

## 4 Programas computacionais

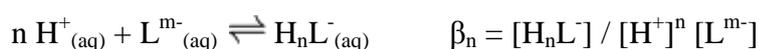
Os programas empregados foram: Hyperquad 2000, Hyss 2006, GaussView 5.0.8, Gaussian 09W, ChemCraft1.6, Origin 6.0 e QtiPlot 0.9.8.9.

### 4.1 Hyperquad 2000

O Hyperquad 2000 foi aproveitado no cálculo de constantes de estabilidade a partir dos dados de pH. O programa realizou o refinamento estatístico das constantes a partir do cálculo do balanço de massa das reações. Apesar do balanço de carga não ser levado em consideração, os valores de constantes proveem desvios padrões aceitáveis (Gans, Sabatini e Vacca, 1985 e Gans, Sabatini e Vacca, 1996).

A titulação potenciométrica usou um eletrodo de vidro combinado para as medições de pH. Estudou-se o equilíbrio existente entre o íon metálico, os ligantes e as espécies complexadas formadas. Inicialmente, foi necessário fornecer ao programa: o sistema proposto, a quantidade total do volume de solução, os valores de pH obtidos a cada incremento de base, a concentração inicial de todos os reagentes, a temperatura e os erros pertinentes ao método (Paniago e Carvalho, 1988 e Burger, 1990).

Para o ligante, as constantes estequiométricas de formação global calculadas correspondem à equação:



A determinação das constantes de dissociação parcial do ligante  $\text{H}_n\text{L}$  é necessária para o cálculo das prováveis espécies presentes no sistema. Os equilíbrios químicos ao supor um ligante  $\text{H}_3\text{L}$  são:



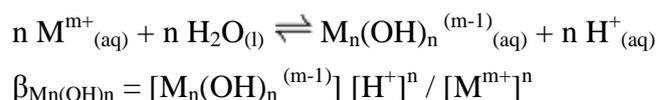
As constantes de formação ( $\log \beta$ ) podem ser associadas aos pKa do ligante (Gans, Sabatini e Vacca, 1985, Paniago e Carvalho, 1988 e Burger, 1990).

$$\begin{aligned} \text{p}K_1 &= \log \beta_3 - \log \beta_2 & \log \beta_1 &= \text{p}K_3 \\ \text{p}K_2 &= \log \beta_2 - \log \beta_1 & \log \beta_2 &= \text{p}K_2 + \text{p}K_3 \end{aligned}$$

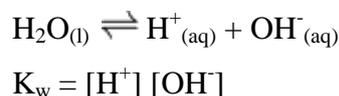
$$pK_3 = \log \beta_1 \qquad \log \beta_3 = pK_1 + pK_2 + pK_3$$

Nos cálculos das constantes de formação dos complexos, além das prováveis espécies existentes, são consideradas as diferentes constantes das espécies hidrolisadas do íon metálico, as espécies dos equilíbrios dos ligantes e a ionização da água (no estudo em questão igual a -13,77) (Paniago e Carvalho, 1988).

Na análise do íon metálico, as diferentes constantes de hidrólise do metal são obtidas pelo equilíbrio:

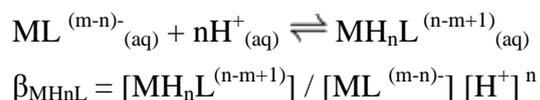


Se as soluções são aquosas, deve sempre se considerar nos cálculos das constantes, independentemente do sistema, o equilíbrio iônico da água:

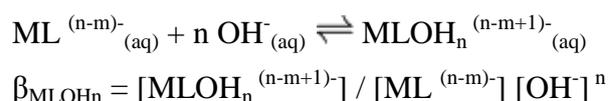


Ao estudar sistemas binários, além das espécies de hidrólise do metal e das de dissociação do ligante, existem espécies formadas entre o metal (M) e o ligante (L), sejam protonadas ( $MH_nL$ ), ML ou hidrolisadas ( $ML(OH)_n$ ). As constantes estequiométricas correspondem às equações (Martell e Hancock, 1996):

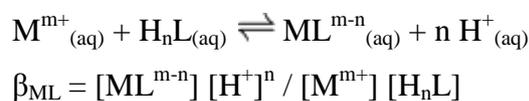
Formação dos complexos binários protonados ou hidrogenados



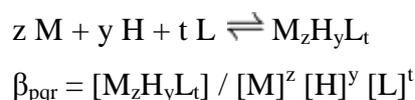
Formação dos complexos binários hidrolisados ou hidroxilados



Formação dos complexos binários



A formação de espécies polinucleares, existentes principalmente quando os sistemas são feitos em proporções distintas de 1:1 ou 1:1:1, possuem os seguintes equilíbrios e constantes de formação:



Nos sistemas ternários, além das espécies de hidrólise do metal, das de dissociação do ligante e dos complexos binários formados entre o metal (M) e os

diferentes ligantes ( $L_a$  ou  $L_b$ ), há as espécies dos complexos ternários protonadas ( $MH_nL_aL_b$ ),  $ML_aL_b$  ou hidrolisadas ( $ML_aL_b(OH)_n$ ) e ainda os adutos moleculares protonados ( $L_aL_bH_n$ ) ou  $L_aL_b$ . Complexos mistos são as espécies compostas entre o metal (M) e os ligantes. Adutos são as espécies constituídas pela união direta das moléculas dos ligantes, sem mudanças estruturais em cada ligante (McNaught e Wilkinson, 1997).

Os equilíbrios gerais para um sistema ternário, desconsiderando as cargas, são:

Formação dos complexos ternários protonados ou hidrogenados



$$\beta_{M_pH_qL_{ar}L_{bs}} = [M_pH_qL_{ar}L_{bs}] / [M]^p[H]^q[L_a]^r[L_b]^s$$

Formação dos complexos ternários hidrolisados ou hidroxilados



$$\beta_{M_pOH_qL_{ar}L_{bs}} = [M_pOH_qL_{ar}L_{bs}] / [M]^p[L_a]^r[L_b]^s[OH]^q$$

Formação dos complexos ternários



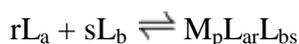
$$\beta_{M_pL_{ar}L_{bs}} = [M_pL_{ar}L_{bs}] / [M]^p[L_a]^r[L_b]^s$$

Formação dos adutos moleculares protonados ou hidrogenados



$$\beta_{H_qL_{ar}L_{bs}} = [H_qL_{ar}L_{bs}] / [H]^q[L_a]^r[L_b]^s$$

Formação dos adutos moleculares



$$\beta_{L_{ar}L_{bs}} = [L_{ar}L_{bs}] / [L_a]^r[L_b]^s$$

Em todos os equilíbrios, saber que:

M = íon metálico alumínio

L = ligantes (aminoácido ou ligante fosfatado)

$L_a$  = aminoácido

$L_b$  = ligante fosfatado (PCr ou ATP)

$H^+$  = próton

$OH^-$  = hidroxila

As constantes de estabilidade dos complexos ternários também podem ser relacionadas com as dos complexos binários correspondentes (Burger, 1990), o que é representado pelos equilíbrios:





A diferença entre a estabilidade do complexo ternário e dos dois complexos binários correspondentes (expressa pela equação abaixo) exhibe a tendência de formação de espécies ternárias com interações intramoleculares (Sigel, 1973 e Silva *et al.*, 2006).

$$\Delta \log K = \log \beta_{ML_aL_b} - (\log \beta_{ML_a} + \log \beta_{ML_b})$$

A força da interação de adutos moleculares também pode ser avaliada de modo semelhante (Lomozik e Gasowska, 1998 e Gasowska, 2003):

$$\log K_e = \log H_nL_aL_b - \log H_nL_a$$

O  $\log K_e$  indica a intensidade de interação no aduto. A partir dele é possível sugerir quais grupamentos participam das interações em cada aduto.

Nessa pesquisa, os valores dos logaritmos das constantes dos ligantes e dos complexos binários foram obtidos de trabalhos anteriores (Silva, 2003 e Alves, 2010) bem como as constantes de formação das espécies hidrolisadas do alumínio(III) (Brown *et al.*, 1985 e Orvig, 1993). As condições experimentais dessas investigações foram semelhantes às da tese. Os anexos apresentam todos os valores de constantes empregadas (Tabela A.1).

#### 4.2 Hyss 2006

O Hyss 2006 foi empregado na construção de curvas de especiação e na validação de curvas de titulação (Alderighi *et al.*, 1999 e Hyss, 2006).

#### 4.3 GaussView 5.0.8 e ChemCraft 1.6

O GaussView 5.0.8 (Dennington, Keith e Millam, 2008) e o ChemCraft 1.6 (Zhurko e Zhurko, 2013) foram utilizados na construção e na visualização molecular.

#### 4.4 Gaussian 09W

O Gaussian 09W (Frisch *et al.*, 2010) foi empregado na modelagem molecular, nos cálculos de energia e no dos espectros vibracionais teóricos. Além disso, foi usado no reconhecimento da distribuição eletrônica e no cálculo do potencial eletrostático.

Os principais modelos matemáticos empregados na modelagem molecular para calcular a energia e a geometria são a mecânica clássica e a mecânica quântica. Na primeira, os cálculos consideram campos de força (conjunto de parâmetros e de funções empíricas de energia potencial para tratar as interações entre partículas) oriundos da mecânica clássica, de modo que os elétrons não são levados em consideração de forma explícita. Ela é representada pela mecânica molecular. Na segunda, os cálculos reputam a estrutura eletrônica da molécula. Ela é representada pelos métodos *ab initio* e semi-empíricos (Hehre, 2003).

Os cálculos quantomecânicos foram considerados para os complexos pesquisados. O método baseia-se na equação completa de Schrödinger para tratar todos os elétrons do sistema químico e as aproximações feitas (aproximações de Born-Oppenheimer, do campo auto-consistente e da combinação linear de orbitais atômicos) são imprescindíveis para tornar o cálculo possível, pois reduzem a complexidade da equação eletrônica (WaterBeemd *et al.*, 1997 e Sant'anna, 2002).

De acordo com a aproximação de Born-Oppenheimer, os núcleos permanecem fixos enquanto os elétrons movem-se entre eles. Pois, embora os núcleos também se movam, os elétrons movem-se muito mais rapidamente. Essa aproximação elimina do cálculo do hamiltoniano o termo referente à energia cinética dos núcleos e torna constante o valor da repulsão entre os núcleos.

Conforme a aproximação do campo auto-consistente, um elétron interage com os demais como se o conjunto de elétrons assumisse a configuração de um campo de carga.

Segundo a aproximação da combinação linear de orbitais atômicos, as posições eletrônicas nos orbitais moleculares seriam aproximadas pela combinação linear de orbitais atômicos.

Tanto para os complexos binários quanto para os ternários, optou-se por usar a teoria do funcional de densidade (DFT) com o funcional B3LYP e a base 6-311++G(d,p).

A DFT depende da densidade eletrônica (Hohenberg e Kohn, 1964), ou seja, considera a distribuição molecular dos elétrons. Este método objetiva calcular a energia total do sistema e a distribuição eletrônica em um estado fundamental sem empregar a função de onda do sistema (Hehre, 2003).

Ela presume um hamiltoniano aproximado com interação exclusivamente entre pares sob a aproximação de Born-Oppenheimer, após desprezar os efeitos relativísticos (Hohenberg e Kohn, 1964).

Existem vários funcionais na DFT. Um funcional é um mapeamento de um espaço com infinitas dimensões em outro de finitas dimensões, resumidamente, uma função de infinitas variáveis. Nesse trabalho usou-se o funcional híbrido B3LYP.

Um funcional híbrido é aquele que considera aproximações híbridas para o funcional de correlação de troca, ou seja, ele usa uma combinação linear de expressões para a energia de correlação de troca (que contém parte da energia cinética eletrônica) a partir de diversas e diferentes aproximações da DFT (Hehre, 2003).

Em 1988, o modelo BLYP foi proposto por Becke-Lee-Yang, porém, com o aumento da complexidade dos compostos a serem estudados, a tendência é o uso do B3LYP (Becke, 1988a, Becke, 1988b, Lee, Yang e Parr, 1988 e Becke, 1993).

O B3LYP é um modelo que combina o termo de correlação LYP com o funcional de densidade de troca de Becke B3. Nesse há a introdução de três parâmetros baseados em correções de calor de formação para uma série de moléculas calculadas por Becke e determinados por ajustes com o emprego do Hartree-Fock (Becke, 1988a, Becke, 1988b e Becke, 1993). A DFT reputa como conjectura o desconhecimento dos funcionais exatos, portanto, a energia calculada é apenas uma boa aproximação.

A base é uma combinação de funções matemáticas que descrevem os orbitais atômicos. Uma função é um mapeamento de um espaço de número finito de dimensões em outro com também finitas dimensões. Na base escolhida 6-311++G(d,p), os orbitais são considerados gaussianas. O 6 significa 6 funções de orbitais do tipo gaussianas combinadas para compor os orbitais atômicos da camada interna. Já os orbitais atômicos da camada de valência são divididos em região interna (representada pelo 3) e região externa (representada pelo 11). O ++ equivale a usar funções difusas (ou seja, empregar uma função “p” maior para átomos pesados e uma função “s” maior para átomos leves). Já (d,p) inclui funções polarizadas (uma função “d” para átomos pesados e uma função “p” para átomos leves) (Hehre, 2003).

A DFT:B3LYP/6-311++G(d,p) é aplicável, porque os complexos atendem em certo grau, todas as suposições do método. Os efeitos relativísticos são desprezíveis e o alumínio é um metal representativo e um cátion. Evidentemente, esta teoria não é perfeita, contudo, os erros embutidos na análise podem ser considerados erros do método.

Com o intuito de averiguar a adequação do método DFT ao estudo de complexos com o  $Al^{3+}$ , grupos de pesquisa (Stephens *et al.*, 1994 e Petrosyants *et al.*, 1995) otimizaram a estrutura do complexo  $Al_2(OH)_2(IDA)_2$  e observaram grande similaridade entre as estruturas experimentais e teóricas em termos de distâncias e ângulos de ligação.

O procedimento DFT com o funcional Becke de três parâmetros híbridos juntamente ao Lee-Yang-Parr (B3LYP) tem sido amplamente usado na pesquisa da complexação do  $Al^{3+}$  e empregam desde um conjunto de base simples, 3-21G, até um mais complexo, 6-311++G(2df,2p) (Mercero *et al.*, 2000, Mercero *et al.*, 2001, Mercero *et al.*, 2004, Téllez, Silva e Felcman, 2004, Rezabal *et al.*, 2006 e Rezabal *et al.*, 2007).

Pelo fato das investigações experimentais terem sido realizadas em solução, em todos os cálculos computacionais o solvente foi considerado.

A simulação do solvente água foi realizada pelo modelo de contínuo polarizável (PCM). Ele foi o modelo de simulação escolhido, devido ao tamanho das moléculas e ao esforço computacional. O PCM mimetiza a solvatação como uma série de esferas justapostas, em que as interações soluto-solvente dependem do campo de reação produzido pelo meio dielétrico circundante, que perturba o hamiltoniano do soluto.

O cálculo computacional do espectro vibracional pela técnica do gradiente analítico negligencia a anarmonicidade e a correlação eletrônica. Com o intuito de compensar esse erro sistemático nos números de onda, foi considerado um fator de escalonamento em todos os espectros.

Tais fatores são obtidos através de análises comparativas de diversos espectros oriundos de cálculos teóricos e métodos experimentais. Utilizou-se nos sistemas binários o fator 0,958 já nos sistemas ternários o fator 0,983 (Sundaraganesan *et al.*, 2005).

Outra consideração foi feita para a apresentação do espectro vibracional teórico. As atividades Raman calculadas ( $S_i$ ) foram convertidas em intensidades ( $I_i$ ) por meio da relação derivada da teoria do espalhamento Raman (Keresztury *et al.*, 1993 e Chalmers e Griffiths, 2002).

$$I_i = \frac{f(\nu_0 - \nu_i)^4 S_i}{\nu_i [1 - \exp(-h\nu_i/kT)]}$$

em que  $\nu_0$  é o número de onda de excitação do laser ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu_i$  é o número de onda vibracional do modo normal  $i$ th ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $h$ ,  $c$  e  $k$  são constantes universais (constante de Planck, velocidade da luz e constante de Boltzmann),  $f$  é um fator de normalização comum escolhido para todos os picos de intensidade, e  $T$  é a temperatura (Kelvin).

O espectro calculado e escalonado de cada complexo foi feito usando o formato de banda Lorentzian com a largura de banda de  $20 \text{ cm}^{-1}$  ao longo do espectro Raman.

Na espectroscopia Raman, as vibrações moleculares, pequenas distorções da geometria de equilíbrio, são ocasionadas devido à excitação por colisões inelásticas. No passado, os modos normais eram assinalados a números de onda característicos de acordo com o encontrado na literatura. Atualmente, com o advento de programas computacionais que calculam espectros teóricos e estimam os modos normais moleculares, a atribuição vibracional tornou-se uma investigação experimental e teórica integrada.

Na tese, a atribuição vibracional considerou o desvio quadrático da deformação de cada átomo (posição  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) para determinar a estrutura molecular deformada em cada modo normal. Os modos normais foram analisados segundo as geometrias distorcidas de cada modo normal computadas no cálculo teórico (DFT:B3LYP/6-311++G(d,p). As atribuições vibracionais consideraram a identificação dos comprimentos de ligação e ângulos que sofreram maiores variações em cada número de onda. As indicações encontrados na literatura foram levados em conta.

#### 4.5 Origin 6.0 e QtiPlot 0.9.8.9

As análises dos espectros Raman experimentais e a construção dos gráficos usaram o Origin 6.0 (Origin, 2013 e Scribd, 2013) e o QtiPlot 0.9.8.9 (Vasilief, 2011).