maneira aproximada a equação de Schrödinger. As principais aproximações dos métodos utilizados neste trabalho serão discutidas nesta seção, iniciando pelo método Hartree-Fock, que serve de base para o entendimento dos demais métodos.

3.3.1 O MÉTODO DE HARTREE-FOCK

O método de Hartree, que faz uso dos produtos de Hartree, foi introduzido em 1928 e corresponde ao primeiro método de estrutura eletrônica, desenvolvido em 1927, a partir do chamado *produto de Hartree* (HARTREE, 1928). A função de onda utilizada no produto de Hartree para átomos com n elétrons é descrita a partir do produto de funções monoelétrônicas, denominados orbitais atômicos, conforme Eq. (3.6).

$$\Psi = \phi_1 \phi_2 \dots \phi_N, \quad (3.6)$$

em que os termos ϕ_i representam orbitais atômicos.

A função de onda do método Hartree não inclui o spin dos elétrons, nem obedece ao princípio da antissimetria nem ao da indistinguibilidade das partículas. Dessa maneira, o

⁶ A função de onda eletrônica descreve o movimento dos elétrons no campo dos núcleos fixos, e a posição dos núcleos sendo considerado um parâmetro, representado por um valor constante.

método não descreve diversas propriedades periódicas, nem configurações eletrônicas. Em 1930, Fock fez uso dos determinantes de Slater para obter funções de onda antissimétricas, dando origem ao método de Hartree-Fock.

Os problemas da função expressa pela Eq. (3.6) estão relacionados à antissimetria da função de onda⁷ e à indistinguibilidade dos elétrons, os quais foram resolvidos pela construção da função polieletrônica na forma de um determinante de Slater (SLATER, 1929):

$$\Psi(\vec{q}_1, \vec{q}_2, \dots, \vec{q}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{q}_1) & \chi_j(\vec{q}_1) & \dots & \chi_k(\vec{q}_1) \\ \chi_i(\vec{q}_2) & \chi_j(\vec{q}_2) & \dots & \chi_k(\vec{q}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\vec{q}_N) & \chi_j(\vec{q}_N) & \dots & \chi_k(\vec{q}_N) \end{vmatrix}, \quad (3.7)$$

em que χ_i corresponde a um *spin-orbital* formado pelo produto de uma parte espacial e uma parte de spin, e \vec{q}_i é uma coordenada generalizada, que inclui as coordenadas espaciais e de spin. O termo $1/\sqrt{N!}$ corresponde ao fator de normalização.

A antissimetriação do produto de Hartree, expresso pelo determinante de Slater, introduz o chamado *efeito de troca*, com $|\Psi|^2$ sendo invariante com relação à troca das coordenadas espaciais e de spin de quaisquer dois elétrons. O determinante de Slater, portanto, incorpora a *correlação de troca*; que trata a correlação entre o movimento de dois elétrons com spins paralelos. Este efeito deriva do fato de que, quando dois elétrons possuem coordenadas generalizadas (espacial e spin) iguais, o determinante de Slater possui duas linhas idênticas, o que torna a função de onda nula, ou seja, é nula a probabilidade de dois elétrons com mesmo spin se localizarem na mesma região do espaço. O movimento de elétrons com spins paralelos, no entanto, é descorrelacionado, o que introduz um erro, visto que a repulsão elétron-elétron torna o movimento de todos os elétrons correlacionado.

A equação de Schrödinger para um sistema de N -elétrons representado por um determinante de Slater gera um conjunto de N -equações monoeletrônicas denominadas *equações Hartree-Fock*. Este conjunto de equações integro-diferenciais acopladas podem ser resolvidas numericamente para átomos. Contudo, para moléculas, este procedimento é inviável. A proposta de Roothaan (ROOTHAAN, 1951) foi descrever as funções de onda para os orbitais moleculares φ_i em termos de funções que representassem orbitais atômicos ϕ_k , conforme Eq. (3.8). A função de onda na forma de um determinante de Slater,

⁷ A função de onda total de um sistema composto por dois férmions (isto é, elétrons) deve ser anti-simétrica.

conforme Eq. (3.7), satisfaz ao Princípio de Exclusão de Pauli⁸. O procedimento baseado na descrição da função de onda polieletrônica na forma de um determinante de Slater é denominado “método de Hartree-Fock”. Esta aproximação é conhecida como *LCAO* (do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*).

$$\varphi_i = \sum_k C_{ki} \phi_k \quad (3.8)$$

em que C_{ki} são os coeficientes da expansão e os ϕ_k representam orbitais atômicos⁹.

3.3.2 ENERGIA DE CORRELAÇÃO ELETRÔNICA

A função de onda HF considera as interações entre elétrons apenas de uma forma média, ou seja, as interações instantâneas entre os elétrons não são consideradas (SZABO; OSTLUND, 1989). Os movimentos dos elétrons em sistemas polieletrônicos são correlacionados, de modo que, em um sistema polieletrônico, os elétrons se movem de modo a se manterem afastados o máximo possível, o que contribui para reduzir a energia. Portanto, o efeito da correlação eletrônica precisa ser considerado¹⁰.

O conceito de elétrons evitando um ao outro é chamado de *correlação dinâmica* ou *correlação de Coulomb*, sendo relacionada com a interação intereletrônica de curta distância. Já a *correlação não-dinâmica* ou *estática* (também chamada de *correlação de Fermi*) é relacionada às interações que ocorrem quando duas configurações eletrônicas se tornam degeneradas. Neste tipo de situação, o sistema não pode ser descrito por um único determinante de Slater (SZABO; OSTLUND, 1989).

Funções de onda monodeterminantis falham na obtenção das propriedades desejadas em problemas envolvendo quebra e formação de ligações e estados eletronicamente excitados uma vez que a natureza destes problemas necessita da consideração do efeito da correlação eletrônica (SZABO; OSTLUND, 1989). Algumas situações nas quais a correlação eletrônica estática pode ser importante ocorrem para: sistemas que apresentam estados quase degenerados; interações fracas, por exemplo, interações de *van der Waals*; reações químicas em que ligações são quebradas e formadas;

⁸ A representação da função de onda pelo determinante de Slater garante a construção de funções de onda *antissimétricas*, que obedecem ao princípio de exclusão de Pauli. Esse procedimento foi desenvolvido pelo físico e químico teórico americano John C. Slater (SLATER, 1931).

⁹ Os orbitais moleculares φ_i , construídos a partir de combinações lineares de ϕ_k , são utilizados na construção de spin-orbitais χ_i que são empregados nos determinantes de Slater.

¹⁰ Este efeito não ocorre apenas nos orbitais moleculares, os quais constituem uma aproximação.

estados excitados em que a energia de correlação pode ser recuperada com a inclusão de configurações adicionais (além da configuração HF).

Em 1955 P.O. Löwdin definiu a energia de correlação E_{corr} como a diferença entre a energia E_{HF} do limite Hartree-Fock (energia obtida usando-se apenas um determinante de Slater) e a energia total não-relativística. A *energia de correlação* ($E_{corr.}$) é definida como sendo a diferença entre a *energia exata* (E_{exata}) e a energia obtida no *limite Hartree-Fock* ($E_{limite HF}$), dada pela Eq. (3.9):

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{limite HF} \quad (3.9)$$

A falta de correlação eletrônica (*dinâmica* ou *estática*) pode resultar em erros nas energias da ordem de 1-2% para cálculos que envolvem átomos leves (SZABO; OSTLUND, 1989). Apesar de pequeno, este erro pode ser da ordem da propriedade calculada quando o interesse é obter energias relativas, por exemplo. Assim, os resultados HF são pouco confiáveis para muitos problemas em Química.

Existem diversas metodologias que recuperam parte da correlação eletrônica (*dinâmica* e/ou *estática*) desconsiderada pelo método HF. Esses métodos são chamados de *pós-Hartree-Fock*. Nas próximas seções serão discutidos alguns aspectos gerais dos métodos de correlação utilizados neste trabalho.

3.3.3 MÉTODO PERTURBATIVO DE MØLLER-PLESSET

O método de Møller e Plesset, desenvolvido a partir de 1934, é baseado na teoria de perturbação independente do tempo. Este procedimento consiste em encontrar soluções aproximadas a partir de soluções conhecidas. Neste caso, o operador Hamiltoniano, \hat{H} , é particionado em duas contribuições, conforme Eq.(3.10): uma de referência, \hat{H}_0 , e outra referente a perturbação, \hat{H}' que é pequena quando comparada a \hat{H}_0 .

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad (3.10)$$

em que λ é um parâmetro que determina o grau da perturbação ($1 > \lambda > 0$). A premissa fundamental dos métodos perturbativos é que o valor esperado da perturbação seja pequeno quando comparado com o valor esperado do operador de referência. As autofunções do \hat{H}_0 são ψ_n com o autovalor E_n . Assim, as funções de onda, bem como as energias, são expressas como uma série de Taylor em função do parâmetro λ :

$$|\psi_i\rangle = \lambda^0 |\psi_i^{(0)}\rangle + \lambda^1 |\psi_i^{(1)}\rangle + \dots = \sum_k \lambda^k |\psi_i^{(k)}\rangle, \quad (3.11)$$

$$E_i = \lambda^0 E_i^{(0)} + \lambda^1 E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots = \sum_k \lambda^k E_i^{(k)}. \quad (3.12)$$

Para $\lambda = 0$, tem-se $\psi_i = \psi_i^{(0)}$ e $E_i = E_i^{(0)}$, que correspondem a função de onda e a energia do sistema não perturbado (soluções de ordem zero). Os demais termos correspondem as correções na função de onda e na energia, nas quais $\psi_i^{(k)}$ e $E_i^{(k)}$ são as correções de k -ésima ordem para a função de onda e para a energia, respectivamente. Dessa forma, a equação de ordem zero corresponde à equação de Schrödinger para o sistema não perturbado. A correção de primeira ordem na energia corresponde ao valor esperado da perturbação, calculada a partir da função de onda de referência $\psi_i^{(0)}$. Já a correção de segunda ordem na energia depende da correção de primeira ordem na função de onda $\psi_i^{(1)}$. Portanto, a correção de ordem k na energia depende da correção $k-1$ na função de onda.

No procedimento usado por Møller e Plesset, denominados de métodos MP, a função de onda de ordem zero é a própria função de onda obtida pelo HF, e a energia de ordem zero é o somatório das energias dos orbitais moleculares. A correção de energia de primeira ordem corresponde ao valor esperado do operador perturbação \hat{H}' aplicado na função de onda de ordem zero, e a energia corrigida até primeira ordem corresponde à energia HF. A recuperação da energia de correlação eletrônica propriamente dita ocorre apenas a partir da correção de segunda ordem (MP2). Portanto, a energia MP2 é entendida como sendo a primeira contribuição para a energia de correlação eletrônica. Esta energia pode ser obtida a partir da seguinte expressão:

$$E_n^2 = \langle \psi_n^{(0)} | \hat{H}_1 | \psi_n^{(1)} \rangle = \sum_{i < j}^{\text{Ocupados}} \sum_{a < b}^{\text{Virtuais}} \frac{\langle \psi_n^{(0)} | \hat{H}_1 | \psi_{ij}^{ab} \rangle \langle \psi_{ij}^{ab} | \hat{H}_1 | \psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_{ij}^{ab}}. \quad (3.13)$$

Na Eq.(3.13) consideram-se os determinantes duplamente excitados. Em outras palavras, os determinantes que foram originados de excitações de dois elétrons de orbitais ocupados na equação representados por i e j , sendo excitados para orbitais vazios (ou virtuais) indicados por a e b . Dessa forma, a energia MP2 é dada pela Eq. (3.14):

$$E(\text{MP2}) = \sum_{i < j}^{\text{Ocupdos}} \sum_{a < b}^{\text{Virtuais}} \frac{[\langle \psi_i \psi_j | \psi_a \psi_b \rangle - \langle \psi_i \psi_j | \psi_b \psi_a \rangle]^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}. \quad (3.14)$$

A correção de segunda ordem na energia, $E(MP2)$, é responsável por recuperar entre 80-90% da energia de correlação e é, possivelmente, um dos métodos *ab initio* com menor custo computacional. A principal limitação dos métodos MP é assumir que o operador perturbação é pequeno. Isso nem sempre é válido, principalmente para os casos em que a função de referência HF não é apropriada para descrever corretamente o sistema em estudo (DEFREES *et al.*, 1979). Uma característica importante para os métodos MP é com relação à extensividade. Para possuir essa propriedade a energia obtida por esse método deve variar linearmente com o número de partículas do sistema, com essa característica, essa função de onda é dita extensiva no tamanho (size-extensive).

3.3.4 MÉTODO DE INTERAÇÃO DE CONFIGURAÇÕES (CI)

A função de onda polieletrônica pode ser construída a partir de determinantes de Slater que levam em conta diversas excitações de *spin-orbitais* χ_i para χ_α .

$$\Psi(\vec{q}_1, \vec{q}_2, \dots, \vec{q}_N) = D + \underbrace{\sum_{\alpha} C_{\alpha} D_{\alpha}^i}_{\text{Excitações simples}} + \underbrace{\sum_{\alpha\beta} C_{\alpha\beta} D_{\alpha\beta}^{ij}}_{\text{Excitações duplas}} + \dots \quad (3.15)$$

O número de determinante de Slater na expansão da função de onda polieletrônica permite uma maior diferenciação dos métodos de química quântica. Métodos que utilizam um único determinante de Slater na expansão (por exemplo, HF) são chamados de métodos monoreferência, enquanto métodos que se baseiam no uso de mais de um determinante são chamados de multiconfiguracional. Cada determinante de Slater representa um estado eletrônico do sistema quântico (SZABO; OSTLUND, 1989).

A Eq. (3.15) é um exemplo de representação multiconfiguracional/monoreferência. O caso multiconfiguracional tem a forma:

$$\Psi(\vec{q}_1, \vec{q}_2, \dots, \vec{q}_N) = \sum_k \left\{ D(k) + \sum_{\alpha} D_i^{\alpha}(k) + \sum_{\alpha\beta} D_{ij}^{\alpha\beta}(k) + \dots \right\} \quad (3.16)$$

Em geral, os determinantes de referência são obtidos a partir de cálculos MCSCF, sobre os quais este trabalho ainda irá abordar. O método Hartree-Fock gera mais orbitais (*spin-orbitais*) do que o necessário, para o número de elétrons do sistema. Assim podem-se gerar determinantes de Slater excitados e corrigir a função de onda.

Cada determinante de Slater representa um estado eletrônico do sistema quântico (SZABO; OSTLUND, 1989). O ponto de partida para um cálculo CI (do inglês

Configuration Interaction) são os orbitais moleculares (MOs) que podem ser obtidos de um cálculo HF. A partir do conjunto de orbitais ocupados e virtuais são geradas as funções de configuração de estado (*CSF*, do inglês *Configuration State Function*) adaptadas à simetria, de modo que a função CI pode ser expressa através de uma combinação linear dessas *CSFs*. Assim, as funções utilizadas na construção da função de onda CI possuem as mesmas propriedades de simetria que o estado em questão. A Figura 3.3 mostra esquematicamente como podem ser gerados os determinantes excitados a partir de uma função de onda HF.

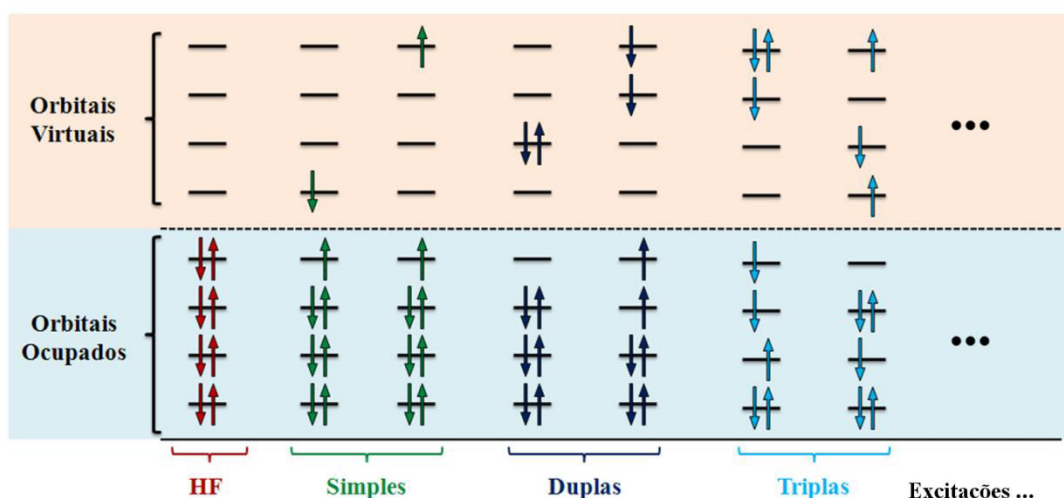


Figura 3.3: Determinante de Slater com excitação simples, duplas e triplas obtido a partir de HF.

Considerando todas as configurações excitadas que podem ser geradas a partir do determinante de HF, Φ_{HF} , a função de onda CI é dada pela Eq. (3.17):

$$\Psi_{CI} = b_0 \Phi_{HF} + \sum_{\text{Simples}} b_S \Phi_S + \sum_{\text{Duplas}} b_D \Phi_D + \sum_{\text{Triplas}} b_T \Phi_T + \dots = \sum_{\text{Excitações}} b_i \Phi_i \quad (3.17)$$

em que Φ_i corresponde a CSF para as excitações simples (S), duplas (D), triplas (T) e demais excitações, ou seja, para excitações de 1, 2, 3,... elétrons de orbitais ocupados para orbitais virtuais. A energia CI é obtida variando-se os coeficientes b_i de cada determinante de Slater de acordo com a expressão:

$$E_{CI} = \frac{\langle \Psi_{CI} | \hat{H} | \Psi_{CI} \rangle}{\langle \Psi_{CI} | \Psi_{CI} \rangle} = \sum_{ij} \frac{b_i^* b_j \langle \phi_i | \hat{H} | \phi_j \rangle}{b_i^* b_j \langle \phi_i | \phi_j \rangle} \quad (3.18)$$

O cálculo CI no qual são incluídas todas as possíveis *CSFs* é denominado cálculo 'full CI'. Para fins práticos, este tipo de cálculo é inviável mesmo para sistemas simples

com funções de base pequenas. Por exemplo, para a molécula de água (H_2O) usando o conjunto de funções de base *6-31G(d)* o número de configurações de estado com apenas a multiplicidade singlete é ~30 milhões. O espaço configuracional para das *N*-nitrosaminas derivadas da H_2NNO necessário para a realização dos cálculos MR-CISD nessas condições, usando o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*, geraria mais de 41 bilhões de *CSFs*, o que tornou necessária a imposição de algumas restrições com relação à ocupação destes orbitais na formação das *CSFs* de referência. Foram atribuídas as algumas restrições para a composição dos seguintes subespaços:

- (i) - Os orbitais $1s$ dos átomos *N* e *O* (para *N*-nitrosamina metilada inclui o orbital $1s$ do *C*) foram mantidos duplamente ocupados em todas as configurações da expansão CI. Esse subespaço é chamado de *frozen core (FC)* e representa os orbitais de caroço mantidos duplamente ocupados durante o processo de construção das *CSFs*. A expansão final utilizada nos cálculos MR-CISD é constituída através de excitações simples e duplas para todos os orbitais virtuais;
- (ii) - Os orbitais $2s$ sendo incluídos junto aos duplamente ocupados (*DOOC*) que são os orbitais que formam as ligações σ_{NH} na H_2NNO . Orbitais que formam duas ligações σ_{CN} e seis orbitais do tipo σ_{CH} . Incluem também os orbitais $2s_O$ e $2s_{N(amino)}$ que possuem número de ocupação próximo à 2,0;
- (iii) - Os outros cinco orbitais formam o espaço ativo. No COLUMBUS esse “*novo*” subespaço ativo é chamado de *ACT*, sendo formado por orbitais que compõem as ligações σ e π , além dos orbitais do tipo *np*, um referente ao par solitário no oxigênio e outro ao nitrogênio amino. A principal característica desse grupo de orbitais é possuir o número de ocupação entre 0,0 e 2,0;
- (iv) - Os quatro orbitais antiligantes que formam o CAS dos tautômeros foram incluídos no subespaço auxiliar, AUX. A principal característica desse grupo de orbitais é apresentar o número de ocupação aproximado de 0,0.

A Tabela 3.1 mostra de forma resumida como foram redistribuídos os orbitais nos cálculos utilizando o subespaço *AUX* no COLUMBUS para a *N*-nitrosamina *H₂NNO* neutra.

Tabela 3.1: Representação da distribuição dos orbitais na realização dos cálculos MR-CISD para a *H₂NNO* neutra, executados no COLUMBUS, em que *H₁* e *H₂* são os hidrogênios ligados ao nitrogênio amino.

Método	Subespaço	Tipos de orbitais (o subscrito indica o caráter dominante do orbital) <i>H₂NNO</i>
MR-CISD	(i) FC	$1s_O; 1s_{N(\text{amino})}; 1s_{N(\text{nitroso})}$
	(ii) DOCC	$2s_O; 2s_{N(\text{amino})}; 2s_{N(\text{nitroso})}; \sigma_{N(\text{amino})H_1}; \sigma_{N(\text{amino})H_2}$
	(iii) ACT	$\sigma_{NN}; \sigma_{NO}; \pi_{NO}; n p_O; n p_{N(\text{amino})}$
	(iv) AUX	$\sigma_{NN}^*; \sigma_{NO}^*; \pi_{NO}^*$

Para as *N*-nitrosaminas protonadas derivadas da *H₂NNO*, deve-se incluir o orbital σ que representa a protonação no ACT e o seu antiligante no subespaço AUX. A Tabela 3.2 estão incluídos os orbitais a representação dos orbitais

Tabela 3.2: Representação da distribuição dos orbitais CAS (14,11) para a realização dos cálculos MR-CISD das molécula *H₂NNO* protonada, executados no COLUMBUS, em que *H₁* e *H₂* são os hidrogênios ligados ao nitrogênio amino e *H* representado o próton.

Método	Subespaço	Tipos de orbitais (o subscrito indica o caráter dominante do orbital) <i>NITRO_1A</i>
MR-CISD	(i) FC	$1s_O; 1s_{N(\text{amino})}; 1s_{N(\text{nitroso})}$
	(ii) DOCC	$2s_O; 2s_{N(\text{amino})}; 2s_{N(\text{nitroso})}; \sigma_{N(\text{amino})H_1}; \sigma_{N(\text{amino})H_2}$
	(iii) ACT	$\sigma_{NN}; \sigma_{NO}; \pi_{NO}; \sigma_{OH}; n p_{N(\text{amino})}$
	(iv) AUX	$\sigma_{NN}^*; \sigma_{NO}^*; \sigma_{OH}^*; \pi_{NO}^*$

Comumente, a expansão CI é truncada de modo a considerar apenas excitações simples e duplas (CISD). Esta aproximação recupera boa parte da energia de correlação com uma demanda computacional relativamente baixa. A energia da função de onda do CISD (ou qualquer CI truncado) apresenta um erro intrínseco da aproximação que é a falta de consistência no tamanho, o que significa dizer que a energia de duas moléculas não-interagentes (separadas por uma distância muito grande) não é igual à soma das energias das moléculas individuais. Este erro aumenta com o tamanho do sistema. Uma das formas de corrigir este problema na função de em que CISD é utilizar a correção de Davidson. Trata-se uma correção na energia realizada a *posteriori* que objetiva incluir correções para as excitações quádruplas. A contribuição das excitações quádruplas na correção de Davidson é dada pela seguinte expressão:

$$\Delta E_Q = (1 - b_0^2)(E_{CI} - E_{HF}) \quad (3.19)$$

em que b_0 é o coeficiente de Φ_{HF} na expansão CI, e E_{CI} e E_{HF} são as energias do estado fundamental CISD e HF respectivamente.

3.3.5 MÉTODO MULTICONFIGURACIONAL SCF (MCSCF)

Uma característica do método HF-SCF é que um único determinante é considerado, para o qual os spin-orbitais χ_i são otimizados. Por outro lado, no método CI várias configurações são construídas a partir de spin-orbitais fixos obtidos previamente em um cálculo HF, e os coeficientes b_i da expansão da função de onda são otimizados. No entanto, os coeficientes e os spin-orbitais podem ser otimizados simultaneamente, dando origem ao chamado SCF Multiconfiguracional (do inglês *Multiconfiguration Self-Consistent Field* – MCSCF). Todos os coeficientes da expansão CI, bem como os orbitais, são otimizados através do procedimento variacional no MCSCF. Este procedimento leva a uma demanda computacional muito grande, mesmo para um número pequeno de configurações (CRAMER, 2004). Um dos problemas do método MCSCF envolve a escolha das configurações de referência que serão utilizadas para a representação do sistema em estudo (OLSEN *et al.*, 1988). Um modo de controlar este método é conhecido como RASSCF (do inglês, *Restricted Active Space Self-Consistent Field*). Neste método os orbitais moleculares são particionados em três subespaços: *RAS1*, *RAS2* e *RAS3*, em que cada um destes subespaços é estabelecido por algumas restrições quanto ao número de ocupação (ou seja, as excitações permitidas), por exemplo:

- ✓ O *RAS1*: os orbitais pertencentes a esse subespaço podemos impor que o número máximo de elétrons removidos seja igual a quatro (equivalente à excitações simples, duplas, triplas e quádruplas);
- ✓ *RAS2*: é semelhante ao CASSCF, podendo fazer qualquer tipo de excitação, porém apresenta um número menor de orbitais que o CASSCF;
- ✓ *RAS3*: um número máximo de excitações e também de elétrons. Por exemplo, se o número máximo de excitações do *RAS1* for limitado a no máximo quatro elétrons, o número máximo de elétrons no *RAS1* será quatro.

Uma simplificação comumente utilizada no método MCSCF é classificar os orbitais em três categorias (ver Figura 3.4):

- i) *orbitais virtuais*: possuem energia mais alta e permanecem desocupados em todos os determinantes;
- ii) *orbitais ativos*: estão posicionados energeticamente entre os orbitais inativos e virtuais, comumente chamados de orbitais do espaço ativo. Normalmente de valência e/ou orbitais importantes da descrição do fenômeno estudado.
- iii) *orbitais inativos*: permanecem duplamente ocupados em todos os determinantes. Normalmente orbitais de caroço e/ou orbitais não diretamente envolvidos no fenômeno estudado investigado.

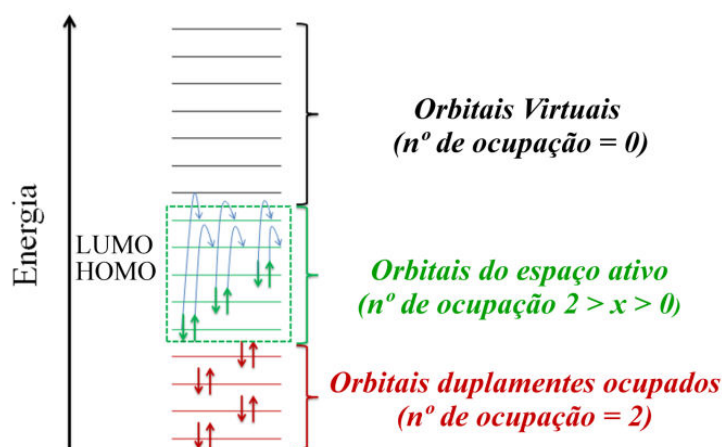


Figura 3.4: Classificação dos orbitais CASSCF (6,5) com seis elétrons distribuídos em cinco orbitais.

Este procedimento origina o método SCF de espaço ativo completo (do inglês *Complete Active Space SCF – CASSCF*). A notação utilizada é $CASSCF(n,m)$, em que n é o número de elétrons e m é o número de orbitais. O método CASSCF, portanto, consiste de um CI completo no espaço ativo (CAS), porém os coeficientes dos determinantes e os orbitais são otimizados simultaneamente os coeficientes e orbitais são otimizados. Neste caso, a energia de correlação estática é recuperada apenas para os elétrons ativos. Portanto, a escolha correta do espaço ativo é fundamental para a obtenção das propriedades desejadas (JENSEN, 2002). Uma estratégia para a escolha desses orbitais é observar como estes mudam ao longo do processo químico de interesse.

3.3.6 MÉTODO MULTI-REFERÊNCIA CI (MR-CI)

No procedimento do CASSCF, a energia de correlação é recuperada apenas para os elétrons ativos. Muitos elétrons de valência são mantidos em orbitais de camada fechada. Uma alternativa é combinar o método MCSCF com o CI convencional, dando origem ao

método CI Multireferência (MR-CI do inglês *Multireference Configuration Interaction*), cujo formalismo é semelhante ao do método CI discutido anteriormente. Neste caso, a função de onda de referência é obtida com o MCSCF.

A função de onda de referência do MR-CI, obtida a partir do cálculo MCSCF, é descrita por uma combinação linear de *CSFs*, cujo conjunto de orbitais que a geraram foram otimizados para uma dada geometria. Tendo como ponto de partida as *CSFs* de referência, são geradas outras *CSFs* construídas a partir de todas as excitações possíveis dos orbitais ocupados para os virtuais. Considerando que nas *CSFs* de referência pode haver determinantes com excitações simples e duplas em relação à função de referência original, Φ_0 , do cálculo MCSCF, a função de onda da expansão MR-CI final pode conter excitações triplas e quádruplas a partir de Φ_0 . Por conta disso, a versão truncada da expansão MR-CI em excitações simples e duplas, MR-CISD, reduz os erros de extensividade de consistência no tamanho em relação à versão *single-reference*.

Correções de Davidson, mostrada na Eq. (3.19) também são utilizadas para corrigir o problema da extensividade e consistência no tamanho dos cálculos MR-CISD. Neste caso, a energia de referência é obtida a partir de um cálculo MCSCF. Conforme mencionado anteriormente, a correção de Davidson é apenas na energia, por isso é chamada de correção *a posteriori*.

Há métodos mais exatos que modificam a função de onda CI, a exemplo do método MR-AQCC (*Multi-reference Averaged Quadratic Coupled Cluster*) (SZALAY, BARTLETT, 1995). Neste procedimento, o conjunto das *CSFs* utilizadas na expansão MR-CISD é reparticionado de modo a obter um funcional exato para a energia de correlação. Esta última é definida como a diferença entre a energia do *full* CI e a energia do MR-CISD correspondente.

3.3.7 NEVPT2

Entre os métodos multireferência que recuperam a correlação dinâmica, os métodos de interação de configurações são computacionalmente os mais exatos, mas exigem uma elevada demanda computacional. Assim, considerando estudos que necessitem quantificar a correlação dinâmica com uma demanda computacional menor, os métodos fundamentados na teoria de perturbação podem ser vistos como uma boa alternativa para tratar este tipo de problema. Apesar dos muitos êxitos alcançados com a teoria de

perturbação multireferência, tais métodos enfrentam algumas limitações, como o alto custo computacional e reduzido número de orbitais que podem ser incluídos no espaço ativo. Estes aspectos impossibilitam sua aplicação em sistemas grandes (*N*-Nitrosaminas do tipo cíclica e bicíclica) e com muitos orbitais ativos.

Alguns dos métodos baseados na teoria de perturbação multireferência mais utilizados é o método CASPT2 (do inglês, *Multiconfigurational Second-order Perturbation Theory*) e mais recentemente, o NEVPT2 (do inglês, *Second Order N-electron Valence Perturbation Theory*, (ANGELI *et al.*, 2001; ANGELI, CIMIRAGLIA, MALRIEU, 2002; ANGELI, CIMIRAGLIA, MALRIEU, 2001). O NEVPT2 permite utilizar até 22 orbitais no espaço ativo, o que representa um verdadeiro avanço comparado às implementações do CASPT2, que permitem algo entre 14-16 orbitais no espaço ativo.

A abordagem NEVPT2 consiste de soluções obtidas com funções de onda de referência CASSCF, onde os orbitais moleculares são particionados em: para o núcleo (ocupação sempre igual a dois), orbitais ativos (com todas as distribuições de ocupação possíveis) e orbitais virtuais (não ocupado). Isto implica que todas as funções de onda de ordem zero são de natureza multireferência.

3.3.8 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

Os métodos descritos até agora tentam descrever a energia exata obtida a partir da função da onda. Uma alternativa foi racionalizada por Hohenberg e Kohn, que provaram que as propriedades do estado fundamental derivam da densidade eletrônica. O princípio da *Teoria do Funcional da Densidade* DFT (do inglês, *Density Functional Theory*) implica que a densidade contém todas as informações necessárias e que a energia pode ser representada por um funcional universal da densidade (HOHENBERG, KOHN, 1964).

A teoria *DFT* consiste de uma metodologia que tenta resolver a equação de Schrödinger tendo como base a densidade eletrônica. A proposta da *DFT* é obter as propriedades do estado fundamental das moléculas sem a necessidade da função de onda e baseia-se em dois teoremas de Hohenberg e Kohn (HOHENBERG; KOHN, 1964):

- (i) Teorema da Existência – assume-se que existe uma relação unívoca entre a densidade eletrônica e as posições nucleares;
- (ii) Teorema Variacional – estabelece que o funcional da densidade possa ser obtido pelo método variacional, em que a partir da densidade eletrônica

aproximada $\rho(\vec{r})$ pode-se determinar o Hamiltoniano correspondente e usar este para obter a energia através da equação de Schrödinger.

Algumas tentativas foram feitas para determinar tais funcionais com base em alguns modelos analíticos simples, mas com pouco sucesso. A principal dificuldade destes modelos consiste na maneira como a energia cinética poderia ser representada. Kohn e Sham sugeriram reintroduzir a função de onda nas equações, a fim de descrever a energia cinética. Para isso, definiram um sistema artificial de elétrons não-interagentes, cuja densidade é equivalente a do sistema real. Uma vez que os elétrons são assumidos como sendo não-interagentes, a função de onda exata deste sistema é um único determinante de Slater (KOHN; SHAM, 1965).

Uma forma de obter o termo de troca e correlação é utilizar um procedimento similar ao adotado para a obtenção das equações de HF. Neste caso, o operador de um elétron, operador de Kohn e Sham \hat{H}_{KS} , é definido como sendo:

$$\hat{H}_{KS} = v_{ext}(\vec{r}) + v_{Hartree}[\rho](\vec{r}) + v_{XC}[\rho](\vec{r}) \quad (3.20)$$

em que o primeiro termo, $v_{ext}(\vec{r})$, representa o potencial externo¹¹. O termo $v_{Hartree}[\rho](\vec{r})$ refere-se ao potencial de Hartree (que pode ser entendido como um funcional da densidade), uma informação contida nesse termo é a interação entre o elétron e a densidade média de carga de todos os elétrons do sistema. Por fim o termo $v_{XC}[\rho](\vec{r})$, representando o potencial de troca e correlação. O maior desafio é encontrar boas aproximações para descrever este último termo.

Para a resolução do problema envolvendo a descrição do operador \hat{H}_{KS} , foi proposta por Kohn-Sham a *Aproximação da Densidade Local* LDA (do inglês, *Local Density Approximation*). O funcional LDA é obtido a partir de diversas parametrizações que apresentam resultados análogos para a energia eletrônica do sistema. A energia de correlação é obtida usando um modelo de um gás de elétrons uniforme e está fundamentado em um paradigma da Física do Estado Sólido, o chamado *gás homogêneo de elétrons*, que pode ser entendido com um sistema idealizado em que os núcleos atômicos são substituídos por uma carga positiva contínua e constante (SHAM; KOHN, 1966). Outras aproximações surgiram para resolver o problema da descrição do operador

¹¹ Para uma molécula esse potencial normalmente é criado pelos núcleos atômicos. O potencial externo aqui mencionado, pode ser compreendido pelas posições e cargas dos núcleos dos átomos pertencente ao sistema em estudo, por exemplo, uma molécula.

\hat{H}_{KS} , como as chamadas *Aproximações do Gradiente Generalizado* GGA (do inglês, *Generalized Gradient Approximation*). Nesta aproximação é utilizado um modelo não-uniforme de um gás de elétrons não-uniforme, onde a energia de troca e correlação dependente não somente da densidade eletrônica, mas também da derivada da densidade. Os métodos utilizados na Química Quântica chamados de métodos híbridos possuem uma mistura de GGA com Hartree-Fock. Estes métodos híbridos representam melhor desempenho quanto à descrição dos sistemas quando comparados com muitos dos métodos tradicionais, além disso, permite a sua aplicação a sistemas de maior complexidade.

Como no caso dos orbitais moleculares, os orbitais de Kohn e Sham são descritos a partir de um conjunto de funções de base e o procedimento adotado para resolver as equações é semelhante ao utilizado no método de Hartree-Fock-Roothaan.

Os orbitais de Kohn-Sham são fundamentais para tornar o cálculo da densidade eletrônica auto-consistente. Este procedimento, de acordo com o *teorema (ii)*, permite que a cada iteração uma densidade eletrônica aproximada seja calculada e usada para obter $v_{XC}[\rho](\vec{r})$. O processo é repetido até que critérios de convergência sejam satisfeitos. As aproximações utilizadas para descrever o termo de troca e correlação, $v_{XC}[\rho](\vec{r})$, originam os diversos métodos baseados no formalismo DFT.

Muitas pesquisas envolvem a criação e implementação de novos funcionais e este aspecto tornou competitivos os métodos fundamentados na DFT, quando comparados com os métodos que usam a função de onda, mas por um custo semelhante ou inferior ao HF (JACQUEMIN; MENNUCCI; ADAMO, 2011; HUMENIUK; MITRIĆ, 2015). Alguns funcionais foram mantidos e outros melhorados através da introdução de termos adicionais. Uma distinção entre os funcionais pode ser feita a partir do número de parâmetros empíricos. Por exemplo, o caso dos funcionais da família PBE, com quase nenhum, e outros, como o da família M06, com cerca de 30 parâmetros (ZHAO; TRUHLAR, 2008).

Devido ao sucesso do formalismo DFT para a descrição de sistemas em seu estado fundamental, uma abordagem semelhante para estudos envolvendo estados excitados foi desenvolvida. A abordagem mais popular utilizando a DFT para energia de excitação se baseia na *Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo* TDDFT (do inglês, *Time-Dependent Density Functional Theory*). A maioria dos sistemas físicos e químicos de interesse não são estáticos e muitos sistemas exibem um comportamento altamente dinâmico, com ambientes que mudam frequentemente, como por exemplo, átomos e moléculas em campos eletromagnéticos dependentes do tempo, a quebra e formação de

ligações químicas. Todos estes exemplos requerem uma descrição dinâmica adequada (GRESS; CREUTZ; QUICKSALL, 1981).

O teorema de Runge-Gross apresenta muita semelhança com a construção Kohn-Sham para a densidade no estado fundamental (RUNGE; GROSS, 1984). Para esse efeito, temos de introduzir um sistema auxiliar de n elétrons não-interagentes, sujeito a um potencial externo v_{KS} . Este potencial é único, em virtude do teorema de Runge-Gross aplicado ao sistema não-interagente, e é escolhido de tal modo que a densidade dos elétrons de Kohn-Sham é a mesma que a densidade original do sistema, com estes elétrons obedecendo a equação de Schrödinger dependente do tempo, em que o Hamiltoniano dependente do tempo de Kohn-Sham esta representado pela Eq. (3.21):

$$\hat{H}_{KS}(\vec{r}, t) = -\frac{\nabla^2}{2} + v_{KS}[\rho](\vec{r}, t) \quad (3.21)$$

em que o potencial de Kohn-Sham dependente do tempo é escrito como a soma de três termos

$$v_{KS}[\rho](\vec{r}, t) = v_{ext}(\vec{r}, t) + V_H[\rho](\vec{r}, t) + V_{xc}[\rho](\vec{r}, t) \quad (3.22)$$

O primeiro termo, $v_{ext}(\vec{r}, t)$ é o potencial externo, enquanto que o segundo termo, $V_H[\rho](\vec{r}, t)$ representa a interação eletrostática clássica entre elétrons. O terceiro e último termo, é o potencial de troca e correlação, $V_{xc}[\rho](\vec{r}, t)$.

3.3.9 FUNÇÕES DE BASE

A execução dos métodos *ab-initio* e DFT envolve a escolha do conjunto de funções de base atômicas. A função de base é a representação matemática dos orbitais moleculares que são construídos a partir da uma combinação de orbitais atômicos conforme mostrado na Eq. (3.8). A escolha do conjunto de funções de base é essencial, pois tem influência direta na qualidade da função de onda.

Os conjuntos de base são nomeados conforme o número de funções empregadas na construção cada orbital atômico. Uma base com apenas uma função para cada orbital atômico é denominada para o átomo de carbono, por exemplo, o conjunto de base mínima representa os orbitais: $1s$, $2s$, $2px$, $2py$ e $2pz$, deste modo, 5 funções de base. Uma base com duas funções ou dois conjuntos contraídos representando cada orbital é denominada

duplo-zeta (DZ, do inglês “double zeta”), quando representada por três funções é denominada triplo-zeta (TZ, do inglês “triple-zeta”), e assim por diante.

As camadas mais internas dos átomos, durante as mudanças no ambiente molecular, não sofrem alteração significativa e são representadas com apenas um conjunto contraído. Já a camada de valência, precisa ser mais flexível e são representadas com dois, três, ou mais conjuntos.

Uma classe de conjuntos de base bastante utilizada foi desenvolvida por Dunning e colaboradores (DUNNING; 1989; WILSON; MOURIK; DUNNING, 1996). Estes conjuntos de base foram parametrizados a partir de cálculos de estrutura eletrônica que incluem correlação eletrônica (CISD) e por isso são chamadas de “bases consistentes com a correlação” (*cc*, do inglês *correlation consistent*). A notação geral das bases de Dunning é *cc-pVXZ*, que significa consistente com a correlação e valência polarizada¹², em que X indica o desdobramento da valência (duplo, triplo, quádruplo, etc. zeta)¹³. Pode-se, ainda, aumentar estes conjuntos de bases com funções difusas, acrescentando o prefixo *aug*. Um prefixo *aug* significa que um conjunto de funções difusas é adicionado para cada momento angular presente na base. Por exemplo, *aug-cc-pVDZ* para o átomo de C inclui funções difusas do tipo *s*, *p* e *d*. Em alguns sistemas se faz necessária a inclusão destas funções para uma melhor descrição do sistema. Funções do tipo difusas permitem descrever uma região maior do espaço dos orbitais ocupados, fundamental para descrição de sistemas com ligação fraca. Utilizam-se estas funções para melhorar a representação de sistemas que tenham densidades eletrônicas afastadas do núcleo, como, por exemplo, na descrição de ânions.

A utilização de conjunto de base de Orbitais atômicos naturais (ANO, do inglês *Atomic Natural Orbitals*) de Pierloot e colaboradores (PIERLOOT *et al.*, 1995) foram especialmente desenvolvidas para tratar efeitos de correlação. São construídas a partir de uma média entre o estado fundamental do cátion e do ânion, dos estados eletrônicos mais relevantes de um determinado elemento. Estes conjuntos de funções base proporcionam valores precisos de potenciais de ionização, afinidade eletrônica, distâncias internucleares, e frequências vibracionais.

Cada conjunto de funções de base apresenta um esquema de contração formado por uma combinação de funções de base primitivas e a diferença reside na quantidade de

¹² Diferentes programas têm diferentes valores padrão para número de funções de polarização, isso pode tornar difícil a comparação entre os programas.

¹³ Site de conjuntos de base. Disponível em <<https://bse.pnl.gov/bse/portal>>. Acesso em 20 jan. 2016.

funções primitivas que são combinadas para representarem os respectivos conjuntos de funções de base na sua forma contraída. A Tabela 3.3 mostra alguns exemplos de conjunto de funções de base quanto a suas composições:

Tabela 3.3: Composição de conjuntos de funções de base relacionados com a quantidade de funções primitivas combinadas para formarem as funções contraídas.

Conjunto de funções de base	Funções de base primitivas [C, N,O]/[H]	Funções de base contraídas [C, N,O]/[H]
<i>aug-cc-pVDZ</i>	[18s5p2d]/[5s2p]	[4s3p2d]/[3s2p]
<i>cc-pVTZ</i>	[18s5p2d1f]/[5s2p1d]	[4s3p2d1f]/[3s2p1d]
<i>ANO-L</i>	[32s15p5d4f]/[24s12p4d]	[4s3p2d1f]/[3s2p1d]

CAPÍTULO 4:
PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

4 PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

Neste capítulo serão abordadas de maneira resumida algumas informações sobre a infraestrutura computacional utilizada e algumas estratégias adotadas na execução dos cálculos de estrutura eletrônica.

Os principais *softwares* utilizados neste trabalho foram COLUMBUS¹⁴, GAUSSIAN¹⁵, GAUSSVIEW¹⁶, MOLDEN¹⁷ e ORCA¹⁸ (Figura 4.1).

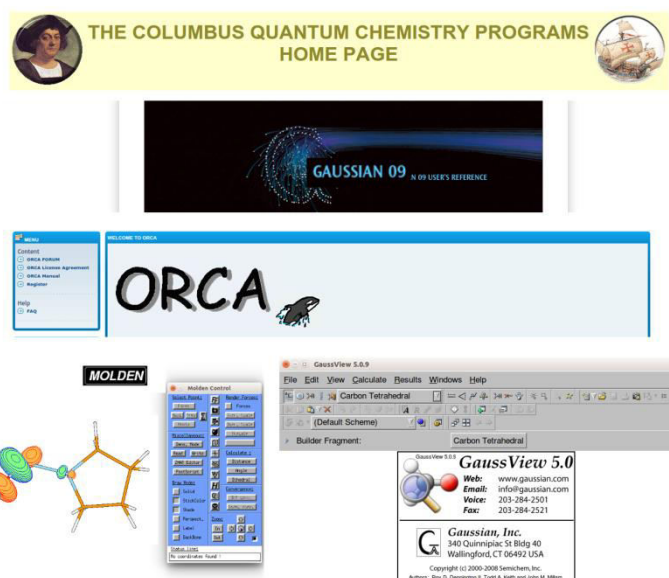


Figura 4.1: Imagens relacionadas com alguns softwares usados na Tese.

4.1 INFRAESTRUTURA COMPUTACIONAL

As etapas desse trabalho foram realizadas no Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas (*LMMRQ*), pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa – PB. O *LMMRQ* disponibiliza um ambiente computacional com sistema operacional baseado em Linux. Para realizar os cálculos foram utilizados vários computadores com as seguintes configurações:

- ✓ Um cluster composto de quatro nós computacionais, sendo dois com 64 processadores AMD Opteron(tm) Processor 6380 2.50GHz e 64 GB de

¹⁴ Disponível em <<https://www.univie.ac.at/columbus/>>. Acesso em 08 dez. 2015.

¹⁵ Disponível em <http://www.gaussian.com/g_tech/1.htm>. Acesso em 08 dez. 2015.

¹⁶ Disponível em <http://www.gaussian.com/g_tech/gv5ref/tutorials.htm>. Acesso em 08 dez. 2015.

¹⁷ Disponível em <<http://www.cmbi.ru.nl/molden>>. Acesso em 08 dezt. 2015.

¹⁸ Disponível em <<https://orcaforum.cec.mpg.de/>>. Acesso em 08 dez. 2015.

- memória RAM, e outros dois compostos por 24 processadores Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2630 v2 @ 2.60GHz e 64 GB de memória RAM;
- ✓ Duas WorkStations com 40 processadores Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2670 v2 @ 2.50GHz e 64 GB de memória RAM;
 - ✓ 3 computadores compostos de 16 processadores Intel(R) Core(TM) i7-3930K CPU @ 3.20GHz e memória RAM de 48 GB;
 - ✓ Um servidor IBM (via acesso remoto) pertencente ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho de São Paulo (CENAPAD-CAMPINAS), composto por 40 nós computacionais SMP modelo IBM P750, 128GB de memória RAM.

Todos os tautômeros na forma neutra e protonada, tanto os derivados da H_2NNO^+ quanto da $(CH_3)_2NNO^+$ foram estudados a partir das otimizações de geometria sem restrições de simetria utilizando os critérios de convergência padrão com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*. Para os cálculos de otimização de geometria foram utilizados os métodos ω B97XD e CAM-B3LYP¹⁹ e MP2, executados no GAUSSIAN 09 (FRISCH *et al.*, 2009). Foram realizados, também, cálculos de otimização de geometria a nível CASSCF e MR-CISD com apenas o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*, executados no COLUMBUS (LISCHKA *et al.*, 2011). Os cálculos de frequências vibracionais harmônicas foram realizados para verificar a natureza do ponto estacionário correspondente (*mínimo* ou *estado de transição*), fornecer a energia do ponto zero vibracional (ZPE). Por fim tivemos alguns cálculos executados com métodos CASSCF e NEVPT2 utilizando os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ* desta vez utilizando o programa ORCA (NEESE *et al.*, 2015).

4.2 ESPAÇO ATIVO DAS *N*-NITROSAMINAS NEUTRAS

Estudos envolvendo cálculos de caráter *multiconfiguracional* não é uma atividade das mais simples, em especial para cálculos MCSCF. Definir o espaço ativo e ordená-lo da forma adequada está muito longe de ser um procedimento automático em que alguns *cliques* são suficientes para a execução. Nesse tipo de cálculo é necessária uma análise

¹⁹ Esses funcionais foram escolhidos porque apresentam correções de *correlação* e *troca*. Estas correções permitem uma descrição mais apurada de interações moleculares fracas (YANAI; TEW; HANDY, 2004; CHAI; GORDON, 2008). Outros funcionais também foram testados, mas os resultados obtidos para a *NDMA* neutra foram inconsistentes com os dados experimentais, alguns para o estado fundamental e outros nos estudos envolvendo estados excitados.

bem mais criteriosa do problema a ser estudado e, além disso, contar com uma acentuada intuição química. Outro grande agravante está relacionado com a demanda computacional que esse tipo de cálculo exige.

Para a escolha do espaço ativo, deve-se realizar uma análise cuidadosa dos orbitais moleculares mais importantes que devem ser incluídos. Conforme indicam alguns trabalhos, pode-se levar em consideração alguns aspectos na montagem e escolha do espaço ativo (ROOS; TAYLOR; SIEGBAHN, 1980; SIEGBAHN *et al.*, 1980; BORIN *et al.*, 2006; ANDO, BORIN; SANTOS, 2007), dentre eles:

- Situações em que ligações químicas são quebradas ou parcialmente quebradas (como na formação de estruturas de estado de transição);
- Em estudos envolvendo elementos do 2º período: deve-se incluir os orbitais $2s$ e $2p$, observando que, conforme o grau de hibridização sp^n for diminuindo, a inclusão do orbital s pode se tornar desnecessária;
- Em estudos envolvendo moléculas deve-se sempre considerar a possibilidade de incluir no espaço ativo os pares de orbitais correspondentes: π/π^* e σ/σ^* ;
- Incluir orbitais moleculares do tipo n , em casos em que o objetivo seja estudar excitações que envolvam esses orbitais, como, por exemplo, a transição $n \rightarrow \pi^*$;
- Ao estudar uma dissociação específica em uma molécula é fundamental incluir no espaço ativo o orbital molecular ligante e o orbital molecular antiligante dessa ligação específica. Por exemplo, ao estudar a dissociação N—N referente à *NDMA* deve-se incluir no CAS os orbitais σ e π referentes à ligação em estudo;
- Para estudos envolvendo estados excitados, devem-se incluir no espaço ativo todos os orbitais moleculares que mais contribuem na formação dos estados de interesse;
- Orbitais pertencentes às ligações C—H podem ser incluídos no espaço inativo, a menos que estas ligações sejam especificamente objeto de estudo. Por exemplo, a saída do átomo de H especificamente ligado a um átomo de carbono.

A escolha do espaço ativo para a *NDMA* neutra pode ser ilustrada a partir do sistema mostrado na Figura 4.2 (b). A molécula possui 40 elétrons e, portanto, 20 orbitais duplamente ocupados. Desses orbitais, os mais internos (que podem permanecer duplamente ocupados) são os seguintes:

$1s_O$; $1s_{N_{nitroso}}$; $1s_{N_{amino}}$; 2 orbitais do tipo $1s_C$; 2 orbitais di tipo σ_{CN} e 6 orbitais di tipo σ_{CH} , em que o subscrito indica o caráter dominante do orbital. Para a *N*-nitrosamina menor (H_2NNO) não teremos os orbitas envolvendo carbonos.

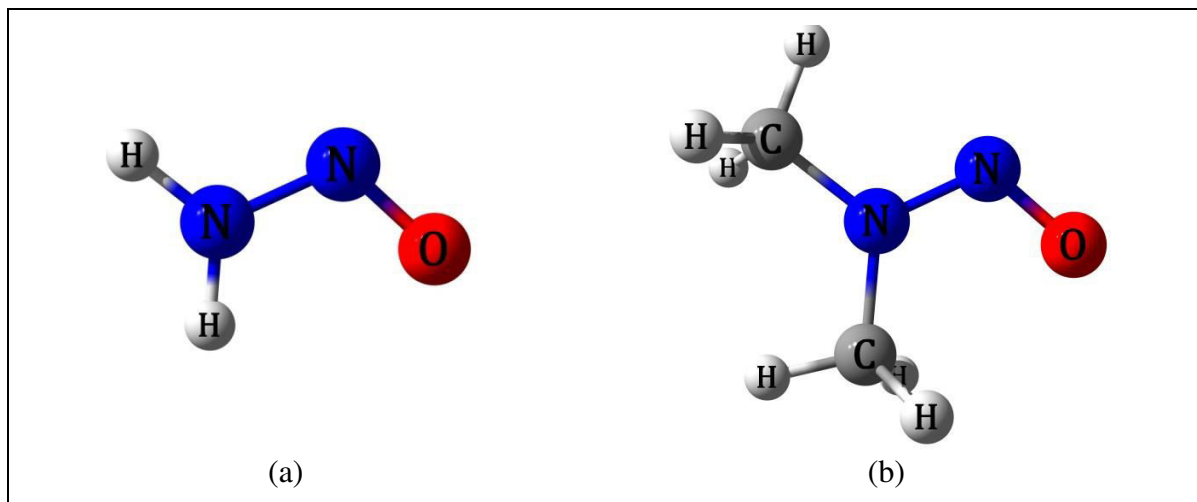


Figura 4.2: Estrutura das *N*-nitrosaminas H_2NNO (a) e da NDMA (b) estudadas na forma neutra obtidas com CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

Para a NDMA neutra, além dos 13 orbitais mencionados, há ainda 07 orbitais duplamente ocupados que compõem a configuração eletrônica da molécula no estado fundamental. São eles: $2s_O$, $2s_{N_{nitroso}}$, np_O , $np_{N_{amino}}$, σ_{NN} , σ_{NO} e π_{NO} . Estes orbitais, com os respectivos orbitais anti-ligantes σ_{NN}^* , σ_{NO}^* e π_{NO}^* , foram escolhidos para o chamado espaço ativo do cálculo CASSCF. Portanto, tem-se um esquema que envolve 14 elétrons e 10 orbitais: CAS(14,10). As formas desses orbitais são mostradas na Figura 4.3.

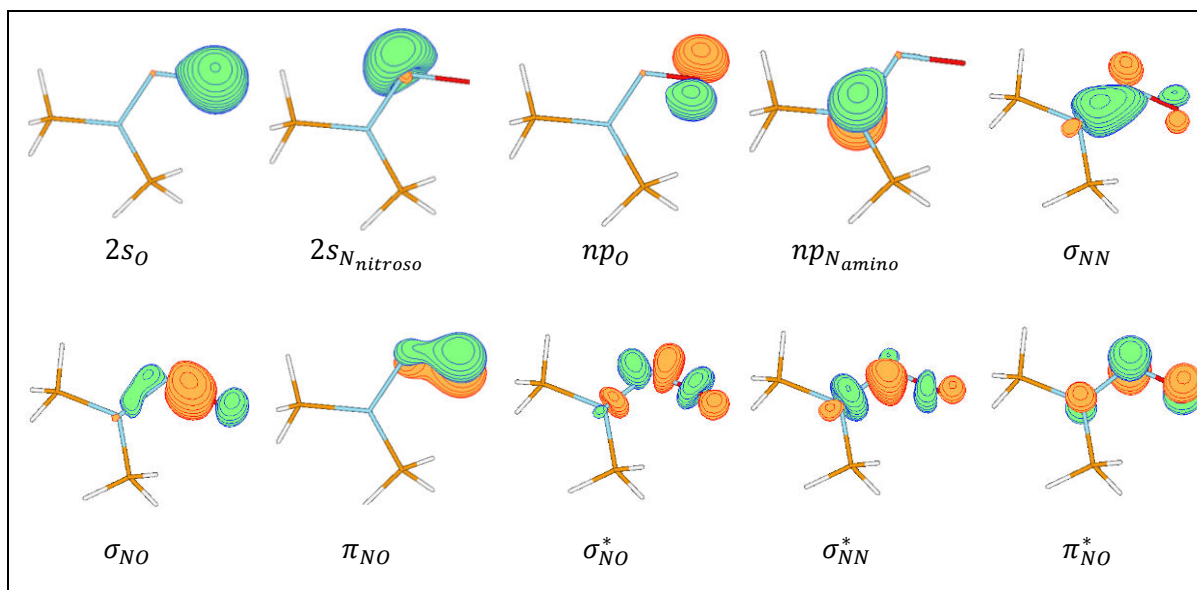


Figura 4.3: Forma dos orbitais moleculares utilizados no CAS (14,10), obtidos à nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ* para a NDMA neutra.

Assim, para a *NDMA* na sua forma neutra tem-se um esquema de orbitais que envolvem 13 orbitais *duplamente ocupados* que podem ser classificados como inativos, pois permanecerão com número de ocupação igual a dois para todas as CSF's que serão geradas, e 10 (dez) orbitais pertencentes aos orbitais do *espaço ativo*. Os orbitais escolhidos para o CAS obedecem aos seguintes critérios:

- ✓ Envolvem elementos do 2º período: $2s_O$ e $2s_{N_{nitroso}}$;
- ✓ Orbitais do tipo n , na perspectiva de estudar excitação $n \rightarrow \pi^*$: np_O e $np_{N_{amino}}$
- ✓ Os pares de orbitais correspondentes π/π^* e σ/σ^* , relacionados aos átomos *NNO*: σ_{NN} , σ_{NO} , π_{NO} , σ_{NN}^* , σ_{NO}^* , e π_{NO}^* .

Aplicando essas ideias pode-se construir um espaço ativo adequado para o estudo das *N*-nitrosaminas.

4.3 ESPAÇO ATIVO DAS *N*-NITROSAMINAS PROTONADAS

O conjunto de orbitais do espaço ativo para os tautômeros na forma protonada é composto por 14 elétrons e 11 orbitais. A diferença em relação à *NDMA* neutra é a inclusão do orbital que especifica a interação do próton nas respectivas posições em que podem ocorrer a protonação: $2s_O$, $2s_{N_{nitroso}}$, np_X , σ_{XH} , σ_{NN} , σ_{NO} , π_{NO} , σ_{XH}^* , σ_{NN}^* , σ_{NO}^* , e π_{NO}^* , em que $X = N$ ou O , dependendo do tautômero, por exemplo, vejamos a figura a seguir:

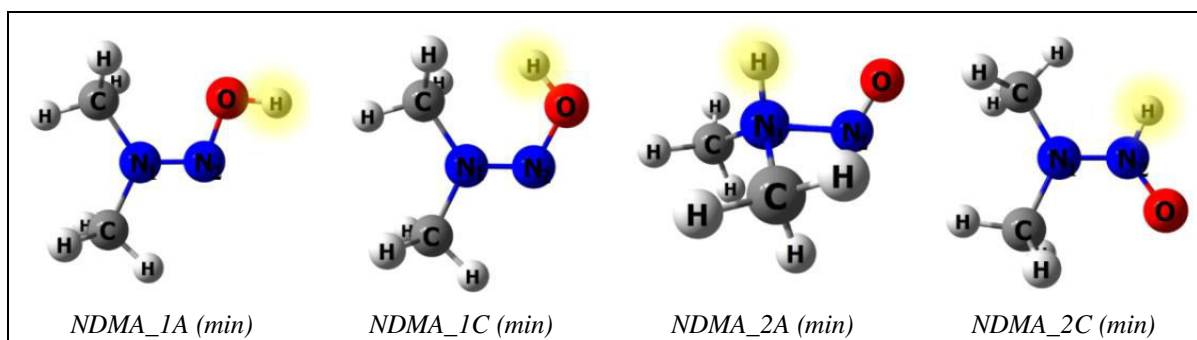


Figura 4.4: Estruturas relacionadas com a *N,N*-dimetilnitrosamina, (*min*) indicando estrutura de mínimo e os átomos de hidrogênio marcados de amarelo representam as posições em que podem ocorrer protonação.

No estudo envolvendo a *N,N*-dimetilnitrosamina protonada, os cálculos CASSCF e MR-CISD foram realizados com diferentes conjunto de orbitais, um exemplo é mostrado na Figura 4.5 para a estrutura *NDMA_1A*, este espaço ativo apresenta orbitais que são

análogos aos da *N,N*-dimetilnitrosamina neutra (comparar com a Figura 4.3). A modificação é referente à ligação química que representa a protonação.

Dependendo da posição em que o próton interage com a molécula neutra, tem-se um orbital do tipo σ diferente sendo gerado. Para que o espaço ativo das *N*-nitrosaminas protonadas seja escolhido de forma adequada deve-se incluir, também, o orbital σ antiligante correspondente dessa protonação, conforme indicado na Figura 4.5.

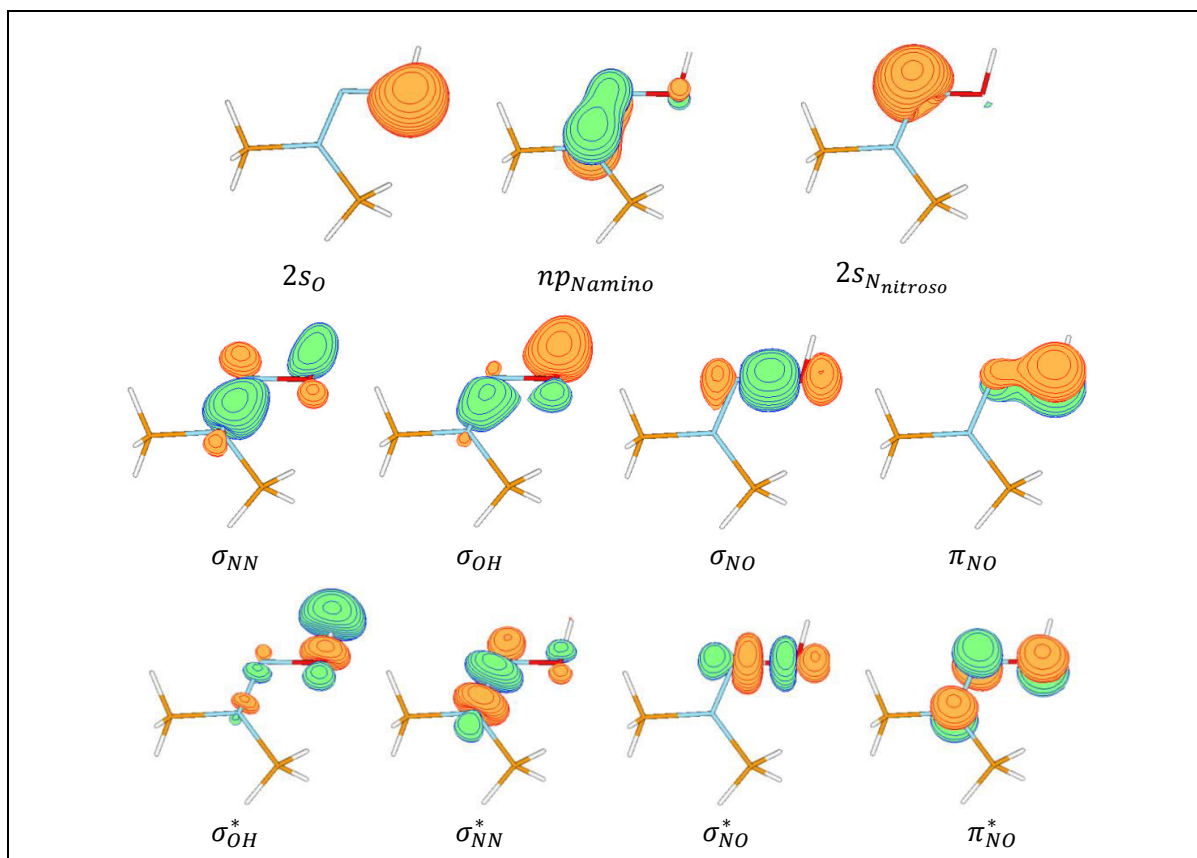


Figura 4.5: Orbitais do espaço ativo CAS (14, 11) da estrutura *NDMA_1A* obtidos a partir de cálculos de otimização de geometria CASSCF/*aug-cc-pVDZ*. O subscrito indica o caráter dominante do orbital.

A função de onda CASSCF é uma expansão em termos das funções de configuração de estado *CSFs* adaptadas ao spin que são formadas por distribuição dos elétrons ativos entre os orbitais ativos de todas as maneiras possíveis. Os orbitais moleculares obtidos com os cálculos CASSCF (14,11) foram utilizados para os cálculos MR-CISD. O espaço configuracional nessas condições, usando o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*, geraria mais de 41 bilhões de *CSFs*, o que tornou necessária a imposição de algumas restrições com relação à ocupação destes orbitais na formação das *CSFs* de referência. Foram atribuídas as seguintes restrições:

- ✓ Os orbitais 1s dos átomos *N*, *C* e *O* foram mantidos duplamente ocupados em todas as configurações da expansão CI (aproximação *frozen core* - *FC*).

- ✓ A expansão final utilizada nos cálculos MR-CISD foi constituída através de excitações simples e duplas para todos os orbitais virtuais a partir das configurações de referência.
- ✓ Os orbitais 2s foram incluídos junto aos duplamente ocupados (DOOC);
- ✓ Os quatro orbitais antiligantes que formam o CAS dos tautômeros foram incluídos no subespaço auxiliar (AUX);
- ✓ Os outros cinco orbitais foram incluídos no espaço ativo. No COLUMBUS esse “novo” subespaço ativo é chamado de ACT.

A Tabela 4.1 mostra de forma resumida como foram redistribuídos os orbitais nos cálculos utilizando o subespaço AUX no COLUMBUS para a *N,N*-nitrosodimetilamina protonada.

Tabela 4.1: Representação da distribuição dos orbitais para a realização dos cálculos MR-CISD das molécula $(CH_3)_2NNO$ protonadas, executados no programa COLUMBUS.

Método	Subespaço	Tipos de orbitais (o subscrito indica o caráter dominante do orbital) $(CH_3)_2NNO^+$
MR-CISD	FC ^a	$1s_O$, $1s_{N_{nitroso}}$, $1s_{N_{amino}}$ e dois orbitais do tipo 1s do carbono
	DOCC ^b	$2s_O$, $2s_{N_{nitroso}}$, dois orbitais σ_{CN} e seis orbitais do tipo σ_{CH}
	ACT ^c	np_X , σ_{XH} , σ_{NN} , σ_{NO} e π_{NO} (em que X = N ou O)
	AUX ^d	σ_{XH}^* , σ_{NN}^* , σ_{NO}^* e π_{NO}^*

^a FC: Representam os orbitais de caroço (orbitais 1s, nesse caso), mantidos duplamente ocupados durante o processo de construção das CSFs;

^b DOCC: Orbitais que formam as duas ligações σ_{CN} e seis orbitais do tipo σ_{CH} . Incluem também os orbitais $2s_O$ e $2s_N$ que possuem número de ocupação próximo à 2,0;

^c ACT: É formado por orbitais que compõem as ligações σ e π , além dos orbitais do tipo n, referente ao par solitário no oxigênio ou ao nitrogênio amino. A principal característica desse grupo de orbitais é possuir o número de ocupação entre 0,0 e 2,0;

^d AUX: Juntamente com os orbitais do ACT dão origem as CSFs. A principal característica desse grupo de orbitais é apresentar o número de ocupação aproximado de 0,0.

CAPÍTULO 5:
RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão abordados aspectos referentes aos parâmetros geométricos e uma discussão envolvendo a estabilidade relativa entre os pontos estacionários caracterizadas das *N*-nitrosaminas estudadas: H_2NNO neutra e protonada; $(CH_3)_2NNO$ neutra e protonada. Especificamente para os estudos envolvendo a protonação são apresentadas as estruturas de mínimo (*min*) e estruturas que representam estados de transição (*TS*) relacionados com as possíveis transferências de próton entre os tautômeros.

5.1 *N*-NITROSAMINAS NEUTRAS: H_2NNO E $(CH_3)NNO$

Para a *N*-nitrosamina mais simples H_2NNO neutra conforme mostrado na Figura 4.2 (b), os cálculos CASSCF e MR-CISD foram realizados com um CAS (14,10). Os orbitais utilizados são mostrados na Figura 5.1. Os valores de alguns parâmetros geométricos calculados com os métodos ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD, com as bases *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, foram comparados com os resultados anteriores obtidos com o nível de cálculo CASSCF/ANO-L (PELÁEZ *et al.*, 2006).

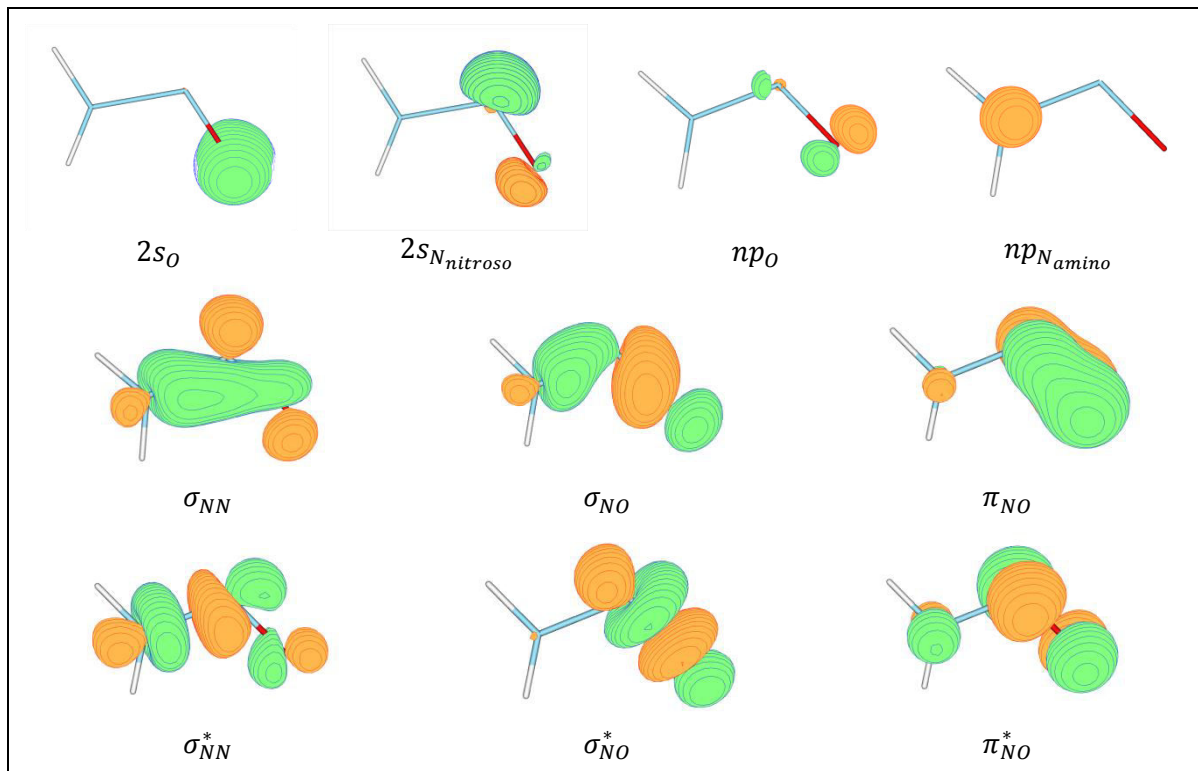


Figura 5.1: Orbitais do espaço ativo CAS (14, 10) da estrutura H_2NNO neutra obtidos a partir de cálculos de otimização de geometria CASSCF/*cc-pVTZ*. O subscrito indica o caráter dominante do orbital.

Os parâmetros geométricos para o H_2NNO são mostrados na Tabela 8.1 (Apêndice A). Na Figura 5.2 é mostrado o gráfico do erro absoluto médio, MAE^{20} , tendo como referência os resultados obtidos com MR-CISD/ $cc-pVTZ$. Os resultados com CASSCF/ANO-L foram obtidos por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2006).

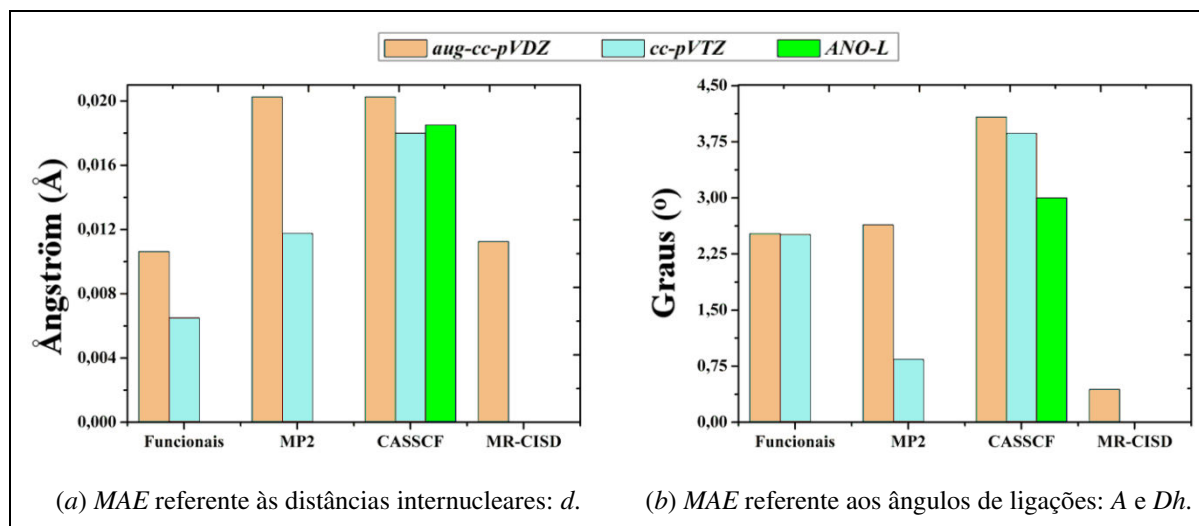


Figura 5.2: MAE referente aos parâmetros geométricos referente a H_2NNO obtidos com $\omega B97XD$, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD. Tendo como referência os resultados com MR-CISD/ $cc-pVTZ$. MAE das distâncias internucleares (d) em Å; MAE dos ângulos de ligação e ângulo diedral (A e Dh) em graus.

As distâncias internucleares estudadas foram: d_{NN} , d_{NO} e duas d_{NH} , para esses parâmetros os valores obtidos com a base $aug-cc-pVDZ$ são sistematicamente um pouco maiores em relação aos resultados com $cc-pVTZ$ para todos os métodos. O resultado com CASSCF apresentou a menor variação quanto à mudança de base e o resultado obtido com $cc-pVTZ$ está em total concordância com os resultados obtidos com ANO-L, sendo este último conjunto de funções de base bem maior. No geral, o erro absoluto médio para as distâncias internucleares foi inferior a 0,020 Å, portanto, pode-se dizer que todos os métodos forneceram resultados aceitáveis para os valores das distâncias de ligação.

Analisando o desempenho dos métodos separadamente, conclui-se que:

- (i) Os erros absolutos (conforme mostrado na Tabela 8.1) para ambos os funcionais utilizados, $\omega B97XD$ e CAM-B3LYP, foram menores que 0,015 Å. As maiores variações foram observadas para a distância de ligação $N-N$.

²⁰ MAE (do inglês, *Mean Absolute Error*) corresponde ao afastamento médio obtido em relação aos valores de referência (NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Neste sentido, seu valor ideal seria igual a zero. Essa medida pode ser definida pela seguinte equação: $EMA = \sum |Ref_i - Cal_i|/N$, onde o subscrito (i) representa o parâmetro geométrico, que pode ser uma distância internuclear (d) em Å, um ângulo de ligação ou um ângulo diedral (A ou Dh) em graus; Ref corresponde ao valor de referência, nesse caso específico, o obtido por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2006) para a H_2NNO neutra, Cal representa o valor calculado referente aos parâmetros geométricos e N a quantidade total de parâmetros utilizados.

(ii) Os resultados com os funcionais apresentam os menores erros absolutos para as distâncias internucleares.

(iv) Os maiores erros absolutos médios para os ângulos de ligação foram obtidos com CASSCF, com valores em torno de $4,0^\circ$. Os erros absolutos médios com MP2/*cc-pVTZ* e MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* foram os menores entre os métodos testados, sendo menores que $1,0^\circ$.

5.1.1 ENERGIA DO PONTO ZERO PARA H_2NNO NEUTRA

Na Figura 5.3 são mostrados os valores da correção da energia do ponto zero (ZPE) obtido com os respectivos métodos propostos para ambas as bases *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*. Os valores obtidos com base *aug-cc-pVDZ* são sistematicamente maiores do que aqueles obtidos com a base *cc-pVTZ*, independente do método utilizado. Os resultados do ZPE obtidos para ambos os funcionais, ω B97XD e CAM-B3LYP, são muito próximos ($0,16 \text{ kcal mol}^{-1}$, no máximo).

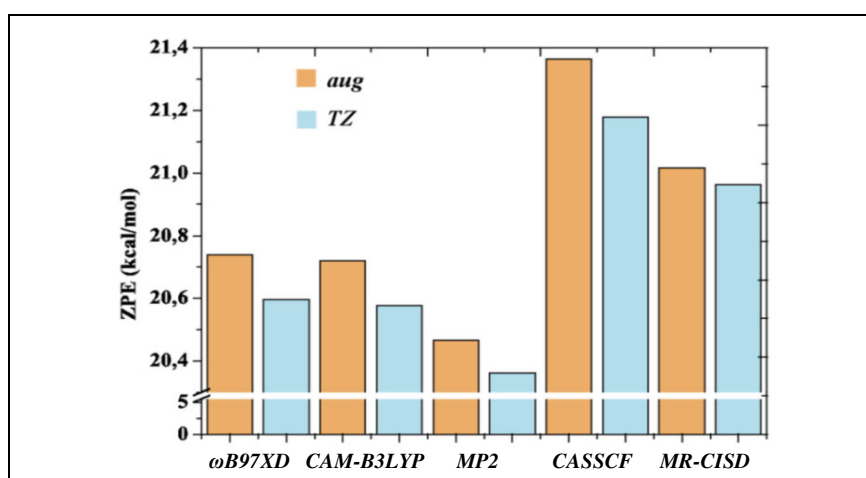


Figura 5.3: Valores referentes a energia do ponto zero ZPE (em kcal mol^{-1}) da *N*-nitrosamina simples H_2NNO neutra, calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD, com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*) e *cc-pVTZ* (*TZ*).

Os menores valores para a correção ZPE foram obtidos com o método MP2. Já os resultados CASSCF correspondem aos maiores valores para esta propriedade. Observa-se também que, para todos os métodos, há pouca dependência com o tamanho da base, particularmente para os métodos mais correlacionados, como o MR-CISD ($0,05 \text{ kcal mol}^{-1}$, no máximo). Este é um resultado importante, uma vez que permite utilizar a correção ZPE obtida com uma base menor para os resultados com a base maior evitando, assim, o cálculo

de constante de força para bases maiores. Essa possibilidade reduz a demanda computacional, sem perder confiabilidade nos resultados.

5.1.2 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DA $(CH_3)_2NNO$ NEUTRA

Na Figura 5.4 é mostrada a estrutura da *N,N*-dimetilnitrosamina (*NDMA*) neutra. A geometria dessa molécula foi otimizada utilizando os métodos ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*. O espaço ativo utilizado nos cálculos CASSCF e MR-CISD envolveu 14 elétrons distribuídos em 10 orbitais, ou seja, CAS (14,10). A forma dos orbitais é mostrada na Figura 4.3:

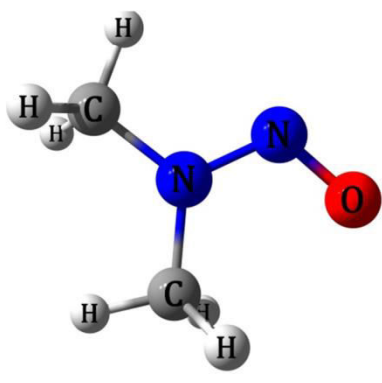
	Legenda			Métodos
	N-N	N-O	\angle NNO	
	(1,318)	(1,215)	(114,73)	ω B97XD/ <i>cc-pVTZ</i>
	(1,315)	(1,215)	(114,74)	CAM-B3LYP/ <i>cc-pVTZ</i>
	(1,326)	(1,235)	(113,82)	MP2/ <i>cc-pVTZ</i>
	(1,359)	(1,228)	(114,50)	CASSCF/ <i>cc-pVTZ</i>
	(1,368)	(1,222)	(114,70)	CASSCF/ <i>ANO-L</i>
	(1,306)	(1,204)	(115,00)	MR-CISD/ <i>cc-pVTZ</i>
	(1,355)	(1,241)	(115,40)	CASPT2/ <i>ANO-L</i>
	(1,344)	(1,235)	(113,57)	<i>Exp</i> ^a
	(1,320)	(1,260)	(114,30)	<i>Exp</i> ^b

Figura 5.4: Parâmetros geométricos da *N*-nitrosamina $(CH_3)_2NNO$ na sua forma neutra com distâncias internucleares N–N e N–O em Å e ângulo de ligação \angle NNO em grau. CASSCF/*ANO-L* e CASPT2/*ANO-L* (PELÁEZ *et al.*, 2007); *Exp*^a = (RADEMACHER, STØLEVIK, 1969); *Exp*^b = (KREBS; MANDT, 1975).

Os resultados obtidos com os diferentes métodos de estrutura eletrônica para os parâmetros geométricos da *NDMA* neutra são mostrados na Tabela 8.2 (Apêndice A). Estes resultados foram comparados com alguns dados experimentais obtidos por difração de elétrons (RADEMACHER, STØLEVIK, 1969) e por cristalografia de raios-X (KREBS; MANDT, 1975). Da comparação entre dados teóricos e experimentais, não foram observadas diferenças significativas entre os valores teóricos e experimentais dos parâmetros analisados: distância internuclear d_{NN} , d_{NO} , d_{NC} , os ângulos de ligação \angle NNO, \angle NNC, \angle CNC e os ângulos diedrais formados entre o grupo \angle NNO e os átomos de carbono.

Os erros médios absolutos são mostrados na Figura 5.5. Para ambas as distâncias de ligação d_{NN} e d_{NO} , os erros absolutos obtidos com MP2 usados neste trabalho foram os

menores, sendo menores que os erros médios absolutos obtidos com CASSCF. Estes resultados evidenciam a necessidade da inclusão de correlação eletrônica dinâmica para descrever *N*-nitrosamina. O menor erro médio absoluto *EMA*, foi obtido com MP2/*aug-cc-pVDZ* (máximo de 0,0137 Å), apresentando a melhor concordância com os dados experimentais, entre os métodos analisados. Os erros médios absolutos do método MR-CISD (que apresenta a propriedade de recuperar correlação dinâmica) foram menores que os obtidos com MP2. Os resultados com a base *aug-cc-pVDZ* apresentaram erros sistemáticos menores que os resultados com *cc-pVTZ* para todos os métodos teóricos.

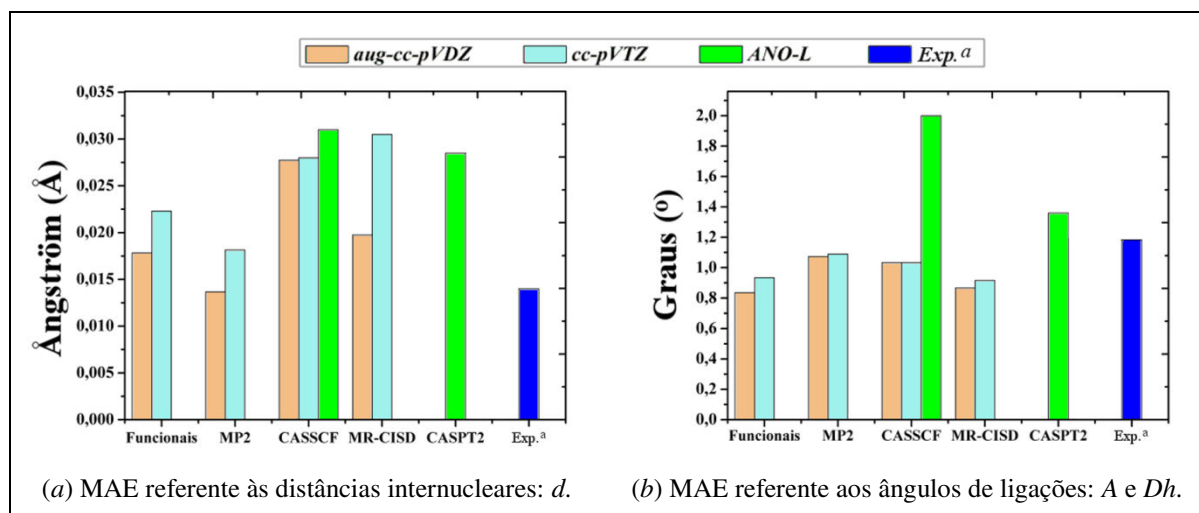


Figura 5.5: MAE referente aos parâmetros geométricos para a $(CH_3)_2NNO$ calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF, MR-CISD e CASPT2 com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*), *cc-pVTZ* (*TZ*), *ANO-L* e *Exp*^a = (RADEMACHER, STØLEVIK, 1969). Em todos os resultados a referência de alguns dados experimentais (BATTISTE; DAVIS; NAUMAN, 1975).

Podemos observar que os resultados obtidos com CASSCF apresentam qualitativamente os mesmos erros médios para os três conjuntos de funções de base. Dessa forma, o resultado com *aug-cc-pVDZ* pode ser considerado aceitável, além de apresenta a menor demanda computacional. Pode ser desnecessária a otimização com os conjuntos de funções de base maior (*cc-pVTZ* e *ANO-L*), o que reduz a demanda computacional.

5.1.3 ENERGIA DO PONTO ZERO PARA $(CH_3)_2NNO$ NEUTRA

Na Figura 5.6 é mostrada a dependência da correção da energia do ponto zero (ZPE) com os métodos e bases utilizadas neste trabalho. Observa-se pouca dependência do ZPE com o tamanho da base. Para ambos os funcionais utilizados esta dependência é de, no máximo, 0,16 kcal mol⁻¹. Já os resultados para o ZPE obtidos com o CASSCF correspondem aos maiores valores para o ZPE quando comparado com os demais métodos.

A dependência com a base para os resultados MR-CISD é menor do que $0,5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Este resultado permite que a correção ZPE de uma base menor seja utilizada nas energias calculadas com uma base maior.

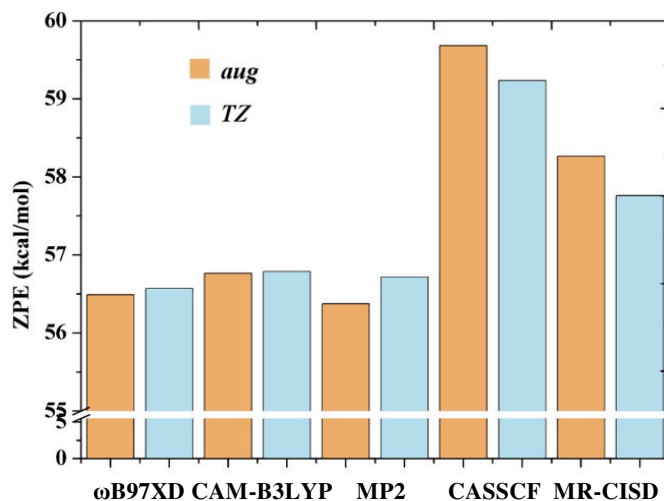


Figura 5.6: Valores referentes ao ZPE (em kcal mol^{-1}) da *N,N*-dimetilnitrosamina ($(\text{CH}_3)_2\text{NNO}$) neutra calculados com ω B97XD, CAM-B3LYP, MP2, CASSCF e MR-CISD com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*), *cc-pVTZ* (*TZ*) e *ANO-L*. Tendo como referência alguns dados experimentais conforme a referência (BATTISTE; DAVIS; NAUMAN, 1975).

5.1.4 ENERGIA DE EXCITAÇÃO VERTICAL DA *NDMA* NEUTRA

O sistema *NDMA* neutra será utilizado como sistema protótipo para a investigação do efeito da base, método e espaço ativo na descrição das energias de excitação vertical, nos estados eletrônicos envolvidos e nas curvas de energia potencial. Com os resultados, espera-se validar um protocolo que possa ser utilizado para estudar os tautômeros envolvendo a protonação da *NDMA*.

Não foi observada mudanças consideráveis entre o perfil das curvas com e sem otimizações ao longo da coordenada de reação, ou seja, a quebra da ligação *N-N*. Opcionalmente as curvas estudadas e analisadas nesse trabalho correspondem a cálculos *single-point* (scan rígido) envolvendo a quebra da ligação *N-N*, conforme mostrada na Figura 5.7.

Os funcionais da Tabela 5.1 possuem em sua essência correções de *dispersão* e *longo alcance* (YANAI, TEW, HANDY2004; CHAI, GORDON, 2008). Essas correções podem ajudar na descrição adequada de sistemas que apresentam interações fracas, muitas vezes responsáveis por interações que ocorrem entre diferentes regiões em uma molécula. Para a escolha dos funcionais para o estudo envolvendo a quebra da ligação *N-N*, foram usados como referência os dados experimentais sobre as energias de excitação dos

primeiros estados excitados e força do oscilador disponíveis para a *NDMA* neutra em fase gasosa.

Tabela 5.1: Energia de transição vertical, força do oscilador e configurações dos primeiros estados excitados singletos da *NDMA* neutra obtidas com alguns funcionais.

Estado	(Energia de excitação vertical em eV)					
	ω B97XD	CAM-B3LYP	APFD	LC- ω PBE	LC-BLYP	Exp
S ₁	(3,36)	(3,34)	(3,43)	(3,36)	(3,37)	(3,41)
	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$
S ₂	(5,87)	(5,98)	(5,50)	(6,17)	(6,15)	(5,46)
	$np_N \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_N \rightarrow \pi_{NO}^*$	$np_N \rightarrow Ryd$	$np_N \rightarrow Ryd$	$np_N \rightarrow Ryd$	$np_N \rightarrow \pi_{NO}^*$

O conjunto de funções de base usado em todos os cálculos foi *aug-cc-pVDZ*. A configuração de menor peso foi $\approx 60\%$. *Ryd* = orbitais de Rydberg. *Exp* = (GEIGER; HUBER, 1981; GEIGER *et al.*, 1981).

Com os resultados mostrados na Tabela 5.1, apenas os funcionais ω B97XD e CAM-B3LYP reproduziram os resultados esperados para a transição envolvendo o segundo estado excitado *S*₂. Para os demais funcionais o caráter da transição não foi corretamente caracterizada.

Para os cálculos de energia de excitação vertical e determinação da força do oscilador utilizaram-se os seguintes métodos: ω B97XD, CAM-B3LYP, MCSCF, MR-CISD e NEVPT2. Os resultados (mostrados na Tabela 5.2) foram comparados com alguns resultados experimentais (GEIGER *et al.*, 1981). Também são mostrados os resultados obtidos anteriormente com o método CASPT2 (PELÁEZ *et al.*, 2007).

Tabela 5.2: Energia de transição vertical da *NDMA* para os primeiros estados excitados singletos.

Estado	Configuração	Energia de excitação vertical em eV							Exp.
		ω B97XD	CAM-B3LYP	CASSCF	MR-CISD	MR-CISD+Q	NEVPT2	CASPT2	
S ₀	<i>G. S.</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
S ₁	$np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$	3,36	3,34	3,56	3,62	3,71	3,56	3,32	3,41
		(0,65)	(0,67)	(0,83)	(0,80)		(0,89)	(0,92)	
		[0,0013]	[0,0014]	[0,004]	[0,003]		[0,003]	[0,003]	[0,009]
S ₂	$np_N \rightarrow \pi_{NO}^*$	5,87	5,98	6,43	6,24	5,92	5,89	5,54	5,46
		(0,68)	(0,68)	(0,87)	(0,79)		(0,81)	(0,83)	
		[0,13]	[0,18]	[0,21]	[0,27]		[0,19]	[0,17]	[0,12]
S ₃	$\sigma_{NO} \rightarrow \pi_{NO}^*$	6,42	6,50	8,18	8,51	8,33	8,17	7,57	
		(0,48)	(0,50)	(0,64)	(0,73)		(0,84)	(0,50)	
		(0,13)	(0,12)				(0,25)		
	$np_N \rightarrow \pi_{NO}^*$	[0,009]	[0,002]	[0,014]	[0,005]		[0,001]	[0,006]	

Os resultados com esses métodos foram obtidos com *aug-cc-pVDZ*; VII = CASPT2/ANO-L (PELÁEZ *et al.*, 2007); VIII = dados experimentais (GEIGER *et al.*, 1981).

O primeiro estado excitado da *NDMA* corresponde a uma transição do tipo $np_O \rightarrow \pi_{NO}^*$, ou seja, envolve os orbitais não-ligante no oxigênio (np_O) e o orbital π antiligante *NO*

(π^*_{NO}). Os menores erros absolutos para a energia de excitação vertical foram obtidos com TD-DFT usando os funcionais ω B97XD e CAM-B3LYP 0,05 e 0,07 eV, respectivamente. Os resultados obtidos com MCSCF, MR-CISD, MR-CISD+Q e NEVPT2 apresentaram erros absolutos de 0,15, 0,21, 0,30 e 0,15 eV, respectivamente. Com relação à força do oscilador, os resultados obtidos com os funcionais foram um pouco maiores que a referência. Os demais métodos apresentaram resultados bem próximos entre si e menores que o valor experimental. Para o resultados CASPT2, o erro absoluto foi de 0,09 eV, sendo o menor entre os resultados obtidos com métodos de estrutura eletrônica.

Alguns aspectos importantes merecem destaque para o estado S_2 . Este estado envolve a excitação ($np_N \rightarrow \pi^*_{NO}$). A literatura reporta que essa transição envolve uma transição ($\pi \rightarrow \pi^*$). Apesar da nomenclatura (np_N) indicar um orbital com caráter predominante característico de par isolado do nitrogênio amino, analisando a Figura 4.3, podemos observar que o orbital (np_N) apresenta grande contribuição do sistema π formado pelo grupo de átomos NNO , o que está em acordo com essa transição ($\pi \rightarrow \pi^*$). Para este estado, foi observada uma maior variação na energia de excitação vertical entre os resultados teóricos em relação ao valor experimental. Os erros obtidos com os funcionais ω B97XD e CAM-B3LYP foram de 0,41 e 0,52 eV, respectivamente. Para os métodos CASSCF, MR-CISD, MR-CISD+Q e NEVPT2 foram (0,97, 0,78, 0,46 e 0,43 eV respectivamente). Para todos os métodos, observa-se que os pesos das configurações são altos, o que revela que o referido estado eletrônico foi bem caracterizado. Por fim, com relação a força do oscilador, percebe-se que os valores obtidos com todos os métodos indicam que a transição S_2 seja mais provável, o que é condizente com dados experimentais (GEIGER *et al.*, 1981).

Para o terceiro estado excitado singlete S_3 , os resultados ω B97XD, CAM-B3LYP e CASPT2 mostram que há duas configurações dominantes: $\sigma_{NO} \rightarrow \pi^*_{NO}$ e $np_N \rightarrow \pi^*_{NO}$. Já os resultados CASCF, MR-CISD e NEVPT2 o estado S_3 é caracterizado apenas pela configuração $\sigma_{NO} \rightarrow \pi^*_{NO}$.

5.1.5 DISSOCIAÇÃO DA *NDMA* NEUTRA NO ESTADO FUNDAMENTAL E EXCITADO: $(CH_3)_2NNO \rightarrow (CH_3)_2N + NO$

Conforme discutido na seção anterior, os resultados com os funcionais ω B97XD e CAM-B3LYP se mostraram promissores para descrever os estados excitados da *NDMA*

neutra. Contudo, é necessário verificar o comportamento desses métodos na descrição da superfície de energia potencial no estado fundamental e excitado envolvendo a saída do grupo NO. Neste estudo, foram realizadas análises da coordenada da reação envolvendo a quebra da ligação $N-N$ com e sem otimização de geometria, não tendo se observado mudanças significativas nos perfis das curvas. Por essa razão, as curvas da Figura 5.7 correspondem a cálculos single-point. Os resultados obtidos por Peláez e colaboradores usando CASPT2/ANO-L (PELÁEZ *et al.*, 2007) são mostrados na Figura 5.8.

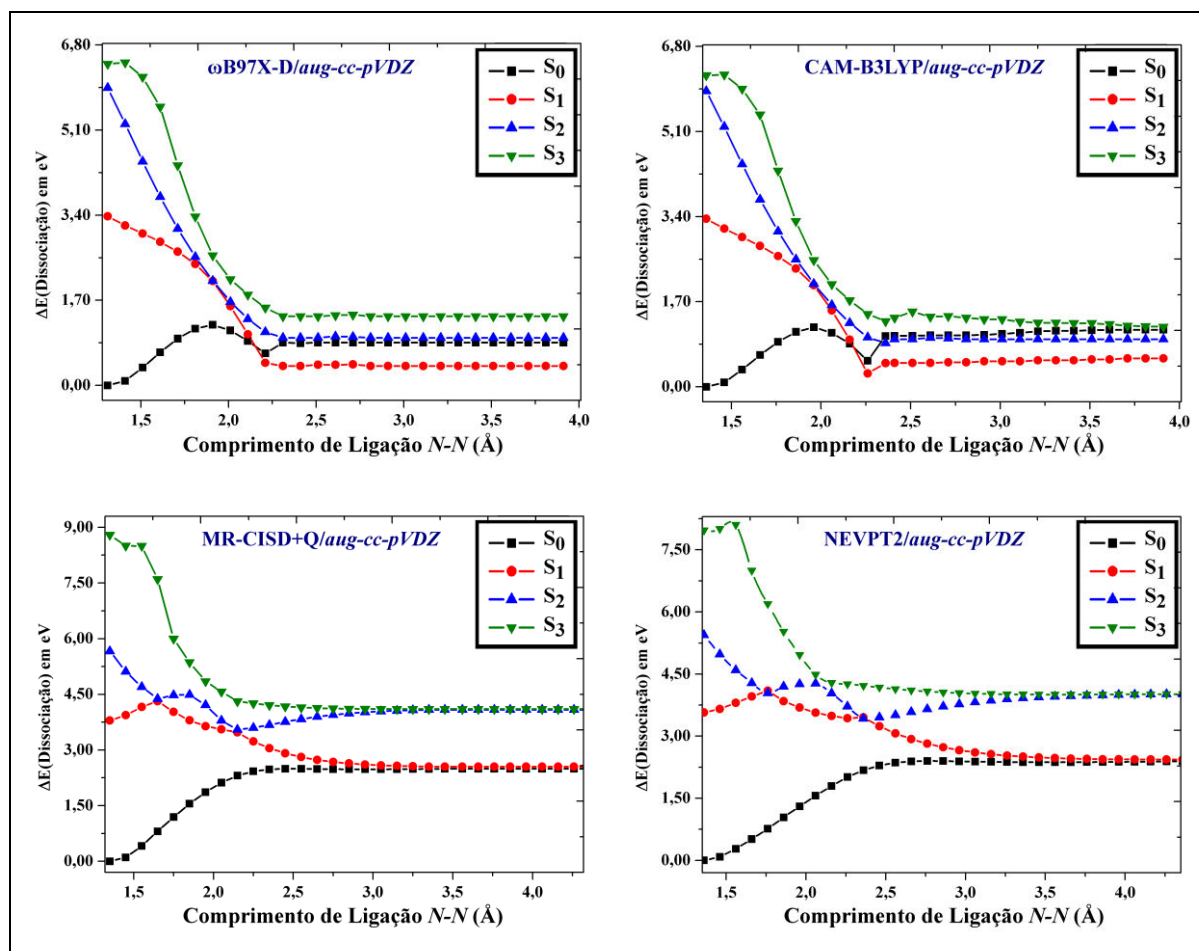


Figura 5.7: Curvas de energia potencial, geradas por cálculos single-point, referentes à dissociação da NDMA (quebra da ligação $N-N$) envolvendo os quatro primeiros estados singletos. As geometrias iniciais são referentes às estruturas de mínimo caracterizadas com os respectivos métodos indicados.

Conforme pode ser observado na Figura 5.7, os resultados obtidos com os funcionais CAM-B3LYP e ω B97XD apresentam uma descontinuidade²¹ ao longo da curva, tanto para o estado fundamental quanto para os estados excitados. Além disso, o

²¹É importante que a curva de energia potencial seja contínua, comprovando existir uma correlação entre os orbitais envolvidos que representam os estados referentes a cada ponto da curva. Não é coerente obter conclusões sobre curvas de energia potencial quando tem-se mudanças repentinas e/ou desordenadas, alterando a contribuição dos orbitais que descrevem os referidos estados. Não se fez uso de tais funcionais para os estudos envolvendo outras N -nitrosaminas investigadas neste trabalho.

perfil previsto com o método CASPT2, mostrado na Figura 5.8, não está em acordo com o obtido com os funcionais. Rigorosamente, esses métodos não descrevem corretamente a fotodissociação do sistema. Já os métodos MR-CISD+Q e NEVPT2 descrevem corretamente os estados ao longo da dissociação.

A reatividade envolvendo a curva S_2 é marcada pela ocorrência da interseção cônica (CI) S_2/S_1 . Essa característica foi observada nos cálculos MR-CISD, CASPT2 e NEVPT2. Uma informação importante sobre os resultados com NEVPT2 é referente ao conjunto de orbitais utilizados como referência. Diferentemente dos cálculos MR-CISD e CASPT2, que utilizaram um CAS (14, 10), para os cálculos NEVPT2 foi usado um conjunto de orbitais de referência menor CAS (12, 9). Isto foi possível porque se observou que o orbital $2s_0$ se mantém com número de ocupação próximo de 2,0 ao longo da curva, de modo que este orbital pôde ser incluído no conjunto de orbitais duplamente ocupados. Este novo conjunto de orbitais, CAS (12, 9), é adequado para o estudo da dissociação de *N*-nitrosaminas, visto que o perfil da curva é comparável ao obtido com MR-CISD e CASPT2.

Analisando os resultados obtidos com MR-CISD, CASPT2 e NEVPT2, independentemente do método utilizado e da maneira como foram obtidas as curvas, a quebra da ligação *N*–*N* ocorre via dois mecanismos principais:

- 1º) Decomposição sem barreira a partir do estado de transição na superfície S_1 ;
- 2º) Depois da excitação para S_2 , ocorre uma desativação inicial através de uma interseção cônica (CI) S_2/S_1 seguida de dissociação em S_1 .

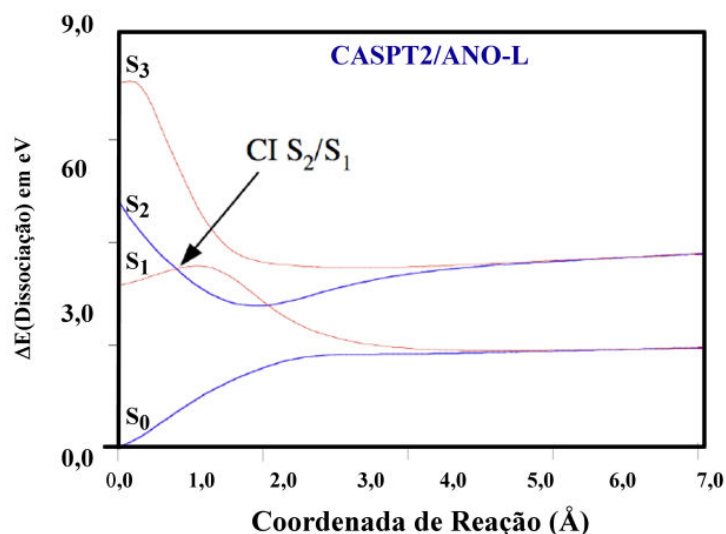


Figura 5.8: Curva de energia potencial para a dissociação da NDMA (quebra da ligação *N*–*N*) envolvendo os quatro primeiros estados singletos com o método CASPT2, adaptada de (PELÁEZ, *et al.*, 2007).

5.2 N-NITROSAMINAS PROTONADAS: H_2NNO E $(CH_3)_2NNO$

As estruturas consideradas nos estudos envolvendo as *N*-nitrosaminas relacionadas com o sistema menor H_2NNO (*Nitro_1A*, *Nitro_1C*, *Nitro_2A*, *Nitro_2C*, *Nitro_2D*, *Nitro_2F* e *Nitro_2G*) na sua forma protonada correspondem, inicialmente, às mesmas estruturas do estado fundamental estudadas por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008) e por Andrade e colaboradores (ANDRADE, *et al.*, 2015).

5.2.1 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DAS *N*-NITROSAMINAS PROTONADAS

Os tautômeros relacionados com a H_2NNO protonada estão representados na Figura 5.9. Os resultados CASSCF (*aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*), efetuados neste trabalho são comparados com os resultados CASSCF/ANO-L. De maneira semelhante, os resultados MR-CISD (*aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*) são comparados com os resultados CASPT2/ANO-L. Os resultados com o conjunto de funções de base ANO-L foram obtidos por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008) para o estudo da protonação da *N*-nitrosamina mais simples, H_2NNO .

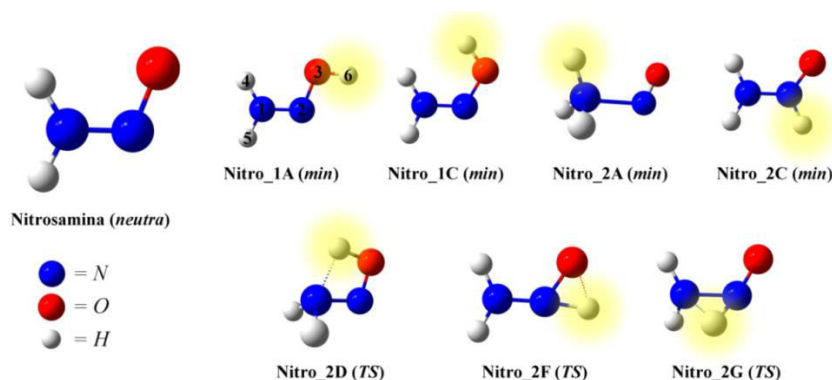


Figura 5.9: Estruturas relacionadas com a *N*-nitrosamina mais simples, H_2NNO , na forma neutra e protonada, com (*min*) indicando estrutura de mínimo e (*TS*) representando uma estrutura referente a um estado de transição. Os átomos de hidrogênio marcados com a sombra amarela representam as posições em que pode ocorrer a protonação.

Os parâmetros geométricos para as tautomerizações da H_2NNO protonada obtidos com os níveis CASSCF e MR-CISD são mostrados na Tabela 8.3 (ver apêndice B) e no trabalho de Andrade e colaboradores (ANDRADE, *et al.*, 2015). Avaliando o efeito do conjunto de base a nível CASSCF, observa-se que as distâncias internucleares com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ* tendem a ser maiores do que as obtidas com o ANO-L. Com relação a esse aspecto ocorreram poucas exceções, por

exemplo, com a distância $N-N$ na estrutura Nitro_2A e a distância $N-O$ para a estrutura Nitro_2C. Na Figura 5.10 são mostrados os valores para as distâncias internucleares $N-N$ e $N-O$ obtidas com os métodos CASSCF e MR-CISD com os conjuntos de funções de base $aug-cc-pVDZ$ e $cc-pVTZ$.

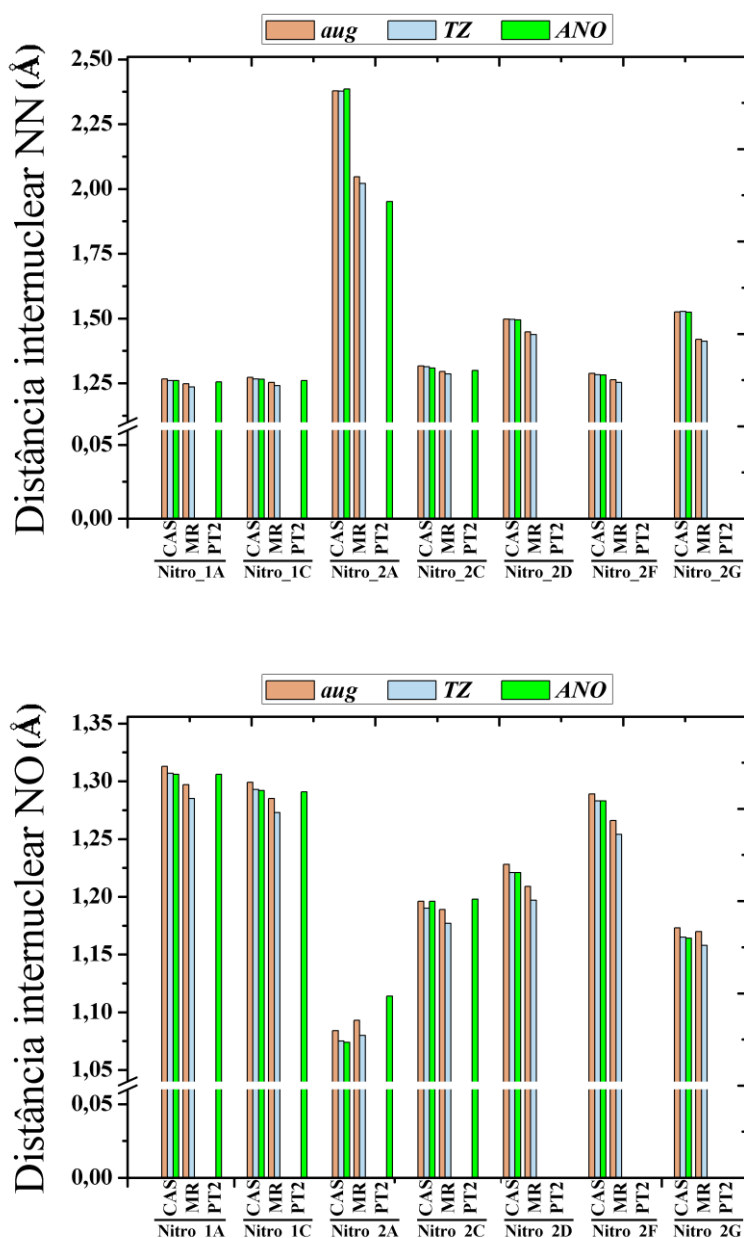


Figura 5.10: Valores referentes a algumas distâncias internucleares em Å envolvendo as Nitrosaminas H_2NNO protonadas obtidas com os métodos: (CAS) = CASSCF, (MR) = MR-CISD e (PT2) = CASPT2 com os conjuntos de funções de base $aug-cc-pVDZ$ (*aug*), $cc-pVTZ$ (*TZ*) e ANO-L (*ANO*).

Analisando os dados envolvendo o método CASSCF, observou-se que os erros médios absolutos (*MAE*) obtidos a partir dos resultados com o conjunto de funções de base $aug-cc-pVDZ$ e $cc-pVTZ$ são 0,007 e 0,003 Å, respectivamente. Apesar dos resultados

obtidos com o conjunto de funções de base *cc-pVTZ* serem mais próximos dos resultados com *ANO-L*, os resultados obtidos com *aug-cc-pVDZ* podem ser considerados aceitáveis, além de apresentar a característica de exigir menor demanda computacional.

Ainda analisando a Tabela 8.3 (ver apêndice B), os valores referentes à distância internuclear *N-N* de todas as estruturas diminuí à medida que a correlação eletrônica dinâmica é incluída, ou seja, comparando os resultados CASSCF com o MR-CISD e CASPT2, conforme mostrado na Figura 5.10. Esse efeito é maior para a estrutura Nitro_2A. Levando-se em conta apenas as estruturas de mínimo, o efeito é mais pronunciado a nível MR-CISD do que a nível CASPT2 para todos os sistemas, com exceção a Nitro_2A. Não foram fornecidos os valores de distâncias internucleares NN para as estruturas que representam os estados de transição (Nitro_2D, Nitro_2F e Nitro_2G) a nível CASPT2/ANO-L (PELAÉZ, *et al.*, 2008). O maior valor referente à distância *N-N* foi obtido para a estrutura Nitro_2G, possivelmente por que o hidrogênio que representa a protonação está ligado diretamente aos dois átomos de nitrogênio, conforme pode ser visto pela Figura 5.9 e Tabela 8.3.

A distância *N-N* na molécula neutra (H_2NNO) obtida com CASSCF/*aug-cc-pVDZ* foi 1,388 Å, e para a estrutura protonada Nitro_2A obteve-se 2,379 Å, indicando uma considerável variação desse parâmetro geométrico. Para MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*, o valor desse parâmetro foi de 2,047 Å, indicando que a inclusão da correlação eletrônica dinâmica influencia na descrição dessa estrutura²². Para a distância internuclear *N-O*, foi observado que a protonação provoca uma diminuição apenas na estrutura Nitro_2A. Esses efeitos foram observados com todos os métodos avaliados: CASSCF, MR-CISD e CASPT2, com todos os conjuntos de funções de base usados.

Uma análise importante foi realizada em relação aos valores de distâncias internucleares envolvendo especificamente o hidrogênio que representa a migração de próton, conforme mostra a Figura 5.11. Entre os resultados obtidos com CASSCF, a maior diferença foi observada com a estrutura Nitro_2C, resultando em 1,021 e 1,050 Å para *ANO-L* e *aug-cc-pVDZ* respectivamente. No entanto, a diferença entre estes dois resultados é pouco significativa.

²² Quantificar esse efeito significa estimar a correlação eletrônica dinâmica obtida a nível MR-CISD no estudo das distâncias internucleares das estruturas investigadas.

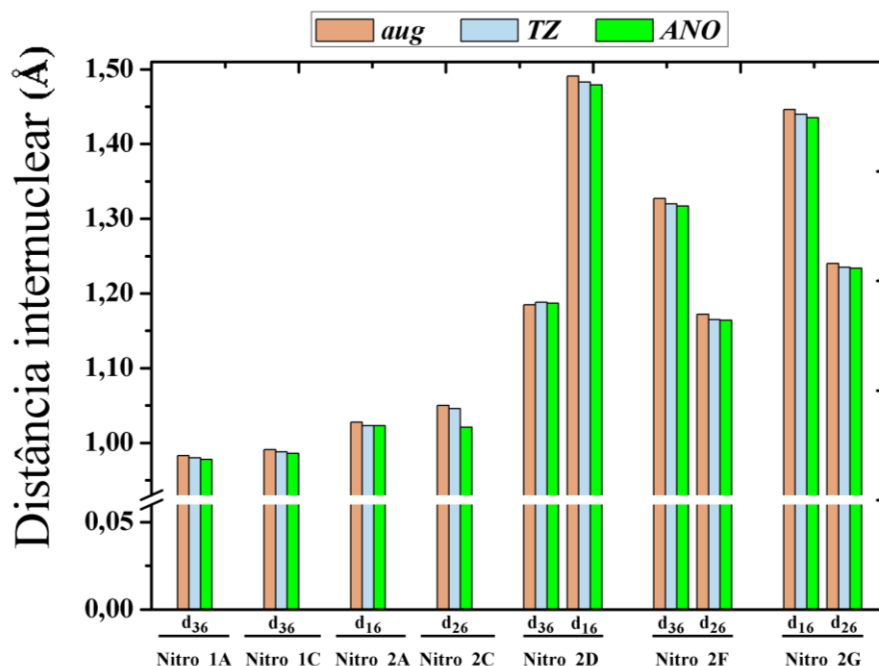


Figura 5.11: Valores referentes a algumas distâncias internucleares em Å envolvendo especificamente o hidrogênio que representa a migração de próton envolvendo as Nitrosaminas H_2NNO protonadas (ver nomenclatura da Figura 5.9), obtidas com o método CASSCF: (aug) = *aug-cc-pVDZ*, (TZ) = *cc-pVTZ* e (ANO) = *ANO-L*.

As distâncias internucleares que representam a protonação das estruturas Nitro_2D, Nitro_2F e Nitro_2G (todas as três são estados de transição) apresentaram pouca variação quando são utilizados métodos que incluem correlação eletrônica dinâmica, neste caso MR-CISD com os resultados CASSCF. Não foi possível comparar tal efeito entre os resultados CASPT2 com os resultados MR-CISD para a distância internuclear N (1) H (6) porque a referência usada não forneceu tais valores (PELAÉZ, *et al.*, 2008).

O efeito da correlação eletrônica dinâmica obtida com CASPT2 para a distância internuclear OH das estruturas Nitro_1A e Nitro_1C é quase insignificante, enquanto que a nível MR-CISD para Nitro_1A, Nitro_1C e Nitro_2F leva a uma diminuição que varia entre 0,012 a 0,015 Å, dependendo da estrutura e do conjunto base. Por outro lado, para Nitro_2D ocorre um aumento de 0,019 e 0,013 Å com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente (conforme indica a Tabela 8.3).

As distâncias internucleares entre os átomos de hidrogênio (4 e 5) e o nitrogênio amino (1), obtidas com CASSCF e MR-CISD e conjunto de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, para todas as sete estruturas, aumentaram em relação aos resultados obtidos com *ANO-L* a nível CASSCF e CASPT2. A maior diferença observada entre os resultados obtidos a nível CASSCF para a distância internuclear d_{51} foi de 0,010 Å, referente a estrutura Nitro_1A. Entre os cálculos que incluem correlação eletrônica dinâmica (MR-CISD e CASPT2) a

maior diferença foi de 0,009 Å para a distância internuclear d_{51} , referente a estrutura Nitro_2C. Essa análise não pôde ser feita entre as estruturas que representam os estados de transição (Nitro_2D, Nitro_2F e Nitro_2G), porque os resultados a nível CASPT2 não foram fornecidos pela referência usada (PELAÉZ *et al.*, 2008).

Os valores referentes ao erro absoluto médio entre os resultados obtidos a nível CASSCF e MR-CISD foram 0,025 e 0,028 Å para *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente. Com relação ao erro absoluto médio entre os resultados MR-CISD e CASPT2, o valor correspondente foi de 0,031 Å (este efeito só pode ser estimado apenas entre as estruturas de mínimo). No entanto, este último valor foi calculado com um número menor de estruturas (ver Tabela 8.3).

As diferenças médias entre as distâncias internucleares obtidas nos níveis CASPT2/ANO-L e MR-CISD foram de 0,010 e 0,018 Å com *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente. Curiosamente, a diferença média é maior para o último conjunto de base, que é, provavelmente, devida ao fato de que os cálculos realizados com os métodos MR-CISD e CASPT2 recuperam diferentes frações de correlação eletrônica dinâmica. A maior diferença entre os resultados com CASPT2 e MR-CISD foi observada para a distância internuclear $N-N$ para a Nitro_2A, com valores 0,096 e 0,070 Å para os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente. Outro aspecto importante diz respeito ao efeito de correlação eletrônica dinâmica ser maior para esta distância internuclear (ver Tabela 8.3).

As diferenças médias entre as distâncias internucleares calculadas com os conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ* e com *cc-pVTZ* foram de 0,005 e 0,011 Å nos níveis CASSCF e MR-CISD, respectivamente. As maiores diferenças foram de 0,010 e 0,026 Å nos níveis CASSCF e MR-CISD, respectivamente (ver Tabela 8.3). Assim, o efeito do conjunto de funções de base é mais importante a nível MR-CISD.

Os ângulos de ligação obtidos a nível CASSCF estão em boa concordância com os valores de referência, resultando em erros absolutos médios (*MAE*) entre 0,5° e 0,2° para os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente. A maior diferença (obtida por um dos ângulos HNN da estrutura Nitro_2A, com *aug-cc-pVDZ*) foi de apenas 2,2° (ver Tabela 8.3).

A diferença absoluta média entre os valores de ângulos de ligação obtida com CASSCF e MR-CISD foi ~1,1° para ambos os conjuntos de funções de base. Mais uma vez, como no caso das distâncias internucleares, comparando esse efeito entre os níveis de

cálculo MR-CISD e CASPT2, as mesmas estruturas devem ser consideradas. Nesse caso, comparando-se as quatro estruturas de mínimo (Nitro_1A, Nitro_1C, Nitro_2A e Nitro_2C), verificou-se uma diferença de $\sim 0,9^\circ$ para ambos os conjuntos de base, muito perto do valor correspondente ao nível CASPT2. Embora o efeito médio da correlação eletrônica dinâmica sobre os ângulos de ligação seja pequeno, é bastante expressivo para alguns ângulos de ligação, principalmente para a estrutura Nitro_2A. O maior efeito foi encontrado para o ângulo de ligação entre o átomo de hidrogênio de numeração (6), de acordo com a Figura 5.1, e os dois átomos de nitrogênio $\angle HNN$, obtido com MR-CISD e CASSCF/*aug-cc-pVDZ*, com uma diferença correspondente a $6,0^\circ$, conforme indicado na Tabela 8.3.

As diferenças médias entre os ângulos de ligação calculados com os dois conjuntos de funções de base são pequenas (menos de $1,0^\circ$), tanto CASSCF quanto MR-CISD. Os resultados obtidos com CASSCF e MR-CISD resultaram em diferenças entre $2,3$ e $0,5^\circ$, respectivamente. Com exceção da estrutura Nitro_2A, todos os ângulos diedrais obtidos a nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ* estão em excelente concordância com aqueles obtidos com *ANO-L*. No entanto, mesmo para esta estrutura a diferença máxima é de apenas $3,3^\circ$, relacionado ao ângulo diedral formado entre o hidrogênio (6) e o ângulo $\angle NNO$, obtido com o conjunto de funções de base *cc-pVTZ*, conforme indicado na Tabela 8.3 (Apêndice B). Uma provável explicação para essa diferença é que a estrutura Nitro_2A corresponde a um aduto fracamente ligado entre fragmentos de NH_3 e NO^+ , conforme propõe Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008), com uma rotação relativa quase sem barreira entre esses dois grupos. Assim, é esperado que as curvas de energia potencial ao longo desse ângulo diedral, correspondente a essa rotação, sejam muito rasas.

O efeito médio da correlação eletrônica dinâmica nos ângulos diedrais é muito pequeno (menor do que $1,0^\circ$), em ambos os níveis de cálculo. Mesmo a maior diferença entre CASSCF e resultados MR-CISD (obtido para o estado de transição Nitro_2G com o conjunto de funções de base *cc-pVTZ*) é relativamente pequeno ($\sim 3,2^\circ$). A média e as diferenças individuais entre os resultados MR-CISD e CASPT2 são quase insignificantes.

As diferenças médias entre os ângulos diedrais calculados com os conjuntos de funções de base aqui utilizados também são quase insignificantes, em ambos os níveis. As diferenças máximas são de $\sim 3,3$ e $1,9^\circ$ nos níveis CASSCF e MR-CISD, respectivamente (ver Tabela 8.3). Como as geometrias experimentais referentes aos mínimos referentes à

protonação da *N*-nitrosamina H_2NNO (Nitro_1A, Nitro_1C, Nitro_2A e Nitro_2C) não estão disponíveis, não foi possível estimar o melhor resultado entre CASPT2 e MR-CISD.

Um dos objetivos ao estudarmos o sistema menor (H_2NNO protonada) foi definir um espaço ativo apropriado com o menor custo computacional possível usando os métodos CASSCF e MR-CISD. A proposta consiste em definir uma metodologia consistente para estudar as tautomerizações nas *N*-nitrosaminas protonadas (conforme indicado na Figura 5.12) referente ao sistema maior, ou seja, aos tautômeros relacionados com a protonação na *N,N*-nitrosodimetilamina (NDMA).

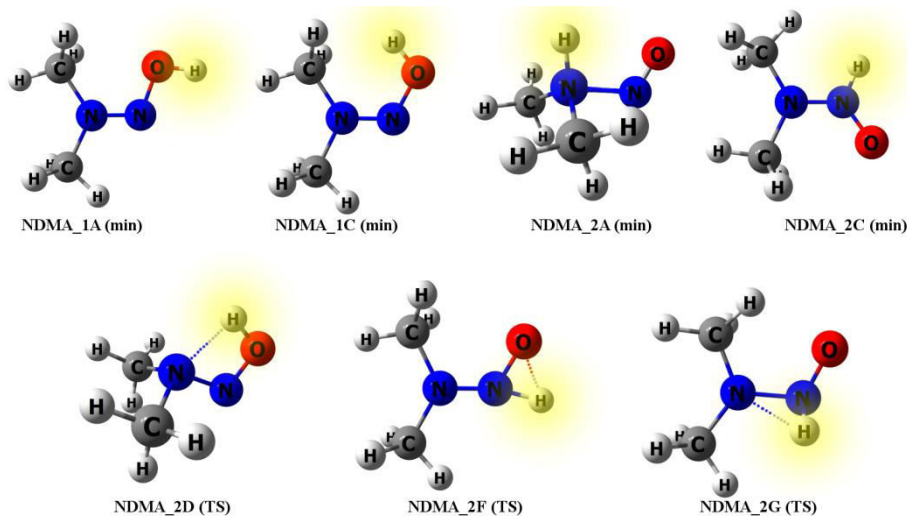


Figura 5.12: Estruturas relacionadas com a *N,N*-dimetilnitrosamina, na forma neutra e protonada, com (*min*) indicando estrutura de mínimo e (*TS*) representando uma estrutura referente a um estado de transição. Os átomos de hidrogênio marcados de amarelo representam as posições em que pode ocorrer a protonação.

A Tabela 8.4 apresenta os resultados obtidos a nível CASSCF e MR-CISD dos parâmetros geométricos das estruturas da *N,N*-dimetilnitrosamina protonadas. Para todas as estruturas do sistema maior (NDMA protonada), não foram obtidas frequências imaginárias relacionadas com a rotação dos grupos metila.

Comparando os valores das Tabela 8.3 e Tabela 8.4, pode ver que a distância de ligação *N*–*N* de todas as estruturas diminui quando os átomos de H são substituídos por grupos metil. O maior efeito foi obtido para a NDMA_2A, com uma diminuição de 0,517 Å (obtida com CASSCF/*aug-cc-pVDZ*). Apesar de esse valor ser elevado, o valor correspondente a nível MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* foi menor, 0,385 Å. Para as outras estruturas, a diferença máxima foi de 0,029 Å, obtida para NDMA_1C com MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* (ver Tabela 8.4). Dessa forma, a protonação no nitrogênio amino da *N*-nitrosamina metilada (NDMA_2A) levou a uma ligação *N*–*N* mais forte que no caso não-metilado (Nitro_2A). Um efeito semelhante foi obtido para os sistemas neutros, quando

comparadas as *N*-nitrosaminas H_2NNO e $(CH_3)_2NNO$ (PELEÁZ *et al.*, 2006; PELEÁZ *et al.*, 2007; PELEÁZ *et al.*, 2008; ANDRADE, *et al.*, 2015), conforme pode ser observado na Tabela 8.1 e na Tabela 8.2.

Avaliando os valores das distâncias internucleares *NO*, o valor dessa ligação aumenta com a metilação para todas as estruturas, exceto para a *NDMA_2D* com MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*. Neste caso, a diminuição foi de $\sim 0,002$ Å. Observa-se, que o maior efeito foi obtido para a estrutura em que a protonação ocorre no nitrogênio amino (*NDMA_2A*), com um aumento máximo de $0,052$ Å, com CASSCF/*aug-cc-pVDZ*. Para MR-CISD o valor foi de $0,042$ Å.

As distâncias internucleares referentes ao nitrogênio amino N (1) e o hidrogênio H (6) que representa a protonação nas estruturas *NDMA_2A*, *NDMA_2D* e *NDMA_2G* aumentaram com a metilação. O efeito é muito mais significativo para a *NDMA_2D* (como pode ser confirmado analisando a Tabela 8.3 e a Tabela 8.4). Os valores correspondentes foram $0,095$ e $0,049$ Å, para CASSCF e MR-CISD, respectivamente. Por outro lado, as distâncias internucleares entre o H (6) que representa a protonação e o nitrogênio nitroso nas estruturas *NDMA_2C*, *NDMA_2F* e *NDMA_2G* diminuem com a metilação. Com relação a esse aspecto, a maior diminuição foi de ($0,018$ Å), obtida para *NDMA_2F* com MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

O efeito observado anteriormente para a distância internuclear entre o N (1) e o H (6) também é válido para a distância internuclear entre o átomo de oxigênio O (3) e H (6) nas estruturas *NDMA_1A*, *NDMA_1C*, *NDMA_2D* e *NDMA_2F*. Novamente, o efeito é muito mais significativo para a *NDMA_2D* (ver Tabela 8.3 e a Tabela 8.4). É importante mencionar que, para esta estrutura, a migração de próton é partilhada entre o nitrogênio amino N (1) e o átomo de oxigênio O (3) conforme mostrador na Figura 5.12. Para a estrutura *NDMA_2D*, essa distância internuclear diminui $0,055$ e $0,043$ Å nos níveis CASSCF e MR-CISD, respectivamente.

Uma característica observada em todas as estruturas (inclusive no sistema menor) foi com relação à diminuição da distância internuclear *N–N*, conforme a correlação eletrônica dinâmica é incluída, ou seja, comparando os resultados com CASSCF e MR-CISD. O maior efeito foi obtido na estrutura *NDMA_2D*, bem como o maior efeito da correlação eletrônica dinâmica nas distâncias internucleares foi observado na distância internuclear *N–N* da estrutura *NDMA_2D*.

Com relação às estruturas que representam os estados de transição, o efeito da correlação eletrônica dinâmica na distância internuclear $N-N$ é mais pronunciado na estrutura $NDMA_2G$. A distância internuclear $N-O$ apresentou o mesmo comportamento observado para o sistema menor, ou seja, o efeito acima mencionado é menos pronunciado do que para as distâncias internucleares $N-N$ de todas as sete estruturas investigadas.

As diferenças absolutas médias entre os resultados CASSCF e MR-CISD referentes às distâncias de ligação do sistema maior são praticamente iguais às obtidas para o sistema menor. Além disso, para os dois sistemas o efeito de correlação eletrônica dinâmica é maior para a distância de ligação $N-N$ referente à estrutura $NDMA_2A$ (ver a Tabela 8.3 e a Tabela 8.4).

Com relação aos resultados obtidos com os dois níveis de cálculo CASSCF e MR-CISD, com o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*, o maior efeito da metilação nos ângulos de ligação foi encontrado na estrutura $NDMA_2A$, com as maiores diferenças entre 17,4 e 9°. Estas diferenças foram obtidas para os ângulos $\angle H(6)NN$ de ambos os sistemas e podem ser explicado-as pelo impedimento estérico entre o átomo de H (6) e os átomos de H do grupo metila.

Apesar dessas diferenças serem relativamente grandes, a diferença absoluta média é muito pequena (menos de 2°), em ambos os níveis de cálculo, com o conjunto de função de base *aug-cc-pVDZ*. Com relação aos ângulos diedrais, o maior efeito foi obtido para o ângulo formado entre C(4)NNO (semelhante ao ângulo diedral H(4)NNO para o sistema menor), referente à estrutura $NDMA_2G$ (comparar entre a Tabela 8.3 e a Tabela 8.4), provavelmente devido ao impedimento estérico entre os dois grupos metila.

Para o efeito da correlação eletrônica dinâmica foi observada uma maior contribuição no ângulo $\angle ONN$ referente a estrutura $NDMA_1C$, diferentemente do obtido para o sistema menor. O efeito do conjunto de funções de base, no nível CASSCF, nas ligações e ângulos diedros do sistema maior é praticamente desprezível para todas as estruturas (comparar Tabela 8.3 e Tabela 8.4).

5.2.2 ESTABILIDADE RELATIVA DAS *N-NITROSAMINAS* PROTONADAS

Para o estudo envolvendo as estruturas no estado fundamental da H_2NNO e da $NDMA$ protonada foram obtidas quatro tautômeros representando estruturas de mínimo e três estruturas representando estados de transição, conforme mostrado na Figura 5.9 e na

Figura 5.12. As energias relativas entre as estruturas estudadas podem ser vistas na Tabela 8.5, Tabela 8.6 e Tabela 8.7.

Para as estruturas referentes ao sistema menor (H_2NNO), encontrou-se boa concordância entre os resultados obtidos neste trabalho com os obtidos com o conjunto de funções de base ANO-L investigado por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008) a nível CASSCF. Os valores de MAE entre os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ* foram 0,77 e 0,36 kcal·mol⁻¹, respectivamente. As diferenças entre os resultados calculados e os da referência (PELÁEZ *et al.*, 2008) foram de, no máximo, 2,54 kcal·mol⁻¹ (para a estrutura Nitro_2G com CASSCF/*aug-cc-pVDZ*, ver Tabela 8.5). Embora os valores de MAE calculados com os dois conjuntos de funções de base sejam próximos, todas as diferenças individuais para o conjunto de base *cc-pVTZ* são menores que 0,8 kcal·mol⁻¹. Ou seja, apesar das variações nos parâmetros geométricos obtidos com CASSCF/*cc-pVTZ*, esse conjunto de base conduz a pequenos valores de energia relativa. É importante mencionar que as energias de ponto zero (ZPE) não foram incluídas no trabalho de referência (PELÁEZ *et al.*, 2008). No entanto, se estes forem incluídos (avaliando no mesmo nível de cálculo) as energias relativas mudam 5,18 kcal·mol⁻¹ no máximo, (com relação à estrutura Nitro_2G obtida a nível CASSCF/*cc-pVTZ*), o que não é suficiente para alterar o ordenamento de energia entre as sete estruturas caracterizadas (comparar resultados CASSCF nas Tabela 8.5 e Tabela 8.6).

Como pode também ser visto a partir dessas duas tabelas, a nível CASSCF as diferenças nos resultados obtidos entre *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ* são relativamente pequenas (no máximo 2,34 kcal·mol⁻¹, para a estrutura Nitro_2G sem ZPE. Analisando os valores referentes à correção do ponto zero (energia ZPE), a diferença máxima diminui para 1,63 kcal·mol⁻¹ (referente à estrutura Nitro_2A). No entanto, em ambos os casos os erros absolutos médios MAE são pequenos (inferiores a 0,9 kcal·mol⁻¹).

O efeito da correlação eletrônica dinâmica desempenha um papel fundamental na ordenação de energia dos quatro valores referentes às estruturas de mínimo, conforme indica o trabalho de Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008). Esse aspecto fica evidente avaliando-se os resultados obtidos com CASPT2, MR-CISD, MR-CISD+Q (inclusive os resultados obtidos a nível MR-CISD usando a geometria obtida com CASSCF). Observa-se uma reversão entre as energias da Nitro_1A e Nitro_2A e as estruturas Nitro_1C e Nitro_2C (conforme indicado nas Tabela 8.5 e Tabela 8.6), embora em nível CASSCF os dois últimos tautômeros sejam quase degenerados.

Uma diferença importante entre os resultados CASPT2 e MR-CISD aqui obtidos é que no primeiro nível as estruturas *Nitro_1C* e *Nitro_2C* são quase degeneradas (ver Tabela 8.5). No entanto, a correção de extensividade incluída nos cálculos MR-CISD fez a diferença de energia entre estas duas estruturas diminuir para menos de 1 kcal·mol⁻¹ (conforme indicado na Tabela 8.5 e Tabela 8.6).

Avaliando a energia relativa entre as sete estruturas, observa-se que as estruturas *Nitro_1A* e *Nitro_2A* são as mais estáveis. Uma observação pertinente é com relação à estrutura *Nitro_2A*, a qual corresponde a um aduto para formação dos produtos NH_3 e NO^+ , e apenas a estrutura *Nitro_1A*, entre estas duas, é considerado um composto covalentemente ligado. Para todas as conformações foram calculados os primeiros estados excitados, mas a fotodissociação foi investigada apenas para os dois tautômeros mais estáveis.

De acordo com a Tabela 8.5, as maiores diferenças entre CASPT2/ANO-L e os resultados obtidos com MR-CISD, ambos baseados nas geometrias otimizadas a nível CASSCF, são encontradas para os três estados de transição (*Nitro_2D*, *Nitro_2F* e *Nitro_2G*). Especificamente para a estrutura *Nitro_2G* essa diferença é um pouco maior, com valores de 11,57 e 12,40 kcal·mol⁻¹ para os resultados *MR/aug//CAS/aug*²³ e *MR/TZ//CAS/TZ*, respectivamente. Se a correção de extensividade está incluída (ao nível MR-CISD+Q), as três maiores diferenças são obtidas para *Nitro_2A*, *Nitro_2F* e *Nitro_2G* e os valores de MAE são reduzidos (4,84 e 5,04 kcal·mol⁻¹, sem correção na extensividade) para ficar em 2,00 e 1,62 kcal·mol⁻¹ para os resultados com *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*, respectivamente.

É importante salientar que foi obtido com MR-CISD e MR-CISD+Q o mesmo ordenamento energético que o apresentado com CASPT2. Além disso, pode-se afirmar que os resultados MR-CISD+Q, com os dois conjuntos de funções de base, foram satisfatórios, em comparação com os resultados ANO-L, com diferenças entre 4,19 e 3,60 kcal·mol⁻¹ (envolvendo as estruturas *Nitro_2A* e *Nitro_2G*) para os resultados obtidos com *aug-cc-pVDZ*, respectivamente. Um dos principais pontos deste trabalho é assumir que a inclusão desses efeitos é importante, isto é, os valores referente ao ZPE e geometrias mais exatas

²³ *MR/aug//CAS/aug* corresponde a uma nomenclatura que convencionalmente os dois primeiros termos (*MR/aug*) correspondem a um cálculo do tipo *single-point* obtido a nível MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* usando uma geometria obtida em um nível de cálculo indicado nos últimos dois termos (*CAS/aug*) que é referente ao nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(otimizações com MR-CISD) superam as limitações dos conjuntos de funções de base aqui utilizados.

À medida que os valores de energia do ponto zero (ZPE obtidos com CASSCF) são incluídos nos resultados MR-CISD+Q/cc-pVTZ com a geometria CASSCF, as estruturas *Nitro_1A* e *Nitro_2A* se tornam quase degeneradas, enquanto que essa mesma análise com MR-CISD/cc-pVTZ, a estrutura *Nitro_1A* é um pouco mais estável do que *Nitro_2A* (ver Tabela 8.6).

No entanto, se os mesmos valores de ZPE referentes às geometrias otimizadas com MR-CISD forem incluídos, as energias relativas MR-CISD e MR-CISD+Q indicam que a estrutura *Nitro_2A* é mais estável do que a *Nitro_1A*, com ambos os conjuntos de base (ver Tabela 8.6), com uma pequena variação entre eles, embora no nível anterior as diferenças de energia entre estas duas estruturas sejam muito menores. O mesmo é válido se os valores de ZPE são calculados com MR-CISD. Se os valores de ZPE não são levados em conta, *Nitro_2A* torna-se mais estável do que a *Nitro_1A* apenas com MR-CISD+Q, mesmo se as geometrias MR-CISD forem usadas (conforme pode ser visto na Tabela 8.6).

Portanto, de acordo com os resultados obtidos para o sistema menor (*H₂NNO*) pode-se utilizar as energias relativas obtidas a nível MR-CISD+Q/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Assumi-se que a geometria obtida com um conjunto de funções de base menor (*aug-cc-pVDZ*) represente corretamente os ordenamentos energéticos estudados. Além disso, os valores de ZPE a nível CASSCF/aug-cc-pVDZ parecem ter uma exatidão suficiente. Este será o protocolo de nível computacional mais alto para ser utilizado para o sistema mais metilado.

A Tabela 8.7 mostra as energias relativas para os tautômeros do sistema maior, a *N,N*-dimetilnitrosamina protonada. As energias mostradas foram obtidas com os níveis de cálculo MR-CISD e MR-CISD+Q, com ambos os conjuntos de base, e são baseadas nas geometrias obtidas com CASSCF e MR-CISD, otimizadas apenas com o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*.

Tal como foi encontrado nos resultados com o sistema menor, o efeito de ZPE nas energias relativas é maior para os estados de transição. Para o sistema menor, a inclusão de ZPE diminui as energias relativas das estruturas *Nitro_2A*, *Nitro_2D*, *Nitro_2F* e *Nitro_2G* variando entre 2,30 e 5,40 kcal·mol⁻¹, enquanto que para as estruturas *Nitro_1C* e *Nitro_2C* esse efeito é desprezível (valores obtidos a nível MR-CISD+Q/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ e o ZPE obtidos a nível CASSCF/aug-cc-pVDZ, conforme pode ser comparado

entre a Tabela 8.5 e Tabela 8.6). O mesmo é válido para o sistema maior, com exceção da *NDMA_2A*. A variação correspondente ficou entre 5,06 e 5,90 kcal·mol⁻¹ (ver Tabela 8.7).

O efeito da geometria é definido como a diferença entre as energias relativas baseadas em geometrias otimizadas a nível CASSCF e a nível MR-CISD (ambos com o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ*). Embora para o sistema menor tal efeito a nível MR-CISD seja significativo apenas para *Nitro_2A* e *Nitro_2G* com ambos os conjuntos de funções de base, para a *N,N*-dimetilnitrosamina protonada este efeito é significativo para as mesmas estruturas obtidas apenas com a base *aug-cc-pVDZ*.

Para os resultados obtidos com *cc-pVTZ*, é significativo apenas para *Nitro_2G*. Além disso, a diminuição nas energias relativas varia entre 2,02 e 2,68 kcal·mol⁻¹ (dependendo da estrutura e do conjunto de base) nas energias relativas de ambas as estruturas (ver Tabela 8.5 e Tabela 8.6). Por outro lado, para o sistema maior (*NDMA*) a diminuição nas energias relativas variou entre 1,13 e 2,40 kcal·mol⁻¹ para *Nitro_2A* e *Nitro_2G*, obtidos com *aug-cc-pVDZ* enquanto que para *cc-pVTZ* a variação na *NDMA_2G* foi ~ 2,43 kcal·mol⁻¹ (ver Tabela 8.7).

O efeito da metilação é maior para a estrutura *NDMA_2A*, seguido por *NDMA_2D* e *NDMA_2C*. Com relação aos resultados obtidos com *aug-cc-pVDZ*, é quase insignificante para as estruturas restantes, enquanto que para a base *cc-pVTZ* é também significativo para *NDMA_2G*. Em todos os casos em que é significativo o efeito da metilação, ocorre um aumento entre as energias relativas dos tautômeros, variando entre 17,5 e -2,5 kcal·mol⁻¹, dependendo da estrutura e do método (MR-CISD ou MR-CISD+Q), e do conjunto de funções de base (comparar Tabela 8.5 e Tabela 8.6 com Tabela 8.7).

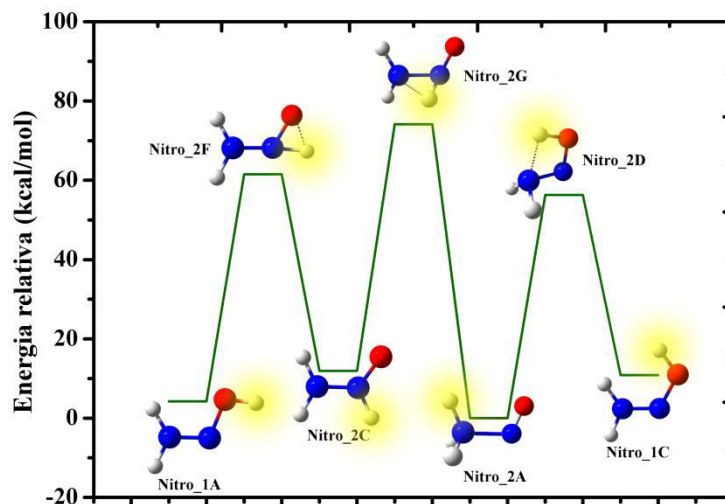


Figura 5.13: Energias relativas obtida com MR-CISD+Q/*aug-cc-pVDZ* para os tautômeros da *N*-nitrosamina *H₂NNO* protonada incluindo a correção da energia no ponto zero.

para o sistema maior, tem-se:

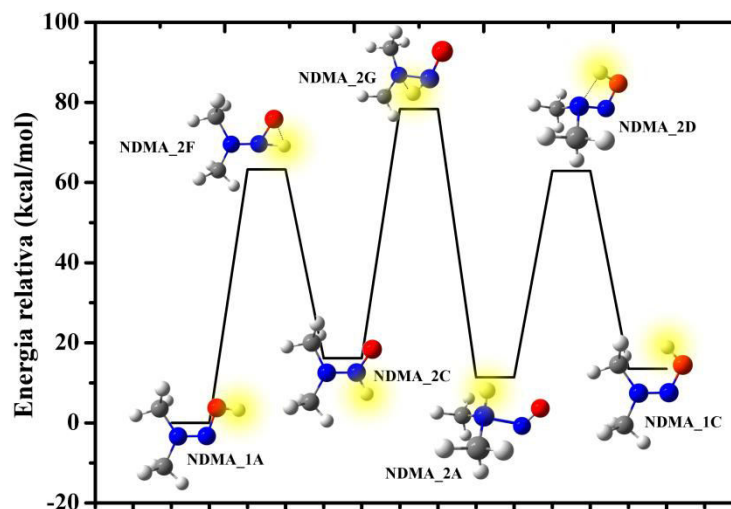


Figura 5.14: Energias relativas obtida com MR-CISD+Q/*aug-cc-pVDZ* para os tautômeros da *N*-nitrosamina ($(CH_3)_2NNO$) protonada incluindo a correção da energia no ponto zero.

Essa análise foi realizada usando os resultados MR-CISD+Q/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* e com CASSCF/*aug-cc-pVDZ* incluindo ZPE, e indica que o sistema menor (H_2NNO) não é um modelo adequado para se prever as energias relativas de *N*-nitrosaminas.

Com base nas discussões anteriores, no sistema menor, a diferença de energia entre *Nitro_2A* e *Nitro_2C* é relativamente alta, diminuindo consideravelmente com o sistema maior. Além disso, é pouco provável que *NDMA_2A* e *NDMA_1A* tornem-se quase degeneradas, como ocorreu com o sistema menor. Com relação às estruturas que representam estados de transição (*NDMA_2D*, *NDMA_2F* e *NDMA_2G*), pode haver uma reversão de energia entre *NDMA_2D* e *NDMA_2F*, mas é muito provável que *NDMA_2G* permaneça como a estrutura de energia mais alta.

As reações de transferência de prótons intramolecular entre os tautômeros apresentaram algumas diferenças energias de barreira, conforme a Tabela 5.3.

Tabela 5.3: Energia de barreira (em $k\text{-cal}\cdot\text{mol}^{-1}$) envolvendo as tautomerizações referente ao sistema menor (*Nitro*) e ao sistema maior (*NDMA*) obtidos a nível MR-CISD+Q/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* com a inclusão da energia ZPE obtida a nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ*. Com (*min*) representando estrutura de mínimo e (*TS*) representando estado de transição.

Reação	Tautomerizações	<i>Nitro</i>	<i>NDMA</i>
1ª)	1A (<i>min</i>) → 2F (<i>TS</i>) → 2C (<i>min</i>)	61,36 [50,06]	63,27 [47,13]
2ª)	2C (<i>min</i>) → 2G (<i>TS</i>) → 2A (<i>min</i>)	64,84 [62,22]	77,50 [62,18]
3ª)	2A (<i>min</i>) → 2D (<i>TS</i>) → 1C (<i>min</i>)	59,28 [44,35]	49,36 [51,49]

Obs.: Os valores em colchetes são referentes a conversão inversa

Com a metilação as alturas de barreira para a primeira reação de transferência de prótons, $1A (min) \rightarrow 2F (TS) \rightarrow 2C (min)$, o efeito é consideravelmente pequeno, para esta reação, a altura de barreira aumentou $\sim 2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, enquanto a reação inversa diminuiu $\sim 3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Para a segunda reação $2C (min) \rightarrow 2G (TS) \rightarrow 2A (min)$, a altura de barreira não foi alterada com a metilação, para a inversa, ocorreu uma diminuição $\sim 13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. No caso da terceira e última reação, $2A (min) \rightarrow 2D (TS) \rightarrow 1C (min)$, diminuiu $\sim 10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ na metilação enquanto que para a reação inversa, diminuiu $\sim 7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (resultados obtidos com MR-CISD+Q/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ e com valores de ZPE computados ao nível CASSCF/aug-cc-pVDZ, conforme indicado na Tabela 5.3).

5.2.3 ENERGIA DE EXCITAÇÃO VERTICAL PARA A NDMA PROTONADA

Experimentalmente, o espectro de absorção de baixa temperatura do *complexo ácido-nitrosamina* (indicado na Figura 1.4) em uma matriz sólida exhibe as seguintes bandas: 3,39, 3,63 e 3,74 eV, respectivamente (CHOW, *et al.*, 1985). Além disso, foi demonstrado que o espectro de absorção da *N,N-nitrosodimetilamina* em solução apresenta uma banda de baixa intensidade de 3,63 eV, e uma banda mais forte em torno de 5,30 eV. Na Tabela 5.4 são mostrados os valores obtidos para as energias de excitação vertical calculadas com os métodos MR-CISD, MR-CISD+Q e NEVPT2 para a NDMA protonada $(CH_3)_2NNOH^+$, bem como os valores experimentais disponíveis.

Para o estado S_1 , o ordenamento energético obtido para ambos os métodos MR-CISD e MR-CISD+Q para a transição vertical é $2A < 2C < 1A < 1C$. Já para o estado S_2 , o ordenamento para as estruturas estudadas é $2C < 1C \sim 1A < 2A$. Para o estado S_3 a seqüência energética das estruturas é: $2A < 1A \sim 1C < 2C$.

A questão fundamental a ser respondida é qual das estruturas consideradas é responsável pela protonação no estado excitado. Pelas energias de excitação vertical para S_1 , as estruturas 2C, 1A e 1C podem ser descartadas por apresentarem valores muito maiores do que o esperado experimentalmente: 3,39 eV (367 nm), 3,63 eV (342 nm), e 3,74 eV (333 nm). Apenas a estrutura 2A apresenta valores de energia compatíveis com os dados experimentais.

Tabela 5.4: Energias de excitação vertical obtidas a nível MR-CISD e NEVPT2 para alguns estados singletto referente as conformações mais estáveis da NDMA protonada.

Estado	Estrutura	Configuração	ΔE^a (Peso) ^b [f] ^c		
			I	II	III
S ₀	NDMA_1A	G. S.	0,00 (0,81)	0,00	0,00 (0,92)
	NDMA_1C	G. S.	0,00 (0,82)	0,00	
	NDMA_2A	G. S.	0,00 (0,82)	0,00	
	NDMA_2C	G. S.	0,00 (0,79)	0,00	
S ₁	NDMA_1A	$\sigma_{NO} \rightarrow \pi^*_{NO}$	6,35 (0,82) [0,0070]	6,17	6,16 (0,81) [0,0100]
	NDMA_1C	$\sigma_{NN} \rightarrow \pi^*_{NO}$	6,62 (0,82) [0,0114]	6,51	
	NDMA_2A	$n\sigma_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	3,26 (0,82) [0,0005]	3,31	
	NDMA_2C	$np_O \rightarrow \pi^*_{NO}$	4,49 (0,84) [0,0001]	4,67	
S ₂	NDMA_1A	$np_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	7,78 (0,77) [0,3418]	7,29	7,36 (0,62) [0,3314]
	NDMA_1C	$np_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	7,78 (0,78) [0,3391]	7,24	
	NDMA_2A	$n\sigma_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	8,52 (0,74) [0,3469]	7,96	
	NDMA_2C	$np_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	6,79 (0,74) [0,3954]	6,39	
S ₃	NDMA_1A	$n\sigma_N \rightarrow \pi^*_{NO}$	11,60 (0,71) [0,1377]	10,76	10,85 (0,88) [0,1140]
	NDMA_1C	$\sigma_{NN} \rightarrow \pi^*_{NO}$	11,36 (0,61) [0,0002]	7,84	
	NDMA_2A	$np_O \rightarrow \pi^*_{NO}$	9,20 (0,76) [0,0056]	8,81	
	NDMA_2C	$\sigma_{NN} \rightarrow \pi^*_{NO}$	12,34 (0,60) [0,0029]	9,46	

^aEnergia de excitação vertical em eV; ^bValor do peso da configuração em parênteses obtido com os respectivos métodos; ^cforça do oscilador em unidades atômicas; I = MR-CISD e II= MR-CISD+Q obtidos a nível MR-CISD/cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ usando uma função de onda CASSCF (14, 11) como referência. Os pesos das configurações e valores de força do oscilador referentes ao nível MR-CISD são os mesmo valores para MR-CISD+Q; III = NEVPT2 usando uma função de onda CASSCF (12, 10) como referência, a diferença foi a retirada do orbital $2s_O$ do espaço ativo e incluída nos conjunto de orbitais duplamente ocupados. PS: Para todos esses cálculos foi usada uma média entre os quatro estados.

Contudo, é necessário considerar os seguintes aspectos:

- De acordo com os trabalhos de Chow e colaboradores (CHOW *et al.*, 1985), a excitação de baixa temperatura do *complexo ácido-nitrosamina* conduz à formação de uma geometria com a parte envolvendo o nitrogênio amino em uma conformação tetraédrica. A geometria da 2A é compatível com essa conformação;
- A nova espécie absorve em 3,19, 3,32 e 3,44 eV (391, 375, e 362 nm), e reverte, por aquecimento, para o complexo inicial, com a protonação ocorrendo via oxigênio²⁴. De acordo com a estrutura de estado de transição obtida para a protonação da 2A, a reação ocorre no nitrogênio amino, e não no oxigênio.

²⁴ Conforme indicado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, NDMA_2A(min) \rightarrow NDMA_2D(TS) \rightarrow NDMA_1C(min).

Portanto, a 2A atende apenas ao aspecto energético, mas não corresponde ao mecanismo esperado.

- Outro aspecto é que tanto o *complexo nitrosamina-ácido* e a *NDMA* neutra em metilcicloexano (ausência de prótons) possuem bandas de absorção muito próximas (CHOW *et al.*, 1985), o que está comprovado através dos cálculos referentes a *NDMA* neutra, conforme indicado na Tabela 5.2.

Como em solução de ácido diluído o complexo sofre rapidamente fotólise para gerar um amino radical (CHOW *et al.*, 1985) e a ligação com o complexo nitrosamina-ácido ocorre através do átomo de oxigênio (LAYNE; JAFÉ; ZIMMER, 1967), um rearranjo do complexo está previsto para ocorrer de tal forma que o hidrogênio se liga ao átomo de nitrogênio do grupo amino. Portanto, pode concluir-se que, na presença de um ácido diluído, as bandas de absorção de *NDMA* não correspondem a qualquer espécie protonada, mas ao complexo nitrosamina-ácido, confirmando que a transferência de próton deve ter lugar após a excitação.

Comparando os resultados de energia de excitação vertical obtidos a nível NEVPT2 para a estrutura *NDMA_1A*, observa-se grande semelhança nos valores de transição vertical, pesos das configurações e força do oscilador, conforme mostrado na Tabela 5.4. Essa característica indica que o método NEVPT2 pode ser aplicado em estudos envolvendo estado excitado de *N*-nitrosaminas.

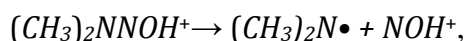
Ainda com relação aos resultados obtidos com o método NEVPT2, vale destacar que este apresenta demanda computacional bastante inferior em relação ao método MR-CISD, uma vez que a sua paralelização está totalmente implementada no ORCA (NEESE *et al.*, 2015). Além disso, na aplicação do método NEVPT2 utilizou-se uma função de referência CASSCF (12, 10), conforme já foi mencionada, essa função é formada por um número menor de orbitais que a função utilizada nos cálculos a nível MR-CISD.

5.2.4 DISSOCIAÇÃO DA *NDMA* PROTONADA

A curva de dissociação envolvendo a quebra da ligação N—N foi estudada para o tautômero protonado mais estável, *NDMA_1A*, realizado através de um scan rígido ao

longo da coordenada de reação (distância internuclear N—N). A proposta foi avaliar os possíveis cruzamentos que podem existir para esse sistema.

As superfícies de energia potencial referentes à dissociação homolítica $N-N$ da $NDMA_1A$ estão representadas por seus quatro primeiros estados singletos (S_0 , S_1 , S_2 e S_3), obtidas a nível MR-CISD/ $cc-pVTZ$, e comparadas com os resultados NEVPT2/ $cc-pVTZ$. Os estados foram caracterizados na geometria de mínimo e correspondem aos estados representados na Tabela 5.4. O produto dessa dissociação está representado na equação química a seguir:



e as curvas de energia obtidas são apresentadas na Figura 5.15.

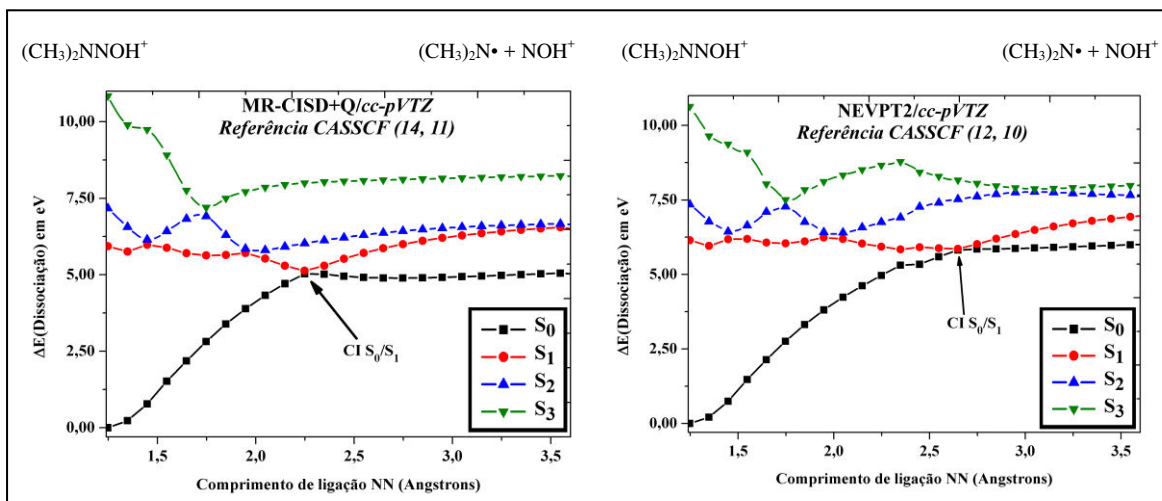


Figura 5.15: Curvas de dissociação da $NDMA_1A$, referente a quebra homolítica da ligação $N-N$, obtida com quatro estados.

Observa-se nas curvas obtidas, com ambos os métodos, uma provável ocorrência de uma intersecção cônica S_1/S_0 (para o comprimento de ligação $N-N$ de $\sim 2,55$ e $2,25$ Å para MR-CISD e NEVPT2, respectivamente), que conecta a região de mínimo em S_1 ao estado fundamental. Conforme pode ser visto na Figura 5.15, o estado S_2 apresenta uma barreira de energia, indicando que a dissociação via esse estado passa por um estado de transição. A fotodissociação da $NDMA_1A$, conforme indicou Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008), pode levar a formação de um único produto, $(CH_3)_2N + NOH^+$.

CAPÍTULO 6:
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi realizado um estudo químico-quântico da estabilidade das *N*-alquil Nitrosaminas H_2NNO e a *NDMA* na sua forma neutra e protonada. Os estudos foram realizados utilizando diversos métodos de estrutura eletrônica: CAM-B3LYP, ω B97XD, MP2, CASSCF, MR-CISD, MR-CISD+Q e NEVPT2, com os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* e *cc-pVTZ*.

A proposta foi estudar os parâmetros geométricos, energias relativas dos tautômeros no estado fundamental e excitado, bem como curvas de energias potencial para ambos os estados fundamental e excitados para o sistema menor (H_2NNO) e validar um protocolo a ser utilizado posteriormente no sistema maior (*NDMA*) e em outros sistemas mais complexos envolvendo *N*-nitrosaminas substituídas.

Os resultados obtidos com os métodos que incluem correlação dinâmica (MR-CISD, CASPT2 e NEVPT2) forneceram geometrias em que os átomos *CCNNO* estão no mesmo plano de simetria.

Os resultados obtidos para o sistema menor (H_2NNO) com MR-CISD indicam que a protonação no N amino (estrutura *Nitro_2A*) é tão favorável quanto a protonação no átomo de O (estrutura *Nitro_1A*), em contraste com alguns resultados teóricos (PELÁEZ *et al.*, 2008), que indicam que a protonação da estrutura *Nitro_1A* é $\sim 4,6$ kcal mol⁻¹ mais favorável do que a da *Nitro_2A*.

Os resultados obtidos a nível MR-CISD+Q/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ* comparados com CASSCF/*aug-cc-pVDZ*, indicam que o maior efeito da metilação nas energias relativas dos tautômeros foi de $\sim 17,5$ kcal mol⁻¹ entre *Nitro_2A* e *NDMA_2A*, e $\sim 4,8$ kcal mol⁻¹ entre *Nitro_2C* e *NDMA_2C*, sempre aumentando as suas energias. Os resultados também indicam que a metilação desempenha um papel muito importante nas barreiras de transferência de prótons para interconversão entre os tautômeros. As principais diferenças entre os parâmetros geométricos envolvendo os dois sistemas foram encontrados para a *Nitro_2A* e *NDMA*.

Comparando as bandas de absorção do complexo *nitrosamina-ácido* isolado e da *NDMA* em solução ácida, verificou-se uma banda em comum, indicando que o mecanismo de dissociação envolve a formação deste complexo.

As principais conclusões deste trabalho são:

- (i) A formação do complexo ácido só ocorre no estado excitado;

- (ii) Os produtos da fotodissociação da *N*-nitrosamina irão depender da protonação;
- (iii) É necessário calcular a superfície de energia potencial para a fotodissociação, uma vez que apenas as energias de excitação vertical não são suficientes para evidenciar a formação do complexo ácido;
- (iv) Foram obtidos bons resultados para as geometrias, energias de excitação vertical e força do oscilador, porém para as curvas de dissociação envolvendo estados excitados os métodos *monoreferência* aqui utilizados não são recomendados;
- (v) A presença das interseções cônicas provavelmente é responsável pela formação do complexo fotoestável envolvendo estruturas *NDMA_IA*.
- (vi) As principais variações nos resultados obtidos para os parâmetros geométricos e as energias entre os métodos CASSCF, MR-CISD e NEVPT2 são justificadas pelas diferentes parcelas de recuperação da correlação eletrônica dinâmica.

PERSPECTIVAS

A forma adequada de simular reações que ocorrem em meio aquoso envolve a inclusão do efeito do solvente (nesse caso, água). Pretende-se realizar um estudo envolvendo a estabilidade e o efeito da protonação nas alturas de barreira, incluindo nos cálculos moléculas explícitas de água representando o efeito do solvente. O objetivo é avaliar as propriedades que serão fortemente dependentes do solvente. As taxas de reações químicas, principalmente quando estados de transição polares estão envolvidos, podem variar de muitas ordens de grandeza, dependendo do solvente.

A previsão exata de espectros UV-Visível de moléculas grandes interesse. Foi avaliado neste trabalho que o método NEVPT2 pode ser usado para estudos envolvendo *N*-nitrosaminas. Sua implementação no software ORCA está totalmente paralelizada, inclusive com o modelo contínuo de solvatação COSMO. A ideia é ampliar os resultados estudando outros sistemas (*N*-nitrosaminas cíclicas e bicíclicas) com o objetivo de ampliar a compreensão da estabilidade térmica e fotoquímica destas espécies, quanto à liberação do radical NO ou do cátion NO⁺.

Apesar da grande relevância das nitrosaminas, seja no aspecto ambiental ou biológico, há relativamente poucos estudos no âmbito da *Química Quântica* referentes à fotoestabilidade destas moléculas. Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que modificações estruturais nas *N*-nitrosaminas, podem aumentar ou diminuir a sua capacidade de liberação do NO/NO⁺.

CAPÍTULO 7:
REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R. B.; LEITÃO, E. F. V.; SOUZA, M. A. F.; VENTURA, E.; MONTE, S. A. *J. C. Chem.* 36, 2027-2036. 2015.
- ANGELI, C.; CIMIRAGLIA, R.; EVANGELISTI, S.; LEININGER, T.; MALRIEU, J.-P. *J Chem Phys*, 114, 10252. 2001.
- ANGELI, C.; CIMIRAGLIA, R.; MALRIEU, J.-P. *Chem Phys Lett*, 350, 297. 2001.
- ANGELI, C.; CIMIRAGLIA, R.; MALRIEU, J.-P. *J Chem Phys*, 117, 9138. 2002.
- APPEL, K. E.; RUF, H. H.; MAHR, B.; SCHWARZ, M.; RICKART, R.; KUNZ, W. *Chem.-Biol. Interact.* 28, 17-33, 1979.
- BATTISTE, D. R.; DAVIS, L. P.; NAUMAN, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5071-5078. 1975.
- BOUVARD, V. *et al. The Lancet Oncology*, 16, 1599-1600. 2015.
- BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 1.004, de 11 de dezembro de 1998. Aprova o “Regulamento Técnico de Atribuição de Função de Aditivos, e seus Limites Máximos de Uso para a Categoria 8 – Carne e Produtos Cárneos”. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1004_98.htm> Acessado em: 08 de dez. de 2015.
- BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 221, de 05 de agosto de 2002. Aprova o “Regulamento técnico sobre chupetas, bicos, mamadeiras e protetores de mamilo, anexo a esta Resolução”. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/221_02rdc.htm> Acessado em: 08 de dez. de 2015.
- CHAI, J.; GORDON, H. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10, 6615-66-20, 2008.
- CHARROIS, J. W. A.; BOYD, J.M.; FROESE, K.F.; HRUDEY, S. E. *J. Env. Eng. Sci.* 6:(1) 103-114. 2007.
- CHENG, J. P., *et al. J. Am. Chem. Soc.* 120, 10266-10267. 1998.
- CHOW, Y. L. *Can. J. Chem.* 45, 63-66, 1967.
- CHOW, Y. L.; LAU, M. P.; PERRY R. A.; TAM, J. N. S. *Can. J. Chem.* 50, 1044. 1972.
- CHOW, Y. L. *Acc. Chem. Res.* 6, 354-360. 1973.
- CHOW, Y. L. In “*Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds, Supplement F*”; Part 1; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: New York, p. 181. 1982.
- CHOW, Y. L.; WU, Z.-Z.; LAW, M.-P.; YIP, R. W.J. *Am. Chem. Soc.* 107, 8196-8201. 1985.

- CRAMER, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. ed. 2, John Wiley & Sons, New York, 2004.
- DAWSON, D. A.; *Cerebrovasc Brain Metab. Rev.* v. 6, p. 299-324. 1994.
- DEFREES, D.J.; LEVI, B.A.; POLLACK, S.K.; HEHRE, W.J.; BINKLEY, J.S.; POPLE, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, 101: 1979.
- DUNNING, Jr. T. H. *J. Chem. Phys.*, 90, 1007.1989.
- DUTRA, C. B.; RATH, S.; REYES, F. G. REYES. Nitrosaminas Voláteis em Alimentos. *Alim. Nutr.*, v. 18,1 ,p. 11-120, 2007.
- EGSGAARD, H.; CARLSEN, L.; MADSEN, J. Ø. *Chem. Phys. Lett.* 227, 33. 1994.
- ENDER, F.; HAVRE, G.; HELGEBOSTAD, A.; KOPPANG, N.; MADSEN, R.; CEH, L.; *Naturwissenschaften.* 51, 637. 1964
- FAN, T. Y.; GOFF, U.; SONG, L.; FINE, D. H.; ARSENAULT, G. P.; BIEMANN, K.; *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 423. 1977.
- FORZATTI, P.; NOVA, I.; CASTOLDI, L. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 19, 309. 2005.
- FURCHGOTT, R. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 38, 1870. 1999.
- GEIGER, G.; HUBER, J. R. *Helv. Chim. Acta.* 64, 989. 1981.
- GEIGER, G.; STAFAST, H.; BRÜHLMANN, U.; HUBER, J. R. *Chem. Phys. Lett.* 79, 521. 1981.
- GIL, V. M. S. *Orbitals in Chemistry: A Modern Guide for Student*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- GOUESNARD, J. P.; MARTIN, G. J. *Org. Magn. Reson.* 12, 263. 1979.
- HARTREE, D. R., *Proc. Chambridge Philos. Soc.*, 24:89, 1928.
- HILLIQUIN P. ; BORDERIE D.; HERNVANN, A. ; MENKES, C. J.; EKINDJIAN, O. G. Nitric oxide as S-nitrosoproteins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 40:1512–1517. 1997.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gás. *Phys. Rev.*, v. 136. 1964.
- HUMENIUK, A.; MITRIĆ, R. *J. Chem. Phys.* 143, 134120, 2015.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. Monographs. On the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals ti humans: Some N-Nitroso Compounds. v. 17. Lyon. 1978.

IARC, International Agency for Research on Cancer. Volume 114: Consumption of red meat and processed meat. Working Group. Lyon; 6–13 September, 2015.

IGNARRO, L. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* 38, 1882. 1999.

JACQUEMIN, D.; MENNUCCI, B.; ADAMO, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13, 16987–16998. 2011.

JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2007.

JURADO, S.B.; GALLEGO, B.E.; M. *J. Chrom. A*, p.1200-1205, 2009.

KAABI, S. S. G. HALLET, T. A. MAYER; D. L. H. WILLIAMS, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1803. 1984.

KEEFER, L. K.; HRABIE, J. A.; HILTON, B. D.; WILBUR, L. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7459-7462. 1988.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, v. 140, p. 1133-1138, 1965.

KREBS, B.; MANDT, J. *Chem. Ber.*, 108, 1130. 1975.

KUHN, S. J.; MCLNTYRE, J. S. *Can. J. Chem.* 44, 105. 1966.

KULKARNI, S. A.; PUNDLIK, S. S. *Chem. Phys. Lett.* 245, 143. 1995.

LAO, Y. B.; VIVALTA, P.; WANG, M. Y.; CHENG, G. G.; STURLA, S. J. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* 230. 2005.

LARSSON, S. C.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. *Int. J. Cancer*, 119, 915, 2006.

LAYNE, W. S.; JAFÉ, H. H.; ZIMMER, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 85, 435–438. 1967,

LAZAROU, Y. G.; PAPAGIANNAKOPOULOS, P. *J. Phys. Chem.* 94, 7114, 1990.

LEE, J. *et al. Environ. Sci. Technol.* 39, 2101-2106. 2005.

LISCHKA, H. *et al.* COLUMBUS: A program system for advanced multireference theory calculations. *WIREs Comput Mol Sci*, v. 1, p. 191-199, 2011.

LIJINSKY, W. *Chemistry and Biology of N-Nitroso compounds*, Cambridge University Press. Cambridge, New York, USA, 463 p. 1992.

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

- LOONEY, C. E.; PHILLIPS, W. D.; REILLY, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6136. 1957.
- MAGEE, P.N.; BARNES, J.M. The production of malignant primary hepatic tumors in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *British Journal of Cancer*, v.10, p.114-122, 1956.
- MASUDA, S.; UCHIDA, S.; TERASHIMA, Y.; KURAMOTO, H.; SERIZAWA, V.; DEGUCHI, Y.; YANAI, K.; SUGIYAMA, C.; OGUNI, I.; KINAE, N. *J. Health Sci.* 52, 211, 2006.
- MIURA, M.; SAKAMOTO, S.; YAMAGUCHI, K.; OHWADA, T. *Tetrah. Lett.* 41, 3637. 2000.
- MOJELSKY, T.; CHOW, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 96,4549. 1974.
- MONTE, S. A. do; VENTURA, E.; COSTA, T. F. da; SANTANA, S. R. de. *Structural Chemistry*, v. 22, n 3, p. 497-507. 2010.
- MONTE, S. A. do; VENTURA, E.; ANDRADE, R. B. de; SANTANA, S. R. de, *J. Mol. Model*, v. 18, n. 1, p. 339-350, 2011.
- MONTE, S. A. do; VENTURA, E.; ANDRADE, R. B. FRAGOSO, W. D. *Structural Chemistry*. 2012.
- MORGON, N. H.; COUTINHO, K. *Métodos de Molecular química teórica e modelagem molecular*. Livraria da Física, 2007. p. 552.
- MURAD, F. *Angew. Chem., Int. ed.*, 38, 1856-1868. 1999.
- NAJM, I.; TRUSSEL, R. R. *J. Am. Water Works Assoc.* Feb 2001.
- NEESE, F. *et al.* ORCA-*ab initio*, *DFT and Semiempirical Eletronic Structure Package*. Germany, 2015.
- NETO, B. B.; SCARMINIO, E. S.; BRUNS, R. E. *Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria*. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2010. p. 414.
- NGUYEN, M. T.; HEGARTY, A. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 345. 1987.
- NIGENDA, S. E.; MCMILLEN, D. F.; GOLDEN, D. M. *J. Phys. Chem.* 93, 1124, 1989.
- OHWADA, T.; MIURA, M.; TANAKA, H.; SAKAMOTO, S.; YAMAGUCHI, K.; IKEDA, H.; INAGAKI, S. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 10164. 2001.
- OLAH, G. A.; DONOVAN, D. J.; KEEFER, L. K. *Natl. Cancer Inst.* 54, 465. 1975.
- OLSEN, J.; ROOS, B. O.; JORGENSEN, P.; JENSEN, H. J. A. *J. Chem. Phys.* 89, 2185, 1988.

- ORDÓÑEZ, J. A. *Tecnología de Alimentos: Alimentos de origem animal*. v. 2; Porto Alegre: Artmed, 2005.
- PAVLOS, C. M.; COHEN, A. D.; D'SA, R. A.; SUNOJ, R. B.; WASYLENKO, W. A.; KAPUR, P.; RELYEA, H. A.; KUMAR, N. A.; HADAD, C. M.; TOSCAZO, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 125, 14934. 2003.
- PELÁEZ, D.; ARENAS, J. F.; OTERO, J. C.; SOTO, J. J. *J. Chem. Phys.* 125, 164311. 2006.
- PELÁEZ, D.; ARENAS, J. F.; OTERO, J. C.; SOTO, J. J. *Org. Chem.* 72, 4741. 2007
- PELÁEZ, D.; ARENAS, J. F.; OTERO, J. C.; ÁVILA, F. J.; SOTO, J. J. *Phys. Chem. A.* 112, 8394-8402. 2008.
- PFEIFFER, S.; MAYER, B.; HEMMEN, B. *Angew. Chem., Int. ed.* 38, 1714. 1999.
- PIERLOOT, K.; DUMEZ, B.; WIDMARK, P.-O; ROOS, B. O. *Theor. Chim. Acta.* 90, 87, 1995.
- POLO, J.; CHOW, Y. L. *J. Nat. Cancer Inst.* 56, 997. 1976.
- RADEMACHER, P.; STØLEVIK, R. *Acta Chem. Scand.* 23, 660. 1969.
- ROOTHAAN, C. C. *J. Rev. Mod.*, 23:69, 1951.
- GRESS, M. E.; CREUTZ, C.; QUICKSALL, C. O., *Inorg. Chem.*, 20, 1522. 1981.
- RUNGE, E.; GROSS, E. K. U. Density-functional theory for time dependent systems. *Phys. Rev. Lett.*, 52:997-1000, 1984.
- SADERS, K. M.; WARD, S. M. *Am. J. Physiol.* 262, G379-G392. 1992.
- SAKAI, H.; TAKAMATSU, T.; KOSAKA, K.; KAMIKO, N; TAKIZAWA, S. *Chemosphere*, 2012, 89, 702.
- SCHREIBER, I. M.; MITCH, W. A. *Environ. Sci. Technol.* 40, 6007. 2006.
- SHIBUKI, K.; *Biomed. Res.* 15, 65. 1994.
- SCHREIBER, I. M.; MITCH, W. A. *Environ. Sci. Technol.* 40, 6007. 2006.
- SEN, N. P.; SEAMAN, S. W.; BROUSSEAU, R. J. *J. Agric. Food Chem.* 44, 1498. 1996.
- SLATER, J. C. *Phys. Rev.*, 35:509, 1929.
- STAMLER, J. S.; JARAKI, O.; OSBORNE, J.; SIMON, D. I.; KEANEY, J.; VITA, J.; SINGEL, D.; VALERI, C. R.; LOSCALZO, J. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 7674-7677, 1992.

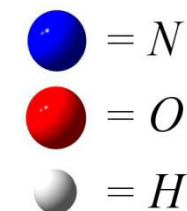
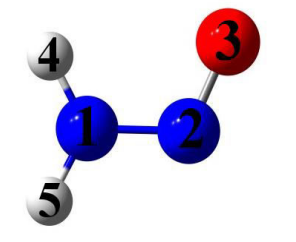
- STAMLER, J. S.; SINGEL, D. J.; LOSCALZO, J. Biochemistry of nitric oxide and its redoxactivated forms. *Science*. 1898-1902. 1992.
- SZABO, A.O.; OSTLUND, N. S. *Modern quantum chemistry: Introduction to advanced electronic structure theory*. New York: McGraw-Hill, 1989.
- SZALAY, P. G.; BARTLETT, R. J., *J. Chem. Phys.*, 103, 3600, 1995.
- TODA, N.; OKAMURA, T. *J. Hypertension*. 14, 423. 1996
- TRICKER, A. R.; PREUSSMANN, R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanism and carcinogenic potential. *Mutation Research*. v. 259, p. 277-289. 1991.
- WALKER, R. Naturally occurring nitrate/nitrite in foods. *J. Sci. Food Agric.*, v. 26, p. 1735-1742, 1975.
- WILLIAMS, D. L. H. *Acc. Chem. Res.* 32, 869. 1999.
- WILLIAMS, D. L. H. In “*Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide*”, Ed. Elsevier B. V: Amsterdam, p. 65. 2004.
- WILSON, A. K.; MOURIK, T. van; DUNNING, Jr. T. H., *J. Mol. Struct.*, 388, 1996.
- YANAGIMOTO, T.; TOYOTA, T.; MATSUKI, N.; MAKINO, Y.; UCHIYAMA, S.; OHWADA, T. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 736. 2007.
- YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. *Chem. Phys. Lett.*, 393, p. 51. 2004.
- ZHAO, Y; TRUHLAR, D. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.

CAPÍTULO 8:
APÊNDICES

APÊNDICE A – PARÂMETROS ENVOLVENDO AS *N*-NITROSAMINAS NEUTRA

Tabela 8.1: Parâmetros geométricos calculados com os métodos CAM-B3LYP, ω B97XD, MP2, CASSCF e MR-CISD referente a estrutura da *N*-nitrosamina simples (H_2NNO). Os valores em parênteses são referentes ao Erro Absoluto envolvendo os parâmetros geométricos calculados, usando como referência os resultados MR-CISD/*cc-pVTZ*. Os resultados CASSCF/ANO-L foram obtidos por Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2006). Os conjuntos de funções de base usado foram: *aug-cc-pVDZ* (*aug*), *cc-pVTZ* (*TZ*) e *ANO-L*. Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus.

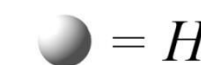
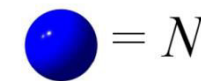
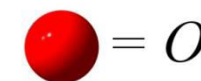
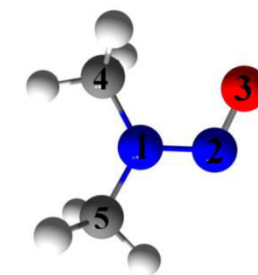
Método Base	CAM-B3LYP		ω B97XD		MP2		CASSCF			MR-CISD	
	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	ANO ^a	<i>aug</i>	<i>TZ</i>
d_{12}	1,322 (0,002)	1,320 (0,004)	1,324 (0,000)	1,322 (0,002)	1,337 (0,013)	1,331 (0,007)	1,388 (0,064)	1,378 (0,054)	1,379 (0,055)	1,338 (0,041)	1,324
d_{23}	1,212 (0,013)	1,205 (0,006)	1,212 (0,013)	1,205 (0,006)	1,234 (0,035)	1,222 (0,023)	1,214 (0,015)	1,208 (0,009)	1,208 (0,009)	1,208 (0,000)	1,199
d_{14}	1,018 (0,015)	1,013 (0,010)	1,018 (0,015)	1,012 (0,009)	1,020 (0,017)	1,012 (0,009)	1,003 (0,000)	0,997 (0,006)	0,997 (0,006)	1,016 (0,019)	1,003
d_{15}	1,009 (0,014)	1,003 (0,008)	1,008 (0,013)	1,002 (0,007)	1,011 (0,016)	1,003 (0,008)	0,997 (0,002)	0,992 (0,003)	0,991 (0,004)	1,004 (0,013)	0,995
A_{321}	114,2 (0,1)	114,2 (0,1)	114,2 (0,1)	114,1 (0,0)	113,5 (0,6)	113,5 (0,6)	113,7 (0,4)	113,8 (0,3)	114,0 (0,1)	114,0 (0,0)	114,1
A_{214}	119,2 (1,0)	118,9 (0,7)	119,5 (1,3)	119,3 (1,1)	119,5 (1,3)	118,5 (0,3)	115,6 (2,6)	115,7 (2,5)	116,6 (1,6)	118,1 (1,5)	118,2
A_{215}	117,0 (0,9)	117,2 (1,1)	116,8 (0,7)	117,1 (1,0)	116,7 (0,6)	116,5 (0,4)	112,4 (3,7)	112,7 (3,4)	113,4 (2,7)	115,8 (2,4)	116,1
A_{415}	123,8 (1,3)	123,9 (1,4)	123,7 (1,2)	123,6 (1,1)	123,9 (1,4)	123,4 (0,9)	118,7 (3,8)	118,8 (3,7)	119,6 (2,9)	122,0 (2,4)	122,5
Dh_{3214}	0,0 (9,3)	0,0 (9,3)	0,0 (9,3)	0,0 (9,3)	0,0 (9,3)	0,0 (2,0)	19,2 (9,9)	18,7 (9,4)	17,0 (7,7)	10,5 (6,5)	9,3



^a CASSCF (14,10)/ANO-L (PELÁEZ *et al.*, 2006).

Tabela 8.2: Parâmetros geométricos referentes a estrutura da *N,N*-dimetilnitrosamina ($(CH_3)_2NNO$). Para os resultados teóricos foram usados os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*), *cc-pVTZ* (*TZ*) e *ANO-L* (PELÁEZ *et al.*, 2007). Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus. NC = Valor não computado. Os valores em parênteses são referentes ao Erro Absoluto envolvendo os parâmetros geométricos calculados, usando como referência os dados experimentais.

Método/ Base	CAM-B3LYP		ωB97XD		MP2		CASSCF			MR-CISD		CASPT2	Exp. ^a	Exp. ^b
	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>ANO-L</i>	<i>aug</i>	<i>TZ</i>	<i>ANO-L</i>		
<i>d</i> ₁₂	1,317 (0,003)	1,315 (0,005)	1,321 (0,001)	1,318 (0,002)	1,334 (0,014)	1,326 (0,006)	1,359 (0,039)	1,359 (0,039)	1,368 (0,048)	1,314 (0,006)	1,306 (0,014)	1,355 (0,049)	1,3440 (0,024)	1,320
<i>d</i> ₂₃	1,223 (0,038)	1,215 (0,046)	1,223 (0,038)	1,215 (0,047)	1,238 (0,023)	1,235 (0,026)	1,228 (0,033)	1,228 (0,033)	1,222 (0,039)	1,218 (0,043)	1,204 (0,057)	1,241 (0,037)	1,2345 (0,026)	1,261
<i>d</i> ₁₄	1,450 (0,012)	1,446 (0,016)	1,450 (0,012)	1,447 (0,015)	1,456 (0,006)	1,446 (0,016)	1,446 (0,016)	1,446 (0,016)	1,447 (0,015)	1,451 (0,011)	1,441 (0,021)	1,454 (0,013)	1,4608 (0,001)	1,462
<i>d</i> ₁₅	1,446 (0,020)	1,442 (0,024)	1,446 (0,020)	1,442 (0,024)	1,454 (0,013)	1,442 (0,024)	1,443 (0,023)	1,442 (0,024)	1,444 (0,022)	1,447 (0,019)	1,436 (0,030)	1,451 (0,015)	1,4608 (0,005)	1,466
<i>A</i> ₃₂₁	114,53 (0,23)	114,74 (0,44)	114,53 (0,23)	114,73 (0,43)	113,52 (0,78)	113,82 (0,48)	114,50 (0,20)	114,50 (0,20)	114,70 (0,40)	114,70 (0,40)	115,00 (0,70)	115,40 (0,40)	113,57 (0,70)	114,3
<i>A</i> ₂₁₄	120,41 (2,19)	120,37 (2,23)	120,64 (1,96)	120,65 (1,95)	120,13 (2,47)	120,03 (2,57)	120,50 (2,10)	120,50 (2,10)	120,40 (2,20)	120,40 (2,20)	120,40 (2,20)	123,30 (2,90)	120,44 (2,20)	122,6
<i>A</i> ₂₁₅	117,23 (0,17)	117,13 (0,27)	117,16 (0,24)	117,10 (0,30)	117,04 (0,36)	116,94 (0,46)	116,50 (0,90)	116,50 (0,90)	121,70 (4,30)	117,20 (0,20)	117,20 (0,20)	120,70 (3,50)	116,44 (1,00)	117,4
<i>A</i> ₄₁₅	122,36 (2,36)	122,49 (2,49)	122,20 (2,20)	122,25 (2,25)	122,83 (2,83)	123,03 (3,03)	123,00 (3,00)	123,00 (3,00)	NC	122,40 (2,40)	122,40 (2,40)	NC	123,24 (3,20)	120,0
<i>Dh</i> ₃₂₁₄	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-6,40 (6,40)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,0 (0,00)	0,00
<i>Dh</i> ₃₂₁₅	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	169,50 (10,50)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,00 (0,00)	180,0 (0,00)	180,0



Exp^a = (RADEMACHER, STØLEVIK, 1969);

Exp^b = (KREBS; MANDT, 1975).

APÊNDICE B – PARÂMETROS ENVOLVENDO AS N-NITROSAMINAS PROTONADAS

Tabela 8.3: Parâmetros geométricos referentes as estruturas da Nitrosamina (H_2NNO) protonada, obtidos com CASSCF (CAS), MR-CISD (MR) e CASPT2 (PT2). Para os resultados foram usados os conjuntos de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*), *cc-pVTZ* (*TZ*) e *ANO-L* (*ANO*). Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus. Todos os resultados com o conjunto de funções de base ANO-L correspondem aos trabalhos de Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008).

Estrutura		Nitro_1A			Nitro_1C			Nitro_2A			Nitro_2C			Nitro_2D			Nitro_2F			Nitro_2G		
Parâmetro	Método/ Base	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2	CAS	MR	PT2
d_{21}	<i>aug</i>	1,267	1,248	----	1,273	1,253	----	2,379	2,047	----	1,317	1,295	----	1,498	1,448	----	1,288	1,264	----	1,526	1,420	----
	<i>TZ</i>	1,261	1,236	----	1,267	1,241	----	2,378	2,021	----	1,314	1,286	----	1,497	1,438	----	1,283	1,253	----	1,528	1,412	----
	<i>ANO</i>	1,261	----	1,255	1,266	----	1,261	2,386	----	1,951	1,309	----	1,300	1,495	----	----	1,282	----	----	1,525	----	----
d_{32}	<i>aug</i>	1,313	1,297	----	1,299	1,285	----	1,084	1,093	----	1,196	1,189	----	1,228	1,209	----	1,289	1,266	----	1,173	1,170	----
	<i>TZ</i>	1,307	1,285	----	1,293	1,273	----	1,075	1,080	----	1,190	1,177	----	1,221	1,197	----	1,283	1,254	----	1,165	1,158	----
	<i>ANO</i>	1,306	----	1,306	1,292	----	1,291	1,074	----	1,114	1,196	----	1,198	1,221	----	----	1,283	----	----	1,164	----	----
d_{41}	<i>aug</i>	1,007	1,024	----	1,011	1,023	----	1,008	1,018	----	1,006	1,016	----	1,014	1,027	----	1,005	1,015	----	1,012	1,023	----
	<i>TZ</i>	1,007	1,015	----	1,006	1,015	----	1,003	1,010	----	1,001	1,008	----	1,010	1,018	----	1,000	1,007	----	1,007	1,015	----
	<i>ANO</i>	1,007	----	1,023	1,006	----	1,023	1,003	----	1,017	1,001	----	1,016	----	----	----	----	----	----	----	----	----
d_{51}	<i>aug</i>	1,012	1,017	----	1,008	1,018	----	1,008	1,017	----	1,003	1,013	----	1,014	1,027	----	1,010	1,022	----	1,015	1,028	----
	<i>TZ</i>	1,002	1,008	----	1,003	1,010	----	1,003	1,009	----	0,998	1,004	----	1,014	1,018	----	1,006	1,014	----	1,010	1,019	----
	<i>ANO</i>	1,002	----	1,015	1,003	----	1,017	1,003	----	1,017	0,998	----	1,013	----	----	----	----	----	----	----	----	----
d_{63}	<i>aug</i>	0,983	0,971	----	0,991	0,978	----	----	----	----	----	----	----	1,190	1,209	----	1,327	1,311	----	----	----	----
	<i>TZ</i>	0,980	0,966	----	0,988	0,973	----	----	----	----	----	----	----	1,188	1,201	----	1,320	1,297	----	----	----	----
	<i>ANO</i>	0,978	----	0,976	0,986	----	0,985	----	----	----	----	----	----	1,187	----	----	1,317	----	----	----	----	----
d_{61}	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	1,028	1,018	----	----	----	----	1,487	1,444	----	----	----	----	1,446	1,389	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	1,023	1,010	----	----	----	----	1,483	1,429	----	----	----	----	1,440	1,372	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	1,023	----	----	----	----	----	1,479	----	----	----	----	----	1,435	----	----
d_{62}	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1,050	1,037	----	----	----	----	1,172	1,173	----	1,240	1,249	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1,046	1,029	----	----	----	----	1,165	1,160	----	1,235	1,238	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	1,021	----	----	----	----	----	1,164	----	----	1,234	----	----
A_{321}	<i>aug</i>	110,7	111,0	----	117,8	117,9	----	108,3	111,3	----	125,2	124,8	----	99,2	99,9	----	122,0	122,3	----	120,4	120,0	----
	<i>TZ</i>	111,0	111,5	----	118,0	118,3	----	107,8	111,3	----	125,3	125,0	----	99,3	100,2	----	122,3	122,7	----	120,8	120,5	----
	<i>ANO</i>	111,1	----	110,5	118,1	----	117,8	107,7	----	111,7	124,7	----	124,8	99,3	----	----	122,3	122,7	----	120,8	----	----

A₄₁₂	<i>aug</i>	115,5	116,0	----	114,5	115,1	----	109,4	107,5	----	118,2	118,6	----	108,8	109,2	----	117,2	117,9	----	111,8	112,2	----
	<i>TZ</i>	115,7	116,2	----	114,7	115,3	----	107,8	107,5	----	118,2	118,7	----	109,1	109,5	----	117,4	118,0	----	111,6	112,1	----
	<i>ANO</i>	115,7	----	115,8	114,7	----	114,9	109,4	----	106,5	118,3	----	118,8	----	----	----	----	----	----	----	----	----
A₅₁₂	<i>aug</i>	121,9	121,8	----	124,4	124,5	----	107,8	107,6	----	117,5	117,3	----	108,8	109,2	----	118,4	118,2	----	120,5	119,2	----
	<i>TZ</i>	121,9	121,7	----	124,5	124,4	----	109,1	107,5	----	117,6	117,4	----	109,1	109,5	----	118,5	118,2	----	120,7	119,5	----
	<i>ANO</i>	122,0	----	122,1	124,5	----	124,9	109,4	----	106,5	117,4	----	117,4	----	----	----	----	----	----	----	----	----
A₆₃₂	<i>aug</i>	104,7	106,5	----	113,3	114,6	----	----	----	----	----	----	----	89,6	88,5	----	53,2	54,1	----	----	----	----
	<i>TZ</i>	104,8	106,6	----	113,3	114,6	----	----	----	----	----	----	----	89,6	88,1	----	53,2	54,1	----	----	----	----
	<i>ANO</i>	104,9	----	105,7	113,5	----	114,5	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
A₆₁₂	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	120,9	114,9	----	----	----	----	69,6	71,4	----	----	----	----	49,2	52,8	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	118,6	114,9	----	----	----	----	69,5	71,1	----	----	----	----	49,1	52,8	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	118,7	----	----	----	----	----	69,5	----	----	----	----	----	----	----	----
A₆₂₁	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	114,2	115,5	----	----	----	----	172,9	172,8	----	62,0	62,3	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	114,5	115,3	----	----	----	----	172,7	172,4	----	61,7	62,0	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	115,0	----	----	----	----	----	172,8	----	----	61,6	----	----
Dh₄₁₂₃	<i>aug</i>	0,0	0,0	----	0,0	0,0	----	-121,6	-121,5	----	0,0	0,0	----	-120,5	-121,0	----	0,0	0,0	----	142,8	141,4	----
	<i>TZ</i>	0,0	0,0	----	0,0	0,0	----	-118,8	-122,8	----	0,0	0,0	----	-120,2	-120,8	----	0,0	0,0	----	141,9	140,0	----
	<i>ANO</i>	0,0	----	0,0	0,0	----	0,0	-121,8	----	-121,3	0,0	----	0,0	----	----	----	0,0	0,0	----	----	----	----
Dh₅₁₂₃	<i>aug</i>	180,0	180,0	----	180,0	180,0	----	124,2	122,0	----	180,0	180,0	----	120,5	121,0	----	180,0	180,0	----	-3,7	-3,1	----
	<i>TZ</i>	180,0	180,0	----	180,0	180,0	----	124,8	120,7	----	180,0	180,0	----	120,3	120,8	----	180,0	180,0	----	-4,1	-4,0	----
	<i>ANO</i>	180,0	----	180,0	180,0	----	180,0	121,8	----	121,3	180,0	----	180,0	----	----	----	180,0	180,0	----	----	----	----
Dh₆₁₂₃	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	0,0	0,1	----	----	----	----	0,0	0,0	----	----	----	----	-129,7	-132,1	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	3,3	0,4	----	----	----	----	0,0	0,0	----	----	----	----	-130,8	-134,0	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	0,0	----	0,0	----	----	----	0,0	----	----	----	----	----	----	----	----
Dh₆₃₂₁	<i>aug</i>	180,0	180,0	----	0,0	0,0	----	0,0	0,0	----	180,0	180,0	----	0,0	0,0	----	180,0	180,0	----	----	----	----
	<i>TZ</i>	180,0	180,0	----	0,0	0,0	----	-1,0	-1,0	----	180,0	180,0	----	0,0	0,0	----	180,0	180,0	----	----	----	----
	<i>ANO</i>	180,0	----	180,0	0,0	----	0,0	0,0	----	0,0	180,0	----	180,0	0,0	----	----	180,0	----	----	----	----	----
Dh₆₂₁₃	<i>aug</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	180,0	180,0	----	----	----	----	180,0	180,0	----	129,7	132,1	----
	<i>TZ</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	180,0	180,0	----	----	----	----	180,0	180,0	----	130,8	134,0	----
	<i>ANO</i>	----	----	----	----	----	----	----	----	----	180,0	----	180,0	----	----	----	180,0	----	----	130,9	----	----

Tabela 8.4: Parâmetros geométricos referentes as estruturas da NDMA protonada conforme indicado na Figura 5.12, obtidos com CASSCF (CAS) e MR-CISD (MR) com o conjunto de funções de base *aug-cc-pVDZ* (*aug*), e os valores entre parênteses correspondem a resultados obtidos com CASSCF/*cc-pVTZ*. Distância internuclear (*d*) em Å; ângulos de ligação (*A*) em graus; ângulo diedral (*Dh*) em graus.

Estrutura		NDMA_1A		NDMA_1C		NDMA_2A		NDMA_2C		NDMA_2D		NDMA_2F		NDMA_2G	
Parâmetro	Método/ Base	CAS	MR	CAS	MR	CAS	MR	CAS	MR	CAS	MR	CAS	MR	CAS	MR
d_{21}	(<i>aug</i>)	1,265 (1,259)	1,238	1,271 (1,265)	1,224	1,862 (1,872)	1,662	1,310 (1,306)	1,280	1,491	1,435	1,282	1,249	1,515	1,395
d_{32}	(<i>aug</i>)	1,338 (1,333)	1,315	1,322 (1,316)	1,301	1,136 (1,126)	1,135	1,210 (1,204)	1,198	1,232	1,207	1,310	1,281	1,187	1,180
d_{41}	(<i>aug</i>)	1,476 (1,475)	1,477	1,480 (1,477)	1,475	1,472 (1,468)	1,482	1,470 (1,467)	1,469	1,482	1,490	1,473	1,472	1,474	1,494
d_{51}	(<i>aug</i>)	1,477 (1,473)	1,474	1,474 (1,471)	1,478	1,472 (1,468)	1,482	1,469 (1,466)	1,468	1,482	1,490	1,474	1,476	1,463	1,467
d_{63}	(<i>aug</i>)	0,978 (0,975)	0,964	0,981 (0,979)	0,968	-----	-----	1,958 (1,949)	1,927	1,135	1,166	1,332	1,310	-----	-----
d_{61}	(<i>aug</i>)	-----	-----	-----	-----	1,032 (1,027)	1,020	-----	-----	1,582	1,493	-----	-----	1,455	1,400
d_{62}	(<i>aug</i>)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	1,045 (1,041)	1,031	-----	-----	1,157	1,155	1,234	1,223
A_{321}	(<i>aug</i>)	111,3 (111,6)	111,6	118,4 (118,6)	113,8	111,4 (111,6)	110,9	125,3 (125,6)	124,9	100,6	101,2	122,3	122,5	118,6	119,2
A_{412}	(<i>aug</i>)	115,8 (115,9)	116,5	114,9 (115,0)	115,8	106,5 (106,6)	106,3	119,4 (119,3)	119,7	108,8	109,0	118,2	117,9	113,8	114,3
A_{512}	(<i>aug</i>)	123,1 (123,2)	123,0	124,9 (125,0)	124,4	106,5 (106,6)	106,3	117,0 (117,2)	116,8	108,8	109,0	118,0	118,9	118,9	119,2
A_{632}	(<i>aug</i>)	103,5 (103,5)	105,6	112,7 (112,7)	113,9	67,4 (67,3)	67,2	27,4 (27,4)	27,8	92,0	89,5	52,0	53,0	26,2	24,8
A_{612}	(<i>aug</i>)	-----	-----	-----	-----	103,5 (103,6)	105,9	28,7 (28,8)	28,3	67,3	69,5	-----	-----	49,0	51,9

<i>A</i> ₆₂₁	(aug)	----	----	----	----	25,5 (25,3)	26,8	114,4 (114,1)	115,7	58,9	56,7	172,8	172,7	62,9	64,3
<i>Dh</i> ₄₁₂₃	(aug)	180,0 (180,0)	180,0	180,0 (180,0)	180,0	-117,7 (-118,1)	-118,7	180,0 (180,0)	180,0	-117,9	-118,4	180,0	180,0	151,4	150,4
<i>Dh</i> ₅₁₂₃	(aug)	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	117,7 (118,1)	118,7	0,0 (0,0)	0,0	117,9	118,4	0,0	0,0	-1,5	-0,6
<i>Dh</i> ₆₁₂₃	(aug)	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	180,0 (180,0)	180,0	0,0	0,0	180,0	180,0	-121,4	-124,5
<i>Dh</i> ₆₃₂₁	(aug)	180,0 (180,0)	180,0	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	180,0 (180,0)	180,0	0,0	0,0	180,0	180,0	76,9	80,2
<i>Dh</i> ₆₂₁₃	(aug)	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	0,0 (0,0)	0,0	180,0 (180,0)	180,0	0,0	0,0	180,0	180,0	121,4	124,7

Tabela 8.5: Energias relativas (em kcal mol⁻¹) para os tautômeros da *N*-nitrosamina protonada. Todos os valores computados estão sem a correção do ponto zero, energia ZPE. *CI* = MR-CISD, *CI+Q* = MR-CISD com correção de Davidson.

Tautômero	(I)			(II)		(III)			(IV)	(V)			(VI)		(VII)		(VIII)
Método	CAS	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	CAS	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	CAS	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	<i>CI</i>	<i>CI+Q</i>	<i>PT2</i>	
<i>Nitro_1A</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Nitro_1C</i>	11,10	11,34	11,22	11,33	11,21	11,10	11,33	11,21	10,99	11,37	11,19	11,38	11,19	11,37	11,18	11,25	
<i>Nitro_2A</i>	-15,41	2,54	0,40	3,87	2,04	-16,73	3,71	2,15	-15,99	0,51	-3,06	1,72	-1,72	1,59	-1,70	4,59	
<i>Nitro_2C</i>	10,92	14,47	12,12	14,37	12,05	10,44	14,42	12,12	10,98	14,53	12,09	14,48	12,03	14,46	12,07	11,41	
<i>Nitro_2D</i>	54,76	62,63	58,32	64,04	59,51	55,62	64,22	59,60	56,02	62,22	58,19	63,60	59,26	63,60	59,31	59,24	
<i>Nitro_2F</i>	66,53	72,10	66,02	72,20	65,86	66,30	72,10	65,81	66,49	71,78	66,24	71,66	65,86	71,63	65,97	63,24	
<i>Nitro_2G</i>	74,01	87,38	79,16	88,17	79,36	76,35	88,21	79,41	76,55	84,70	78,52	85,52	78,88	85,48	79,01	75,81	

(I): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(II): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(III): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*cc-pVTZ*.

(IV) CASSCF/*ANO-L* de acordo com Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008).

(V) MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(VI) MR-CISD/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(VII) MR-CISD/*cc-pVTZ*.

(VIII) CASPT2/*ANO-L* de acordo com Peláez e colaboradores (PELÁEZ *et al.*, 2008).

Tabela 8.6: Energias relativas (em kcal mol⁻¹) para os tautômeros da *N*-nitrosamina protonada incluindo a correção da energia do ponto zero (ZPE), obtidas em diferentes níveis de cálculos. MR=MR-CISD; CAS=CASSCF; *aug* = *aug-cc-pVDZ*; *TZ*=*cc-pVTZ*; *CI* = MR-CISD; *CI+Q* = MR-CISD com correção de Davidson.

Tautômero	(I)			(II)		(III)		(IV)		(V)		(VI)			(VII)		(VIII)		(IX)		(X)		
Método	CAS	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CAS	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	
ZPE	(CAS/ <i>aug</i>)											(CAS/ <i>TZ</i>)				(MR/ <i>aug</i>)				(MR/ <i>TZ</i>)			
<i>Nitro_1A</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Nitro_1C</i>	10,83	11,06	10,95	11,05	10,93	11,10	10,91	11,10	10,91	11,09	10,90	10,75	10,98	10,86	11,03	10,83	11,02	10,84	11,03	10,84	10,91	10,72	
<i>Nitro_2A</i>	-17,72	0,23	-1,90	1,57	-0,27	-1,79	-5,36	-0,59	-4,02	-0,72	-4,01	-19,35	1,08	-0,48	-1,04	-4,33	-1,99	-5,56	-0,78	-4,22	-0,69	-3,98	
<i>Nitro_2C</i>	10,19	13,74	11,38	13,63	11,31	13,79	11,35	13,75	11,30	13,73	11,33	10,06	14,04	11,74	14,08	11,69	14,42	11,98	14,38	11,93	14,46	12,07	
<i>Nitro_2D</i>	50,75	58,63	54,32	60,03	55,51	58,21	54,19	59,59	55,26	59,60	55,31	51,43	60,04	55,41	59,41	55,12	58,26	55,23	60,64	56,31	59,33	55,04	
<i>Nitro_2F</i>	62,02	67,59	61,51	67,69	61,36	67,28	61,73	67,15	61,36	67,12	61,46	61,77	67,57	61,29	67,11	61,45	67,40	61,85	67,28	61,48	67,09	61,43	
<i>Nitro_2G</i>	70,61	81,98	73,76	82,77	73,96	79,30	73,12	80,12	73,48	80,08	73,61	71,17	83,03	74,23	80,30	73,83	79,97	73,78	80,79	74,15	80,79	74,31	

(I): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(II): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(III): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(IV): MR-CISD/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(V): MR-CISD/*cc-pVTZ*.

(VI): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*cc-pVTZ*.

(VII): MR-CISD/*cc-pVTZ*.

(VIII): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(IX): MR-CISD/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

(X): MR-CISD/*cc-pVTZ*.

Tabela 8.7: Energias MR-CISD e MR-CISD+Q (em kcal mol⁻¹) obtidas para as estruturas protonadas da *N,N*-dimetilnitrosamina. Os valores entre parêntese incluem a correção do ponto zero obtida a nível CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

Tautômero	(I)		(II)		(III)		(IV)		(V)	
Método	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q	CI	CI+Q
<i>NDMA_1A</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
<i>NDMA_1C</i>	11,54 (11,73)	11,35 (11,54)	11,44 (11,63)	11,24 (11,43)	10,66 (10,84)	10,89 (11,08)	11,59 (11,77)	11,33 (11,51)	11,48 (11,67)	11,21 (11,39)
<i>NDMA_2A</i>	15,63 (14,95)	11,44 (10,76)	17,33 (16,65)	13,32 (12,65)	16,45 (15,78)	12,96 (12,28)	14,49 (13,82)	11,64 (10,96)	16,64 (15,96)	14,20 (13,52)
<i>NDMA_2C</i>	17,97 (18,66)	15,60 (16,29)	17,75 (18,44)	15,40 (16,09)	17,03 (17,71)	15,12 (15,81)	18,09 (18,77)	15,64 (16,33)	17,95 (18,63)	15,45 (16,14)
<i>NDMA_2D</i>	70,93 (65,03)	67,92 (62,02)	72,28 (66,38)	69,20 (63,30)	----	----	70,84 (64,94)	67,56 (61,66)	72,24 (66,34)	68,78 (62,88)
<i>NDMA_2F</i>	74,34 (68,25)	68,45 (62,36)	74,50 (68,41)	68,55 (62,46)	----	----	73,92 (67,83)	68,53 (62,44)	74,41 (68,32)	69,36 (63,27)
<i>NDMA_2G</i>	88,68 (83,03)	80,49 (74,39)	90,28 (85,22)	81,77 (76,70)	----	----	85,69 (80,63)	79,60 (74,51)	92,72 (87,65)	83,42 (78,36)

(I): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(II): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*aug-cc-pVDZ*.

(III): MR-CISD/*cc-pVTZ*//CASSCF/*cc-pVTZ*.

(IV): MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.


(V): MR-CISD/*cc-pVTZ*//MR-CISD/*aug-cc-pVDZ*.

CAPÍTULO 9:
ANEXOS

ANEXO A – RELAÇÃO DOS TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS E AS PUBLICAÇÕES

Artigos completos publicados em periódicos

ANDRADE, R. B.; LEITÃO, E, F, V.; SOUZA, M. A. F. ; VENTURA, E.; MONTE, S. A. Effect of Methylation on Relative Energies of Tautomers and on the Intramolecular Proton Transfer Barriers of Protonated Nitrosamine: A MR-CISD Study. *J. C. Chem.* 36, 2027-2036. 2015.



Journal of
COMPUTATIONAL
CHEMISTRY

Journal of
COMPUTATIONAL
CHEMISTRY

WWW.C-CHEM.ORG

FULL PAPER

Effect of Methylation on Relative Energies of Tautomers and on the Intramolecular Proton Transfer Barriers of Protonated Nitrosamine: A MR-CISD Study

Railton Barbosa de Andrade,^[a] Ezequiel Fragoso Vieira Leitão,^[a]
Miguel Angelo Fonseca de Souza,^[b] Elizete Ventura,^[a] and Silmar Andrade do Monte*^[a]

MR-CISD, MR-CISD+Q, and MR-AQCC calculations have been performed on the minima and transition states (corresponding to intramolecular proton transfer between the protonation sites) of the ground state of protonated nitrosamine and *N,N*-dimethylnitrosamine. Our highest level results (MR-AQCC/cc-pVTZ) for the smaller system indicate that protonation on the *N* amino (**2a**) is practically as favorable as the most favorable protonation on the *O* atom (**1a**). They also suggest that protonation on the nitroso *N* atom (**2c**) is ~14.5 kcal/mol less favorable than **1a**. Results obtained at the MR-CISD+Q/cc-pVTZ level indicate that the effect of methylation on the relative energies of the tautomers is, in order of importance, **2a** > **2c** and increases their energies by ~17.5 and 4.8 kcal/mol, respectively. They also indicate that methylation alters significantly the intramolecular proton transfer barriers. The largest differences between the common geometric parameters of both systems have been found for **2a**. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

DOI: 10.1002/jcc.24007

Artigos completos de colaboração publicados em periódicos

MEDEIROS, V. C.; ANDRADE, R. B.; LEITÃO, E. F. V.; VENTURA, E.; BAUERFELDT, G. F.; BARBATTI, M.; MONTE, S. Photochemistry of CH₃Cl: Dissociation and CH₃⋯Cl Hydrogen Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 272–280, 2016.



Article

pubs.acs.org/JACS

Photochemistry of CH₃Cl: Dissociation and CH₃⋯Cl Hydrogen Bond Formation

Vanessa C. de Medeiros,[†] Railton B. de Andrade,[†] Ezequiel F. V. Leitão,[†] Elizete Ventura,[†] Glauco F. Bauerfeldt,[‡] Mario Barbatti,^{*,§} and Silmar A. do Monte^{*,†}

[†]Departamento de Química, CCEN, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB 58059-900, Brazil

[‡]Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ, Pavilhão Roberto AlvaHydo (PQ), sala 44. km 7, Rodovia Br 465, Seropédica, RJ 23890-000, Brazil

[§]Aix Marseille Université, CNRS, ICR UMR7273, 13397 Marseille, France

Supporting Information

ABSTRACT: State-of-the-art electronic structure calculations (MR-CISD) are used to map five different dissociation channels of CH₃Cl along the C–Cl coordinate: (i) CH₃(\tilde{X}^2A_2'') + Cl(2P), (ii) CH₃($3s^2A_1'$) + Cl(2P), (iii) CH₃⁺($^1A_1'$) + Cl⁻(1S), (iv) CH₃($3p^2E'$) + Cl(2P), and (v) CH₃($3p^2A_2''$) + Cl(2P). By the first time these latter four dissociation channels, accessible upon VUV absorption, are described. The corresponding dissociation limits, obtained at the MR-CISD+Q level, are 3.70, 9.50, 10.08, 10.76, and 11.01 eV. The first channel can be accessed through $n\sigma^*$ and $n3s$ states, while the second channel can be accessed through n_e3s , n_e3p_σ and $\sigma3s$ states. The third channel, corresponding to the CH₃⁺ + Cl⁻ ion-pair, is accessed through n_e3p_e states. The fourth is accessed through n_e3p_σ , n_e3p_σ and $\sigma3p_\sigma$ while the fifth through $\sigma3p_e$ and $\sigma_{CH}\sigma^*$ states. The population of the diverse channels is controlled by two geometrical spots, where intersections between multiple states allow a cascade of nonadiabatic events. The ion-pair dissociation occurs through formation of CH₃⁺⋯Cl⁻ and H₂CH⁺⋯Cl⁻ intermediate complexes bound by 3.69 and 4.65 eV. The enhanced stability of the H₂CH⁺⋯Cl⁻ complex is due to a CH₃⋯Cl hydrogen bond. A time-resolved spectroscopic setup is proposed to detect those complexes.

