



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



Dissertação de Mestrado

**Cálculo de Potenciais de Redução em Meio Aprótico (DMF) de
Adutos da Reação de Morita-Baylis-Hillman com
Potencialidades Biológicas Anti-Leishmania**

AMAURI FRANCISCO DA SILVA

**João Pessoa – PB - Brasil
Agosto/2015**



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

Dissertação de Mestrado

**Cálculo de Potenciais de Redução em Meio Aprótico (DMF) de
Adutos da Reação de Morita-Baylis-Hillman com
Potencialidades Biológicas Anti-Leishmania**

AMAURI FRANCISCO DA SILVA*

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

**Orientador: Dr. Otávio Luís de Santana
2º Orientador: Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**

***Bolsista CAPES**

**João Pessoa – PB - Brasil
Agosto/2015**

S586c

Silva, Amauri Francisco da.

Cálculo de potenciais de redução em meio aprótico (DMF) de adutos da reação de Morita-Baylis-Hillman com potencialidades biológicas anti-leishmania / Amauri Francisco da Silva.- João Pessoa, 2015.

117f. : il.

Orientadores: Otávio Luís de Santana, Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

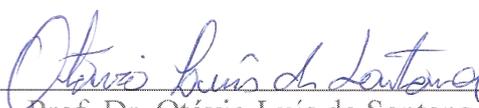
1. Química. 2. Adutos de Morita-Baylis-Hillman. 3. Atividade biológica. 4. Potenciais de redução. 5. Química medicinal. 6. Química computacional.

UFPB/BC

CDU: 54(043)

Cálculo de potenciais de redução em meio aprótico (DMF) de adutos da reação de morita-baylls-hillman com potencialidades biológicas anti-leishmania.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Amauri Francisco da Silva e aprovada pela banca examinadora em 10 de agosto de 2015.



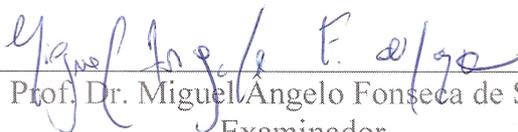
Prof. Dr. Otávio Luís de Santana

Orientador/Presidente



Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

2º. Orientador



Prof. Dr. Miguel Angelo Fonseca de Souza

Examinador



Profa. Dra. Karen Cacilda Weber

Examinador

Vem de Ti, Senhor

“Não tenho palavras pra agradecer tua bondade

Dia após dia me cercas com fidelidade

nunca me deixes esquecer

Que tudo o que tenho

Tudo o que sou

O que vier a ser

Vem de Ti Senhor.

Dependo de Ti

Preciso de Ti

Sozinho, nada posso fazer.

Descanso em Ti

Espero em Ti

Sozinho, nada posso fazer.

Nunca me deixes esquecer

Que tudo o que tenho

Tudo o que sou

O que vier a ser

vem de Ti Senhor.”

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente ao Deus todo poderoso, criador dos céus e da terra, pelo dom da vida. A toda minha família, em particular a minha mãe, Enedina, e avós, Severina e Severino. Aos meus irmãos, Almir e Aldemir. Aos meus sobrinhos, Bruno e Breno, por todo apoio, carinho, confiança e por acreditarem nesta conquista. Aos meus amigos, por fazerem parte dessa história. A minha esposa, Aylck, e ao meu filho, Caio por todo amor a mim concedido, dedicação e cuidados.

Agradecimentos

A Deus, por minha vida, por minha família, pela vida da minha esposa, por meus amigos, meus professores, pela fé, pelo amor incondicional, por todas as pessoas que Ele me permitiu conhecer e conviver, e por todo o cuidado e orientação.

Ao Professor, orientador, amigo e exemplo de pessoa, Dr. Otávio Luís de Santana e sua família. Agradeço pelas orientações, conversas científicas, amizade, confiança, paciência, dedicação, humildade, por todo conhecimento compartilhado, pela atenção, cuidado, e por me fazer acreditar que é possível realizar sonhos. Também quero agradecer a Heloyse, sua amada esposa, por todo apoio e carinho, bem como pelas jantãs, almoços, cafés e conversas, e a Luiz, seu querido filho, por diversas vezes dividir seu espaço comigo.

Aos professores do departamento de química da UFPB, em especial à Dr^a. Elizete Ventura, Dr. Silmar Andrade, Dr. Edvan Cirino, Dr. Gerd Bruno, Dr. Sidney Santana, Dr. Wagner Faustino, Dr. Ércules Teotônio, Dr. José Geraldo, Dr^a. Cláudia Braga, Dr. Maria Gardênnia, Dr. José Rodrigues, Dr. Fernando Volpi, Dr. Júlio Rebouças e Dr. Mário Vasconcellos, por todo ensinamento, dedicação, orientações, lições e por fazerem parte da minha formação acadêmica.

A toda minha família, em particular aos meus pais, e especificamente à minha mãe, Enedina Francisca da Silva, por todo amor, cuidado, dedicação, ensinamentos, exemplo de vida, paciência, lágrimas, sonhos e por acreditar em mim.

Aos meus avós maternos, Severino Ramos e Severina Francisca da Silva, por todo carinho, atenção, dedicação, apoio, amor, paciência, cuidados, exemplo de vida e por sonharem comigo, acreditar e por tudo durante esses “vinte poucos” anos de vida.

Aos meus irmãos, especialmente à Aldemir Francisco e toda sua família, e Almir Francisco, por toda convivência, amizade, conselhos, “ajuda de custo”, conversas diversas, por compartilhar momentos agradáveis e momentos difíceis também, e por todo apoio a mim concedido, muito obrigado!

Aos meus tios, Evandro Ramos e sua esposa, por todo apoio e por acreditarem, e Valmir Ramos (Balão), por todos os momentos alegres e descontraídos.

As minhas tias, Maria José (Zeza), seu esposo, Manoel Bezerra e seu filho, Manoel Júnior, por todo amor e atenção. E Maria Cristina (Tina), seu Esposo Rogélio Lopes, e seu Filho, Vitor Emanuel, por todo carinho, cuidado e amor.

A todos meus amigos e irmãos da Igreja Batista da Estação na pessoa do Pr. Rogério Soares e toda sua família, por todos os momentos vividos, pelas orações, pela amizade, pelos cuidados, pela união, por todos os sonhos e realizações compartilhados.

A todos meus amigos, em especial à: Almir de Souza, Renato do Monte e família, Misael Cardoso, Prof.º José Pedro Tavares e família, Samuel Fernandes e Família, Ricardo Varela e família, Bruno Clemente, Júlio Ardilles e família, Júnior (“Locutor”), Thiago Veloso, Theodomiro Andrade, Hélio Ramos, Josiel Ferreira, Júlio César, Anderson Paiva, Leibyson Lennon, Adyllyson Heverton, Prof.º Ivan Júnior, Prof.º Antônio Filho (Toninho), Prof.º Paulo Ricardo (Paulão), Prof.º Francisco Souza Neto (Xico Neto), Prof.º Severino Ricardo (Ricardão), Prof.º José Neilson, José Cosmo (Cosminho), Prof.º José Filho, Prof.ª Rejane Soares, Prof.ª Elza Amaro, Prof. José Hilton e todos os que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização desse sonho.

Aos amigos/irmãos que compõe o grupo/Banda “*Porta Estreita*”: Éric Rodrigues, Anderson Douglas, Irla Maria, Marta Estelle, Everton (Veto), Philippe Ricardo, Júlio César.

Agradeço a Irla Maria por todo apoio e por me substituir na escola com muita responsabilidade e profissionalismo.

A todos meus ex-professores(as), ex-alunos(as), amigos e todos os funcionários da Escola Estadual de Ensino Fundamental e Médio José Lins do Rego na cidade de Pilar-PB.

A todos amigos professores, demais funcionários e ex-alunos da Escola estadual de ensino Fundamental e Médio Maria Lins na cidade de São Miguel de Taipú.

Aos amigos da UFPB, em especial à: Francisco Xavier (Chico), Lucas Abreu (“*louco abreu*”), Josenildo Manoel, José de Lima, Jéssica Lana, Héllen (Boy), Manoel Madeiro, Jandelson Moura, Edson Félix, José Ronaldo, Danilo José, José Erinaldo (Naldão), Iran Ferreira, Antônio João, Arthur, Alex Meireles, Juliana Monteiro, Adamastor Torres, Elizeu Caiana, Ítalo, Evandro Paulo, Ana Rita, Helton, Alan Leite, Abdias Paulo, Dilsom Barros, Iraguacy, Patrícia Roque, Anderson Simões.

Aos meus amigos/irmãos de lutas, de batalhas, de produção, de alegrias, de tristezas, de força de vontade e de muita dedicação do Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas (LMMRQ), Miguel Ângelo, Railton Barbosa (“faz tudo”), Vanessa Cristina, Lucinêz Dantas, Ezequiel Fragoso, Gessenildo Rodrigues, e aos demais amigos, colaboradores e alunos de iniciação científica, meu muito obrigado!

Aos funcionários da coordenação e departamento de Química UFPB, especialmente a Dona Lídia.

Ao Programa de Pós-graduação em Química da UFPB e aos funcionários.

Aos CENAPADs da UNICAMP-SP e da UFC-CE.

A CAPES, pela bolsa concedida, e a UFPB pela oportunidade de formação acadêmica.

A minha querida e amada esposa, Aylck Palácio, por todo amor, carinho, atenção, alegrias, cumplicidade, aflições, e por todos esses anos de convívio e de muito aprendizado mútuo. Que Deus continue nos abençoando sempre. Te amo!

Ao meu filho, Caio, por toda inspiração e por trazer paz a mim todas as vezes que precisei. Te amo.

Resumo

Compostos nitroaromáticos derivados da *reação de Morita-Baylis-Hillman* (RMBH) vêm sendo testados no tratamento de doenças extremamente negligenciadas, tais como malária, doença de Chagas e leishmanioses. Uma importante observação experimental consiste na relação entre a atividade biológica (medida pelo IC_{50}) e o potencial de redução (estimado pelos potenciais de pico anódico e catódico determinados por técnicas eletroanalíticas) destes compostos, este último diretamente ligado à redução do grupo nitro ($-NO_2$). Por esta razão, métodos eletroquímicos têm sido utilizados com o intuito de simular a biorredução enzimática destes compostos, como reportado por Vasconcellos e colaboradores (*J. Braz. Chem. Soc.* 23:894, 2012). O objetivo deste trabalho foi o de desenvolver um protocolo computacional para a predição de potenciais de redução em meio aprótico para auxiliar a modelagem molecular de novos compostos com a atividade farmacológica desejada. O protocolo direto desenvolvido (para solventes apróticos) consiste na realização de cálculos DFT com os funcionais B98, PBE1PBE ou M06-2X, com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM (com o método de cavitação padrão UFF/VdW). Os resultados mostram que é possível prever a variação experimental do potencial de redução com pelo menos 70 % de confiança (em uma faixa de valores experimentais de apenas 140 mV) e erros médios absolutos inferiores a 45 mV (muito inferior à incerteza experimental do potencial de redução absoluto do eletrodo de hidrogênio, que é de cerca de 400 mV) e desvio-padrão de cerca de 35 mV (inferior a 1,0 kcal/mol). A aplicação do protocolo direto a uma série de 65 moléculas não-correlacionadas, cujos potenciais de redução variam em uma faixa de mais de 6 V, forneceu um modelo com mais de 99 % de poder preditivo. A partir da aplicação do protocolo a uma série de 40 moléculas, para as quais ainda não estão disponíveis resultados experimentais, foi possível prever que algumas destas estruturas podem possuir potenciais mais favoráveis ao processo de biorredução que os estudados na etapa de calibração, o que as tornam candidatas à novos fármacos.

Palavras-chave: Adutos de Morita-Baylis-Hillman; Atividade Biológica; Potenciais de Redução; Química Medicinal, Química Computacional.

Abstract

Nitroaromatic compounds derived from Morita-Baylis-Hillman reaction (RMBH) have been tested in the treatment of most neglected diseases such as malaria, Chagas disease and leishmaniasis. An important experimental observation is the relation between biological activity (measured by IC_{50}) and reduction potential of these compounds (estimated by the cathodic and anodic peak potentials determined by electroanalytical techniques), the latter directly connected to the reduction of the nitro group ($-NO_2$). For this reason, electrochemical methods have been used in order to mimic the enzymatic bioreduction of these compounds, as reported by Vasconcellos *et al.* (*J. Braz. Chem. Soc.* 23:894, 2012). The objective of this work was to develop a computational protocol to predict the reduction potential in aprotic media to support the molecular modeling of new compounds with desired pharmacological activity. The developed direct protocol (for aprotic solvents) consists of performing DFT calculations with B98, PBE1PBE or M06-2X functionals with 6-31+G(d,p) basis set and C-PCM solvation method (with standard cavitation method UFF/VdW). The results show that it is possible to predict the experimental variation of the reduction potential of at least 70 % of confidence (in a range of experimental data of only 140 mV) with absolute average errors less than 45 mV (much less than the experimental uncertainty of the absolute reaction potential of hydrogen electrode, approximately 400 mV) and standard deviation of about 35 mV (inferior to 1,0 kcal/mol). The application of direct protocol for a series of 65 uncorrelated molecules, whose reduction potentials vary in a range of more than 6 V, provided a model with more than 99% of predictive power. From the application of the protocol to a series of 40 molecules, for which experimental results are not available, it was possible to predict that some of these structures may have more favorable potentials to bioreduction process than the systems used in the calibration step, which makes them candidates for new drugs.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman Adducts; Biological Activity; Reduction Potential; Medicinal Chemistry, Computational Chemistry.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Mecanismo de biorredução enzimática de nitrocompostos aromáticos.....	29
Figura 2: Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	31
Figura 3: Esquema de uma <i>célula eletroquímica</i> . Adaptado de Skoog. ^[55]	33
Figura 4: Esquema para medição do potencial da reação redox. Adaptado de Skoog. ^[55]	34
Figura 5: Configuração de uma célula eletroquímica típica de três eletrodos. Adaptado de Pacheco. ^[56]	37
Figura 6: (a) Exemplo de sinal de excitação e (b) de um voltamograma cíclico. Potenciais medidos em relação ao <i>eletrodo saturado de calomelano</i> (ESC). Adaptado de Skoog. ^[55]	37
Figura 7: Ciclo termodinâmico para uma meia-reação de redução utilizado para descrever a composição da energia livre de redução $\Delta_{\text{red}}G_m^0$ e o correspondente potencial de redução padrão E^0 . As linhas sólidas indicam o cálculo direto, e as tracejadas as etapas indiretas.	39
Figura 8: Combinação linear de 3 gaussianas em uma GTO contraída para a representação de uma função STO. Adaptado de Jensen. ^[84]	46
Figura 9: Exemplo de cavitação gerada por modelos de solvatação implícita. Adaptado de Pliego. ^[92]	49
Figura 10: Descrição dos modelos de geração de superfície da cavidade do soluto. Adaptado de Pascual-Ahuir. [□]	49
Figura 11: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Pople e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	55
Figura 12: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Pople e modelo de solvatação SMD, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	57
Figura 13: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Dunning e modelos de solvatação C-PCM e SMD, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	58
Figura 14: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d) e	

modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	60
Figura 15: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	61
Figura 16: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31++G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	62
Figura 17: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos AMBH investigados, utilizados para a definição do protocolo direto. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	63
Figura 18: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais B97D e wB97XD, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	65
Figura 19: Análise das contribuições E_{gas}^0 e E_{svt}^0 para o potencial de redução absoluto da meia-reação, obtidos com o método PBE1PBE/6-311++G(3df,2pd)//PBE1PBE/6-311+G(d,p) na fase gasosa, sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação. Solvente: DMF.	69
Figura 20: Análise das contribuições E_{gas}^0 e E_{svt}^0 para o potencial de redução absoluto da meia-reação, obtidos com o método M06-2X/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/6-311+G(d,p) na fase gasosa, sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação. Solvente: DMF.	69
Figura 21: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução de 65 estruturas não-correlacionadas, em acetonitrila. Os resultados B3LYP, obtidos do banco de dados, são apresentados para comparação. Referência: SHE.....	78
Figura 22: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução dos 5 nitrocompostos não-correlacionadas, em acetonitrila. Os resultados B3LYP, obtidos do banco de dados, são apresentados para comparação. Referência: SHE.	80

Figura 23: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução dos 12 AMBH em etanol. Referência: $\text{Ag}|\text{AgCl}, \text{Cl}^- 0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 81

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estrutura química dos compostos nitroaromáticos AMBH estudados por Vasconcellos.....	24
Tabela 2: Potenciais de redução (E_{pc} [V]) e atividades biológicas (IC_{50} [μ M]) dos AMBH estudados.	24
Tabela 3: Estrutura química dos compostos nitroaromáticos AMBH estudados por Kundu. .	25
Tabela 4: Estruturas otimizadas dos 12 AMBH investigados em DMF, obtidas a nível HF/6-31+G(d). As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.	53
Tabela 5: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Pople e modelo de solvatação C-PCM.....	55
Tabela 6: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Pople e modelo de solvatação SMD.	57
Tabela 7: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Dunning e modelos de solvatação C-PCM e SMD.....	58
Tabela 8: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d) e modelo C-PCM.....	60
Tabela 9: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo C-PCM.....	61
Tabela 10: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31++G(d,p) e modelo C-PCM.....	62

Tabela 11: Estruturas Ia e IIIa otimizadas com e sem ligação de hidrogênio intramolecular, obtidas com o funcional M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM. As estruturas foram re-otimizadas com os funcionais B98 e PBE1PBE.	64
Tabela 12: Modificações dos potenciais de redução das estruturas que contém ligação de hidrogênio intramolecular devidas à remoção desta interação específica, obtidas com os funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM.....	64
Tabela 13: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais B97D e wB97XD, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo C-PCM.	65
Tabela 14: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método B3LYP na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.	66
Tabela 15: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método PBE1PBE na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.	67
Tabela 16: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método M06-2X na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.	67
Tabela 17: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método B2PLYP na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.	68
Tabela 18: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método CBS-4M na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.	68
Tabela 19: Superfícies de potencial eletrostático das formas neutra e reduzida de 6 AMBH investigados em DMF (grupos I e II), calculadas a nível HF/6-31+G(d,p). A coloração azul corresponde a uma região de carga parcial positiva, e vermelha a carga parcial negativa.	71

Tabela 20: Superfícies de potencial eletrostático das formas neutra e reduzida de 6 AMBH investigados em DMF (grupos III e IV), calculadas a nível HF/6-31+G(d,p). A coloração azul corresponde a uma região de carga parcial positiva, e vermelha a carga parcial negativa.	72
Tabela 21: Variação de carga no grupo nitro ($\Delta q(\text{Nitro})$) e carga no nitrogênio do grupo nitro ($q(\text{N})$), obtidas pelo método NBO com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.	74
Tabela 22: Energias de ionização (I) e afinidades eletrônicas (A) verticais, obtidas com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.	75
Tabela 23: Durezas (η) e eletronegatividades (χ), estimadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas, obtidas com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.	76
Tabela 24: Estruturas químicas de 10 compostos nitroaromáticos propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.	83
Tabela 25: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série A propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.	84
Tabela 26: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série B propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.	85
Tabela 27: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série C propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.	86
Tabela 28: Estruturas otimizadas de 10 compostos nitroaromáticos propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.	87
Tabela 29: Estruturas otimizadas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série A propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.	88
Tabela 30: Estruturas otimizadas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série B propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.	89

Tabela 31: Estruturas otimizadas de 6 compostos nitroaromáticos derivados da série C propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.	90
Tabela 32: Potenciais de redução teóricos de 22 nitroaromáticos propostos calculados pelo protocolo direto com a base 6-31+G(d,p) e modelo contínuo de solvatação C-PCM. Potenciais em Volts. Diferenças entre métodos em milivolts. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	91
Tabela 33: Potenciais de redução teóricos de 18 nitroaromáticos propostos calculados pelo protocolo direto com a base 6-31+G(d,p) e modelo contínuo de solvatação C-PCM. Potenciais em Volts. Diferenças entre métodos em milivolts. Solvente: DMF. Referência: Ag AgCl,Cl ⁻ 0,1 mol·L ⁻¹	92

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMBH - Aduto(s) de Morita-Baylis-Hillman

AM1 - *Austin Model 1*
(Modelo de Austin 1)

CADD - *Computer-Assisted Drug Design*
(Modelagem de Fármacos Auxiliada por Computador)

C-PCM - *Polarizable Conductor Calculation Model*
(Modelo de Cálculo pelo Condutor Polarizável)

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

E_{pa} - Potencial de Pico Anódico

E_{pc} - Potencial de Pico Catódico

GTO - *Gaussian Type Orbitals*
(Orbitais Tipo Gaussiano)

HF - Hartree-Fock

IC₅₀ - *Half Maximal Inhibitory Concentration*
(Concentração Inibitória 50%)

NBO - *Natural Bond Orbital*
(Orbital Natural de Ligação)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCM - *Polarizable Continuum Model*
(Modelo do Contínuo Polarizável)

QSAR - *Quantitative Structure-Activity Relationship*
(Relação Quantitativa Estrutura-Atividade)

- QSPR - *Quantitative Structure-Property Relationship*
(Relação Quantitativa Estrutura-Propriedade)
- RMBH - Reação de Morita-Baylis-Hillman
- SAS - *Solvent Accessible Surface*
(Superfície Acessível ao Solvente)
- SCF - *Self-Consistent Field Method*
(Método de Campo Auto-Consistente)
- SES - *Solvent Excluding Surface*
(Superfície Excludente ao Solvente)
- SHE - *Standard Hydrogen Electrode*
(Eletrodo Padrão de Hidrogênio)
- SMD - *Universal Solvation Model (based on Density)*
(Modelo de Solvatação Universal, baseado na densidade eletrônica)
- SOD - Superóxido Dismutase
- STO - *Slater Type Orbitals*
(Orbitais Tipo Slater)
- UFF - *Universal Force Field*
(Campo de Força Universal)
- VdW - *Van der Waals Surface*
(Superfície de Van der Waals)

Sumário

1 Introdução	23
2 Objetivos	26
2.1 <i>Objetivo Geral</i>	26
2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	26
3 Nitrocompostos: Uma Breve Revisão	27
3.1 <i>Indústria de Medicamentos e Leishmanioses</i>	27
3.2 <i>Nitrocompostos e Redução do Grupo Nitro</i>	29
3.3 <i>Modelagem Computacional de Fármacos</i>	30
3.4 <i>AMBH e Atividade Biológica</i>	31
4 Fundamentação Teórica	33
4.1 <i>Eletroquímica: Aspectos Termodinâmicos</i>	33
4.2 <i>Técnicas Eletroanalíticas: Voltametria Cíclica</i>	36
4.3 <i>Potenciais de Redução Teóricos: Procedimentos</i>	39
• Procedimento Direto	40
• Procedimento Indireto	41
4.4 <i>Métodos Computacionais: Aspectos Gerais</i>	44
• Métodos HF e DFT	44
• Funções de Base	46
• Métodos Implícitos de Solvatação	48
5 Metodologia	50
5.1 <i>Procedimento Direto</i>	50
5.2 <i>Procedimento Indireto</i>	52

6 Resultados e Discussão	53
6.1 <i>AMBH em Meio Aprótico</i>	53
• Estruturas Otimizadas	53
• Procedimento Direto	54
• Procedimento Indireto	66
• Busca por Correlações: Durezas, Eletronegatividades e Variações de Cargas	70
6.2 <i>Transferibilidade dos Protocolos</i>	77
• Solvente Aprótico	77
• Solvente Prótico	81
6.3 <i>Aplicação a Novos Sistemas</i>	82
7 Considerações Finais	93
8 Perspectivas	95
9 Apêndices	96
9.1 <i>AMBH em Meio Aprótico</i>	96
9.2 <i>Transferibilidade dos Protocolos</i>	101
10 Referências	107

1 Introdução

O desenvolvimento de metodologias sintéticas para a formação de ligações entre carbonos é um dos grandes desafios da Química Orgânica.^[1-2] A classe de reações de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) constitui uma importante metodologia sintética por apresentar “economia de átomos”, ou seja, todos os átomos dos reagentes são inseridos no produto da reação, denominados adutos.^{[3-4]*} A formação direta de adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) possibilita converter materiais baratos em compostos multi-funcionalizados com auxílio de catalisadores adequados.^[3-4] Esta metodologia possibilita a realização de reações em água ou em solventes atóxicos, minimizando o impacto ambiental, sendo, por esta razão, considerado um processo limpo.^[3-4] Apesar disto, esta metodologia ficou esquecida por anos, tendo sido retomada somente nos anos 80 por alguns pesquisadores com o uso de novos catalisadores para a obtenção de compostos de interesse com vasta aplicação.^[5-6]

AMBH têm sido sintetizados e avaliados por Vasconcellos e colaboradores quanto as suas potencialidades biológicas no combate a várias doenças,^[7-8] dentre as quais se destacam as leishmanioses.^[9] Em 2012, Vasconcellos e colaboradores reportaram uma série de 12 adutos que apresentam efeito anti-leishmania, verificada após testes *in vitro* e *in vivo*.^[10-11] Com o uso de técnicas eletroanalíticas, observou-se que os adutos investigados possuem boa relação entre o potencial de redução (estimado pelo potencial de pico catódico E_{pc}) e a atividade biológica (IC_{50} , que corresponde a concentração inibitória para eliminar 50 % de uma população do microorganismo), esta última estritamente relacionada à redução do grupo nitro ($-NO_2$).^[12-16] Devido a esta característica, métodos eletroquímicos têm sido utilizados para simular a biorredução enzimática desta classe de substâncias, pois este processo desempenha um papel importante na ação farmacológica dos compostos nitroaromáticos.^[10,12]

No presente trabalho, são apresentados (**Tabela 2**) os resultados experimentais dos potenciais de redução dos 12 AMBH estudados por Vasconcellos.^[10] Tais potenciais foram obtidos por voltametria cíclica, voltametria de onda quadrada e voltametria de pulso diferencial, em meio aprótico (*N,N*-dimetilformamida [DMF], com perclorato de tetrametilamônio [PTBA] como eletrólito-suporte, com um eletrodo de referência de $Ag|AgCl, Cl^-$ 0,1 mol L⁻¹, a 25 °C). Com o intuito de facilitar o entendimento e seguindo a nomenclatura utilizada previ-

* De acordo com a IUPAC (*Compendium of Chemical Terminology*, Gold Book), um *aduto* é um produto da adição direta de dois ou mais reagentes, de modo que contém todos os átomos das espécies iniciais.

amente,^[10] dividiu-se os adutos em três classes (isômeros *orto*, *meta* e *para*) e quatro grupos (de acordo com os substituintes), como apresentado na **Tabela 1**. Os resultados prévios, apresentados na **Tabela 2**, indicam que os compostos *orto*-substituídos possuem maior facilidade de redução (potenciais menos negativos) em relação aos demais isômeros, o que se correlaciona com uma maior atividade biológica.[†] Os potenciais de redução mais elevados nos isômeros *orto* podem estar relacionados à formação de ligação de hidrogênio intramolecular,^[17] que torna o nitrogênio do grupo nitro mais deficiente em elétrons e, possivelmente, estabiliza o composto reduzido.

Tabela 1: Estrutura química dos compostos nitroaromáticos AMBH estudados por Vasconcellos.

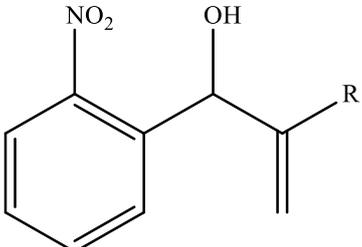
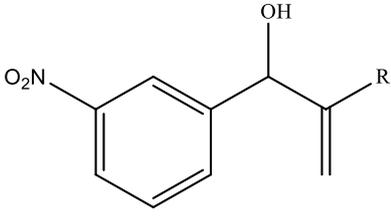
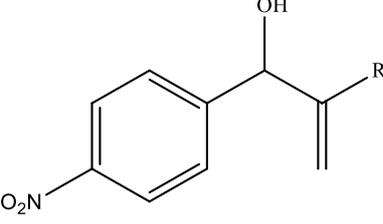
		
<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
Ia: R = CN	Ib: R = CN	Ic: R = CN
IIa: R = CO ₂ CH ₃	IIb: R = CO ₂ CH ₃	IIc: R = CO ₂ CH ₃
IIIa: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	IIIb: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	IIIc: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
IVa: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	IVb: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	IVc: R = CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Tabela 2: Potenciais de redução (E_{pc} [V]) e atividades biológicas (IC_{50} [μ M]) dos AMBH estudados.

AMBH	<i>a (orto)</i>		<i>b (meta)</i>		<i>c (para)</i>	
	E_{pc}	IC_{50}	E_{pc}	IC_{50}	E_{pc}	IC_{50}
I	-0,944	62,00	-1,028	238,27	-1,029	128,27
II	-1,061	50,08	-1,062	451,58	-1,084	196,16
III	-1,014	20,52	-1,056	64,57	-1,077	53,03
IV	-1,009	28,38	-1,058	72,23	-1,063	52,04

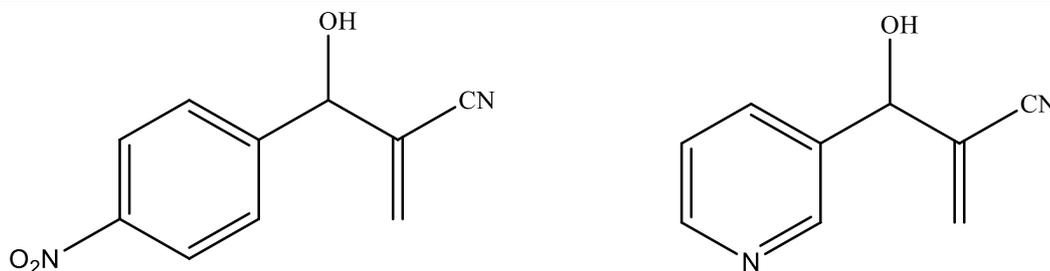
[†] É importante salientar que este efeito se observa nos grupos (*a-c*), mas não nas classes (I-IV), uma vez que o potencial de redução não é o único parâmetro que define a atividade biológica destes compostos.

Com base nestes resultados experimentais, desenvolveu-se no presente trabalho dois procedimentos, baseados na calibração dos métodos empregados, visando estabelecer protocolos computacionais para a previsão do potencial de redução de compostos orgânicos em meio aprótico.[‡] Diferentes parâmetros estatísticos relativos ao ajuste linear entre os dados teóricos e experimentais foram considerados na avaliação dos protocolos.

Com o protocolo de cálculo definido, testou-se a sua transferibilidade considerando-se 65 moléculas não-correlacionadas, para os quais os potenciais apresentam uma ampla faixa de variação, obtidos em um solvente aprótico (acetonitrila)^[18] diferente do utilizado na etapa de calibração (DMF).[§]

Em seguida, foram projetadas 40 novas moléculas, com semelhanças estruturais em relação às 12 AMBH estudadas, tendo-se estimado seus potenciais de redução em DMF. As novas moléculas foram propostas a partir de modificações estruturais em compostos da reação de Morita-Baylis-Hillman, mostradas na **Tabela 3**, que foram estudadas por Kundu e colaboradores em 1999 e que apresentaram ação antimalarial.^[19]

Tabela 3: Estrutura química dos compostos nitroaromáticos AMBH estudados por Kundu.



Ao final, testou-se a aplicabilidade dos protocolos a uma nova série de dados eletroquímicos, obtidos em solvente prótico (etanol), referentes aos 12 AMBH investigados.^[20]

[‡] Uma descrição adequada do processo de redução de solutos polares em meio prótico só é possível com a consideração explícita de moléculas de solvente.

[§] A propósito das 65 estruturas, ver Apêndice 9.2.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver um protocolo computacional para a previsão do potencial de redução em meio aprótico, visando auxiliar a modelagem molecular de novos compostos para os quais a atividade farmacológica dependa do processo de biorredução enzimática, em especial nitro-compostos anti-Leishmania.

2.2 Objetivos Específicos

1. Testar diferentes procedimentos para o cálculo do potencial de redução, em especial um procedimento direto (no qual o potencial de redução é previsto a partir da determinação das energias livres de estruturas em seus estados de referência e reduzido – conjunto mínimo de cálculos) e outro indireto (baseado em um ciclo termodinâmico, no qual diferentes contribuições para a energia livre são determinadas separadamente – contribuições de redução e de solvatação).^[21-23]
2. Proceder a “*calibração*” dos procedimentos direto e indireto a partir da determinação da combinação de diferentes métodos de estrutura eletrônica e de solvatação, visando a melhor reprodução dos resultados experimentais relativos a 12 estruturas de AMBH reportados por Vasconcelos e colaboradores.^[10-11]
3. Verificar possíveis correlações entre os potenciais de redução experimentais e teóricos com outros parâmetros moleculares, tais como: variação de carga no grupo nitro (devida à reação de redução), carga parcial no nitrogênio do grupo nitro (na estrutura de referência), dureza e eletronegatividade moleculares (estimadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais).^[10-11]
4. Verificar a transferibilidade do protocolo desenvolvido para a previsão de potenciais de redução de outros sistemas moleculares em solvente aprótico diverso do utilizado na calibração,^[18] bem como dos 12 AMBH sob investigação em um solvente prótico, cujos dados experimentais foram reportados por Vasconcelos e colaboradores.^[20]

3 Nitrocompostos: Uma Breve Revisão

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) define a Química Medicinal como uma área de pesquisa que se baseia na Química com aspectos de Medicina, Biologia, Biofísica, Farmacologia, Matemática, Computação, dentre outras áreas.^[24] É, portanto, uma área *trans* (sobre a inserção de um conceito em outro), *multi* (sobre a coexistência de múltiplos conceitos) e *interdisciplinar* (sobre a existência de interfaces entre as áreas), de modo que é fundamental a coordenação de trabalhos entre diversos grupos de pesquisa. Constitui um ramo complexo do conhecimento científico que objetiva planejar, descobrir, identificar e preparar novos compostos bioativos. Além de concentrar sua atenção na elucidação e interpretação dos mecanismos de reação, visa identificar parâmetros que expliquem a relação entre a estrutura e a atividade farmacológica observada. Trata-se, portanto, de uma área do conhecimento de extrema importância para os avanços da ciência farmacêutica, diante da necessidade de se desenvolver e produzir medicamentos novos e mais eficientes, visando atender as necessidades da população no tratamento de doenças.^[25-28] No entanto, o interesse social não é o único aspecto a direcionar a realização de pesquisas nesta área de conhecimento, como se discute a seguir.

3.1 Indústria de Medicamentos e Leishmanioses

Algumas doenças, denominadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “doenças globais”, recebem uma atenção especial por parte das indústrias farmacêuticas. Todos os anos, bilhões de dólares são investidos no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de problemas comuns em países desenvolvidos, como obesidade, calvície, impotência sexual, efeitos do envelhecimento, câncer e doenças cardíacas.^[29] Em contrapartida, algumas doenças infecciosas afetam áreas pobres do mundo e não despertam o interesse da indústria de medicamentos, sendo classificadas como “negligenciadas” ou “extremamente negligenciadas”.^[30-31] As doenças negligenciadas são causadas por agentes infecciosos ou parasitas que são endêmicos em países de baixa renda, enquanto as extremamente negligenciadas afetam pessoas que vivem em condições miseráveis. Para essas duas classes de doenças o número de medicamentos ainda é muito limitado. Em alguns casos podem levar a morte. Ocorrem, principalmente, em países da África, Ásia e América Latina.

As doenças tropicais são classificadas pela OMS como negligenciadas ou extremamente negligenciadas e atingem uma população de cerca de um bilhão de pessoas pobres.^[32] Consistem em um grupo de treze infecções provocadas por algum tipo de parasita ou bactéria. Tais doenças incluem três infecções por helmintos transmitidos pelo solo (ascariasis, ancilostomíase e tricuriase), filariose linfática, oncocercose, dracunculose, úlcera de Buruli, hanseníase (lepra), esquistossomose, doença de Chagas, doença do sono (tripanossomíase africana), tracoma e leishmanioses.

As leishmanioses se encontram entre as doenças extremamente negligenciadas e, portanto, as pessoas que sofrem dessas enfermidades dispõem de um número reduzido de medicamentos para o seu tratamento. São causadas por protozoários parasitas de mais de 20 espécies do gênero *Leishmania*.^[33] Segundo dados da OMS, cerca de 350 milhões de pessoas se encontram em área de risco em aproximadamente 90 países, com aproximadamente 12 milhões de pessoas afetadas e ocorrência de 2 milhões de novos casos por ano, levando a cerca de 51 mil mortes registradas anualmente provocadas por algum tipo de leishmaniose.^[34]

Leishmanioses são primariamente zoonoses, mas podem afetar o ser humano, tornando-se uma antropozoonose. A transmissão se dá pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectados. As principais formas da doença são a cutânea, a mucocutânea e a visceral. A leishmaniose cutânea provoca úlceras na pele, ou seja, em partes expostas do corpo, levando a profundas cicatrizes, desfiguração e até deficiência. A leishmaniose mucocutânea é mais agressiva, pois pode causar a extirpação total ou parcial de membranas da boca, nariz e garganta. A leishmaniose visceral é considerada a forma mais grave da doença, pois afeta órgãos vitais do corpo e apresenta sintomas pouco comuns, como febres, perda de peso, anemia e aumento de alguns órgãos, como baço e fígado.^[35]

3.2 Nitrocompostos e Redução do Grupo Nitro

Na década de 1940, milhares de nitrocompostos foram testados quanto a eficiência no combate a várias doenças, com boa atividade anti-bacteriana, anti-parasitária, anti-hipertensão, anti-inflamatória, anti-coagulante, anti-histamínico H_2 , além de apresentar efeitos sedativo e hipnótico.^[12] Após alguns anos, foram descobertos efeitos tóxicos desses compostos, ligados a presença do grupo nitro, o que provocou uma diminuição na utilização e desenvolvimento de novos fármacos baseados em nitrocompostos.^[12] Porém, medicamentos contendo o grupo nitro em sua estrutura química ainda continuam sendo usados na terapia humana e veterinária.^[36] O mecanismo do processo de biorredução enzimática do grupo nitro, bem como a ação toxicológica e mutagênica dos nitrocompostos, tem sido discutidos.^[12-16]

Embora a atividade biológica de um fármaco dependa de uma série de fatores, tais como metabolismo, toxicidade, biodisponibilidade, estrutura química do composto e o ambiente químico reacional, o processo de biorredução do grupo nitro é considerado um pré-requisito para a atividade desta classe de compostos. O mecanismo da ação farmacológica dos nitrocompostos e, mais especificamente, da redução do grupo nitro ainda é considerado complexo, ainda havendo mais de um modelo.^[12-16] Em 1999, Viodé e colaboradores propuseram um mecanismo, o mais aceito atualmente, segundo o qual o processo, catalisado pela enzima NADPH (Citocromo P450 redutase), é dividido em rotas biossintéticas, com geração de intermediários e radicais reativos (**Figura 1**).^[37-38]

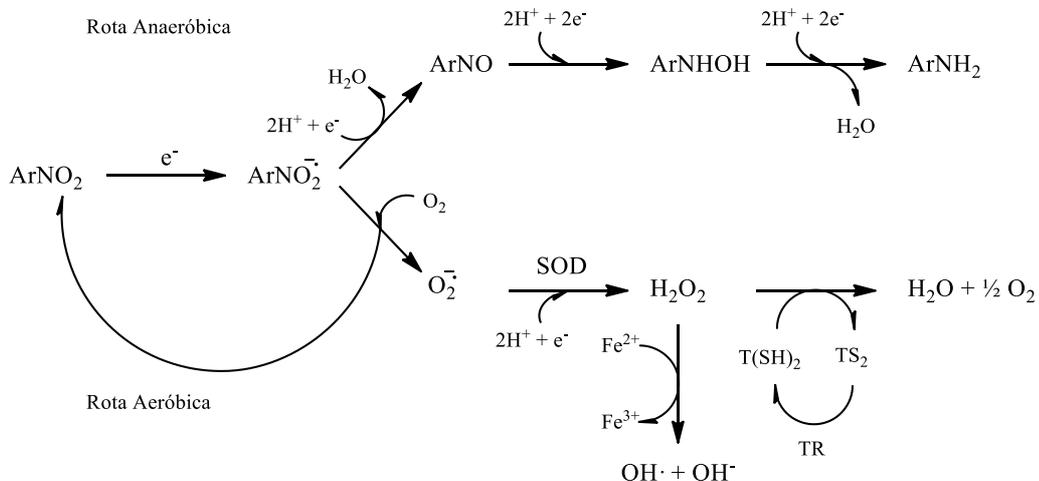


Figura 1: Mecanismo de biorredução enzimática de nitrocompostos aromáticos.

Um importante aspecto do processo de biorredução do grupo nitro *in vivo*, determinante para a bioatividade da maioria dos nitrocompostos, é devido a formação de radicais livres, que são tóxicos para as bactérias e parasitas, o que justifica seu uso terapêutico como agentes anti-bacterianos, anti-parasitários e anti-câncer. Os radicais livres possuem um tempo de vida baixo, porém longo o suficiente para a migração do local onde foram formados aos vários sítios biológicos, podendo, assim, reagir com o DNA, com enzimas e membranas biológicas.^[10,12,36]

3.3 Modelagem Computacional de Fármacos

Embora os métodos clássicos (que envolvem síntese de muitas substâncias estruturalmente similares a uma molécula-protótipo de interesse, além de muitos testes de atividade biológica) utilizados na descoberta de fármacos sejam ainda importantes, estes demandam muito tempo e esforço de investigação. A Química Medicinal tem recebido grandes contribuições da Química Computacional devido ao conceito de “modelagem molecular”, que consiste na investigação de estruturas e de suas propriedades por métodos teóricos, dando origem ao “planejamento de fármacos auxiliado por computador” (CADD, do inglês *Computer-Assisted Drug Design*).^[39-42]

Muitos compostos bioativos são projetados a partir da identificação de relações quantitativas entre propriedades teórico-computacionais e dados experimentais (QSAR e QSPR, do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationship* e *Quantitative Structure-Property Relationship*).^[43-44] Uma vez estabelecidos os modelos matemáticos que relacionam estrutura química a atividade biológica de uma classe de compostos, pode-se modelar novas moléculas a partir de parâmetros físico-químicos previstos computacionalmente, de modo a direcionar a síntese de novos compostos. Este procedimento pode ser utilizado para a modelagem molecular de fármacos e de novos materiais. Outro método de modelagem molecular de fármacos é o *docking molecular*.^[45]

3.4 AMBH e Atividade Biológica

Relatos das primeiras substâncias orgânicas preparadas em laboratório para fins medicinais remontam ao fim do século XIX e início do século XX.^[1-2] Até então, o que se conhecia como Química Orgânica se baseava, principalmente, em compostos extraídos de plantas ou de excreções de outros seres vivos. Ainda no início do século passado, uma grande janela foi aberta para a produção industrial de novas substâncias sintéticas graças ao desenvolvimento da carboquímica e da petroquímica. Um aspecto central para estes processos é a síntese orgânica, para a qual a formação eficiente de ligações entre carbonos demanda o desenvolvimento de metodologias sintéticas, tais como as reações de Grignard, Diels-Alder, Friedel Crafts e de Morita-Baylis-Hillman, dentre outras.^[5-6]

A reação de Morita-Baylis-Hillman é definida como a reação que resulta na formação de ligação entre um carbono eletrofílico sp^2 , normalmente de um aldeído, e um carbono da posição α de uma olefina ligada a um grupo retirador de elétrons (**Figura 2**).^[5-6] Em 1968, Morita realizou esta reação pela primeira vez, tendo utilizado fosfinas terciárias como catalisadores. Porém, em 1972 Baylis e Hillman realizam a reação usando aminas, ésteres, nitrilas, cetonas e uma série de aldeídos, além de utilizar aminas terciárias e cíclicas como catalisadores, obtendo melhores resultados.^[5-6] Esta reação possui características importantes, tais como regio, quimio e estereosseletividade, economia de átomos e utilização de solventes atóxicos.^[3-6] Um dos problemas da RMBH é a sua baixa velocidade, embora novos catalisadores e condições de reação tenham sido testados, tais como utilização de alta pressão, ultrassom e microondas, o que tem contribuído para reduzir o tempo de reação.^[11,46]

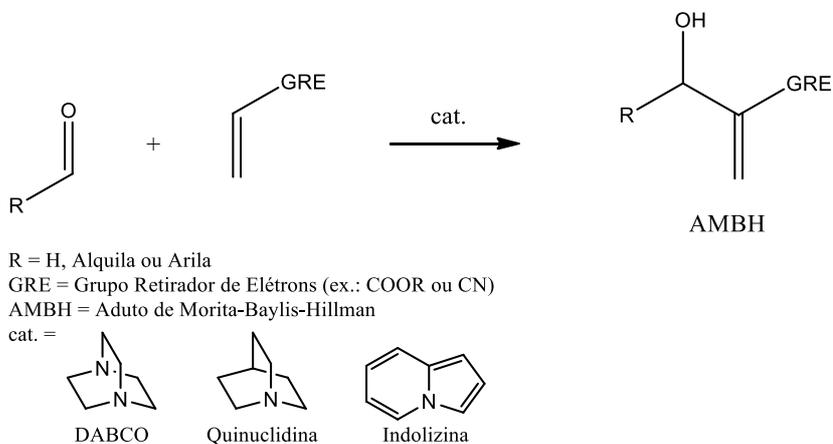


Figura 2: Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Alguns dos primeiros derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman com potencialidades biológicas foram obtidos em 1999 por Kundu e colaboradores, cujos adutos foram testados *in vitro* e *in vivo* contra o *Plasmodium falciparum*, o principal causador da malária.^[19] Em 2005, Narender e colaboradores obtiveram 6 AMBH com boa atividade antimalarial.^[47] No ano seguinte, um grupo de pesquisadores da Unicamp-SP publicou uma série de 18 AMBH com atividade anti-neoplásica, tendo-se verificado que os adutos mais eficientes no combate a células tumorais foram os que apresentaram um grupo retirador de elétrons ligado ao anel aromático.^[48]

Desde 2006 Vasconcellos e colaboradores têm publicado trabalhos sobre este tema:

- 2006: 10 AMBH com atividade contra *Biomphalaria glabrata* (hospedeiro intermediário da esquistossomose);^[49]
- 2007: 16 AMBH com atividade contra as formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania amazonensis* (com atividades superiores a de drogas de referências contra a leishmaniose cutânea);^[8]
- 2009: 7 AMBH com atividade contra as formas promastigotas da *Leishmania chagasi* (parasita responsável pela leishmaniose visceral no Brasil);^[50]
- 2010: 16 AMBH aromáticos com atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi* (sintetizados com bons rendimentos e sem formação de co-produtos);^[51]
- 2012: revisão sobre AMBH aromáticos que tem apresentado atividades biológicas contra a *Leishmania Amazonensis* e *Chagasi* (cutânea e visceral), *Tripanossoma Cruzi* (causador da doença de Chagas), *Plasmodium falciparum* e *Berghei* (causadores da malária) e *Biomphalaria glabrata* (transmissor da esquistossomose), além de ação herbicida, antibacteriana, antifúngica e antitumoral.^[11]

Pode-se afirmar que, apesar do pouco conhecimento sobre o mecanismo biológico de atuação dos AMBH, as múltiplas vantagens do processo de obtenção destes compostos, bem como os bons resultados quanto a avaliação biológica, que confere grande potencial medicinal, justifica o crescimento da pesquisa nesta área.

4 Fundamentação Teórica

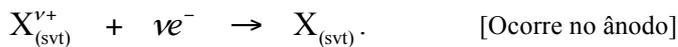
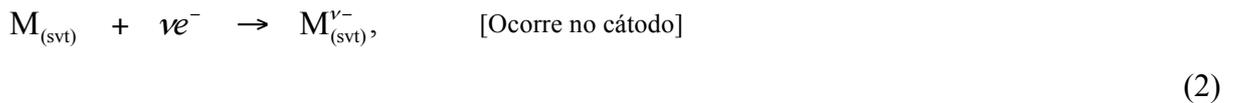
4.1 Eletroquímica: Aspectos Termodinâmicos

Para uma reação redox de ν elétrons envolvendo uma espécie M (que sofre redução) e outra X (que sofre oxidação), pode-se escrever (para espécies solvatadas, “svt”):^[52-55]



Qualquer reação redox pode ser expressa como a diferença entre duas *meias-reações* (ou *semi-reações*, escritas, por convenção, como redução; em geral, contra-íons não são descritos).

Por exemplo, a reação da eq. (1) pode ser representada pela combinação das meias-reações:



Cada meia-reação ocorre simultaneamente nas superfícies de dois eletrodos em uma *célula eletroquímica* (como a exemplificada na **Figura 3**). O eletrodo no qual ocorre oxidação é denominado *ânodo*, e o no qual ocorre redução, *cátodo*.

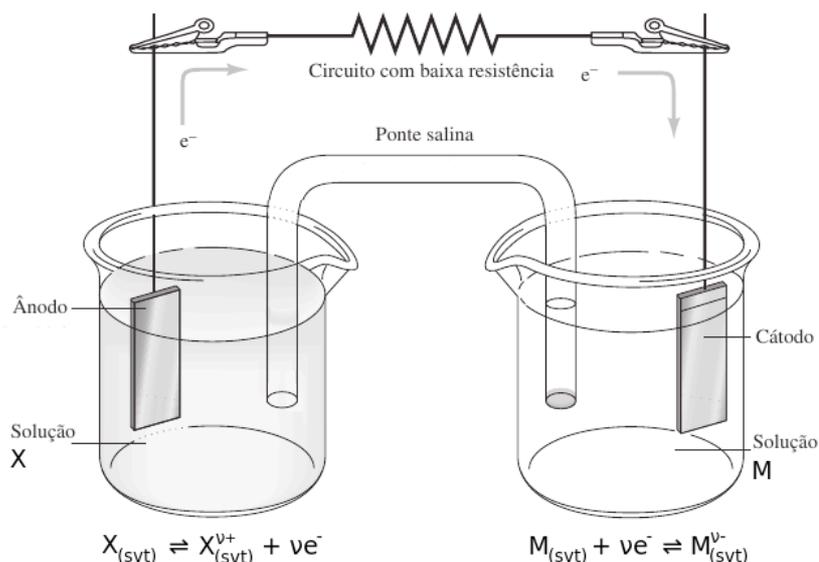


Figura 3: Esquema de uma *célula eletroquímica*. Adaptado de Skoog.^[55]

As reações químicas avançam em direção ao equilíbrio dinâmico, condição na qual as concentrações de reagentes e produtos no meio reacional não sofrem variações líquidas. No caso de uma reação redox, esta condição implica em uma diferença de potencial elétrico nula entre os eletrodos de uma célula eletroquímica. Uma reação redox que não atingiu o equilíbrio pode realizar trabalho elétrico, induzindo uma corrente elétrica em um circuito externo, o que permite estabelecer a relação termodinâmica entre a energia livre de uma reação redox e o potencial elétrico entre os eletrodos do sistema eletroquímico. Sob temperatura e pressão constantes o trabalho máximo (não mecânico, diferente do de expansão) que o sistema pode realizar é igual à variação da energia livre de Gibbs (dG , uma quantidade extensiva) em um processo espontâneo, e no caso de uma reação redox este trabalho corresponde ao trabalho elétrico ($dw_{e,\max}$):

$$dG = dw_{e,\max} \quad (3)$$

Para que dados termodinâmicos de interesse sejam obtidos, é necessário garantir que o sistema analisado opera em condições reversíveis (composição constante e reversibilidade), o que permite medir a energia livre do processo e relacioná-la ao trabalho não-mecânico. Em uma célula eletroquímica esta condição é alcançada aplicando-se um potencial elétrico E por uma fonte externa que se opõe ao da reação redox (**Figura 4**).

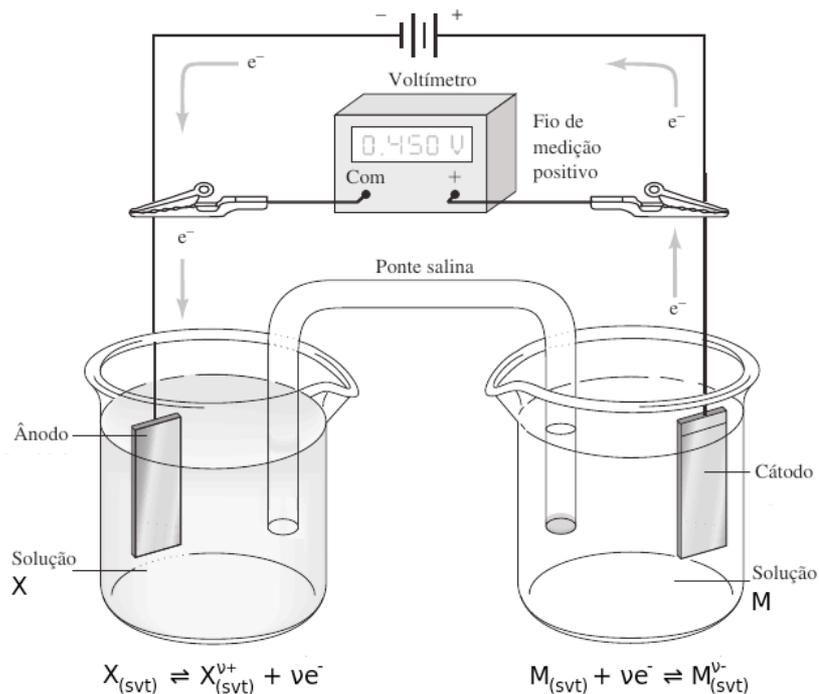


Figura 4: Esquema para medição do potencial da reação redox. Adaptado de Skoog.^[55]

Quando a reação redox expressa na eq. (1) avança $d\xi$ mols em certa composição, uma quantidade de carga $-(veN_A)d\xi$ (onde N_A é a *constante de Avogadro*) flui pelo circuito externo devido à reação. O trabalho elétrico corresponde ao produto da carga pelo potencial E , o que permite estabelecer a relação termodinâmica:

$$dG = -veN_A E d\xi, \quad F = eN_A, \quad \Delta_{\text{red}}G_m = \left(\frac{dG}{d\xi} \right)_{\text{red}} \Rightarrow \Delta_{\text{red}}G_m = -vFE, \quad (4)$$

onde F é a *constante de Faraday* (correspondente à carga de um mol de elétrons) e $\Delta_{\text{red}}G_m$ a *energia livre da reação redox* (quantidade intensiva molar). Pode-se relacionar o potencial E a composição da célula eletroquímica a partir da relação entre a energia livre da reação, a quantidade correspondente obtida em condições-padrão $\Delta_{\text{red}}G_m^0$ e o *quociente reacional* Q (que especifica a composição da célula eletroquímica):

$$\Delta_{\text{red}}G = \Delta_{\text{red}}G_m^0 + RT \ln Q, \quad Q = \frac{a_{M_{\text{red}}}^{v_{\text{red}}}}{a_{M_{\text{ref}}}}, \quad a_i = \text{Atividade} \Rightarrow E = E^0 - \frac{RT}{vF} \ln Q. \quad (5)$$

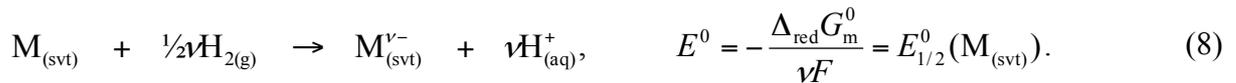
Esta é a *equação de Nernst*, onde o potencial de redução padrão da reação E^0 é definido como:

$$E^0 = - \frac{\Delta_{\text{red}}G_m^0}{vF}. \quad [\text{Referente à reação global}] \quad (6)$$

Pode-se atribuir potenciais de redução às meias-reações ($E^0_{1/2}$) da eq. (2). No entanto, como não é possível realizar as semi-reações individualmente, estes potenciais são definidos em relação a uma referência, para o qual se atribui um potencial nulo. Por exemplo, define-se o *eletrodo padrão de hidrogênio* (SHE, do inglês *Standard Hydrogen Electrode*) como:



A partir desta definição, o potencial de redução padrão de uma espécie química de interesse M em relação ao eletrodo de hidrogênio (o mais comumente utilizado) é obtido da reação global:



4.2 Técnicas Eletroanalíticas: Voltametria Cíclica

Técnicas eletroanalíticas (tais como condutometria, potenciometria e voltametria) utilizam parâmetros elétricos mensuráveis (em especial correntes e diferenças de potencial, denominados *sinais eletroanalíticos*) para o estudo de processos redox e determinação de propriedades intrínsecas das espécies investigadas. As informações obtidas por estas técnicas devem apresentar boa reprodutibilidade e fornecer uma elevada relação sinal/ruído. Existe uma série de vantagens no uso das técnicas eletroanalíticas, tais como: baixo consumo de analito, relação direta estabelecida entre a concentração do analito e o sinal eletroanalítico, seletividade das determinações como resultado da oxirredução da espécie química de interesse em resposta ao sinal específico aplicado, possibilidade de realização direta da medida na amostra sem a necessidade de etapas de purificação, curto tempo de realizações das análises, baixo custo de instrumentação e baixos limites de detecção devidos a grande sensibilidade. Dentre as técnicas eletroanalíticas disponíveis, destacam-se as voltametrias, a exemplo da voltametria cíclica, de pulso diferencial e de onda quadrada.^[53-55]

A voltametria cíclica se constitui uma das técnicas eletroanalíticas mais complexas e de grande importância, além de ser umas das mais usadas para se obter informações qualitativas de forma rápida sobre a cinética (a forma do voltamograma depende do mecanismo da reação) e a termodinâmica (reversibilidade e potenciais de redução) de processos eletroquímicos.^[53-55] Em geral emprega uma montagem de três eletrodos: um *eletrodo de trabalho* (de pequena área superficial), no qual se aplica um potencial em relação a um *eletrodo de referência*, e um *eletrodo auxiliar* ou *contra-eletrodo* (**Figura 5**).^[56] Os eletrodos são imersos em uma solução contendo o analito e um excesso de um eletrólito não-reativo denominado *eletrólito de suporte* (que visa reduzir a migração do analito na solução e a resistência da célula eletroquímica). A área superficial reduzida do eletrodo de trabalho favorece a sua operação em condição de *polarização*, de modo que a velocidade da reação redox é limitada por processos de transferência de massa para a superfície do eletrodo (nestas condições, a corrente medida não é diretamente proporcional ao potencial aplicado, e a transferência de carga é a etapa rápida).

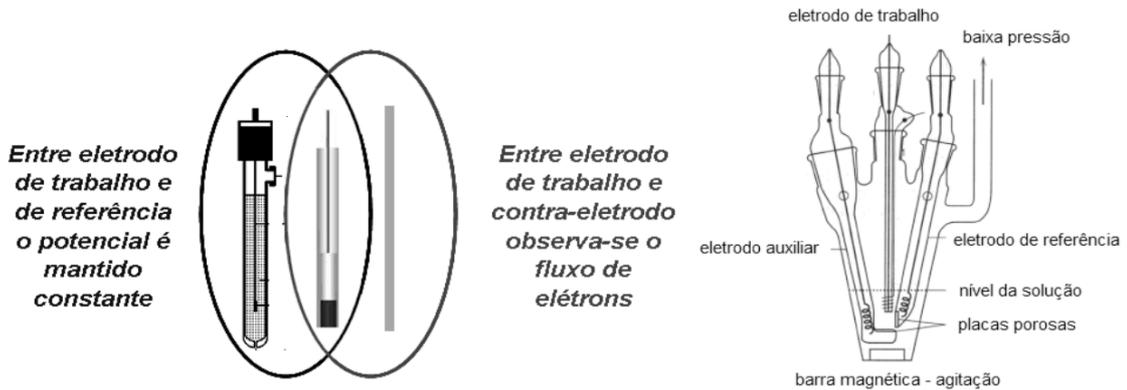


Figura 5: Configuração de uma célula eletroquímica típica de três eletrodos. Adaptado de Pacheco.^[56]

A técnica consiste na varredura do potencial elétrico aplicado entre os eletrodos de trabalho e de referência (a uma taxa ajustável) sob a forma de uma onda triangular (**Figura 6**). Um potenciostato mede a corrente resultante entre os eletrodos de trabalho e auxiliar durante a varredura do potencial.**

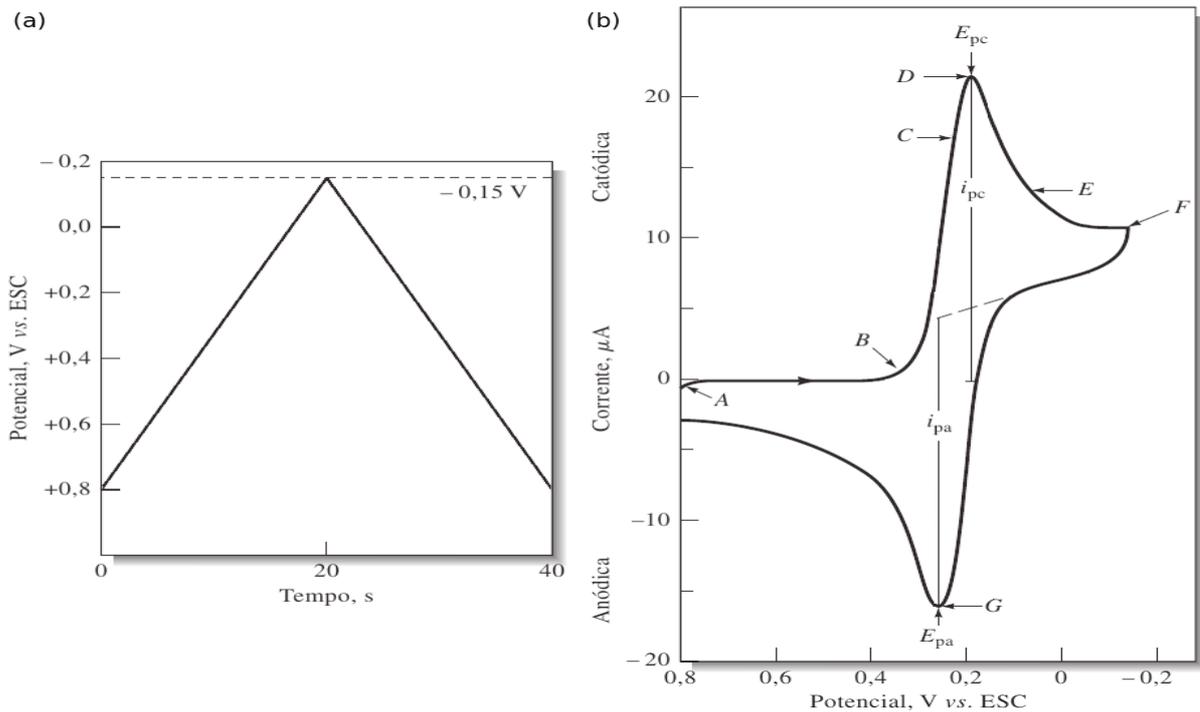


Figura 6: (a) Exemplo de sinal de excitação e (b) de um voltamograma cíclico. Potenciais medidos em relação ao *eletrodo saturado de calomelano* (ESC). Adaptado de Skoog.^[55]

** A convenção norte-americana de sinais para a voltametria considera as correntes catódicas (de redução) como positivas, e anódicas (de oxidação), negativas, em geral dispondo valores crescentes de potencial para a esquerda no voltamograma.^[53] No entanto, outra convenção define o sinal positivo para a corrente anódica e negativo para a catódica, com os eixos orientados com seus valores crescentes para a direita e para cima.

A relação entre o potencial aplicado e a corrente medida gera uma curva denominada *voltamograma cíclico*. O ciclo pode ser repetido várias vezes, dependendo da informação que se deseja obter. A varredura inicial pode ser *direta*, quando ocorre na direção de potenciais mais negativos, ou *inversa*, quando no sentido oposto.

No exemplo descrito na **Figura 6**, observa-se a ocorrência de uma pequena corrente anódica no ponto *A* (devida à eletrólise do solvente “svt”), que decai imediatamente para zero à medida que a varredura prossegue no sentido direto. Nenhuma corrente é observada até o ponto *B*, onde se inicia uma corrente catódica, devida à meia-reação: $M_{(svt)} + ve^- \rightarrow M_{(svt)}^{v-}$. Até o ponto *C* ocorre um rápido aumento na corrente, devido ao consumo da espécie de interesse (com diminuição de sua concentração nas vizinhanças do eletrodo de trabalho), a partir do qual ocorre uma inflexão na curva. No ponto *D*, atinge-se o pico de corrente, que passa a ter duas componentes: uma devida ao ajuste da concentração do reagente na superfície do eletrodo ao seu valor de equilíbrio (segundo a equação de Nernst), e outra à corrente controlada por difusão. A primeira componente diminui rapidamente até o ponto *E*. No ponto *F* a direção da varredura é invertida e a corrente continua a ser catódica (o potencial aplicado ainda é suficiente para induzir a redução do reagente) até que o potencial aplicado não mais impeça a reoxidação da espécie formada que se acumulou na superfície do eletrodo de trabalho (quando a corrente se torne anódica). A corrente anódica atinge um pico no ponto *G*, e então diminui à medida que a espécie reduzida é consumida na reação anódica.

Os parâmetros mais importantes em um voltamograma cíclico são as correntes de pico catódico (i_{pc}) e anódico (i_{pa}) e os potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}). Para uma reação reversível, os picos de corrente catódico e anódico são aproximadamente iguais em módulo, e os potenciais de pico satisfazem a.^[53-55]

$$\Delta E_p (25^\circ C) = |E_{pc} - E_{pa}| \approx \left(\frac{0,059}{\nu} \right) V, \quad E_{ref}^0 (M_{(svt)}) = \frac{1}{2} (E_{pc} + E_{pa}) \approx E_{pc} + \left(\frac{0,030}{\nu} \right) V. \quad (9)$$

onde ν é o número de elétrons da meia-reação redox e E_{ref}^0 é o potencial de redução padrão da meia-reação (em relação à referência adotada). A irreversibilidade pode ser verificada elevando-se a taxa de varredura de potenciais, condição na qual valor de ΔE_p aumenta. Para processos reversíveis, a incerteza experimental desta técnica é de 0,01-0,02 V.^[53-55]

4.3 Potenciais de Redução Teóricos: Procedimentos

Valores experimentais do potencial de redução padrão E_{ref}^0 (onde “ref” diz respeito ao eletrodo de referência empregado) de uma espécie M depende do meio (solvente) em que a reação redox ocorre (bem como do eletrodo de referência) e podem ser estimados a partir de técnicas voltamétricas (a partir dos potenciais de pico catódico E_{pc} e anódico E_{pa} , no caso de reações reversíveis).^[53-55] Valores teóricos podem ser estimados por diferentes procedimentos computacionais.^[57-62] O procedimento mais utilizado pode ser classificado como “direto” (quando o potencial da meia-reação para uma espécie M é calculado diretamente a partir de suas formas de referência $M_{(\text{svt})}$ e reduzida $M_{(\text{svt})}^{v-}$ na fase solvatada “svt”) ou “indireto” (quando o cálculo é baseado em um ciclo termodinâmico, descrito na **Figura 7**).^[21-23] O procedimento direto é computacionalmente mais simples e, embora formalmente correto,^[63] em geral não é empregado devido a resultados frequentemente insatisfatórios. Por essa razão o procedimento indireto é mais comumente empregado, combinando-se diferentes métodos de estrutura eletrônica nas várias etapas do ciclo termodinâmico.^[64-68] Este aspecto não apenas confere maior complexidade como também maior custo computacional, o que pode tornar o procedimento inadequado como método de rotina para a modelagem molecular.

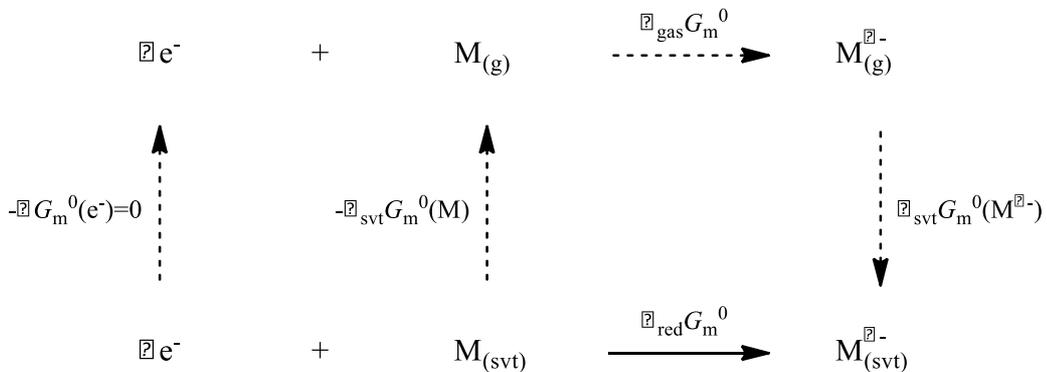


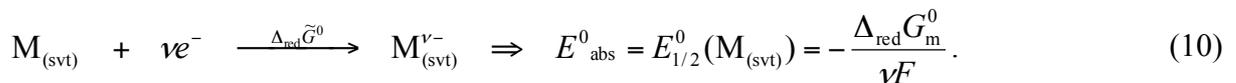
Figura 7: Ciclo termodinâmico para uma meia-reação de redução utilizado para descrever a composição da energia livre de redução $\Delta_{\text{red}}G_m^0$ e o correspondente potencial de redução padrão E^0 . As linhas sólidas indicam o cálculo direto, e as tracejadas as etapas indiretas.

O ciclo termodinâmico descreve a meia-reação de interesse (linha sólida horizontal, na **Figura 7**), que ocorre em solução, como o resultado de dois processos fundamentalmente diferentes: a redução (linha tracejada horizontal) e a solvatação (linhas tracejadas verticais), o que permite atribuir as falhas no procedimento direto a ausência de uma *calibração*.

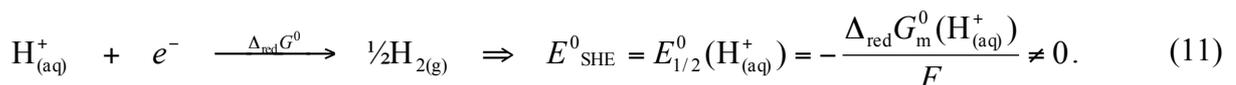
Por exemplo, conjuntos de base com funções difusas e de polarização são necessários para descrever corretamente estruturas aniônicas em processos de redução,^[69-71] mas a descrição da solvatação pode ser prejudicada quando modelos de solvente implícito são empregados.^[72-73] Por essa razão uma melhor aplicação do procedimento direto pode ser obtida a partir de um estudo sistemático para determinar a combinação de métodos (método de estrutura eletrônica, conjunto de base e método de solvatação) mais apropriada para cálculos teóricos de potenciais de redução. Procedimentos de calibração também são úteis para metodologias indedidas.^[18]

• Procedimento Direto

A previsão teórica do potencial de redução padrão pelo procedimento direto para a meia-reação expressa na eq. (2) consiste no cálculo da energia livre da espécie de interesse M em suas formas de referência $M_{(svt)}$ e reduzida $M_{(svt)}^{v-}$ na fase solvatada (linha sólida horizontal na **Figura 7**),^[22] onde $G_m^0(e^-) = 0$.^[21,74]



O potencial de redução padrão para a meia-reação definido pela eq (8) difere do expresso pela eq. (10) em um aspecto fundamental: a expressão termodinâmica define valores relativos a um eletrodo de referência (uma vez que não é possível executar uma meia-reação de redução sem a contrapartida de uma meia-reação de oxidação), enquanto o correspondente valor computacional se refere a valores absolutos. Valores computacionais relativos a um eletrodo de referência, como o de hidrogênio (SHE), podem ser obtidos a partir da meia-reação de redução que ocorre neste eletrodo:

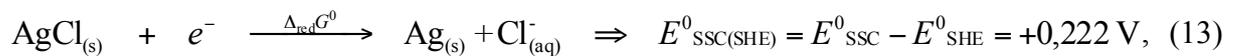


A dificuldade teórica para esta reação está na descrição da energia de solvatação do próton. Estimativas teóricas e experimentais para o potencial absoluto da meia-reação do eletrodo de hidrogênio ainda apresentam grandes incertezas (entre +4,80 e +4,28 V).^[21-22,111,75-78] A estimativa mais recente, e frequentemente utilizada, é de $E_{SHE}^0 = +4,280$ V.^[22]

Em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio definido pela eq. (11), o potencial de padrão da meia-reação de redução da espécie M pode ser expresso como:

$$E^0_{\text{ref(SHE)}} = E^0_{\text{abs}} - E^0_{\text{SHE}} \approx -\frac{\Delta_{\text{red}}G_m^0}{\nu F} - 4,280 \text{ V}. \quad (12)$$

Potenciais de redução de outros eletrodos de referência são tabelados em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio. Por exemplo, para o eletrodo de prata/cloreto de prata (SSC, $\text{Ag}|\text{AgCl}, \text{Cl}^- 0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).^[79]



de modo que:

$$E^0_{\text{ref(SSC)}} = E^0_{\text{abs}} - E^0_{\text{SSC}} \approx -\frac{\Delta_{\text{red}}G_m^0}{\nu F} - 4,502 \text{ V}. \quad (14)$$

De acordo com a eq. (14), a única quantidade a ser determinada computacionalmente em um procedimento direto (que faz uso de um método implícito de solvatação) é a energia livre da meia-reação de redução da eq. (10).

• Procedimento Indireto

O procedimento indireto visa obter $\Delta_{\text{red}}G_m^0$ para a aplicação da eq. (12) ou (14) a partir do ciclo termodinâmico (**Figura 7**), o que pressupõe o emprego de métodos diferentes entre as etapas de redução (em fase gasosa, onde se faz uso de métodos de maior demanda computacional) e de solvatação (onde, em geral, se faz uso de modelos contínuos de solvatação).^[21-23]

$$\begin{aligned} \Delta_{\text{red}}G_m^0 &= \Delta_{\text{gas}}G_m^0 + \Delta_{\text{svt}}G_m^0(\text{M}^{\nu-}) - \Delta_{\text{svt}}G_m^0(\text{M}) \\ &= \Delta_{\text{gas}}G_m^0 + \Delta\Delta_{\text{svt}}G_m^0 \end{aligned} \quad (15)$$

A maior fonte de erro, atribuída ao uso de modelos contínuos, é devida a descrição da solvatação de espécies carregadas (podendo chegar a 0,22 V, ou 5 kcal·mol⁻¹).^[80]

A diferencial da energia de solvatação ($\Delta\Delta_{\text{svt}}G_m^0$) pode ser estimada a partir das geometrias obtidas em fase gasosa, quando se assume que geometrias e frequências sofrem pouca variação na fase solvatada,^[63,81] de modo que as contribuições térmicas para a energia livre nas duas fases podem ser canceladas:

$$\begin{aligned}
\Delta\Delta_{\text{svt}}G_m^0(M) &= \Delta_{\text{svt}}G_m^0(M^{v-}) - \Delta_{\text{svt}}G_m^0(M) \\
&= \left[G_m^0(M_{(\text{svt})}^{v-}) - G_m^0(M_{(\text{g})}^{v-}) \right] - \left[G_m^0(M_{(\text{svt})}) - G_m^0(M_{(\text{g})}) \right] \\
&= \left\{ \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}^{v-}) + \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{svt})}^{v-}) \right\} - \left\{ \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}^{v-}) + \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{g})}^{v-}) \right\} \\
&\quad - \left\{ \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}) + \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{svt})}) \right\} - \left\{ \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}) + \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{g})}) \right\} \\
&= \left\{ \left[\varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}^{v-}) - \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}^{v-}) \right] + \underbrace{\left[\varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{svt})}^{v-}) - \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{g})}^{v-}) \right]}_{\sim 0} \right\} \\
&\quad - \left\{ \left[\varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}) - \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}) \right] + \underbrace{\left[\varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{svt})}) - \varepsilon_{\text{ter}}(M_{(\text{g})}) \right]}_{\sim 0} \right\} \\
&\approx \left[\varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}^{v-}) - \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}^{v-}) \right] - \left[\varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{svt})}) - \varepsilon_{\text{SCF}}(M_{(\text{g})}) \right] \\
&\approx \Delta_{\text{svt}}\varepsilon_{\text{SCF}}(M^{v-}) - \Delta_{\text{svt}}\varepsilon_{\text{SCF}}(M) \\
\Delta\Delta_{\text{svt}}G_m^0 &\approx \Delta\Delta_{\text{svt}}\varepsilon_{\text{SCF}}
\end{aligned} \tag{16}$$

onde ε_{SCF} é a energia eletrônica e nuclear obtida do cálculo de estrutura eletrônica e ε_{ter} a correção térmica para a energia livre (que inclui contribuições de translação, rotação e vibração, além da eletrônica).^[82]

A partir da eq. (10) e da eq. (15), pode-se escrever o potencial de redução a partir das contribuições da fase gasosa e da solvatação:

$$\begin{aligned}
E_{\text{abs}}^0 &= E_{1/2}^0(M_{(\text{svt})}) \\
&= -\frac{\Delta_{\text{red}}G_m^0}{\nu F} = -\frac{\Delta_{\text{gas}}G_m^0}{\nu F} - \frac{\Delta\Delta_{\text{svt}}G_m^0}{\nu F} \\
&= E_{\text{gas}}^0 + E_{\text{svt}}^0
\end{aligned} \tag{17}$$

A partir da consideração do potencial do eletrodo de referência, segundo a eq. (12), o potencial padrão da meia-reação de redução E^0 pode ser escrito como:

$$E_{\text{ref(REF)}}^0 = E_{\text{abs}}^0 - E_{\text{REF}}^0 = E_{\text{gas}}^0 + E_{\text{svt}}^0 - E_{\text{REF}}^0 = E_{\text{gas}}^* + E_{\text{svt}}^0, \quad E_{\text{gas}}^* = E_{\text{gas}}^0 - E_{\text{REF}}^0. \tag{18}$$

Outro aspecto que deve ser levado em consideração (e que também se aplica ao procedimento direto) diz respeito aos estados padrão. Na fase gasosa, o estado padrão corresponde a pressão de 1 bar (ou 0,987 atm \approx 1 atm, onde se assume comportamento de gás ideal, o que corresponde a uma concentração de aproximadamente 1 mol/24,5 L, sob 25 °C). No entanto, em solução o estado padrão corresponde a concentração de 1 M. Apesar disto, a grande maioria dos aplicativos em Química Computacional calculam as propriedades em solução a partir do estado padrão da fase gasosa. Portanto, é preciso levar em conta o efeito de compressão para a concentração padrão da fase solvatada, o que é feito a partir da *equação fundamental* da Termodinâmica. Na condição de temperatura constante, e assumindo o comportamento de gás ideal, a contribuição da compressão $\Delta_{\text{cmp}}G_m$ para a energia livre da espécie M^x (x = estado de oxidação) é obtida de:

$$d\mu(M_{(g)}^x) = V_m(M_{(g)}^x)dp - S_m(M_{(g)}^x)dT = \frac{RT}{p}dp$$

$$\therefore \Delta_{\text{cmp}}G_m = RT \ln\left(\frac{p_f}{p_i}\right) = RT \ln\left(\frac{RT/1 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}}{1 \text{ atm}}\right) = RT \ln RT \quad (19)$$

Sob 25 °C, este efeito corresponde a uma contribuição de 1,9 kcal/mol para a energia livre.^[21] Entretanto, o efeito da compressão só é relevante quando ocorre variação no número de fragmentos moleculares na meia-reação de redução, pois, neste caso, a contribuição da compressão não é cancelada no cálculo da energia da reação.

Adicionalmente, quando uma estrutura química possui diversos confôrmeros (mínimos locais), a energia livre G_m^0 deve ser expressa como um valor médio, obtido em função da distribuição populacional de Boltzmann.^[21]

$$G_m^0\{X\} = -RT \ln \left[\sum_{x_i \in \{X\}} e^{-\left(\frac{G_m^0(x_i)}{RT}\right)} \right] \approx G_m^0(x_{\text{min}}), \quad (20)$$

onde $\{X\}$ corresponde ao conjunto de confôrmeros caracterizados pelos respectivos conjuntos de coordenadas x_i . No entanto, em geral um dos confôrmeros possui energia significativamente menor que os demais, de modo que a energia livre média pode ser aproximada pela energia livre do confôrmero de menor energia $G_m^0(x_{\text{min}})$.

4.4 Métodos Computacionais: Aspectos Gerais

Com o avanço dos recursos computacionais, a química quântica se transformou em uma ferramenta indispensável para a interpretação e elucidação de diversas propriedades de sistemas de interesse. A interpretação de resultados experimentais tem sido auxiliada por métodos de química computacional, alguns dos quais são discutidos brevemente a seguir.^[83-85]

• Métodos HF e DFT

O método de *Hartree-Fock* (HF) é um método de estrutura eletrônica muito empregado que fornece uma solução aproximada para sistemas multieletrônicos e que serve como ponto de partida para outros métodos de maior demanda computacional.^{††} O método se baseia na *aproximação de Born-Oppenheimer* (que assume ser possível desacoplar os movimentos nuclear “*N*” e eletrônico “*e*”, descritos pelas coordenadas vetoriais $\{\vec{R}_i\}$ e $\{\vec{r}_i\}$, respectivamente):^[83-85]

$$\hat{H}\Psi(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}) = E\Psi(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}), \quad \hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e, \quad \Psi(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}) = \psi_N(\{\vec{R}_i\})\psi_e(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}), \quad (21)$$

$$\hat{H}_e\psi_e(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}) = E_e\psi_e(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}), \quad \hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}.$$

bem como na *aproximação orbital* (na qual se assume que cada elétron *i* ocupa seu próprio *spin-orbital* φ_i), levando-se em consideração a indistinguibilidade dos elétrons e antissimetria da função de onda eletrônica (na forma de um *determinante de Slater*, onde *n* representa o número de elétrons):^[83-85]

$$\psi_e(\{\vec{R}_i\}, \{\vec{r}_i\}) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1) & \varphi_2(\vec{r}_1) & \dots & \varphi_n(\vec{r}_1) \\ \varphi_1(\vec{r}_2) & \varphi_2(\vec{r}_2) & \dots & \varphi_n(\vec{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\vec{r}_n) & \varphi_2(\vec{r}_n) & \dots & \varphi_n(\vec{r}_n) \end{vmatrix}. \quad (22)$$

^{††} Estes métodos, denominados *pós-HF*, visam recuperar parte do efeito de *correlação eletrônica* perdido na chamada *aproximação orbital*. Uma parte do efeito está contida na representação da função de onda na forma de um determinante, mas apenas para elétrons de mesmo *spin*.

O método HF consiste em tratar o termo de repulsão elétron-elétron V_{ee} sob a forma de um campo efetivo V_{ef} , no qual cada elétron i experimenta a repulsão média dos demais elétrons. O campo médio é determinado a partir das soluções de um elétron $\{\varphi_i\}$, as quais são obtidas a partir de equações de um elétron que dependem do campo médio. Por essa razão o método consiste em um procedimento iterativo: para um conjunto $\{\varphi_i^{(0)}\}$ de soluções-tentativa (“chute inicial”), constrói-se o campo médio $V_{ef}^{(0)}$, com o qual novas soluções $\{\varphi_i^{(1)}\}$ são obtidas e um novo campo médio $V_{ef}^{(1)}$ construído; o procedimento é repetido até que as novas soluções $\{\varphi_i\}$ se assemelhem as obtidas no ciclo anterior, razão pela qual o método é denominado *Campo Auto-Consistente* (SCF, do inglês *Self-Consistent Field*). Na prática, em todos os ciclos do processo iterativo as funções $\{\varphi_i^{(i)}\}$ são construídas a partir de funções $\{\chi_j\}$ conhecidas, denominadas *funções de base*.^[83-85]

$$\varphi_i = \sum_j c_j^{(i)} \chi_j. \quad (23)$$

o que dá origem ao chamado *método de Hartree-Fock-Roothaan* (que possibilita transcrever o procedimento em um tratamento matricial).

A *teoria do funcional da densidade* (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) está fundamentada na ideia de que a energia eletrônica do estado fundamental é determinada pela densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$. Este método foi desenvolvido como uma alternativa aos métodos de estrutura eletrônica baseados em função de onda e visa resgatar a correlação eletrônica. O desenvolvimento do método DFT se fundamenta nos trabalhos de Hohenberg e Kohn,^[86] que estabeleceram, formalmente, a relação funcional entre a densidade $\rho(\mathbf{r})$ e a energia eletrônica $E_e = E[\rho(\mathbf{r})]$, e de Kohn e Sham,^[87] que introduziram orbitais ao modelo, segundo a eq. (23), de modo a calcular a densidade eletrônica.^{‡‡}

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^n |\varphi_i|^2. \quad (24)$$

No entanto, o funcional exato não é conhecido, e diversos funcionais aproximados foram e ainda tem sido desenvolvidos.^[88]

‡‡ Conceitualmente os orbitais de Kohn-Sham se assemelham aos orbitais moleculares, mas são formalmente distintos, e podem apresentar diferenças significativas em suas energias em relação aos orbitais moleculares.

• Funções de Base

A descrição dos orbitais atômicos, utilizados na construção de orbitais moleculares ou de Kohn-Sham, é realizada a partir da inclusão de funções matemáticas denominadas *funções de base*.^[83-85] Há vários conjuntos de funções de base, alguns dos quais desenvolvidos por Pople (de valência desdobrada)^[89] e Dunning (consistentes com correlação eletrônica).^[90] A escolha do conjunto de funções de base depende da capacidade deste em descrever as propriedades de interesse, bem como da relação entre a exatidão do cálculo e o custo computacional (que aumenta muito rapidamente com o tamanho da base empregada).

Os orbitais atômicos (hidrogenoides) podem ser aproximados por funções do tipo Slater (STO, do inglês *Slater Type Orbitals*, $\sim e^{-\zeta r}$, onde ζ é o *expoente orbital*). Embora sejam as mais adequadas para a representação dos orbitais atômicos do ponto de vista de significado físico, a resolução analítica de integrais de dois elétrons de dois ou mais centros é inviável computacionalmente para sistemas não-lineares. Por esta razão, combinações lineares de funções gaussianas (GTO, do inglês *Gaussian Type Orbitals*, $\sim e^{-\zeta r^2}$), que visam reproduzir STO's e que são mais viáveis computacionalmente, são frequentemente utilizadas. As funções GTO possuem o comportamento assintótico correto para grandes distâncias do núcleo, mas não descreverem corretamente a função de onda nas vizinhanças do núcleo (**Figura 8**).^[91]

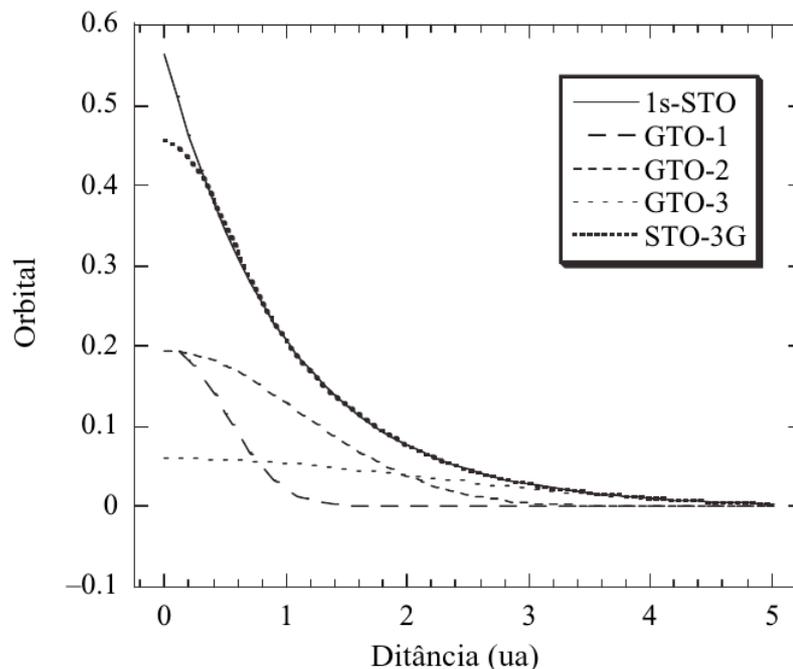


Figura 8: Combinação linear de 3 gaussianas em uma GTO contraída para a representação de uma função STO. Adaptado de Jensen.^[84]

As funções gaussianas utilizadas na combinação linear das funções GTO são denominadas *primitivas* (PGTO, do inglês *Primitive Gaussian Type Orbitals*), e as funções obtidas pela combinação linear, *contraídas* (CGTO, do inglês *Contracted Gaussian Type Orbitals*). Um exemplo de funções CGTO são as bases de Pople,^[89] que tratam os orbitais do caroço e de valência por conjuntos distintos de contrações (bases de valência desdobrada): são descritas por uma notação da forma X-YZG, onde X representa o número de primitivas da contração das funções do caroço, e Y/Z o número de primitivas utilizadas na contração das funções de valência (Y para representar uma STO com um expoente orbital ζ e Z para outro expoente ζ' – no caso de uma base *duplo zeta*). Um exemplo é o conjunto de base 6-311G: 6 funções para representar orbitais do caroço, e mais 3 funções para funções de valência com um expoente orbital ζ , 1 função com outro expoente ζ' e mais 1 função com outro expoente ζ'' (base *triplo zeta*). Pode-se incluir nas GTO funções *difusas* (representadas pelo símbolo “+”, para descrever a polarizabilidade da densidade eletrônica, o que é útil para espécies aniônicas) e de *polarização* (representadas por “*”, ou por um conjunto de letras que indicam o tipo de orbital que está sendo adicionado, que visam descrever distorções na densidade eletrônica, útil para espécies polares). Exemplos são as bases 6-311+G (um conjunto de difusas em átomos pesados), 6-311G(d) (um conjunto de polarização *d* em átomos pesados) e 6-311++G(d,p) (dois conjuntos de difusas e de polarização, *d* para átomos pesados e *p* para átomos de hidrogênio).

As bases de Dunning,^[90] consistentes com correlação, desenvolvidas para a utilização com métodos que visam recuperar a correlação eletrônica, também fazem uso de funções GTO. Estas foram desenvolvidas de modo que funções que apresentem contribuições similares para a correlação eletrônica sejam incluídas ao mesmo tempo na construção das funções. Por exemplo, um conjunto de polarização *d* possui grande contribuição para a descrição da correlação eletrônica, mas um segundo conjunto *d* possui contribuição similar a um conjunto de polarização *f*. As bases são descritas pela notação: cc-pVnZ, onde “cc” se refere a consistência com a correlação (do inglês *Correlation Consistent*), “pV” a polarização da camada de valência (do inglês *Polarized Valence*) e “nZ” ao número de expoentes orbitais (*n Zeta*), onde “n” pode ser D (duplo), T (triplo), Q (quádruplo), 5 (quintuplo) ou 6 (sêxtuplo zeta). Por exemplo, para átomos pesados, bases cc-pVDZ recebem 1 conjunto de polarização *d*; bases cc-pVTZ recebem 2 conjuntos *d* e 1 *f*. Estas bases também podem ser ampliados com a inclusão de funções difusas, o que é designado pela notação “aug” (do inglês *Augmented*), a exemplo da base *aug-cc-pVDZ*, que consiste na adição de funções com menor expoente orbital.

• Métodos Implícitos de Solvatação

O efeito do solvente pode ser determinante nas propriedades moleculares, tais como estrutura química e energia total, de modo que o meio influencia diretamente os resultados de análises químicas, bem como parâmetros físico-químicos do sistema, tais como potenciais redox, dureza e afinidade eletrônica. A maior parte das reações químicas acontece em meio condensado, razão pela qual se tem buscado o desenvolvimento de modelos que incluam o efeito do solvente para o estudo de reações químicas *in silico*. Atualmente, diversos métodos que tratam este efeito implicitamente estão disponíveis em programas de modelagem molecular, apresentando a vantagem de possuírem simplicidade de uso e baixo custo computacional.^[92-94] Outras metodologias mais complexas, que visam descrever o sistema o mais próximo possível do real por meio de simulação (dinâmica molecular), possibilitam tratar o solvente explicitamente, tais como dinâmica *ab initio*^[95] e métodos híbridos QM/MM.^[96-97] Estes métodos apresentam a vantagem de possibilitar a descrição de interações específicas soluto-solvente (a exemplo de ligações de hidrogênio) e, embora o custo computacional e complexidade tornem seu uso mais restrito, seu emprego para a descrição do efeito de solvente tem aumentado em anos recentes.^[95]

Para o caso de modelos de solvatação implícitos, que descrevem o meio condensado como um contínuo, a simulação do efeito é devida a constante dielétrica do solvente, que é incluída no cálculo de estrutura eletrônica.^[92] Alguns modelos implícitos não levam em conta o efeito de polarização do soluto devido à interação com o solvente, a exemplo do modelo de Born.^[92] No entanto, a interação com o solvente polariza o soluto, o que é levado em conta por um termo de perturbação que descreve o efeito dielétrico do solvente.^[92] Além disso, não apenas o soluto, mas também o solvente sofre o efeito de polarização. O modelo PCM (do inglês *Polarizable Continuum Model*) descreve o soluto inserido em uma cavidade polarizável gerada a partir da sobreposição de esferas centradas em cada átomo do soluto, e cujos raios dependem da natureza do átomo (**Figura 9**).^[98-99] A perturbação provocada pelo solvente, e que leva à polarização do soluto, é descrita por um modelo de cargas aparentes na superfície de cavitação, e a polarização é obtida de forma auto-consistente a partir do cálculo da estrutura eletrônica do soluto.^[92]

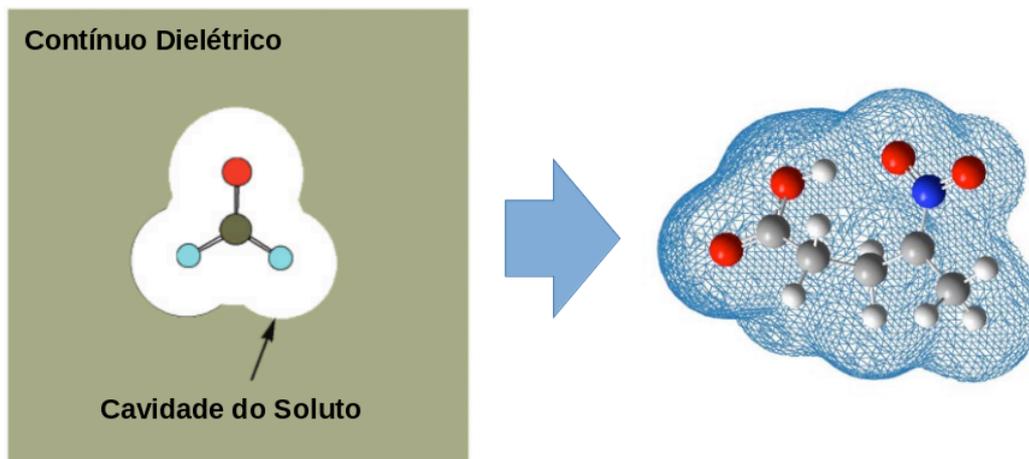


Figura 9: Exemplo de cavitação gerada por modelos de solvatação implícita. Adaptado de Pliego.^[92]

Existem diversos modelos de geração da cavidade do soluto. Os três principais modelos são o de *Van der Waals* (VdW), *Superfície Acessível ao Solvente* (SAS) e *Superfície Excludente ao Solvente* (SES), descritos na **Figura 10**. A cavidade VdW é gerada diretamente a partir dos raios atômicos do soluto, enquanto as cavidades SAS e SES são geradas pelo “metodo da esfera rolante”, no qual o solvente é representado por uma esfera (“prova”) que, ao rolar sobre o soluto, define as regiões acessíveis e excludentes ao solvente, respectivamente.

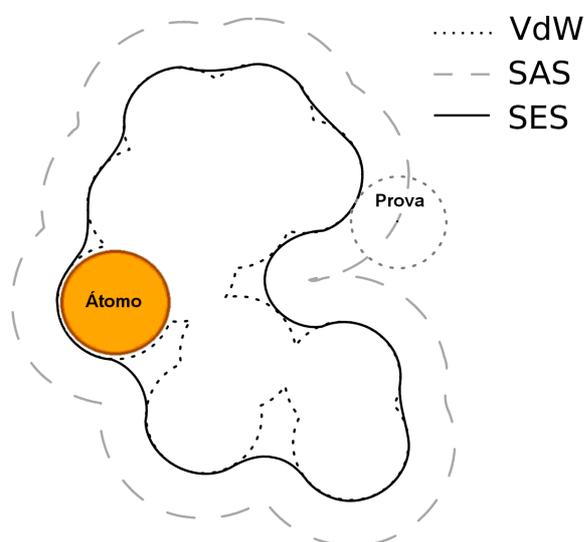


Figura 10: Descrição dos modelos de geração de superfície da cavidade do soluto. Adaptado de Pascual-Ahuir.^[100]

Os modelos de solvente implícito atualmente implementados levam a erros médios na energia de solvatação de 0,6-1,0 kcal/mol para estruturas neutras, e de cerca de 4,0 kcal/mol para espécies carregadas.^[94]

5 Metodologia

5.1 Procedimento Direto

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o programa *Gaussian 09*,^[101] com os métodos HF^[83-85] e DFT (com os funcionais BP86,^[102] B98,^[103] B3LYP,^[104-106] PBE1PBE,^[107-109] M06-2X,^[110] B97D^[111] e wB97XD^[112]). Os seis primeiros métodos foram escolhidos com base em trabalhos anteriores,^[18,23,113-117] e os dois últimos (em dois testes adicionais) por incluir o efeito de dispersão. Realizou-se, em um trabalho prévio,^[10] uma análise conformacional, em solvente (DMF), para a localização dos mínimos globais de cada estrutura no nível HF/6-31+G(d), no qual uma busca sistemática foi realizada considerando-se todos os grupos laterais sob “rotação livre”. Todas as conformações de mínimo foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado, para as estruturas em seus estados neutro e reduzido, considerando-se critérios de convergência padrões, seguidos de cálculos de frequências para a caracterização das estruturas como mínimos locais. Para o estudo do efeito do tamanho de base foram considerados conjuntos de base de Pople *duplo-zeta* e *triplo-zeta*, no nível HF, adicionando-se progressivamente funções difusas e de polarização.^[118] Bases de Dunning (consistentes com correlação) *duplo-zeta* com e sem ampliação também foram testadas. A solvatação foi levada em consideração a partir da utilização do modelo de solvente contínuo C-PCM^[93] e SMD,^[94] para a representação da *N,N*-dimetilformamida (DMF), com o método de cavitação pelo modelo topológico UFF (*Universal Force Field*, no qual átomos de hidrogênio são tratados explicitamente) e modelo de geração de superfície VdW (*Van der Waals*, para a definição da interface soluto-solvente). Um teste adicional foi realizado com o conjunto de base calibrado e os modelos de solvatação C-PCM e SMD, modificando-se a geração da superfície de cavitação para o método SAS (*Solvent Accessible Surface*).

Todos os cálculos DFT subsequentes foram realizados com parâmetros calibrados. Novamente, todas as estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado, para as estruturas em seus estados neutro e reduzido, seguidos de cálculos de frequências para a caracterização das estruturas como mínimos locais.

Os potenciais de redução para a série de 12 AMBH foram preditos a partir das energias livres das meias-reações, segundo a eq. (14). Em todos os casos (HF e DFT), cálculos de energia livre para cada estrutura em seus respectivos estados redox em solução foram realizados para a temperatura de 25 °C. A qualidade do protocolo foi verificada pela comparação entre os valores teóricos E_{ref}^0 e os valores experimentais para os potenciais de redução, estimados a partir dos picos catódicos E_{pc1} e da eq. (9) (referentes ao processo de redução de um elétron), considerando-se o erro absoluto médio (e_{abs}), o desvio padrão dos erros absolutos (σ_{abs}) e o coeficiente de determinação (r^2 , da correlação linear).

Possíveis correlações entre os potenciais de redução experimentais com outros parâmetros mais facilmente calculáveis foram também analisadas: variação da carga no grupo nitro ($\Delta q^{(\text{nitro})}$, devida à reação de redução), carga parcial no nitrogênio do grupo nitro (na estrutura de referência, $q_{(\text{N})}$), dureza e eletronegatividade moleculares (estimadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais).^[10-11]

As cargas no nitrogênio do grupo nitro, bem como as variações de carga no grupo nitro, foram calculadas a partir da análise de população natural (NBO 3.1),^[119-120] implementada no *Gaussian* 09. As variações de carga foram determinadas de acordo com a relação:

$$\Delta q^{(\text{Nitro})} = \sum_i^{\text{Reduz.}} q_i^{(\text{Nitro})} - \sum_i^{\text{Neutro}} q_i^{(\text{Nitro})} = \sum_i^{\text{Nitro}} (q_i^{(\text{Reduz.})} - q_i^{(\text{Neutro})}), \quad (25)$$

em que o índice i corresponde aos átomos no grupo nitro.

Energias de ionização (I) e afinidades eletrônicas (A) verticais foram determinadas a partir de cálculos *single point* para as estruturas nas formas oxidada e reduzida, respectivamente, nas geometrias otimizadas da forma neutra.^[80] Durezas (η) e eletronegatividades (χ) foram determinadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais segundo:^[121-125]

$$\eta = I - A, \quad \chi = I + A. \quad (26)$$

Com o protocolo para o cálculo de potenciais de redução definido, aplicou-se a mesma metodologia para o estudo de 60 estruturas não-correlacionadas visando testar a transferibilidade do procedimento para outro solvente aprótico (acetonitrila).

5.2 Procedimento Indireto

Os cálculos de estrutura eletrônica para a fase gasosa do ciclo termodinâmico (**Figura 7**) foram realizados com o programa *Gaussian 09*,^[101] com os métodos DFT (com os funcionais B3LYP,^[104-106] PBE1PBE,^[107-109] M06-2X^[110] e B2PLYP^[126]) e CBS-4M (método composto).^[127] Os três primeiros métodos foram escolhidos com base em trabalhos anteriores,^[18,113-117] o seguinte por ser um funcional duplo híbrido recomendado a partir de testes comparativos,^[128] e o último por ser o método composto (para a extrapolação do conjunto de base) de menor custo computacional disponível.^[127] Para esta etapa, foram utilizados dois conjuntos de base de modo combinado (exceto para os métodos B2PLYP e CBS): 6-311+G(d,p) para otimização e cálculos de frequências (a partir das estruturas otimizadas no protocolo direto, considerando-se critérios de convergência padrões), e 6-311++G(3df,2pd) em um cálculo *single point* para a correção da energia SCF. As etapas de solvatação foram realizadas com os métodos de estrutura eletrônica HF^[113] e M06-2X,^[117] e modelos de solvatação C-PCM^[93] e SMD.^[94] Foram testados dois conjuntos de base: 6-31+G(d) e 6-31+G(d,p).^[65,71,129-131] Duas configurações de cálculos para a contribuição da solvatação foram testadas: emprego de cálculos *single point* com as geometrias otimizadas na fase gasosa para a obtenção das energias $\Delta\Delta_{\text{svt}}\epsilon_{\text{SCF}}$, e otimização e cálculos de frequências para a obtenção das contribuições $\Delta\Delta_{\text{svt}}G_{\text{m}}^0$.

Os potenciais de redução para a série de 12 AMBH foram preditos a partir da combinação das diferentes contribuições para as energias livres das meias-reações, segundo o ciclo termodinâmico da **Figura 7** e eqs. (15) e (16). A qualidade do protocolo foi verificada pela comparação entre os valores teóricos E_{ref}^0 e os valores experimentais para os potenciais de redução, estimados a partir dos picos catódicos E_{pc1} , e da eq. (9) (referentes ao processo de redução de um elétron), considerando-se o erro absoluto médio (e_{abs}), o desvio padrão dos erros absolutos (σ_{abs}) e o coeficiente de determinação (r^2 , da correlação linear).

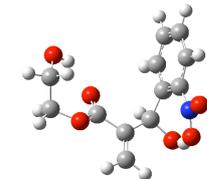
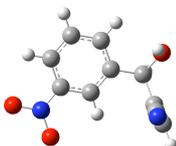
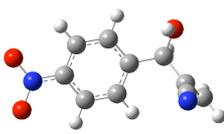
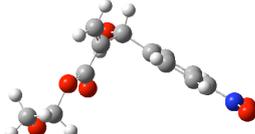
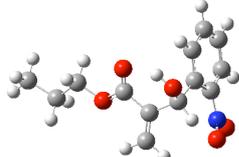
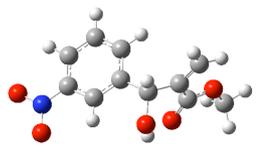
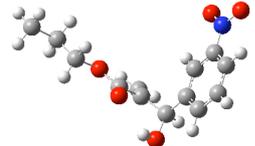
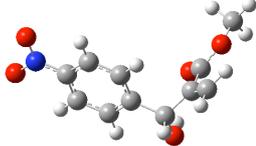
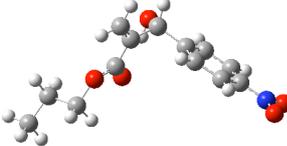
6 Resultados e Discussão

6.1 AMBH em Meio Aprótico

- Estruturas Otimizadas

As estruturas otimizadas em suas conformações determinadas como mínimos globais são apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4: Estruturas otimizadas dos 12 AMBH investigados em DMF, obtidas a nível HF/6-31+G(d). As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.

Est.	Neutra	Est.	Neutra
Ia		IIIa	
Ib		IIIb	
Ic		IIIc	
IIa		IVa	
IIb		IVb	
IIc		IVc	

• Procedimento Direto

Os resultados referentes aos potenciais de redução padrão, calculados a nível Hartree-Fock com bases de Pople e modelo de solvatação C-PCM, são mostrados na **Figura 11** e **Tabela 5** (dados na **Tabela A.1**, **Apêndice 9.1**). Considerando-se o menor conjunto de base avaliado (6-31G), obteve-se um erro absoluto médio de 430 mV (9,9 kcal/mol de erro). A inclusão de um conjunto de funções difusas nos átomos pesados (6-31+G) levou a um acréscimo no erro absoluto médio de cerca de 450 mV, enquanto a inclusão de funções de polarização em átomos pesados (6-31G(d)) levou a um acréscimo de cerca de 70 mV. No entanto, o uso combinado de funções difusas e de polarização (6-31+G(d)) reduziu o erro absoluto médio em cerca de 400 mV (com um coeficiente de determinação r^2 , que especifica o poder preditivo do modelo, $\sim 70\%$). O erro absoluto obtido com este último conjunto de base ($e_{\text{abs}} = 38$ mV, ou 0,9 kcal/mol) é bem inferior a incerteza para o potencial de redução do eletrodo de referência (~ 500 mV), e com um desvio padrão dos erros absolutos ($\sigma_{\text{abs}} = 23$ mV) comparável à incerteza experimental da técnica voltamétrica utilizada para a determinação do potencial de redução (~ 20 mV). Resultados similares ($e_{\text{abs}} \approx 40$ mV, $\sigma_{\text{abs}} = 20$ mV) foram obtidos com outros dois conjuntos de base (6-31+G(d,p) e 6-31++G(d,p)). As demais combinações de conjuntos de base testadas resultaram em maiores erros absolutos médios. Em especial, dois outros conjuntos de base (6-31++G(d) e 6-311++G(d,p)) apresentaram coeficientes de determinação pouco superiores ($\sim 75\%$), porém, no primeiro caso, com erros sistemáticos bem maiores e, no último, a um custo computacional significativamente mais elevado que os obtidos com os três conjuntos de base selecionados (6-31+G(d), 6-31+G(d,p) e 6-31++G(d,p)).

É importante ressaltar que o modelo de solvatação C-PCM foi parametrizado a partir de cálculos HF/6-31+G(d), de modo que as bases selecionadas correspondem a pequenos ajustes associados a inclusão de funções difusas e de polarização nos átomos de hidrogênio.^[93] Considerando o conjunto de base com o menor erro absoluto médio, um teste adicional foi realizado para a calibração do modelo implícito de solvatação, utilizando-se o método de geração de superfície de cavitação SAS, que levou a um aumento no erro absoluto médio e diminuição no coeficiente de determinação. Por esta razão os demais testes para a calibração do protocolo com o modelo de solvatação C-PCM se baseiam apenas no modelo de cavitação UFF/VdW.

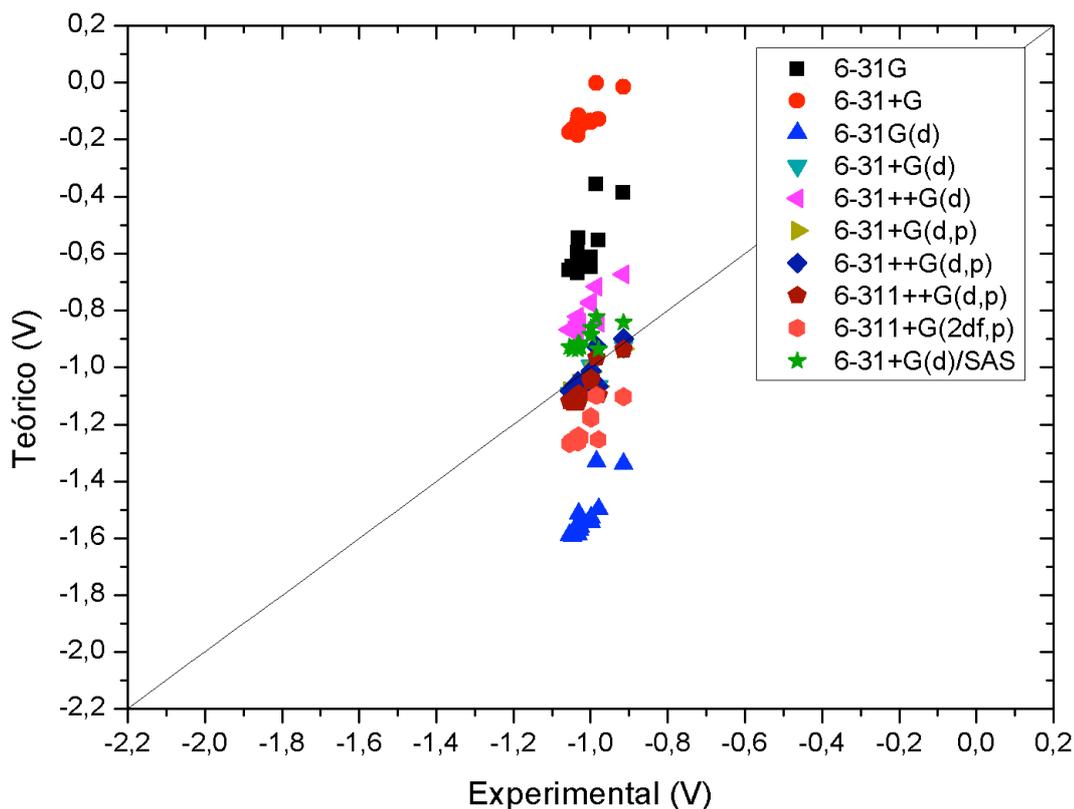


Figura 11: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Pople e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 5: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Pople e modelo de solvatação C-PCM.

	UFF/VdW									SAS
	CB1 ^a	CB2	CB3	CB4	CB5	CB6	CB7	CB8	CB9	CB4
e_{abs}^b	433	887	506	38	199	41	39	66	204	109
σ_{abs}^b	79	36	62	23	36	22	24	29	38	29
r^2	0,573	0,621	0,693	0,704	0,749	0,666	0,717	0,750	0,639	0,509

^a CB = Conjunto de Base.

CB1 = 6-31G; CB2 = 6-31+G; CB3 = 6-31G(d); CB4 = 6-31+G(d); CB5 = 6-31++G(d); CB6 = 6-31+G(d,p);

CB7 = 6-31++G(d,p); CB8 = 6-311++G(d,p); CB9 = 6-311+G(2df,p).

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

A janela de potenciais experimentais a serem modelados é bastante estreita (apenas 140 mV, o que justifica a dificuldade de se obter coeficientes de determinação mais elevados).

Nesta região, um importante resultado qualitativo a ser analisado está relacionado ao ordenamento dos valores teóricos dos potenciais de redução (**Tabela 2**). Os potenciais experimentais seguem os seguintes ordenamentos: $a > b > c$ (intra-grupos, para compostos isoméricos) e $I > IV > III > II$ (entre grupos, considerando valores médios por grupo). Os resultados com o conjunto de base 6-31+G(d), embora tenham levado ao menor erro absoluto médio, não forneceram o ordenamento correto intra-grupo ($I_c > I_b$, em destaque na **Tabela A.1, Apêndice 9.1**). A inclusão de funções de polarização em átomos leves (6-31+G(d,p)) mantém o erro absoluto médio quase inalterado, com um coeficiente de determinação um pouco inferior, mas com o ordenamento correto intra-grupo. O efeito combinado de funções difusas e de polarização em átomos leves, no conjunto de funções de base 6-31++G(d,p), mantém o erro absoluto médio e o coeficiente de determinação similar ao obtido com a base 6-31+G(d), mas leva, também, a um ordenamento incorreto intra-grupo. Os demais conjuntos de base testados levam a aumentos progressivos nos erros absolutos médios e a ordenamentos incorretos intra-grupos. Além disso, para os três conjuntos de base selecionados, o ordenamento previsto entre os grupos é $I > III > II > IV$, ou seja, os potenciais do grupo IV apresentam as maiores diferenças em relação aos valores experimentais.

Em relação aos resultados SMD, apresentados na **Figura 12 e Tabela 6**, começando com o menor conjunto de base avaliado (6-31G), obteve-se um erro absoluto médio de 65 mV (1,5 kcal/mol, e um desvio padrão dos erros absolutos de 78 mV e coeficiente de determinação de ~66 %). A inclusão de funções difusas e de polarização levou, em todos os casos, a aumentos significativos neste parâmetro estatístico (variando entre 186 e 869 mV). Do ponto de vista qualitativo, este modelo de solvatação levou a previsões incorretas para os ordenamentos intra (em destaque na **Tabela A.2, Apêndice 9.1**) e entre grupos ($I > III > IV > II$).

Os resultados obtidos com as bases de Dunning e métodos de solvatação C-PCM e SMD, apresentados na **Figura 13 e Tabela 7** (dados na **Tabela A.3, Apêndice 9.1**), correspondem a erros absolutos médios superiores aos obtidos com as bases de Pople que foram selecionadas com o método C-PCM. Como estas bases aumentam muito rapidamente com a extensão da polarização, elevando significativamente o custo computacional, não foram realizados testes adicionais com esta classe de conjuntos de base.

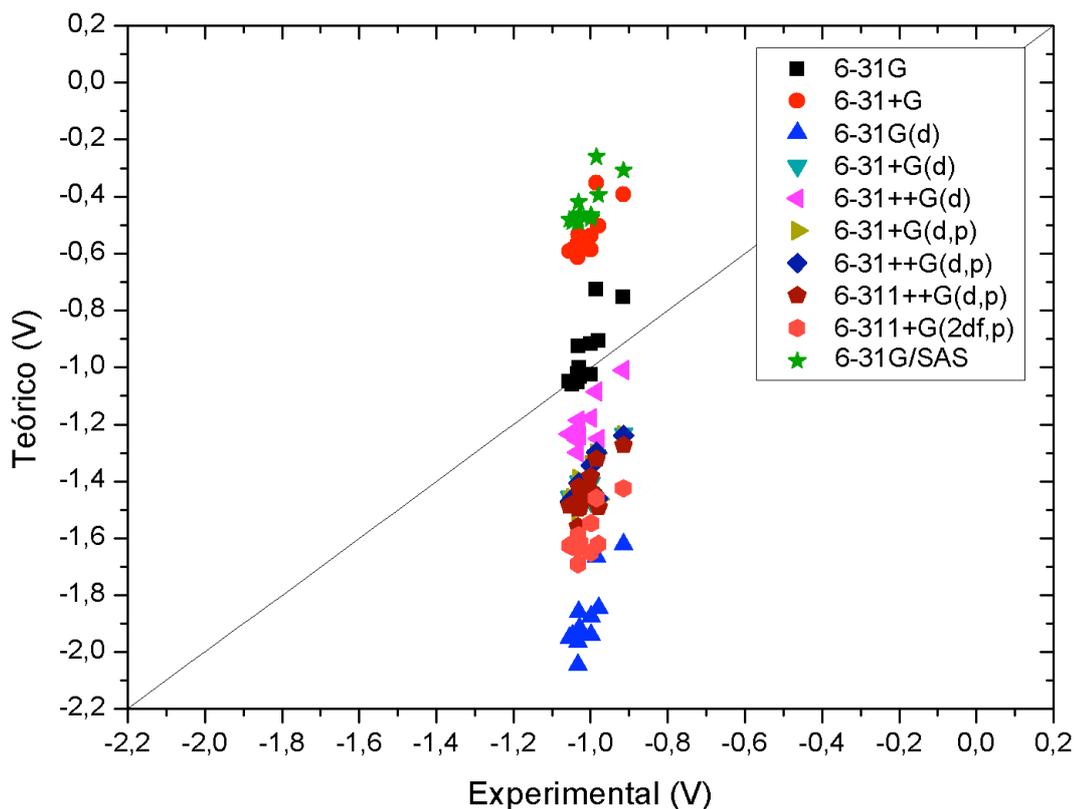


Figura 12: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Pople e modelo de solvatação SMD, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 6: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Pople e modelo de solvatação SMD.

	UFF/VdW									SAS
	CB1 ^a	CB2	CB3	CB4	CB5	CB6	CB7	CB8	CB9	CB1
e_{abs}^b	65	478	869	410	186	408	400	431	581	578
σ_{abs}^b	78	57	93	54	57	63	51	57	55	53
r^2	0,658	0,599	0,677	0,575	0,638	0,579	0,659	0,590	0,579	0,561

^a CB = Conjunto de Base.

CB1 = 6-31G; CB2 = 6-31+G; CB3 = 6-31G(d); CB4 = 6-31+G(d); CB5 = 6-31++G(d); CB6 = 6-31+G(d,p); CB7 = 6-31++G(d,p); CB8 = 6-311++G(d,p); CB9 = 6-311+G(2df,p).

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

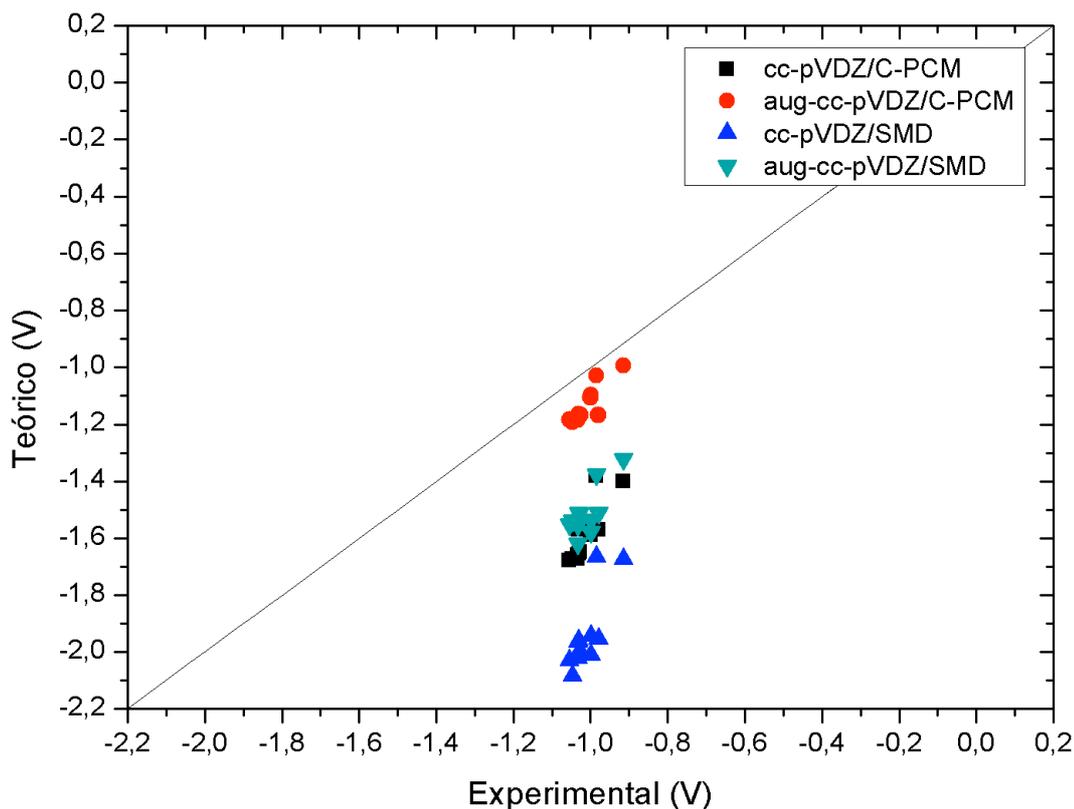


Figura 13: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com o método HF, bases de Dunning e modelos de solvatação C-PCM e SMD, para os potenciais de redução dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 7: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com método HF, bases de Dunning e modelos de solvatação C-PCM e SMD.

	C-PCM/UFF/VdW		SMD/UFF/VdW	
	CB10 ^a	CB11	CB10 ^a	CB11
e_{abs}^b	578	125	930	501
σ_{abs}^b	73	38	104	58
r^2	0,708	0,746	0,647	0,592

^a CB = Conjunto de Base. CB10 = cc-pVDZ; CB11 = aug-cc-pVDZ.

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

Parte dos erros absolutos observados anteriormente, bem como os ordenamentos incorretos intra e entre grupo, podem ser devidos a efeitos de correlação eletrônica, e não exclusi-

vamente a extensividade do conjunto de funções de base. Por esta razão, os resultados que apresentaram os menores erros absolutos médios e maiores coeficientes de determinação (6-31+G(d), 6-31+G(d,p) e 6-31++G(d,p), com C-PCM) foram selecionados para a realização de cálculos DFT, cujos resultados são apresentados na (dados na **Tabela A.4, Apêndice 9.1**).

Os resultados obtidos com os conjuntos de base 6-31+G(d) (**Figura 14 e Tabela 8**) e 6-31++G(d,p) (**Figura 16 e Tabela 10**), para todos os funcionais testados, levaram a previsões incorretas quanto ao ordenamento intra grupos. Melhores resultados foram obtidos com o conjunto de base 6-31+G(d,p) (**Figura 15 e Tabela 9**). O funcional B98 forneceu o melhor conjunto de parâmetros estatísticos, apesar da previsão incorreta de ordenamento no grupo I (este funcional forneceu os melhores coeficientes de determinação em todos os conjuntos de base selecionados, ~81 % de poder preditivo). Os funcionais PBE1PBE e M06-2X forneceram resultados estatísticos similares. No entanto, do ponto de vista do ordenamento dos valores dos potenciais teóricos para toda a série, observa-se que os funcionais B98 e PBE1PBE fornecem resultados bem similares na região de potenciais mais negativos, com melhores previsões com o funcional M06-2X (**Figura 17**).

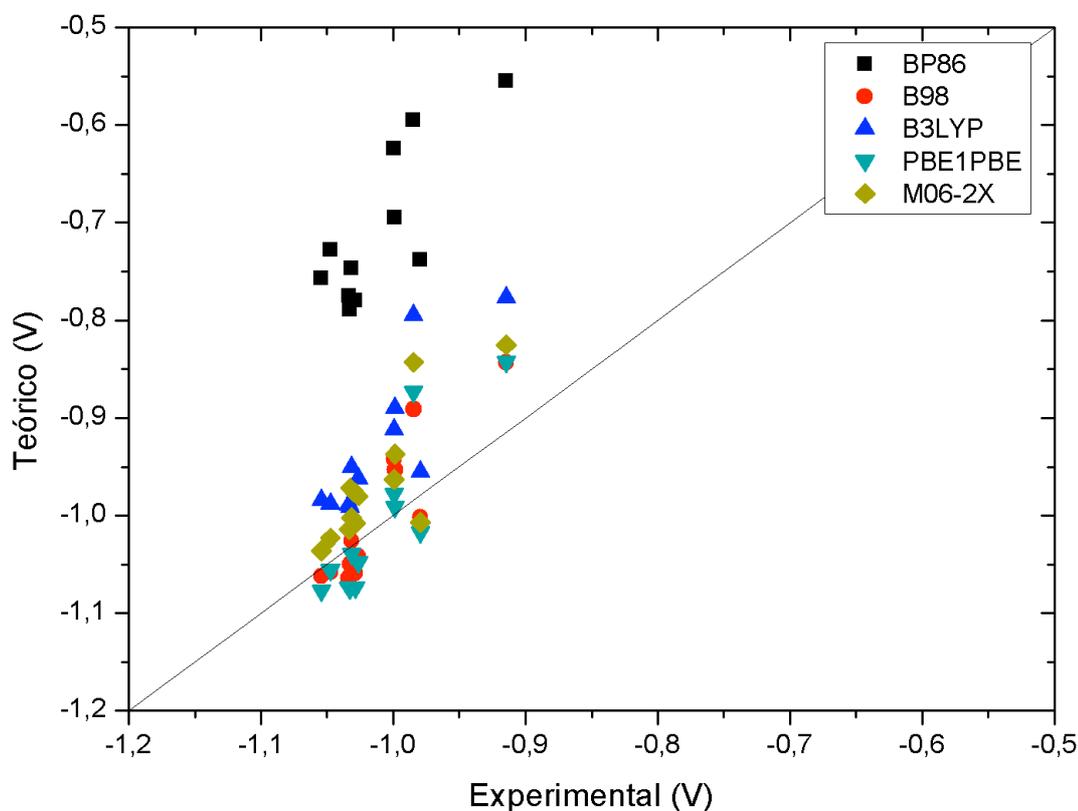


Figura 14: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 8: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d) e modelo C-PCM.

	BP86	B98	B3LYP	PBE1PBE	M06-2X
e_{abs}^a	293	34	80	37	48
σ_{abs}^a	61	28	46	30	37
r^2	0,233	0,814	0,728	0,782	0,683

^a Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

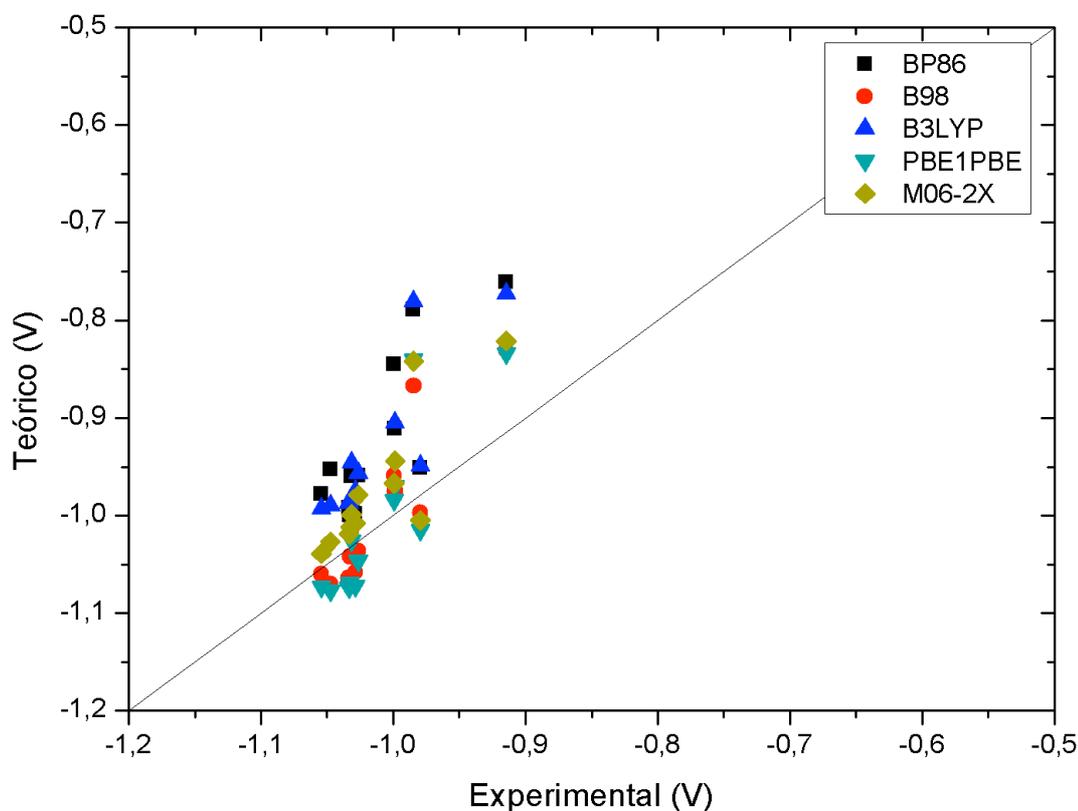


Figura 15: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 9: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo C-PCM.

	BP86	B98	B3LYP	PBE1PBE	M06-2X
e_{abs}^a	86	34	81	42	43
σ_{abs}^a	55	34	50	38	38
r^2	0,675	0,814	0,729	0,745	0,719

^a Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

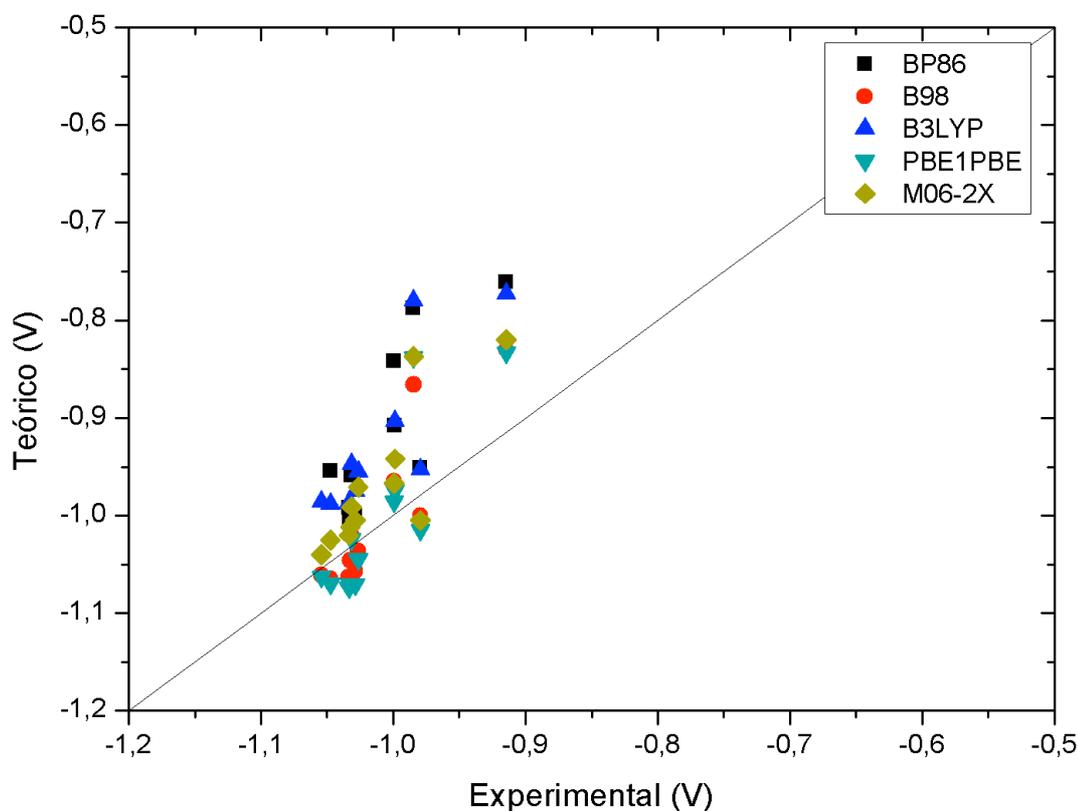


Figura 16: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31++G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 10: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais BP86, B98, B3LYP, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31++G(d,p) e modelo C-PCM.

	BP86	B98	B3LYP	PBE1PBE	M06-2X
e_{abs}^a	89	34	82	40	46
σ_{abs}^a	57	33	51	38	39
r^2	0,701	0,817	0,729	0,751	0,732

^a Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

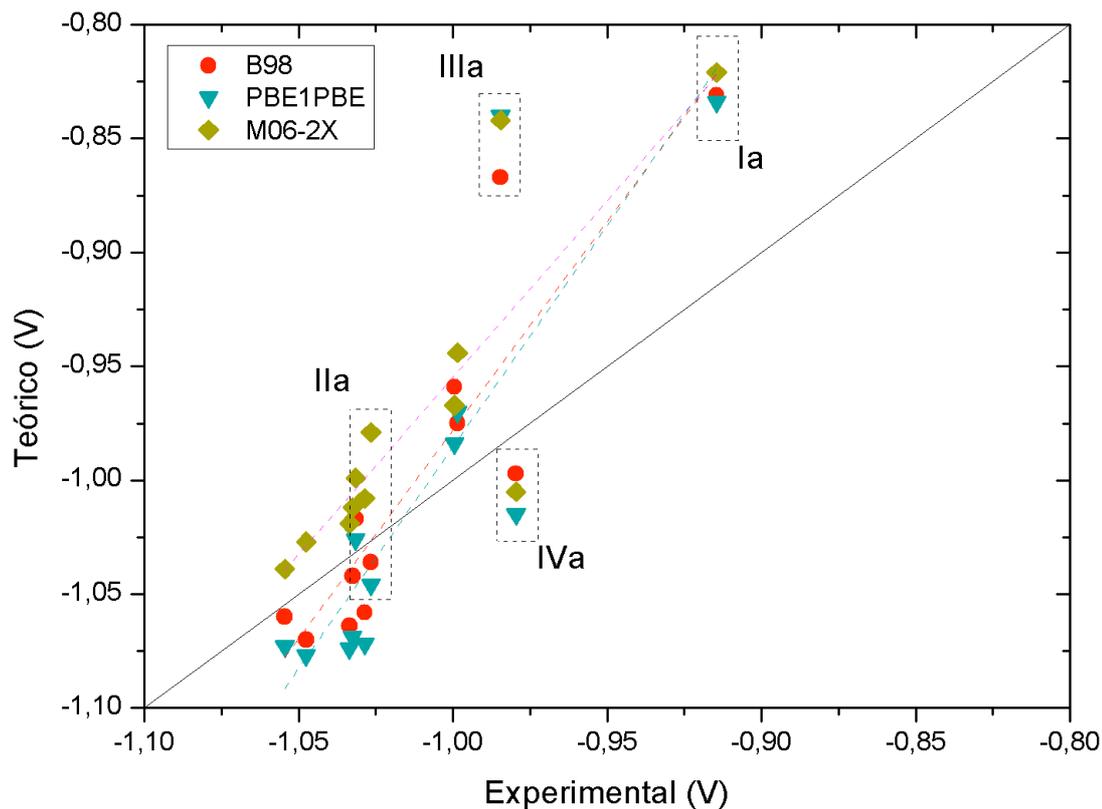


Figura 17: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos AMBH investigados, utilizados para a definição do protocolo direto. Solvente: DMF. Referência: $\text{Ag}|\text{AgCl}, \text{Cl}^- 0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

A partir do gráfico da **Figura 17**, é possível perceber que as maiores diferenças entre os valores teóricos e os experimentais ocorrem para as estruturas Ia e IIIa. Os potenciais de redução dos isômeros “a” (grupo nitro na posição *orto*) são os maiores em todos os grupos, o que se correlaciona com a maior atividade biológica destes adutos. No entanto, a previsão teórica é a de que os potenciais de redução para as estruturas Ia e IIIa aumentam de forma mais significativa. Deve-se notar que estas estruturas possuem uma ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo o grupo nitro.^[17] Esta interação específica contribui para tornar o nitrogênio do grupo nitro mais deficiente em elétrons, o que facilita o processo de redução e eleva o potencial teórico para valores menos negativos ($E_{\text{Ia}}^{\text{exp}} = -0,915 \text{ V}$ vs $E_{\text{Ia}}^{\text{teor}} \approx -0,830 \text{ V}$; e $E_{\text{IIIa}}^{\text{exp}} = -0,985 \text{ V}$ vs $E_{\text{IIIa}}^{\text{teor}} \approx -0,850 \text{ V}$). Esta hipótese foi testada removendo-se a ligação de hidrogênio intramolecular a partir da rotação do grupo lateral contendo a hidroxila vizinha ao grupo nitro na posição *orto*. Os dados obtidos são apresentados na **Tabela 11** e **Tabela 12**.

Tabela 11: Estruturas Ia e IIIa otimizadas com e sem ligação de hidrogênio intramolecular, obtidas com o funcional M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM. As estruturas foram re-otimizadas com os funcionais B98 e PBE1PBE.

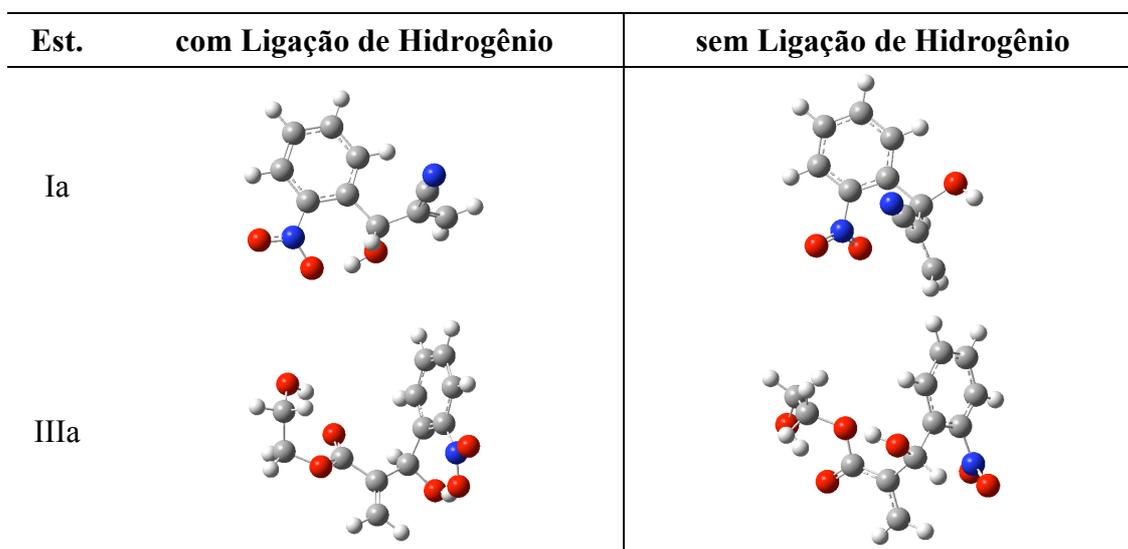


Tabela 12: Modificações dos potenciais de redução das estruturas que contém ligação de hidrogênio intramolecular devidas à remoção desta interação específica, obtidas com os funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM.

Est.	com Ligação de Hidrogênio			sem Ligação de Hidrogênio			Exp. E_{SSC}^0
	B98	PBE1PBE	M06-2X	B98	PBE1PBE	M06-2X	
Ia	-0,831 (84) ^a	-0,834 (81)	-0,821 (94)	-0,947 (33)	-0,975 (60)	-0,974 (59)	-0,915
IIIa	-0,867 (118)	-0,840 (145)	-0,842 (143)	-1,081 (97)	-1,078 (94)	-1,066 (82)	-0,985
e_{abs}^b	34	42	43	28	36	35	---
σ_{abs}^b	34	38	38	24	23	21	---

^a Erro absoluto em milivolts.

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts (para toda a série de 12 AMBH).

De fato, como é possível observar na **Tabela 12**, de acordo com a previsão teórica a remoção da ligação de hidrogênio intramolecular dificulta o processo de redução. Por exemplo, as estimativas M06-2X levam a valores teóricos acima do valor experimental em 94 mV para a estrutura Ia e em 143 mV para a IIIa quando o efeito da interação intramolecular está presente. Quando a interação é removida, os valores teóricos se tornam inferiores aos experimentais em 50 mV para a Ia e em 82 mV para a IIIa.

Dois testes adicionais foram realizados com funcionais que levam em conta o efeito de dispersão (B97D e wB97XD), considerando a base selecionada na calibração (6-31+G(d,p)), de modo a verificar a possibilidade de melhoria na descrição dos potenciais de redução teóricos, em especial quanto aos resultados para as estruturas Ia e IIIa, considerando a ligação de hidrogênio intramolecular. Os resultados são apresentados na **Figura 15** e **Tabela 13**. Como é possível observar, a consideração do efeito de dispersão (com os funcionais selecionados) não levou a uma melhoria nos parâmetros estatísticos (em especial ao poder preditivo do modelo).

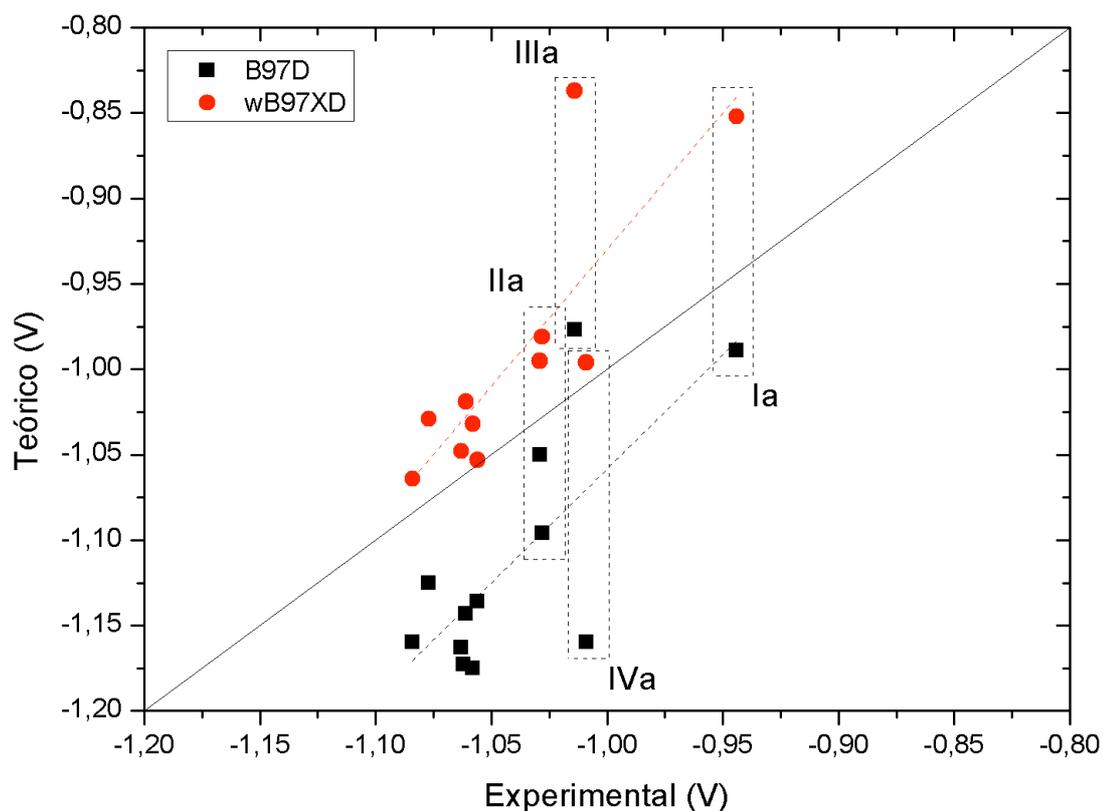


Figura 18: Ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos, obtidos com os funcionais B97D e wB97XD, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo de solvatação C-PCM, para os potenciais de redução dos 12 AMBH investigados. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Tabela 13: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com os funcionais B97D e wB97XD, conjunto de base 6,31+G(d,p) e modelo C-PCM.

	B97D	wB97XD
e_{abs}^a	78	43
σ_{abs}^a	37	49
r^2	0,543	0,687

^a Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

• Procedimento Indireto

Os resultados referentes aos potenciais de redução padrão, calculados pelo procedimento indireto, são resumidos da **Tabela 14** a **Tabela 18** (erros absolutos médios e_{abs} e desvios padrão dos erros absolutos médios σ_{abs} em milivolts; dados completos no **Apêndice 9.1**). A partir dos resultados estatísticos, é possível observar que o procedimento indireto pode levar a grandes incertezas no cálculo do potencial de redução, especialmente em uma faixa de potenciais estreita, mesmo no caso em que se obtém erros absolutos médios menores (a exemplo dos resultados em destaque na **Tabela 15** e **Tabela 16**; deve-se notar que a relaxação das estruturas possui pouco efeito nos parâmetros estatísticos). Estes resultados podem ser atribuídos a ausência da calibração do conjunto de base, especialmente na descrição do efeito da solvatação. Este fato é reforçado a partir da análise dos gráficos da **Figura 19** e **Figura 20**, no qual é possível perceber a grande contribuição da solvatação na composição do potencial absoluto da meia-reação redox.

Tabela 14: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método B3LYP na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.

Gás	B3LYP/6-311++G(3df,2pd)//B3LYP/6-311+G(d,p) [com Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	420	70	408	122	157	132	158	123
σ_{abs}	103	58	124	113	81	77	89	71
r^2	0,029	0,004	0,001	0,004	0,040	0,099	0,006	0,196

Gás	B3LYP/6-311++G(3df,2pd)//B3LYP/6-311+G(d,p) [sem Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	456	184	455	184	132	163	130	166
σ_{abs}	337	287	336	285	49	85	49	85
r^2	0,070	0,054	0,070	0,054	0,193	0,244	0,192	0,245

Tabela 15: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método PBE1PBE na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.

Gás	PBE1PBE/6-311++G(3df,2pd)//PBE1PBE/6-311+G(d,p) [com Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	319	80	322	123	85	230	88	222
σ_{abs}	95	62	95	144	45	79	51	75
r^2	0,001	0,012	0,009	0,021	0,114	0,186	0,050	0,293

Gás	PBE1PBE/6-311++G(3df,2pd)//PBE1PBE/6-311+G(d,p) [sem Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	326	169	322	170	55	290	56	293
σ_{abs}	286	220	276	217	65	88	65	88
r^2	0,042	0,026	0,041	0,136	0,406	0,444	0,405	0,443

Tabela 16: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método M06-2X na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.

Gás	M06-2X/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/6-311+G(d,p) [com Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	272	112	279	141	46	274	40	272
σ_{abs}	52	47	49	137	45	72	43	82
r^2	0,375	0,553	0,112	0,210	0,631	0,582	0,582	0,675

Gás	M06-2X/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/6-311+G(d,p) [sem Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	208	176	209	175	88	325	89	328
σ_{abs}	95	136	97	139	95	124	95	124
r^2	0,179	0,242	0,170	0,235	0,435	0,475	0,429	0,470

Tabela 17: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método B2PLYP na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.

Gás	B2PLYP/6-311+G(d,p) [com Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	64	340	108	368	218	495	215	488
σ_{abs}	65	83	147	160	74	102	77	103
r^2	0,510	0,594	0,224	0,355	0,708	0,644	0,644	0,888

Gás	B2PLYP/6-311+G(d,p) [sem Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	143	460	143	462	285	567	287	570
σ_{abs}	264	243	264	243	99	100	99	100
r^2	0,178	0,208	0,177	0,206	0,659	0,651	0,659	0,651

Tabela 18: Parâmetros estatísticos referentes aos ajustes lineares entre os potenciais de redução experimentais e teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados, obtidos com o método CBS-4M na fase gasosa, com e sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação.

Gás	CBS-4M [com Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	92	356	136	387	236	526	240	515
σ_{abs}	84	111	170	195	98	103	100	99
r^2	0,162	0,116	0,010	0,007	0,024	0,002	0,054	0,003

Gás	CBS-4M [sem Relaxação]							
	HF				M06-2X			
	6-31+G(d)		6-31+G(d,p)		6-31+G(d)		6-31+G(d,p)	
Svt	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD	C-PCM	SMD
e_{abs}	191	474	205	462	287	565	289	567
σ_{abs}	176	234	216	200	165	140	165	141
r^2	0,002	0,000	0,000	0,003	0,001	0,001	0,001	0,001

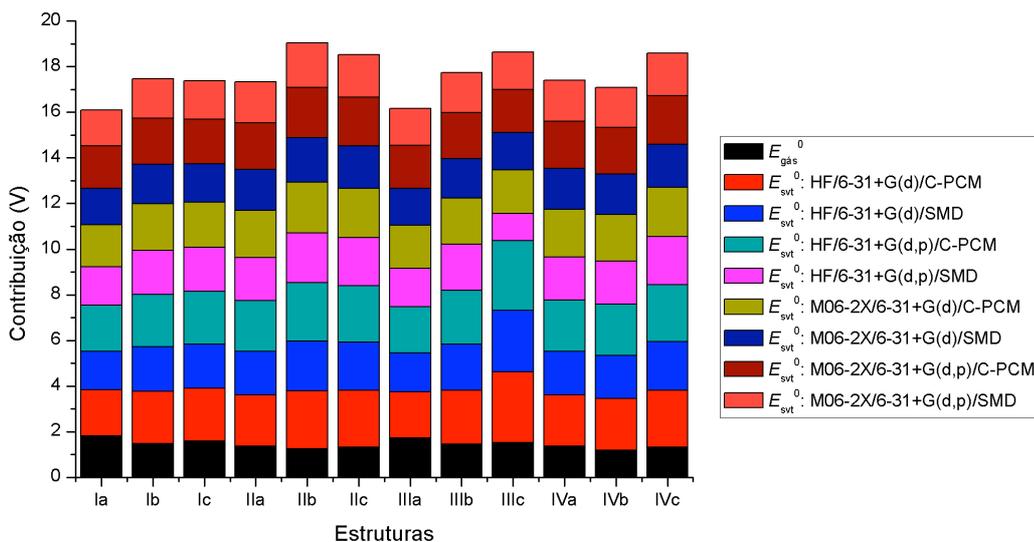


Figura 19: Análise das contribuições E_{gas}^0 e E_{svt}^0 para o potencial de redução absoluto da meia-reação, obtidos com o método PBE1PBE/6-311++G(3df,2pd)//PBE1PBE/6-311+G(d,p) na fase gasosa, sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação. Solvente: DMF.

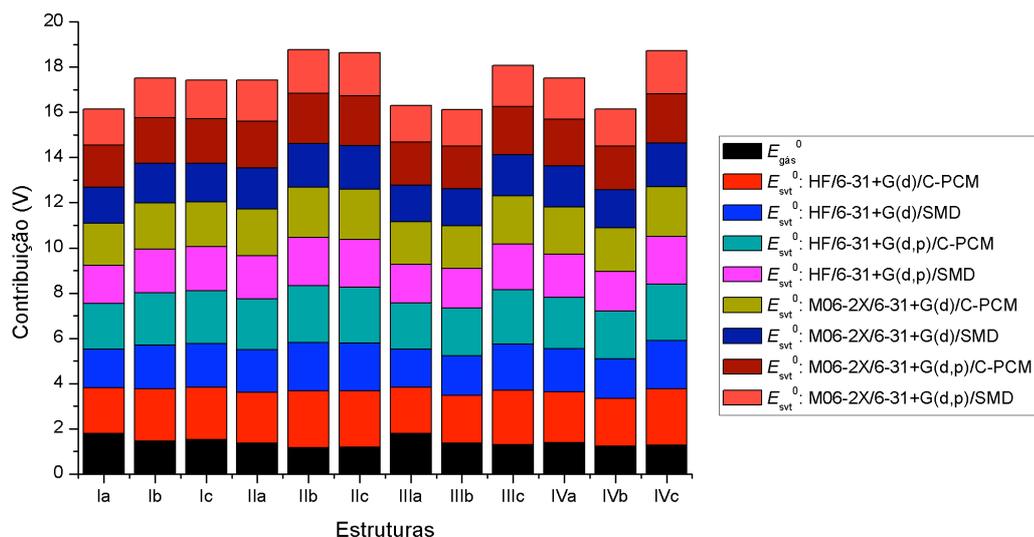


Figura 20: Análise das contribuições E_{gas}^0 e E_{svt}^0 para o potencial de redução absoluto da meia-reação, obtidos com o método M06-2X/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/6-311+G(d,p) na fase gasosa, sem relaxação das estruturas na descrição da solvatação. Solvente: DMF.

De acordo com os gráficos da **Figura 19** e **Figura 20**, referentes aos métodos que forneceram os menores erros absolutos médios, as contribuições da solvatação E_{svt}^0 , estimadas pelos diferentes métodos empregados nas geometrias obtidas na fase gasosa, possuem, em todos os casos, um peso similar à contribuição da reação de redução na fase gasosa E_{gas}^0 . Isto reforça a necessidade da calibração do conjunto de base, o que não foi levado em conta nesta etapa do trabalho.

- **Busca por Correlações:
Durezas, Eletronegatividades e Variações de Cargas**

Possíveis correlações entre valores experimentais para os potenciais de redução e outras propriedades da estrutura neutra (ou que possam ser calculadas a partir desta) são de grande interesse na modelagem de novos fármacos, uma vez que estas propriedades são mais facilmente calculadas que os potenciais de redução.

Superfícies de potencial eletrostático das formas neutra e reduzida dos 12 AMBH investigados são mostradas na **Tabela 19**. A comparação das superfícies das formas neutra e reduzida possibilita avaliar que o processo de redução é, em grande parte, devido à captura do elétron adicional pelo grupo nitro, como esperado. A quantificação deste efeito pode ser realizada pelo cálculo da variação de carga no grupo nitro (este cálculo foi realizado a partir das estruturas neutras e reduzidas otimizadas, mas a variação da carga poderia ser estimada a partir de cálculos *single point* na geometria otimizada da estrutura neutra, uma vez que as diferenças geométricas são pequenas entre estas duas formas). Outras quantidades analisadas são: carga localizada no nitrogênio do grupo nitro da espécie neutra (todas as cargas aqui mencionadas foram obtidas a partir da metodologia NBO), energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais, durezas e eletronegatividades (calculadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas). Os dados, apresentados na **Tabela 19** e **Tabela 20**, foram obtidos com o conjunto de base 6-31+G(d,p), definido pela calibração, com os métodos de estrutura eletrônica HF (para a comparação com resultados anteriores)^[10,11] e M06-2X (escolhido a partir da calibração).

Tabela 19: Superfícies de potencial eletrostático das formas neutra e reduzida de 6 AMBH investigados em DMF (grupos I e II), calculadas a nível HF/6-31+G(d,p). A coloração azul corresponde a uma região de carga parcial positiva, e vermelha a carga parcial negativa.

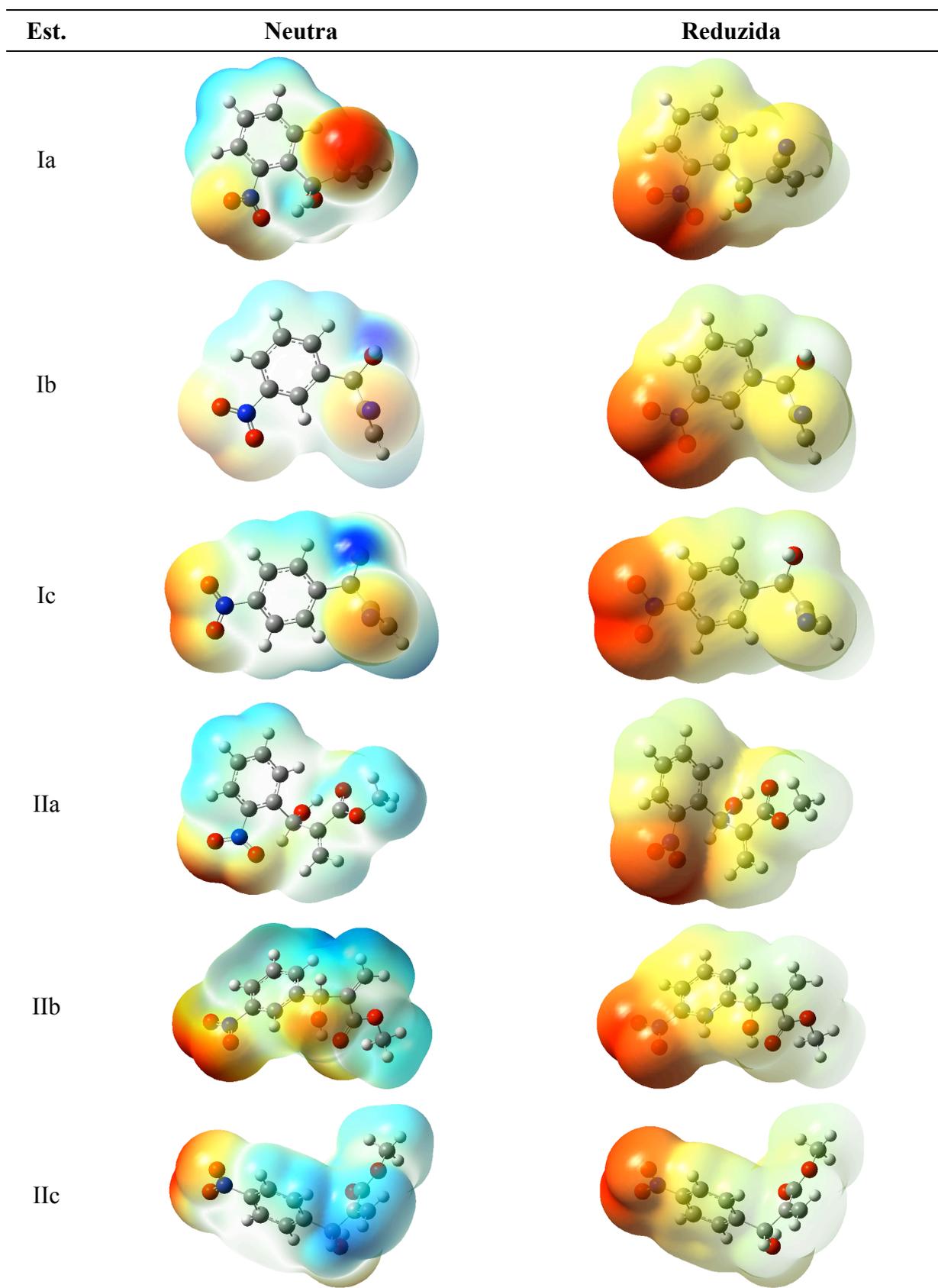
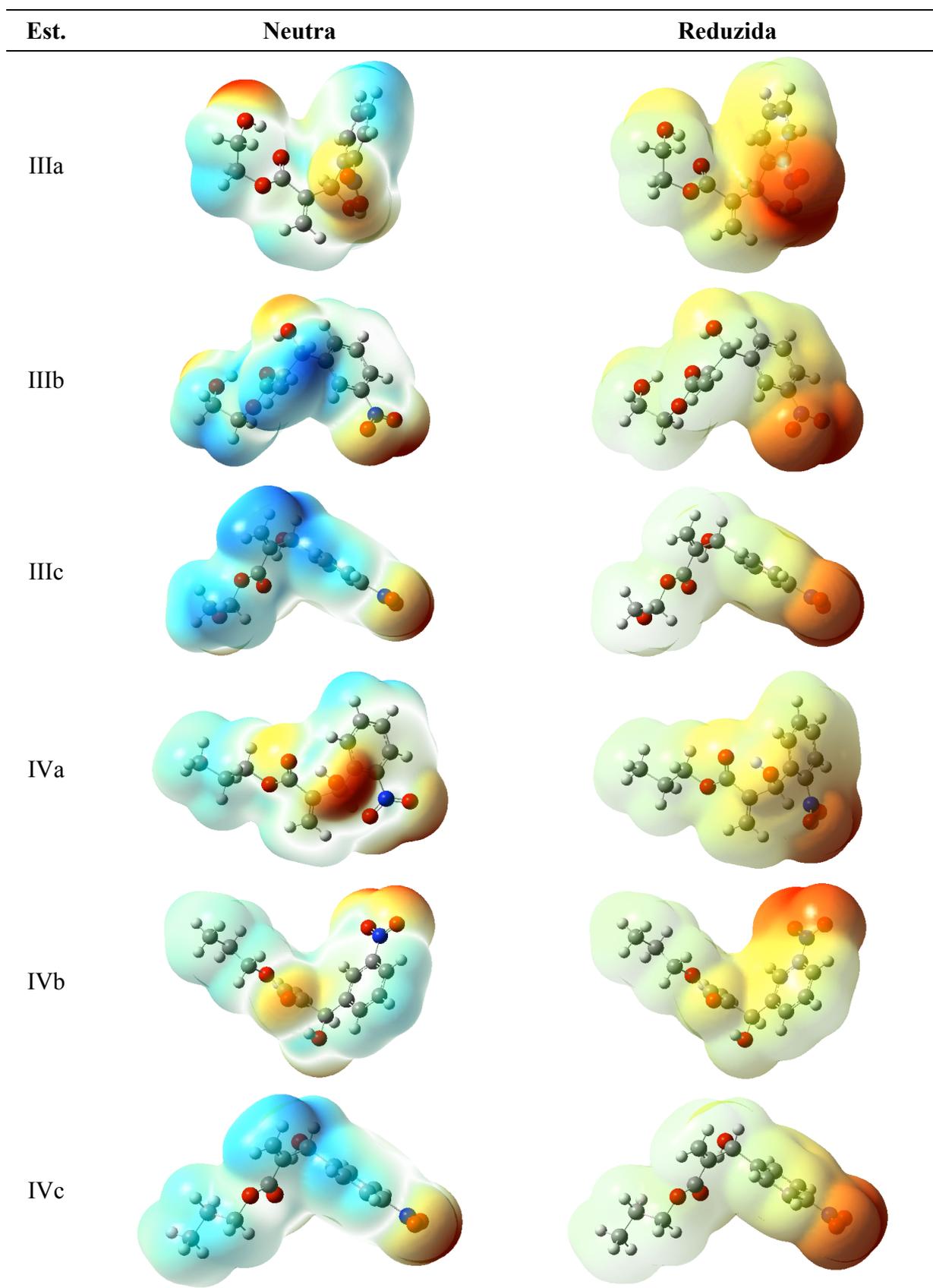


Tabela 20: Superfícies de potencial eletrostático das formas neutra e reduzida de 6 AMBH investigados em DMF (grupos III e IV), calculadas a nível HF/6-31+G(d,p). A coloração azul corresponde a uma região de carga parcial positiva, e vermelha a carga parcial negativa.



As energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais podem ser estimadas a partir dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO (os erros nas estimativas das afinidades eletrônicas nesta *aproximação de orbitais congelados* aumentam com o número de elétrons).^[80] No entanto, orbitais de fronteira de cálculos DFT não prevêm corretamente energias de ionização e afinidades eletrônicas,^[132-136] sendo necessário estimar estas quantidades a partir das energias eletrônicas das estruturas ionizada e reduzida na geometria otimizada do estado de referência (no presente caso, a estrutura neutra).^[137]

Apesar das variações de carga devidas ao processo de redução confirmarem que a maior parte da carga adicional se localiza no grupo nitro, nenhuma correlação pôde ser identificada entre os valores de $\Delta q^{(\text{Nitro})}$ e os potenciais de redução experimentais (poder preditivo inferior a 30 %). Resultado similar ocorre com as cargas no nitrogênio do grupo nitro $q_{(\text{N})}$: estas quantidades pouco variam diante dos potenciais experimentais. É importante salientar que as cargas no nitrogênio do grupo nitro se correlacionam com as variações no potencial de redução experimental, mas apenas entre espécies isoeletrônicas: átomos de nitrogênio mais positivos se relacionam com maiores potenciais de redução.^[10,11] No entanto, mesmo neste caso as pequenas variações de carga entre os isômeros dificulta a previsão (diferenças intra grupos da ordem de 10^{-3} e [carga fundamental do elétron]).

No caso das durezas η , não se observa uma correlação entre os potenciais de redução experimentais e a dureza em toda a série (poder preditivo ~40 % a nível HF, e ~18 % a nível M06-2X). No entanto, no caso HF é possível identificar uma correlação intra grupos (a exemplo do que observado em trabalhos anteriores a partir de orbitais de fronteira),^[10,11] embora tenha se observado uma inversão entre as estruturas IIb ($\eta \approx 6,2$ eV) e IIc ($\eta \approx 6,1$ eV). Além disso, não se observou correlação entre os potenciais experimentais e as eletronegatividades χ (poder preditivo ~31 % a nível HF, e ~15 % a nível M06-2X). Deve-se notar que os valores das durezas e eletronegatividades, bem como das cargas $\Delta q^{(\text{Nitro})}$ e $q_{(\text{N})}$, são bem similares ao longo de toda a série.

Diante destes resultados, fica evidente a necessidade de se proceder diretamente o cálculo dos potenciais de redução, uma vez que não foi possível identificar outros parâmetros físico-químicos que permitam prever tendências para os valores experimentais desta propriedade que, por sua vez, apresenta relação com a atividade biológica.

Tabela 21: Variação de carga no grupo nitro ($\Delta q(\text{Nitro})$) e carga no nitrogênio do grupo nitro ($q(\text{N})$), obtidas pelo método NBO com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.

Est.	$\Delta q^{(\text{Nitro})}$ (e)		$q_{(\text{N})}$ (e)		$E^0_{1/2}$ (V)
	HF	M06-2X	HF	M06-2X	Exp.
Ia	-0,822	-0,703	0,661	0,550	-0,915
Ib	-0,827	-0,710	0,658	0,541	-0,999
Ic	-0,825	-0,707	0,658	0,540	-1,000
IIa	-0,831	-0,716	0,658	0,545	-1,032
IIb	-0,828	-0,712	0,658	0,541	-1,033
IIc	-0,825	-0,714	0,658	0,540	-1,055
IIIa	-0,816	-0,693	0,661	0,551	-0,985
IIIb	-0,828	-0,713	0,658	0,541	-1,027
IIIc	-0,825	-0,714	0,658	0,540	-1,048
IVa	-0,831	-0,720	0,658	0,544	-0,980
IVb	-0,828	-0,714	0,658	0,541	-1,029
IVc	-0,825	-0,714	0,658	0,540	-1,034
r^2	0,120	0,261	0,521	0,546	---

Tabela 22: Energias de ionização (I) e afinidades eletrônicas (A) verticais, obtidas com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.

Est.	I (eV)		A (eV)		$E^0_{1/2}$ (V)
	HF	M06-2X	HF	M06-2X	Exp.
Ia	6,761	8,004	2,631	3,083	-0,915
Ib	7,409	7,921	2,616	3,053	-0,999
Ic	8,801	8,028	2,610	3,047	-1,000
IIa	6,623	7,780	2,456	2,920	-1,032
IIb	8,755	7,751	2,567	2,998	-1,033
IIc	8,690	9,293	2,571	2,988	-1,055
IIIa	6,694	7,905	2,578	3,041	-0,985
IIIb	8,778	8,319	2,582	3,017	-1,027
IIIc	11,049	9,299	-0,441	2,995	-1,048
IVa	6,622	7,777	2,455	2,904	-0,980
IVb	8,772	7,743	2,578	3,007	-1,029
IVc	10,826	7,887	-0,407	2,986	-1,034
r^2	0,396	0,181	0,136	0,188	---

Tabela 23: Durezas (η) e eletronegatividades (χ), estimadas a partir das energias de ionização e afinidades eletrônicas, obtidas com os métodos HF e M06-2X, conjunto de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM.

Est.	η (eV)		χ (eV)		$E^0_{1/2}$ (V)
	HF	M06-2X	HF	M06-2X	Exp.
Ia	4,130	4,920	4,696	5,544	-0,915
Ib	4,792	4,868	5,013	5,487	-0,999
Ic	6,192	4,981	5,705	5,538	-1,000
IIa	4,167	4,861	4,539	5,350	-1,032
IIb	6,188	4,752	5,661	5,375	-1,033
IIc	6,119	6,306	5,631	6,141	-1,055
IIIa	4,116	4,864	4,636	5,473	-0,985
IIIb	6,195	5,302	5,680	5,668	-1,027
IIIc	11,490	6,305	5,304	6,147	-1,048
IVa	4,167	4,873	4,539	5,340	-0,980
IVb	6,194	4,737	5,675	5,375	-1,029
IVc	11,233	4,901	5,210	5,437	-1,034
r^2	0,396	0,181	0,313	0,146	---

6.2 Transferibilidade dos Protocolos

- **Solvente Aprótico**

Com o protocolo direto definido, testou-se a sua transferibilidade para o tratamento de outros sistemas em um solvente diferente (acetonitrila) do utilizado em sua calibração (DMF). Foram selecionados 65 sistemas (entre radicais, alcanos, alcenos, alcinos, hidrocarbonetos aromáticos, aminas e nitrocompostos) de um banco de dados de estruturas não-correlacionadas,^[18] de modo que a janela de potenciais de redução a serem modelados varia em uma faixa mais ampla (6.140 mV; ver **Apêndice 9.2**).^{§§}

Para cada sistema, quando necessário, realizou-se uma análise conformacional, em solvente, para a localização dos mínimos globais de cada estrutura com o método AM1 (do inglês *Austin Model 1*). Todas as conformações de mínimo foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado, para as estruturas em seus estados neutro e reduzido, considerando-se critérios de convergência padrões, seguidos de cálculos de frequências para a caracterização das estruturas como mínimos locais. Os potenciais de redução para toda a série foram preditos a partir das energias livres das meias-reações, segundo a eq. (14). Em todos os casos, cálculos de energia livre para cada estrutura em seus respectivos estados redox em solução foram realizados para a temperatura de 25 °C. Os resultados obtidos para esta nova série são apresentados na **Figura 21**.

^{§§} O banco de dados original (ref. [18]) contém 270 estruturas não-correlacionadas, divididas em diversas categorias, cobrindo uma faixa de potenciais da ordem de aproximadamente 7.000 mV. No teste de transferibilidade aqui realizado, foram selecionadas estruturas de modo a cobrir a quase totalidade da faixa de potenciais.

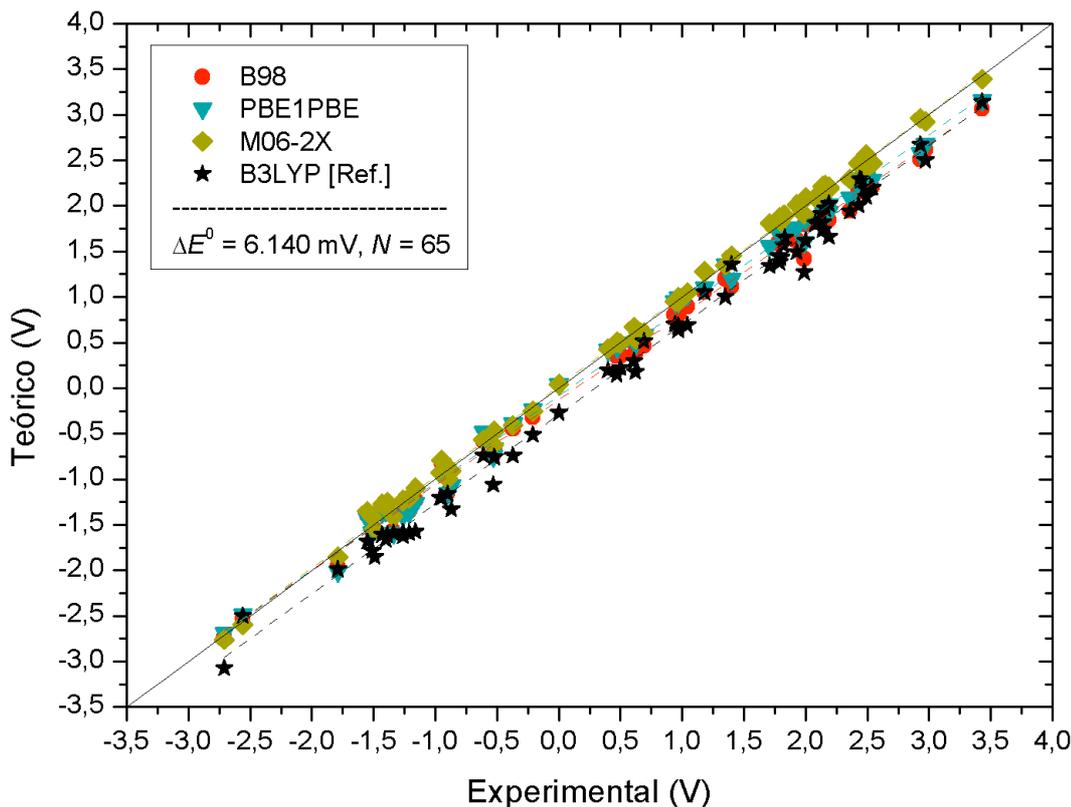


Figura 21: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução de 65 estruturas não-correlacionadas, em acetonitrila. Os resultados B3LYP, obtidos do banco de dados, são apresentados para comparação. Referência: SHE.

Os resultados apresentados para esta série não-correlacionada reforçam que a origem dos coeficientes de determinação de menor valor obtidos para a série de 12 AMBH (~70%) está na estreita faixa de potenciais modelados (140 mV), a qual, por sua vez, se atribui as semelhanças estruturais dos adutos investigados. Os resultados referentes aos modelos de previsão, erros absolutos médios (e_{abs}), desvios-padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) e coeficientes de determinação (r^2) são apresentados na eq. (27). Em especial, com o funcional M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), obteve-se um erro absoluto médio de 58 mV (ou 1,3 kcal/mol), com um desvio padrão de 39 mV (inferior a 1 kcal/mol) e poder preditivo superior a 99 %.

$$\begin{aligned}
 E_{\text{Exp}}^0 &= 1,068E_{\text{B98}}^0 + 0,139; & e_{\text{abs}} &= 198 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 106 \text{ mV}, r^2 = 0,996; \\
 E_{\text{Exp}}^0 &= 1,045E_{\text{PBE}}^0 + 0,090; & e_{\text{abs}} &= 143 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 93 \text{ mV}, r^2 = 0,996; \\
 E_{\text{Exp}}^0 &= 1,003E_{\text{M06}}^0 - 0,022; & e_{\text{abs}} &= 58 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 39 \text{ mV}, r^2 = 0,998.^a
 \end{aligned} \tag{27}$$

^a PBE = PBE1PBE e M06 = M06-2X.

Para se ter uma melhor compreensão do significado dos modelos aqui obtidos, na eq. (28) é apresentado o modelo preditivo das 65 estruturas selecionadas do artigo correspondente ao banco de dados aqui trabalhado. Neste banco de dados, os potenciais teóricos foram obtidos a partir de um procedimento indireto com o método de estrutura eletrônica combinado B3LYP/6-311++G(2df,2p)//B3LYP/6-31+G(d) para a fase gasosa, e solvatação pelo modelo implícito PCM com o método B3LYP/6-31+G(d,p), a partir da utilização das geometrias otimizadas na fase gasosa. Deve-se salientar que no modelo preditivo original, construído a partir das 270 estruturas, implica em uma correção de 280 mV, e no modelo restrito com as 65 moléculas selecionadas a correção é de 293 mV (coeficiente linear do modelo preditivo).

$$E_{\text{Exp}}^0 = 1,017E_{\text{B3L}}^0 + 0,293; \quad e_{\text{abs}} = 302 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 117 \text{ mV}, r^2 = 0,994. \quad (28)$$

Na série de 65 moléculas, 5 estruturas fazem parte da classe de nitrocompostos, com estruturas químicas distintas, cobrindo uma faixa de potenciais de 600 mV. Os modelos preditivos para esta classe de moléculas são apresentados na eq. (29).

$$\begin{aligned} E_{\text{Exp}}^0 &= 1,007E_{\text{B98}}^0 - 0,115; \quad e_{\text{abs}} = 124 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 20 \text{ mV}, r^2 = 0,992; \\ E_{\text{Exp}}^0 &= 0,947E_{\text{PBE}}^0 - 0,152; \quad e_{\text{abs}} = 85 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 31 \text{ mV}, r^2 = 0,987; \\ E_{\text{Exp}}^0 &= 1,017E_{\text{M06}}^0 - 0,131; \quad e_{\text{abs}} = 152 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 34 \text{ mV}, r^2 = 0,977; \\ E_{\text{Exp}}^0 &= 1,176E_{\text{B3L}}^0 + 0,482; \quad e_{\text{abs}} = 208 \text{ mV}, \sigma_{\text{abs}} = 54 \text{ mV}, r^2 = 0,957. \end{aligned} \quad (29)$$

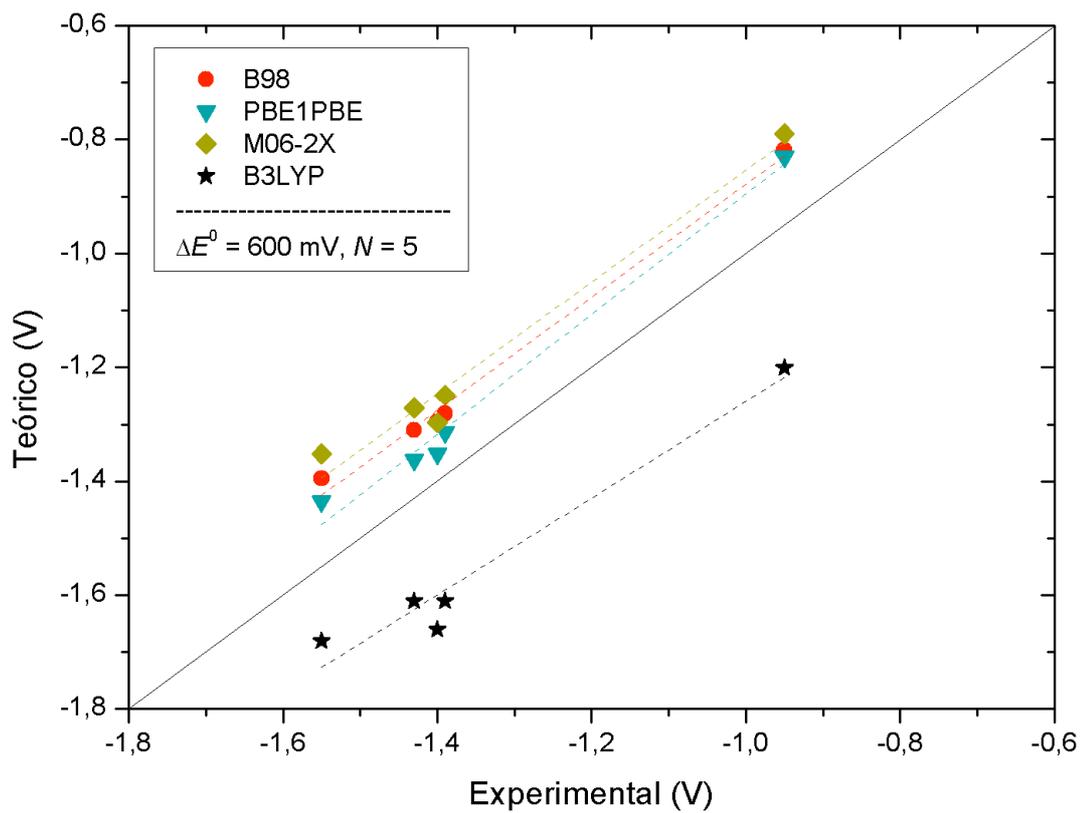


Figura 22: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução dos 5 nitrocompostos não-correlacionadas, em acetonitrila. Os resultados B3LYP, obtidos do banco de dados, são apresentados para comparação. Referência: SHE.

• Solvente Prótico

O protocolo direto, definido pelo procedimento de calibração, também foi testado quanto a sua transferibilidade para o tratamento de sistemas em um solvente prótico. Foram analisados os potenciais de redução teóricos dos 12 adutos AMBH em etanol.^[20] Para esta nova série de potenciais, assim como no caso da calibração, o potencial varia em uma faixa estreita de valores. Os resultados obtidos para esta série são apresentados na **Figura 23**.

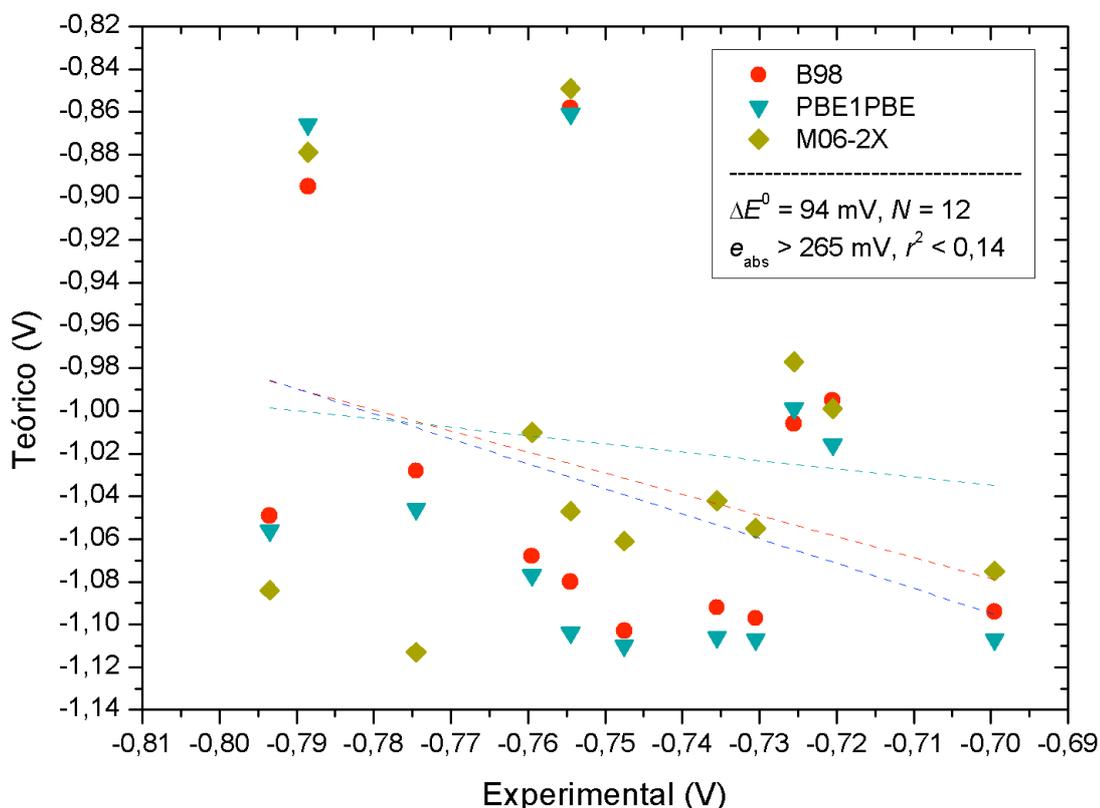


Figura 23: Correlação entre resultados experimentais e teóricos, obtidos com o funcionais B98, PBE1PBE e M06-2X e conjunto de base 6-31+G(d,p), para os potenciais de redução dos 12 AMBH em etanol. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Para esta série, obteve-se um erro absoluto médio de 267 mV (ou 6,15 kcal/mol), e o poder preditivo do modelo é inferior a 14 %. Embora seja possível obter bons resultados com o emprego de modelos contínuos de solvatação na descrição de solventes próticos e modelagem de potenciais de redução,^[138] este era um resultado esperado, para os sistemas aqui investigados, devido à previsão de ocorrência de interações específicas soluto-solvente e a existência de regiões polares nos adutos, o que demanda o uso de modelos que descrevam o solvente explicitamente.

6.3 Aplicação a Novos Sistemas

A partir da definição do protocolo direto, os potenciais de redução de 40 novos sistemas foram estimados. Os sistemas propostos possuem semelhanças estruturais em relação aos 12 AMBH estudados, e foram arquitetados a partir de modificações estruturais em compostos da reação de Morita-Baylis-Hillman, mostradas na **Tabela 3**, que foram estudadas por Kundu e colaboradores em 1999 e que apresentaram ação antimalarial.^[19] As estruturas de Lewis dos sistemas propostos são apresentadas da **Tabela 24**, e alguns sistemas derivados destes são apresentados da **Tabela 25** a **Tabela 27**.

Para cada sistema, realizou-se uma análise conformacional, em solvente (DMF), para a localização dos mínimos globais de cada estrutura com o método AM1. Todas as conformações de mínimo foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado, para as estruturas em seus estados neutro e reduzido, considerando-se critérios de convergência padrões, seguidos de cálculos de frequências para a caracterização das estruturas como mínimos locais. As estruturas otimizadas, em suas conformações identificadas como de mínimos globais, são apresentadas da **Tabela 28** a **Tabela 31**.

Os potenciais de redução para toda a série foram preditos a partir das energias livres das meias-reações, segundo a eq. (14). Em todos os casos, cálculos de energia livre para cada estrutura em seus respectivos estados redox em solução foram realizados para a temperatura de 25 °C. Os resultados obtidos para esta série de são apresentados da **Tabela 32** a **Tabela 33**.

Tabela 24: Estruturas químicas de 10 compostos nitroaromáticos propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.

Est.	Neutra	Est.	Neutra
A1		B1	
A2		B2	
A3		B3	
A4		B4	
C1		C2	

Tabela 25: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série A propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.

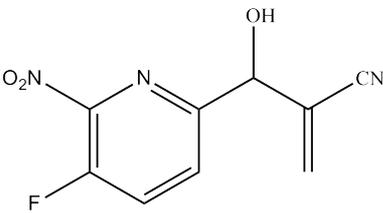
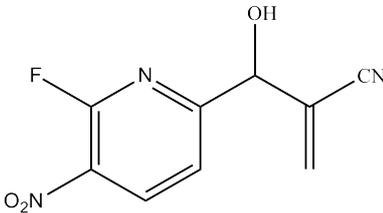
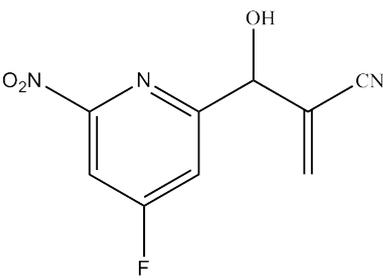
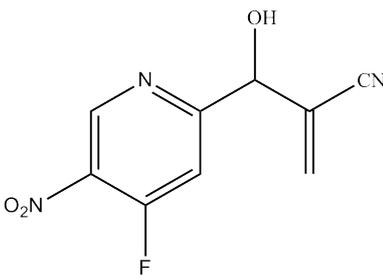
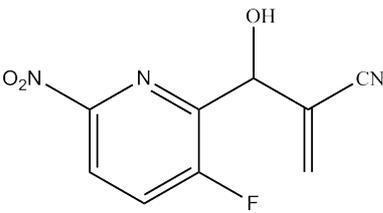
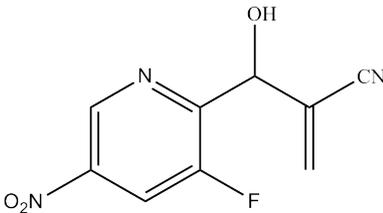
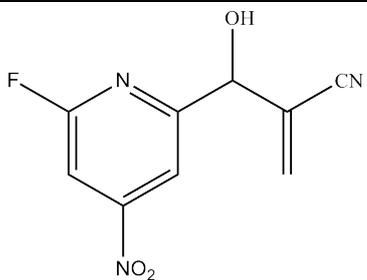
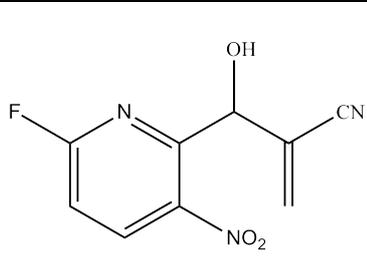
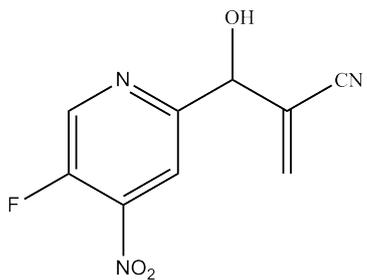
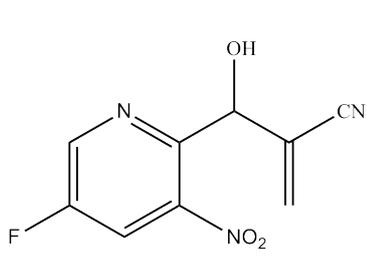
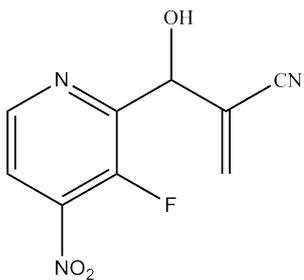
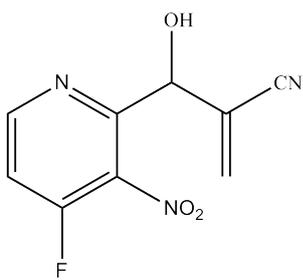
Est.	Neutra	Est.	Neutra
A1F1		A2F1	
A1F2		A2F2	
A1F3		A2F3	
A3F1		A4F1	
A3F2		A4F2	
A3F3		A4F3	

Tabela 26: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série B propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.

Est.	Neutra	Est.	Neutra
B1F1		B2F1	
B1F2		B2F2	
B1F3		B2F3	
B3F1		B4F1	
B3F2		B4F2	
B3F3		B4F3	

Tabela 27: Estruturas químicas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série C propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental dos potenciais de redução em DMF.

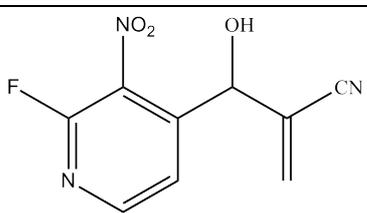
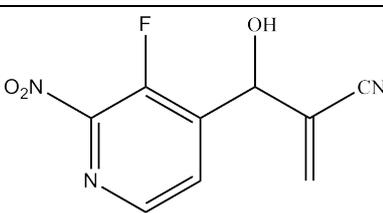
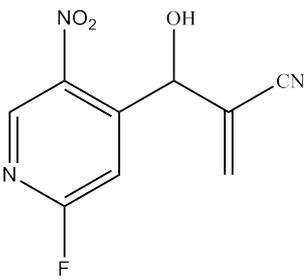
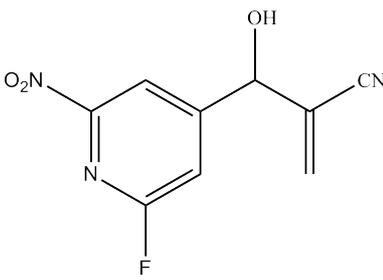
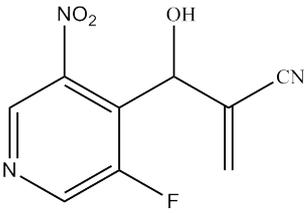
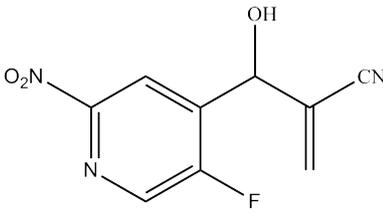
Est.	Neutra	Est.	Neutra
C1F1		C2F1	
C1F2		C2F2	
C1F3		C2F3	

Tabela 28: Estruturas otimizadas de 10 compostos nitroaromáticos propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.

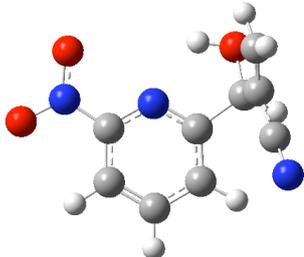
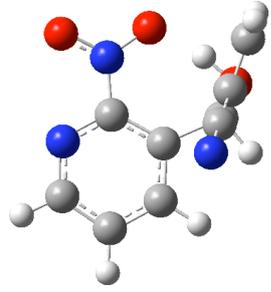
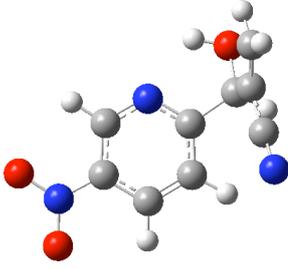
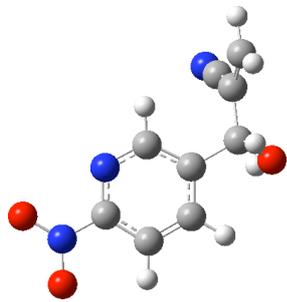
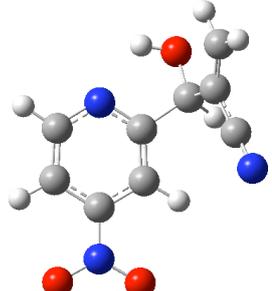
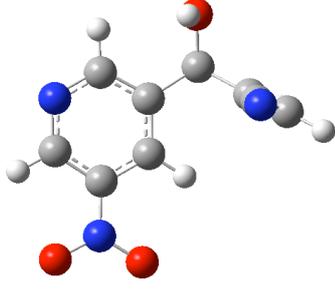
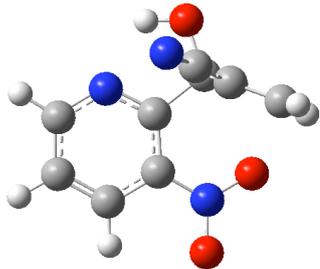
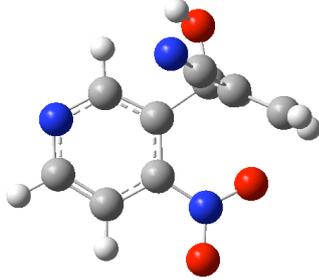
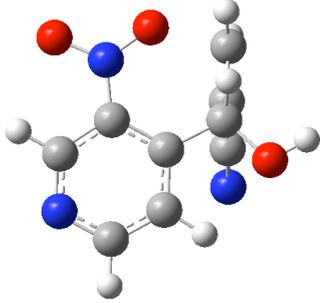
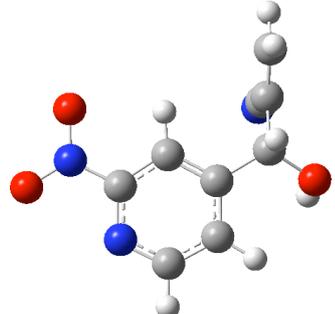
Est.	Neutra	Est.	Neutra
A1		B1	
A2		B2	
A3		B3	
A4		B4	
C1		C2	

Tabela 29: Estruturas otimizadas de 12 compostos nitroarômicos derivados da série A propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.

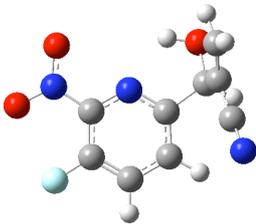
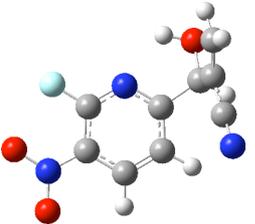
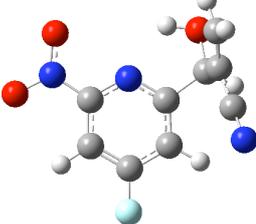
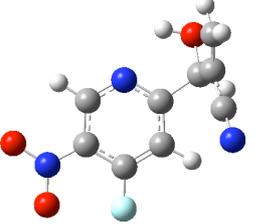
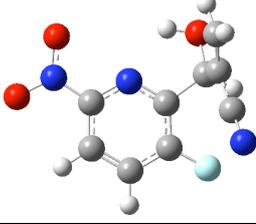
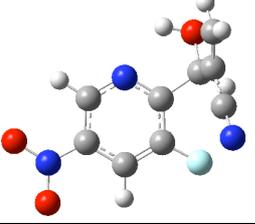
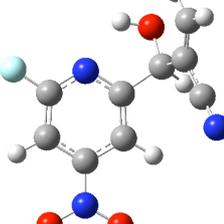
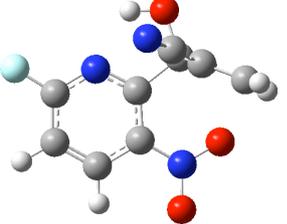
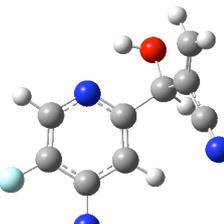
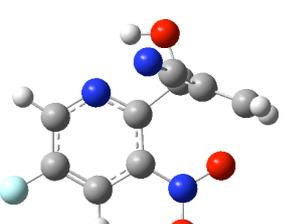
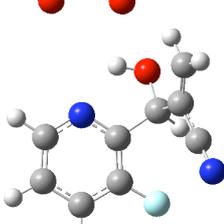
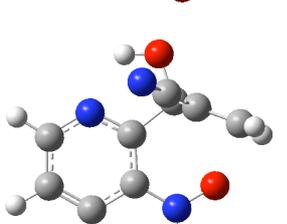
Est.	Neutra	Est.	Neutra
A1F1		A2F1	
A1F2		A2F2	
A1F3		A2F3	
A3F1		A4F1	
A3F2		A4F2	
A3F3		A4F3	

Tabela 30: Estruturas otimizadas de 12 compostos nitroaromáticos derivados da série B propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.

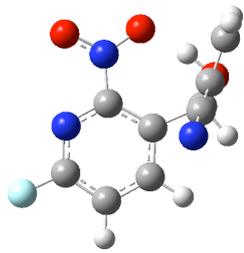
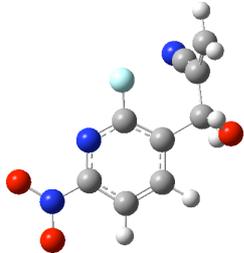
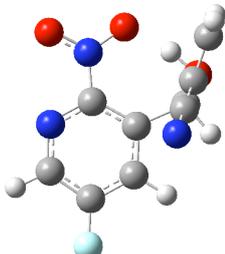
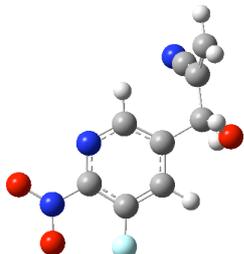
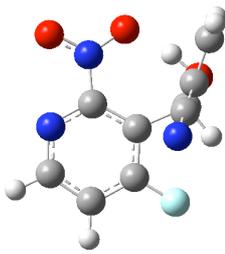
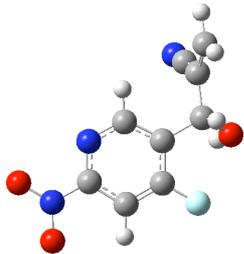
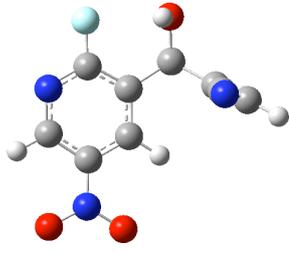
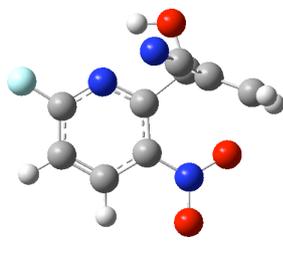
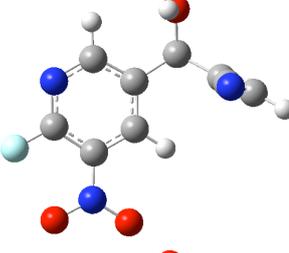
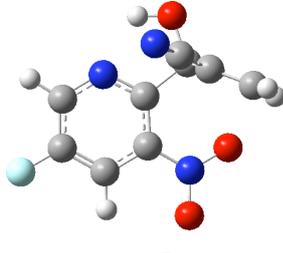
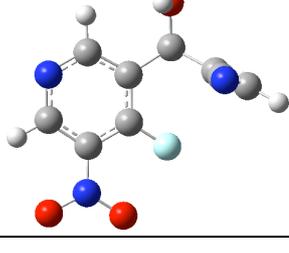
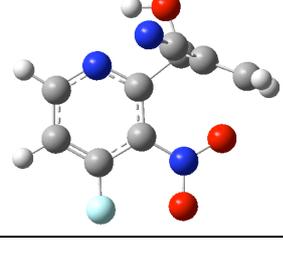
Est.	Neutra	Est.	Neutra
B1F1		B2F1	
B1F2		B2F2	
B1F3		B2F3	
B3F1		B4F1	
B3F2		B4F2	
B3F3		B4F3	

Tabela 31: Estruturas otimizadas de 6 compostos nitroaromáticos derivados da série C propostos para investigação da atividade biológica e determinação experimental de potenciais de redução, obtidas a nível HF/6-31+G(d,p), em DMF. As estruturas foram re-otimizadas em cada nível de cálculo selecionado nas etapas subsequentes.

Est.	Neutra	Est.	Neutra
C1F1		C2F1	
C1F2		C2F2	
C1F3		C2F3	

Tabela 32: Potenciais de redução teóricos de 22 nitroaromáticos propostos calculados pelo protocolo direto com a base 6-31+G(d,p) e modelo contínuo de solvatação C-PCM. Potenciais em Volts. Diferenças entre métodos em milivolts. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Est.	B98	PBE1PBE	M06-2X	B98-PBE ^a	B98-M06 ^b	PBE-M06
Série Proposta						
A1	-0,790	-0,769	-0,767	21	23	2
A2	-0,798	-0,794	-0,796	4	2	2
A3	-0,642	-0,626	-0,624	16	18	2
A4	-0,786	-0,767	-0,761	19	25	6
B1	-0,638	-0,645	-0,648	7	10	3
B2	-0,843	-0,844	-0,845	1	2	1
B3	-0,810	-0,822	-0,786	12	24	36
B4	-0,667	-0,680	-0,652	13	15	28
C1	-0,797	-0,805	-0,785	8	12	20
C2	-0,836	-0,844	-0,818	8	18	26
Série Derivada						
A1F1	-0,716	-0,711	-0,714	5	2	3
A1F2	-0,643	-0,668	-0,651	25	8	17
A1F3	-0,744	-0,751	-0,760	7	16	9
A2F1	-0,729	-0,740	-0,730	11	1	10
A2F2	-0,733	-0,751	-0,711	18	22	40
A2F3	-0,654	-0,669	-0,652	15	2	17
A3F1	-0,490	-0,515	-0,492	25	2	23
A3F2	-0,553	-0,551	-0,538	2	15	13
A3F3	-0,568	-0,561	-0,531	7	37	30
A4F1	-0,756	-0,777	-0,727	21	29	50
A4F2	-0,649	-0,650	-0,643	1	6	7
A4F3	-0,729	-0,768	-0,752	39	23	16

^a PBE1 = PBE1PBE. ^b M06 = M06-2X.

Tabela 33: Potenciais de redução teóricos de 18 nitroaromáticos propostos calculados pelo protocolo direto com a base 6-31+G(d,p) e modelo contínuo de solvatação C-PCM. Potenciais em Volts. Diferenças entre métodos em milivolts. Solvente: DMF. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Est.	B98	PBE1PBE	M06-2X	B98-PBE ^a	B98-M06 ^b	PBE-M06
Série Derivada						
B1F1	-0,487	-0,489	-0,506	2	19	17
B1F2	-0,599	-0,608	-0,608	9	9	0
B1F3	-0,561	-0,540	-0,524	21	37	16
B2F1	-0,691	-0,691	-0,675	0	16	16
B2F2	-0,777	-0,779	-0,782	2	5	3
B2F3	-0,679	-0,693	-0,693	14	14	0
B3F1	-0,771	-0,788	-0,766	17	5	22
B3F2	-0,760	-0,771	-0,732	11	28	39
B3F3	-0,776	-0,802	-0,758	26	18	44
B4F1	-0,495	-0,515	-0,515	20	20	0
B4F2	-0,543	-0,553	-0,513	10	30	40
B4F3	-0,676	-0,686	-0,657	10	19	29
C1F1	-0,786	-0,806	-0,758	20	28	48
C1F2	-0,786	-0,810	-0,782	24	4	28
C1F3	-0,611	-0,610	-0,651	1	40	41
C2F1	-0,783	-0,808	-0,770	25	13	38
C2F2	-0,702	-0,704	-0,673	2	29	31
C2F3	--- ^c	-0,808	-0,797	---	---	11

^a PBE1 = PBE1PBE. ^b M06 = M06-2X. ^c Convergência não obtida.

Os potenciais teóricos obtidos pelos diferentes métodos DFT calibrados são consistentes entre si. A maior diferença entre as previsões foi observada entre os resultados PBE1PBE e M06-2X para a estrutura C1F1 (de 48 mV, ou 1,1 kcal/mol). Prevê-se que algumas estruturas possuem potenciais de redução mais favoráveis ao processo de biorredução que os estudados na etapa de calibração, com $E^0_{1/2} > -0,7$ V (em destaque na **Tabela 32** e **Tabela 33**).

7 Considerações Finais

Previsões teóricas de potenciais de redução ainda apresentam grandes incertezas.^[23] Neste trabalho, avaliou-se a possibilidade de se prever o potencial de redução por um procedimento direto, a partir de cálculos de estrutura eletrônica de espécies em solução, sem a necessidade de se utilizar um ciclo termodinâmico.^[21-23] O desenvolvimento do protocolo de cálculo de potenciais de redução pelo procedimento direto consistiu na calibração dos métodos empregados (método de estrutura eletrônica, conjunto de funções base e método implícito de solvatação), considerando 12 compostos de interesse farmacológico, cujos potenciais de redução foram estimados por voltametria cíclica.^[10-11] O protocolo direto desenvolvido (para solventes apróticos) consiste na realização de cálculos DFT com os funcionais B98, PBE1PBE ou M06-2X, com o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p) e método de solvatação C-PCM (com o método de cavitação padrão UFF/VdW). Os resultados mostram que é possível prever ao menos 70 % da variação observada experimentalmente, em uma janela de potenciais de apenas 140 mV. O erro absoluto médio obtido pelo protocolo para este conjunto de dados experimentais é inferior a 45 mV (~1 kcal/mol, bem inferior a incerteza experimental para o potencial de redução absoluto para o eletrodo de referência de hidrogênio, com um desvio-padrão dos erros absolutos de ~35 mV). Observou-se que as maiores diferenças entre os valores experimentais e as previsões teóricas para os 12 AMBH ocorrem para as estruturas nas quais há uma ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo uma hidroxila da cadeia lateral e o grupo nitro ligado ao anel na posição *orto* (estruturas Ia e IIIa).^[17] A remoção desta interação intramolecular, a partir da rotação do grupo lateral, levou à diminuição no valor do potencial de redução, o que reforça a hipótese de que esta interação é importante para o processo de biorredução enzimática e, conseqüentemente, para a atividade biológica destes adutos.^[10-11]

O procedimento indireto (sem a realização da calibração dos parâmetros de solvatação), para os 12 AMBH investigados, levou a resultados bem inferiores aos obtidos pelo procedimento direto (com o conjunto de parâmetros calibrados), o que leva à suposição de que a calibração desempenha um papel mais importante que a utilização do ciclo termodinâmico e uso de métodos de maior demanda computacional. A análise das contribuições para o potencial de redução absoluto reforça esta suposição, uma vez que as contribuições da redução na fase gasosa e de solvatação são da mesma ordem de grandeza.

É de grande interesse na modelagem de novos fármacos a identificação de correlações entre valores experimentais para os potenciais de redução (ou das atividades biológicas) e outras propriedades relacionadas à estrutura neutra ou que possam ser calculadas a partir desta, uma vez que estas propriedades são mais facilmente calculadas que os potenciais de redução. No entanto, neste trabalho não foi possível identificar correlações significativas entre os potenciais de redução experimentais e outras propriedades físico-químicas dos compostos investigados, tais como variação de carga no grupo nitro, carga no nitrogênio do grupo nitro, energias de ionização e afinidades eletrônicas verticais, dureza e eletronegatividade.

O protocolo direto desenvolvido também foi avaliado quanto a sua possível transferibilidade para tratar outros sistemas não-correlacionados em solvente diferente do empregado na calibração. Para uma série de 65 moléculas em acetonitrila, o protocolo forneceu um modelo com mais de 99 % de poder preditivo (em uma janela de potenciais mais ampla, de mais de 6 V, com um erro absoluto médio inferior a 50 mV, cerca de 1 kcal/mol).

Como esperado, a aplicação do protocolo para a previsão de potenciais de redução em meio prático não levou a uma correlação entre dados teóricos e experimentais, o que justifica o desenvolvimento de um novo protocolo que leve em conta moléculas explícitas de solvente na previsão de potenciais de redução.

Adicionalmente, o protocolo direto foi aplicado a uma série de 40 moléculas, para as quais ainda não estão disponíveis dados experimentais. De acordo com a previsão teórica, algumas destas estruturas podem apresentar potenciais de redução mais favoráveis ao processo de biorredução enzimática, o que as tornam candidatas a novos fármacos.

8 Perspectivas

Com o trabalho desenvolvido, espera-se contribuir para a modelagem molecular de compostos (não exclusivamente de nitrocompostos, como os investigados neste trabalho) para os quais o processo de biorredução enzimática constitua um importante aspecto da atividade biológica. A partir da consideração da relação experimental entre o potencial de redução e a atividade biológica anti-leishmania dos nitrocompostos, pretende-se auxiliar, a partir do protocolo desenvolvido (que apresenta a importante característica de possuir um baixo custo computacional), a modelagem molecular de novos fármacos.

Embora o protocolo desenvolvido apresente um razoável poder de previsão em solventes apróticos, os resultados são insatisfatórios quando o solvente empregado é prótico, como é o caso do etanol.^[20] Este resultado era esperado, devido à possibilidade de ocorrência de interações específicas, como ligações de hidrogênio soluto-solvente, que não são consideradas na utilização de um modelo de solvente implícito. Para tratar este caso, pretende-se desenvolver um protocolo computacional mais abrangente, que leve em conta moléculas explícitas de solvente, incluindo a possibilidade de misturas, a partir da utilização de métodos de dinâmica molecular do tipo QM/MM.^[139] Este procedimento, quando combinado com um tratamento adequado da estrutura eletrônica de sistemas moleculares que incluem metais de transição, poderá auxiliar a modelagem molecular de metaloporfirinas que atuem como mímicos da enzima *Superóxido Dismutase* (SOD), para as quais se reconhece que o potencial de redução constitui um importante aspecto da atividade biológica.^[140]

9 Apêndices

9.1 AMBH em Meio Aprótico

Tabela A.1: Estruturas e potenciais de pico catódico (E_{pc1}) e de redução (E^0 , estimados) experimentais dos 12 AMBH investigados.

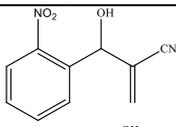
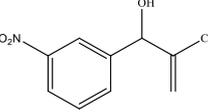
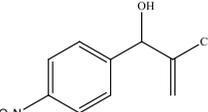
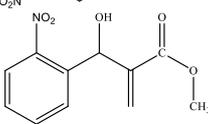
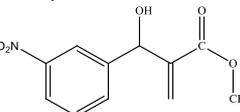
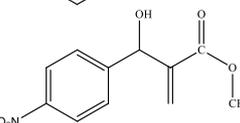
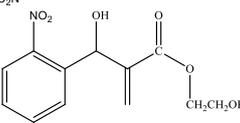
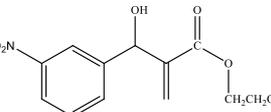
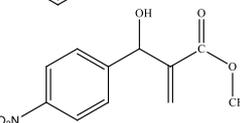
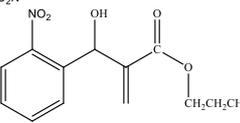
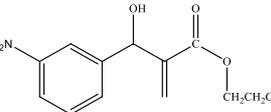
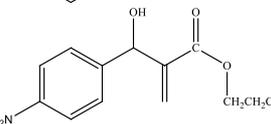
Est.	Estrutura	E_{pc1}	E^0
Ia		-0,944	-0,915
Ib		-1,028	-0,999
Ic		-1,029	-1,000
IIa		-1,061	-1,032
IIb		-1,062	-1,033
IIc		-1,084	-1,055
IIIa		-1,014	-0,985
IIIb		-1,056	-1,027
IIIc		-1,077	-1,048
IVa		-1,009	-0,980
IVb		-1,058	-1,029
IVc		-1,063	-1,034

Tabela A.2: Potenciais de redução teóricos e experimentais dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Valores teóricos calculados a nível Hartree-Fock com bases de Pople e modelo contínuo de solvatação C-PCM. Valores experimentais obtidos por voltametria cíclica. Referência: Ag/AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Est.	C-PCM UFF [V]												C-PCM SAS [V]	Exp, (CV) [V]
	CB1 ^a	CB2	CB3	CB4	CB5	CB6	CB7	CB8	CB9	CB4	E_{SSC}^0			
Ia	-0,387	-0,015	-1,340	-0,929	-0,674	-0,933	-0,900	-0,937	-1,103	-0,842	-0,915			
Ib	-0,613	-0,134	-1,528	-1,000	-0,777	-1,013	-1,012	-1,040	-1,179	-0,862	-0,999			
Ic	-0,649	-0,139	-1,545	-0,993	-0,770	-1,015	-1,014	-1,049	-1,172	-0,886	-1,000			
IIa	-0,546	-0,116	-1,514	-1,064	-0,840	-1,056	-1,055	-1,093	-1,241	-0,915	-1,032			
IIb	-0,598	-0,136	-1,548	-1,080	-0,823	-1,067	-1,050	-1,123	-1,262	-0,936	-1,033			
IIc	-0,661	-0,175	-1,590	-1,090	-0,868	-1,084	-1,082	-1,119	-1,267	-0,928	-1,055			
IIIa	-0,358	-0,002	-1,330	-0,939	-0,717	-0,925	-0,926	-0,965	-1,099	-0,825	-0,985			
IIIb	-0,620	-0,142	-1,560	-1,066	-0,844	-1,074	-1,074	-1,104	-1,246	-0,927	-1,027			
IIIc	-0,647	-0,165	-1,593	-1,096	-0,872	-1,100	-1,104	-1,125	-1,257	-0,936	-1,048			
IVa	-0,554	-0,128	-1,498	-1,066	-0,843	-1,066	-1,067	-1,097	-1,253	-0,935	-0,980			
IVb	-0,634	-0,153	-1,570	-1,069	-0,844	-1,078	-1,074	-1,111	-1,248	-0,917	-1,029			
IVc	-0,670	-0,184	-1,587	-1,092	-0,870	-1,096	-1,097	-1,125	-1,253	-0,917	-1,034			
e_{abs}^b	433	887	506	38	199	41	39	66	204	109	---			
σ_{abs}^b	79	36	62	23	36	22	24	29	38	29	---			
r^2	0,573	0,621	0,693	0,704	0,749	0,666	0,717	0,750	0,639	0,509	---			

^a CB = Conjunto de Base.

CB1 = 6-31G; CB2 = 6-31+G; CB3 = 6-31G(d); CB4 = 6-31+G(d); CB5 = 6-31++G(d); CB6 = 6-31+G(d,p); CB7 = 6-31++G(d,p); CB8 = 6-31++G(d,p); CB9 = 6-31+G(2df,p).

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts. Nota: Valores destacados indicam ordenamento incorreto dentro dos grupos.

Tabela A.3: Potenciais de redução teóricos e experimentais dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados. Valores teóricos calculados a nível Hartree-Fock com bases de Pople e modelo contínuo de solvatação SMD. Valores experimentais obtidos por voltametria cíclica. Referência: Ag/AgCl, Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Est.	SMD												SMD SAS [V]	Exp, (CV) [V]
	UFF [V]	CB1 ^a	CB2	CB3	CB4	CB5	CB6	CB7	CB8	CB9	CB1	E _{SSC} ⁰		
Ia	-0,754	-0,393	-1,623	-1,233	-1,009	-1,238	-1,238	-1,238	-1,274	-1,425	-0,308	-0,915		
Ib	-1,026	-0,538	-1,876	-1,407	---	-1,341	-1,344	-1,344	-1,434	-1,547	-0,465	-0,999		
Ic	-0,918	-0,587	-1,939	-1,470	-1,177	-1,431	-1,430	-1,430	-1,384	-1,650	-0,477	-1,000		
IIa	-0,927	-0,534	-1,859	-1,401	-1,185	-1,390	-1,405	-1,405	-1,418	-1,589	-0,420	-1,032		
IIb	-1,024	-0,564	-2,044	-1,476	-1,297	-1,555	-1,458	-1,458	-1,558	-1,690	-0,490	-1,033		
IIc	-1,051	-0,593	-1,952	-1,456	-1,234	-1,470	-1,471	-1,471	-1,487	-1,625	-0,480	-1,055		
IIIa	-0,726	-0,353	-1,665	-1,308	-1,084	-1,302	-1,297	-1,297	-1,321	-1,459	-0,261	-0,985		
IIIb	-1,034	-0,576	-1,932	-1,466	-1,239	-1,471	-1,464	-1,464	-1,490	-1,619	-0,465	-1,027		
IIIc	-1,061	-0,587	-1,944	-1,454	-1,239	-1,457	-1,459	-1,459	-1,486	-1,630	-0,489	-1,048		
IVa	-0,908	-0,503	-1,846	-1,475	-1,250	-1,463	-1,460	-1,460	-1,492	-1,621	-0,395	-0,980		
IVb	-1,003	-0,553	-1,916	-1,435	-1,212	-1,436	-1,434	-1,434	-1,466	-1,614	-0,463	-1,029		
IVc	-1,053	-0,613	-1,964	-1,475	-1,255	-1,474	-1,476	-1,476	-1,496	-1,637	-0,478	-1,034		
e_{abs}^b	65	478	869	410	186	408	400	400	431	581	578	---		
σ_{abs}^b	78	57	93	54	57	63	51	51	57	55	53	---		
r^2	0,658	0,599	0,677	0,575	0,638	0,579	0,659	0,659	0,590	0,579	0,561	---		

^a CB = Conjunto de Base.

CB1 = 6-31G; CB2 = 6-31+G; CB3 = 6-31G(d); CB4 = 6-31+G(d); CB5 = 6-31+G(d,p); CB6 = 6-31+G(d,p); CB7 = 6-31++G(d,p); CB8 = 6-31++G(d,p); CB9 = 6-31+G(2df,p).

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts. Nota: Valores destacados indicam ordenamento incorreto dentro dos grupos.

Tabela A.4: Potenciais de redução teóricos e experimentais dos 12 AMBH nitroaromáticos investigados em DMF. Valores teóricos calculados a nível Hartree-Fock com bases de Dunning e modelos contínuos de solvatação C-PCM e SMD. Referência: Ag|AgCl,Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

Est.	C-PCM UFF [V]		SMD UFF [V]		Exp, (CV) [V]
	CB10 ^a	CB11	CB10 ^a	CB11	E_{SSC}^0
Ia	-1,400	-0,994	-1,673	-1,323	-0,915
Ib	-1,566	-1,097	-1,942	-1,536	-0,999
Ic	-1,590	-1,105	-2,011	-1,578	-1,000
IIa	-1,571	-1,163	-1,959	-1,510	-1,032
IIb	-1,660	-1,178	-1,965	-1,620	-1,033
IIc	-1,678	-1,184	-2,028	-1,552	-1,055
IIIa	-1,381	-1,028	-1,665	-1,377	-0,985
IIIb	-1,648	-1,168	-1,997	-1,535	-1,027
IIIc	-1,672	-1,192	-2,083	-1,538	-1,048
IVa	-1,572	-1,167	-1,953	-1,512	-0,980
IVb	-1,655	-1,169	-1,996	-1,513	-1,029
IVc	-1,674	-1,185	-2,021	-1,554	-1,034
e_{abs}^b	578	125	930	501	---
σ_{abs}^b	73	38	104	58	---
r^2	0,708	0,746	0,647	0,592	---

^a CB = Conjunto de Base. CB10 = cc-pVDZ; CB11 = aug-cc-pVDZ.

^b Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts.

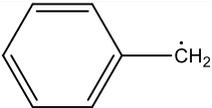
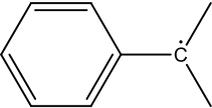
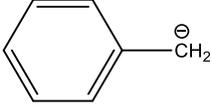
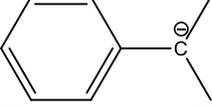
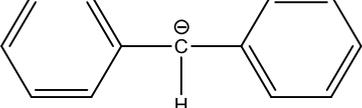
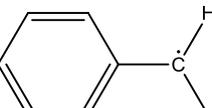
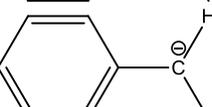
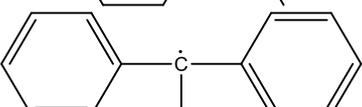
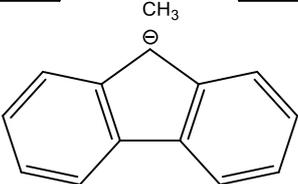
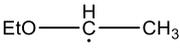
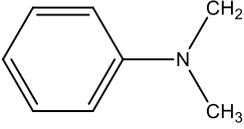
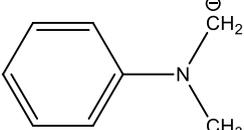
Tabela A.5: Potenciais de redução teóricos para os 12 AMBH nitroaromáticos investigados calculados a nível DFT com bases de Pople e o modelo contínuo de solvatação C-PCM. Valores teóricos em Volts. Referência: Ag|AgCl|Cl⁻ 0,1 mol·L⁻¹.

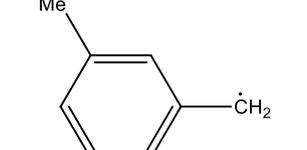
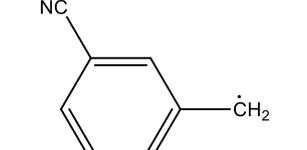
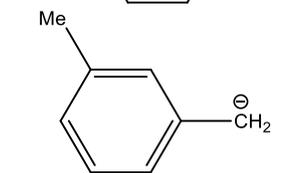
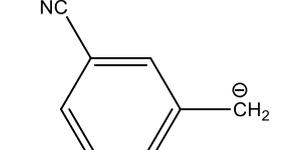
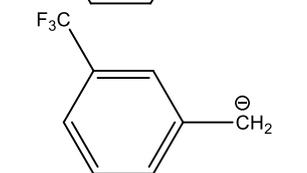
Est.	6-31+G(d)					6-31+G(d,p)					6-31++G(d,p)				
	BP86	B98	B3LYP	PBE1 ^a	M06-2X	BP86	B98	B3LYP	PBE1 ^a	M06-2X	BP86	B98	B3LYP	PBE1 ^a	M06-2X
Ia	-0,555	-0,843	-0,777	-0,843	-0,825	-0,761	-0,831	-0,773	-0,834	-0,821	-0,761	-0,830	-0,773	-0,833	-0,820
Ib	-0,695	-0,953	-0,890	-0,991	-0,937	-0,911	-0,975	-0,905	-0,970	-0,944	-0,908	-0,971	-0,903	-0,975	-0,942
Ic	-0,624	-0,942	-0,912	-0,978	-0,963	-0,845	-0,959	---	-0,984	-0,967	-0,842	-0,965	---	-0,986	-0,967
IIa	-0,747	-1,026	-0,950	-1,039	-1,002	-0,960	-1,017	-0,946	-1,026	-0,999	-0,959	-1,020	-0,947	-1,024	-0,991
IIb	-0,789	-1,050	-0,991	-1,075	-0,972	-1,000	-1,042	-0,984	-1,069	-1,012	-1,004	-1,046	-0,987	-1,071	-1,012
IIc	-0,757	-1,062	-0,984	-1,077	-1,036	-0,978	-1,060	-0,993	-1,073	-1,039	---	-1,061	-0,986	-1,063	-1,040
IIIa	-0,595	-0,891	-0,795	-0,873	-0,843	-0,789	-0,867	-0,781	-0,840	-0,842	-0,788	-0,866	-0,780	-0,838	-0,837
IIIb	-1,216	-1,042	-0,962	-1,048	-0,980	-0,959	-1,036	-0,957	-1,046	-0,979	---	-1,036	-0,955	-1,045	-0,971
IIIc	-0,728	-1,058	-0,988	-1,056	-1,023	-0,953	-1,070	-0,990	-1,077	-1,027	-0,954	-1,065	-0,988	-1,070	-1,025
IVa	-0,738	-1,002	-0,955	-1,017	-1,007	-0,951	-0,997	-0,949	-1,015	-1,005	-0,951	-1,000	-0,953	-1,015	-1,005
IVb	-0,780	-1,059	-0,976	-1,074	-1,008	-0,998	-1,058	-0,975	-1,072	-1,008	-0,998	-1,057	-0,975	-1,071	-1,005
IVc	-0,775	-1,064	-0,989	-1,074	-1,014	-0,992	-1,064	-0,987	-1,074	-1,019	-0,992	-1,063	-0,987	-1,074	-1,020
e_{abs}^c	293	34	80	37	48	86	34	81	42	43	89	34	82	40	46
σ_{abs}^c	61	28	46	30	37	55	34	50	38	38	57	33	51	38	39
r^2	0,233	0,814	0,728	0,782	0,683	0,675	0,814	0,729	0,745	0,719	0,701	0,817	0,729	0,751	0,732

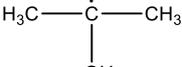
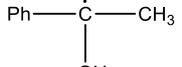
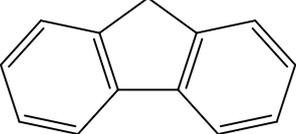
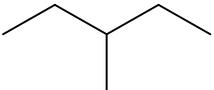
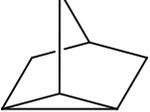
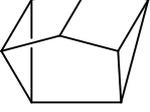
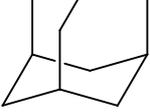
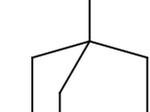
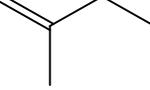
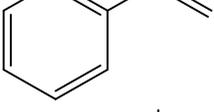
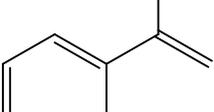
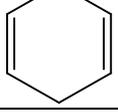
^a PBE1 = PBE1PBE. ^b Valores ausentes devido a ocorrência de frequências imaginárias após otimização ou problemas de convergência do SCF. ^c Erro absoluto médio (e_{abs}) e desvio padrão dos erros absolutos médios (σ_{abs}) em milivolts. Nota: Valores destacados indicam ordenamento incorreto dentro dos grupos.

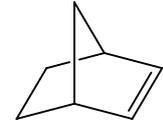
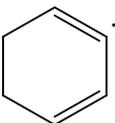
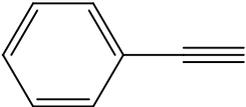
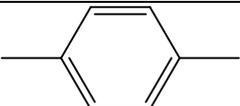
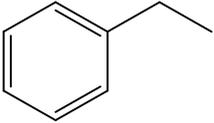
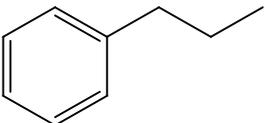
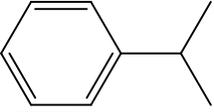
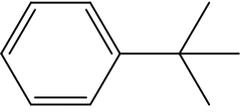
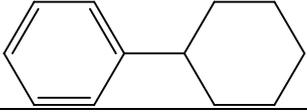
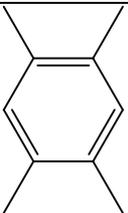
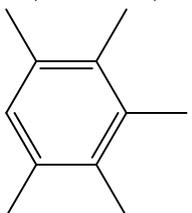
9.2 Transferibilidade dos Protocolos

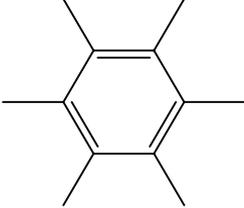
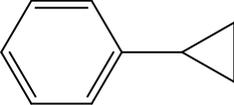
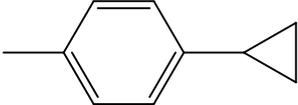
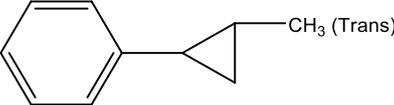
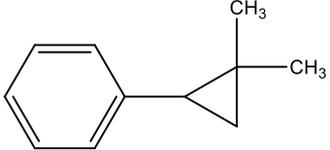
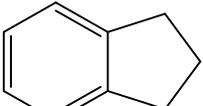
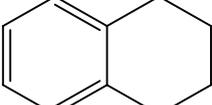
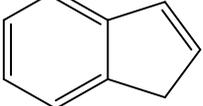
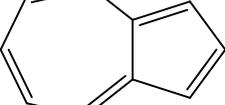
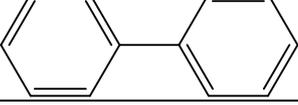
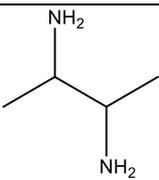
Tabela B.1: Grupos de 65 moléculas investigadas para o teste de transferibilidade. Solvente: Acetonitrila. Referência: Hidrogênio.

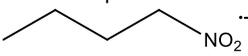
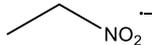
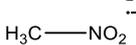
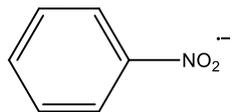
N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Radicais							
1	1		0,841	0,991	0,992	0,680	0,970
2	2		--- ^e	0,420	0,434	0,200	0,400
3	3		-1,344	-1,365	-1,203	-1,590	-1,210
4	4		---	---	-1,545	-1,850	-1,490
5	5		-1,150	-1,152	-0,993	-1,160	-0,900
6	6		0,502	0,630	0,670	0,300	0,610
7	7		-1,572	-1,593	-1,410	-1,590	-1,340
8	8		0,357	0,450	0,504	0,150	0,470
9	9		-0,692	-0,663	-0,473	-0,760	-0,520
10	10		-0,318	-0,236	-0,254	-0,510	-0,210
11	11		-0,580	-0,482	-0,568	-0,740	-0,610
12	12		-1,955	-2,016	-1,850	-1,990	-1,790

N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Radicaux							
13	13		0,360	0,496	0,494	0,220	0,500
14	14		0,465	0,579	0,607	0,520	0,690
15	15		0,805	0,954	0,954	0,700	0,940
16	16		0,805	0,944	0,948	0,640	0,970
17	17		0,894	1,025	1,047	0,690	1,040
18	18		1,201	1,355	1,350	1,000	1,350
19	19		-1,551	-1,583	-1,419	-1,780	-1,510
20	20		-1,379	-1,400	-1,226	-1,580	-1,260
21	21		-1,371	-1,401	-1,243	-1,620	-1,260
22	22		-1,232	-1,261	-1,094	-1,570	-1,160
23	23		-0,743	-0,753	-0,620	-1,060	-0,530
24	24		-1,045	-1,067	-0,908	-1,330	-0,870
25	25		---	---	-0,929	-1,200	-0,960

N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Radicais							
26	26		-0,441	-0,387	-0,408	-0,740	-0,370
27	27		---	0,045	0,044	-0,270	0,000
28	28		0,383	0,490	0,541	0,180	0,620
Alcanos							
29	1		3,065	3,160	3,391	3,140	3,430
30	2		1,945	2,085	2,294	1,940	2,360
31	3		1,587	1,698	1,848	1,450	1,780
32	4		2,510	2,575	2,962	2,670	2,930
33	5		2,615	2,680	2,926	2,500	2,970
Alcenos							
34	1		2,218	2,219	2,389	2,190	2,480
35	2		1,883	1,947	2,176	1,740	2,140
36	3		1,796	1,847	2,090	1,620	2,000
37	4		1,854	1,874	2,132	1,820	2,110

N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Alcenos							
38	5		1,981	2,012	2,187	2,020	2,190
39	6		-2,538	-2,485	-2,595	-2,500	-2,560
40	7		-2,736	-2,689	-2,761	-3,070	-2,710
Alcinos							
41	1		2,234	2,307	2,559	2,100	2,490
Hidrocarbonetos Aromáticos							
42	1		1,923	---	2,158	1,910	2,130
43	2		2,223	2,282	2,464	2,200	2,530
44	3		2,207	2,280	2,467	2,200	2,540
45	4		2,233	2,301	2,481	2,280	2,450
46	5		2,218	2,274	2,483	2,290	2,440
47	6		2,156	2,235	2,465	2,010	2,430
Hidrocarbonetos Aromáticos							
48	7		1,620	1,657	1,826	1,430	1,800
49	8		---	---	1,867	1,380	1,790

N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Hidrocarbonetos Aromáticos							
50	9		---	1,558	1,807	1,340	1,710
51	10		---	1,857	2,093	1,810	2,080
52	11		---	1,716	1,897	1,650	1,830
53	12		1,621	1,756	2,012	1,490	1,930
54	13		1,417	1,601	1,906	1,270	1,990
55	14		1,945	1,994	2,222	1,970	2,160
56	15		1,966	2,017	2,213	1,820	2,140
57	16		1,611	1,671	1,900	1,570	1,820
58	17		1,057	1,103	1,280	1,050	1,180
59	18		1,845	1,932	2,208	1,660	2,190
Aminas							
60	1		1,115	1,195	1,453	1,360	1,400

N1	N2	Est.	B98	PBE ^a	M06 ^b	B3L ^c	Exp. ^d
Nitrocompostos							
61	1		-1,395	-1,436	-1,352	-1,680	-1,550
62	2		-1,310	-1,362	-1,271	-1,610	-1,430
63	3		-1,295	-1,352	-1,297	-1,660	-1,400
64	4		-1,281	-1,314	-1,249	-1,610	-1,390
65	5		-0,819	-0,830	-0,790	-1,200	-0,950

^a PBE1 = PBE1PBE. ^b Valores obtidos da ref. XX. ^c Valores não obtidos, até o fechamento deste documento, devido a problemas de convergência.

10 Referências

- 1 CORREIA, C. R. D.; COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em Química Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 74–81, 2002.
- 2 FERREIRA, B. R. V. Aplicações Sintéticas dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman em Reações Mediadas por Paládio. **Tese de Doutorado**. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 2010.
- 3 COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. Reação de Morita-Baylis-Hillman: Uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica. **Quim. Nova**, v. 23, n. 1, p. 98–101, 2000.
- 4 ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, p. 15513–15525, 2007.
- 5 BASAVAIHAH, D.; RAO, K. V.; REDDY, R. J. The Baylis-Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 36, p. 1581–1588, 2007.
- 6 DECLERCK, V.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. aza-Baylis-Hillman reaction. **Chem. Rev.**, v. 109, n. 1, p. 1–48, 2009.
- 7 FILHO, E. B. A. et al. Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds. **Chem. Phys. Lett.**, v. 449, n. 4-6, p. 336–340, dez. 2007.
- 8 DE SOUZA, R. O. M. A. et al. High selective leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl)propanenitrile and analogous compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 42, n. 1, p. 99–102, jan. 2007.
- 9 DREWES, S. E.; EMSLIE, N. D. Necic acid synthons. Part 1. Total synthesis of integerrineic acid. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, n. 12, p. 2079–2083, 1982.
- 10 PAIVA, Y. G. DE et al. Correlation between electrochemical and theoretical studies on the leishmanicidal activity of twelve Morita-Baylis-Hillman adducts. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 23, n. 5, p. 894–904, maio 2012.
- 11 LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 20, p. 3954–3971, 2012.

- 12 PAULA, F. R.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspectos Mecanísticos da Bioatividade e Toxicidade de Nitrocompostos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 4, p. 1013–1020, 2009.
- 13 MORETH, M. et al. Nitroimidazóis – uma promissora classe de substâncias para o tratamento da Tuberculose. **Rev. Virtual Quim.**, v. 2, n. 2, p. 105–117, 2010.
- 14 TOCHER, J. H. Reductive activation of nitroheterocyclic compounds. **Gen. Pharmac.**, v. 28, n. 4, p. 485–487, abr. 1997.
- 15 AGUIRRE, G. et al. Benzo[1,2-c]1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives as potential antitrypanosomal drugs. Part 3: Substituents-clustering methodology in the search for new active compounds. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 13, p. 6324–6335, 2005.
- 16 BORTOLOZZO, L. DE S. Planejamento, síntese e avaliação da atividade de derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos com estrutura azometínica e oxadiazolínica frente a microorganismos causadores de infecções hospitalares. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de São Paulo, 2013.
- 17 FILHO, E. B. A. et al. DFT/PCM, QTAIM, ¹H NMR conformational studies and QSAR modeling of thirty-two anti-Leishmania amazonensis Morita-Baylis-Hillman Adducts. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 1022, p. 72–80, ago. 2012.
- 18 FU, Y. et al. Quantum-chemical predictions of absolute standard redox potentials of diverse organic molecules and free radicals in acetonitrile. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, n. 19, p. 7227–34, 2005.
- 19 KUNDU, M. K. et al. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 9, p. 731–736, 1999.
- 20 DE PAIVA, Y. G. et al. Electrochemical and computational studies, in protic medium, of Morita-Baylis-Hillman adducts and correlation with leishmanicidal activity. **Electrochimica Acta**, v. 140, p. 557–563, 2014.
- 21 TRUHLAR, D. G. et al. Molecular Modeling of Environmentally Important Processes: Reduction Potentials. **J. Chem. Educ.**, v. 84, n. 6, p. 934, 2007.
- 22 TRUHLAR, D. G. et al. Molecular Modeling of Environmentally Important Processes: Reduction Potentials (Corrections: J. Chem. Educ. 2004, 81, 596–603). **J. Chem. Educ.**, v. 84, n. 6, p. 55455, 2007.
- 23 PHILLIPS, K. L.; SANDLER, S. I.; CHIU, P. C. A Method to Calculate the One-Electron Reduction Potentials for Nitroaromatic Compounds Based on Gas-Phase Quantum Mechanics. **J. Comput. Chem.**, v. 32, p. 226–239, 2011.

- 24 WERMUTH, C. G. et al. Glossary for Chemists of Terms Used in Medicinal Chemistry. **Pure & Appl. Chem.**, v. 70, n. 5, p. 1129–1143, 1998.
- 25 MONTANARI, C. A. Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapia. **Quim. Nova**, v. 18, n. 1, p. 56–64, 1995.
- 26 MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Quim. Nova**, v. 23, n. 1, p. 134–137, 2000.
- 27 AMARAL, A. T. DO; MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 39–44, 2002.
- 28 LIMA, L. M. Química Medicinal Moderna: Desafios e Contribuição Brasileira. **Quim. Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456–1468, 2007.
- 29 FRONTEIRAS, M. S. **Desequilíbrio fatal: a crise em pesquisa e desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas**. [s.l.: s.n.]. p. 32.
- 30 CHUNG, M. C. et al. Prodrugs for the Treatment of Neglected Diseases. **Molecules**, v. 13, p. 616–677, 2008.
- 31 FILHO, R. P. et al. Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 46, n. 3, p. 393–420, 2010.
- 32 GIAROLLA, J.; PASQUALOTO, K. F. M.; FERREIRA, E. I. Design and exploratory data analysis of a second generation of dendrimer prodrugs potentially antichagasic and leishmanicide. **Mol. Divers.**, v. 17, p. 711–720, 2013.
- 33 BARBOSA, T. P. et al. Design, synthesis and antileishmanial in vitro activity of new series of chalcones-like compounds: a molecular hybridization approach. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 19, n. 14, p. 4250–6, 15 jul. 2011.
- 34 ORGANIZATION, W. H. Control of the leishmaniasis: Technical report series N° 949. **Bulletin of the World Health Organization**. Anais. Geneva, Switzerland: 2010.
- 35 SILVA, F. P. L. **Síntese de Novos Adutos de Morita-Baylis-Hillman: Bioisosterismo Clássico na Otimização de Leishmanicidas**. [s.l.] Universidade Federal da Paraíba, 2009.
- 36 CHIN CHUNG, M.; LONGHIN BOSQUESI, P.; LEANDRO DOS SANTOS, J. A Prodrug Approach to Improve the Physico-Chemical Properties and Decrease the Genotoxicity of Nitro Compounds. **Curr. Pharm. Design**, v. 17, n. 32, p. 3515–3526, 2011.

- 37 VIODÉ, C. et al. Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles. **Biochem. Pharmacol.**, v. 57, n. 5, p. 549–57, 1999.
- 38 PALACE-BERL, F. et al. 5-Nitro-2-furfuriliden derivatives as potential anti-Trypanosoma cruzi agents: Design, synthesis, bioactivity evaluation, cytotoxicity and exploratory data analysis. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 21, p. 5395–5406, 2013.
- 39 BARREIRO, E. J. et al. Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. **Quim. Nova**, v. 20, n. 1, p. 1–11, 1997.
- 40 SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de Termos Usados no Planejamento de Fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). **Quim. Nova**, v. 25, n. 3, p. 505–512, 2002.
- 41 COHEN, N. C. et al. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. Switzerland: Academic Press, 1996.
- 42 OOMS, F. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. **Curr. Med. Chem.**, v. 7, n. 2, p. 141–158, 2000.
- 43 CARVALHO, I. et al. Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no Curso Experimental de Química Farmacêutica. **Quim. Nova**, v. 26, n. 3, p. 428–438, 2003.
- 44 KARELSON, M.; LOBANOV, V. S.; KATRITZKY, A. R. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. **Chem. Rev.**, v. 96, p. 1027–1044, 1996.
- 45 YURIEV, E.; AGOSTINO, M.; RAMSLAND, P. A. Challenges and advances in computational docking: 2009 in review. **J. Mol. Recognit.**, v. 24, n. 2, p. 149–164, 2011.
- 46 DE SOUZA, R. O. M. A. et al. Morita-Baylis-Hillman Reaction in Water/Ionic Liquids under Microwave Irradiation. **Lett. Org. Chem.**, v. 5, p. 379–382, 2008.
- 47 NARENDER, P. et al. Anti-malarial activity of Baylis-Hillman adducts from substituted 2-chloronicotinaldehydes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 15, n. 24, p. 5378–81, 15 dez. 2005.
- 48 KOHN, L. K. et al. Antiproliferative effect of Baylis-Hillman adducts and a new phthalide derivative on human tumor cell lines. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 41, n. 6, p. 738–44, jun. 2006.
- 49 VASCONCELLOS, M. L. A. A. et al. Baylis-Hillman adducts with molluscicidal activity against Biomphalaria glabrata. **Pest Manag. Sci.**, v. 62, p. 288–292, 2006..
- 50 BARBOSA, T. P. et al. Improved synthesis of seven aromatic Baylis-Hillman adducts (BHA): evaluation against Artemia salina Leach. and Leishmania chagasi. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 44, n. 4, p. 1726–30, abr. 2009.

- 51 LIMA-JUNIOR, C. G. et al. Efficient synthesis of 16 aromatic Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*. **Bioinorg. Chem.**, v. 38, n. 6, p. 279–84, dez. 2010.
- 52 ATKINS, P. W.; PAULA, J. DE. **Físico-Química**. 9^a Ed. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. p. 902.
- 53 BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2nd Ed ed. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- 54 HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 8^a ed. LTC, 2012.
- 55 SKOOG, D. A. et al. **Fundamentals of Analytical Chemistry**. 9th ed. CENGAGE Learning, 2013.
- 56 PACHECO, W. F. et al. Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. **Rev. Virtual Quim.**, v. 5, n. 4, p. 516–537, 2013.
- 57 TAVERNELLI, I.; VUILLEUMIER, R.; SPRIK, M. Ab Initio Molecular Dynamics for Molecules with Variable Numbers of Electrons. **Phys. Rev. Lett.**, v. 88, n. 21, p. 213002, maio 2002.
- 58 NAMAZIAN, M.; NOROUZI, P. Prediction of one-electron electrode potentials of some quinones in dimethylsulfoxide. **J. Electroanal. Chem.**, v. 573, n. 1, p. 49–53, 2004.
- 59 BLINCO, J. P. et al. Experimental and Theoretical Studies of the Redox Potentials of Cyclic Nitroxides. **J. Org. Chem.**, v. 73, n. 2, p. 6763–6771, 2008.
- 60 LI, X.-L.; FU, Y. Theoretical study of reduction potentials of substituted flavins. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 856, n. 1--3, p. 112–118, 2008.
- 61 ROY, L. E. et al. Calculation of One-Electron Redox Potentials Revisited. Is It Possible to Calculate Accurate Potentials with Density Functional Methods? **J. Phys. Chem. A**, v. 113, n. 24, p. 6745–6750, 2009.
- 62 GHOSH, D. et al. First-Principle Protocol for Calculating Ionization Energies and Redox Potentials of Solvated Molecules and Ions: Theory and Application to Aqueous Phenol and Phenolate. **J. Phys. Chem. B**, v. 116, n. 24, p. 7269–80, 21 jun. 2012.
- 63 RIBEIRO, R. F. et al. Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation. **J. Phys. Chem. B**, v. 115, p. 14556–14562, 2011.

- 64 LIPTAK, M. D.; SHIELDS, G. C. Accurate pKa Calculations for Carboxylic Acids Using Complete Basis Set and Gaussian-n Models Combined with CPCM Continuum Solvation Methods. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 123, n. 16, p. 7314–7319, 2001.
- 65 TOTH, A. M. et al. Accurate relative pKa calculations for carboxylic acids using complete basis set and Gaussian-n models combined with continuum solvation methods. **J. Chem. Phys.**, v. 114, n. 10, p. 4595, 2001.
- 66 DUTTON, A. S.; FUKUTO, J. M.; HOUK, K. N. Theoretical reduction potentials for nitrogen oxides from CBS-QB3 energetics and (C)PCM solvation calculations. **Inorg. Chem.**, v. 44, n. 11, p. 4024–8, 30 maio 2005.
- 67 ZARE, H. R. et al. Experimental and Theoretical Studies of Redox Reactions of o-Chloranil in Aqueous Solution. **J. Phys. Chem. B**, v. 113, p. 8080–8085, 2009.
- 68 HO, J. et al. First-Principles Prediction of the pKas of Anti-inflammatory Oxicams. **J. Phys. Chem. A**, v. 114, p. 11992–12003, 2010.
- 69 BOESCH, S. E.; GRAFTON, A. K.; WHEELER, R. A. Electron Affinities of Substituted p-Benzoquinones from Hybrid Hartree-Fock/Density-Functional Calculations. **J. Phys. Chem.**, v. 100, p. 10083–10087, 1996.
- 70 BAIK, M.-H.; FRIESNER, R. A. Computing Redox Potentials in Solution: Density Functional Theory as A Tool for Rational Design of Redox Agents. **J. Phys. Chem. A**, v. 106, n. 32, p. 7407–7412.
- 71 NAMAZIAN, M. et al. Møller-Plesset perturbation theory calculations of the pKa values for a range of carboxylic acids. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 758, p. 275–278, 2006.
- 72 KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. **J. Phys. Chem. B**, v. 110, n. 32, p. 16066–81, 17.
- 73 HO, J.; KLAMT, A.; COOTE, M. L. Comment on the Correct Use of Continuum Solvent Models. **J. Phys. Chem. A**, v. 114, p. 13442–13444, 2010.
- 74 GASZYNA, Z. L.; RICE, S. A. Computational Chemistry in the Undergraduate Chemistry Curriculum: Development of a Comprehensive Course Formula. **J. Chem. Educ.**, v. 76, n. 7, p. 1023, jul. 1999.
- 75 REISS, H.; HELLER, A. The Absolute Potential of the Standard Hydrogen Electrode: A New Estimate. **J. Phys. Chem.**, v. 89, p. 4207–4213, 1985.

- 76 TRASATTI, S. The Absolute Electrode Potential: An Explanatory Note (Recommendations 1986). **Int. Union of Pure & Appl. Chem. (IUPAC)**, v. 58, n. 7, p. 955–966, 1986.
- 77 FAWCETT, W. R. The ionic work function and its role in estimating absolute electrode potentials. **Langmuir**, v. 24, n. 17, p. 9868–75, 2 set. 2008.
- 78 DONALD, W. A. et al. Absolute standard hydrogen electrode potential measured by reduction of aqueous nanodrops in the gas phase. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 11, p. 3371–81, 19 mar. 2008..
- 79 BATES, R. G.; MACASKILL, J. B. Standard Potential of the Silver-Silver Chloride Electrode. **Int. Union of Pure & Appl. Chem. (IUPAC)**, v. 50, p. 1701, 1978..
- 80 CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2004. p. 607.
- 81 CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chem. Rev.**, v. 99, n. 8, p. 2161–2200, 1999.
- 82 OCHTERSKI, J. W. **Thermochemistry in Gaussian**, Gaussian, Inc., , 2000. (Nota técnica).
- 83 LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 5th. ed. New York, USA: Prentice Hall, 2000. p. 751.
- 84 JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2nd. ed. England: John Wiley & Sons, Inc., 2007. p. 620.
- 85 MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Molecular química teórica e modelagem molecular**. Livraria da Física, 2007. p. 552.
- 86 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev. B**, v. 136, n. 3, p. 864–871, 1964.
- 87 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Phys. Rev. A**, v. 140, n. 4, p. 1133–1138, 1965.
- 88 PEVERATI, R.; TRUHLAR, D. G. Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics. **Philos. T. Roy Soc. A**, v. 372, n. 2011, p. 20120476, 2014.
- 89 DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **J. Chem. Phys.**, v. 54, n. 2, p. 724, 1971.

- 90 DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **J. Chem. Phys.**, v. 90, n. 2, p. 1007, 1989.
- 91 MAGALHÃES, A. L. Gaussian-Type Orbitals versus Slater-Type Orbitals: A Comparison. **J. Chem. Educ.**, v. 91, n. 12, p. 2124–2127, 9 dez. 2014.
- 92 PLIEGO JR., J. R. Modelos Contínuos do Solvente: Fundamentos. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.
- 93 COSSI, M. et al. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. **J. Comput. Chem.**, v. 24, n. 6, p. 669–81, 30 abr. 2003.
- 94 MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **J. Phys. Chem. B**, v. 113, n. 18, p. 6378–96, 7 maio 2009.
- 95 TSE, J. S. Ab initio molecular dynamics with density functional theory. **Annu. Rev. Phys. Chem.**, v. 53, p. 249–290, 2002.
- [96] FRIESNER, R. A; GUALLAR, V. Ab initio quantum chemical and mixed quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods for studying enzymatic catalysis. **Annu. Rev. Phys. Chem.**, v. 56, p. 389–427, 2005.
- [97] BO, C.; MASERAS, F. QM/MM methods in inorganic chemistry. **Dalton Trans.**, n. 22, p. 2911–2919, 2008.
- 98 MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chem. Phys.**, v. 55, p. 117–129, 1981.
- 99 COSSI, M. et al. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. **Chem. Phys. Lett.**, v. 255, p. 327–335, 1996.
- 100 PASCUAL-AHUIR, J. L.; SILLA, E.; TUÑÓN, I. The Solvent-Excluding Surface (SES) as a descriptor of ionic channels: Gramicidin-A. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 426, n. 1-3, p. 331–338, 1998.
- 101 FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09 Revision D.01**, Wallingford CT, Gaussian Inc., 2009.
- 102 PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev. B**, v. 33, p. 8822–8824, 1986.

- 103 SCHMIDER, H. L.; BECKE, A. D. Density functionals from the extended G2 test set: Second-order gradient corrections. **J. Chem. Phys.**, v. 109, n. 1998, p. 8188–8199, 1998.
- 104 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange. **J. Chem. Phys.**, v. 98, n. 7, p. 5648, 1993.
- 105 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Phys. Rev. Lett.**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
- 106 MIEHLICH, B. et al. Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. **Chem. Phys. Lett.**, v. 157, n. 3, p. 200–206, 1989.
- 107 PERDEW, J. P. et al. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Phys. Rev. Lett.**, v. 77, n. 3, p. 3865–3868, 1996.
- 108 PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple- ERRATA. **Phys. Rev. Lett.**, v. 77, n. 1992, p. 3865–3868, 1996.
- 109 ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **J. Chem. Phys.**, v. 110, n. 1999, p. 6158, 1999.
- 110 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theor. Chem. Acc.**, v. 120, n. 1-3, p. 215–241, 12 Jul. 2008.
- 111 STEFFEN, C. et al. Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction. **J. Comput. Chem.**, v. 31, p. 2967–2970, 2010.
- 112 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Phys. Chem. Chem. Phys. (PCCP)**, v. 10, p. 6615–6620, 2008.
- 113 NAMAZIAN, M.; NOROUZI, P.; RANJBAR, R. Prediction of electrode potentials of some quinone derivatives in acetonitrile. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 625, n. 1-3, p. 235–241, 2003.
- 114 EMEL'YANOVA, N. et al. Comparison of pure and hybrid DFT functionals for geometry optimization and calculation of redox potentials for iron nitrosyl complexes with “ μ -SCN” bridging ligands. **Theor. Chem. Acc.**, v. 132, n. 2, p. 1316, 2013.

- 115 WINGET, P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Computation of equilibrium oxidation and reduction potentials for reversible and dissociative electron-transfer reactions in solution. **Theor. Chem. Acc.**, v. 112, n. 4, p. 217–227, 19 jul. 2004.
- 116 JINNOUCHI, R.; ANDERSON, A. B. Aqueous and Surface Redox Potentials from Self-Consistently Determined Gibbs Energies. **J. Phys. Chem. C**, v. 112, n. 24, p. 8747–8750, 19 jun. 2008.
- 117 PAUKKU, Y.; HILL, G. Theoretical Determination of One-Electron Redox Potentials for DNA Bases, Base Pairs, and Stacks. **J. Phys. Chem. A**, v. 115, n. 18, p. 4804–4810, 2011.
- 118 HILL, J. G. Gaussian Basis Sets for Molecular Applications. **Int. J. Quant. Chem.**, v. 113, p. 21–34, 2013.
- 119 REED, A. E.; WEINHOLD, F. Natural localized molecular orbitals. **J. Chem. Phys.**, v. 83, n. 4, p. 1736, 1985.
- 120 REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **J. Chem. Phys.**, v. 83, n. 2, p. 735, 1985.
- 121 PEARSON, R. G. Absolute electronegativity and absolute hardness of Lewis acids and bases. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, n. 24, p. 6801–6806, nov. 1985.
- 122 ZHAN, C.-G.; NICHOLS, J. A.; DIXON, D. A. Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies. **J. Phys. Chem. A**, v. 107, n. 20, p. 4184–4195, 2003.
- 123 PEARSON, R. G. Chemical hardness and density functional theory. **J. Chem. Sci.**, v. 117, n. 5, p. 369–377, set. 2005.
- 124 MENESES, L.; FUENTEALBA, P.; CONTRERAS, R. On the variations of electronic chemical potential and chemical hardness induced by solvent effects. **Chem. Phys. Lett.**, v. 433, n. 1-3, p. 54–57, dez. 2006.
- 125 IIDA, K.; SATO, H. Theoretical study on ionization process in aqueous solution. **J. Chem. Phys.**, v. 136, n. 14, p. 144510, 14 abr. 2012..
- 126 GRIMME, S.; NEESE, F. Double-hybrid density functional theory for excited electronic states of molecules. **The Journal of chemical physics**, v. 127, n. 15, p. 154116, 21 out. 2007.
- 127 MONTGOMERY, J. A. et al. Complete basis set model chemistry. VII. Use of the minimum population localization method. **J. Chem. Phys.**, v. 112, n. 15, p. 6532, 2000.

- 128 GOERIGK, L.; GRIMME, S. A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. **Phys. Chem. Chem. Phys. (PCCP)**, v. 13, n. 14, p. 6670–88, 14 abr. 2011..
- 129 FU, Y. et al. First-Principle Predictions of Absolute pKa's of Organic Acids in Dimethyl Sulfoxide Solution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, n. 1, p. 814–822, 2004.
- 130 NORONHA, O. DE; LUIZ, A.; DUARTE, H. A. DFT study of the V(IV)/V(V) oxidation mechanism in the presence of N-hydroxyacetamide. **J. Inorg. Biochem.**, v. 99, n. 8, p. 1708–16, 2005.
- 131 ISSE, A. A. et al. Estimation of Standard Reduction Potentials of Halogen Atoms and Alkyl Halides. **J. Phys. Chem. B**, v. 115, p. 678–684, 2011.
- 132 UMRIGAR, C. J.; SAVIN, A.; GONZE, X. Are Unoccupied Kohn-Sham Eigenvalues Related to Excitation Energies? In: **Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions**. p. 1–10.
- 133 POLITZER, P.; ABU-AWWAD, F. A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. **Theor. Chem. Acc.**, v. 99, p. 83–87, 1998.
- 134 STOWASSER, R.; HOFFMANN, R. What Do the Kohn-Sham Orbitals and Eigenvalues Mean? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 121, n. 20, p. 3414–3420, 1999.
- 135 HAMEL, S. et al. Kohn–Sham orbitals and orbital energies: fictitious constructs but good approximations all the same. **Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena**, v. 123, n. 2-3, p. 345–363, maio 2002.
- 136 SALZNER, U.; BAER, R. Koopmans' springs to life. **J. Chem. Phys.**, v. 131, n. 23, p. 231101, 21 dez. 2009.
- 137 BAER, R.; LIVSHITS, E.; SALZNER, U. Tuned range-separated hybrids in density functional theory. **Annu. Rev. Phys. Chem.**, v. 61, p. 85–109, jan. 2010.
- 138 HO, J. Are thermodynamic cycles necessary for continuum solvent calculation of pKas and reduction potentials? **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 17, n. 4, p. 2859–2868, 2015.
- 139 WANG, L. P.; VAN VOORHIS, T. A polarizable QM/MM explicit solvent model for computational electrochemistry in water. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 8, n. 2, p. 610–617, 2012.
- 140 REBOUÇAS, J. S.; SPASOJEVIĆ, I.; BATINIĆ-HABERLE, I. Pure manganese(III) 5,10,15,20-tetrakis(4-benzoic acid)porphyrin (MnTBAP) is not a superoxide dismutase mimic in aqueous systems: A case of structure-activity relationship as a watchdog

mechanism in experimental therapeutics and biology. **J. Biol. Inorg. Chem.**, v. 13, n. 2, p. 289–302, 2008.