

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**Departamento de Físico-Química**

Dissertação de Mestrado

**Estudo Teórico do Piroxicam e sua  
Foto-Reação, no Vácuo e em Presença de Solventes.**

**Kely Ferreira de Souza**

**Orientador: Prof. Dr. Rogério Custodio**

Campinas  
Fevereiro de 2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP**

So89e Souza, Kely Ferreira de  
Estudo teórico do piroxicam e sua foto-reação, no  
vácuo e em presença de solventes / Kely Ferreira de  
Souza. -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientador: Rogério Custodio.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,  
Instituto de Química.

1. Piroxicam. 2. Análise conformacional. 3. Mecanismo  
de foto-oxigenação. 4. Espectro TD-DFT. I. Custodio,  
Rogério. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto  
de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Theoretical study of piroxicam and its photo-reaction in vacuum and  
in presence of solvents

**Palavras-chaves em inglês:** Piroxicam, Conformational analysis, Photoxygenation  
mechanism, TD-DFT spectrum

**Área de concentração:** Físico-Química

**Titulação:** Mestre em Química na área de Físico-Química

**Banca examinadora:** Rogério Custodio (orientador), Antonio Carlos Borin (IQ-USP),  
Nelson Henrique Morgon (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 22/02/2008

*“As grandes conquistas da Humanidade têm começo  
no esforço pessoal de cada um.  
Disciplinando-se e vencendo-se a si mesmo,  
o homem consegue agigantar-se,  
logrando resultados expressivos e valiosos.  
Estas realizações, no entanto, têm início nele próprio.”*

*Joanna de Ângelis*

## AGRADECIMENTOS

Muitas foram as pessoas que contribuíram para que este trabalho fosse realizado. Estes agradecimentos são também uma singela homenagem, a qual me sinto no dever de prestar:

Ao professor Rogério Custodio, pela competência, pelo incentivo e pelo aprendizado proporcionados

Ao meu querido esposo José Carlos, sempre presente e fonte de força e ânimo, exemplo de dedicação e perseverança.

Aos amigos do corredor, pelas conversas durante os cafés, pelas dúvidas esclarecidas, pelos objetivos compartilhados.

À minha família, por compreender minhas longas ausências de casa em nome de um objetivo. Sem vocês este objetivo certamente não seria alcançado.

Aos professores e funcionários do Instituto de Química.

À CAPES, Fapesp e CNPq, pelo apoio financeiro.

# SÚMULA CURRICULAR

## **FORMAÇÃO ACADÊMICA**

Bacharelado em Química  
Instituto de Química – UNICAMP  
Dezembro/2005

Licenciatura em Química  
Instituto de Química – UNICAMP  
Julho/2007

## **INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**Projeto:** Estudo Espectroscópico e Conformacional do Piroxicam em Solventes com Diferentes Polaridades

**Orientador:** Prof. Dr. Rogério Custodio  
Instituto de Química – UNICAMP  
Janeiro/2005 – Fevereiro/2006

## **APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS**

XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica  
Poços de Caldas – Novembro/2007

30º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química  
Águas de Lindóia – Maio-Junho/2007

IV Workshop em Física Molecular e Espectroscopia  
Salvador – Novembro/2006

XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica  
São Pedro – Novembro /2005

XIII Simpósio Internacional de Iniciação Científica – USP  
São Carlos – Novembro/2005

XIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp  
Campinas – Setembro/2005

## **ARTIGO SUBMETIDO**

Kely Ferreira de Souza, José Antônio Martins, Rogério Custodio, Francisco Benedito Teixeira Pessine,  
*“Spectroscopical and Conformational Studies of Piroxicam in Solvents with Different Polarities”.*

## **EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL**

Intercuf Ind. e Com. Ltda.  
Função: Supervisora de Controle de Qualidade e Desenvolvimento  
Período: Janeiro/2008 - Atual

Aluizio A. M. D'Avila Eng. de Projetos S/C  
Função: Estagiária Técnica em Edificações  
Período: Junho/1998 – Maio/2000

## **ATIVIDADES DIDÁTICAS**

Simpósio de Profissionais do Ensino de Química – 2007  
Apresentação de Experimento

Unicamp de Portas Abertas – UPA 2006 e 2007  
Apresentação de Experimento

Cursinho Popular Machado de Assis  
Função: Professora de Química e Coordenadora  
Período: Fevereiro/2004 – Dezembro/2004

## RESUMO

### ESTUDO TEÓRICO DO PIROXICAM E SUA FOTO-REAÇÃO, NO VÁCUO E EM PRESENÇA DE SOLVENTES.

Piroxicam é um fármaco com atividade analgésica, antiinflamatória e antipirética de uso muito difundido. Apresenta algumas reações adversas, dentre as quais a possibilidade de foto-sensibilidade cutânea após exposição do paciente à radiação solar. Por este motivo, o fármaco tem sido alvo de inúmeros estudos, mas até os dias atuais não se conhece o mecanismo envolvido na foto-sensibilidade. Com o objetivo de buscar maiores informações sobre o fármaco, o presente trabalho partiu de estudos preliminares tanto da forma ceto quanto da enólica, através do método AM1. Os resultados, em conjunto com dados experimentais, apontaram para o Piroxicam enol como principal tautômero envolvido nos mecanismos de foto-toxicidade. Construiu-se então uma superfície de potencial para o Piroxicam enol, agora com o método DFT/B3LYP/CEP-31G(d,p). Estudaram-se as barreiras de interconversão entre os confôrmeros mais estáveis através do método QST2. Calculou-se o espectro eletrônico destas espécies empregando o método TD-DFT/B3LYP/CEP-31G(d,p) utilizando-se o modelo PCM para inclusão do efeito de solvente. De posse do confôrmero de maior interesse, partiu-se para o estudo de uma proposta de mecanismo obtida da literatura para a reação entre o Piroxicam enol e a molécula de oxigênio no primeiro estado excitado singlete. Partindo-se da otimização em DFT/B3LYP/CEP-31G(d,p) das geometrias das espécies envolvidas no mecanismo, realizou-se a busca por estados de transição entre as mesmas através dos métodos QST2 e QST3. Estruturas de transição entre os caminhos testados foram obtidas, mostrando a possibilidade do mecanismo ocorrer. Os resultados do trabalho apontam, ainda, para um dos confôrmeros como o mais provável de se envolver em foto-reações.

## **ABSTRACT**

### **THEORETICAL STUDY OF PIROXICAM AND ITS PHOTO-REACTION, IN VACUUM AND IN PRESENCE OF SOLVENTS.**

Piroxicam is a widely used drug with analgesic, antiinflammatory and antipiretic properties. Undesirable side effects are observed in some patients, among which the photosensitivity skin after exposure to solar radiation. For that reason the drug has been widely studied, but until the present days the mechanism involved in the photosensitivity is still unknown. Looking for more information about the drug, preliminary studies were carried out on two tautomers of Piroxicam – ceto and enol structures, using the AM1 method. The calculated and experimental data suggest that Piroxicam Enol is the main tautomer involved in the phototoxicity mechanisms. A new potential surface, now using the DFT/B3LYP/CEP-31G(d,p) method, was calculated. The interconversion barriers were studied using the QST2 method. The electronic spectrum was calculated with the TD-DFT/B3LYP/CEP-31G(d,p) method and the solvent effect was investigated applying the PCM model. The predominant conformer was studied in combination with the singlet excited oxygen molecule and a mechanism proposed in the literature was investigated. From the optimized geometries of the species involved in this mechanism, the transition states between them were studied using the QST2 and QST3 methods indicating a feasible reaction path. The results also show one of the conformers as the most important agent responsible by the photochemical sensitivity.



# INDICE

<b>Lista de Tabelas</b> .....	xvii
<b>Lista de Figuras</b> .....	xix
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVO</b> .....	5
<b>3. METODOLOGIA TEÓRICA</b> .....	6
3.1. Teoria do Funcional de Densidade.....	6
3.1.1. LDA (Local-Density Approximation).....	8
3.1.2. LSDA ( <i>Local-Spin-Density Approximation</i> ).....	8
3.1.3. GGA ( <i>Gradient-Corrected and Hybrid Functionals</i> ).....	8
3.2. Correções assintóticas.....	9
3.3. Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo.....	10
3.4. Método PCM.....	13
3.5. Método QSTN ( <i>Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton</i> ).....	15
<b>4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS APLICADOS AO PIROXICAM</b> .....	16
4.1. Superfície de Potencial.....	16
4.2. Estudo do Mecanismo.....	18
<b>5. RESULTADOS</b> .....	20
5.1. Estudos Preliminares.....	20
Efeito de solvente.....	24
5.2. PRX enol - Superfície de Potencial em DFT.....	28
5.2.1. Barreiras de Interconversão – Estudo com QST2.....	32
5.2.2. Espectros Eletrônicos.....	34
5.3. Mecanismo.....	44
5.3.1. Estruturas de transição.....	47

5.3.2. Espectros Eletrônicos .....	54
6. <b>CONCLUSÕES</b> .....	55
7. <b>REFERÊNCIAS</b> .....	57
8. <b>APÊNDICE A</b> .....	60
9. <b>APÊNDICE B</b> .....	69
10. <b>APÊNDICE C</b> .....	78
11. <b>APÊNDICE D</b> .....	86

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Etapas do mecanismo estudadas através do método QST2.....	18
Tabela 2. Etapas do mecanismo estudadas através do método QST3.....	19
Tabela 3. Distâncias atômicas entre H13 e O24 para os confôrmeros enol após otimizações – método DFT/ B3LYP/cep-31G(d,p) .....	22
Tabela 4. Transições mais intensas para cada espécie no vácuo - TD-DFT B3LYP/cep-31G(d,p) .....	23
Tabela 5. Transições mais intensas para cada espécie incluindo efeito de solvente - método TD- DFT B3LYP/cep-31G(d,p) e PCM .....	25
Tabela 6: Transições mais intensas para cada espécie incluindo efeito de solvente local e contínuo - método TD- DFT B3LYP/cep-31G(d,p) e PCM .....	27
Tabela 7. Energias e diedros dos confôrmeros mais estáveis – PRX Enol – Superfície DFT/B3LYP/cep31G(d,p). .....	29
Tabela 8. Barreiras de interconversão entre os confôrmeros mais estáveis – PRX Enol – Superfície DFT/B3LYP/cep31G(d,p). .....	29
Tabela 9. Energias e diedros dos confôrmeros após nova otimização de geometria – PRX Enol - DFT/B3LYP/cep31g(d,p). .....	32
Tabela 10. Energias obtidas para os estados de transição entre os confôrmeros – PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p). .....	32
Tabela 11. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: água) – PRX Enol .....	35
Tabela 12. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: acetonitrila) – PRX Enol .....	35

Tabela 13. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: metanol) – PRX Enol .....	36
Tabela 14. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: etanol) – PRX Enol .....	36
Tabela 15. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, com correção LB94 – PRX Enol.....	41
Tabela 16. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, com correção CS00 – PRX Enol.....	42
Tabela 17. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, sem correção assintótica – PRX Enol.....	42
Tabela 18. Energias obtidas para as estruturas do mecanismo.....	42
Tabela 19. Energias obtidas para as estruturas de transição – método QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	49
Tabela 20. Energias das estruturas de transição obtidas com QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	53

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do Piroxicam em equilíbrio ceto-enólico .....	2
Figura 2. Metabólito do Piroxicam <sup>[17]</sup> .....	3
Figura 3. Mecanismo e foto-produtos propostos por Miranda <i>et. al.</i> <sup>[18]</sup> .....	3
Figura 4. Proposta de mecanismo da entre o Piroxicam enol e o O <sub>2</sub> ( <sup>1</sup> Δ <sub>g</sub> ) <sup>[20]</sup> .....	5
Figura 5. Piroxicam em equilíbrio ceto-enólico – numeração utilizada.....	17
Figura 6. Superfície de potencial para o PRX ceto – AM1 .....	20
Figura 7. Superfície de potencial para o PRX enol – AM1 .....	20
Figura 8. Energias relativas para os confôrmeros mais estáveis após otimização de geometria em DFT/B3LYP/cep-31G(d,p) .....	21
Figura 9. Superfície de potencial obtida para o PRX enol.....	29
Figura 10. Geometrias dos confôrmeros mais estáveis obtidos a partir da superfície de potencial – PRX enol - método DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	31
Figura 11. Energias, em kJ/mol, obtidas para a interconversão dos mínimos da superfície do PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p) .....	33
Figura 12. Estruturas obtidas para a interconversão dos confôrmeros – PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	34
Figura 13. Orbital HOMO confôrmero A .....	37
Figura 14. Orbital LUMO confôrmero A .....	37
Figura 15. Orbital HOMO confôrmero B .....	37
Figura 16. Orbitais LUMO confôrmero B .....	37

Figura 17. Orbital HOMO confômero C.....	38
Figura 18. Orbitais LUMO confômero C.....	38
Figura 19. Orbital HOMO confômero D.....	38
Figura 20. Orbital LUMO confômero D.....	38
Figura 21. Diferenças de energia (a) e forças de oscilador (b) da transição mais intensa para cada confômero do PRX Enol, nos diferentes solventes – TD-DFT/B3LYP/cep-31G(d,p) .....	39
Figura 22. Transições para os seis primeiros estados excitados em .....	39
Figura 23. Espectro experimental para o Piroxicam.....	40
Figura 24. Energia (a) e Forças de oscilador (b) da transição mais intensa para cada confômero no vácuo – TD-DFT/B3LYP/cc-pVDZ.- PRX Enol .....	43
Figura 25. Dez primeiros estados excitados para cada confômero no vácuo .....	44
Figura 26. Estruturas otimizadas das espécies intermediárias do mecanismo entre O <sub>2</sub> e PRX Enol – DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	45
Figura 27. Diferenças, em kJ/mol, entre as energias das estruturas do mecanismo, após otimização de suas geometrias. ....	46
Figura 28. Estrutura de transição obtida para QST2 entre intermediários 1 e 2. ....	48
Figura 29. Estrutura de transição obtida em QST2, entre intermediário 3 e produtos.....	48
Figura 30. Estrutura de transição obtida a partir do QST2 entre intermediários 1 e 3.....	49
Figura 31. Barreiras energéticas, em kJ/mol, obtidas a partir dos resultados em QST2 entre Intermediários 1 e 2 e entre Intermediário 3 e produtos. ....	50

Figura 32. Barreiras energéticas, em kJ/mol, obtidas a partir dos resultados em QST2 entre Intermediários 1 e 3 e entre Intermediário 3 e produtos.....	50
Figura 33. Estrutura de transição obtida com QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p), entre intermediários 1 e 3.....	51
Figura 34. Estrutura de transição entre intermediários 1 e 3 (QST3), com destaque para o Hidrogênio eclipsado com o Carbono C14.....	52
Figura 35. Estrutura de transição obtida entre intermediário 2 e produtos - QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	52
Figura 36. Diferenças de energia entre as estruturas final, inicial e de transição – método QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).....	53
Figura 37. Transições obtidas para os seis primeiros estados excitados dos Intermediários.....	54

# 1. INTRODUÇÃO

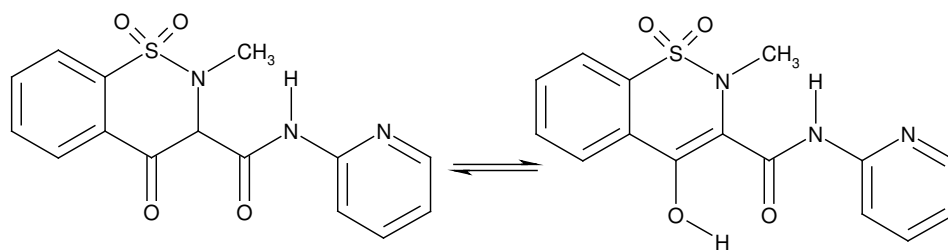
Fármacos de ação analgésica, antiinflamatória e antipirética constituem um grupo bastante heterogêneo de compostos, em sua maioria ácidos orgânicos <sup>[1]</sup>. O ácido acetilsalicílico é considerado o protótipo destes fármacos, motivo pelo qual são freqüentemente denominados “agentes semelhantes ao ácido acetilsalicílico”, ou ainda, “agentes antiinflamatórios não-esteróides” (AINE) <sup>[1]</sup>.

Os AINE estão entre os mais utilizados agentes terapêuticos e já foi relatada a existência de mais de 50 diferentes tipos de substâncias pertencentes a esta classe <sup>[1]</sup>. A ação terapêutica destes compostos é atribuída à inibição da enzima COX-2 (ciclo-oxigenase 2) <sup>[1,2]</sup>, responsável pela biossíntese das prostaglandinas e de determinados autacóides relacionados <sup>[1]</sup>. Contudo, nenhuma das substâncias pertencentes à classe dos AINE atua sobre o organismo sem provocar efeitos indesejáveis, provavelmente devido à ação inibidora também sobre a COX-1, isoenzima da COX-2 <sup>[1,2,3]</sup>.

O Piroxicam (PRX) é um fármaco do grupo dos Oxicams, derivado de ácidos fenólicos, pertencente à classe dos AINE. Apresenta reconhecida eficiência como antiinflamatório e analgésico e é utilizado no tratamento de vários distúrbios como artrite reumática, dores agudas no sistema muscular, osteoartrites, pós operatórios, dor de dente, fraturas, gota aguda <sup>[4,5,6,7]</sup>. Atua, ainda, como neuroprotetor contra hipoxia <sup>[8]</sup> e como carregador seletivo e eficiente de íons  $\text{Cu}^{2+}$  <sup>[9]</sup>

Apresenta longo tempo de meia-vida plasmática <sup>[1,4,5,6]</sup> comparado a fármacos semelhantes, resultando na possibilidade de administrar apenas uma dose diária ao paciente. É rapidamente absorvido pelo organismo e demonstra atividade antiinflamatória superior à indometacina, naproxeno e fenilbutazona <sup>[6]</sup>.





**Figura 1.** Estrutura do Piroxicam em equilíbrio ceto-enólico

O fármaco pode apresentar diversos isômeros, decorrentes de um rápido equilíbrio tautomérico <sup>[10]</sup>. Além disso, ligações de hidrogênio intramoleculares formando anéis de seis membros levam a diferentes confôrmeros no estado fundamental <sup>[11]</sup>. Outro importante aspecto é a transferência de próton no estado excitado, levando à interconversão entre as formas ceto e enólica <sup>[11,12]</sup>.

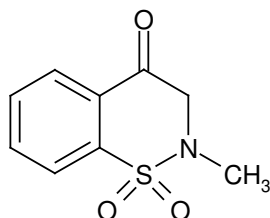
Em sua forma cristalina, o Piroxicam apresenta mecanocromismo sob stress mecânico, passando à forma amorfa. Esta mudança no estado sólido é acompanhada por modificação em sua estrutura molecular, resultando em mudança de cor, a qual passa de incolor a amarelo <sup>[13]</sup>. O fármaco pode, ainda, formar complexos com metais de transição, agindo como ligante coordenado bidentado. <sup>[14]</sup>

As propriedades fotofísicas do PRX são sensíveis ao meio em que ele se encontra. Parâmetros do solvente como polaridade, pH, ligações de hidrogênio ou viscosidade podem afetar a conformação, bem como a fluorescência do fármaco. <sup>[15]</sup>

Entre os efeitos colaterais do PRX estão os casos de foto-sensibilidade, observados em cerca de 1% dos pacientes. Tais efeitos ocorrem após exposição do paciente à radiação solar <sup>[5,16]</sup> e suas causas e mecanismos ainda não foram esclarecidos.

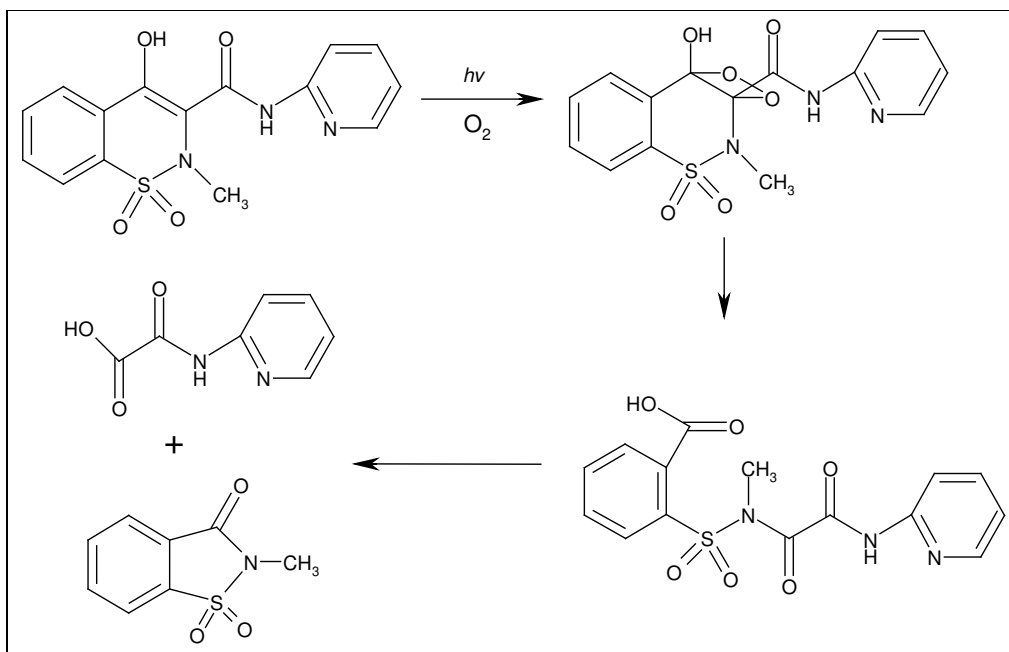
Um dos primeiros estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que a absorção da luz pelo PRX não é responsável por sua fototoxicidade <sup>[5]</sup>. Posteriormente, novos estudos indicaram que um metabólito do fármaco (Fig 2) demonstra fototoxicidade em linfócitos a uma concentração de 0,2 mM e também em ratos,

utilizando radiação UVA <sup>[17]</sup>. Os autores apontam, ainda, o envolvimento do oxigênio singlete como explicação para a fototoxicidade do metabólito.



**Figura 2.** Metabólito do Piroxicam <sup>[17]</sup>

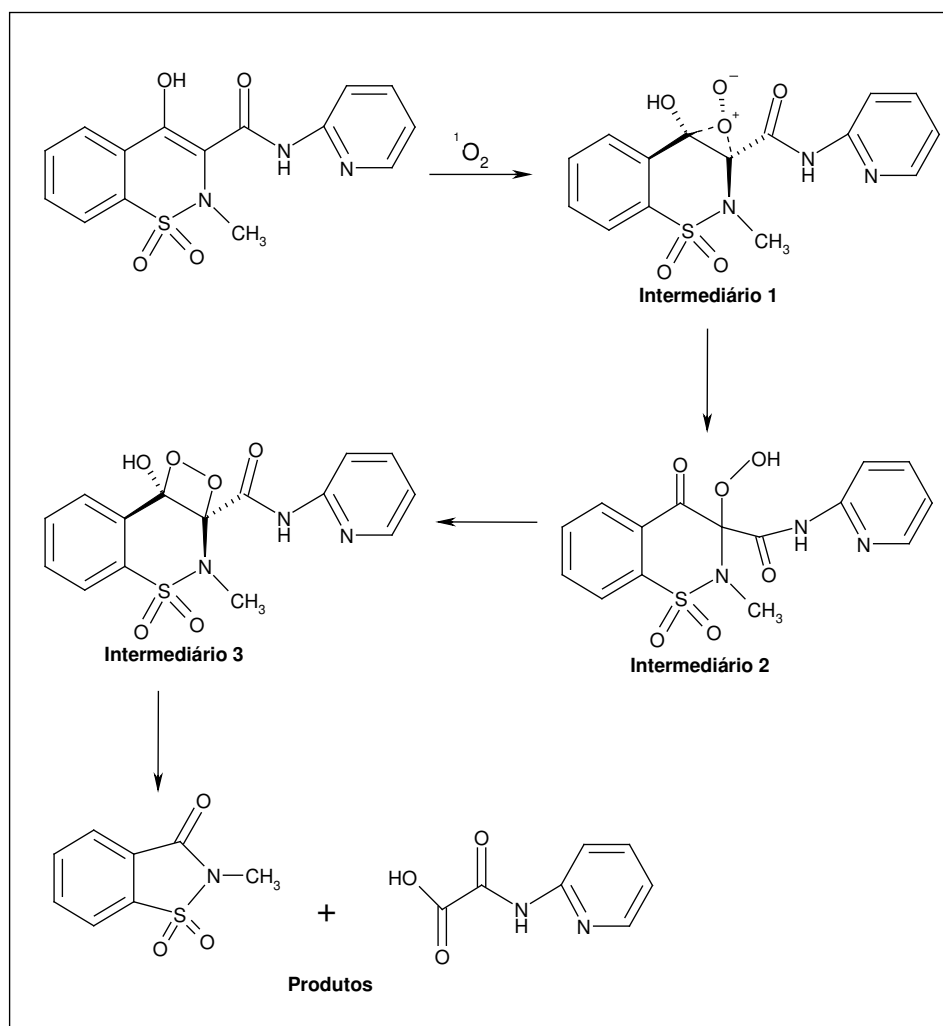
Outro estudo sobre a fotodegradação do PRX reforça a participação do oxigênio na foto-reatividade do fármaco <sup>[18]</sup>. Seus autores isolaram e caracterizaram dois foto-produtos do Piroxicam formados em meio oxigenado e propuseram um mecanismo para a formação dos mesmos. Os produtos são N-(2-piridil) ácido oxâmico e N-metilsacarina, e o mecanismo é ilustrado na Figura 3.



**Figura 3.** Mecanismo e foto-produtos propostos por Miranda *et. al.* <sup>[18]</sup>

Bicca *et al* iniciou estudos a partir de cálculos teóricos para o PRX. Em seu trabalho, o fármaco, bem como dois metabólitos do mesmo, são estudados em nível semi-empírico com o método AM1 para otimização de suas geometrias e com os métodos INDO/S e CIS para obtenção de seus espectros eletrônicos. Os autores concluem que o espectro do metabólito ativo não pode ser entendido em termos de apenas um dos seus possíveis tautômeros.

Posteriormente, novos estudos propuseram um mecanismo envolvendo o PRX enol e o oxigênio molecular singlete <sup>[20]</sup>. O referido trabalho baseia-se na determinação da constante reacional  $k_t$  entre estes compostos. O mecanismo pode ser visualizado na Figura 4.



**Figura 4.** Proposta de mecanismo da entre o Piroxicam enol e o  $\text{O}_2(^1\Delta_g)$  [20]

## 2. OBJETIVO

Neste contexto, o presente trabalho tem como propósito realizar um estudo mais aprofundado da análise conformacional e do comportamento foto-físico do PRX e de seu possível mecanismo de reação com oxigênio singlete (Figura 4). Este objetivo será alcançado através do uso de métodos mecânico-quânticos baseados em modelos semi-empíricos e na Teoria do Funcional de Densidade aplicados na determinação da estrutura molecular de diferentes confôrmeros, espectros eletrônicos e efeito de solventes.

### 3. METODOLOGIA TEÓRICA

Diversos modelos teóricos foram utilizados no desenvolvimento deste projeto, a fim de realizar cálculos de diferentes propriedades estruturais e eletrônicas dos confôrmeros do PRX em sua forma ceto e enólica. Com o intuito de proporcionar um melhor entendimento dos resultados obtidos, faremos a seguir uma síntese dos fundamentos dos métodos mais importantes empregados neste trabalho.

#### 3.1. Teoria do Funcional de Densidade

DFT é um método quântico que utiliza a densidade eletrônica para calcular propriedades atômicas e moleculares. Como todo método de estrutura eletrônica, o DFT procura resolver a parte eletrônica da equação de Schrödinger:

$$H\Psi = E\Psi \quad (3.1.1)$$

sendo  $E$  a energia total do sistema e  $\psi$  a função de onda. O operador Hamiltoniano  $H$  é composto por:

$$H = T_e + T_n + V_{nn} + V_{ne} + V_{ee} \quad (3.1.2)$$

sendo  $T_n$ =energia cinética nuclear,  $T_e$ =energia cinética eletrônica,  $V_{ne}$ =energia potencial de atração núcleo-elétron,  $V_{ee}$ =energia potencial de repulsão elétron-elétron e  $V_{nn}$ =energia de repulsão núcleo-núcleo. Utilizando-se da aproximação de Born-Oppenheimer, o Hamiltoniano eletrônico fica:

$$H' = T_e + V_{ne} + V_{ee} \quad (3.1.3)$$

ou, explicitamente:

$$H' = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_a \frac{Z_a}{r_{ia}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.1.4)$$

em que  $i$  e  $j$  refere-se aos elétrons e  $a$  aos núcleos.

Em 1964, Hohenberg e Kohn<sup>[22]</sup> demonstraram que, para o estado fundamental, a energia é um funcional da densidade eletrônica  $\rho$ , ou seja, para cada valor de  $\rho$  há somente um único valor de energia. Isto torna possível

obter a energia a partir da densidade eletrônica, sem a necessidade de se conhecer a função de onda. Mas, sem conhecer esta última, como obter a densidade eletrônica? A resposta viria com o trabalho de Kohn e Sham<sup>[23]</sup>, no qual mostram que a energia eletrônica exata  $E_0$  de um sistema no estado fundamental, para uma molécula com  $n$  elétrons e densidade eletrônica  $\rho$  é dada por:

$$E_0 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i(1) | \nabla_1^2 | \theta_i(1) \rangle - \sum_a \int \frac{Z_a \rho(1)}{r_{1a}} dv_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho] \quad (3.1.5)$$

Aqui,  $E_{xc}[\rho]$  é chamado funcional de correlação e troca e, conforme simbolizado, é um funcional de  $\rho$ .  $\theta_i(1)$ , com  $i=1,2,\dots,n$  são os orbitais de Kohn-Sham, não orbitais moleculares Hartree-Fock, e possuem a seguinte propriedade:

$$\rho = \sum_{i=1}^n |\theta_i|^2 \quad (3.1.6)$$

Para encontrar os orbitais de Kohn-Sham deve-se resolver as equações de um elétron:

$$\hat{F}_{KS}(1)\theta_i(1) = \varepsilon_{i,KS}\theta_i(1) \quad (3.1.7)$$

em que o operador  $\hat{F}_{KS}$  tem a forma:

$$\hat{F}_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_a \frac{Z_a}{r_{1a}} + \sum_{j=1}^n \hat{J}_j(1) + V_{xc}(1) \quad (3.1.8)$$

O termo de Coulomb  $\hat{J}_j$  é dado por:

$$\hat{J}_j(1) = \int |\theta_j(2)|^2 \frac{1}{r_{12}} dv_2 \quad (3.1.9)$$

e o potencial de correlação e troca  $V_{xc}$  é:

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} \quad (3.1.10)$$

Deste modo, o problema agora se resume a encontrar o funcional de correlação e troca  $E_{xc}[\rho]$ . Neste sentido, diversos trabalhos foram realizados e

hoje existem diversas metodologias, de acordo com o funcional de correlação e troca utilizado. A seguir, uma breve apresentação de algumas delas.

### 3.1.1. LDA (Local-Density Approximation)

Segundo esta aproximação, o funcional é dado por:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad (3.1.11)$$

em que  $\varepsilon_{XC}(\rho)$  é a soma das energias de troca e de correlação por elétron em um gás eletrônico homogêneo (também conhecido por Jellium) de densidade eletrônica  $\rho$ .

$$\varepsilon_{XC}(\rho) = \varepsilon_C(\rho) + \varepsilon_X(\rho) \quad (3.1.12)$$

sendo:

$$\varepsilon_X(\rho) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (3.1.13)$$

$$\varepsilon_C(\rho) = \varepsilon_c^{VWN}(\rho) \quad (3.1.14)$$

$\varepsilon_c^{VWN}(\rho)$  é a energia de correlação dada por Vosko, Wilk e Nusair (VWN).

### 3.1.2. LSDA (Local-Spin-Density Approximation)

Nesta metodologia elétrons de spins opostos podem ter diferentes orbitais espaciais de Kohn-Sham, o que não ocorre na LDA. Como resultado, melhores resultados podem ser obtidos com o LSDA para sistemas de camada aberta.

### 3.1.3. GGA (Gradient-Corrected and Hybrid Functionals)

As metodologias acima apresentadas baseiam-se em uma distribuição uniforme de  $\rho$ , sendo apropriada apenas para sistemas em que a densidade eletrônica varia pouco com a posição. Esta limitação foi diminuída com a inclusão de gradientes nos funcionais:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla_\rho^\alpha(r), \nabla_\rho^\beta(r)) dr \quad (3.1.15)$$

Dentre os funcionais com o gradiente de correção pode-se citar: Funcionais de troca de Perdew e Wang (PWx86) de Becke (B88), funcionais de correlação de Lee, Yang e Parr (LYP), de Perdew e Wang (PWc86), entre outros.

O funcional B3LYP, utilizado neste trabalho, é chamado funcional híbrido. O número 3 indica que o funcional apresenta três parâmetros. O B3LYP (Becke3LYP) é definido por:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (3.1.16)$$

em que  $a_0$ ,  $a_x$  e  $a_c$  são parâmetros e  $E_x^{HF}$  utiliza a definição Hartree-Fock de funcional de troca, dado por:

$$E_x^{HF} \equiv -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left\langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \right\rangle \quad (3.1.17)$$

### 3.2. Correções assintóticas

A maioria dos potenciais de correlação e troca utilizados na Teoria do Funcional de Densidade apresenta um decaimento incorreto nas regiões em que a coordenada radial atômica tende a zero ( $r \rightarrow 0$ ) ou a infinito ( $r \rightarrow \infty$ ). Este comportamento assintótico incorreto provocará erros substanciais no cálculo de propriedades sensivelmente dependentes do potencial de troca e correlação. Neste contexto, o trabalho de Lewen e Baerends<sup>[30]</sup> com potenciais de troca e correlação corrigidos surge como uma tentativa de melhorar os potenciais já existentes. O potencial de Lewen e Baerends, também denominado LB94, é dado por:

$$v_{xc}^{LB94}(r) = v_{xc}^{LDA}(r) - \beta \rho_\sigma^{1/3} \frac{x_\sigma^2}{1 + 3\beta x_\sigma \sinh^{-1} x_\sigma} \quad (3.2.1)$$

em que  $x_\sigma = |\vec{\nabla} \rho_\sigma| / \rho_\sigma^{4/3}$  e  $\beta$  é um parâmetro obtido através do ajuste de  $v_{xc}^{LB94}$  para o potencial exato de correlação e troca para o átomo de Berílio.



Mais tarde, Casida e Salahub <sup>[31]</sup> aprimoraram a correção do comportamento assintótico no potencial de correlação e troca. Este trabalho, voltado para os cálculos em TD-DFT, trata-se também de uma correção sobre o potencial LDA, por isso denominado AC-LDA (*Asymptotically corrected LDA*) e é dado por:

$$v_{xc}^{AC-LDA}(r) = MAX[v_{xc}^{LDA}(r) - \Delta, v_{xc}^{LB94}(r)] \quad (3.2.2)$$

Este potencial corrigido é também conhecido como CS00.

### 3.3. Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo

O método TD-DFT (*Time Dependent Density Funcional Theory*) como um formalismo completo é recente. Métodos dependentes do tempo já existiam antes deste: o modelo de Thomas-Fermi e as equações de Hartree-Fock, ambos dependentes do tempo. Entretanto, tais métodos não contemplavam o efeito de correlação eletrônica <sup>[24]</sup>.

Runge e Gross, <sup>[25]</sup> com seu trabalho, impulsionaram de modo decisivo o desenvolvimento do TD-DFT. O grande mérito destes autores foi estabelecer a reversibilidade entre um mapa de correspondência única entre  $\rho(r,t) \rightarrow v(r,t)$  para alguns sistemas sob condições específicas. Isto significava a possibilidade da utilização do método DFT, agora dependente do tempo. A prova de Runge e Gross utilizava-se também da redução ad absurdum de que Hohenberg e Kohn fizeram uso.

Resumidamente, o método baseia-se na equação de Kohn-Sham dependente do tempo:

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(r,t) \right) \psi_i(r,t) = i \frac{\partial}{\partial t} \psi_i(r,t) \quad (3.3.1)$$

em que:

$$v_{eff}(r,t) = v_{xc}(r,t) + \int \frac{\rho(r',t)}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r,t) \quad (3.3.2)$$

O potencial de correlação e troca é dado pelo funcional derivativo de ação de correlação e troca  $A_{xc}$ :

$$v_{xc}[\rho](r,t) = \frac{\delta A_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r,t)} \quad (3.3.3)$$

O funcional  $A_{xc}$  é desconhecido. Entretanto, no limite em que o potencial externo varia lentamente no tempo, este funcional pode ser reduzido a:

$$A_{xc} = \int_{t_0}^{t_1} E_{xc}[\rho_t] dt \quad (3.3.4)$$

que utiliza o funcional de correlação e troca de Kohn-Sham,  $E_{xc}$  (independente do tempo), e  $\rho_t$  nada mais é do que  $\rho$  no tempo  $t$ .

A aproximação do funcional  $A_{xc}$  (sobre espaço e tempo) para  $E_{xc}$  (uma função de  $\rho_t$  em um tempo fixo  $t$ ), é denominada aproximação adiabática. Temos então <sup>[26]</sup>

$$v_{xc}[\rho](r,t) = \frac{\delta A_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r,t)} \approx \frac{\delta E_{xc}[\rho_t]}{\delta \rho_t(r)} = v_{xc}[\rho_t](r) \quad (3.3.5)$$

A aproximação adiabática desconsidera efeitos de retardação e assume uma reação instantânea do campo autoconsistente a mudanças temporais em  $\rho$ . Para um sistema inicialmente no estado fundamental o efeito da introdução de uma perturbação no Hamiltoniano Kohn-Sham, através de um campo aplicado  $\delta v(t)$  é:

$$\delta v_{eff}(r,t) = \delta v(r,t) + \delta v_{SCF}(r,t) \quad (3.3.6)$$

em que  $\delta v_{SCF}(r,t)$  é a resposta linear do campo auto-consistente, devido à mudança na densidade de carga. Esta, por sua vez, é dada (em frequência  $\omega$ ) por:

$$\delta \rho(r, \omega) = \sum_{ai} \delta P_{ai}(\omega) \psi_a(r) \psi_i^*(r) + \sum_{ia} \delta P_{ia}(\omega) \psi_i(r) \psi_a^*(r) \quad (3.3.7)$$

sendo  $\delta P_{st}(\omega)$  a resposta linear da matriz densidade KS/HF dos orbitais moleculares não-perturbados. Por conveniência, divide-se  $\delta P$  em duas partes:  $\delta P_{ai}$  - referente ao buraco-partícula; e  $\delta P_{ia}$  - referente à partícula-buraco. Estas

duas partes são relacionadas através do complexo conjugado. A convenção de notações utilizada para os orbitais moleculares será, então:  $i, j$  para orbitais ocupados;  $a, b$  para orbitais virtuais;  $s, t, u, v$  para orbitais genéricos.

A resposta linear da matriz densidade KS/HF perante o campo aplicado pode, então, ser escrita como:

$$\delta P_{st}(\omega) = \frac{\Delta n_{st}}{(\epsilon_s - \epsilon_t) - \omega} \delta v_{st}^{eff}(\omega) \quad (3.3.8)$$

em que  $\Delta n_{st}$  é a diferença nos números de ocupação. Terá o valor de 1, caso  $st=ai$  e  $-1$ , se  $st=ia$ .

O potencial  $\delta v_{st}^{SCF}$  depende da resposta da matriz densidade:

$$\delta v_{st}^{SCF}(\omega) = \sum_{uv} K_{st,uv}(\omega) \delta P_{uv}(\omega) = \sum_{bj} K_{st,bj}(\omega) \delta P_{bj}(\omega) + \sum_{jb} K_{st,jb}(\omega) \delta P_{jb}(\omega) \quad (3.3.9)$$

Substituindo-se as equações (3.3.6) e (3.3.9) na equação (3.3.8), obtém-se:

$$\left[ \begin{pmatrix} A & B \\ B^* & A^* \end{pmatrix} - w \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \right] \begin{pmatrix} \delta P \\ \delta P^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \delta v \\ \delta v^* \end{pmatrix} \quad (3.3.10)$$

sendo as matrizes  $A$  e  $B$  definidas por :

$$A_{ai,bj} = \delta_{ab} \delta_{ij} (\epsilon_a - \epsilon_i) + K_{ai,bj} \quad (3.3.11)$$

e

$$B_{ai,bj} = K_{ai,jb} \quad (3.3.12)$$

A matriz de acoplamento  $K$  para TD-DFT pode ser facilmente determinada através da regra da cadeia, fazendo-se uso das equações (3.3.3), (3.3.4) e (3.3.8), e é dada por:

$$K_{st\sigma,uv\tau} = \frac{\partial v_{st}^{SCF}}{\partial P_{uv}} = \frac{\partial v_{st}^{Coul}}{\partial P_{uv}} + \frac{\partial v_{st}^{xc}}{\partial P_{uv}} = (\psi_{s\sigma}^*(r) \psi_{t\sigma}(r) | \psi_{v\tau}^*(r') \psi_{u\tau}(r')) + \int dr dr' \psi_{s\sigma}^*(r) \psi_{t\sigma}(r) \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta \rho_{\sigma}(r) \delta \rho_{\tau}(r')} \psi_{v\tau}^*(r') \psi_{u\tau}(r') \quad (3.3.13)$$

em que  $\sigma$  e  $\tau$  são os índices de spin.

Dessa forma, a matriz de acoplamento, na aproximação adiabática, é independente de  $\omega$  (independente de tempo e frequência) e é real quando os orbitais moleculares são reais [27]

$$K_{s\sigma,uv\tau} = (\psi_{s\sigma}^*(r)\psi_{t\sigma}(r) | \psi_{v\tau}^*(r')\psi_{u\tau}(r')) - (\psi_{s\sigma}^*(r)\psi_{u\tau}(r) | \psi_{v\tau}^*(r')\psi_{t\sigma}(r')) \quad (3.3.14)$$

### 3.4. Método PCM

O método PCM (*Polarizable-Continuum Model*) [28] faz parte de um conjunto de modelos para sistemas em solução denominados SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*). Neste modelo o solvente é representado como um dielétrico contínuo e uniforme, com o soluto colocado dentro de uma cavidade deste meio artificial. No caso particular do PCM, a cavidade é definida como a sobreposição de uma série de esferas centralizadas nos átomos, cada esfera com raio 1,2 vez maior que o raio de van der Waals do átomo correspondente [29]. Este método leva a resultados mais precisos de efeito de solvente, uma vez que utiliza formas moleculares mais realistas que as esféricas ou elipsoidais dos outros modelos [25].

A utilização de formas complexas de cavidade no método PCM impossibilita encontrar expressões analíticas para os coeficientes de expansão em uma expansão multipolar. Assim, torna-se necessário utilizar um método numérico, de modo a encontrar o termo de energia potencial de interação soluto-solvente  $\hat{V}_{\text{int}}$

O potencial elétrico  $\phi\sigma$  produzido pelo dielétrico polarizado contínuo é igual ao potencial elétrico produzido pela ASC (*apparent surface charge*), distribuída na superfície da cavidade molecular. A ASC é uma distribuição de carga e caracteriza-se por uma densidade de carga superficial que varia ponto a ponto na superfície da cavidade. Na prática, substitui-se a ASC contínua por várias cargas pontuais na superfície da cavidade: a superfície é dividida em pequenas regiões e uma carga aparente  $q_i$  é colocada em cada uma delas.

Sendo  $r_i$  o ponto no qual está localizada a carga  $q_i$ , o potencial elétrico  $\phi_\sigma(r)$  proveniente da polarização do dielétrico será:

$$\phi_\sigma(r) = \sum_i \frac{q_i}{|r - r_i|} \quad (3.4.1)$$

sendo:

$$q_i = \left[ \frac{(\epsilon_r - 1)}{4\pi\epsilon_r} \right] A_i \nabla \Phi_{in}(r_i) n_i \quad (3.4.2)$$

em que  $\epsilon_r$  é a constante dielétrica que caracteriza o solvente (considerado como um contínuo),  $A_i$  é a área da  $i$ -ésima região,  $r_i$  é o ponto no qual  $q_i$  está localizada,  $\nabla \Phi_{in}(r_i)$  é o gradiente do potencial elétrico dentro da cavidade, calculado no limite do ponto  $r_i$  e, por fim,  $n_i$  é um vetor unitário perpendicular à superfície externa da cavidade (assim, é necessário diferenciar  $\nabla \Phi_{in}(r_i)$  de  $\nabla \Phi_{ext}(r_i)$ ). O potencial elétrico dentro da cavidade é a soma da contribuição da distribuição de carga da molécula de soluto ( $\phi_{M,in}$ ) e da contribuição do dielétrico polarizado ( $\phi_{\sigma,in}$ ). Assim, temos:

$$\phi_{in} = \phi_{M,in} + \phi_{\sigma,in} \quad (3.4.3)$$

Uma vez que  $\phi_{in}$  e  $q_i$  são ambos desconhecidos, encontram-se inicialmente as cargas de superfície aparente através de processos iterativos. As cargas encontradas são utilizadas para obter uma estimativa inicial de  $\hat{V}_{int}$ :

$$\hat{V}_{int}^{(0)} = -\sum_j \phi_\sigma^{(0,f)}(r_j) + \sum_\alpha Z_\alpha \phi_\alpha^{(0,f)}(r_\alpha) \quad (3.4.4)$$

em que  $r_\alpha$  é o vetor com origem no núcleo do átomo de número atômico  $Z_\alpha$  e  $r_j$  é o vetor até o elétron  $j$ .

O valor de  $\hat{V}_{int}^{(0)}$  é adicionado ao Hamiltoniano eletrônico, o qual é usado para melhorar a densidade eletrônica. Obtém-se, então, um valor  $\rho^{(1)}$  para a molécula de soluto, levando a um valor  $\phi_{M,in}^{(1)}$ . Este por sua vez fornece um potencial melhorado  $\phi_{in}^{(10)} = \phi_{M,in}^{(1)} + \phi_{\sigma,in}^{(0,f)}$ , que será usado para iniciar um novo ciclo. O cálculo continua até que alcance a convergência.

### 3.5. Método QSTN (*Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*)

QST2 e QST3 são chamados métodos STQN (*Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*). Estes métodos utilizam a aproximação QST (*Quadratic Synchronous Transit*)<sup>[32]</sup> para encontrar a região do estado de transição, e então, um algoritmo quasi-Newton para otimizar a geometria da estrutura encontrada.

Os números 2 ou 3 após a sigla QST significam o número de estruturas fornecidas no *input*. Para o QST2 deve-se fornecer a estrutura do reagente e a do produto. Já no QST3, são fornecidas as estruturas de reagente, produto e um ponto de partida para o estado de transição. Implementado por Peng e Schlegel<sup>[33]</sup>, o método QSTN baseia-se nos seguintes conceitos:

Sejam  $\vec{R}$  e  $\vec{P}$  as coordenadas do reagente e do produto, respectivamente, e  $\vec{X}$  as coordenadas do ponto atual (que será utilizado para localizar o estado de transição). O método QST utiliza o arco de um círculo como o caminho que interliga  $\vec{R}$ ,  $\vec{X}$  e  $\vec{P}$ , de modo a encontrar um máximo ao longo do caminho, caracterizando então o estado de transição. Além disso, o QST também realiza a procura por um mínimo perpendicular ou conjugado ao caminho de reação.

Nos métodos QSTN (QST2 ou QST3) a tangente ao caminho é utilizada para guiar a otimização em direção à região quadrática do estado de transição. A tangente auxilia na escolha do melhor auto-vetor para a direção da escalada. Um método *quasi-Newton* ou *eigenvector-following* é utilizado então para completar a otimização.

O vetor tangente  $\vec{T}$  é obtido através da expressão:

$$\vec{T} = a \left( \frac{(\vec{P} - \vec{X})}{|\vec{P} - \vec{X}|^2} - \frac{(\vec{R} - \vec{X})}{|\vec{R} - \vec{X}|^2} \right) \quad (3.5.1)$$

sendo:

$$a^2 = \frac{|\bar{R} - \bar{X}|^2 |\bar{P} - \bar{X}|^2}{|\bar{R} - \bar{X}|^2 + |\bar{P} - \bar{X}|^2 - 2(\bar{R} - \bar{X})(\bar{P} - \bar{X})} \quad (3.5.2)$$

em que  $\bar{R}$  e  $\bar{P}$  representam as coordenadas dos reagentes e produtos, respectivamente.

## 4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS APLICADOS AO PIROXICAM

### 4.1. Superfície de Potencial

Realizou-se inicialmente um estudo preliminar, em nível semi-empírico AM1, sobre as duas formas tautoméricas do Piroxicam. Nosso grupo de pesquisas havia construído duas superfícies de potencial, uma para cada tautômero, a partir da rotação de dois ângulos diédricos pré-estabelecidos <sup>[21]</sup>. Na época em que estas primeiras superfícies foram construídas, ainda não havia disponível parametrização para o átomo de Enxofre. Assim, as superfícies em AM1 foram reconstruídas, desta vez com um programa mais atualizado e com parametrização para o elemento em questão.

As novas superfícies foram obtidas a partir da rotação dos seguintes diedros:  $\Phi_1$ , formado pelos átomos C11-C14-C23-O24, e  $\Phi_2$ , formado pelos átomos O24-C23-N25-C27, de acordo com a numeração da Figura 5. Os diedros foram variados de 0° a 360°, em passos de 15° em 15°.

A metodologia adotada consiste em fixar inicialmente um dos diedros e girar o outro. A cada rotação, nova otimização é realizada, mantendo-se fixos apenas os dois diedros. O mesmo procedimento então é realizado para o outro diedro, totalizando 625 otimizações de geometria.

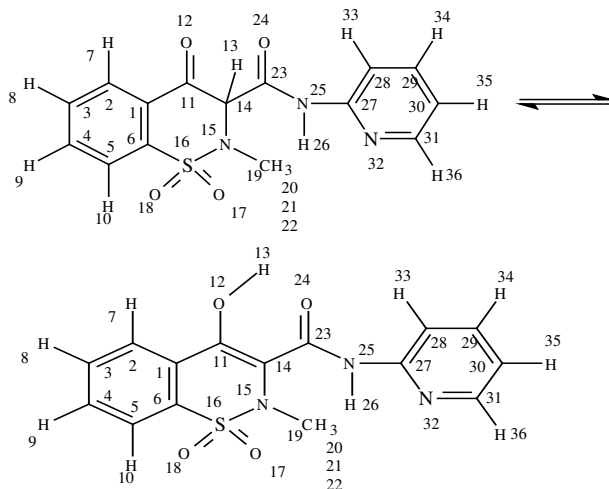
As superfícies permitiram localizar oito confôrmeros mais estáveis – quatro para cada tautômero – os quais foram então estudados com os métodos Hartree-Fock e DFT, passando por nova otimização de geometria.

Os confôrmeros foram, então, submetidos ao cálculo de seus primeiros estados excitados, através do método TD-DFT/cep-31G(d,p).

Realizou-se o mesmo cálculo em TD-DFT, considerando-se agora o efeito de solvente (água) através do método PCM.

Finalmente, estudou-se o efeito local de solvente através da inclusão de uma molécula de água próxima ao átomo O12. A posição da molécula de água foi otimizada para cada tautômero em nível B3LYP/cep-31G(d,p)

Os resultados desta primeira etapa, em conjunto com dados experimentais, apontam para a forma enólica do Piroxicam como sendo a espécie mais apta a envolver-se nos mecanismos de foto-reação.



**Figura 5.** Piroxicam em equilíbrio ceto-enólico – numeração utilizada.

De posse destes dados, o trabalho passou a ser focado no PRX enol. Construiu-se nova superfície de potencial para este tautômero, desta vez através da Teoria do Funcional de Densidade, com o funcional B3LYP e o conjunto de bases cep-31G(d,p) com a polarização d representada por 5 primitivas. O mesmo procedimento realizado anteriormente foi aplicado na construção desta superfície.

Os confôrmeros mais estáveis obtidos com a superfície em DFT passaram por nova otimização de geometria, utilizando-se o mesmo funcional e conjunto de bases.

Iniciou-se então o estudo das estruturas de transição entre os confôrmeros através do método QST2. Todos os cálculos até esta etapa foram realizados empregando-se os programas Gaussian 2003<sup>[34]</sup> e GaussView<sup>[35]</sup>.



Obtiveram-se os espectros eletrônicos através do método TD-DFT com o funcional B3LYP e o conjunto de bases cep-31G(d,p) e a polarização d representada por 5 primitivas, sem correção assintótica, para os confôrmeros. O efeito de solvente foi incluído através do modelo contínuo PCM, utilizando-se os seguintes meios: água, acetonitrila, metanol e etanol. Estes solventes foram escolhidos de modo a estudar o comportamento do fármaco em diferentes polaridades, já que os confôrmeros apresentam diferentes momentos de dipolo. Os seis primeiros estados excitados foram obtidos e o programa utilizado foi o Gaussian 2003.

Também com o TD-DFT e o funcional B3LYP, calculou-se os espectros eletrônicos dos quatro confôrmeros, desta vez no vácuo, utilizando-se a base cc-pVDZ, da seguinte forma: com correção assintótica LB94; com correção assintótica CS00; sem correção assintótica. Nestes três últimos casos, calcularam-se os dez primeiros estados excitados e o programa utilizado foi o NWCHEM<sup>[36]</sup>

## 4.2. Estudo do Mecanismo

As estruturas do mecanismo (Figura 4) foram inicialmente otimizadas através da Teoria do Funcional de Densidade, com o funcional B3LYP e o conjunto de bases cep-31G(d,p) com a polarização d representada por 5 primitivas.

Após a otimização, utilizou-se o método QST2 com o intuito de encontrar possíveis estados de transição. O estudo foi realizado em etapas, de acordo com a tabela 1.

**Tabela 1. Etapas do mecanismo estudadas através do método QST2.**

<b>Etapa</b>	<b>Reagente</b>	<b>Produto</b>
1	Intermediário 1	Intermediário 2
2	Intermediário 2	Intermediário 3
3	Intermediário 3	Produtos

No método QST3 as seguintes estruturas de partida foram utilizadas:

**Tabela 2. Etapas do mecanismo estudadas através do método QST3.**

<b>Etapa</b>	<b>Reagente</b>	<b>Estrutura de Transição</b>	<b>Produto</b>
1	Intermediário 1	Intermediário 2	Intermediário 3
2	Intermediário 2	Intermediário 3	Produtos

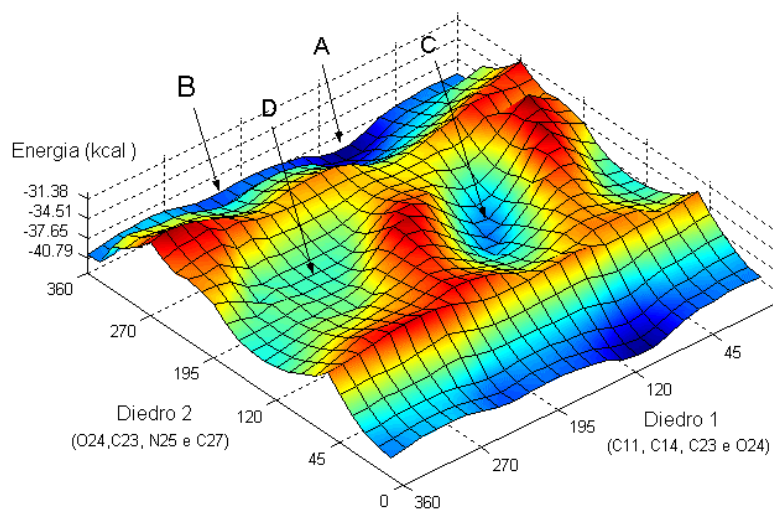
Os cálculos QST2 e QST3 foram realizados com o método DFT, o funcional B3LYP e o pseudo potencial cep-31G(d,p) e 5 primitivas representando a polarização d. Realizou-se o cálculo de frequência para as estruturas obtidas como possíveis estados de transição.

Por fim, calculou-se o espectro eletrônico para os intermediários 1, 2 e 3 com o mesmo nível de teoria, DFT/B3LYP e a base cep-31G(d,p) com 5 primitivas d, e os mesmos solventes escolhidos anteriormente: água, acetonitrila, metanol e etanol. Todos os cálculos para o estudo do mecanismo foram realizados com programa Gaussian 2003.

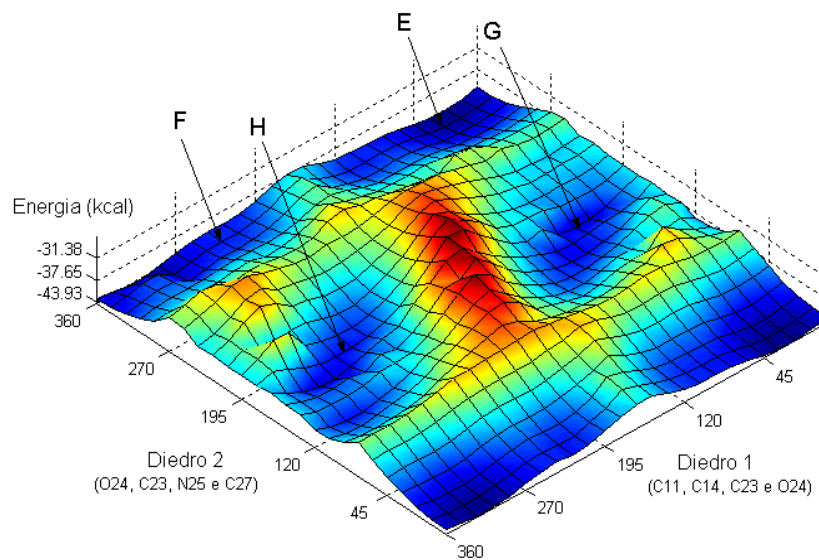
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Estudos Preliminares

As superfícies de potencial obtidas com o método AM1 forneceram oito confôrmeros de menor energia, quatro para cada tautômero.

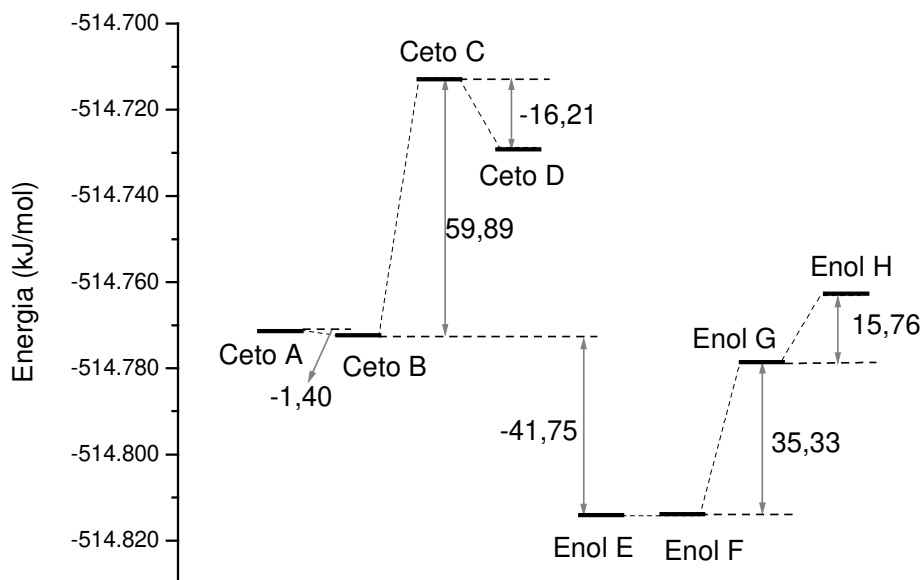


**Figura 6.** Superfície de potencial para o PRX ceto – AM1



**Figura 7.** Superfície de potencial para o PRX enol – AM1

As estruturas mais estáveis das duas superfícies, após otimização de geometria em DFT, apresentam as seguintes energias relativas:



**Figura 8.** Energias relativas para os conformêros mais estáveis após otimização de geometria em DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

De acordo com os resultados (Figura 8), os conformêros mais estáveis de cada tautômero dificilmente serão interconvertidos aos mais energéticos, uma vez que as barreiras são relativamente altas. Além disso, o PRX enol apresenta maior estabilidade que a forma ceto.

As estruturas para os oito conformêros após otimização de suas geometrias mostram maior planaridade para a espécie enol, conforme figura no Apêndice A . As coordenadas destes conformêros também se encontram no referido Apêndice.

Um importante parâmetro a ser considerado é a possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular para os conformêros enol. Uma vez que a molécula apresente este tipo de ligação, ela tornar-se-á mais rígida e mais planar, consequência também da maior delocalização eletrônica. A forma enólica apresenta a possibilidade de formar ligação de hidrogênio intramolecular entre

os átomos H13 e O24, o que não é possível para a forma ceto. A ocorrência deste tipo de interação pode ser cogitada a partir das distâncias entre estes dois átomos após as otimizações de geometria.

**Tabela 3. Distâncias atômicas entre H13 e O24 para os confôrmeros enol após otimizações – método DFT/ B3LYP/cep-31G(d,p)**

Confôrmeros	Distância (Å)
Enol E	1,5834
Enol F	1,5834
Enol G	1,5199
Enol H	1,5634

A literatura traz o valor de 1,75 Å para a distância da ligação de hidrogênio em água <sup>[37]</sup>. As distâncias obtidas são menores que este valor, possivelmente devido a limitações do método em reproduzir este tipo de interação. Ainda assim, a existência da ligação de hidrogênio não pode ser refutada.

Experimento realizado pelo grupo do professor F. B. T. Pessine, do Instituto de Química da Unicamp, no qual mediu-se a fluorescência do PRX na presença de várias misturas de solventes apróticos, forneceu dados importantes sobre o fármaco.

Os resultados obtidos mostraram que a fluorescência do PRX é maior em solventes apolares. Uma vez que o PRX apresenta equilíbrio ceto-enólico, o fator que determina qual dos dois tautômeros estará presente de forma predominante é a polaridade de cada uma das espécies. Sendo a forma ceto mais polar que a enólica, pode-se esperar que a fluorescência seja causada, em maior parte, pelo PRX enol, já que em solventes apolares - quando a solução apresentou maior fluorescência - este confôrmero está presente em maior quantidade.

A seguir, os dados obtidos para os espectros eletrônicos calculados para os oito confôrmeros.

**Tabela 4. Transições mais intensas para cada espécie no vácuo - TD-DFT  
B3LYP/cep-31G(d,p)**

Confômero	Transição mais intensa	Estado excitado	Força do Oscilador	Coefficiente *	Energia de transição (eV)
Ceto A	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-6) →LUMO HOMO(-5) →LUMO HOMO(-5) →LUMO(+1) HOMO(-4) →LUMO	6º	0,0222	0,25585 -0,35367 -0,17601 0,16035 0,46440	4,4223
Ceto B	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-6) →LUMO HOMO(-5) →LUMO HOMO(-4) →LUMO HOMO(-1) →LUMO(+1)	6º	0,0969	-0,17854 -0,42126 0,45265 -0,18183 0,11846	4,4491
Ceto C	HOMO →LUMO	1º	0,0242	0,70114	3,2328
Ceto D	HOMO(-6) →LUMO(+4) HOMO(-5) →LUMO HOMO(-1) →LUMO(+1) HOMO(-1) →LUMO(+3) HOMO →LUMO(+1) HOMO →LUMO(+2)	6º	0,0465	0,13280 -0,25695 0,38760 0,12967 0,38679 0,22172	4,6677
Enol E	HOMO →LUMO	1º	0,4767	0,66344	3,5502
Enol F	HOMO →LUMO	1º	0,4768	0,66343	3,5504
Enol G	HOMO(-2) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,2649	0,12687 0,62964	3,6481
Enol H	HOMO(-2) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,2649	0,12689 0,62964	3,6480

\* Coeficiente de contribuição das configurações mais relevantes.

Analisando-se os espectros obtidos, observa-se que independente de qual seja o estado excitado, a espécie enólica apresenta maiores valores de força do oscilador, o que implica em transições eletrônicas mais intensas. Dentre os

quatro confôrmeros do PRX enol, os dois mais estáveis - Enol E e Enol F - apresentam os maiores valores de força de oscilador.

Os confôrmeros Enol G e Enol H apresentam a menor força de oscilador dentre os quatro confôrmeros analisados da espécie enólica. Ainda assim, este valor é maior que qualquer um dos obtidos para as espécies ceto, que apresentaram valores próximos de zero.

Com relação às energias de transição, os valores para a forma enol são menores que as energias da forma ceto, com exceção apenas do confôrmero Ceto C. Tais dados sugerem que o Piroxicam enol apresente transições mais próximas da região do Visível que o Piroxicam ceto.

### **Efeito de solvente**

Tendo em vista que o Piroxicam apresenta importantes interações do tipo ligação de hidrogênio, optou-se por realizar os cálculos utilizando água como solvente. Além disso, o estudo teórico em água torna-se interessante pois a obtenção de dados experimentais do comportamento do fármaco neste solvente é difícil devido à insolubilidade do Piroxicam em água.

**Tabela 5. Transições mais intensas para cada espécie incluindo efeito de solvente - método TD- DFT B3LYP/cep-31G(d,p) e PCM**

Confômero	Transição mais Intensa	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente *	Energia de transição (eV)
Ceto A	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-4) →LUMO HOMO(-2)→LUMO HOMO(-1) →LUMO(+1) HOMO→LUMO(+2)	5 <sup>o</sup>	0,2606	0,14553 0,52786 -0,31464 -0,11996 -0,11376	4,6045
Ceto B	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-3) →LUMO HOMO(-2)→LUMO HOMO(-1) →LUMO(+1)	5 <sup>o</sup>	0,2887	0,15581 0,57109 -0,27904 0,10094	4,5228
Ceto C	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-6) →LUMO HOMO(-5)→LUMO HOMO(-4) →LUMO HOMO(-2)→LUMO	6 <sup>o</sup>	0,1271	-0,12222 -0,12117 -0,23309 0,54197 -0,24021	4,5498
Ceto D	HOMO(-6) →LUMO HOMO(-5)→LUMO(+3) HOMO →LUMO(+1) HOMO→LUMO(+2) HOMO→LUMO(+3)	6 <sup>o</sup>	0,1496	0,13528 0,11669 0,56465 0,26276 -0,14608	4,6227
Enol E	HOMO→LUMO	1 <sup>o</sup>	0,6253	0,66816	3,5292
Enol F	HOMO→LUMO	1 <sup>o</sup>	0,6254	0,66816	3,5293
Enol G	HOMO→LUMO	1 <sup>o</sup>	0,4015	0,64997	3,6479
Enol H	HOMO→LUMO	1 <sup>o</sup>	0,4015	0,64997	3,6478

\* Coeficiente de contribuição das configurações mais relevantes.

Os resultados incluindo efeito de solvente, comparados com os obtidos para a molécula no vácuo, apresentaram maiores valores de força de oscilador para a transição mais intensa de todos os confômeros, sem exceção. Estes dados mostram que o solvente acentua as transições eletrônicas do fármaco.



A mesma tendência observada no vácuo ocorre também com o efeito de solvente: a espécie enólica apresenta forças de oscilador maiores que a espécie ceto.

Algumas mudanças quanto à transição mais intensa ocorreram: Para as espécies Ceto A e Ceto B, a transição mais intensa no vácuo corresponde ao 6º estado excitado, ao passo que com o efeito de solvente, a mais intensa passou a ser correspondente ao 5º estado excitado. Da mesma forma, a transição mais intensa do confômero Cto C mudou do 1º para o 6º estado excitado.

Para a forma enólica, os dois confômeros mais estáveis, Enol E e F, apresentaram as transições mais intensas, seguidos pelos confômeros Enol H e G.

Os valores de energia de transição apresentaram comportamento diferente para os dois tautômeros: para a forma ceto, todos os valores aumentaram. Já para a forma enólica, houve ligeira diminuição para os confômeros E e F, ao passo que os confômeros G e H apresentaram praticamente o mesmo valor.

Para os cálculos incluindo efeito de solvente local, otimizou-se a geometria dos oito confômeros em presença de uma molécula de água próxima aos átomos O12 e O24. As estruturas otimizadas, bem como suas coordenadas, encontram-se no Apêndice B. A tabela a seguir traz os parâmetros das transições mais intensas obtidas para cada confômero.

**Tabela 6: Transições mais intensas para cada espécie incluindo efeito de solvente local e contínuo - método TD- DFT B3LYP/cep-31G(d,p) e PCM**

Confômero	Transição mais Intensa	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente *	Energia de transição (eV)
Ceto A	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-4)→LUMO HOMO(-3)→LUMO HOMO(-2)→LUMO HOMO(-1)→LUMO(+1) HOMO→LUMO(+2)	6º	0,2557	0,15092 0,53971 -0,27109 0,12264 0,11122 0,10176	4,5456
Ceto B	HOMO(-7) →LUMO HOMO(-4) →LUMO HOMO(-3)→LUMO HOMO(-2)→LUMO	5º	0,1963	-0,14156 0,13933 0,62982 0,13518	4,4478
Ceto C	HOMO(-8)→LUMO HOMO(-7)→LUMO HOMO(-5)→LUMO HOMO(-4)→LUMO HOMO(-3)→LUMO HOMO(-2)→LUMO	6º	0,1006	-0,12190 0,10816 0,31045 0,53836 0,14649 -0,14008	4,4400
Ceto D	HOMO(-5)→LUMO HOMO(-3)→LUMO HOMO(-2)→LUMO HOMO→LUMO(+1)	5º	0,3139	-0,24089 0,34401 0,22246 0,44114	4,5573
Enol E	HOMO→LUMO	1º	0,6525	0,66727	3,5274
Enol F	HOMO→LUMO	1º	0,6511	0,66704	3,5373
Enol G	HOMO→LUMO	1º	0,4293	0,65647	3,6143
Enol H	HOMO→LUMO	1º	0,4293	0,65645	3,6144

\* Coeficiente de contribuição das configurações mais relevantes.

Os resultados com o efeito de solvente local também apresentaram mudanças quando comparados ao efeito de campo. Para a forma ceto, observa-se que as espécies Ceto A, Ceto B e Ceto C apresentaram força de oscilador menor que os valores obtidos somente com o efeito de campo. As diferenças entre as forças de oscilador foram de 0,0049, 0,0924 e 0,0265 respectivamente. Já para a espécie Ceto D, a força de oscilador apresentou um aumento de 0,1643.

A forma enólica apresentou também aumento na força do oscilador para os quatro confômeros, mas continuou com dois valores maiores e muito próximos para o Enol E e Enol F e dois valores menores também próximos para o Enol G e Enol H.

Quanto às diferenças entre os dois tautômeros, as espécies seguem a tendência já observada de apresentar maiores forças de oscilador para a espécie Enol.

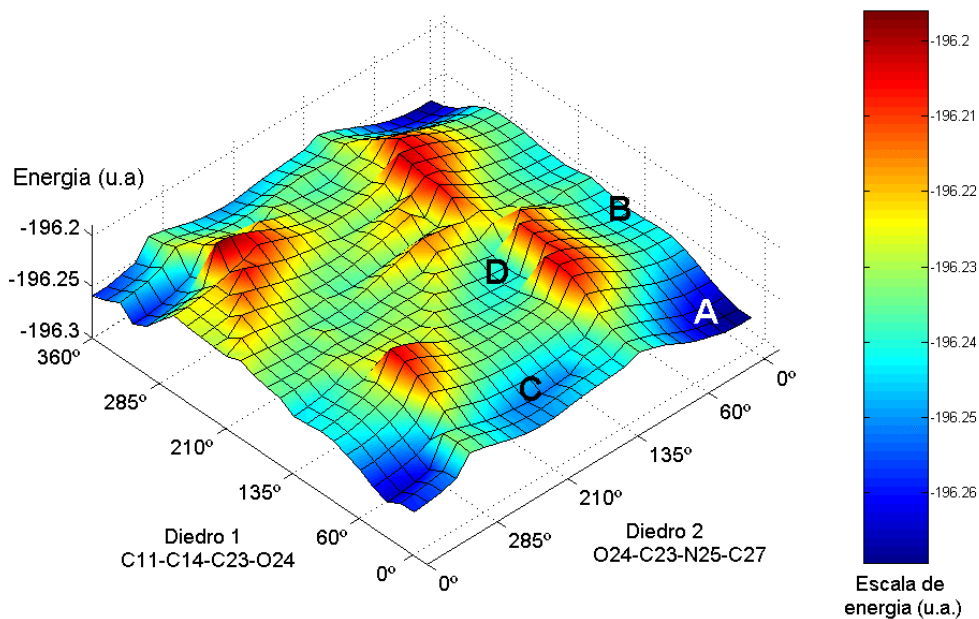
Para os valores de energia de transição as espécies Ceto apresentaram valores menores que os obtidos somente com o efeito de campo. Para a forma enólica, os confômeros E, G e H apresentaram menores energias de transição, mas as diferenças foram pouco significativas.

Entre as espécies ceto e enólica, novamente observa-se maiores valores para as energias de transição da espécie ceto.

Com base nos dados deste estudo preliminar, pode-se inferir que dentre os dois tautômeros, a forma enólica apresenta características importantes que lhe conferem maior interesse quanto ao estudo da foto-toxicidade do Piroxicam: maior estabilidade, maior planaridade e delocalização eletrônica, transições eletrônicas mais intensas e mais próximas da região do visível. Estes resultados, em conjunto com os dados experimentais já citados, sugerem que o Piroxicam enol deva ser estudado de forma mais aprofundada.

## **5.2. PRX enol - Superfície de Potencial em DFT**

A superfície de potencial mostra quatro regiões de mínimo, destacadas na Figura 9 como as regiões de A a D. É importante notar que a superfície apresenta certa simetria, de modo que as regiões de baixa energia não foram assinaladas e correspondem às já demarcadas.



**Figura 9.** Superfície de potencial obtida para o PRX enol.

A tabela a seguir traz os dados dos quatro confôrmeros mais estáveis correspondentes a estas regiões.

**Tabela 7. Energias e diedros dos confôrmeros mais estáveis – PRX Enol – Superfície DFT/B3LYP/cep31G(d,p).**

Confôrmero	$\Phi_1$ (°)	$\Phi_2$ (°)	Energia (hartree)	$\Delta E$ (kJ/mol)*
Enol A	15	0	-196,2694	0
Enol B	135	0	-196,2439	68,20
Enol C	30	195	-196,2523	36,72
Enol D	150	120	-196,2413	76,07

\* Diferenças de energia tomando o confôrmero A como referência.

**Tabela 8. Barreiras de interconversão entre os confôrmeros mais estáveis – PRX Enol – Superfície DFT/B3LYP/cep31G(d,p).**

Barreira	Energia (hartree)	Energia (kJ/mol)
A-B	0,0278	72,87
C-D	0,0175	45,85
A-C	0,0375	98,38
B-D	0,0373	97,81

O confômero A é a estrutura mais estável, seguida da estrutura C, 36,72 kcal/mol mais energética que a primeira. Ambas encontram-se na região de baixos valores para o diedro 1, indicando maior planaridade nesta região.

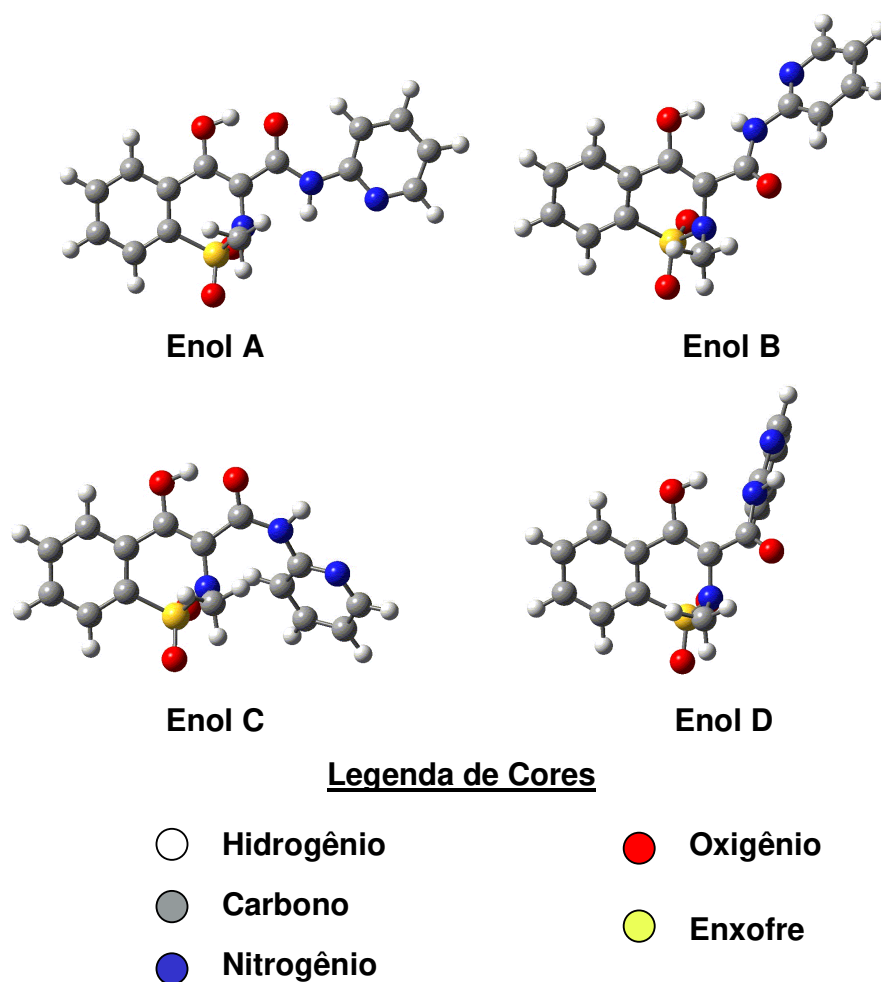
Os confômeros menos estáveis, B e D, encontram-se numa região de valores um pouco mais altos para  $\phi_1$ , entre 135° e 150°. Estes valores caracterizam uma quebra na planaridade da molécula, conforme mostra a Figura 10.

As barreiras energéticas obtidas a partir da superfície de potencial apresentaram valores elevados. O menor deles, 45,85 kJ/mol, corresponde à barreira de C para D e já representa grande dificuldade para interconverter estas estruturas.

Como se pode observar na Figura 10, as estruturas mais estáveis, A e C, apresentam a possibilidade de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio H13 e oxigênio O24, diferentemente dos confômeros B e D. Tal ligação de hidrogênio é muito provavelmente um dos fatores que contribuem para a estabilidade adicional das espécies A e C.

A ligação de hidrogênio acarreta, ainda, maior delocalização eletrônica e rigidez às estruturas, tornando-as menos passíveis de sofrerem perdas de energia por processos não-radiativos e, portanto, de se envolverem em um mecanismo que envolva foto-ativação. Entretanto, a espécie C sofre uma perda em sua planaridade devido à rotação da ligação peptídica caracterizada pelo diedro 2 ( $\phi_2 = 195^\circ$ ).

Dessa forma, o confômero A, dentre as quatro obtidas com a superfície, é a que desempenha papel de maior importância nos processos de foto-alergia causados pelo fármaco.



**Figura 10.** Geometrias dos confôrmeros mais estáveis obtidos a partir da superfície de potencial – PRX enol - método DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).

A nova otimização de geometria, realizada com o intuito de iniciar os cálculos em QST2, forneceu resultados semelhantes aos da superfície, com energias ligeiramente menores. Quanto aos diedros, apenas o confôrmero C apresentou mudanças razoáveis, conforme mostra a tabela 9. As estruturas obtidas após a nova otimização, bem como suas coordenadas, podem ser visualizadas no Apêndice C.

**Tabela 9. Energias e diedros dos confôrmeros após nova otimização de geometria – PRX Enol - DFT/B3LYP/cep31g(d,p).**

Confôrmero	$\Phi_1$ (°)	$\Phi_2$ (°)	Energia (hartree)	$\Delta E$ (kJ/mol)*
A	8,2	0,5	-196,2698	0
B	138,5	1,3	-196,2440	68,20
C	8,0	206,6	-196,2563	36,72
D	145,9	119,0	-196,2414	76,07

\* Diferenças de energia tomando o confôrmero A como referência.

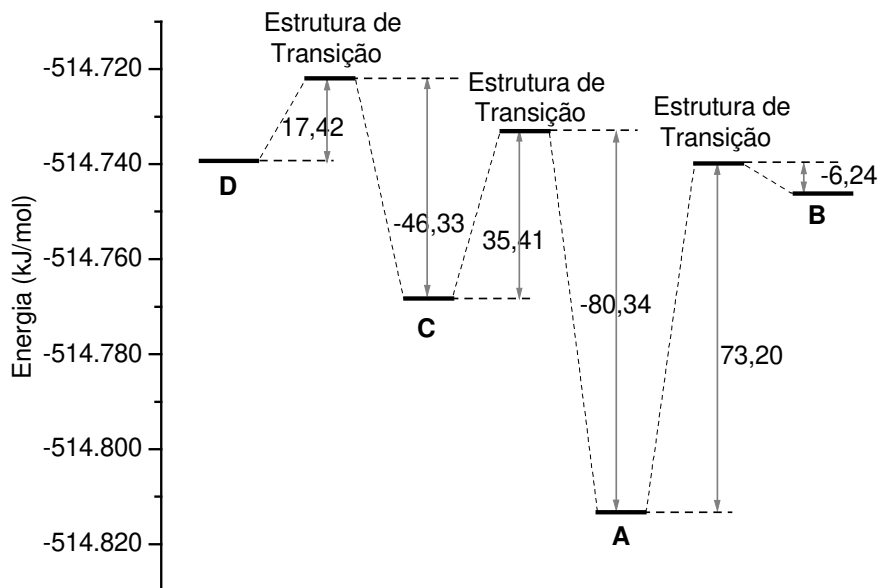
### 5.2.1. Barreiras de Interconversão – Estudo com QST2

Os resultados obtidos através do método QST2 para os mínimos da superfície encontram-se na Tabela 10 e podem ser visualizados na Figura 11. Não foi possível obter uma estrutura de transição entre os confôrmeros B e D, o que pode indicar dificuldade de interconversão entre os mesmos.

**Tabela 10. Energias obtidas para os estados de transição entre os confôrmeros – PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).**

Estrutura Inicial	Estrutura Final	Energia da Estrutura (hartree)	$\Delta E$ (kJ/mol)*
A	B	-196,241	-73,20
A	C	-196,239	-80,34
B	D	-----	-----
C	D	-196,235	-46,33

\* Diferença de energia com relação à Estrutura Inicial

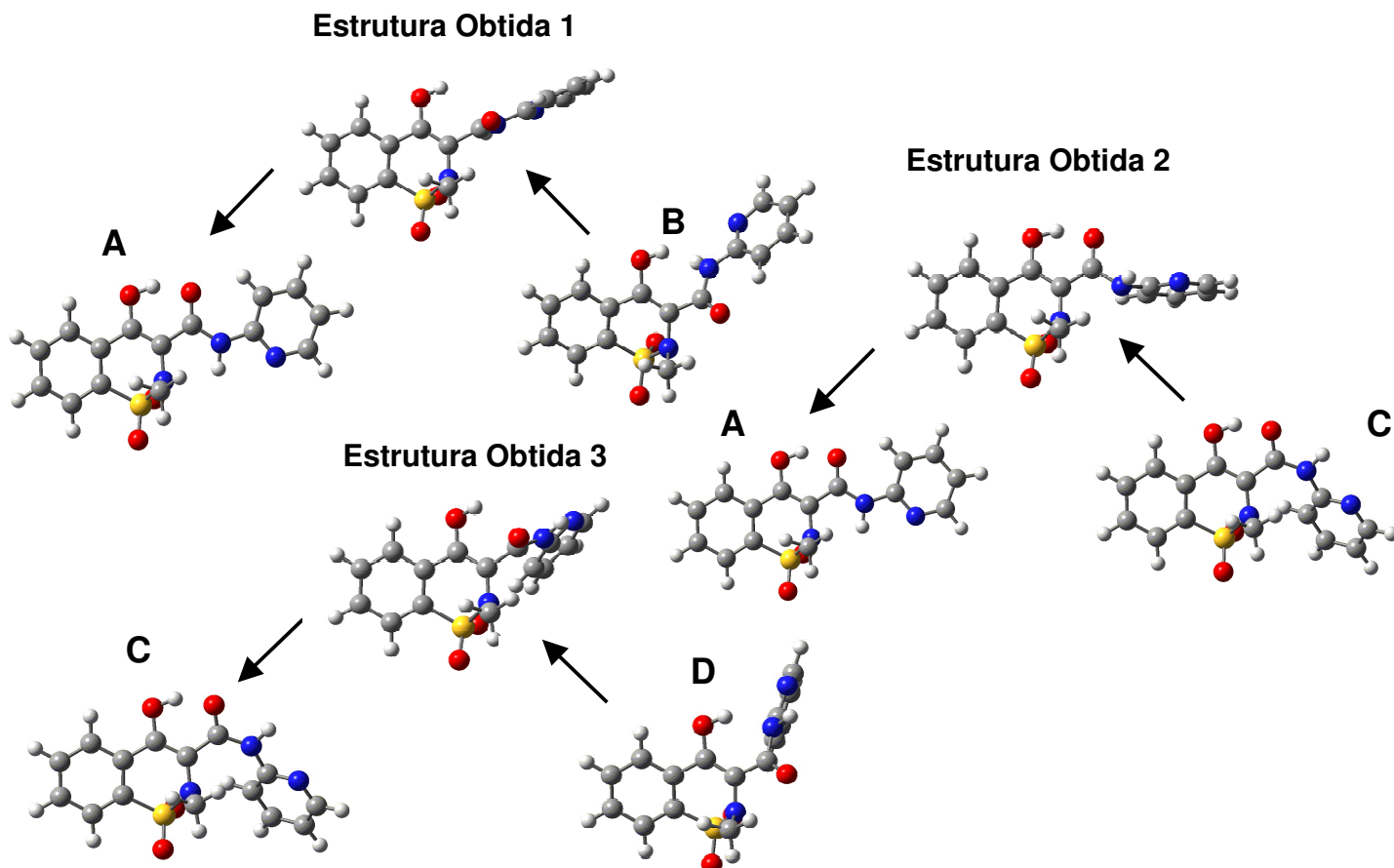


**Figura 11.** Energias, em kJ/mol, obtidas para a interconversão dos mínimos da superfície do PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

Os dados obtidos (Tabela 10 e Figura 11) apontam para a possibilidade de interconversão do confômero B para o confômero A, de acordo com a pequena barreira energética de 6,24 kJ/mol. Já o caminho inverso não é igualmente provável, uma vez que a barreira é bastante alta: 73,20 kJ/mol. Comportamento semelhante ocorre entre os confômeros C e D : a barreira para o caminho direto, de C para D, é alta, ao passo que no caminho inverso a barreira é menor.

As estruturas obtidas a partir dos cálculos em QST2 encontram-se na Figura 12 e suas coordenadas podem ser encontradas no Apêndice C.





**Figura 12.** Estruturas obtidas para a interconversão dos confôrmeros – PRX Enol - QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).

### 5.2.2. Espectros Eletrônicos

As tabelas 11 a 14 trazem os parâmetros das transições mais intensas dos espectros calculados sem correção assintótica, utilizando como base o pseudopotencial cep-31G(d,p) com conjuntos de 5 primitivas d.

Os solventes foram escolhidos de modo a analisar o comportamento dos confôrmeros em diferentes polaridades, uma vez que as estruturas apresentam diferentes momentos de dipolo. Os valores de constante dielétrica para água, acetonitrila, metanol e etanol são, respectivamente, 78,39, 36,64, 32,63 e 24,55. Assim, nesta seqüência temos meios com polaridades decrescentes.

**Tabela 11. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: água) – PRX Enol**

Estrutura	Momento de Dipolo (D)	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente*	Energia da Transição (eV)
A	5,81	HOMO → LUMO	1º	0,6256	0,6682	3,5296
B	8,31	HOMO → LUMO	1º	0,4541	0,6695	3,6901
C	4,14	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,2844	0,1220 0,6707	3,5307
		HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO	2º	0,1880	0,1367 0,6393	3,6802
D	7,59	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,2045	0,1065 0,6343 0,1374	3,8328
		HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,1350	-0,1887 0,6548	3,4832

\* Coeficiente de contribuição das configurações mais relevantes.

**Tabela 12. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: acetonitrila) – PRX Enol**

Estrutura	Momento de Dipolo (D)	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente*	Energia da Transição (eV)
A	5,78	HOMO → LUMO	1º	0,6260	0,6684	3,5286
B	8,19	HOMO → LUMO	1º	0,4546	0,6696	3,6925
C	4,11	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,2750	0,1209 0,6716	3,5231
		HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO	2º	0,1978	0,1370 0,6388	3,6763
D	7,51	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,2050	-0,1099 0,6345 0,1331	3,8275
		HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,1330	-0,1845 0,6561	3,4775

\* Coeficiente de contribuição das configurações mais relevantes.

**Tabela 13. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: metanol) – PRX Enol**

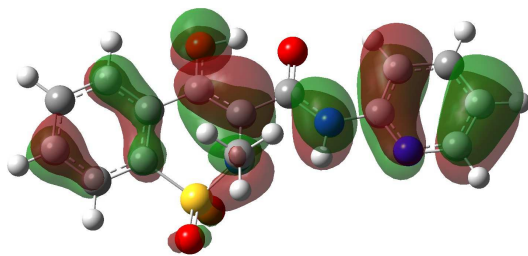
Estrutura	Momento de Dipolo (D)	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente*	Energia da Transição (eV)
A	5,76	HOMO →LUMO	1º	0,6217	0,6682	3,53
B	8,19	HOMO →LUMO	1º	0,4510	0,6694	3,69
C	4,11	HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,2623	0,1247 0,6708	3,52
		HOMO(-2) →LUMO HOMO(-1) →LUMO	2º	0,1963	0,1376 0,6380	3,68
D	7,50	HOMO(-2) →LUMO HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	2º	0,2024	-0,1102 0,6335 0,1369	3,83
		HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,1326	-0,1889 0,6547	3,48

**Tabela 14. Parâmetros das transições mais intensas, obtidas em TD-DFT/cep-31G(d,p) e PCM (solvente: etanol) – PRX Enol**

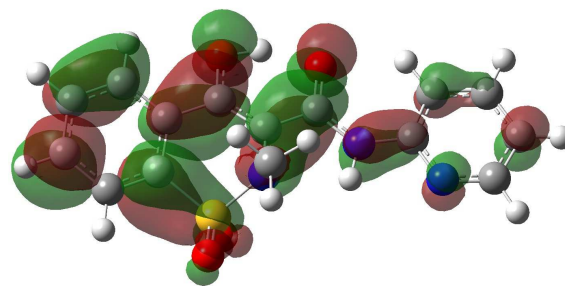
Estrutura	Momento de Dipolo (D)	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente*	Energia da Transição (eV)
A	5,74	HOMO →LUMO	1º	0,6283	0,6686	3,5262
B	8,12	HOMO →LUMO	1º	0,4567	0,6696	3,6914
C	4,08	HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,2678	0,1187 0,6721	3,5213
		HOMO(-2) →LUMO HOMO(-1) →LUMO	2º	0,1983	0,1374 0,6393	3,6737
D	7,45	HOMO(-2) →LUMO HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	2º	0,2054	-0,1102 0,6348 0,1334	3,8250
		HOMO(-1) →LUMO HOMO →LUMO	1º	0,1342	-0,1847 0,6560	3,4774

\* Coeficiente de contribuição das configurações de estado.

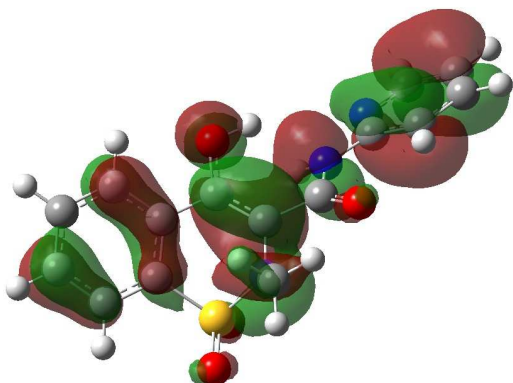
As figuras a seguir mostram os orbitais HOMO e LUMO dos confôrmeros A a D.



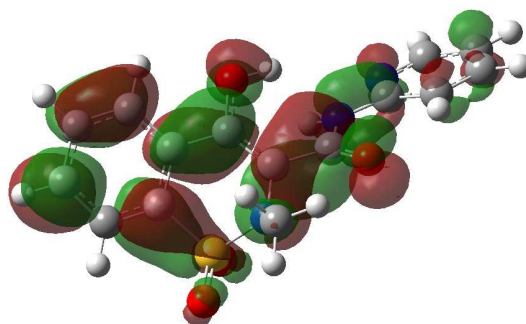
**Figura 13.** Orbital HOMO conformero A



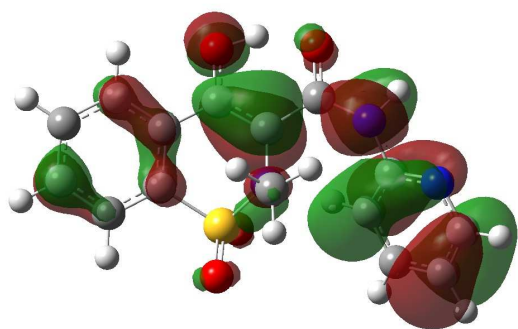
**Figura 14.** Orbital LUMO conformero A



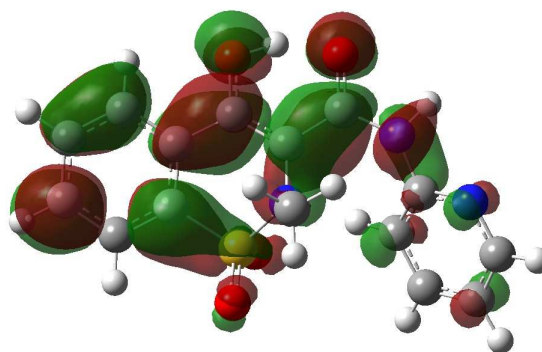
**Figura 15.** Orbital HOMO conformero B



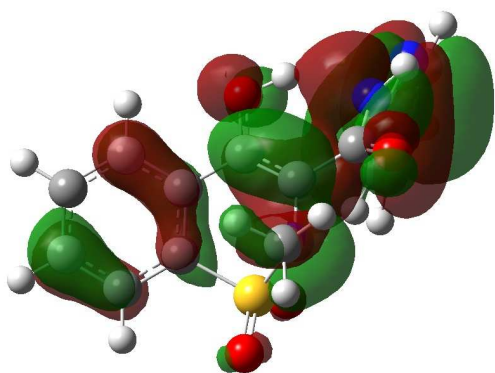
**Figura 16.** Orbitais LUMO conformero B



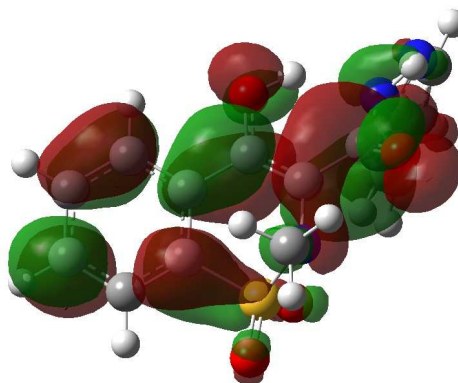
**Figura 17.** Orbital HOMO conformero C



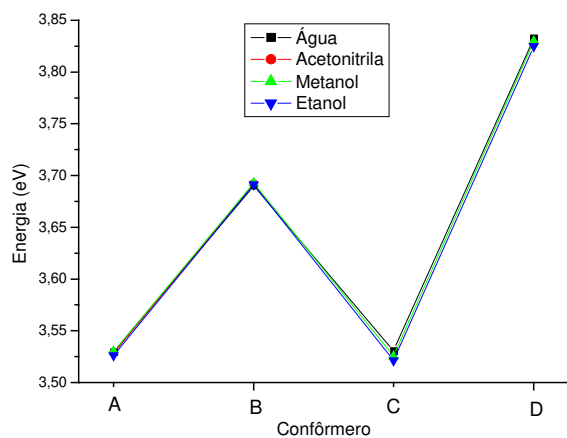
**Figura 18.** Orbitais LUMO conformero C



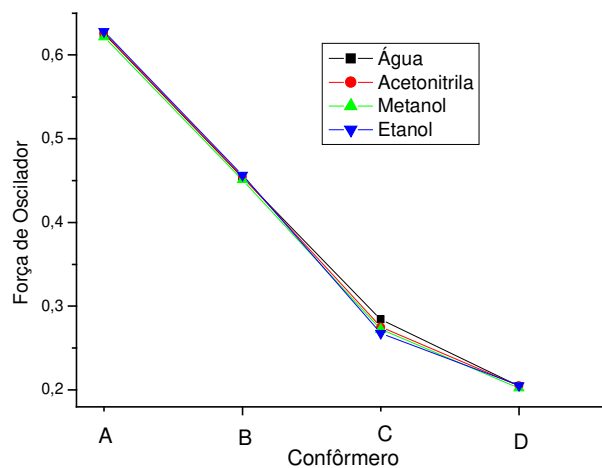
**Figura 19.** Orbital HOMO conformero D



**Figura 20.** Orbital LUMO conformero D

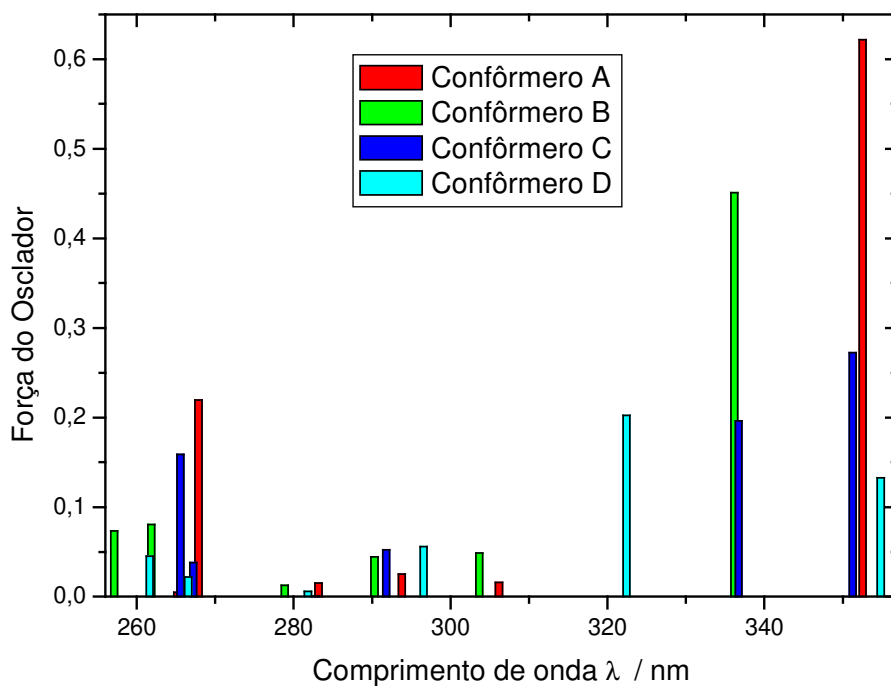


a)

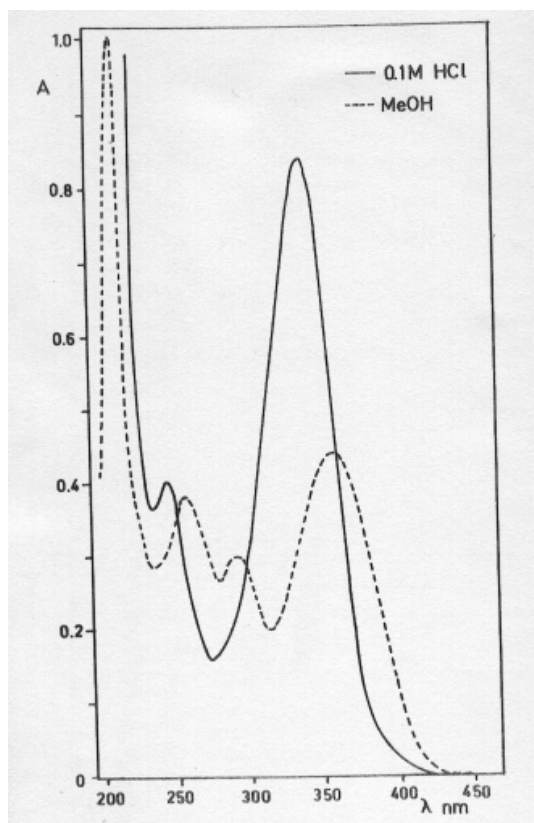


b)

**Figura 21.** Diferenças de energia (a) e forças de oscilador (b) da transição mais intensa para cada conformero do PRX Enol, nos diferentes solventes – TD-DFT/B3LYP/cep-31G(d,p) .



**Figura 22.** Transições para os seis primeiros estados excitados em TD-DFT/B3LYP/cep-31G(d,p) em metanol



**Figura 23.** Espectro experimental para o Piroxicam

Os espectros obtidos para um mesmo confômero, em diferentes solventes, são muito semelhantes (Figura 21). Aparentemente a polaridade do solvente, com este nível de teoria, pouco influencia no espectro eletrônico das espécies.

De modo geral, a energia da transição mais intensa para os confômeros A e C - os mais estáveis - foi de 3,5 eV. Já as energias obtidas para o confômero B situam-se em torno de 3,7 eV, ao passo que para o confômero D, o mais energético, apresentou energias de transição acima de 3,8 e V. (Figura 21a)

Os valores de força de oscilador apresentaram também um padrão: o confômero A possui maior intensidade em sua transição, seguido pelos confômeros B, C e D, respectivamente (Figura 21b). Os valores de força de oscilador também sofreram poucas alterações com a polaridade do meio, mas pode-se observar um aumento muito sutil deste parâmetro conforme o aumento da constante dielétrica do solvente. Apenas o confômero C apresentou comportamento distinto: a força de oscilador diminuiu com o

aumento da polaridade do solvente, indicando transições menos intensas em solventes menos polares.

Os confôrmeros C e D apresentaram uma segunda transição eletrônica com força de oscilador considerável, próxima à mais intensa. Estes dados não são mostrados nas figuras, mas podem ser visualizados nas tabelas 11 a 14. Tais transições, embora não sejam as de maior intensidade, devem contribuir também para comportamento das espécies C e D.

Comparando-se agora o espectro calculado com todos os seis estados excitados e o espectro experimental <sup>[4]</sup> (Figuras 22 e 23), observa-se que para o confôrmero A os perfis dos dois espectros são semelhantes, com uma banda muito intensa na região de 350 nm e outras menos intensas em aproximadamente 270nm.

As tabelas 15 a 17 a seguir trazem os espectros obtidos no vácuo, com a base cc-pVDZ.

**Tabela 15. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, com correção LB94 – PRX Enol.**

Estrutura	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coefficiente*	Energia da Transição (eV)
A	HOMO → LUMO	1º	0,4972	-0,9934	3,6506
B	HOMO → LUMO	1º	0,3924	-0,9845	3,8817
C	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,2421	0,2865 -0,9529	3,6239
	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,1296	-0,1472 -0,9276 -0,2789	3,7755
D	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,1548	0,1578 0,9245 -0,2829	3,9636
	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,1111	0,3091 0,9389	3,6211

\* Coeficiente de contribuição das configurações de estado.



**Tabela 16. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, com correção**

**CS00 – PRX Enol**

Estrutura	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coeficiente*	Energia da Transição (eV)
A	HOMO → LUMO	1º	0,4605	-0,9919	3,6787
B	HOMO(-2) → LUMO(+1) HOMO → LUMO	1º	0,3413	0,1125 0,9807	3,8974
C	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,2958	-0,2215 -0,9677	3,6765
D	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,1243	-0,1128 0,3814 -0,9056	3,6950
	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,1090	0,1270 0,9052 0,3583	3,9600

\* Coeficiente de contribuição das configurações de estado.

**Tabela 17. Parâmetros obtidos em TD-DFT (cc-pVDZ) no vácuo, sem correção assintótica – PRX Enol**

Estrutura	Transições mais intensas	Estado Excitado	Força do Oscilador	Coeficiente*	Energia da Transição (eV)
A	HOMO → LUMO	1º	0,4677	0,9924	3,6928
B	HOMO → LUMO	1º	0,3556	0,9829	3,9236
C	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,2736	0,2757 -0,9552	3,6893
D	HOMO(-2) → LUMO HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	2º	0,1258	0,1199 0,9061 -0,3581	3,9839
	HOMO(-1) → LUMO HOMO → LUMO	1º	0,1178	0,3788 0,9099	3,7086

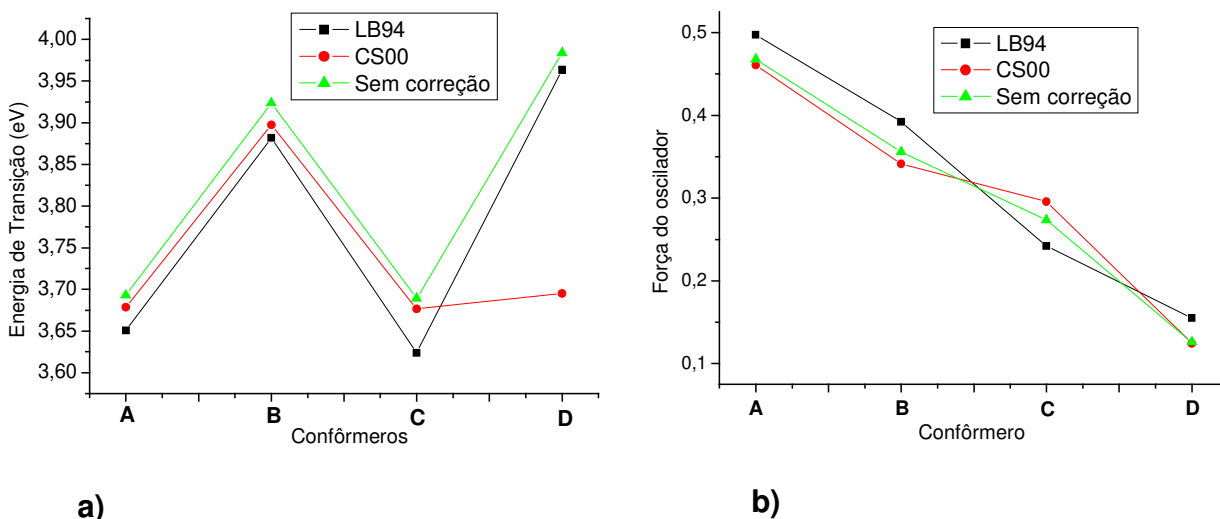
\* Coeficiente de contribuição das configurações de estado.

As energias de transição dos espectros obtidos no vácuo com a base cc-pVDZ, apresentaram a mesma tendência obtida anteriormente - os confôrmeros A e C têm energias de transição mais baixas que as dos confôrmeros B e D.

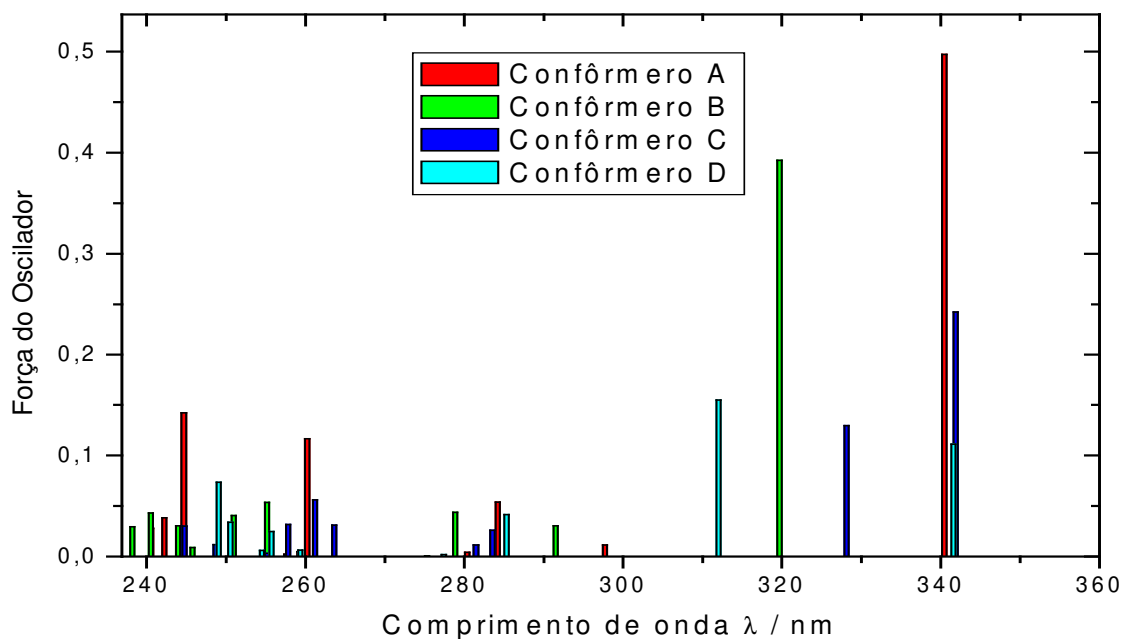
Os diferentes tratamentos quanto às correções assintóticas levaram a diferentes resultados (Figura 24). Em geral, observa-se que as correções tendem a fornecer energias de transição menores que as obtidas sem a correção.

O confômero D apresentou energia de transição cerca de 0,3 eV menor com a correção CS00, quando comparado aos resultados sem correção e com correção LB94. Tanto para os resultados com a correção LB94 quanto para os obtidos sem correção, a transição mais intensa deste confômero refere-se ao 2º estado excitado, com energia de transição próxima a 4,0 eV. Já com a correção CS00, sua transição mais intensa refere-se ao 1º estado excitado, com energia próxima a 3,7 eV. Esta espécie apresentou novamente a singularidade de ter uma segunda transição eletrônica com força de oscilador considerável, muito próxima da mais intensa, de modo que tanto o 1º quanto o 2º estado excitado são importantes para descrever o comportamento deste confômero.

As forças de oscilador apresentaram o mesmo padrão obtido anteriormente: maiores valores para o confômero A, seguido pelos confômeros B, C e D, respectivamente. Observa-se, ainda, que os espectros obtidos com a correção LB94 apresentam maiores forças de oscilador. A exceção a esta tendência é o confômero C, que ao contrário dos demais, apresenta menor força de oscilador com a referida correção (Figura 24b).



**Figura 24.** Energia (a) e Forças de oscilador (b) da transição mais intensa para cada confômero no vácuo – TD-DFT/B3LYP/cc-pVDZ.- PRX Enol



**Figura 25.** Dez primeiros estados excitados para cada confôrmere no vácuo – TD-DFT/B3LYP/cc-pVDZ e com correção LB94.- PRX Enol

Novamente, dentre os quatro confôrmers o que apresenta maiores semelhanças com o espectro experimental é o confôrmere A, com uma banda de maior intensidade na região de 340nm e outras menos intensas entre 240 e 280nm.

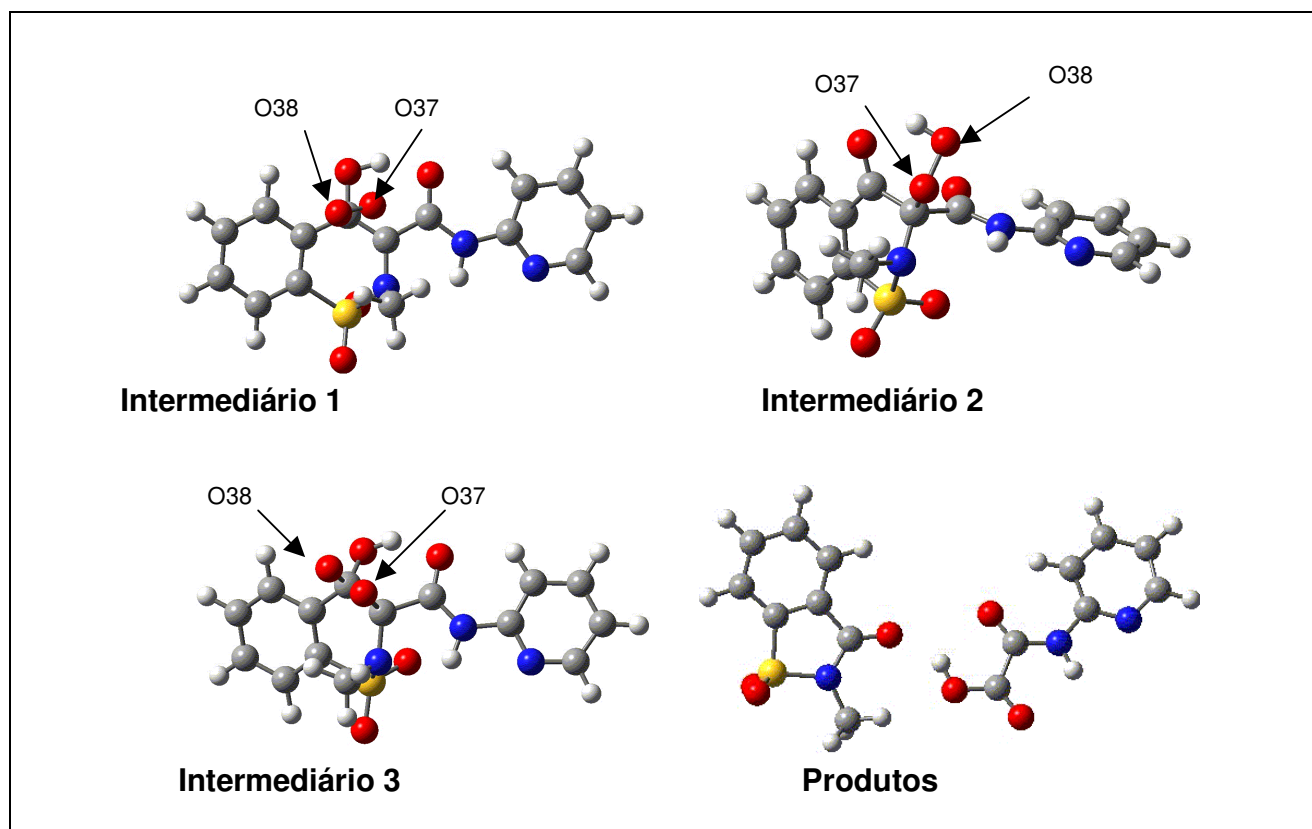
O espectro do confôrmere C também apresenta semelhanças com o experimental, mas a banda em 340 nm apresenta menor intensidade que a obtida para o confôrmere A.

Estes dados apontam novamente para a espécie A como o confôrmere de maior importância na elucidação dos mecanismos de foto-alergia.

### 5.3. Mecanismo

O estudo do mecanismo teve início com a otimização de suas espécies intermediárias. A estrutura utilizada do Piroxicam foi a mais próxima possível do confôrmere A, devido às características já discutidas anteriormente. As estruturas

obtidas, bem como as energias para cada uma destas espécies, encontram-se a seguir.



**Figura 26.** Estruturas otimizadas das espécies intermediárias do mecanismo entre  $O_2$  e PRX Enol – DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

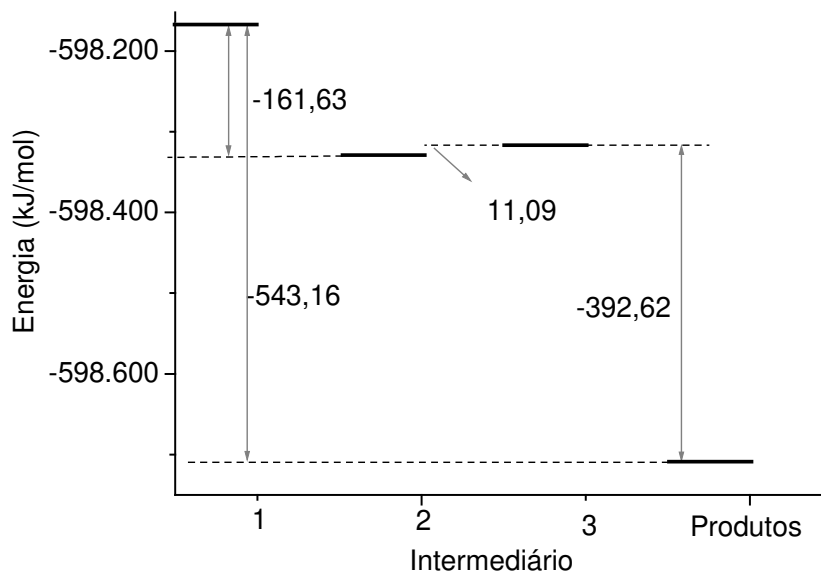
As coordenadas para estas estruturas podem ser encontradas no Apêndice D.

**Tabela 18. Energias obtidas para as estruturas do mecanismo.**

Espécie	Energia (hartree)	$\Delta E$ (kJ/mol)*
Intermediário 1	-228,047	-543,16
Intermediário 2	-228,109	-381,53
Intermediário 3	-228,104	-392,62
Produtos	-228,254	0

\* Diferenças de energia com relação aos produtos.

A Figura 27 mostra as diferenças de energia entre as espécies, após a otimização de geometria.



**Figura 27.** Diferenças, em kJ/mol, entre as energias das estruturas do mecanismo, após otimização de suas geometrias.

Para facilitar a identificação dos átomos da molécula de oxigênio, chamaremos de O37 o átomo mais próximo ao PRX e de O38 o mais distante, tomando como parâmetro as posições relativas desta molécula no intermediário 1.

O intermediário 1, como se pode observar nas Figuras 4 e 26, trata-se da aproximação entre a molécula de oxigênio e o PRX. Segundo o mecanismo proposto, ocorre uma interação entre um dos átomos da molécula de O<sub>2</sub> e os carbonos C11 e C14. O mesmo mecanismo propõe, ainda, uma separação de cargas na molécula de oxigênio.

Os resultados mostram que a aproximação da molécula de oxigênio não alterou de forma significativa a geometria do PRX, o qual manteve a planaridade, a interação entre os átomos H13 e O24 e a metila deslocada para o lado oposto à sulfona. A distância obtida entre o O<sub>2</sub> e o PRX, medida entre os átomos O37 e C14, foi de 2,60 Å e entre os átomos H13 e O24 foi de 1,58 Å. Os cálculos não confirmam a separação de cargas entre os átomos da molécula de oxigênio. Entretanto, conforme sugerido pelo mecanismo, o oxigênio O38, mais distante da molécula, apresenta maior densidade de carga negativa que o O37. As cargas obtidas foram: -0,092 para o O38 e -0,069 para o

O37, respectivamente. Este último interage mais diretamente com os carbonos C11 e C14 do Piroxicam.

O intermediário 2 é formado a partir da transferência do próton H13 para um dos átomos da molécula de oxigênio, o O38, e da conseqüente ligação entre o O37 e o PRX, através do átomo de carbono C14. Este intermediário apresenta perda parcial da planaridade, principalmente devido à rotação da ligação entre os átomos C23 e N25, a qual também foi prevista pelo mecanismo. As posições relativas da metila e da sulfona, bem como a planaridade dos anéis, foram mantidas. Para este intermediário a distância entre C14 e O37 foi de 1,44 Å; entre O37 e O38 foi de 1,46 Å e entre O38 e H13 foi de 0,99 Å. Estes valores são razoáveis, dentro do esperado para estes três tipos de ligação, reforçando a possibilidade de existência desta espécie intermediária.

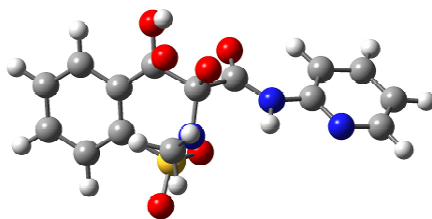
Para o intermediário 3, a estrutura obtida após a otimização apresenta o anel de quatro membros formado por dois oxigênios e dois carbonos, fora do plano da molécula. Novamente observa-se perda parcial da planaridade, embora menos pronunciada. Neste intermediário o átomo O38 se liga ao C11, ao passo que o hidrogênio H13 retorna ao oxigênio O12. Aqui, a distância entre O37 e O38 é ligeiramente maior que no intermediário 2: 1,48 Å. A distância obtida entre C11 e O38 foi de 1,50 Å e entre O12 e O13 foi de 0,99 Å.

Os produtos formados, N-metilsacarina e N-(2-piridil)-ácido oxâmico, apresentaram-se mais estáveis energeticamente do que os intermediários conforme esperado, com uma distância de 1,85 Å entre os mesmos. A formação da N-metilsacarina ocorre a partir da clivagem do anel adjacente ao benzênico, formando um anel de 5 membros. A ruptura se dá entre os átomos C11 e C14, com a formação de uma nova ligação entre C11 e N25. Após a clivagem, ocorre a ligação entre o O38 e o C14, originando o segundo produto: N-(2-piridil)-ácido oxâmico.

### **5.3.1. Estruturas de transição**

De posse das estruturas otimizadas dos intermediários e dos produtos formados, procedeu-se então aos cálculos QST2/QST3. Todas as estruturas de transição obtidas nesta etapa têm suas coordenadas no Apêndice D.

Na primeira etapa, entre intermediário 1 e intermediário 2, obteve-se a seguinte estrutura de transição em QST2:



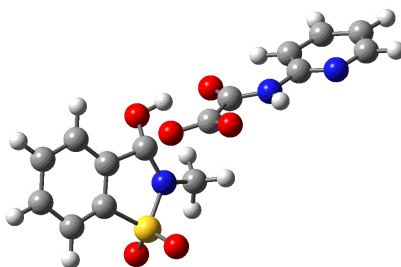
**Figura 28.** Estrutura de transição obtida para QST2 entre intermediários 1 e 2.

Na estrutura de transição obtida a distância entre os átomos H13 e O12 é de 1,03 Å. A distância entre o PRX e a molécula de oxigênio é menor que o valor obtido no intermediário 1: 1,39 Å, indicando uma maior interação entre os átomos C14 e O37.

A energia obtida é 3,74 kJ/mol maior que a do intermediário 1 e uma frequência imaginária de  $-550,85 \text{ cm}^{-1}$  permite caracterizar tal estrutura como realmente de transição, sendo esta frequência referente à vibração do átomo de hidrogênio H13 oscilando entre os átomos de oxigênio O12 e O38.

Os cálculos entre os intermediários 2 e 3 sequer forneceram um possível estado de transição. Este pode ser um indício de que a transição entre estes intermediários, se possível, ocorre em etapas não abordadas pelo mecanismo.

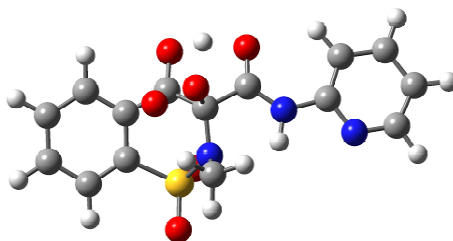
Finalmente, dos cálculos em QST2 entre intermediário 3 e produtos, obteve-se a seguinte estrutura de transição:



**Figura 29.** Estrutura de transição obtida em QST2, entre intermediário 3 e produtos.

Nesta estrutura já se pode observar os produtos sendo formados, com uma distância entre eles de 1,57 Å, portanto, menor que os 1,85 Å obtidos para os produtos propriamente ditos. Esta estrutura apresenta uma frequência imaginária de  $-83,90 \text{ cm}^{-1}$  referente à deformação do anel de cinco membros a partir do nitrogênio N15.

Tendo em vista a dificuldade em obter uma estrutura de transição entre os intermediários 2 e 3, optou-se por realizar um novo cálculo em QST2, desta vez entre os intermediários 1 e 3. A estrutura obtida (Figura 30) apresenta uma frequência imaginária de  $-438,97 \text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao deslocamento do hidrogênio H13 entre os átomos O12 e O24, justamente o que caracteriza a formação do intermediário 3 a partir do intermediário 1. A esta vibração também está associado o movimento do oxigênio O38 entre o O37 e o C11, ao se afastar daquele e aproximar-se deste, formando o anel de 4 membros característico do intermediário 3.



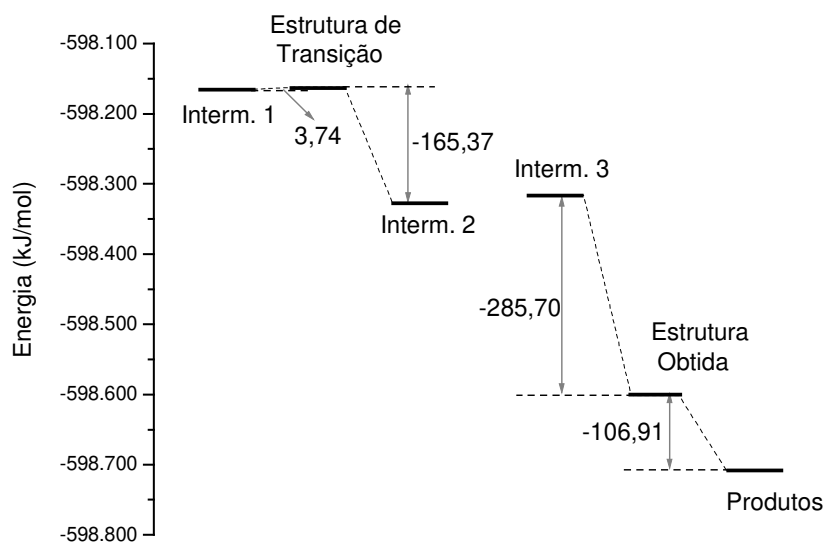
**Figura 30.** Estrutura de transição obtida a partir do QST2 entre intermediários 1 e 3.

Os valores de energia obtidos para os cálculos em QST2 encontram-se na Tabela a seguir. As Figura 31 e 32 ilustram as diferenças entre as energias das estruturas final, inicial e de transição.

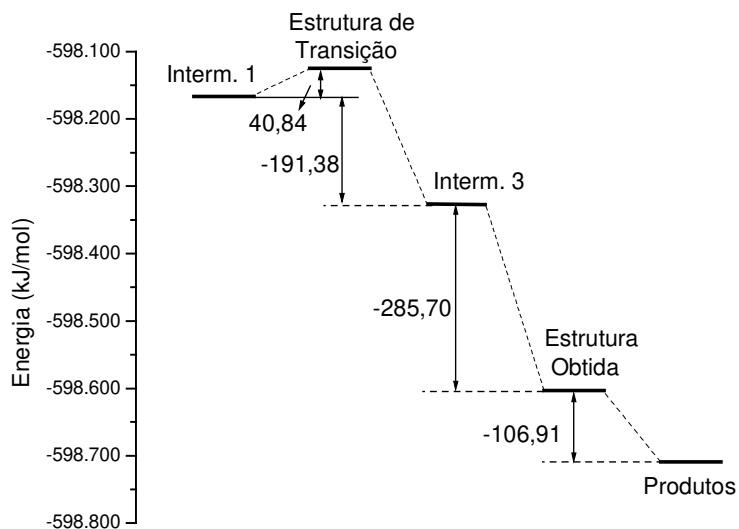
**Tabela 19. Energias obtidas para as estruturas de transição – método QST2/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)**

Reagente	Produto	Energia da Estrutura de Transição (hartree)
Intermediário 1	Intermediário 2	-228,046
Intermediário 2	Intermediário 3	-
Intermediário 3	Produtos	-228,213
Intermediário 1	Intermediário 3	-228,031





**Figura 31.** Barreiras energéticas, em kJ/mol, obtidas a partir dos resultados em QST2 entre Intermediários 1 e 2 e entre Intermediário 3 e produtos.

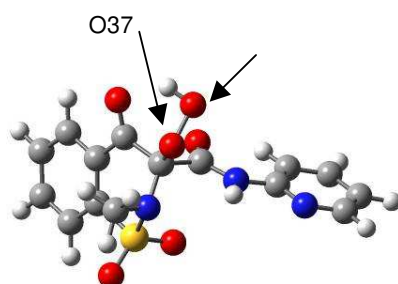


**Figura 32.** Barreiras energéticas, em kJ/mol, obtidas a partir dos resultados em QST2 entre Intermediários 1 e 3 e entre Intermediário 3 e produtos.

Conforme as figuras acima, há uma pequena barreira energética entre os intermediários 1 e 2, uma barreira já significativa entre os intermediários 1 e 3, ao

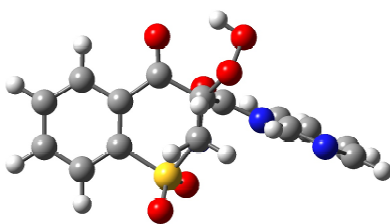
passo que não há barreira entre o intermediário 3 e os produtos. O método QST2 procura por uma estrutura de transição que apresente um máximo de energia entre as estruturas inicial e final. A estrutura obtida entre o Intermediário 3 e os produtos não se trata de um máximo entre as estruturas de partida e de chegada e não pode ser classificada como uma estrutura de transição.

O primeiro resultado em QST3, conforme já mencionado, tomou como reagente o intermediário 1, como estrutura de transição o intermediário 2 e como produto o intermediário 3. Para este caso, obteve-se uma estrutura de transição, mas não foi possível otimizá-la por problemas de convergência. A estrutura mais estável obtida encontra-se na Figura 33.



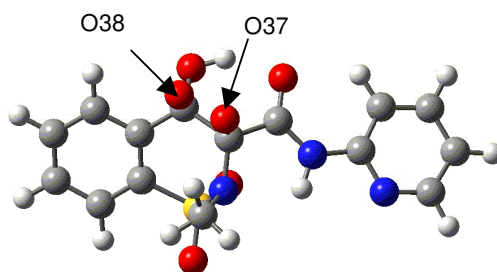
**Figura 33.** Estrutura de transição obtida com QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p), entre intermediários 1 e 3.

A geometria desta estrutura de transição possui grande semelhança com o intermediário 2, utilizado como ponto de partida para a mesma. Os valores de energia são também muito próximos, com uma diferença da ordem de  $2 \times 10^{-3}$  kJ/mol. Analisando-se as estruturas dos vários passos de otimização e cada energia obtida, a não convergência parece estar relacionada a rotação da metila ligada ao átomo de nitrogênio N15. Um dos hidrogênios da referida metila assumiu uma posição eclipsada com o carbono C14, o que levou a um aumento da energia do sistema.



**Figura 34.** Estrutura de transição entre intermediários 1 e 3 (QST3), com destaque para o Hidrogênio eclipsado com o Carbono C14

A partir do segundo cálculo em QST3, considerando como reagente o intermediário 2, como estado de transição o intermediário 3 e como produto as duas estruturas já apresentadas, N-metilsacarina e N-(2-piridil)-ácido oxâmico, obteve-se a seguinte estrutura de transição:



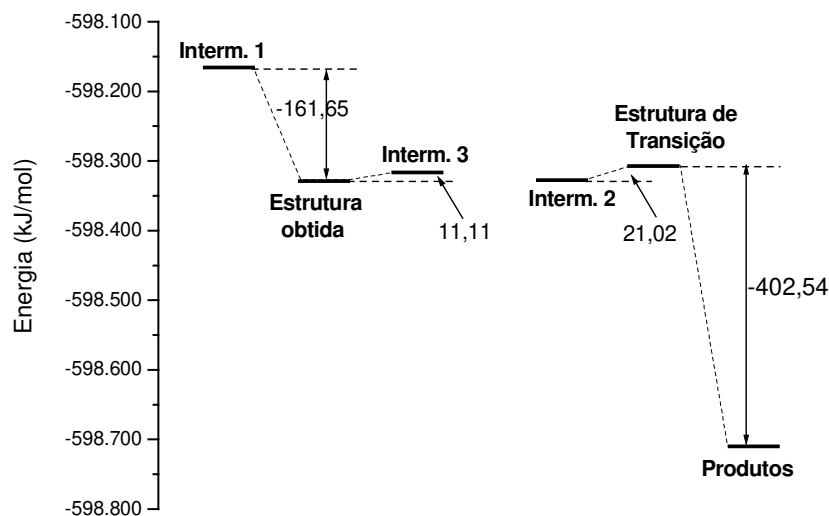
**Figura 35.** Estrutura de transição obtida entre intermediário 2 e produtos - QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

A estrutura obtida é muito semelhante ao próprio intermediário 3, com energia 9,97 kJ/mol maior. A distância de 1,49 Å entre O37 e O38 é 0,01 Å maior que a obtida para o intermediário 3, sendo, portanto, muito semelhante a este. Esta estrutura apresenta uma frequência imaginária de  $-200,00 \text{ cm}^{-1}$ , referente à rotação da metila sobre o eixo da ligação entre seu carbono C19 e o N15.

Realizou-se, ainda, um cálculo do caminho inverso, ou seja, partindo dos produtos e chegando ao Intermediário 2, utilizando novamente o Intermediário 3 como estrutura de transição inicial. Este cálculo forneceu essencialmente o mesmo resultado, com geometria e energia muito semelhantes aos obtidos no caminho direto. As energias das estruturas de transição obtidas encontram-se na tabela a seguir.

**Tabela 20. Energias das estruturas de transição obtidas com QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p).**

Reagente	Estrutura de Transição Inicial	Produto	Energia da Estrutura de Transição (hartree)
Intermediário 1	Intermediário 2	Intermediário 3	-228,109
Intermediário 2	Intermediário 3	Produtos	-228,101



**Figura 36.** Diferenças de energia entre as estruturas final, inicial e de transição - método QST3/DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

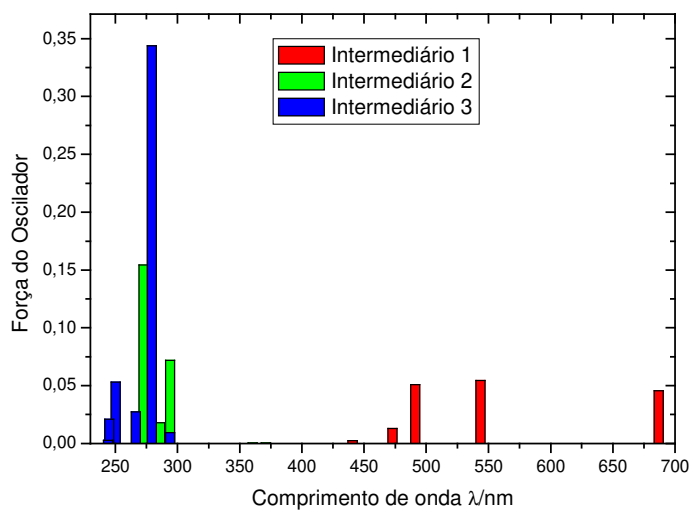
De acordo com os resultados obtidos, a etapa entre os intermediários 1 e 3 pode não passar pelo intermediário 2, uma vez que:

- O cálculo em QST2 entre intermediários 2 e 3 não forneceu uma estrutura de transição;
- Entre os intermediários 1 e 3 obteve-se uma possível estrutura de transição, distinta do intermediário 2;
- O cálculo em QST3 entre os intermediários 1 e 3 forneceu uma estrutura de que não teve sua geometria otimizada. O intermediário 2 foi o ponto de partida para esta estrutura.

Por outro lado, na etapa seguinte, que vai do intermediário 3 aos produtos, parece não haver barreiras energéticas, uma vez que a estrutura de transição obtida em QST2 apresenta energia menor que o intermediário 3, ao passo que o cálculo em QST3 mostra ser possível a etapa que vai do intermediário 2 aos produtos, passando pelo intermediário 3.

### 5.3.2. Espectros Eletrônicos

Os espectros eletrônicos obtidos para as espécies intermediárias do mecanismo, assim como os espectros dos mínimos da superfície, não apresentaram mudanças com os diferentes solventes.



**Figura 37.** Transições obtidas para os seis primeiros estados excitados dos Intermediários 1 a 3 - TD-DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

O Intermediário 3 é o que apresenta a transição eletrônica de maior intensidade, com força de oscilador da ordem de 0,35 em 286 nm. Já o Intermediário 2 tem sua transição mais intensa com força de oscilador de 0,17 em 272nm. Por fim, o Intermediário 1 apresenta apenas transições com baixa intensidade e em comprimentos de onda distintos: 676, 534 e 483 nm.

Nenhum dos Intermediários apresentou transições na região próxima à banda principal do espectro experimental do Piroxicam – em torno de 350 nm. Entretanto, os intermediários 2 e 3 apresentam transições na região das bandas menos intensas do fármaco – em aproximadamente 250 nm.

## 6. CONCLUSÕES

Nossos estudos preliminares permitiram analisar as principais características dos dois tautômeros. Os resultados mostraram maior estabilidade para o Piroxicam enol, além de maior planaridade. Os dados confirmam, ainda, a ligação de hidrogênio intramolecular para o Piroxicam enol, aumentando sua rigidez e delocalização eletrônica. Por outro lado, a repulsão entre os átomos O12 e O24 do Piroxicam ceto tornam sua geometria mais distorcida, impossibilitando a rigidez necessária à estrutura para que participe de processos radiativos.

Os espectros eletrônicos calculados mostram transições mais intensas para a espécie enólica, característica que se acentua com a inclusão do efeito de solvente. Além disso, as energias de transição para esta espécie situam-se em regiões mais próximas do visível do que as obtidas para a forma ceto.

Estes dados, em conjunto com os resultados experimentais já citados, apontam para o Piroxicam Enol como o tautômero-chave na elucidação dos mecanismos de foto-toxicidade.

Focalizando o trabalho na forma enólica, a superfície de potencial obtida, agora em nível mais refinado de teoria, forneceu novamente quatro regiões de menor energia. A análise dos confôrmeros obtidos a partir destas regiões da superfície indica grande possibilidade da espécie A participar dos processos radiativos, devido a vários fatores: alta estabilidade energética, planaridade, altas barreiras de interconversão a outros confôrmeros, altos valores de forças do oscilador, que implicam altas intensidades dos espectros eletrônicos.

Os resultados obtidos em QST2 para estas espécies forneceram possíveis estruturas intermediárias para os caminhos testados, com exceção apenas do caminho

entre os confôrmeros B e D. Isto pode indicar uma difícil interconversão entre estas estruturas.

Quanto ao mecanismo da reação entre o PRX e o  $O_2$ , os dados obtidos através dos métodos de busca de estados de transição indicam alguma dificuldade em caracterizar o mecanismo tal como apresentado na literatura, passando necessariamente pelo Intermediário 2. Já as outras etapas mostraram-se bastante prováveis.

O espectro eletrônico das espécies intermediárias do mecanismo mostraram pouca influência do Intermediário 1 no comportamento foto-físico do Piroxicam, ao passo que os Intermediários 2 e 3 apresentam algumas transições significativas em regiões importantes, em que há transições também do Piroxicam.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Goodman & Gilman; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, McGraw Hill, **2003**
2. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; *Farmacologia*, 4<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro , Guanabara Koogan , **2001**
3. Demertzi, D. K.; *J. Organ. Metal. Chem.*, **2006**, 691,1767
4. Mihalic, M.; Hofman, H.; Kuflinec, J.; Krile, B.; Capler, V.; Kajfez, F.; Blazevic, N. In *Anal. Prof. Drug Subs.*; Florey, K., Ed.; Academic Press: New York, **1986**; 15, 509.
5. Kochevar, I. E.; Morrison, W. L.; Lamm, J. L.; McAuliffe, D. J.; Western A.; Hood A. F. *Arch. Dermatol.* **1986**, 122, 1283.
6. Silva, P.; *Farmacologia* – 6<sup>a</sup> ed. – Guanabara Koogan – Rio de Janeiro – **2002**.
7. Graziani, F.; Corsi, L.; Fornai, M.; Antonioli, L.; Tonelli, M.; Cei, S.; Colucci, R.; Blandizzi, C.; Gabriele, M.; Del Taca, M.; *Pharmacol. Research.*, **2005**, 52, 485.
8. Vartiainen, N.; Huang, C. Y.; Salminen, A.; Goldsteins, G.; Chan, P. H.; Koistinaho, J.; *J. Neurochem.*, **2001**, 76, 480
9. Sadegui, S.; Mohammadzadeh, D.; Imampur, J. S.; *Anal. Bioanal. Chem.*, **2005**, 383, 261.
10. Bordner, J.; Hammen, P. D.; Whipple, E.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6572.
11. Kim, Y.K.; Cho, D.W.; Kang, S. G.; Yoon, M.; Kim, D.; *J. Luminesc.*, **1994**, 59, 209.
12. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1999**, 1, 4213
13. Sheth, A. R.; Lubach, J. W.; Munson, E. J.; Muller, F. X.; Grant, D. J. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005** , 127 , 6641.
14. Mohamed. G. G.; *Spectroc. Act. Part A*, **2005**, 62, 1165.
15. Banerjee, R.; Chakraborty, H., Sarkar, M.; *Spect. Act. Part A*, **2003**, 59, 1213
16. Serrano, G. ; Bonillo, J., Aliaga, A.; Garallo, E.; Pelufo, C.; *J. Am. Acad. Dermatol.* ; **1984**, 11, 113.

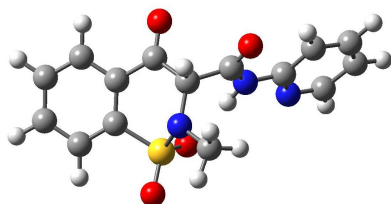


17. Western, A .; Van Camp, J. R.; Bensasson, R.; Land, E. J.; Kochevar, I. E.; *Photochem. Photobiol.*; **1987**, *46*, 469.
18. Miranda, M. A.; Vargas, F., Serrano, G.; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **1991**, *8*, 199.
19. Alencastro, R. B.; Neto, J. D. M.; *J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.*, **1995**, *22*, 123
20. Lemp, E.; Zanocco, A. L.; Günther, G.; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*; **2001**, *65*, 165.
21. Martins, J. A.; *Tese de Doutorado, Instituto de Química, Unicamp*, **1998**.
22. Hohenberg, P.; Kohn, W.; *Phys. Rev. B*, **1964**, *136*, B864.
23. Kohn, W.; Sham, L. J.; *Phys. Rev. A*, **1965**, *140*, 1133.
24. Gross, E.K.U, Kohn, W., *Adv. Quant. Chem.*, **1990**, *21*, 255.
25. Runge, E.; Gross, E. K. U., *Phys Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997.
26. Casida, M. E. em *Recent Advances in Density Functional Methods*, Vol. 1, Editado por Chong, D.P., World Scientific, **1995**, Singapura
27. Stratman, R.E., Scuseria, G.E., *J. Chem. Phys.*, **1998**, *109*, 8218
28. Miertuš, S., Tomasi, J., *Chem. Phys.*, **1982**, *65*, 239
29. Foresman, J. B., Frisch, A., *Exploring chemistry with Electronic Structure Methods*, 2<sup>nd</sup> edition, Gaussian Inc, 1996, Pittsburg
30. Lewen, R. V.; Baerends, E. J.; *Phys. Rev.A*, **1994**, *49*,2421
31. Casida, M. E., Salahub, D. R, *J. Chem. Phys*, **2000**, *113*, 8918.
32. Halgren, T.A.; Lipscomb, W. N.; *Chem. Phys. Lett.*; **1977**, *49*, 225.
33. Peng, C.; Schlegel, H. B.; *Isr. J. Chem.*, **1993**, *33*, 449.
34. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.;

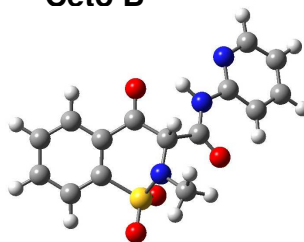
- Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian 03, Revision B.04, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
35. GaussView, Version 3.09, Dennington II, Roy; Keith, Todd; Millam, John; Eppinnett, Ken; Hovell, W. Lee; and Gilliland, Ray; Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2003.
36. Bylaska, E. J. ; Jong, W. A. de; Kowalski, K. ; Straatsma, T. P. ; Valiev, M. ; Wang, D. ; Aprà, E. ; Windus, T. L.; Hirata, S. ; Hackler, M. T. ; Zhao, Y. ; Fan, P.-D.; Harrison, R. J.; Dupuis, M.; Smith, D. M. A.; Nieplocha, J.; Tipparaju, V.; Krishnan, M.; Auer, A. A.; Nooijen, M. ; Brown, E.; Cisneros, G.; Fann, G. I. ; Früchtl, H.; Garza, J.; Hirao, K.; Kendall, R.; Nichols, J. A. ; Tsemekhman, K.; Wolinski, K.; Anchell, J. ; Bernholdt, D.; Borowski, P.; Clark, T.; Clerc, D.; Dachsel, H.; Deegan, M.; Dyall, K.; Elwood, D.; Glendening, E.; Gutowski, M.; Hess, A.; Jaffe, J.; Johnson, B.; Ju, J.; Kobayashi, R.; Kutteh, R.; Lin, Z.; Littlefield, R.; Long, X.; Meng, B.; Nakajima, T.; Niu, S.; Pollack, L.; Rosing, M.; Sandrone, G. ; Stave, M.; Taylor, H.; Thomas, G.; van Lenthe, J.; Wong, A.; Zhang, Z.; *NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.0, 2006*, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA.
37. Allen, L.C. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6921

## 8. APÊNDICE A

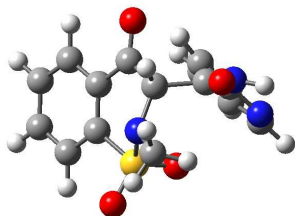
Ceto A



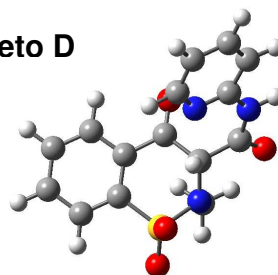
Ceto B



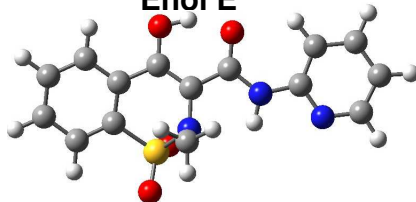
Ceto C



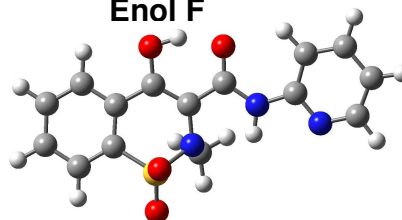
Ceto D



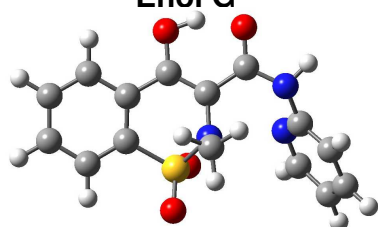
Enol E



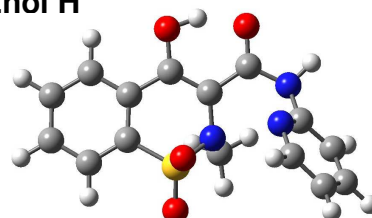
Enol F



Enol G



Enol H



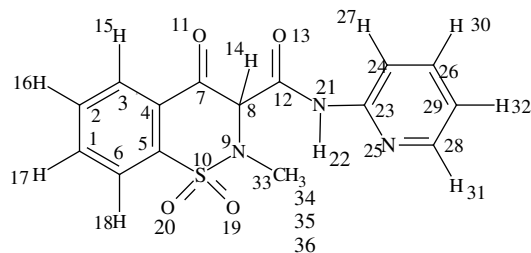
### Legenda de Cores

- |              |            |
|--------------|------------|
| ○ Hidrogênio | ● Oxigênio |
| ● Carbono    | ● Enxofre  |
| ● Nitrogênio |            |

Confôrmeros mais estáveis da superfície em AM1 para o PRX ceto e enol após otimização de geometria em DFT/B3LYP/cep-31G(d,p)

## Apêndice A

Para as coordenadas destas espécies (Ceto A a D), utilizou-se a seguinte numeração:



### Ceto A

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-4.960736	-.501242	-.964064
2	6	-4.968064	-.535512	.455010
3	6	-3.753388	-.625204	1.175687
4	6	-2.516881	-.684084	.478637
5	6	-2.536287	-.640905	-.943858
6	6	-3.736835	-.547517	-1.679531
7	6	-1.231104	-.808544	1.258727
8	6	0.031632	-1.417732	.575275
9	7	-0.115971	-1.711594	-.871972
10	16	-0.954561	-.564107	-1.807940
11	8	-1.172249	-.515785	2.451168
12	6	1.347151	-.688819	1.036959
13	8	2.100972	-1.284209	1.815752
14	1	0.136031	-2.399117	1.066639
15	1	-3.738606	-.655640	2.266321
16	1	-5.916820	-.494066	.994958
17	1	-5.902847	-.436619	-1.514221
18	1	-3.709369	-.516718	-2.769616
19	8	-0.406946	.808857	-1.612612
20	8	-1.082233	-1.096592	-3.179949
21	7	1.557404	.568660	.525871
22	1	0.898180	.940528	-.168394
23	6	2.646945	1.441716	.796442
24	6	3.695170	1.132731	1.712212
25	7	2.571258	2.593405	.096993
26	6	4.705808	2.104575	1.885003
27	1	3.697162	.186345	2.246067
28	6	3.548085	3.503075	.279743
29	6	4.644114	3.319920	1.159545
30	1	5.528232	1.910508	2.578901
31	1	3.450978	4.424652	-.305392
32	1	5.406201	4.094125	1.266561
33	6	1.053341	-2.361679	-1.519369
34	1	1.274980	-3.277395	-.949929
35	1	0.781462	-2.631139	-2.547740
36	1	1.948509	-1.715892	-1.526747

## Apêndice A

### Ceto B

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-4.803386	-.994300	-1.246820
2	6	-4.788469	-.882493	.168342
3	6	-3.559362	-.815484	.864297
4	6	-2.331006	-.860061	.148332
5	6	-2.371019	-.966838	-1.272396
6	6	-3.589802	-1.032469	-1.980146
7	6	-1.039506	-.806230	.915985
8	6	.299535	-1.199624	.230962
9	7	.113627	-1.816193	-1.090016
10	16	-.811086	-.898760	-2.190443
11	8	-1.021190	-.493860	2.113880
12	6	1.420526	-.073877	.272159
13	8	2.223052	.020132	-.658076
14	1	.693984	-1.997024	.885632
15	1	-3.525620	-.732694	1.951704
16	1	-5.729211	-.849997	.722580
17	1	-5.755713	-1.052287	-1.780195
18	1	-3.583089	-1.119824	-3.067575
19	8	-.404770	.523178	-2.247176
20	8	-.924054	-1.689788	-3.435253
21	7	1.452209	.657859	1.434000
22	1	.733492	.470151	2.138423
23	6	2.372225	1.678062	1.799073
24	6	3.411899	2.141357	.941365
25	7	2.144206	2.157694	3.039754
26	6	4.246780	3.166008	1.439636
27	1	3.536982	1.715296	-.050568
28	6	2.954964	3.135638	3.490656
29	6	4.025383	3.682744	2.740374
30	1	5.056338	3.554187	.815736
31	1	2.738681	3.500744	4.501059
32	1	4.648924	4.474916	3.158931
33	6	1.216651	-2.646601	-1.644642
34	1	1.470380	-3.397951	-.878456
35	1	.839220	-3.163170	-2.536425
36	1	2.105927	-2.049992	-1.890006

## Apêndice A

### Ceto C

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-3.878643	-1.095651	-.698568
2	6	-3.880241	-1.084919	.721150
3	6	-2.659046	-1.068846	1.432932
4	6	-1.421575	-1.059261	.733160
5	6	-1.444168	-1.070733	-.690952
6	6	-2.655895	-1.089167	-1.415891
7	6	-.141505	-1.052991	1.522358
8	6	1.213960	-1.308377	.824535
9	7	1.082435	-1.870739	-.543467
10	16	.105389	-.987505	-1.627408
11	8	-.139127	-.908743	2.748459
12	6	2.363206	-.233261	.973484
13	8	3.506251	-.704586	1.046071
14	1	1.643157	-2.128529	1.420193
15	1	-2.636978	-1.070401	2.524089
16	1	-4.827264	-1.095179	1.265625
17	1	-4.823857	-1.116782	-1.246963
18	1	-2.637307	-1.112635	-2.506404
19	8	.518411	.432493	-1.729738
20	8	-.024504	-1.791815	-2.862123
21	7	2.211870	1.146140	.980333
22	1	3.127451	1.577881	.839864
23	6	2.305081	-2.471384	-1.147368
24	1	2.712925	-3.181568	-.413511
25	1	2.005898	-3.007866	-2.056790
26	1	3.080651	-1.724874	-1.379755
27	6	1.159170	2.077485	.703936
28	6	-.096148	2.057828	1.367994
29	6	-1.033615	3.057630	1.021639
30	1	-.302935	1.347944	2.163468
31	6	.633573	3.997281	-.461945
32	6	-.679906	4.043518	.071061
33	1	-2.013104	3.075108	1.507774
34	1	.975726	4.764778	-1.165390
35	1	-1.372401	4.833900	-.224360
36	7	1.532563	3.042398	-.159127

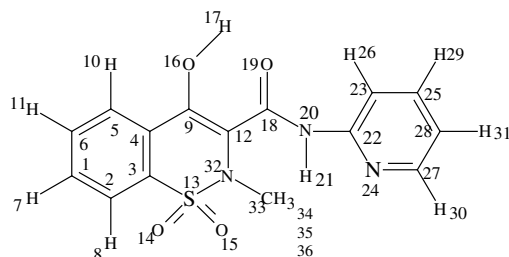
## Apêndice A

### Ceto D

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.012511	0.008946	-0.005857
2	6	0.004354	-0.002893	1.410845
3	6	1.235951	-0.002462	2.105458
4	6	2.484177	-0.004491	1.409914
5	6	2.468353	-0.007640	-0.012802
6	6	1.242265	0.008492	-0.715634
7	1	-0.935152	0.009712	-0.550567
8	1	-0.933069	-0.028201	1.968995
9	6	3.830465	-0.026455	2.112339
10	1	3.424654	-0.021460	-0.538128
11	1	1.242048	0.014488	-1.808222
12	6	3.794564	0.167936	3.656925
13	16	1.211292	0.011841	3.931246
14	8	1.215621	1.420169	4.381853
15	8	0.163609	-0.920214	4.395840
16	8	4.877991	-0.174760	1.486006
17	6	5.183090	-0.053881	4.293572
18	8	5.476639	-1.064624	4.937825
19	7	6.151949	0.938271	4.134539
20	1	7.033501	0.643683	4.552526
21	6	6.163286	2.215554	3.525013
22	6	7.404494	2.924576	3.515208
23	7	5.025876	2.708950	3.008504
24	6	7.428426	4.207025	2.933885
25	1	8.305332	2.480568	3.946170
26	6	5.068063	3.941506	2.457951
27	6	6.232218	4.741186	2.387133
28	1	8.360364	4.778064	2.908006
29	1	4.117720	4.306959	2.053494
30	1	6.200168	5.730577	1.928269
31	7	2.739090	-0.662876	4.296298
32	6	2.811856	-2.142644	4.105353
33	1	1.965269	-2.595247	4.635429
34	1	2.779206	-2.440901	3.039343
35	1	3.754724	-2.474091	4.554191
36	1	3.528893	1.222632	3.809720

## Apêndice A

A numeração utilizada para as coordenadas do PRX Enol (E a H) foi a seguinte:



### Enol E

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.089595	0.177654	0.108199
2	6	-0.029544	-0.117013	1.493724
3	6	1.230595	-0.130075	2.130136
4	6	2.435953	0.172764	1.426818
5	6	2.356401	0.450009	0.033973
6	6	1.099885	0.450580	-0.616677
7	1	-1.056893	0.190164	-0.400195
8	1	-0.930453	-0.334597	2.069519
9	6	3.742395	0.189521	2.136589
10	1	3.274323	0.664159	-0.514256
11	1	1.046995	0.666912	-1.686333
12	6	3.830454	0.258167	3.528621
13	16	1.364496	-0.609380	3.875126
14	8	0.144448	-0.172809	4.587664
15	8	1.833357	-2.004659	3.960677
16	8	4.831472	0.110512	1.353097
17	1	5.617499	0.140322	1.998309
18	6	5.164806	0.154295	4.164753
19	8	6.219508	0.161522	3.462554
20	7	5.163835	0.051942	5.533339
21	1	4.248417	-0.031843	5.977920
22	6	6.257609	-0.056256	6.428105
23	6	7.619608	-0.057475	6.007783
24	7	5.861903	-0.154253	7.715069
25	6	8.602269	-0.166714	7.016225
26	1	7.868527	0.018435	4.952708
27	6	6.819888	-0.260546	8.657284
28	6	8.208274	-0.271516	8.373448
29	1	9.660329	-0.172821	6.741083
30	1	6.460969	-0.340890	9.689446
31	1	8.938902	-0.359700	9.179506
32	7	2.664674	0.399582	4.375543
33	6	2.282934	1.814544	4.676100
34	1	3.149380	2.291020	5.159560
35	1	2.029287	2.378905	3.760708
36	1	1.431670	1.817286	5.368225



## Apêndice A

### Enol F

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.089851	-0.178768	0.108203
2	6	-0.029825	0.115864	1.493740
3	6	1.230335	0.129334	2.130072
4	6	2.435794	-0.172968	1.426669
5	6	2.356252	-0.450165	0.033808
6	6	1.099694	-0.451162	-0.616763
7	1	-1.057176	-0.191635	-0.400130
8	1	-0.930766	0.333136	2.069604
9	6	3.742281	-0.189516	2.136348
10	1	3.274205	-0.663970	-0.514501
11	1	1.046829	-0.667425	-1.686435
12	6	3.830500	-0.258116	3.528357
13	16	1.364465	0.609106	3.874915
14	8	1.833277	2.004449	3.959906
15	8	0.144583	0.172733	4.587853
16	8	4.831264	-0.110316	1.352718
17	1	5.617355	-0.140066	1.997703
18	6	5.164912	-0.154110	4.164435
19	8	6.219553	-0.161197	3.462194
20	7	5.163970	-0.051707	5.533026
21	1	4.248578	0.032308	5.977620
22	6	6.257712	0.057076	6.427775
23	6	7.619762	0.057480	6.007627
24	7	5.861915	0.155906	7.714653
25	6	8.602341	0.167014	7.016125
26	1	7.868891	-0.019168	4.952658
27	6	6.819820	0.262359	8.656932
28	6	8.208238	0.272790	8.373241
29	1	9.660437	0.172593	6.741108
30	1	6.460797	0.343483	9.688998
31	1	8.938813	0.361272	9.179315
32	7	2.664796	-0.399467	4.375388
33	6	2.283462	-1.814453	4.676614
34	1	2.029322	-2.379132	3.761550
35	1	3.150299	-2.290603	5.159691
36	1	1.432636	-1.816925	5.369261

## Apêndice A

### Enol G

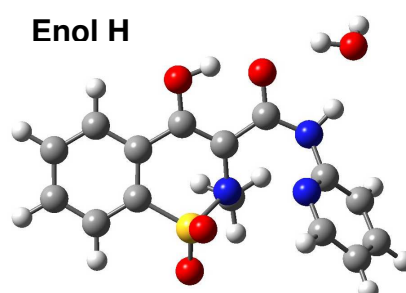
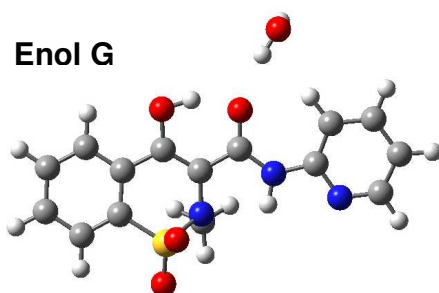
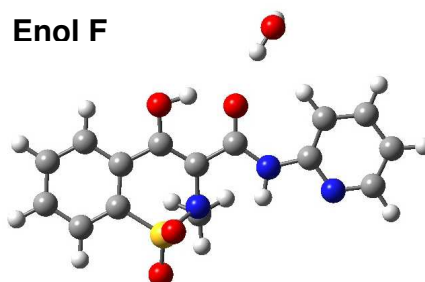
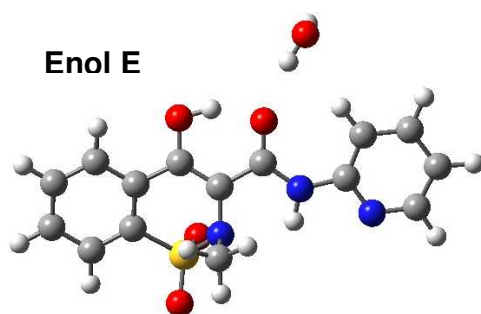
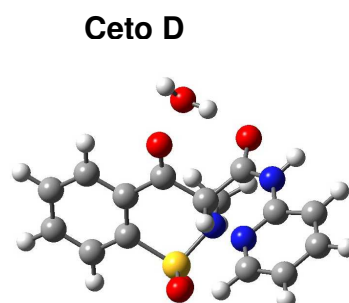
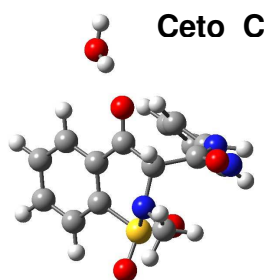
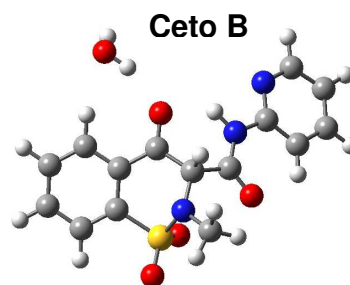
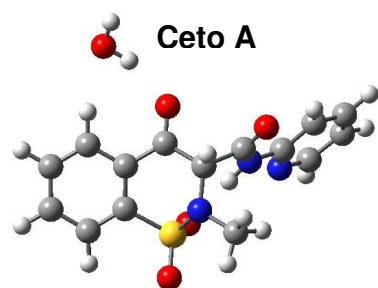
Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-4.719873	-1.228480	-0.022704
2	6	-3.401257	-1.738309	0.076023
3	6	-2.316085	-0.839333	-0.017795
4	6	-2.509962	0.565928	-0.179814
5	6	-3.841953	1.056166	-0.289468
6	6	-4.934997	0.161885	-0.213985
7	1	-5.570590	-1.911218	0.044935
8	1	-3.210709	-2.803191	0.218017
9	6	-1.355227	1.501869	-0.208501
10	1	-3.999317	2.126369	-0.425116
11	1	-5.953729	0.547788	-0.298614
12	6	-0.069499	1.123352	0.201057
13	16	-0.615147	-1.460826	-0.025496
14	8	-0.532772	-2.653085	0.848482
15	8	-0.151674	-1.524710	-1.423194
16	8	-1.633740	2.740240	-0.648494
17	1	-0.768878	3.261530	-0.516429
18	6	1.005033	2.137471	0.144553
19	8	0.737964	3.348815	-0.109396
20	7	2.310532	1.805671	0.500053
21	1	2.891364	2.644893	0.531639
22	6	2.998987	0.619778	0.053288
23	6	4.026608	0.082747	0.874644
24	7	2.650926	0.126180	-1.143636
25	6	4.723670	-1.049044	0.393407
26	1	4.251110	0.529167	1.845618
27	6	3.296236	-0.976715	-1.572754
28	6	4.348009	-1.602214	-0.855556
29	1	5.525770	-1.496640	0.986466
30	1	2.963581	-1.374553	-2.536869
31	1	4.844572	-2.485247	-1.262213
32	7	0.199771	-0.179293	0.760992
33	6	0.202935	-0.233002	2.251845
34	1	0.491083	-1.241059	2.574104
35	1	0.956089	0.490077	2.599391
36	1	-0.780558	0.034735	2.680515

## Apêndice A

### Enol H

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	4.719911	-1.228408	-0.022934
2	6	3.401311	-1.738256	0.075923
3	6	2.316124	-0.839283	-0.017802
4	6	2.509954	0.565973	-0.179867
5	6	3.841931	1.056228	-0.289650
6	6	4.934992	0.161961	-0.214256
7	1	5.570650	-1.911124	0.044630
8	1	3.210782	-2.803135	0.217956
9	6	1.355192	1.501887	-0.208490
10	1	3.999274	2.126429	-0.425332
11	1	5.953711	0.547876	-0.298987
12	6	0.069498	1.123332	0.201154
13	16	0.615194	-1.460860	-0.025329
14	8	0.151595	-1.524862	-1.422976
15	8	0.532956	-2.653059	0.848735
16	8	1.633638	2.740249	-0.648528
17	1	0.768751	3.261518	-0.516418
18	6	-1.005072	2.137413	0.144659
19	8	-0.738055	3.348762	-0.109338
20	7	-2.310559	1.805573	0.500200
21	1	-2.891401	2.644790	0.531768
22	6	-2.999007	0.619724	0.053289
23	6	-4.026707	0.082665	0.874531
24	7	-2.650882	0.126206	-1.143646
25	6	-4.723783	-1.049057	0.393158
26	1	-4.251254	0.529025	1.845522
27	6	-3.296193	-0.976647	-1.572886
28	6	-4.348052	-1.602147	-0.855825
29	1	-5.525947	-1.496668	0.986117
30	1	-2.963495	-1.374408	-2.537018
31	1	-4.844634	-2.485119	-1.262591
32	7	-0.199739	-0.179291	0.761147
33	6	-0.202800	-0.232961	2.252008
34	1	0.780707	0.034821	2.680613
35	1	-0.955963	0.490100	2.599569
36	1	-0.490889	-1.241021	2.574313

## 9. APÊNDICE B



Estruturas otimizadas em presença de uma molécula de água para cálculos com inclusão de efeito de solvente local – DFT/B3LYP/cep-31g(d,p).

## Apêndice B

A numeração utilizada nestes confôrmeros é a mesma utilizada anteriormente para as espécies ceto, acrescida dos átomos 37, 38 e 39 referentes à molécula de água.

### Ceto A + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.000706	-0.004290	-0.000311
2	6	-0.000757	-0.005007	1.417910
3	6	1.215630	-0.003506	2.142633
4	6	2.451838	-0.005929	1.438144
5	6	2.425986	-0.000963	0.012800
6	6	1.221944	0.003640	-0.720182
7	6	3.751870	-0.033583	2.194307
8	6	5.029523	-0.620750	1.522403
9	7	4.889943	-0.955463	0.085852
10	16	3.995369	0.134485	-0.866570
11	8	3.836702	0.319385	3.372562
12	6	6.320651	0.163173	1.965143
13	8	7.081941	-0.378291	2.774828
14	1	5.163267	-1.584706	2.041519
15	1	1.211322	-0.009663	3.234570
16	1	-0.947719	-0.006173	1.962307
17	1	-0.946495	-0.008172	-0.547912
18	1	1.244959	0.008922	-1.810686
19	8	4.485507	1.532012	-0.700863
20	8	3.884511	-0.430616	-2.225494
21	7	6.500136	1.401978	1.401595
22	1	5.830531	1.729167	0.694541
23	6	7.566058	2.313802	1.636963
24	6	8.615574	2.073856	2.571204
25	7	7.466088	3.428592	0.883773
26	6	9.602142	3.076522	2.701384
27	1	8.637428	1.154835	3.150469
28	6	8.419678	4.369080	1.027308
29	6	9.515281	4.253944	1.918802
30	1	10.425400	2.935529	3.406914
31	1	8.303149	5.259455	0.399108
32	1	10.258138	5.050388	1.991840
33	6	6.082817	-1.568226	-0.553722
34	1	6.351970	-2.456885	0.037841
35	1	5.814753	-1.878490	-1.571587
36	1	6.946626	-0.881723	-0.588059
37	1	1.981855	0.164488	6.203909
38	8	1.732942	0.543570	5.344407
39	1	2.575534	0.626803	4.853532

## Apêndice B

### Ceto B + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.001104	0.002939	-0.000009
2	6	0.001161	0.002317	1.418380
3	6	1.218742	0.001052	2.138487
4	6	2.456888	-0.002789	1.432841
5	6	2.432281	0.002848	0.004996
6	6	1.223635	0.008206	-0.719943
7	6	3.745053	-0.030204	2.198897
8	6	5.080269	-0.400606	1.494141
9	7	4.894804	-0.905901	0.129174
10	16	3.999082	0.118919	-0.896570
11	8	3.783548	0.189106	3.420881
12	6	6.231349	0.690828	1.629744
13	8	7.031105	0.849568	0.707541
14	1	5.447928	-1.255154	2.089943
15	1	1.212492	-0.005347	3.230145
16	1	-0.944826	-0.000184	1.964393
17	1	-0.945017	-0.002474	-0.547353
18	1	1.243504	0.006414	-1.810636
19	8	4.433916	1.530717	-0.828890
20	8	3.882083	-0.561669	-2.202941
21	7	6.287396	1.310772	2.853750
22	1	5.564996	1.078662	3.539363
23	6	7.231353	2.271076	3.307594
24	6	8.290575	2.774075	2.498300
25	7	7.005867	2.650445	4.582838
26	6	9.150195	3.727888	3.086621
27	1	8.412156	2.430205	1.474474
28	6	7.841171	3.562027	5.119912
29	6	8.932951	4.138661	4.425099
30	1	9.975819	4.143505	2.502886
31	1	7.627610	3.846226	6.156505
32	1	9.575713	4.873524	4.913153
33	6	5.982429	-1.717956	-0.478901
34	1	6.205175	-2.537373	0.224690
35	1	5.604110	-2.148685	-1.414901
36	1	6.890747	-1.128165	-0.664618
37	8	1.682535	0.344539	5.436979
38	1	2.525154	0.372385	4.941127
39	1	1.656901	1.184338	5.925857

## Apêndice B

### Ceto C + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.003330	0.000562	0.003542
2	6	-0.001659	-0.006178	1.422052
3	6	1.218101	-0.010455	2.135809
4	6	2.456042	-0.003335	1.434250
5	6	2.430413	0.009178	0.007444
6	6	1.218715	0.009256	-0.715187
7	6	3.740919	-0.030744	2.204911
8	6	5.096056	-0.212679	1.488461
9	7	4.967015	-0.770018	0.119570
10	16	3.969866	0.116325	-0.943461
11	8	3.772353	0.028598	3.442388
12	6	6.187893	0.926571	1.625464
13	8	7.357057	0.519819	1.619159
14	1	5.578370	-1.011676	2.071332
15	1	1.217177	-0.012425	3.225989
16	1	-0.946457	-0.009094	1.969961
17	1	-0.949294	-0.005195	-0.543862
18	1	1.235912	0.003311	-1.805897
19	8	4.368684	1.540326	-1.028648
20	8	3.836284	-0.672795	-2.186046
21	7	5.954070	2.290208	1.717914
22	1	6.833992	2.783234	1.553512
23	6	6.201293	-1.325902	-0.503362
24	1	6.640913	-2.028282	0.219675
25	1	5.906906	-1.865713	-1.412527
26	1	6.949011	-0.552756	-0.739011
27	6	4.831552	3.162931	1.519453
28	6	3.632512	3.066533	2.272456
29	6	2.616564	4.014180	2.010886
30	1	3.515756	2.341128	3.070991
31	6	4.116750	5.059583	0.421785
32	6	2.845403	5.026453	1.050456
33	1	1.679992	3.966742	2.572586
34	1	4.362771	5.851833	-0.294245
35	1	2.091189	5.780441	0.817342
36	7	5.087554	4.154398	0.644372
37	1	2.618028	0.780325	4.764781
38	8	1.866641	1.280932	5.144653
39	1	2.079897	1.382209	6.087304

## Apêndice B

### Ceto D + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.205059	-0.983871	0.204364
2	6	0.030478	-0.356466	1.453008
3	6	1.361616	-0.088039	1.843773
4	6	2.471553	-0.447315	1.018416
5	6	2.210679	-1.078818	-0.228181
6	6	0.882746	-1.341536	-0.634619
7	1	-1.230859	-1.197799	-0.106594
8	1	-0.793090	-0.091404	2.117899
9	6	3.913843	-0.198918	1.410311
10	1	3.061225	-1.354831	-0.853015
11	1	0.694439	-1.827744	-1.594712
12	6	4.180679	0.428596	2.803112
13	16	1.665806	0.753537	3.428720
14	8	1.864748	2.195087	3.166472
15	8	0.656385	0.303465	4.408918
16	8	4.840281	-0.392178	0.621130
17	6	5.609472	0.096816	3.292637
18	8	6.014630	-1.069806	3.405733
19	7	6.465010	1.125716	3.661204
20	1	7.345659	0.752920	4.015327
21	6	6.369137	2.545948	3.653449
22	6	7.418733	3.274103	4.290306
23	7	5.325118	3.128655	3.047356
24	6	7.339607	4.681698	4.282753
25	1	8.250858	2.754742	4.772267
26	6	5.255515	4.476091	3.061194
27	6	6.230957	5.309418	3.658433
28	1	8.123754	5.275362	4.759962
29	1	4.376402	4.904854	2.569153
30	1	6.123481	6.394913	3.634366
31	7	3.184563	0.092543	3.861791
32	6	3.118576	-1.327000	4.329748
33	1	2.259046	-1.416008	5.005563
34	1	3.036977	-2.051238	3.500629
35	1	4.038229	-1.539546	4.891096
36	1	4.128136	1.518426	2.647992
37	1	5.051649	-3.162820	1.144276
38	8	4.769742	-3.299494	2.064701
39	1	5.289033	-2.632120	2.561760



## Apêndice B

A numeração utilizada nestes confôrmeros é a mesma utilizada anteriormente para as espécies enol, acrescida dos átomos 37, 38 e 39 referentes à molécula de água.

### Enol E + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.167066	0.049355	-0.004204
2	6	-0.128387	0.012159	1.412678
3	6	1.127857	0.011216	2.056457
4	6	2.352589	0.075648	1.324673
5	6	2.293022	0.096618	-0.096386
6	6	1.039018	0.083115	-0.751714
7	1	-1.131214	0.049088	-0.518616
8	1	-1.043058	-0.017990	2.006816
9	6	3.657894	0.110060	2.035245
10	1	3.223751	0.128157	-0.663569
11	1	1.001540	0.102446	-1.843442
12	6	3.758693	0.429998	3.390560
13	16	1.227667	-0.141569	3.861556
14	8	0.052749	0.521009	4.466368
15	8	1.581639	-1.528903	4.213400
16	8	4.730205	-0.210335	1.288875
17	1	5.518617	-0.124379	1.913821
18	6	5.075124	0.333766	4.066100
19	8	6.129467	0.112273	3.395199
20	7	5.046127	0.497370	5.423751
21	1	4.113645	0.558014	5.837566
22	6	6.093328	0.494133	6.384234
23	6	7.475730	0.414067	6.055976
24	7	5.616699	0.591709	7.643734
25	6	8.390809	0.437405	7.132438
26	1	7.820634	0.346085	5.029037
27	6	6.510233	0.608636	8.652126
28	6	7.912804	0.532834	8.462403
29	1	9.462321	0.380691	6.924064
30	1	6.085808	0.686856	9.659230
31	1	8.590577	0.550809	9.317760
32	7	2.610797	0.832678	4.175831
33	6	2.353947	2.306624	4.190339
34	1	3.256999	2.792144	4.590543
35	1	2.153591	2.701993	3.178351
36	1	1.503871	2.515385	4.851684
37	1	7.974440	-0.347791	3.052657
38	8	8.935388	-0.524466	3.027095
39	1	9.004167	-1.489074	3.124831

## Apêndice B

### Enol F + H<sub>2</sub>O

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.295734	-0.008606	0.127248
2	6	-0.222609	-0.102709	1.540079
3	6	1.045249	-0.047080	2.158270
4	6	2.250868	0.071746	1.402069
5	6	2.155204	0.181454	-0.012956
6	6	0.888035	0.141239	-0.641350
7	1	-1.269434	-0.048234	-0.367240
8	1	-1.120178	-0.212761	2.150676
9	6	3.572717	0.091024	2.082274
10	1	3.069183	0.292268	-0.597222
11	1	0.823336	0.223704	-1.728860
12	6	3.738435	-0.343547	3.398640
13	16	1.177821	-0.052185	3.967458
14	8	1.410829	1.324079	4.441485
15	8	0.085692	-0.876119	4.527702
16	8	4.590185	0.580866	1.350908
17	1	5.399008	0.519039	1.951512
18	6	5.058230	-0.185241	4.056983
19	8	6.074699	0.170134	3.385177
20	7	5.074831	-0.447084	5.398656
21	1	4.165356	-0.655610	5.815438
22	6	6.133594	-0.397904	6.345716
23	6	7.466644	-0.009817	6.033638
24	7	5.717538	-0.761569	7.577713
25	6	8.398699	-0.013618	7.095853
26	1	7.760518	0.288151	5.032150
27	6	6.625690	-0.754877	8.573030
28	6	7.984503	-0.392400	8.396275
29	1	9.432695	0.281813	6.900061
30	1	6.250107	-1.052089	9.558478
31	1	8.676659	-0.404648	9.240157
32	7	2.652427	-0.916565	4.165454
33	6	2.531776	-2.403939	4.058692
34	1	2.337214	-2.730918	3.021449
35	1	3.487149	-2.834647	4.395349
36	1	1.725271	-2.746170	4.718967
37	1	7.946964	0.355631	2.939942
38	8	8.919916	0.427000	2.879445
39	1	9.210400	-0.463022	2.618634

## Apêndice B

### Enol G + H<sub>2</sub>O

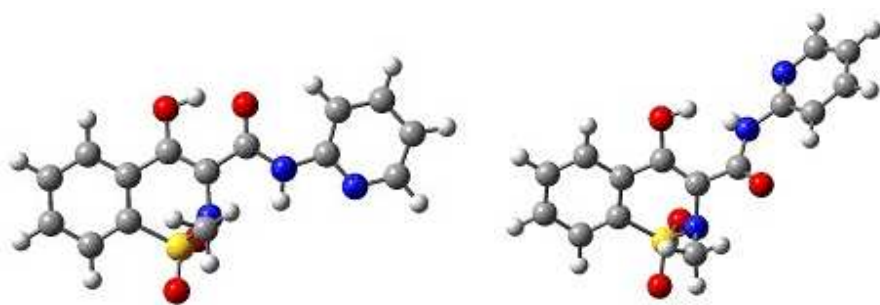
Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.525835	0.205234	0.154498
2	6	-0.373717	0.250234	1.562735
3	6	0.914260	0.070149	2.113320
4	6	2.066746	-0.126840	1.293946
5	6	1.890199	-0.182250	-0.117767
6	6	0.602007	-0.019699	-0.678256
7	1	-1.516192	0.340068	-0.287595
8	1	-1.226367	0.415471	2.223183
9	6	3.423652	-0.247862	1.889853
10	1	2.762065	-0.345233	-0.751523
11	1	0.476929	-0.063186	-1.762853
12	6	3.697536	0.102787	3.219347
13	16	1.138140	-0.011204	3.907990
14	8	0.165291	0.895833	4.558171
15	8	1.215854	-1.429893	4.298446
16	8	4.369722	-0.711095	1.054621
17	1	5.235377	-0.632598	1.579465
18	6	5.085499	-0.026415	3.713874
19	8	6.027029	-0.277995	2.884527
20	7	5.414393	0.243620	5.025902
21	1	6.436661	0.276939	5.166220
22	6	4.642290	-0.139094	6.174769
23	6	4.755951	0.643121	7.356684
24	7	3.906595	-1.255798	6.075372
25	6	4.037253	0.214808	8.495646
26	1	5.374458	1.543004	7.369475
27	6	3.197288	-1.631727	7.157874
28	6	3.228344	-0.944311	8.398057
29	1	4.096629	0.780155	9.429659
30	1	2.581455	-2.527968	7.030656
31	1	2.643075	-1.306598	9.245337
32	7	2.689201	0.689694	4.067293
33	6	2.722059	2.178305	4.150069
34	1	1.976417	2.512885	4.881503
35	1	3.726265	2.461892	4.499638
36	1	2.531437	2.654988	3.170539
37	8	8.247864	0.003147	4.552595
38	1	7.747176	-0.231162	3.737899
39	1	8.872415	0.696895	4.282096

## Apêndice B

### Enol H + H<sub>2</sub>O

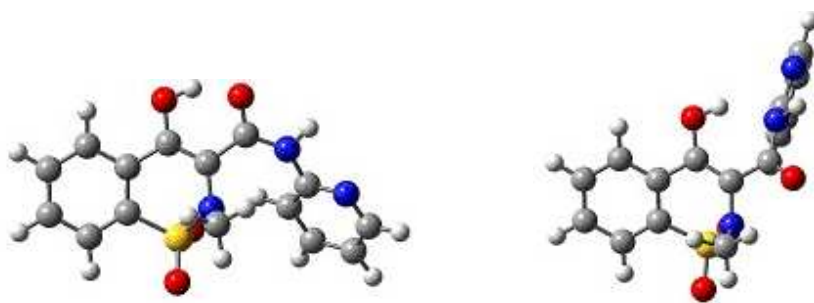
Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.503556	-0.176169	0.133976
2	6	-0.346791	-0.202162	1.542182
3	6	0.949132	-0.057675	2.084554
4	6	2.104102	0.084793	1.257424
5	6	1.923270	0.121996	-0.154343
6	6	0.627698	-0.005127	-0.706925
7	1	-1.499979	-0.283949	-0.301868
8	1	-1.201708	-0.326123	2.208709
9	6	3.467039	0.168616	1.845889
10	1	2.797437	0.243488	-0.794214
11	1	0.499358	0.023998	-1.791621
12	6	3.734485	-0.168417	3.180197
13	16	1.183709	0.046747	3.876652
14	8	1.312556	1.468375	4.242092
15	8	0.182755	-0.814420	4.546253
16	8	4.424933	0.584151	0.999093
17	1	5.289658	0.484496	1.521841
18	6	5.128313	-0.079260	3.667066
19	8	6.074329	0.125045	2.829876
20	7	5.453346	-0.338153	4.982301
21	1	6.474421	-0.404712	5.119349
22	6	4.700202	0.091209	6.127299
23	6	4.791499	-0.674125	7.322133
24	7	4.003793	1.231252	6.011360
25	6	4.093318	-0.201280	8.456229
26	1	5.378045	-1.594879	7.348142
27	6	3.312900	1.650453	7.089881
28	6	3.325243	0.983771	8.341652
29	1	4.136886	-0.752247	9.399659
30	1	2.728405	2.565516	6.949513
31	1	2.756806	1.380945	9.184747
32	7	2.710146	-0.705034	4.042169
33	6	2.691467	-2.192236	4.150695
34	1	2.480146	-2.678794	3.180312
35	1	3.686670	-2.504640	4.501444
36	1	1.937760	-2.487896	4.890582
37	1	7.795257	0.032890	3.677261
38	8	8.291466	-0.204314	4.493911
39	1	8.891497	-0.922897	4.232962

## 10. APÊNDICE C



Enol A

Enol B



Enol C

Enol D

**Confôrmeros mais estáveis da superfície em DFT para o PRX enol após otimização de geometria – DFT/B3LYP/cep-31g(d,p)**

A numeração utilizada para as coordenadas das espécies Enol A a C, bem como para as estruturas de transição para as interconversões, é a mesma utilizada anteriormente para as espécies enol E a F.

## Apêndice C

### Enol A

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.005241	0.068807	-0.017295
2	6	-0.003249	0.024674	1.399768
3	6	1.230951	-0.005316	2.084593
4	6	2.480187	0.036775	1.393948
5	6	2.467535	0.065119	-0.028057
6	6	1.235906	0.080279	-0.724501
7	1	-0.941283	0.090661	-0.563086
8	1	-0.937068	0.010359	1.963907
9	6	3.761850	0.042295	2.147761
10	1	3.417240	0.078676	-0.563669
11	1	1.234836	0.104223	-1.816840
12	6	3.821787	0.350750	3.508314
13	16	1.265566	-0.172242	3.891114
14	8	0.084688	0.513212	4.459136
15	8	1.571644	-1.570851	4.243553
16	8	4.854587	-0.292244	1.440353
17	1	5.622415	-0.230664	2.104597
18	6	5.119450	0.222873	4.212452
19	8	6.186027	-0.008503	3.568945
20	7	5.071292	0.370362	5.576107
21	1	4.140820	0.465451	5.985813
22	6	6.122302	0.313720	6.525163
23	6	7.486788	0.096786	6.174523
24	7	5.684099	0.491529	7.789629
25	6	8.424382	0.071655	7.230401
26	1	7.770656	-0.045179	5.135196
27	6	6.599285	0.459983	8.778654
28	6	7.985209	0.255220	8.565237
29	1	9.482437	-0.092596	7.009545
30	1	6.206352	0.605110	9.791175
31	1	8.680038	0.239726	9.406836
32	7	2.658403	0.766336	4.263404
33	6	2.431803	2.244800	4.293542
34	1	1.566680	2.461724	4.932430
35	1	3.332299	2.704659	4.728550
36	1	2.270718	2.660794	3.282700

## Apêndice C

### Enol B

Numeração	Número		Coordenadas (Å)		
	Atômico	X	Y	Z	
1	6	-0.006553	-0.009353	0.006125	
2	6	-0.003778	-0.002107	1.423050	
3	6	1.235715	0.000842	2.099190	
4	6	2.481684	0.033758	1.402337	
5	6	2.456920	0.010510	-0.021442	
6	6	1.220440	-0.012105	-0.708273	
7	1	-0.956418	-0.017557	-0.534244	
8	1	-0.931866	-0.004954	1.996754	
9	6	3.763263	0.099307	2.151316	
10	1	3.398891	0.018394	-0.570026	
11	1	1.213150	-0.026778	-1.800863	
12	6	3.837306	0.495694	3.478933	
13	16	1.309742	-0.093046	3.903718	
14	8	0.114026	0.563569	4.473640	
15	8	1.673317	-1.470518	4.288641	
16	8	4.845278	-0.257443	1.383617	
17	1	5.668386	-0.093117	1.884879	
18	6	5.132859	0.619787	4.248469	
19	8	5.361302	1.557313	5.020309	
20	7	6.052391	-0.404549	3.978942	
21	1	5.674422	-1.289427	3.634555	
22	6	7.357233	-0.574433	4.532814	
23	6	8.034628	0.432354	5.277102	
24	7	7.876691	-1.785987	4.247251	
25	6	9.337475	0.125702	5.730195	
26	1	7.549751	1.381393	5.489435	
27	6	9.119023	-2.056494	4.696014	
28	6	9.903130	-1.140712	5.440686	
29	1	9.896861	0.866992	6.307009	
30	1	9.505662	-3.051370	4.448941	
31	1	10.904575	-1.413857	5.777934	
32	7	2.662207	0.901697	4.210363	
33	6	2.409051	2.371814	4.297741	
34	1	1.538869	2.539516	4.944144	
35	1	3.303285	2.818006	4.751380	
36	1	2.231747	2.815861	3.300303	

## Apêndice C

### Enol C

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.036263	0.025932	-0.068196
2	6	0.035648	-0.157614	1.337194
3	6	1.271347	-0.159783	2.020401
4	6	2.512713	0.043249	1.344909
5	6	2.491587	0.213420	-0.068071
6	6	1.260749	0.201689	-0.764939
7	1	-0.910618	0.028298	-0.613795
8	1	-0.892094	-0.298308	1.893845
9	6	3.797873	0.095984	2.092944
10	1	3.435059	0.357927	-0.594784
11	1	1.254606	0.334351	-1.849430
12	6	3.850645	0.250004	3.488922
13	16	1.337109	-0.498927	3.795509
14	8	0.115310	0.029090	4.439909
15	8	1.736213	-1.909749	3.986062
16	8	4.900017	-0.011370	1.340155
17	1	5.672162	0.143602	1.999050
18	6	5.185758	0.306943	4.125535
19	8	6.227631	0.371530	3.398878
20	7	5.364520	0.402539	5.492841
21	1	6.306210	0.714376	5.732396
22	6	4.626043	-0.075025	6.619841
23	6	3.735483	-1.179828	6.543133
24	7	4.932462	0.572990	7.760342
25	6	3.098633	-1.581467	7.736707
26	1	3.553480	-1.703682	5.606895
27	6	4.328380	0.158968	8.894722
28	6	3.389682	-0.900168	8.945570
29	1	2.396859	-2.419117	7.718277
30	1	4.606150	0.703120	9.804347
31	1	2.922493	-1.183132	9.890679
32	7	2.655867	0.474396	4.264755
33	6	2.353295	1.897051	4.594247
34	1	1.465456	1.933734	5.237460
35	1	3.216817	2.294199	5.148488
36	1	2.191362	2.506268	3.686206



## Apêndice C

### Enol D

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.036423	0.065664	0.001026
2	6	-0.023371	0.028706	1.417676
3	6	1.221528	0.010112	2.083076
4	6	2.462115	0.059607	1.377230
5	6	2.426713	0.078213	-0.046072
6	6	1.184740	0.081553	-0.723333
7	1	-0.990483	0.076931	-0.531857
8	1	-0.947118	0.009869	1.998015
9	6	3.753104	0.091136	2.114623
10	1	3.365376	0.097722	-0.600140
11	1	1.168268	0.100516	-1.815700
12	6	3.835678	0.457149	3.457570
13	16	1.315823	-0.133004	3.883169
14	8	0.118786	0.487270	4.487575
15	8	1.700068	-1.520700	4.222060
16	8	4.819985	-0.255113	1.347316
17	1	5.632607	-0.189307	1.906813
18	6	5.133084	0.587368	4.185584
19	8	5.334366	1.419604	5.073209
20	7	6.206771	-0.238005	3.715698
21	1	7.104425	0.126202	4.045950
22	6	6.210159	-1.684649	3.806451
23	6	5.054071	-2.449840	4.123271
24	7	7.423072	-2.211394	3.558272
25	6	5.205504	-3.853773	4.160791
26	1	4.090419	-1.993254	4.344851
27	6	7.545536	-3.554363	3.609806
28	6	6.471862	-4.431591	3.897219
29	1	4.342403	-4.479276	4.402611
30	1	8.549590	-3.945606	3.411813
31	1	6.627370	-5.511684	3.920470
32	7	2.663761	0.854282	4.202654
33	6	2.411891	2.321553	4.325839
34	1	1.534156	2.474504	4.965770
35	1	3.300438	2.753209	4.804420
36	1	2.248912	2.792410	3.338380

## Apêndice C

### Estrutura de Transição referente à interconversão entre Enol A e Enol B

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.097531	-0.528541	0.156451
2	6	-0.002120	0.058122	1.442281
3	6	1.171330	0.199643	2.215581
4	6	2.456153	-0.191204	1.729065
5	6	2.531628	-0.792164	0.440897
6	6	1.358713	-0.959766	-0.332632
7	1	-0.800228	-0.652687	-0.454091
8	1	-0.959330	0.392045	1.845778
9	6	3.670005	0.056197	2.546340
10	1	3.502197	-1.110057	0.059307
11	1	1.428952	-1.420736	-1.320941
12	6	3.694230	0.942028	3.598565
13	16	1.085235	0.825687	3.909505
14	8	-0.038053	1.779736	4.028013
15	8	1.212095	-0.314187	4.839855
16	8	4.761641	-0.688586	2.149974
17	1	5.565305	-0.363206	2.593672
18	6	4.956133	1.195046	4.415595
19	8	5.678968	2.186475	4.234086
20	7	5.190549	0.210813	5.357154
21	1	4.486106	-0.520969	5.460385
22	6	6.233774	0.129903	6.323294
23	6	7.264145	1.106002	6.444245
24	7	6.134068	-0.970034	7.097575
25	6	8.236352	0.889477	7.446714
26	1	7.280177	1.973191	5.788942
27	6	7.072337	-1.151581	8.047961
28	6	8.150362	-0.258606	8.272168
29	1	9.046193	1.611792	7.579457
30	1	6.958085	-2.053337	8.659777
31	1	8.881595	-0.458306	9.057507
32	7	2.547185	1.710726	4.003399
33	6	2.518506	3.134198	3.553156
34	1	1.670976	3.639687	4.032196
35	1	3.462639	3.592518	3.879595
36	1	2.438563	3.214168	2.453864

## Apêndice C

### Estrutura de Transição referente à interconversão entre Enol C e Enol D

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.258037	-0.737407	0.226239
2	6	0.045134	0.149677	1.309026
3	6	1.111795	0.397177	2.202741
4	6	2.404923	-0.185919	2.032893
5	6	2.591281	-1.084711	0.943225
6	6	1.524122	-1.358165	0.056554
7	1	-0.556244	-0.947640	-0.471346
8	1	-0.919741	0.632876	1.470475
9	6	3.531213	0.198843	2.914687
10	1	3.569030	-1.544169	0.798567
11	1	1.682049	-2.049634	-0.774789
12	6	3.492226	1.282639	3.763014
13	16	0.836450	1.383780	3.682791
14	8	-0.174854	2.428697	3.419135
15	8	0.665312	0.458189	4.824085
16	8	4.636186	-0.620331	2.792750
17	1	5.429244	-0.160786	3.122761
18	6	4.776362	1.758950	4.437926
19	8	5.519472	2.558652	3.841801
20	7	5.149354	1.282746	5.680261
21	1	6.074187	1.613129	5.964526
22	6	4.618672	0.326816	6.599186
23	6	3.268310	-0.113105	6.603491
24	7	5.551143	-0.077467	7.487015
25	6	2.904406	-1.055076	7.590711
26	1	2.524562	0.263251	5.907762
27	6	5.176289	-0.969314	8.426529
28	6	3.869033	-1.505997	8.525336
29	1	1.873565	-1.417032	7.627326
30	1	5.958890	-1.269772	9.132469
31	1	3.622418	-2.229997	9.304001
32	7	2.357160	2.156640	3.884993
33	6	2.498431	3.517433	3.276191
34	1	1.615603	4.111444	3.539629
35	1	3.401134	3.976165	3.700920
36	1	2.610324	3.460792	2.179247

## Apêndice C

### Estrutura de Transição referente à interconversão entre Enol A e Enol C

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.271039	-0.615320	0.112384
2	6	0.332254	-0.644384	1.528484
3	6	1.543546	-0.290180	2.160953
4	6	2.690879	0.119494	1.416328
5	6	2.616877	0.122717	-0.005167
6	6	1.411133	-0.242219	-0.647909
7	1	-0.658325	-0.888286	-0.393757
8	1	-0.528514	-0.937515	2.131483
9	6	3.930325	0.536611	2.117924
10	1	3.494592	0.417757	-0.581040
11	1	1.357515	-0.233209	-1.739051
12	6	3.939467	0.927501	3.475411
13	16	1.731306	-0.420430	3.958844
14	8	0.420994	-0.178769	4.599072
15	8	2.510237	-1.638507	4.253847
16	8	5.048251	0.506364	1.385944
17	1	5.792014	0.797460	2.021221
18	6	5.223275	1.282819	4.083453
19	8	6.294352	1.244734	3.423680
20	7	5.213170	1.711798	5.462001
21	1	5.350996	2.723374	5.537575
22	6	6.089192	1.059855	6.376736
23	6	6.217050	-0.360226	6.374628
24	7	6.700117	1.870068	7.261611
25	6	7.053522	-0.940119	7.349130
26	1	5.673373	-0.970103	5.650638
27	6	7.481466	1.290627	8.200361
28	6	7.706010	-0.103206	8.292745
29	1	7.183463	-2.025245	7.380860
30	1	7.956553	1.978792	8.908513
31	1	8.357532	-0.510860	9.067766
32	7	2.736898	0.920597	4.267915
33	6	2.066659	2.232185	4.478228
34	1	1.171650	2.079506	5.093494
35	1	2.770781	2.874048	5.028083
36	1	1.792348	2.715758	3.522300

## 11. APÊNDICE D

As coordenadas dos Intermediários 1, 2, 3 e produtos obedecem à mesma numeração das espécies Enol A a D, acrescida dos átomos 37 e 38 referentes à molécula de Oxigênio.

### Intermediário 1

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.197482	0.447538	0.067105
2	6	-0.142293	0.211263	1.465044
3	6	1.121813	0.068275	2.074111
4	6	2.336553	0.174185	1.330948
5	6	2.260315	0.406790	-0.070670
6	6	0.996882	0.538663	-0.693953
7	1	-1.168020	0.560032	-0.422525
8	1	-1.048603	0.137276	2.067831
9	6	3.646559	0.077833	2.013631
10	1	3.184177	0.490933	-0.642993
11	1	0.943130	0.720427	-1.769802
12	6	3.778388	0.312842	3.394964
13	16	1.258273	-0.339771	3.834082
14	8	0.102852	0.228048	4.559100
15	8	1.617707	-1.763657	3.968851
16	8	4.690082	-0.233565	1.240489
17	1	5.500406	-0.180167	1.853460
18	6	5.118276	0.125911	4.013465
19	8	6.144398	-0.025766	3.290891
20	7	5.142562	0.127162	5.383317
21	1	4.236442	0.147812	5.853288
22	6	6.246931	-0.013855	6.262383
23	6	7.595247	-0.130491	5.817123
24	7	5.871982	-0.016895	7.558848
25	6	8.589768	-0.253693	6.812628
26	1	7.826797	-0.126270	4.755406
27	6	6.840067	-0.138983	8.488426
28	6	8.218266	-0.259975	8.179901
29	1	9.638942	-0.345574	6.519723
30	1	6.499062	-0.140025	9.529606
31	1	8.958472	-0.355268	8.976305
32	7	2.652868	0.578796	4.253986
33	6	2.399022	2.008935	4.628999
34	1	1.622810	2.030658	5.403271
35	1	3.338353	2.414162	5.030890
36	1	2.093475	2.619440	3.764604
37	8	4.433923	2.601182	2.336467
38	8	3.645064	3.260428	1.616539

## Apêndice D

### Intermediário 2

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.064729	-0.102924	0.181123
2	6	-0.010988	-0.132410	1.596362
3	6	1.246811	-0.048435	2.236038
4	6	2.456612	0.073604	1.488942
5	6	2.377678	0.116485	0.069101
6	6	1.127259	0.018892	-0.580503
7	1	-1.032607	-0.170399	-0.321919
8	1	-0.921920	-0.207183	2.192342
9	6	3.812201	0.197022	2.129451
10	1	3.305150	0.217831	-0.496211
11	1	1.078476	0.039920	-1.671532
12	6	3.938206	-0.076635	3.670951
13	16	1.280322	-0.149617	4.053462
14	8	0.252954	0.759331	4.599871
15	8	1.303266	-1.570087	4.444612
16	8	4.805748	0.541131	1.481925
17	1	6.269585	0.243199	2.754738
18	6	4.070348	-1.635483	3.866164
19	8	4.012960	-2.375926	2.878931
20	7	4.299896	-1.994056	5.162181
21	1	4.325195	-1.253550	5.862739
22	6	4.470159	-3.294375	5.700893
23	6	4.431566	-4.475486	4.905518
24	7	4.669367	-3.281352	7.034673
25	6	4.614467	-5.704705	5.575965
26	1	4.264178	-4.410843	3.833254
27	6	4.841206	-4.468335	7.650169
28	6	4.825021	-5.715458	6.977522
29	1	4.591318	-6.638934	5.008632
30	1	4.999144	-4.421069	8.733505
31	1	4.969965	-6.645597	7.530050
32	7	2.819406	0.533413	4.437562
33	6	2.831311	2.031040	4.477095
34	1	1.959309	2.355976	5.054439
35	1	3.749690	2.342464	4.988619
36	1	2.800287	2.486817	3.470052
37	8	5.097561	0.586926	4.198043
38	8	6.283641	-0.085766	3.684969

## Apêndice D

### Intermediário 3

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.116803	0.492418	-0.002468
2	6	-0.065014	0.035315	1.335971
3	6	1.202081	-0.116563	1.947935
4	6	2.411877	0.196033	1.275380
5	6	2.341150	0.660075	-0.062327
6	6	1.082859	0.800688	-0.696410
7	1	-1.083850	0.611594	-0.497039
8	1	-0.970999	-0.195234	1.898225
9	6	3.773039	0.025772	1.942692
10	1	3.262555	0.901919	-0.594946
11	1	1.037806	1.153153	-1.729795
12	6	3.838375	0.092241	3.529744
13	16	1.324177	-0.713674	3.648207
14	8	0.070131	-0.415693	4.367192
15	8	1.914147	-2.069201	3.658126
16	8	4.465526	-0.963950	1.294647
17	1	5.214783	-1.225885	1.893274
18	6	4.752194	-0.983964	4.199625
19	8	5.711812	-1.450612	3.552909
20	7	4.460640	-1.252940	5.498906
21	1	3.600974	-0.838721	5.864071
22	6	5.127014	-2.127130	6.401303
23	6	6.290800	-2.868595	6.051773
24	7	4.533353	-2.164148	7.611056
25	6	6.845586	-3.696252	7.053611
26	1	6.716960	-2.790696	5.054860
27	6	5.080885	-2.962497	8.548624
28	6	6.237104	-3.753553	8.331535
29	1	7.738740	-4.286990	6.834171
30	1	4.572476	-2.971573	9.519021
31	1	6.635781	-4.382436	9.129610
32	7	2.565944	0.313853	4.275199
33	6	2.152921	1.734212	4.482867
34	1	1.186502	1.716440	5.002004
35	1	2.901042	2.220014	5.123122
36	1	2.068828	2.298409	3.539098
37	8	4.599404	1.312266	3.430132
38	8	4.507568	1.328736	1.947771

## Apêndice D

### Produtos

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.633665	0.035852	-0.337784
2	6	0.399710	0.026598	1.063250
3	6	1.537912	0.017949	1.893706
4	6	2.857534	0.023027	1.389800
5	6	3.084454	0.030399	-0.005431
6	6	1.955499	0.036155	-0.863807
7	1	-0.219170	0.042904	-1.021063
8	1	-0.610650	0.026720	1.474273
9	6	3.915709	0.025040	2.462690
10	1	4.105852	0.032451	-0.389112
11	1	2.101117	0.042370	-1.946624
12	6	8.570354	0.865962	3.615925
13	16	1.569954	0.000363	3.699240
14	8	1.051724	1.255244	4.279063
15	8	1.114531	-1.291466	4.251408
16	8	5.133878	0.019749	2.252657
17	1	6.782415	0.424149	2.995757
18	6	9.057205	0.356897	2.215525
19	8	8.247887	-0.067168	1.380303
20	7	10.415834	0.454630	2.097107
21	1	10.907549	0.837235	2.908021
22	6	11.239753	0.084511	1.003779
23	6	10.719569	-0.474346	-0.199371
24	7	12.548915	0.315631	1.232103
25	6	11.652098	-0.804077	-1.207888
26	1	9.649778	-0.633081	-0.314374
27	6	13.417411	-0.007068	0.253197
28	6	13.032576	-0.570499	-0.989459
29	1	11.302165	-1.237414	-2.148609
30	1	14.472326	0.193449	0.471411
31	1	13.782969	-0.812445	-1.744268
32	7	3.317244	0.045416	3.715200
33	6	4.034169	-0.006526	5.005931
34	1	4.024031	-1.031133	5.409877
35	1	5.067572	0.319405	4.831628
36	1	3.546885	0.681886	5.712337
37	8	9.350269	1.289878	4.459088
38	8	7.248135	0.788001	3.794255



## Apêndice D

As coordenadas das Estruturas de Transição seguem a mesma numeração dos Intermediários 1 a 3 e produtos.

### Estrutura de Transição entre Intermediários 1 e 2

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.097509	-0.757089	0.317516
2	6	0.217379	-0.564899	1.714589
3	6	1.437829	-0.079760	2.234509
4	6	2.551578	0.231541	1.396105
5	6	2.401861	0.026960	-0.006287
6	6	1.188410	-0.465273	-0.537802
7	1	-0.841266	-1.132234	-0.097615
8	1	-0.613680	-0.779135	2.388265
9	6	3.775695	0.728023	1.838742
10	1	3.246026	0.260471	-0.655875
11	1	1.092332	-0.619216	-1.614992
12	6	3.955929	1.152041	3.284931
13	16	1.615944	0.072105	4.021320
14	8	0.349686	0.557841	4.606425
15	8	2.262565	-1.148765	4.535513
16	8	4.620190	0.815654	0.856926
17	1	5.855919	1.353210	1.420687
18	6	5.164614	0.664982	4.061718
19	8	6.021132	0.022410	3.508335
20	7	5.182721	1.053297	5.372433
21	1	4.365309	1.555706	5.719542
22	6	6.157065	0.784974	6.367330
23	6	7.351224	0.050936	6.113059
24	7	5.824572	1.303979	7.567406
25	6	8.232324	-0.134697	7.201084
26	1	7.554239	-0.342720	5.120472
27	6	6.682070	1.111153	8.589287
28	6	7.902988	0.401225	8.470904
29	1	9.161325	-0.692189	7.055292
30	1	6.379461	1.544364	9.549141
31	1	8.558318	0.277045	9.334890
32	7	2.723431	1.376837	4.113968
33	6	1.996238	2.709477	4.064016
34	1	1.162969	2.656181	4.773755
35	1	2.637981	3.535708	4.383831
36	1	1.641474	2.919597	3.039773
37	8	4.539527	2.992209	2.715506
38	8	4.764437	3.522643	1.463886

## Apêndice D

### Estrutura de Transição entre Intermediários 1 e 3 (QST2)

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.021360	-0.103881	0.065477
2	6	0.080661	-0.040061	1.484862
3	6	1.348951	0.010858	2.087552
4	6	2.546741	-0.006657	1.316482
5	6	2.475341	-0.078763	-0.100044
6	6	1.205044	-0.127700	-0.718868
7	1	-0.953942	-0.136364	-0.427247
8	1	-0.820996	-0.029913	2.098303
9	6	3.816001	0.115037	2.025073
10	1	3.394462	-0.054405	-0.685000
11	1	1.133626	-0.170471	-1.807763
12	6	3.933738	1.094136	3.216025
13	16	1.589542	-0.016513	3.882397
14	8	0.337650	0.356146	4.568132
15	8	2.297653	-1.281854	4.191042
16	8	4.894527	-0.378016	1.521931
17	1	5.684673	-0.120728	2.217481
18	6	5.220500	0.752973	4.029290
19	8	6.236113	0.303211	3.419024
20	7	5.170489	0.999358	5.350363
21	1	4.248124	1.239098	5.721235
22	6	6.190516	0.868011	6.340452
23	6	7.529999	0.498997	6.038249
24	7	5.730957	1.143384	7.575686
25	6	8.428746	0.420763	7.126548
26	1	7.834699	0.289652	5.016245
27	6	6.605861	1.059461	8.597218
28	6	7.968628	0.702851	8.435751
29	1	9.470624	0.142452	6.949138
30	1	6.200871	1.287685	9.588837
31	1	8.632968	0.651447	9.300149
32	7	2.743601	1.219440	4.100360
33	6	2.236969	2.618091	4.342418
34	1	1.300364	2.528745	4.906264
35	1	2.979920	3.141589	4.964836
36	1	2.120097	3.134239	3.376701
37	8	4.242043	2.300424	2.520839
38	8	3.134091	2.707407	1.639280

## Apêndice D

### Estrutura de Transição entre Intermediário 3 e Produtos

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.754057	0.662632	-1.205622
2	6	0.114354	1.032428	0.004482
3	6	0.746165	0.643350	1.204787
4	6	1.959703	-0.068215	1.236988
5	6	2.595220	-0.433289	0.030578
6	6	1.977142	-0.063723	-1.190655
7	1	0.297774	0.936680	-2.160055
8	1	-0.825919	1.585376	0.010598
9	6	2.477161	-0.359388	2.642057
10	1	3.531975	-0.991302	0.049846
11	1	2.448363	-0.341213	-2.136845
12	6	4.373667	1.057575	3.805892
13	16	0.171799	0.969127	2.880945
14	8	0.347699	2.391876	3.243293
15	8	-1.129584	0.329696	3.180019
16	8	2.989297	-1.621797	2.759569
17	1	3.560985	-1.640809	3.580854
18	6	4.715020	0.011886	4.937365
19	8	4.420391	-1.201575	4.877542
20	7	5.389324	0.607974	5.951817
21	1	5.579551	1.606212	5.823056
22	6	5.916847	0.036429	7.144157
23	6	5.798781	-1.345094	7.465710
24	7	6.532320	0.950997	7.919646
25	6	6.370907	-1.768024	8.687126
26	1	5.292621	-2.030913	6.791397
27	6	7.070233	0.523131	9.078362
28	6	7.021594	-0.824269	9.518558
29	1	6.307821	-2.819354	8.979406
30	1	7.563021	1.291091	9.684386
31	1	7.475023	-1.112922	10.468425
32	7	1.419149	-0.015834	3.550888
33	6	1.302037	-0.462960	4.947484
34	1	0.234404	-0.469557	5.212915
35	1	1.690698	-1.488045	5.031003
36	1	1.843231	0.200023	5.644607
37	8	4.876192	2.173507	3.889201
38	8	3.644434	0.688535	2.749085

## Apêndice D

### Estrutura de Transição entre Intermediários 1 e 3 (QST3)

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	-0.073941	0.165262	-0.053805
2	6	-0.062496	0.103816	1.361607
3	6	1.178032	0.023913	2.034080
4	6	2.416046	0.007424	1.321907
5	6	2.378879	0.079349	-0.098930
6	6	1.144375	0.148500	-0.782088
7	1	-1.028476	0.228628	-0.582299
8	1	-0.991266	0.129367	1.933823
9	6	3.767676	-0.045209	1.986605
10	1	3.326455	0.076083	-0.639429
11	1	1.129242	0.192161	-1.873427
12	6	3.851046	-0.253451	3.540493
13	16	1.162090	-0.138902	3.844437
14	8	0.211013	0.833835	4.415905
15	8	1.069099	-1.572019	4.175101
16	8	4.807617	0.107105	1.339422
17	1	6.236041	-0.271366	2.711709
18	6	3.902758	-1.805294	3.823597
19	8	3.849054	-2.599233	2.880164
20	7	4.027171	-2.100999	5.150616
21	1	4.054463	-1.325655	5.811613
22	6	4.097642	-3.375209	5.768345
23	6	4.041205	-4.597480	5.038601
24	7	4.223797	-3.294686	7.108746
25	6	4.123472	-5.792982	5.785562
26	1	3.937563	-4.587345	3.956528
27	6	4.298700	-4.451005	7.797961
28	6	4.256280	-5.732770	7.195369
29	1	4.084030	-6.756326	5.270153
30	1	4.401444	-4.348598	8.884148
31	1	4.323583	-6.635208	7.805731
32	7	2.729273	0.406051	4.249190
33	6	2.908404	1.841663	4.557895
34	1	2.152340	2.555120	4.196819
35	1	2.977265	1.970512	5.649705
36	1	3.868513	2.157141	4.123984
37	8	5.061818	0.390739	4.030517
38	8	6.158809	-0.497866	3.667218

## Apêndice D

### Estrutura de Transição entre Intermediário 2 e Produtos

Numeração	Número Atômico	Coordenadas (Å)		
		X	Y	Z
1	6	0.028150	-0.063980	0.005369
2	6	0.033499	-0.056983	1.420881
3	6	1.279458	-0.008030	2.090429
4	6	2.514016	0.051374	1.392527
5	6	2.489837	0.047319	-0.024807
6	6	1.252524	-0.013238	-0.711185
7	1	-0.922148	-0.104339	-0.532542
8	1	-0.892308	-0.083890	1.997338
9	6	3.853085	0.092025	2.121665
10	1	3.430648	0.085036	-0.576741
11	1	1.243437	-0.019747	-1.803899
12	6	3.885730	0.631910	3.614836
13	16	1.343800	-0.016950	3.897556
14	8	0.083302	0.525977	4.438931
15	8	1.890661	-1.308232	4.366715
16	8	4.559178	-1.044682	1.822459
17	1	5.253057	-1.148561	2.527537
18	6	4.701494	-0.230545	4.631447
19	8	5.638944	-0.936984	4.208336
20	7	4.365726	-0.048171	5.934653
21	1	3.532592	0.515534	6.112199
22	6	4.942854	-0.631860	7.095991
23	6	6.043116	-1.533773	7.049943
24	7	4.331134	-0.231139	8.228407
25	6	6.510373	-2.034672	8.285764
26	1	6.487793	-1.814788	6.098733
27	6	4.794815	-0.724265	9.393770
28	6	5.881425	-1.629762	9.488729
29	1	7.352076	-2.731849	8.303657
30	1	4.274048	-0.380877	10.294394
31	1	6.213127	-1.996677	10.461718
32	7	2.596976	1.134687	4.180747
33	6	2.205473	2.560764	3.924087
34	1	2.121945	3.084885	4.887506
35	1	2.969161	3.044047	3.303881
36	1	1.233762	2.607459	3.411296
37	8	4.740127	1.707920	3.189989
38	8	4.590572	1.345299	1.756555