Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Física "Gleb Wataghin"

Estrutura Eletrônica de Melaninas Solvatadas

Pedro Alves da Silva Autreto

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física

Orientador:
Prof. Dr. Douglas Soares Galvão

Campinas 16 de agosto de 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO IFGW - UNICAMP

Au83e

Autreto, Pedro Alves da Silva
Estrutura eletrônica de melaninas solvatadas / Pedro Alves da Silva Autreto. -- Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador: Douglas Soares Galvão.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física "Gleb Wataghin".

1. Melanina. 2. Estrutura eletrônica. 3. Solventes. 4. Análise espectral. 5. Métodos semi-empíricos. I. Galvão, Douglas Soares. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Física "Gleb Wataghin". III. Título.

- **Título em inglês:** Electronic structure of solvated melanins
- **Palavras-chave em inglês (Keywords):**
  1. Melanin
  2. Electronic structure
  3. Solvents
  4. Spectroscopy
  5. Semi-empirical methods
- **Área de concentração:** Física Atômica e Molecular
- **Titulação:** Mestre em Física
- **Banca examinadora:**
  Prof. Douglas Soares Galvão
  Prof. Carlos Frederico de Oliveira
  Prof. Mário Noboru Tamashiro
- **Data da defesa:** 02.03.2007
- **Programa de Pós-Graduação em:** Física

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE MESTRADO DE **PEDRO ALVES DA SILVA AUTRETO – RA 040835** APRESENTADA E APROVADA AO INSTITUTO DE FÍSICA "GLEB WATAGHIN", DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 02 / 03 / 2007.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Douglas Soares Galvão (Orientador do Candidato) – DFA/IFGW/UNICAMP

Prof. Dr. Carlos Frederico de Oliveira Graeff – DF/UNESP - BAURU

Prof. Dr. Mario Noboru Tamashiro – DFA/IFGW/UNICAMP

"Seja quem você for. Seja qualquer posição que você tenha na vida. Num nível altíssimo ao mais baixo social. Tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e fé em Deus. Que um dia você chega lá, de alguma maneira você chega lá. "

Ayrton Senna

Dedico esta dissertação de mestrado a todos que de um jeito ou de outro contribuíram para o que eu sou e o que realizei hoje. Em particular à minha família, Autreto, especialmente à minha mãe, Marilene, e ao meu pai, José; ao meu orientador, Prof. Douglas e ao meu, já, irmão, Eder.

Agradecimentos

Uma dissertação de mestrado não pode ser considerada fruto de apenas 2 anos de estudo, por mais árduos que estes tenham sido.

Uma dissertação de mestrado é conseqüência de uma jornada mais longa, que começou há 23 anos. Assim não haveria como agradecer a cada uma das pessoas que me ajudaram a ser o que sou hoje. Tenho certeza, contudo, que em cada etapa anterior agradeci a cada uma delas.

Deste modo me atentarei a mencionar apenas as pessoas intimamente ligadas a esta etapa e relacionadas a este projeto de mestrado. Assim agradeço:

- sobretudo, a orientação sempre dedicada, amiga, respeitosa do Prof. Douglas. Professor muito obrigado pela confiança no meu trabalho, pela acolhida e por sempre me estimular a buscar por novos horizontes;

- à minha família, Autreto. Saibam que cada um de vocês faz parte do que sou hoje. Em especial agradeço à minha mãe, Marilene e ao meu pai, José, por sempre acreditarem em mim. Agradeço às minhas irmãs Jaqueline e Kéroline pela conversa e pela diversão. Agradeço também ao meu irmão Fernando, à minha cunhada, Renata, aos meus sobrinhos José e Fernando, além do meu afilhado Pedro pela alegria dada;

- ao meu, já, irmão Eder pela amizade, por tantas e tantas jornadas. Quaisquer que fossem nossas desavenças, nossas divergências eu já não teria como não te dedicar este projeto. Dedico-te ainda mais por que estas pouco existiram. Obrigado companheiro por compartilhar intensamente comigo todos os desafios e todas as conquistas de nossa juventude;

- ao Professor Lavarda que me iniciou nesta linha de pesquisa. Agradeço a força, a dedicação e a preocupação que tem sempre em colaborar com tudo o que é relacionada a minha vida. Esta dissertação é fruto direto de sua orientação também;

- ao Professor Fernando Barroso pela compreensão na minha escolha em ter vindo a Campinas. Obrigado pela orientação sempre sincera e amiga e que muito me ajudou nesta dissertação quanto ao estudo dos líquidos;

- ao Grupo de Sólidos Orgânicos e Novos Materiais (GSONM) pela excelente receptividade e pela colaboração no desenvolvimento da Dissertação. Nominalmente agradeço ao Vitor, co-orientador neste projeto, pelas discussões sempre muito produtivas e pela ajuda. À Scheila e à Karla, minhas companheiras de sala e que tanto me ajudaram com dicas no desenvolvimento deste projeto. Ao Fernando Sato pela grande acolhida, pelas discussões e pela grande amizade que construímos. Ao Bruno, Gustavo e Marcelo pela divisão de idéias e companherismo;

- ao Instituto de Física "Gleb Wataghin" e à Unicamp pela excelente infra-estrutura e pelo apoio em tantas atividades desenvolvidas por mim neste curto período de 2 anos. Em especial agradeço às secretárias do DFA: Márcia e Rosa pelo sempre pronto e útil atendimento. Aos secretários da pós: Maria Ignez, Cássia e Armando pela atenção e pela competência que atendem sempre prontamente aos alunos;

- aos editores da Revista do IFGW, Physicae, a qual tenho o privilégio de chefiar há um ano;

- aos membros das comissões organizadoras do Encontro de Jovens Pesquisadores (EJP);

- à diretoria da Associação de pós-graduandos em Física (APGF), a qual tive o prazer de vice presidir;

- aos meus grande amigos da Unicamp. Especialmente à Silvânia pelo companheirismo, prontidão e por estar sempre ao meu lado em grandes momentos de tristezas e alegrias;

- ao Roberto, meu grande amigo de graduação, pelas conversas e por ser um excelente parceiro em diversos projetos, dentre eles a APGF, EJP e Physicae;

- aos professores das disciplinas cursadas no mestrado: Prof. Iakov, Prof. Arnaldo, Prof. Marco Aurélio e Prof. Rubens pelo ensino de qualidade, pelo apoio e pela preparação de bons físicos;

- aos meus amigos de Campinas: Junior, Neemias e Braulio, pela diversão, pela atenção dada e por serem pessoas que me acolheram uma grande família;

- ao meu parceiro, grande amigo Tiago por fortalecer ainda mais nossa amizade, propor novos projetos e me auxiliar naqueles que acredito. Obrigado mesmo meu grande irmão;

- aos meus amigos de Ourinhos: Ana Carla, Junior e Fernando que muito contribuem nas discussões;
- aos meus amigos de graduação: Renata, Cleber, Douglas, Fabiano e Rafael pela ajuda e diversão;
- ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro;
- à banca que aceitaste ler e contribuir com este projeto.

Por fim gostaria de agradecer a você pelo interesse em ler esta dissertação feita com muita dedicação.

Resumo

As melaninas constituem uma classe de pigmentos biológicos de destaque devido, sobretudo, a sua predominante presença nos tecidos dos mamíferos. Há fortes evidências que sugerem que a pigmentação por melanina tem por objetivo proteger a pele contra efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta. Além deste papel de fotoproteção, outras funções biológicas são especuladas em razão da presença do pigmento em regiões não iluminadas do corpo como por exemplo no cérebro em que há uma aparente destruição preferencial das células que contém melanina quando ocorrem doenças como o mal de Parkinson. Apesar de décadas de investigações, nenhuma amostra de melanina foi estruturalmente bem caracterizada. Dentre os diversos obstáculos que são responsáveis pelo lento progresso que marca a pesquisa deste pigmento, o maior deles é que as melaninas naturais são altamente insolúveis e de presumido alto peso molecular. Pesquisas recentes desenvolvem sínteses alternativas para as melaninas utilizando outros solventes e demonstram que até 20 % da estrutura desta pode ser composta por água. Assim, neste trabalho investigamos, por métodos quânticos, a geometria e estrutura eletrônica das moléculas 5,6 indolquinona, suas formas reduzidas (semiquinona e hidroquinona) e 27 dímeros obtidos a partir destas, em seus estados neutros e iônicos (± 1 e ± 2), no vácuo e nos solventes DMF(dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido) e água. Verificamos como o solvente altera as propriedades eletrônicas e espectroscópicas destas estruturas e como este pode ser fundamental para a determinação de suas geometrias. Utilizamos dois modelos para simular o solvente: um modelo contínuo, COSMO (Conductor-like Screening Model) e um discreto, que considera explicitamente cada molécula do solvente e é baseado em simulações Monte Carlo. Notamos que o solvente altera a propriedade de aceitador de dois elétrons de diversas estruturas, fato até então não observado e de importante conseqüência biológica, visto as eumelaninas poderem ser base de um mecanismo de defesa celular contra radicais livres. Os picos dos espectros de absorção, de um modo geral, são deslocados para o vermelho e, em alguns casos, tem um alargamento. Isto poderia contribuir para a construção da larga banda característica das eumelaninas. Diversos outros aspectos importantes, em excelente acordo com dados experimentais, são também apresentados ao se considerar o solvente. Um dos mais relevantes mostra que o solvente tem forte influência na geometria da molécula com o menor custo de dimerização, o que nos leva a concluir que esta pode ser de fato a semente de "nucleação" para a formação do polímero de melanina.

Abstract

Melanins belong to an important class of biological pigments due to its abundant presence in mamal tissues. There are strong evidences that suggest that the pigmentation due to melanin would protect the skin against the biochemical devastation induced by solar exposure. Besides the photoprotection feature, other biological functions have been speculated to melanin due to its presence in non-illuminated areas of the body and the apparent preferential destruction of melanin-containing cells in the substancia nigra of the brain in Parkinsonism. Unfortunately, in what concerns structural and chemical composition, no melanin sample has been fully and unambiguously characterized yet, despite the enormous amount of experimental work done so far. The main difficulty for that is that melanin is insoluble in most organic solvents and has high molecular weight. A new synthetic route for melanins, using organic solvents, has been recently achieved and it was demonstrated that about 20 % of the structure of the pigment is composed by water. In this work we have investigated using quantum methods the geometries and electronic structure of 5,6 indolquinone, their redox forms (semiquinone and hidroquinone) and 27 dimers associated, in their neutral and ionic states (± 1 e ± 2). The calculation were carried in vacuum and in the solvents dimethyl sulfoxide (DMSO), N,N-dimethyl formamide (DMF) and water. We study the effect of the solvent on the electronic and spectroscopic properties and its importance to determine eumelanin structure. Two models for solvents were used. The first was a continuum model, COSMO (Conductor-like Screening Model), and the second one (based on Monte Carlo simulations) explicitly considers each molecule of the solvent. The results showed that the solvents affected the electron accepton properties allowing the acceptance of two electrons. These aspects have been not been observed before from vacuum calculations and it is of important biological consequence because the melanins can be the base of mechanism of cellular defense against free radicals. The peaks of absorption spectra of the solvated structure are dislocated from red and broadened. This could contribute to the characteristic broad band of eumelanins. Many others important aspects are in better agreement with experimental data when solvent aspects are explicitly taken into account. One of most important results was the observation that solvent effects can alter the order of the lowest energy dimer configuration in relation to the structures in vacuum. This dimer was suggested to be the nucleation seed for the polymer formation.

Sumário

1 Introdução **1**

2 Sistema Alvo: Melaninas **5**

2.1 Características biológicas diferenciáveis das melaninas 6

2.2 Estudos estruturais - Melaninas como heteropolímeros e nanoagregados 10

2.3 Estudos Eletrônicos - Melaninas como semicondutores amorfos 15

2.4 Hidratação 19

2.5 Água e a Teoria do Semicondutor amorfo 22

3 Modelos **27**

3.1 O método de Hartree-Fock 29

3.1.1 Descrição da Aproximação: Hamiltoniano e Função de Onda de Hartree-Fock 29

3.1.2 Funcional energia eletrônica 36

3.1.3 Equações de Hartree-Fock para orbitais moleculares 39

3.1.4 Método de Hartree-Fock-Roothan 44

3.1.5 Aproximações Semiempíricas 49

3.1.6 Interação de Configuração e Parametrização Espectroscópica 51

3.2 Modelos para o Solvente 53

3.2.1 Modelo Contínuo - COSMO 53

3.2.2 Modelo Discreto - Monte Carlo 54

4 Procedimentos Computacionais **59**

4.1 Obtenção das Estruturas 59

4.2 Espectros de Absorção 64

5 Resultados e Discussões **67**

5.1 Estudos Eletrônicos 67

5.1.1 Monômeros 67

5.1.2 Dímeros 70

5.2 Estudos Estruturais 82

5.2.1 Monômeros 82

5.3 Dímeros 82

5.4 Estudos Espectroscópicos 85

6 Conclusões **105**

Lista de Figuras

1.1 Esquema de representação da posição da Física Computacional (retirado de [1]) 2

2.1 Esquema de Raper-Mason para a melanogênese. 9

2.2 Representação dos possíveis monômeros das eumelaninas: 1,2 indolquinona (IQ, conhecida na literatura por 5,6 Indolquinona) e suas formas reduzidas hidroquinona (HQ) e semiquinona (SQ). As direções de polimerização estão indicadas na IQ. 11

2.3 (a) Modelo de Mason proposto em 1967 para as melaninas, conhecido como o homopolímero de Mason, formado pela repetição uniforme de monômeros de DHI. (b) Modelo de Nicolaus, o *poikilopolymer* 12

2.4 Esquema para o caminho melanogênico, apresentando que a maior parte dos intermediários de ambos eumelanina e feomelanina, podem ser incorporados no polímero. As enzimas envolvidas na biogenese da melanina são a tirosinase e as duas proteínas tirosinase relacionadas TRP-1 e TRP-2. 13

2.5 Modelo de nanoagregado da estrutura da eumelanina (retirado de [2]). Unidades DHI/DHICA ligadas aleatoriamente para formar um oligômero aproximadamente planar. Os oligômeros então empilham-se dentro de nanoagregados. Os nanoagregados podem se aglomerar como pastilhas ou filamentos. 14

2.6 Condutividade da melanina como função da umidade relativa. Amostra em pó em forma de com 1 mm de espessura e 5 mm de diâmetro [3]. 19

2.7 Termogravimetria típica e termogravimetria diferencial de DOPA-melanina sintetizada (retirado de [4]). 20

2.8 Espectro infravermelho típico para DOPA-melanina sintetizada e DOPA-melanina após tratamento térmico a 373 K por 24 horas (retirado de [5]). 21

2.9 A mudança nas bandas de energia como função da constante dielétrica κ. E_g é a energia do *gap*. . 23

3.1 Fluxograma para resolver as equações de Hartree-Fock-Roothan (Baseado em [6]) 49

3.2 Elementos parametrizados pelo MOPAC (não rachurados)(retirado de [7]). 51

3.3 Representação esquemática da superfície acessível ao solvente (SAS)(retirado de [8]). 53

3.4 Ilustração da região de aceitação e rejeição na técnica de amostragem de Metrópolis (retirado de [1]). 56

3.5 Gráfico da função de autocorrelação para o volume, calculada para uma cadeia com 19 mil congurações obtidas durante uma simulação de argônio líquido no ensemble NPT(ρ = 1,237 g/cm3, P = 1,32 atm e T=110K) (retirado de [1]). 58

4.1 Representação dos dímeros analisados para o caso da hidroquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional. 60

4.2 Representação dos dímeros analisados para o caso da indolquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional. 61

4.3 Representação dos dímeros analisados para o caso da semiquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional. 62

4.4 Configuração gerada pelo DICE [9]. Monômero da hidroquina e 34 moléculas de água referentes à primeira camada de solvatação. 65

5.1 Custo energético de dimerização em kcal/mol para os dímeros neutros de (a) hidroquinona, (b) indolquinona e (c) semiquinona nos diferentes solventes. Os valores foram obtidos pela Equação 4.2. 77

5.2 Representação das barreiras de rotação para os dímeros analisados para o caso da semiquinona. . 83

5.3 Barreira de rotação para o dímero D5 formado a partir da hidroquinona (superior esquerdo), indolquinona (superior direito) e semiquinona (inferior). Os átomos em vermelho denotam o oxigênio, os em azul denotam os nitrogênios, os brancos denotam os hidrogênios e os cinzas denotam os carbonos. 85

5.4 Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero da (a) hidroquinona (b) indolquinona (c) semiquinona. 92

5.5 Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de hidroquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita. 93

5.6 Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de indolquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita. 93

5.7 Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de semiquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita. 94
5.8 Simulação do espectro de absorção ótica do dímero D5 construído a partir de monômeros da (a) hidroquinona (b) indolquinona (c) semiquinona 100
5.9 Simulação do espectro de absorção ótica de D5-H com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita 101
5.10 Simulação do espectro de absorção ótica de D5-I com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita 101
5.11 Simulação do espectro de absorção ótica do monômero de semiquinona com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita 102
5.12 Energia por molécula (U/N) versus passo de Monte Carlo. 102
5.13 Histograma de energia. 103
5.14 Função correlação entre os passos de Monte Carlo. 103

Lista de Tabelas

5.1 Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros neutros de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 69
5.2 Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga +1 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 69
5.3 Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga +2 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 70
5.4 Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga −1 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 70
5.5 Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga −2 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 71
5.6 Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de hidroquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 73
5.7 Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de indolquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 74
5.8 Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de semiquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 75
5.9 Energia de estabilização para a doação de um elétron, no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. 79
5.10 Energia de estabilização para a aceitação de um elétron no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água 80
5.11 Energia de Estabilização para Dímeros de hidroquinona, indolquinona e semiquinona com carga +2 no vácuo e água 81

5.12 Comprimentos (em Å) e ângulos de ligação (em graus) para monômero de hidroquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2). 87
5.13 Comprimentos (em Å) e ângulos (em graus) de ligação para monômero de indolquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2). 88
5.14 Comprimentos (em Å) e ângulos (em graus) de ligação para monômero de semiquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2). 89
5.15 Coeficientes de expansão C.I. para o limiar e máxima absorção referentes às moléculas otimizadas em PM3 no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água 90
5.16 Coeficientes de expansão C.I. para o limiar e máxima absorção referentes ao dímero D5 no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água 95
5.17 Picos de limiar e máxima absorção para monômeros de hidroquinona, indolquinona e semiquinona, imersos em solvente explícito(água) e no vácuo. 98

1

Introdução

O avanço do poder computacional nas últimas décadas permitiu que a Física fosse capaz de, mais efetivamente, ajudar a explicar inúmeros sistemas biológicos até então considerados complexos demais, devido ao grande número de partículas e interações.

A simulação computacional é hoje uma ferramenta de destaque, visto que fornece resultados "exatos" para modelos, a menos de um erro estatístico. Resultados que podem ser obtidos de maneira limpa, controlada, sem risco de contaminações e cujos processos podem ser repetidos sem custo. Desta maneira tornando-se uma ferramenta de investigação racional e considerada um elo entre as previsões teóricas e os resultados experimentais, conforme Figura 1

Atualmente acredita-se que a "Física Computacional" é uma via de abordagem tão importante quanto a experimental ou a "Física Teórica Clássica".

O estudo do estado líquido da matéria é um dos desafios atuais enfrentados por esta abordagem. Os líquidos têm uma longa e rica história sob os pontos de vista teóricos e experimentais. No princípio em observações do movimento browniano e mais recentemente em experimentos de espalhamento de nêutrons, os experimentais têm trabalhado para melhorar o entendimento da estrutura e dinâmica de partículas que compõem os líquidos. Ao mesmo tempo, teóricos têm tentado construir modelos simples que explicam o comportamento dos líquidos.

Uma destas primeiras tentativas foi realizada por Lennard-Jones, que em 1940, em um artigo de Revisão [10, 11](ver Capítulo 3), descreveu o estado líquido como sendo uma grande multidão e destacou que apesar dos estados sólidos e gasosos serem bem estudados, o estado líquido ainda era

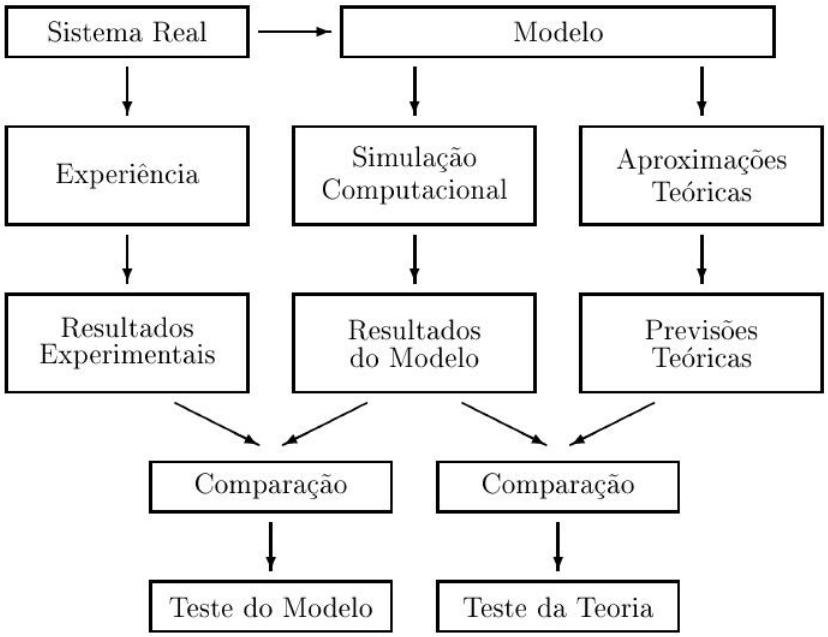

Figura 1.1: Esquema de representação da posição da Física Computacional (retirado de [1])

como algo "misterioso". Em sua época, contudo, havia grande impossibilidade do estudo de tantas interações e moléculas que constituem a multidão descrita por ele. Atualmente a realidade é muito diferente e este estudo é possível.

Prof. Dr. Sylvio Canuto (USP-SP) na palestra de abertura de 2005 do XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT) [12] definiu como principal desafio da Física para novo milênio o de "molhar a Mecânica Quântica", ou seja, refazer alguns dos estudos considerando o meio no qual os sistemas estão imersos. Fato principalmente motivado pelos avanços computacionais e por se entender que grande parte dos processos em sistemas biológicos ocorrem em solução.

Se simular líquidos é um grande desafio, o estudo das melaninas parece ser um desafio tão grande ou maior. Entretando nada se torna mais propício e oportuno, ou seja, estudar melanina em solução, já que estudos recentes comprovam que até 20 % da estrutura do polímero é composto de água e este solvente se mostra essencial para sua estrutura e suas demais propriedades.

As melaninas têm sido alvo de pesquisa há pelo menos 2400 anos, desde Aristóteles, e tem envolvido cada nova técnica física e química refletindo a moda biológica de cada era [11].

Mesmo assim, apesar destes esforços, não se conhece ao menos sua estrutura química ou peso

molecular, seu modo de síntese ainda é controverso, uma nomenclatura ainda é necessária e seu papel biológico é alvo de intensas especulações [11].

O principal fator complicador no estudo deste polímero é justamente o meio solvente, mais especificamente, a insolubilidade das melaninas naturais em água. Contudo, recentemente o grupo do Prof. Graef (USP-SP) e demais pesquisadores desenvolveram uma síntese alternativa das melaninas, não aquosa, notando que existe uma diferença morfológica básica entre as amostras sintetizadas em água e em DMSO (um solvente orgânico) [13, 14].

É neste contexto que se insere esta dissertação de mestrado. Temos por objetivo compreender como o solvente poderia alterar as propriedades eletrônicas e espectroscópicas das eumelaninas e como este poderia ser fundamental na elucidação de sua estrutura.

Para tal objetivo utilizaremos dois modelos de solvente, um contínuo, que será responsável por grande parte dos resultados e um discreto para comparação.

Desenvolvemos esta dissertação apresentando no Capítulo 2, "Sistema Alvo: Melaninas" um resumo dos principais avanços dos modelos estruturais de eumelaninas, na descrição de suas propriedades eletrônicas e espectroscópicas. Os dados experimentais e teóricos recentes apresentados aí serão muito utilizados no capítulo de "Resultados e Discussão".

No Capítulo 3, "Modelos e Métodos", apresentamos os métodos utilizados para a obtenção da estrutura eletrônica e estudo do efeito do solvente, detalhando cada uma das teorias utilizadas na tese.

No Capítulo 4, "Procedimentos Computacionais", constam especificamente as etapas dos cálculos apresentados no capítulo de "Resultados e Discussões".

Capítulo de "Resultados e Discussões" que compreende o 5.

Por fim, no capítulo 6, concluiremos a possibilidade do estudo, os principais avanços a serem efetuados na construção de modelos que ajudem a descrever melhor os solventes e o quão fundamental é o solvente na descrição das propriedades das melaninas, mostrando que o solvente pode ser interpretado como " um passo adiante" importante e indispensável no estudo realizado até então basicamente no vácuo.

2

Sistema Alvo: Melaninas

A pigmentação humana é indubitavelmente um fenômeno que oferece estímulo inicial à pesquisa das melaninas. Além disso, este grupo de pigmentos complexos têm despertado grande interesse por suas mudanças fisiológicas e patológicas ocorrentes quando expostos à luz, pelo número de características genéticas ou adquiridas como albinismo, vitiligo e melanoma,[1] e principalmente pelo desafio intelectual dado por sua estrutura pouco conhecida que tem resistido às intensas investigações das mais variadas técnicas analíticas. Isto foi muito bem expressado por Blois [11] em 1978:

> *"Desde os primeiros comentários de Aristóteles (315 a.C.) até as mais recentes investigações, o estudo das melaninas tem envolvido virtualmente cada técnica química e física aplicável e a motivação nesta pesquisa tem refletido a moda biológica de cada era. Apesar destes esforços, nós ainda não conhecemos sua estrutura química ou pesos moleculares, seu modo de síntese é ainda tema de discussão, uma nomenclatura satisfatória ainda está atrasada e seu papel biológico está mais no campo das suposições do que das provas."*

Desde então muitos pesquisadores continuaram a investigar, buscando, por meio da aplicação das mais recentes técnicas, elucidar alguns pontos no que concerne à estrutura e às propriedades

[1] Melanoma é um tumor geralmente com alta propensão a metástase e muito resistente aos tratamentos convencionais. Os melanomas não são limitados aos seres humanos, mas desenvolvem-se em todos os grupos de vertebrados e têm maior incidência na pele, mas podem ocorrer em outros epitélios como no olho, mucosas do esôfago, etc.

físico-químicas. Entretanto, diversos obstáculos são responsáveis pelo lento progresso que marca a pesquisa deste pigmento. O maior deles se deve às melaninas naturais serem altamente insolúveis e de presumido alto peso molecular e por esta razão difíceis de separar de outros componentes moleculares do organismo nos quais elas ocorrem. Mesmo quando as melaninas são isoladas é muito difícil precisar se estas se encontram realmente em estado puro[2]. Adicionando-se a isto, com exceção de alguns pigmentos relatados de baixo peso molecular, as melaninas naturais não são entidades químicas bem definidas, mas misturas de polímeros similares que aparentemente são produzidos por meio de diferentes unidades estruturais conectadas através de ligações não hidrolizáveis. Assim, até mesmo resultados de degradação química são ineficientes, ao menos que sejam utilizadas condições muito extremadas, como por exemplo fusão alcalina de 200-250 ℃, o que conduz à quebra extensiva do polímero com formação de pequenos fragmentos com pouco ou nenhum significado estrutural. Isto limita uma boa definição física e caracterizações espectroscópicas.

Apesar destas e outras dificuldades, durante o passar de mais de duas décadas uma quantidade considerável de novas informações sobre estrutura e biossíntese das melaninas tem sido obtida por metodologias integradas envolvendo diretamente análises de pigmentos naturais e metabólicos relacionados e o estudo da reatividade química por intermédio de condições biomédicas.

Deste modo, considerando como um dos objetivos principais desta tese entender como a geometria de um modelo de melanina se altera em meio solvente, este capítulo busca apresentar um amplo panorama do que foi estudado, as principais discussões e modelos com relação às hipotéticas estruturas, propriedades e funções deste pigmento.

2.1 Características biológicas diferenciáveis das melaninas

Dentre os inúmeros pigmentos encontrados em animais e plantas, as melaninas estão em posição de destaque devido, sobretudo, à sua presença predominante nos tecidos dos mamíferos [15] e por apresentar uma grande banda de absorção no ultravioleta (UV) e no visível[3].

Nos seres humanos, com exceção da hemoglobina, as melaninas são os únicos pigmentos endogenamente sintetizados. Desta maneira, a coloração da pele de um indivíduo se deve, quase

[2]se o termo puro puder ser corretamente aplicado às melaninas.

[3]fato peculiar, já que outras biomoléculas, tais como proteínas e ácidos nucleicos apresentam picos de absorção bem definidos por volta de 280 nm (4,5 eV) e absorvem muito pouco fora disso.

que exclusivamente, às variações de quantidades, tipos e distribuição das melaninas através das epidermes, sendo eventualmente modificada pela refletividade e pela presença ocasional de outros pigmentos tais como bile, durante a vida fetal.

Quando e como o termo melanina começou a ser utilizado é controverso. De acordo com Becker [16] foi introduzido por Robin [17], já Nicolaus [18] e outros apresentam Berzelius [19] como sendo o criador. É visto entretanto que o termo *melanina* já havia sido usado por Vízio [20] e outros anatomistas do século XIX, os quais fizeram as primeiras observações relevantes da origem das diferenças das raças com rudes, mas dedicados esforços experimentais.

Seja quem foi o primeiro a utilizar, podemos afirmar que o termo muito provavelmente advém do grego $\mu\epsilon\lambda\alpha\varsigma$ [21], que significa simplesmente preto, e que foi utilizado com caráter restrito ao de denotar pigmentos encontrados na pele, olhos e melanoma do homem e outros mamíferos, e que desta maneira não engloba nenhuma *estrutura química particular*.

Assim, justamente por serem relativamente pouco caracterizadas em termos de estrutura química e organização, uma classificação só foi possível baseada na cor e precursores químicos, como proposto por Nicolaus [18] ao dividi-las em três grandes subclasses:

- alomelaninas: provém do grego $\alpha\lambda\lambda\o\sigma$, que significa outro. São freqüentemente pigmentos escuros encontrados em plantas superiores, fungos e bactérias. Estas melaninas não são nitrogenadas e se formam por meio de um sistema enzimático análogo à tirosinase encontrada nos tecidos animais (classes citadas a seguir), tendo estruturalmente pouca similaridade com as demais subclasses, exceto pela presença de grupos fenólicos.

- feomelaninas: do grego $\varphi\alpha\iota\o\varsigma$, que significa pardo. São solúveis em alcalinos e responsáveis pela cor típica dos cabelos ruivos e das penas das galinhas. Contém nitrogênio e enxofre e têm sido encontradas em mamíferos e aves.

- eumelaninas: do grego $\epsilon\nu$, que significa bom. É um pigmento marrom escuro ou preto, insolúvel e que contém nitrogênio. Elas estão presentes nos tecidos de mamíferos tais como pele, olhos, ouvido interno, membranas mucosas e, em determinados casos, nos melanomas freqüentemente encontrados nos mamíferos e em outros animais.

As eumelaninas constituem o sistema alvo principal desta tese porque têm relação direta com a pigmentação humana e com algumas desordens pigmentárias como o albinismo, vitiligo, câncer

de pele e também por uma aparente relação com disordens neurológicas como mal de Parkinson [22, 23].

Consensualmente as melaninas têm ao menos três importantes funções [24]:

1. aumentar a eficiência ótica dos olhos;

2. produção de cores paternas em cabelo e epiderme a fim de identificação sexual, mimetismo e camuflagem;

3. conceder resistência mecânica às proteínas fortalecendo as estruturas e protegendo-as da degradação.

Seu papel na pele humana é entretanto menos claro. Há fortes evidências, suportadas notadamente pela sua grande banda no espectro de absorção, que sugerem que a pigmentação por melanina tem por objetivo proteger a pele contra efeitos prejudiciais do calor e da radiação ultravioleta [25] que poderia causar danos como a indução de aberrações cromossômicas, erros na síntese do RNA e DNA, proteínas e alterações na divisão celular. Entretanto, o mecanismo real pelo qual a proteção é realizada é controverso, os mais considerados são [26] : filtragem e atenuação da radiação incidente por espalhamento; absorção e subseqüente dissipação (de calor); absorção acompanhada por reações de óxido-redução e absorção acompanhada por processos de transferência de elétrons.

Além deste papel de fotoproteção, outras funções biológicas têm sido especuladas devido à presença do pigmento em regiões não iluminadas do corpo como por exemplo no cérebro, enfatizadas por uma aparente destruição preferencial das células que contém melanina na substância negra do cérebro em doenças como o mal de Parkinson [27, 28, 29]. Em particular tem-se especulado que as eumelaninas possam atuar como desativadores de radicais livres potencialmente citotóxicos, produzidos ou não por radiação ionizante, por meio da captura e estabilização destes radicais nos defeitos profundos do polímero amorfo [30, 31, 32].

O significado funcional das melaninas pode estar intimamente ligado com a atividade metabólica de *sui generis*, conhecidos como melanócitos. Estas células contêm uma enzima específica, tirosinase, a qual catalisa os eventos iniciais que convertem a tirosina em dopaquinona que, por ser quimicamente mais reativa, inicia uma série de transformações espontâneas donde resulta a melanina.

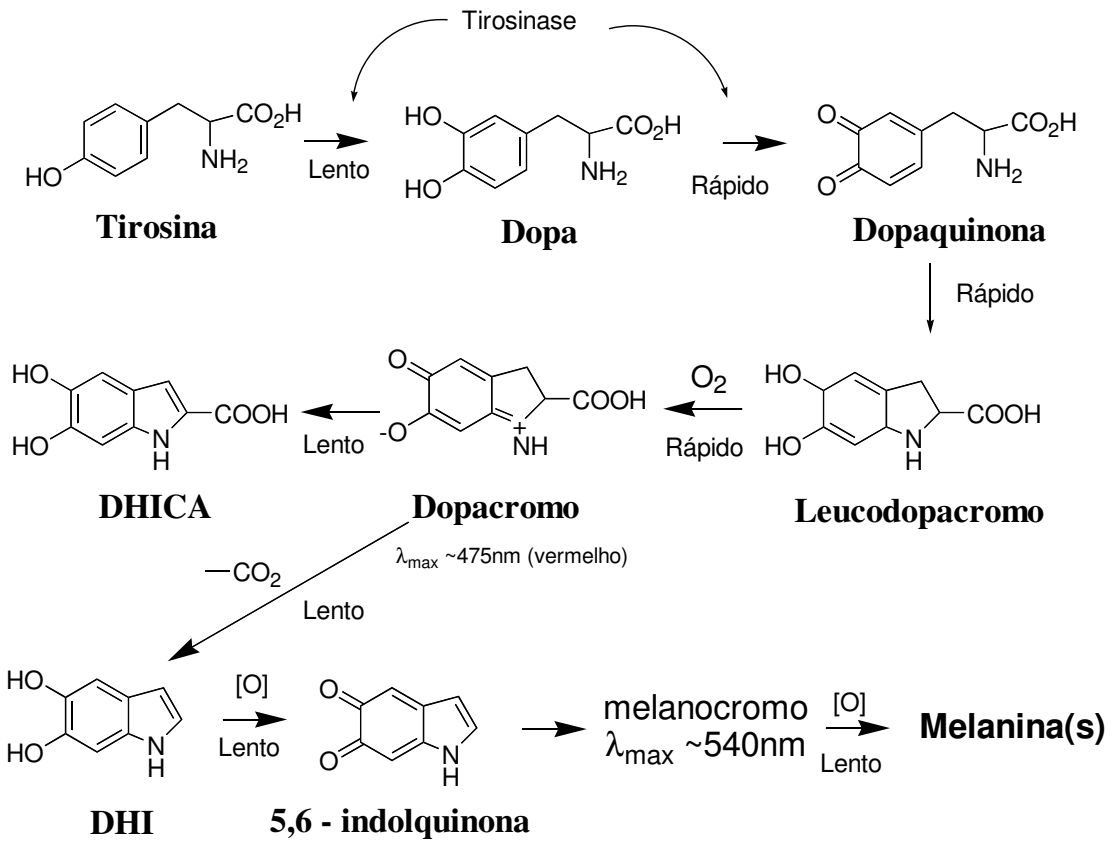

Figura 2.1: Esquema de Raper-Mason para a melanogênese.

Este metabolismo enzimático, apresentado na Figura 2.1, é denominado melanogênese e foi inicialmente constituído por Raper [33] na década de 1920 quando este, utilizando-se de um preparo de enzimas "bicho de farinha" (*Tenebrio molitor*), mostrou que, em presença de oxigênio a tirosina é oxidada para dopa e dopaquinona, que por sua vez é convertida em um composto chamado dopacromo. Do dopacromo, no vácuo ou na presença de ácido sulfúrico, foi possível isolar o ácido 5,6-dihidroxindol-2-carboxílico (DHICA), sugerindo-se então que a melanina é fruto principalmente da oxidação de DHI (5,6-dihidroxindol) e DHICA.

Raper entretanto não fez sugestões sobre as reações melanogênicas seguindo o estágio do dopacromo. Isto foi realizado por Beer [34, 35], o qual notificou a síntese de DHI (5,6-dihidroxindol) e DHICA e observou a formação de uma melanina escura e insolúvel, advinda da polimerização oxidativa

destas.

Por meio de experimentos Beer inferiu que dos dois precursores indolólicos sugeridos por Raper, apenas o DHI estava envolvido na melanogênese. Isto foi confirmado por Mason [36], o qual adicionou evidências de que a oxidação da DHI resultaria na 5,6 indolquinona e deste modo sugeriu que a melanina é um homopolímero, isto é, um polímero formado pela autocondensação da 5,6 indolquinona.

Contudo a teoria do mecanismo de polimerização das melaninas é ainda tema de ampla discussão, conforme será discutido na seção seguinte.

Esta série de reações é considerada como o maior avanço no estudo das melaninas em muitas décadas [15], possibilitou a construção de modelos mais sólidos de estruturas para as melaninas, como poderá ser visto nesta próxima seção, e a produção de melaninas sintéticas.

As melaninas sintéticas são geralmente produzidas por meio de oxidação de precursores hidroxiaromáticos como dopa e catecol, os quais dão nome aos polímeros sintéticos derivados como dopa-melanina e catecol-melanina respectivamente. Apesar da fácil obtenção e das propriedades semelhantes as naturais [37], estas são relativamente pouco caracterizadas em termos de estrutura química e organização, do mesmo modo que as naturais.

2.2 Estudos estruturais - Melaninas como heteropolímeros e nanoagregados

O estudo estrutural das melaninas tem resistido a uma série de investigações. Uma das principais razões disto é a forte ligação do cromóforo [4] com matrizes proteicas *in vivo*, fato que ainda não é bem entendido se está relacionado com a sobra da biossíntese ou se é um fator crucial para a sua funcionalidade. Rigorosamente, o termo melanina incluiria o cromóforo e a proteína associada. Entretanto tornou-se padrão usar o termo para se referir apenas ao cromóforo, como pode ser visto em grande parte dos estudos deste sistema nativo, os quais ignoram a proteína, e em todos os estudos de melaninas sintéticas.

Deste modo será a estrutura do cromóforo a ser discutida nesta seção. Estrutura esta sem definição muito clara visto o cromóforo ser virtualmente insolúvel em muitos solventes.

[4] Estrutura responsável pelas propriedades óticas

Contudo, após décadas de estudos, baseados principalmente no esquema de Raper-Mason e nos trabalhos de Swan e Waggot [38] existem fortes evidências [15, 39, 28, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47] de que a molécula 1,2 indolquinona (IQ, conhecida na literatura por 5,6 indolquinona) e suas formas reduzidas/oxidadas hidroquinona (HQ) e semiquinona (SQ)(vide Figura 2.2) formam a maior parte do material do pigmento biologicamente ativo .

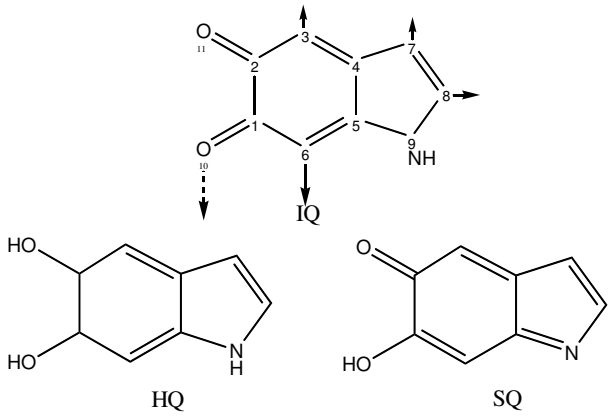

Figura 2.2: Representação dos possíveis monômeros das eumelaninas: 1,2 indolquinona (IQ, conhecida na literatura por 5,6 Indolquinona) e suas formas reduzidas hidroquinona (HQ) e semiquinona (SQ). As direções de polimerização estão indicadas na IQ.

Já no que se refere às formas de polimerização, muitos trabalhos foram realizados e alguns modelos propostos.

Dois dos mais discutidos foram apresentados na década de 60. O primeiro deles foi desenvolvido com base em estudos de amostras sintéticas de dopamelanina e é conhecido como *homopolímero* de Mason [48] (Figura 2.3a). Este sugere um polímero altamente regular constituído exclusivamente de unidades de DHI que poderiam se ligar nas posições 8-3 e 8-6, o que levaria a heterogeneidade do polímero. O segundo, *poikilopolymer* (Figura 2.3b), emerge de investigações de amostras sintéticas e naturais e apresenta uma macromolécula altamente heterogênea constituída por diferentes unidades ligadas arbitrariamente.

Estes modelos foram reforçados por estudos de raios-X em amostras naturais e sintéticas [41] que mesmo não esclarecendo quais eram os monômeros e como eles estavam interligados, demonstraram que o monômero é uma molécula planar, semelhante à indolquinona. Estas experiências ainda

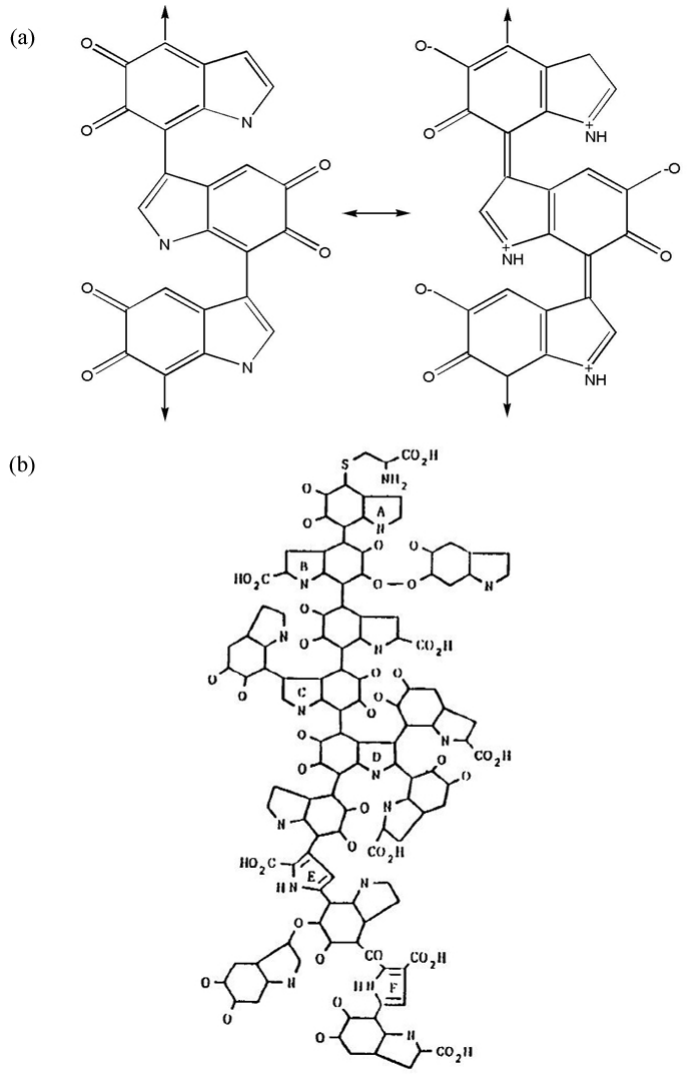

Figura 2.3: (a) Modelo de Mason proposto em 1967 para as melaninas, conhecido como o homopolímero de Mason, formado pela repetição uniforme de monômeros de DHI. (b) Modelo de Nicolaus, o *poikilopolymer*

, apresentando a concatenação de seis monômeros (A-F).

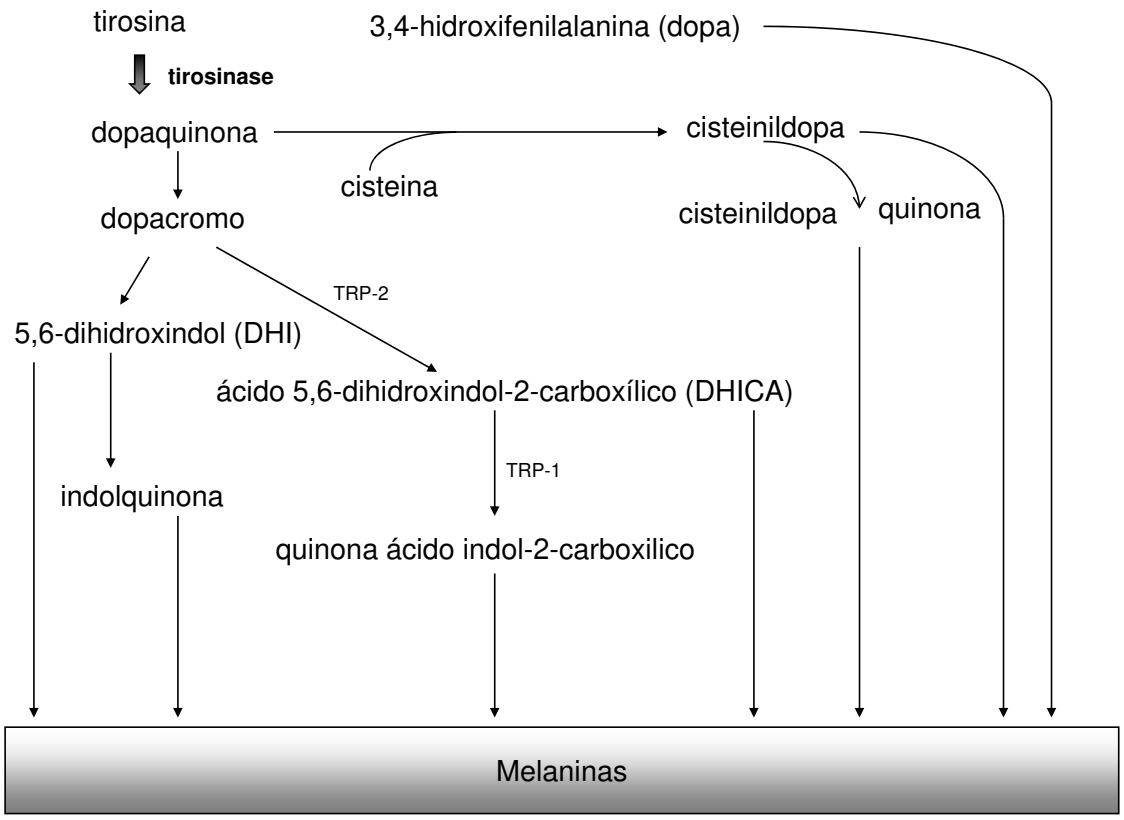

Figura 2.4: Esquema para o caminho melanogênico, apresentando que a maior parte dos intermediários de ambos eumelanina e feomelanina, podem ser incorporados no polímero. As enzimas envolvidas na biogenese da melanina são a tirosinase e as duas proteínas tirosinase relacionadas TRP-1 e TRP-2.

indicaram que as melaninas possuem porções planares sobrepostas com um espaçamento de 3,4 $\AA$, o que seria equivalente ao arranjo do grafite. Este empilhamento poderia ser explicado pela atuação de forças van der Waals nas unidades aromáticas do domínio indólico. A interposição irregular de outros resíduos faria com que muitas regiões do polímero fossem essencialmente amorfas.

Baseado nisto, tradicionalmente [49], este sistema é visto não como uma convencional, simples e bem definida molécula, mas um mistura heterogênea de macromoléculas similares ligadas pelas unidades fundamentais, formando um heteropolímero extenso no qual os produtos intermediários entre dopa e indolquinona podem ser incorporados (Figura 2.4).

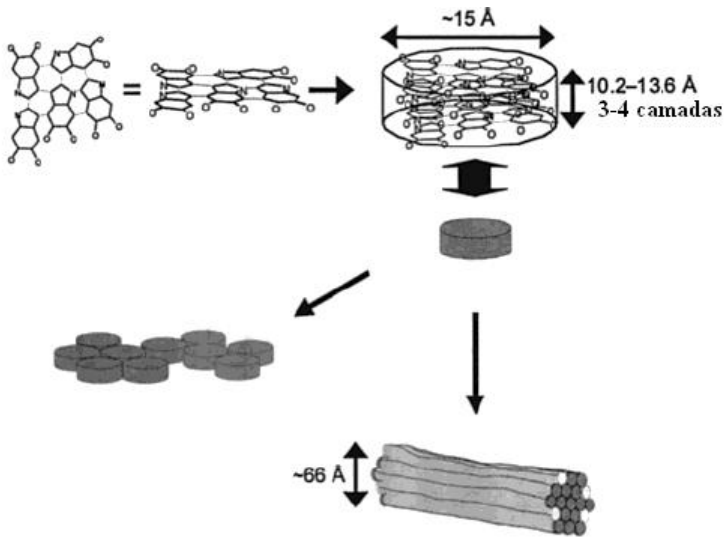

Figura 2.5: Modelo de nanoagregado da estrutura da eumelanina (retirado de [2]). Unidades DHI/DHICA ligadas aleatoriamente para formar um oligômero aproximadamente planar. Os oligômeros então empilham-se dentro de nanoagregados. Os nanoagregados podem se aglomerar como pastilhas ou filamentos.

Contudo esta visão é atualmente confrontada com outra, a que sugere que as melaninas são um agregado de poucos oligômeros.

Este modelo aponta para uma melanina que organiza-se como pequenos oligômeros muitos condensados dentro de 4 ou 5 nanoagregados. Os nanoagregados podem se agrupar via interações tais como pontes de hidrogênio, ilustradas na Figura 2.5. Este modelo é corroborado por medidas de espalhamento de raios-x a baixos ângulos (SAXS), microscopia de tunelamento por varredura, em que Zajac et al. [50] estudaram o tamanho e alguns detalhes da unidade fundamental da melanina e aventaram uma estrutura de empilhamento de 3 a 4 camadas planares, com espaçamento inter-camada de 3,4 $\AA$ (excelente concordância com o trabalho de Thathachari [41]) e com dimensões de aproximadamente 20 $\AA$ de comprimento e 10 $\AA$ de altura. Uma possível esquematização destas estruturas está ilustrada na Figura 2.5 e é fruto do estudo de Clancy e colaboradores [2] que revelam algumas estruturas de filamentos.

Observe que nestes modelos, como em grande parte dos trabalhos, não há menção às de moléculas de água, as quais estão presentes em abundância nas melaninas e parecem ser essenciais para a preservação da estrutura do pigmento e para a manutenção da estabilidade no empilhamento entre camadas. Estas poderiam se ligar por pontes de hidrogênio a grupos funcionais do heteropolímero.

2.3 Estudos Eletrônicos - Melaninas como semicondutores amorfos

A possibilidade das melaninas agirem como semicondutor intrínseco foi primeiramente sugerida por Longuest-Higgins [51] em um trabalho pioneiro que recebeu suporte adicional por meio do trabalho de A. Pullman e B. Pullman [49]. Neste trabalho os autores demonstraram que, para um dímero específico, o primeiro orbital desocupado, LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), era ligante. Isto permitiu, por meio de uma simples extrapolação do comportamento do dímero para o polímero[5], predizer um excepcional caráter elétron-aceitador para as melaninas.

Baseados nestes resultados, estes propuseram um modelo de semicondutor unidimensional, no qual do ponto de vista das ligações, a estrutura planar da melanina seria conjugada, em outras palavras apresentaria uma série de ligações simples e duplas. Assim, como já é bem conhecido, os elétrons π seriam delocalizados, integrando todo o sistema planar e não especificamente um ou outro átomo da molécula [52].

A deslocalização está diretamente ligada aos níveis de energia, quanto maior a deslocalização mais próximos os níveis entre si [53]. Isto permite ocorrer um grande número de transições e deste modo o pigmento absorve em uma grande faixa de espectro, dando origem à sua cor preta [54]. Espectro observado por Crippa [55] com diferentes amostras de melaninas sintéticas caracteriza-se como uma curva de absorção suave que cresce monotonicamente sem nenhuma estrutura resolvida. O trabalho teórico de Pullman e Pullman teve grande apoio quando, em 1974, McGinness, Corry e Proctor [28] em verificações experimentais demonstraram um comportamento elétrico de um semicondutor amorfo para um grão de melanina.

Contudo o modelo de Pullman foi mais tarde rejeitado por Blois e co-autores [56] com dados de experimento de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) que indicou elétrons π localizados[6]. Este resultado juntamente com o efeito de *threshold switching*, típico do comportamento elétrico de materiais amorfos, deu origem a modelos de polímeros altamente desordenados, uma vez, como já mencionado, que polímeros ordenados com conjugação extensiva possuíriam uma deslocalização eletrônica.

[5] Os autores contudo não realizaram os cálculos de estrutura eletrônica.

[6] Este sinal de EPR das melaninas caracteriza-se por um singleto, sem estrutura [37].

Uma solução para conciliar o modelo de Pullman e Pullman com os dados de EPR foi apresentada por Galvão e Caldas [30, 31, 32] ao demonstrarem que as previsões sobre o polímero infinito, propostas por Pullman e Pullman, não se verificavam. Nestes trabalhos os autores, utilizando-se de um método extremamente simples, Hückel Simplificado[7], e cadeias longas constituídas de repetição da 5,6 indolquinona ou suas formas reduzidas HQ e SQ (até 10 unidades poliméricas) foram capazes de explicar algumas das propriedades do pigmento, tais como a estabilização de radicais livres por captura eletrônica em defeitos profundos e o comportamento do paramagnetismo em função da temperatura. Um dos principais resultados mostrou que alguns polímeros de melaninas possuíam LUMO ligante, entretanto, na estrutura de bandas, a primeira sub-banda de condução não era ligante, ou seja, a característica do LUMO ligante das moléculas não se observava no infinito.

Em um outro resultado, foi observado um comportamento bastante similar entre a densidade de estados da célula unitária dos polímeros infinitos e a densidade local de estados para a célula central do polímero finito. Isto indica que, na porção central da cadeia, a convergência para a cadeia infinita é obtida. Já quando se analisa a densidade local da última célula dos polímeros finitos nota-se, no meio do *gap*, um estado ligante vazio. Assim o caráter ligante do LUMO para a cadeira finita era um típico "efeito de ponta".

Analisando agora a distribuição parcial de carga para orbitais moleculares na vizinhança do *gap* da cadeia finita estabilizada foi possível notar a forte tendência de concentração de cargas nas extremidades dos polímeros, a que se atribuiu ser devido ao efeito de ponta. Estes estados de ponta são equivalentes a estados de defeitos profundos em um semicondutor, situados na região central do *gap*. Um estado de defeito deste tipo é capaz de estabilizar somente um elétron.

A existência de estados de defeitos no *gap*, associado com a alta localização das cargas, permitiu propor um mecanismo para descrever o comportamento aceitador de elétrons deste modelo de melanina. Neste modelo quando um elétron é ejetado para a superfície do pigmento, este entra na banda de condução e se move até ser capturado por um estado de defeito. Considerando que são defeitos profundos no *gap* de energia, os elétrons permanecem aprisionados e estáveis no defeito. Se adicionarmos mais um elétron, a energia de ionização diminuirá (devido à repulsão eletrônica) sendo transferido novamente para a banda de condução do polímero até ser capturado por outro estado de defeito. Isto nos permite afirmar que a magnitude do paramagnetismo intrínseco é governado

[7] o qual considera apenas moléculas planares e os orbitais π nos cálculos de estrutura eletrônica.

pela proporção de elétrons disponíveis por densidade de defeitos, e a concentração de *spins* deveria ser independente da temperatura.

Destacamos que Galvão e Caldas executaram seus cálculos com base em um modelo de homopolímero, e encontraram que muitas das importantes propriedades semicondutoras relatadas das eumelaninas podiam ser explicadas considerando apenas um pequeno número de oligômeros. Este trabalho foi a primeira indicação [57] de que grandes e extensas estruturas de heteropolímeros não eram requeridas para explicar as propriedades físicas das eumelaninas.

Este estudo, contudo, não permitiu fazer um descrição de aspectos geométricos e espectroscópicos do polímero, visto a necessidade de tratar cadeias poliméricas relativamente longas, fato proibitivo para a utilização de métodos mais sofisticados.

Assim, seguindo o trabalho de Galvão, Bolivar et al. [21, 58] construiu diversos dímeros de melaninas conectando, em diferentes posições, os monômeros de IQ, SQ e HQ e otimizou suas geometrias, com cuidado de estudar detalhadamente as barreiras de rotação, por meio do método quântico semi-empírico Parametric Model 3 (PM3) [59]. Uma de suas intenções foi a de buscar a estrutura com menor custo de dimerização e com isto atestar o provável sítio ativo de polimerização, o que colaboraria para a construção de um modelo de polímero. Os resultados mostraram que os dímeros testados ocorrem de maneira espontânea, com destaque para o formado pela ligação dos sítios 8-8[8]. Surpreendentemente a estrutura com menor probabilidade de ocorrer é a estrutura principal dos vários modelos de heteropolímero. Fato que poderia ser amenizado em cadeias poliméricas maiores.

Fundamentado nestes resultados, Bolivar et al. sugerem, devido à pouca diferença nos custos de dimerização das prováveis estruturas de melaninas e ao fato de que uma estrutura "semente", se encontra entre as mais prováveis, a existência de um heteropolímero com vários tipos de ligações, reforçando o modelo amorfo para as melaninas. O estudo dos dímeros também corrobora o caráter aceitador de elétrons.

Resultados similares foram obtidos utilizando-se metodologias *ab initio* como teoria do funcional da densidade (DFT) e Hartree-Fock (HF) [57, 58].

Outros estudos foram realizados principalmente focados na simulação do espectro de absorção

[8]Este dímero não permite uma seqüência de polimerização, assim poderia apenas funcionar como semente de nucleação.

ótica para os monômeros HQ, IQ e SQ e oligômeros associados.

Um dos primeiros foi realizado por Bolivar e colaboradores [58] em monômeros e dímeros de HQ, IQ, SQ[9] utilizando *Zerner's intermediate neglect of differential overlap* (ZINDO)[10]. Os espectros de absorção simulados se mostraram compatíveis com o modelo de semicondutor. Os valores típicos para o limiar de absorção dos monômeros são de 2,4 - 2,8 eV. Já para os dímeros, como esperado, o limiar é menor. Este resultado, ligado aos efeitos de empilhamento [60], poderiam reduzir apreciavelmente o *gap* do material reduzindo este valor para 1,5 eV.

Todos os cálculos e resultados apresentados aqui, como em grande parte da literatura foram realizados em vácuo[11], entretanto, como poderá ser visto na próxima seção, a água é abundante na estrutura do polímero e pode interferir de maneira dramática em diversas de suas propriedades físicas como a que o caracteriza como semicondutor amorfo. Galvão e Caldas previram qual seria uma destas implicações. Segundo estes para compostos em solução ou altamente hidratados os polímeros se comportariam próximos a moléculas isoladas. Assim, apesar do incremento na repulsão eletrônica, um segundo elétron capturado (no modelo de semicondutor proposto) poderia estar em uma banda ligante. Com isto um par de elétrons poderia permanecer capturado e haveria um aumento no paramagnetismo com a temperatura devido à emissão térmica do segundo elétron, fato observado experimentalmente por Chio et al. [61].

Powell et al. [57] também investigaram o efeito do solvente nas melaninas. Para isto utilizou DFT e explicitou as moléculas do solvente, obtendo o efeito de 6 moléculas de água na estrutura dos monômeros. Seus resultados mostram que a presença da água no sistema causa uma redução em 7 % no *gap* e sugere que em um solvente polar um grande número de conformações existiria o qual poderia levar a um alargamento do espectro de absorção.

Isto sugere que, assim como o empilhamento ou a presença de diferentes tamanhos de oligômeros, o solvente tem papel fundamental na estrutura eletrônica e pode gerar espectros de absorção deslocados ou alargados.

Assim, o estudo em água é extremamente relevante, de modo a tornar mais realística e efetiva

[9] Dímeros construídos pela conexão de monômeros de uma mesma espécie por meio dos sítios indicados na Figura 2.2.

[10] A ser detalhado na seção de metodologia.

[11] Isto se deve ao fato de cálculos quânticos envolvendo solventes serem demasiadamente caros computacionalmente e estarem ainda em desenvolvimento, sobretudo quando se deseja explicitar as moléculas do solvente.

a simulação de espectros e sobretudo colaborar para que de fato conheçamos como a oligomerização ocorre, por meio da redução do número de prováveis modelos estruturais e conseqüentemente fornecendo importantes subsídios para testes experimentais de caracterização estrutural/química.

Cálculos teóricos envolvendo solvente são poucos e recentes na literatura. Não há estudo detalhado com relação aos efeitos da água, por exemplo, nos resultados descritos acima de estrutura eletrônica a fim de reavaliá-los e verificar sua extensão.

2.4 Hidratação

As melaninas, tanto as naturais quanto as sintéticas, são comumente produzidas em meios aquosos. Como conseqüência, todos os tipos de melaninas contém uma enorme quantidade de água adsorvida em sua estrutura. Tipicamente, 1 ml de pigmento contém não mais que 10 mg de material seco e mesmo se o suspendermos, este não secará facilmente, restando eventualmente parte da água originalmente ligada ao pigmento nativo [15]. Em geral, o secamento das melaninas afeta suas propriedades, como a condutividade elétrica [3, 62] (Figura 2.6), tornando-a muita mais agregada e virtualmente inerte em termos de interações físico-químicas.

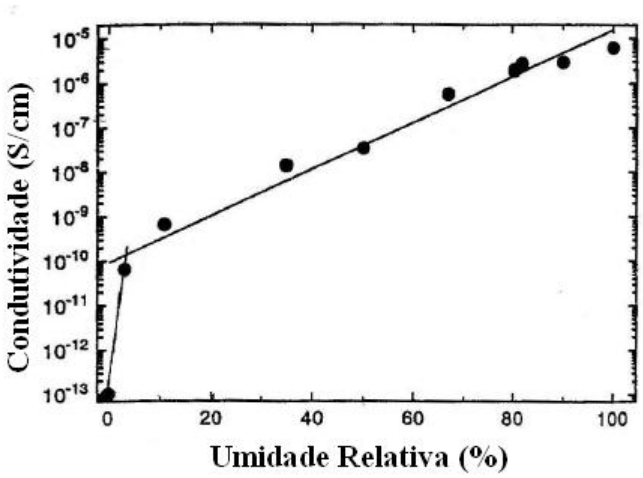

Figura 2.6: Condutividade da melanina como função da umidade relativa. Amostra em pó em forma de com 1 mm de espessura e 5 mm de diâmetro [3].

Para o estudo experimental do efeito da água e prótons móveis nas propriedades eletrônicas das melaninas, a principal ferramenta tem sido os tratamentos térmicos, embora as melaninas sejam

termicamente estáveis e eventualmente se quebrem e percam massa em elevadas temperaturas.

Este tipo de tratamento foi utilizado por Gonçalves e colaboradores [4, 5] quando estes estudaram as mudanças induzidas pelo calor, o qual altera a quantidade de água e o estado de protonação das amostras, bem como suas conseqüências nas propriedades estruturais e eletrônicas de melaninas sintéticas. Como pode ser visto na Figura 2.7 as melaninas são compostos orgânicos relativamente estáveis e que perdem metade de sua massa a uma temperatura inferior a 800 K. Nesta curva, a primeira perda considerável de massa pode ser observada em 400 K, que corresponde também ao final do pico da curva de DTA[12]. No final deste pico endotérmico, DOPA-melanina perdeu cerca de 15 % de sua massa. Este pico é característico de processos de desidratação da amostra, e foi entendido por Simonovic [63] como ocasionado pela quebra das ligações da água nas camadas tipo-grafite das melaninas.

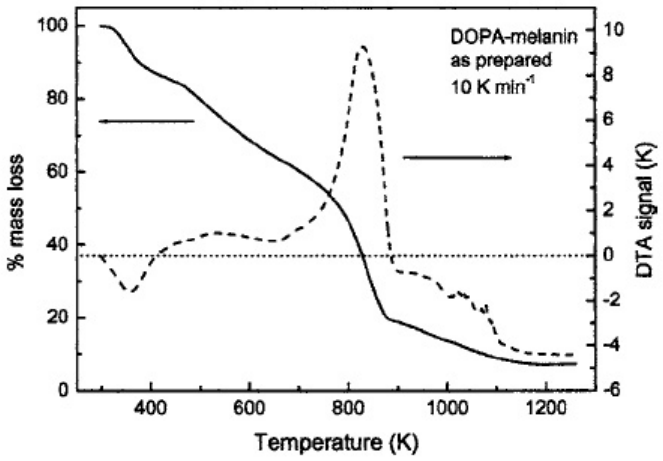

Figura 2.7: Termogravimetria típica e termogravimetria diferencial de DOPA-melanina sintetizada (retirado de [4]).

A grande quantidade de água nas amostras é ainda corroborada por espectros de infravermelho (Figura 2.8) onde se destacam intensas bandas de absorção nas regiões de 3440 e 1600 cm^{-1}. Espectro este que é alterado após o tratamento térmico das amostras. Neste novo espectro há

[12]Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica térmica na qual a temperatura de uma amostra é comparada com a de um material termicamente inerte durante o processo de aquecimento. Esta técnica permite a identificação de fenômenos que não ocasionem variação de massa na amostra como processos endotérmicos, transições de fase, desidratação, redução e processos exotérmicos, cristalização, oxidação e algumas reações de decomposição.

uma redução nas bandas de absorção da água e um aumento na banda do grupo carboxílico (2500-2700 cm^{-1}) correspondendo ao alongamento do H. Podemos concluir então que grande parte das moléculas de água podem estar ligadas a grupos carboxílicos presentes nas cadeias da melaninas.

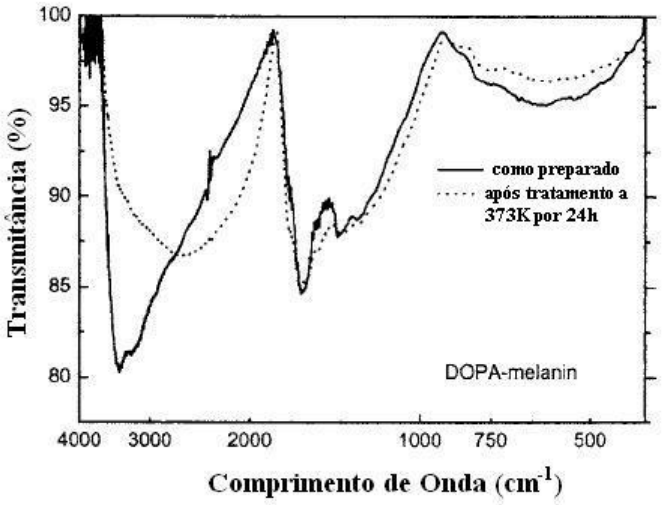

Figura 2.8: Espectro infravermelho típico para DOPA-melanina sintetizada e DOPA-melanina após tratamento térmico a 373 K por 24 horas (retirado de [5]).

Foram também realizadas medidas da variação da condutividade elétrica em função das temperaturas máximas atingidas. Nestas observou-se uma forte redução da condutividade, da ordem de 1000 vezes para tratamentos térmicos superiores a 70 ^{o}C. Estas reduções foram ocasionadas pela retirada de água. Mais especificamente sugere-se que a água, quando ligada à melanina, poderia estar criando pontes de condução entre cadeias vizinhas facilitando o movimento e o transporte de portadores de carga através de sua estrutura. Estas pontes podem ser fundamentais para manter a estabilidade no empilhamento entre as camadas indólicas do polímero apresentadas em 1994 no modelo de Zajac et al.[50].

Outras medidas mostram o efeito significativo da água nas propriedades elétricas das eumelaninas como, por exemplo, a ocorrência de corrente despolarizada termo-estimulada (TSDC). Estes estudos constataram que as melaninas podem ter uma polarização intrínseca. Quando as amostras são sujeitas a um campo elétrico polarizante antes das medidas, quatro picos principais de corrente são detectados. Cada um destes picos altera-se e diminue de intensidade por meio do calor. Estes resultados indicam que as correntes despolarizadas termo-estimuladas nas melaninas são causadas

pela liberação e reorientação das moléculas de água. As propriedades de dois picos sugerem a presença de dois tipos de água na melanina: uma água de fácil remoção e outra tipo ligada, o que é corroborado em análises de raio X de amostras molhadas e secas de eumelaninas [64] que indicam que o volume de água que cerca as melaninas e que se desprende facilmente pelo aquecimento a temperatura abaixo de 100 ^{o}C é composto por água aproximadamente líquida, enquanto o restante contém água fortemente ligada e que pode ser removida a 150 ^{o}C ou mais, cuja estrutura é similar ao gelo amorfo.

Como já enfatizado, a presença de água na estrutura da melanina tem sido muito pouco considerada na grande parte dos estudos encontrados na literatura, principalmente os teóricos. Notem contudo que a concentração em massa de água é de 20 % ou mais do peso total do biopolímero e que, portanto, pode ter forte influência em diversas características do material. É com a intenção de verificar qual é a influência da água nos modelos teóricos que desenvolvemos esta dissertação. Na próxima seção apresentaremos uma proposição teórica de como o solvente, mais propriamente a água, pode influir na teoria do semicondutor amorfo.

2.5 Água e a Teoria do Semicondutor amorfo

O efeito da água na condutividade tem tido uma consideração especial visto que muitos processos biológicos ocorrem em meios aquosos. Além disso, a água tem sido apresentada experimentalmente como tendo um drástico efeito na condutividade de muitas biomacromoléculas.

Teoricamente a água poderia afetar o processo de transferência eletrônica de dois modos:

- por ionização de grupos ácidos ou básicos
- por modificação da constante dielétrica efetiva do material

O primeiro deles, reação com grupos ionizáveis do material constituinte, altera diretamente as energias dos estados localizados. Por exemplo, grupos ácidos podem reagir com a água. Este caminho aumenta a energia do elétron no grupo $-COO$ por justamente abaixar a borda da banda de condução, permitindo que este grupo aja como doador de elétrons.

Alternativamente, as cargas localizadas resultantes da ionização de grupos básicos e ácidos poderiam alterar a estrutura da banda de energia devido à atração ou repulsão dos estados eletrônicos localizados.

Nesta dissertação, contudo, a observação dos efeitos do solvente será efetuada sem que nenhuma reação química seja realizada, contemplando apenas o segundo modo. A água ou solvente pode modificar a energia dos estados eletrônicos locais devido a indução de polarização.

Como as moléculas de água são altamente polares, a água tem uma constante dielétrica elevada (em torno de κ 80, comparada com κ=1, no vácuo). Como resultado, quando a água é adsorvida em um material com constante dielétrica baixa, estas aumentam a polarizabilidade do material. As primeiras camadas de contato da água interagem fortemente com o material, fazendo com que os estados doadores sejam aumentados em energia pela polarização e os estados aceitadores têm sua energia diminuída pelo mesmo motivo. Isto resulta em um estreitamento do *gap* como poderá ser visto na Figura 2.9. Como conseqüência, a condução aumenta e como poderá ser visto nos resultados para moléculas e dímeros, há um deslocamento para o vermelho dos picos do espectro de absorção.

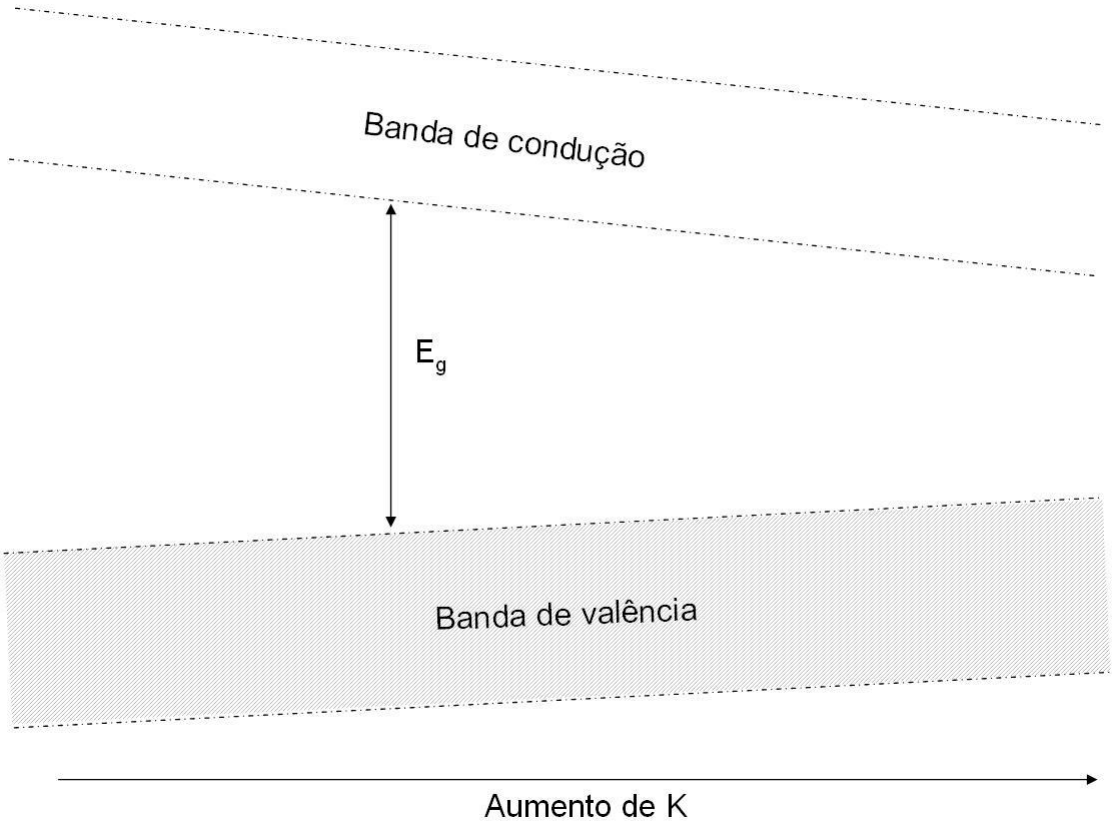

Figura 2.9: A mudança nas bandas de energia como função da constante dielétrica κ. E_g é a energia do *gap*.

O efeito da constante dielétrica na condutividade foi desenvolvida por Rosenberg no estudo da

condutividade na hemoglobina (proteína do sangue). Neste modelo consideraremos um elétron, em ambiente aquoso, que está se movendo de uma macromolécula neutra e "hospeda-se" em outra originalmente também neutra. A energia requerida para este acoplamento é:

$$E_\nu = (I - P^+) - (A + P^-), \tag{2.1}$$

em que I e A são a energia de ionização e afinidade eletrônica, respectivamente, de uma macromolécula isolada e P^+ e P^- são as energias de polarização resultantes das interações de carga positiva na macromolécula doadora e carga negativa na molécula aceitadora, com as moléculas ao redor.

Os parâmetros P^+ podem ser obtidos considerando as autoenergias dos íons macromoleculares. Se aproximarmos os íons por esferas de raio R carregadas em sua superfície, então a autoenergia de um íon isolado é no vácuo:

$$U_0 = \frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R}. \tag{2.2}$$

Se o íon está contido em uma matriz macromolecular de constante dielétrica κ¿1, a autoenergia eletrostática diminui.

$$U_M = \frac{q^2}{8\pi\kappa\epsilon_0 R}. \tag{2.3}$$

A diferença entre estas duas energias só pode ser devido à interação de um íon com o solvente, a energia de polarização.

$$P^+ = P^- = U_0 - U_M = \frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R}\left(1 - \frac{1}{\kappa}\right), \tag{2.4}$$

Deste modo, para uma molécula inserida em um solvente, a equação 2.1 pode ser escrita como:

$$E_\nu = I - A - \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R}\left(1 - \frac{1}{\kappa}\right). \tag{2.5}$$

Como a macromolécula é hidratada, a constante dielétrica aumenta de κ para κ_ω. Como resultado os parâmetros P^+ e P^- aumentam também, causando o decréscimo na energia requerida para separar as cargas, sendo esta agora:

$$E_\omega = I - A - \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R}\left(1 - \frac{1}{\kappa_\omega}\right). \tag{2.6}$$

Substituindo 2.5 em 2.6 obtemos:

$$E_\omega = E_\nu - \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R}\left(\frac{1}{\kappa} - \frac{1}{\kappa_\omega}\right) \tag{2.7}$$

Em geral a condutividade de semicondutores amorfos varia com a temperatura de acordo com a equação de Arhenius.

$$\sigma = \sigma_0 exp\left(-\frac{E_A}{kT}\right), \tag{2.8}$$

em que σ_0 é a condutividade do material, E_A é a energia de ativação para semicondutores e k é a constante de Boltzmann.

Assim, substituindo a energia de ativação (2.7) na equação de Arhenius (2.8) obtemos:

$$\sigma_\omega = \sigma_0 exp\left[-\frac{E_D}{kT}\right] exp\left[\frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 kTR}\left(\frac{1}{\kappa} - \frac{1}{\kappa_\omega}\right)\right] \tag{2.9}$$

Esta equação apresenta uma característica interessante. Conforme o termo referente a água aumenta, o termo $\frac{1}{\kappa_\omega}$ torna-se negligentemente pequeno comparado com o termo $\frac{1}{\kappa}$. Isto significa que como o termo da água aumenta, a condutividade tende a saturar para um valor fixo.

3

Modelos

O estudo das propriedades físicas de átomos e moléculas teve um importante avanço com o surgimento da Mecânica Quântica, visto que esta nova teoria possibilitou uma visão em nível microfísico da matéria, permitindo, por exemplo, analisar sua estrutura em função das perturbações causadas pela radiação, hoje tema central da espectroscopia[1][65].

Entretanto a solução exata da equação de Schrödinger, a qual é a base da Mecânica Quântica, só é possível para sistemas com apenas um elétron, ou seja, do tipo hidrogenóides (H, He^{+}, Li^{+2}, em diante). Com isso, há a necessidade de criação de métodos de aproximação para a resolução de um sistema de muitos elétrons. Uma das mais utilizadas é a metodologia desenvolvida por D. Hartree e V. Fock, conhecida como Hartree-Fock e que foi formalizada para moléculas por J.J. Roothaan por meio do método da combinação linear dos orbitais atômicos (LCAO - Linear Combinaion of Atomic Orbitals).

O método de Hartree-Fock-Roothaan (HFR), por fazer parte da aproximação do tipo orbital molecular[2], tem importância especial já que utiliza o conceito de elétrons ocupando orbitais, muito útil para grande parte dos modelos químicos. Adicionando-se a isto, este método é amplamente

[1] Atualmente a espectroscopia deixou de ser um objetivo e se tornou um dos principais meios para a determinação da estrutura das moléculas.

[2] Os principais métodos considerados na mecânica quântica em seu início eram a teoria de banda de valência (valence bond) originada no trabalho de Heitler e London; e a teoria do orbital molecular originada por meio de trabalhos de pesquisa em espectroscopia de moléculas diatômicas e teoricamente concebida por Hund, Mulliken, Lennard-Jones e Slater.

implementado em programas computacionais já que, além de fornecer resultados muito satisfatórios, este contém uma metodologia razoavelmente simples e compatível com recursos computacionais, notadamente quando o simplificamos por meio de métodos semi-empíricos[3]. Assim, devido a sua eficiência e implementabilidade, o método de Hartree-Fock-Roothaan é utilizado largamente para o estudo de estrutura, análises eletrônicas de átomos e moléculas nas últimas décadas e também como ponto de partida para aproximações mais sofisticadas como interação de configuração (CI), utilizada principalmente para obtenção de espectros ópticos.

É importante ressaltar, porém, que estes métodos, por si só, permitem o estudo de átomos e moléculas prioritariamente em sistemas isolados, no vácuo, não considerando uma série de interações moleculares, principalmente com o solvente, muito presente e em alguns casos primordiais para o entendimento de processos físicos e químicos. Assim, notadamente, faz-se necessário também a construção de modelos para a descrição do meio no qual as moléculas de interesse estão inseridas. Meios solventes são sistemas com um número extremamente elevado de moléculas o que impossibilita, sob o ponto de vista computacional, o seu estudo por meio de HFR ou outros tipos de métodos quânticos puros.

A criação de modelos e metodologias para a descrição de líquidos sempre foi um grande desafio, como expressado em um artigo de revisão sobre o estado líquido de Lennard-Jones em 1940 [10]:

> *"Enquanto os estados sólidos e gasoso da matéria têm sido estudados experimentalmente e teoricamente, de uma forma extensa e detalhada, o estado líquido tem sido lembrado sempre como algo misterioso e tentativas de explicar as propriedades observáveis dos líquidos em termos de estruturas atômicas não foram bem sucedidas. Nós sabemos, de forma geral, que os líquidos são como uma multidão densa, porém nós não temos uma técnica matemática satisfatória para tratar multidões."*

Contudo, nas últimas décadas, com a criação e desenvolvimento de computadores, existe uma técnica matemática muito poderosa para tratar multidões que é a simulação computacional. Esta possibilitou um avanço no desenvolvimento de modelos para tratar os solventes que, acopladas aos métodos quânticos, tem obtido grande sucesso na descrição estrutural e eletrônica de compostos em meios solventes.

[3]Uma destas simplificações, Parametric Model 3 (PM3), está apresentada a seguir.

Atualmente destacam-se dois tipos de modelos para tratar solventes. O primeiro deles, um modelo contínuo, o efeito do solvente é implicitamente incluído por meio de uma grandeza macroscópica característica do meio, a constante dielétrica. Esta aproximação, implementada em COSMO (Conductor-like Screening Model [66])tem a vantagem de permitir um tratamento puramente quântico, contudo não permite que interações específicas do soluto e do solvente sejam consideradas. Isto pode ser feito, utilizando-se um segundo modelo, explícito, no qual, baseado na mecânica estatística, as moléculas do solvente são consideradas explicitamente como parte do sistema, interagindo por meio de um potencial resultante composto de parcelas de de Lennard-Jones e Coulomb. A partir disto o sistema evolui utilizando o Método de Monte Carlo, seguindo o algoritmo de Metrópolis.

Com o próposito de formalizar cada uma destas teorias que se insere este capítulo. Buscaremos a partir dele desenvolver o método de Hartree-Fock-Roothaan, o método semiempírico PM3 e sua aproximação CI para obtenção dos gráficos de absorção, base para os resultados apresentados no próximo capítulo. O efeito do solvente, como adiantamos, será introduzido pelas aproximações COSMO e Método de Monte Carlo (acopladas aos métodos quânticos), ambas descritas a seguir.

3.1 O método de Hartree-Fock

3.1.1 Descrição da Aproximação: Hamiltoniano e Função de Onda de Hartree-Fock

De acordo com a mecânica quântica podemos obter a energia e outras propriedades de estados estacionários de uma molécula, pela equação de Schrödinger não-relativística independente do tempo

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r},\mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r},\mathbf{R}). \tag{3.1}$$

Nesta, de acordo com a nomenclatura usual, E, denominada autovalor do operador hamiltoniano do sistema $\hat{H}$, corresponde ao valor numérico da energia total do sistema, $\psi(\mathbf{r},\mathbf{R})$, denominada autofunção do operador hamiltoniano do sistema $\hat{H}$, é a função de estado total para N partículas do sistema e é dependente das coordenadas espaciais dos elétrons ($\mathbf{r}$) e dos núcleos ($\mathbf{R}$) e de spin destes (a ser explicitamente considerada adiante). Para um sistema de N elétrons e M núcleos, como uma molécula, $\hat{H}$ é dado pela soma dos hamiltonianos individuais de cada partícula:

$$\hat{H} = \sum_i \hat{h}_i, \tag{3.2}$$

que explicitamente pode ser escrito como:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{M}\frac{1}{2M_A}\nabla_A^2 + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M}\frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^{M}\sum_{B>A}^{M}\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \tag{3.3}$$

Nesta expressão M_A é a razão entre a massa do núcleo A e a massa m elétron i, Z_A é o número atômico do núcleo A, r_{iA} é a distância entre o elétron i e o núcleo A, r_{ij} é a distância entre o elétron i e o elétron j e R_{AB} representa a distância entre o núcleo A e B. Os índices dos Laplacianos (∇^2) representam com respeito a que coordenada será efetuada a diferenciação.

Fisicamente podemos interpretar o primeiro e segundo termos deste hamiltoniano como sendo a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, respectivamente. Os termos seguintes dizem respeito às energias potenciais eletrostáticas elétron-elétron, elétron-núcleo e núcleo-núcleo.

A resolução da Equação 3.1 analiticamente só é possível para três casos:

- Uma partícula interagindo com um campo
- Duas partículas interagentes
- Três partículas interagentes sob condições iniciais muito diferenciadas

Assim, exceto para estes casos não é possível obter analiticamente Ψ. Desta maneira, temos que almejar uma solução aproximada e para isto necessitamos construir simplificações para o hamiltoniano e uma forma funcional para a função de onda Ψ.

A primeira destas simplificações é a que separa os movimentos nucleares e eletrônicos. Esta aproximação, conhecida como Born-Oppenheinmer[4][67], examinada quantitativamente em 1927, diz que a razão entre as massas do elétron e do núcleo é suficientemente pequena de modo que, classicamente, podemos imaginar que durante o ciclo do movimento do elétron, a mudança na posição do núcleo é desprezível. Em outras palavras, para o elétron tudo ocorre como se o núcleo estivesse parado.

[4]Trataremos apenas os aspectos qualitativos desta aproximação, visto que os aspectos matemáticos são muito extensos e fogem do objetivo desta seção que é de apresentar de uma maneira mais concisa os métodos utilizados.

Com isto é razoável supor que o elétron move-se em um campo elétrico gerado por núcleos fixos e assim podemos separar a energia cinética nuclear e a repulsão núcleo-núcleo do $\hat{H}$, reescrevendo a equação 3.3. A solução do problema eletrônico leva a uma energia efetiva E_{el}^{ef} que depende das coordenadas dos núcleos. Esta energia efetiva é usada como energia potencial para um estudo subsequente do movimento nuclear. Assim, com $\hat{H}_{ele}$ e E_{ele} sendo o hamiltoniano e a energia puramente eletrônicos do sistema, respectivamente, Ψ_{ele} sendo a função de onda que depende explicitamente das coordenadas $\mathbf{r}$ dos elétrons e parametricamente $\mathbf{R}$ dos núcleos, temos:

$$\hat{H}_{ele}\Psi_{ele}(\mathbf{r},\mathbf{R}) = E_{ele}\Psi_{ele}(\mathbf{r},\mathbf{R}) \tag{3.4}$$

em que:

$$\hat{H}_{ele} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M}\frac{Z_A}{r_{iA}} \tag{3.5}$$

A notação será contraída para facilitar o desenvolvimento, em unidades atômicas, da seguinte maneira:

$$\hat{H} = \sum_{\mu}\hat{h}(\mu) + \frac{1}{2}\sum_{\mu\neq\nu}\frac{1}{r_{\mu\nu}} \tag{3.6}$$

Em 3.6, $\hat{h}(\mu)$ é o operador hamiltoniano de uma partícula para o elétron μ movendo-se no campo dos elétrons. $\hat{h}(\mu)$ é expresso por:

$$\hat{h}(\mu) = -\frac{\nabla_\mu^2}{2} - \sum_{A}\frac{1}{r_{\mu A}}, \tag{3.7}$$

sendo $\frac{\nabla_\mu^2}{2}$ a energia cinética do elétron μ e a somatória expressando a energia coulombiana da interação elétron-núcleo.

Esta contração é muito útil já que destaca o termo de interação elétron-elétron, que é substituída por Hartree, como veremos a seguir, por um valor médio das interações.

O próximo passo, então, é escrever uma forma funcional para Ψ. A mais utilizada foi desenvolvida por Hartree, Slater, Roothan e outros[5] e diz que se o Hamiltoniano total do sistema de N partículas puder ser escrito como a soma de operadores independentes (o que ocorre em nosso caso no qual o hamiltoniano total do sistema pode ser escrito com a soma dos hamiltonianos individuais

[5]Culminando com o prêmio Nobel de Química em 1966 para Robert S. Mulliken.

de cada partícula.), a função de onda total do sistema pode ser expressa como o produto das funções de onda de cada partícula, denominado *Produto de Hartree*.

$$\Psi(\mathbf{r},\mathbf{R}) = \chi_1(\mathbf{r}_1)\chi_2(\mathbf{r}_2)\chi_3(\mathbf{r}_3)...\chi_i(\mathbf{r}_i)...\chi_j(\mathbf{r}_j)...\chi_N(\mathbf{r}_N) = \chi_1(\mathbf{1})\chi_2(\mathbf{2})\chi_3(\mathbf{3})...\chi_i(\mathbf{i})...\chi_j(\mathbf{j})...\chi_N(\mathbf{N}) \tag{3.8}$$

Assim, podemos escrever simplificadamente:

$$\Psi(\mathbf{1,2,3,...,N}) = \prod_i \chi_i, \tag{3.9}$$

em que χ_i é a função de onda referente ao elétron i. Estas funções χ's são conhecidas como "orbitais moleculares"(O.M.), denominação decorrente do uso da palavra "orbital", que designa uma função de onda de um elétron. Estas funções são escolhidas de tal forma a serem ortonormais. Matematicamente isto é expresso por:

$$\int_{\infty}^{\infty} \chi_i^* \chi_j dr = \delta_i j \tag{3.10}$$

em que * representa o complexo conjugado e δ_{ij} é o delta de Kronecker.

Na aproximação de Hartree, o problema de determinar a função de onda dependente das coordenadas de N elétrons é substituída pelo problema de se encontrar N funções de onda de um único elétron, de tal maneira que a repulsão elétron-elétron é substituída por uma média. Assim, nesta aproximação, as χ's são soluções de um sistema de equações de Schrödinger dado por:

$$\left[\hat{h}(j) + \hat{U}(r_j)\right] \chi_j(\mathbf{r}_j) = E_j \chi_j(\mathbf{r}_j). \tag{3.11}$$

O termo $\hat{U}(r_j)$ substitui a interação do elétron j com os demais elétrons e constitui o principal ponto da aproximação Hartree. $\hat{U}(r_j)$ é dado por:

$$\hat{U}(r_j) = \sum_{i \neq j} \int_R^{\infty} \chi(\mathbf{r}_i) \frac{1}{r_{ij}} \chi(\mathbf{r}_i) dr_i \tag{3.12}$$

O método de Hartree é dito autoconsistente, visto que resolve-se as equações inicialmente escolhendo um conjunto inicial de funções $\chi(\mathbf{r}_i)$ que definem o potencial $\hat{U}(\mathbf{r}_j)$. Com a solução obtém-se novas funções de onda $\chi(\mathbf{r}_i)$ que permite recalcular o potencial médio $\hat{U}(r_j)$. Com o novo potencial podemos resolver o sistema de equações novamente, que permitem o cálculo de um novo potencial

médio e assim por diante. O método é iterado até que a variação de iteração para iteração de E_j possua um valor menor que um determinado parâmetro, escolhido.

A função de onda do método de Hartree, contudo, viola o princípio de exclusão de Pauli que em seu enunciado mais forte diz que a função de onda de um sistema de férmions (caso dos elétrons) deve ser antissimétrica ante troca de coordenadas espaciais e de spin para qualquer par de partículas. Ou seja:

$$\Psi_{\mathbf{r}_1,\mathbf{r}_2,\mathbf{r}_3...\mathbf{r}_i,...,\mathbf{r}_j...,\mathbf{r}_N} = -\Psi_{\mathbf{r}_1,\mathbf{r}_2,\mathbf{r}_3...\mathbf{r}_j,...,\mathbf{r}_i...,\mathbf{r}_N}. \tag{3.13}$$

Como pode ser visto, trocando os elétrons i por j na equação 3.8 observamos que a condição de antissimetrização não é satisfeita pela função de onda do método de Hartree.

Uma solução para isto foi dada por Fock [68], ao descrever o sistema por meio de um determinante, conhecido agora como determinante de Slater [69].

$$\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, ..., \mathbf{r}_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{r}_1) & \chi_2(\mathbf{r}_1) & ... & \chi_N(\mathbf{r}_1) \\ \chi_1(\mathbf{r}_2) & \chi_2(\mathbf{r}_2) & ... & \chi_N(\mathbf{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\mathbf{r}_N) & \chi_2(\mathbf{r}_N) & ... & \chi_N(\mathbf{r}_N) \end{vmatrix}. \tag{3.14}$$

O fator $(N!)^{-\frac{1}{2}}$ é uma constante de normalização. As colunas deste determinante se referem aos estados eletrônicos e as linhas a um determinado elétron. O determinante de Slater é abreviado como produto dos elementos da diagonal entre barras, da seguinte maneira:

$$|\chi_1(\mathbf{r}_1)\chi_2(\mathbf{r}_2)...\chi_N(\mathbf{r}_N)|. \tag{3.15}$$

Note que a função de onda do sistema representada desta maneira é antissimétrica ante troca de coordenadas de dois elétrons, como pode ser visto para este exemplo com dois elétrons,

$$\begin{aligned} \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{r}_1) & \chi_2(\mathbf{r}_1) \\ \chi_1(\mathbf{r}_2) & \chi_2(\mathbf{r}_2) \end{vmatrix} = \frac{1}{\sqrt{2}} \left[\chi_1(\mathbf{r}_1)\chi_2(\mathbf{r}_2) - \chi_1(\mathbf{r}_2)\chi_2(\mathbf{r}_1)\right] = \\ &= -\frac{1}{\sqrt{2}} \left[\chi_1(\mathbf{r}_2)\chi_2(\mathbf{r}_1) - \chi_1(\mathbf{r}_1)\chi_2(\mathbf{r}_2)\right] = -\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{r}_2) & \chi_2(\mathbf{r}_2) \\ \chi_1(\mathbf{r}_1) & \chi_2(\mathbf{r}_1) \end{vmatrix} = \\ &= -\Psi(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_1). \end{aligned}$$

Obedecendo assim o princípio de exclusão de Pauli no seu enunciado mais forte. É interessante observar também que o determinante obedece também este princípio na sua forma mais fraca, já que este se anula no caso de termos dois orbitais moleculares iguais.

É importante destacar que até o momento, na construção da forma funcional dos orbitais moleculares χ's, foi considerado apenas a dependência explícita nas coordenadas espaciais. Entretanto, o conjunto dos orbitais χ's deve de alguma maneira refletir a dependência do spin eletrônico. O elétron possui dois estados de spin $\frac{1}{2}$ e $-\frac{1}{2}$ ou *up* ($\uparrow$) e *down* ($\downarrow$). A consideração do spin resulta no spin-orbital molecular (S.O.M.) que é obtido redefinindo a função de onda χ:

$$\chi_i(\mathbf{r}_\mu) \rightarrow \chi_i(\mathbf{r}_\mu, \omega) \text{ sendo } \omega = \alpha \text{ ou } \beta \tag{3.16}$$

Comumente desmembra-se [6]:

$$\chi_i(\mathbf{r}_\mu, \omega) = \varphi_i(\mathbf{r}_\mu)\xi(S^\mu) \overset{contraindo}{\rightarrow} \varphi_i^\mu \xi^\mu \tag{3.17}$$

Sendo $\xi(S^\mu)$ funções ortonormais definidas:

- $\alpha(\mu)$ para spin para cima ou *up* ($\uparrow$)
- $\beta(\mu)$ para spin para baixo ou *down* ($\downarrow$)

E desta maneira

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, ..., \mathbf{r}_N) \rightarrow \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, ..., \mathbf{x}_N) = (N!)^{\frac{1}{2}} \hat{A}\{\chi_1^1 \chi_2^2 ... \chi_N^N\} \tag{3.18}$$

em que a coordenada $\mathbf{x}_a$ representa as coordenadas espaciais e de spin do elétron a. $\hat{A}$ é o operador de antissimetrização e remete ao determinante de Slater[6] dado na equação 3.14. Este operador é definido:

$$\hat{A} = \frac{1}{N!} \sum_P \lambda_P \hat{P} \tag{3.19}$$

Na Equação 3.19, $\hat{P}$ é o operador de permutação de $1, 2, 3, ..., N$ elementos e λ_P é a paridade da permutação (λ_P é $+1$ ou -1 para permutações pares ou impares, respectivamente).

[6]Os determinantes de Slater construídos por meio dos spin-orbitais, conforme definimos em 3.21 são conhecidos como determinantes restritos e conduzirão ao método de Hartree-Fock Restrito (RHF).

Isto pode ser melhor visualizado por um exemplo em que $\hat{P}$ é a permutação 3421 do número 1234 (portanto ímpar, λ_P negativo):

$$\hat{P}_{3421}\{\chi_1\chi_2\chi_3\chi_4\} = \chi_3\chi_4\chi_2\chi_1 \tag{3.20}$$

Para um sistema de camada fechada, explicitamente teremos:

$$\begin{aligned}\psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, ...\mathbf{x}_N) = \quad (N!)^{-\frac{1}{2}} & \begin{vmatrix} (\varphi_1\alpha)^1 & (\varphi_1\beta)^1 & (\varphi_2\alpha)^1 & ... & (\varphi_N\beta)^1 \\ (\varphi_1\alpha)^2 & (\varphi_1\beta)^2 & (\varphi_2\alpha)^2 & ... & (\varphi_N\beta)^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ (\varphi_1\alpha)^N & (\varphi_1\beta)^N & (\varphi_2\alpha)^n & ... & (\varphi_N\beta)^N \end{vmatrix} \\ & \equiv (N!)^{(\frac{1}{2})}\hat{A}\left[(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2...(\varphi_N\beta)^N\right]\end{aligned} \tag{3.21}$$

Com a aproximação do Hamiltoniano do sistema e com a forma funcional da função de onda pode-se agora efetuar a resolução do problema a que se dispôs no início do capítulo, em outras palavras, resolver a equação de Schrödinger para um sistema de N elétrons e M núcleos. Para o Hartree-Fock isto é realizado tomando-se um único determinante de Slater como sendo uma função de onda anti-simétrica. A verificação do determinante mais apropriado é realizado utilizando-se o *Princípio Variacional* (PV).

O PV afirma que o valor esperado da energia E, calculada usando uma função de onda normalizada Ψ, *nunca* terá valor menor que a energia exata, ϵ_0, do estado fundamental Ψ_0. Sendo

$$\hat{H}\Psi_0 = \epsilon_0\Psi_0,$$

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

De acordo com PV:

$$E \geq \epsilon_0. \tag{3.22}$$

Este princípio é muito útil visto que caso a energia E seja escrita em função de algum parâmetro, se faz suficiente derivar-se E em função deste parâmetro e igualar a zero para obter-se um extremo[7].

Deste modo, buscaremos na próxima seção, utilizando-se as aproximações realizadas neste, uma expressão para a energia, na configuração de camada fechada, para na seção 3.1.3, utilizando o PV, obtermos a melhor função de onda, numa dada parametrização.

[7] Verificando se é mínimo.

3.1.2 Funcional energia eletrônica

Possuímos $\hat{H}$ e Ψ como sendo um determinante de Slater de funções $\chi's$. A equação de Schrödinger relaciona ambos[8]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi. \tag{3.23}$$

Para obtenção de E, multiplica-se ambos os lados da Equação 3.23 pelo complexo conjugado de Ψ, Ψ^* e integra-se sobre todo o espaço de coordenadas dos N elétrons,

$$\int \Psi^* \hat{H} \Psi d\tau = E \int \Psi^* \Psi d\tau \tag{3.24}$$

Com as funções Ψ ortonormais:

$$E = \int \Psi^* \hat{H} \Psi d\tau, \tag{3.25}$$

pode-se obter uma expressão para a energia, utilizando-se também a expressão 3.6:

$$E = \int \Psi^* \left[\sum_{\mu} \hat{h}(\mu) + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \nu} \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right] \Psi d\tau \tag{3.26}$$

Para um sistema de camada fechada [9], com $N = 2n$ elétrons, Ψ é dada pela expressão 3.21. O que remete a:

$$E = \int (2n!) \left(\hat{A} \left[(\varphi_1\alpha)^1 (\varphi_1\beta)^2 ... (\varphi_N\beta)^{2n} \right] \right) \left(\sum_{\mu} \hat{h}(\mu) + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \nu} \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right) \hat{A} \left((\varphi_1\alpha)^1 (\varphi_1\beta)^2 ... (\varphi_N\beta)^N \right) d\tau \tag{3.27}$$

Analisemos, inicialmente, o primeiro termo desta expressão:

$$\int \int ... \int ... \int (2n!) \left(\hat{A} \left((\varphi_1\alpha)^1 (\varphi_1\beta)^2 ... (\varphi_N\beta)^{2n} \right) \right) \left(\sum_{\mu} \hat{h}(\mu) \right) \times$$
$$\times \hat{A} \left((\phi_1\alpha)^1 (\varphi_1\beta)^2 \ldots (\varphi_N\beta)^{2n} \right) d\tau_1 d\tau_2 ... d\tau_\mu ... d\tau_{2n} \tag{3.28}$$

Note que as funções espaciais e de spin associadas a todos os elétrons, exceto ao μ, podem combinar-se nos produtos $\hat{A}\{\ \}$ e $\hat{A}\{\ \}$ (já que sobre estas funções não há operação de $\hat{h}(\mu)$) e assim, devido à ortogonalidade dos orbitais, todas as integrais das permutadas se anulam. Para

[8] Omitiremos a partir deste ponto a dependência de Ψ já discutida.

[9] Nesta dissertação optamos por descrever apenas o sistema de camada fechada, apesar de fazermos cálculos de estrutura eletrônica para moléculas iônicas (com cargas desbalanceada). Isto se deve visto a considerarmos que grande parte dos conceitos se apresentam aqui e assim sendo a extrapolação apresenta apenas complicações matemáticas.

o caso do elétron μ, as permutações resultam em integrais nulas também pois o operador $\hat{h}(\mu)$ não atua sobre funções de spin. Mostramos, deste modo, que o único caso em que há um termo diferente de zero é aquele em que o operador de antissimetrização é a identidade. Utilizando-se isto, simplificamos a Equação 3.28:

$$\sum_{\mu} \int \frac{(2n!)}{(2n!)}[(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2\ldots(\varphi_N\beta)^{2n}]\hat{h}(\mu)[(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2\ldots(\varphi_N\beta)^{2n}]d\tau. \tag{3.29}$$

Contrai-se a notação definindo:

$$\sum_{\mu} \int \left\{ \frac{2n!}{2n!}[(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2\ldots(\varphi_N\beta)^{2n}]\hat{h}(\mu)(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2...(\varphi_N\beta)^{2n} \right\} d\tau = 2\sum_{i}^{n} h_i, \tag{3.30}$$

em que:

$$h_i = \int \varphi_i^{*\mu}\hat{h}(\mu)\varphi_i^{\mu}d\tau^{\mu}. \tag{3.31}$$

O fator 2 na equação 3.30 é devido ao fato de haver dois elétrons em cada orbital molecular φ_i.

Analisemos agora o segundo termo:

$$\begin{aligned} &\tfrac{1}{2}\textstyle\int \Psi^* \left(\sum_{\mu\neq\nu} \frac{1}{r^{\mu\nu}}\right) \Psi d\tau = \\ = \;& \tfrac{1}{2}(2n!)\textstyle\sum_{\mu\nu}\int \left[\hat{A}\{(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2...(\varphi_n\beta)^{2n}\}\right]^{\dagger} \frac{1}{r_{\mu\nu}} \left[\hat{A}\{(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2...(\varphi_n\beta)^{2n}\}\right] d\tau \end{aligned} \tag{3.32}$$

Utilizando o fato de que $\hat{A} = \hat{A}^2$ obtemos:

$$\frac{1}{2}(2n!)\sum_{\mu\nu}\int \{(\varphi_1^*\alpha)^1(\varphi_1^*\beta)^2...(\varphi_n^*\beta)^{2n}\}\frac{1}{r_{\mu\nu}}\hat{A}\{(\varphi_1\alpha)^1(\varphi_1\beta)^2...(\varphi_n\beta)^{2n}\}d\tau. \tag{3.33}$$

Note que, devido à ortogonalidade das funções, há apenas duas possibilidades para que esta integral não se anule. A primeira delas é não havendo permutação dos termos dos elétrons μ e ν que estão nos estados l e k.

$$\{...(\varphi_l^*\alpha)^{\mu}...(\varphi_k^*\alpha)^{\nu}\}\frac{1}{r^{\mu\nu}}\{...(\varphi_l\alpha)^{\mu}...(\varphi_k\alpha)^{\nu}\}. \tag{3.34}$$

Observe também que temos mais três termos com mesma energia:

$$\{...(\varphi_l^*\alpha)^{\mu}...(\varphi_k^*\beta)^{\nu+1}\}\frac{1}{r^{\mu\nu}}\{...(\varphi_l\alpha)^{\mu}...(\varphi_k\beta)^{\nu+1}\}, \tag{3.35}$$

$$\{...(\varphi_l^*\beta)^{\mu+1}...(\varphi_k^*\alpha)^{\nu}\}\frac{1}{r^{\mu\nu}}\{...(\varphi_l\beta)^{\mu+1}...(\varphi_k\alpha)^{\nu}\}, \tag{3.36}$$

$$\{...(\varphi_l^*\beta)^{\mu+1}...(\varphi_k^*\beta)^{\nu+1}\}\frac{1}{r^{\mu\nu}}\{...(\varphi_l\beta)^{\mu+1}...(\varphi_k\beta)^{\nu+1}\}. \tag{3.37}$$

Como temos um duplo somatório, com $\mu \neq \nu$, teremos os termos (μ, ν) e (ν, μ), totalizando devido a isto oito, ao invés de quatro, termos envolvendo as mesmas energias.

Já a segunda situação em que a Equação 3.33 é diferente de zero ocorre quando o operador $\hat{A}$ atua permutando partículas entre dois estados de mesmo spin, isto evita a nulidade por causa da ortogonalidade destas funções:

$$\{...(\varphi_l^* \alpha)^\mu ...(\varphi_k^* \alpha)^\nu\} \frac{-1}{r^{\mu\nu}} \{...(\varphi_l \alpha)^\mu ...(\varphi_k \alpha)^\nu\} \tag{3.38}$$

onde o fator -1 ocorre devido ao número de permutações ser ímpar.

Aqui, como para o primeiro caso, vê-se que o mesmo ocorre para os casos de (ν, μ), $(\mu+1, \nu+1)$ e $(\nu+1, \mu+1)$, totalizando quatro termos.

Então, analisados os dois termos que compõem a expressão para energia temos:

$$E = 2\sum_i h_i + \frac{1}{2}\frac{2n!}{2n!} 8 \sum_{i>j} \int\int \varphi_i^{*\mu} \varphi_j^{*\nu} \varphi_i^\mu \varphi_j^\nu \frac{1}{r^{\mu\nu}} d\vartheta - \frac{1}{2}\frac{2n!}{2n!} 4 \sum_{i>j} \int\int \varphi_i^{*\mu} \varphi_j^{*\nu} \varphi_i^\nu \varphi_j^\mu \frac{1}{r^{\mu\nu}} d\vartheta^{\mu\nu} \tag{3.39}$$

ou mais comumente:

$$E = 2\sum_i^n h_i + \sum_{ij}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \tag{3.40}$$

em que J_{ij} e K_{ii} são definidas respectivamente:

$$J_{ij} = \int\int \varphi_i^{*\mu} \varphi_j^{*\nu} \varphi_i^\mu \varphi_j^\nu \tfrac{1}{r^{\mu\nu}} d\vartheta \equiv < ij|ij > \equiv (ii|jj) \tag{3.41}$$

$$K_{ij} = \int\int \varphi_i^{*\mu} \varphi_j^{*\nu} \varphi_i^\nu \varphi_j^\mu \tfrac{1}{r^{\mu\nu}} d\vartheta^{\mu\nu} \equiv < ij|ji > \equiv (ij|ji) \tag{3.42}$$

Comumente define-se os operadores de Coulomb e troca por meio das relações:

$$\hat{J}_i^\mu \varphi^\mu = \left(\frac{\varphi_i^{*\nu} \varphi_i^\nu}{r^{\nu\mu}} d\vartheta^\nu \right) \varphi^\nu \hat{K}_i^\mu \varphi^\mu = \left(\frac{\varphi_i^{*\nu} \varphi^\nu}{r^{\nu\mu}} d\vartheta^\nu \right) \varphi_i^\nu \tag{3.43}$$

Destas expressões podemos constatar que:

$$J_{ij} = J_{ji} = J_{ij}^* = J_{ji}^* \tag{3.44}$$

$$K_{ij} = K_{ji} = K_{ij}^* = K_{ji}^* \tag{3.45}$$

$$K_{ii} = J_{ii} \tag{3.46}$$

Fisicamente podemos interpretar as integrais que compõe a expressão da energia utilizando o conceito de valor esperado (VE). Na Mecânica Quântica o valor esperado de um operador $\hat{G}$ é definido por:

$$\left\langle \hat{G} \right\rangle = \int \Psi \hat{G} \Psi d\tau. \tag{3.47}$$

Assim, h_i, denominado operador *Hamiltoniano de caroço*, pode ser entendido como descrevendo a energia cinética do elétron 1 e a energia potencial devido às cargas nucleares. Já J_{ij}, conhecido como *Integral de Coulomb*, é o valor esperado da energia potencial elétrica entre dois elétrons ocupando os orbitais moleculares i e j. O último termo, K_{ij}, conhecido como *Integral de troca* não possui análogo clássico. Este é proveniente do princípio de antissimetria e reflete a energia de estabilização devido à correlação parcial de elétrons de spin paralelos [70].

3.1.3 Equações de Hartree-Fock para orbitais moleculares

Obtivemos, na seção anterior, uma expressão para o funcional energia eletrônica considerando um sistema de camada fechada e uma função de onda multieletrônica representada por um simples determinante de spin-orbitais.

Entretanto, não havendo restrições (senão a da ortonormalidade) impostas sobre estas funções, não há como obter uma expressão exata para estas. Então se faz necessário o desenvolvimento de um critério de escolha dos spins-orbitais que comporão o determinante da função de onda multieletrônica. Tal procedimento foi realizado por Fock, baseado num trabalho de Hartree, quando este a partir do *Método Variacional* deduziu equações diferenciais, conhecidas atualmente como *Equações de Hartree-Fock*, para determinar formas ótimas dos orbitais moleculares, denominados como autoconsistentes ou *Orbitais de Hartree-Fock*.

Utilizaremos, para demonstrar estas equações, o método de *"Multiplicadores de Lagrange"* e a minimização do funcional energia eletrônica para a obtenção de um extremo. Os melhores orbitais moleculares são obtidos pela variação de todas as funções eletrônicas do determinante até que a energia atinja um valor mínimo. Para a obtenção disto é necessário, contudo não suficiente, que $\delta E = 0$.

Quando efetuamos uma variação infinitesimal $\delta\varphi_i$ em cada orbital molecular φ_i, a variação na energia será:

$$\delta E = 2\sum_i \delta h_i + \sum_{ij}(2\delta J_{ij} - \delta K_{ij}). \tag{3.48}$$

Desenvolvamos em separado cada um destes termos, utilizando suas definições:

$$\delta h_i = \int \delta\varphi_i^* \hat{h}\varphi_i d\vartheta + \int \varphi_i^* h(\delta\varphi_i)d\vartheta, \tag{3.49}$$

$$\delta J_{ij} = \int \delta\varphi_i^* \hat{J}_j\varphi_i d\vartheta + \int \varphi_j^* \hat{J}_i(\delta\varphi_j)d\vartheta + \text{complexo conjugado}, \tag{3.50}$$

$$\delta K_{ij} = \int \delta\varphi_i^* \hat{K}_j\varphi_i d\vartheta + \int \varphi_j^* \hat{K}_i(\delta\varphi_j)d\vartheta + \text{complexo conjugado}. \tag{3.51}$$

Agrupando os termos, obtemos:

$$\begin{aligned}\delta E &= 2\textstyle\sum_i \int(\delta\varphi_i^*)\hat{h}\varphi_i d\vartheta + \sum_{ij}\left[\int(\delta\varphi_i^*)(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)\varphi_i d\vartheta + \int(\delta\varphi_j^*)(2\hat{J}_i - \hat{K}_i)\varphi_j d\vartheta\right] + \\ &+2\textstyle\sum_i \int(\varphi_i^*)\hat{h}\delta\varphi_i d\vartheta + \sum_{ij}\left[\int(\varphi_i^*)(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)(\delta\varphi_i)d\vartheta + \int(\varphi_j^*)(2\hat{J}_i - \hat{K}_i)(\delta\varphi_j)d\vartheta\right].\end{aligned} \tag{3.52}$$

Note que pelas próprias definições de $\hat{J}$ e $\hat{K}$ dadas pelas Equações 3.43 os termos entre colchetes possuem o mesmo valor. Deste modo reunindo os termos e utilizando a condição da hermiticidade dos operadores envolvidos, simplificamos a expressão:

$$\delta E = 2\textstyle\sum_i \int(\delta\varphi_i^*)\left[\hat{h} + \sum_{ij}(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)\right]\varphi_i d\vartheta + 2\sum_i \int(\delta\varphi_i)\left[\hat{h}^\dagger + \sum_{ij}(2\hat{J}_j^\dagger - \hat{K}_j^\dagger)\right]\varphi_i^* d\vartheta \tag{3.53}$$

Visto que uma das restrições na escolha dos spins-orbitais é a ortogonalidade destes, a restrição na variação de φ_i é dada por:

$$\int(\delta\varphi_i^*)\varphi_j d\vartheta + \int(\delta\varphi_j)\varphi_i\vartheta = 0. \tag{3.54}$$

Com isto δE =0 para alguma variação de φ deve ser compatível com a equação 3.54. Desta equação pode-se obter a condição de vínculo utilizando-se os multiplicadores de Lagrange. Multiplicamos então a equação pelos multiplicadores de Lagrange $-2\varepsilon_{ji}$(O fator 2 é introduzido apenas por conveniência). Temos assim a condição que os $\delta\varphi$ devem seguir::

$$-2\epsilon_{ij}\sum_{ji}\int(\delta\varphi_i^*)\varphi_j d\vartheta - 2\epsilon_{ji}\sum_{ij}\int(\delta\varphi_j)\varphi_i d\vartheta = 0. \tag{3.55}$$

Utilizando-se uma das propriedades dos multiplicadores de Lagrange, podemos reescrever a Equação:

$$-2\epsilon_{ij}\sum_{ij}\int(\delta\varphi_i^*)\varphi_j d\vartheta - 2\epsilon_{ij}\sum_{ij}\int(\delta\varphi_i)\varphi_j d\vartheta = 0. \tag{3.56}$$

Impondo esta condição à Equação 3.53, obtemos:

$$\delta E = 2\sum_i\int(\delta\varphi_i^*)\left\{\left[\hat{h} + \sum_{ij}(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)\right]\varphi_i - \sum_j\varphi_j\epsilon_{ji}\right\}d\vartheta + \tag{3.57}$$

$$+2\sum_i\int(\delta\varphi_i)\left\{\left[\hat{h}^\dagger + \sum_{ij}(2\hat{J}_j^\dagger - \hat{K}_j^\dagger)\right]\varphi_i^* - \sum_j\varphi_j^*\epsilon_{ij}\right\}d\vartheta. \tag{3.58}$$

Assim, as condições para um extremo de $\delta E = 0$ são:

$$\left\{\left[\hat{h} + \sum_{ij}(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)\right]\varphi_i - \sum_j\varphi_j\epsilon_{ji}\right\} = 0, \tag{3.59}$$

$$\left\{\left[\hat{h}^* + \sum_{ij}(2\hat{J}_j^* - \hat{K}_j^*)\right]\varphi_i^* - \sum_j\varphi_j^*\epsilon_{ij}\right\} = 0. \tag{3.60}$$

Em outra forma:

$$\left[\hat{h} + \sum_{ij}(2\hat{J}_j - \hat{K}_j)\right]\varphi_i = \sum_j\varphi_j\varepsilon_{ji}, \tag{3.61}$$

$$\left[\hat{h}^* + \sum_{ij}(2\hat{J}_j^* - \hat{K}_j^*)\right]\varphi_i^* = \sum_j\varphi_j^*\varepsilon_{ij}. \tag{3.62}$$

Pelas equações anteriores, sabendo-se que as φ_i são linearmente independentes, temos que:

$$\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij}^*. \tag{3.63}$$

A quantidade entre chaves é conhecida como operador hamiltoniano de Fock ($\hat{F}$) e a equação de onda pode ser reescrita na forma:

$$\hat{F}\varphi_i = \sum_j\varepsilon_{ij}\varphi_j, \qquad \text{com i = 1,...,N/2,} \tag{3.64}$$

que em notação matricial:

$$\hat{F}\bar{\varphi} = \bar{\varphi}\bar{\varepsilon} \tag{3.65}$$

Esta equação é conhecida como *Equação de Hartree-Fock não-canônica* (EHF-NC) e o operador de Fock pode ser considerado como um hamiltoniano efetivo para um elétron no ambiente molecular visto a interpretação física dada a cada um dos termos que o compõe.

As equações diferenciais contrastam com a equação de onda de um elétron ordinário já que elas tem um conjunto completo ε_{ij} no lado direito da equação, ao invés de um simples autovalor. Isto ocorre pois as soluções para o conjunto de equações não são únicas. Pode-se compreender tal fato, recordando-se que a função de onda total do sistema multieletrônico é representada por um determinante e sabe-se que o valor de um determinante não é alterado se houver a substituição de uma de suas colunas, no caso funções de um único elétron, por seu múltiplo. Esta propriedade é um caso especial de um teorema mais geral que diz que qualquer transformação unitária nos elementos de um estado não alteram seu determinante [70], em outras palavras, especificamente, não há alteração na função de onda multieletrônica em caso de transformação unitária nas funções de estados relacionadas a cada elétron.

Com isto, mostraremos a seguir que existe uma transformação unitária, que leva a um conjunto de orbitais moleculares, de modo que EHF-NC pode ser representada na forma canônica:

$$\hat{F}\varphi_i = \varepsilon_i\varphi_j. \tag{3.66}$$

Seja, então, uma transformação unitária $\bar{U}$:

$$\bar{U}^\dagger\bar{U} = \bar{I}, \tag{3.67}$$

tal que:

$$\bar{\varphi}' = \bar{\varphi}\bar{U}. \tag{3.68}$$

Utilizando a Equação 3.65:

$$\hat{F}\bar{\varphi}' = \bar{\varphi}'\bar{U}^\dagger\bar{\varepsilon}\bar{U} \tag{3.69}$$

e definindo a matriz transformada:

$$\bar{\varepsilon}' = \bar{U}^\dagger\bar{\varepsilon}\bar{U}, \tag{3.70}$$

temos:

$$\bar{F}\bar{\varphi}' = \bar{\varphi}'\bar{\varepsilon}'. \tag{3.71}$$

A equação 3.71 nos apresenta uma relação diferente para $\hat{F}$ da apresentada anteriormente na Equação 3.65, na qual o operador de Fock é definido em termos dos orbitais moleculares φ_i. Como $\hat{F}$ é o operador hamiltoniano efetivo para uma partícula, e deste modo é invariante sob uma transformação unitária ($\hat{F}' = \hat{F}$), escrevemos:

$$\hat{F}'\bar{\varphi}' = \bar{\varphi}'\bar{\varepsilon}'. \tag{3.72}$$

Podemos remover, então, a indeterminação do problema e fixar os orbitais moleculares ao escolher uma transformação unitária, da forma da Equação 3.68, na qual a matriz dos multiplicadores de Lagrange possua elementos reais [71] e seja diagonal, isto é, $\varepsilon_{ij} = 0$ a menos que $i = j$. Aplicando esta transformação, observamos que os orbitais moleculares devem satisfazer equações diferenciais que possuem forma análoga ao problema padrão de autovalor:

$$\hat{F}\varphi_i = \epsilon_i\varphi_i, \tag{3.73}$$

, conhecida como *equação canônica de Hartree-Fock* (EHFC).

A EHFC é uma equação de autovalores em que o operador de Fock ($\hat{F}$), por ser um operador hermitiano, resulta em autovalores reais. As autofunções, os "melhores" orbitais moleculares[10], destes diferentes autovalores são mutuamente ortogonais.

O processo geral para resolver as EHFC é essencialmente iterativo, num procedimento de tentativa e erro. Primeiro é assumido um conjunto de soluções tentativas que permitem o cálculo dos operadores de troca e Coulomb. Com estes operadores é possível, via EHFC, obter novas autofunções que, por sua vez, permitem o cálculo novamente dos operadores e assim por diante. O procedimento continua até que não haja mudanças significativas entre as iterações subseqüentes. Com relação a isto é que estes orbitais são tidos como autoconsistentes com o campo potencial

[10] O termo "melhores" é utilizado com o sentido de que estes orbitais moleculares conduzem aos menores autovalores, o que foi almejado no desenvolvimento deste método.

que este geram e o procedimento de resolução é denominado de *método do campo autoconsistente* (SCF)[11].

As n funções φ_i obtidas, correspondentes aos menores autovalores, são denominadas *orbitais moleculares ocupados* do estado fundamental, as demais, orbitais desocupados, são conhecidos como *orbitais virtuais*.

3.1.4 Método de Hartree-Fock-Roothan

Na seção anterior apresentamos como os orbitais moleculares ótimos podem ser definidos como solução de um conjunto de equações diferenciais não-lineares acopladas.

Soluções numéricas destas equações são comuns para sistemas atômicos, onde o problema é muito simplificado pela simetria. Já para moléculas, além da dificuldade inerente ao aumento do número de elétrons e núcleos, há também a perda da simetria. Isto torna, muitas vezes, inviável a solução direta das EHF. Assim necessitamos desenvolver mais uma aproximação.

A grande maioria dos cálculos de estrutura eletrônica [70, 6] recorre à proposta feita por Slater [69] e depois formalizada por Roothaan [12] [73] que mostrou que, considerando os orbitais moleculares como combinação linear de orbitais atômicos (LCAO-MO)[13], as equações diferenciais de Hartree-Fock poderiam ser convertidas em um conjunto de equações algébricas e resolvidas por meio de técnicas matriciais [74]. Além disso, este método, conhecido como Hartree-Fock-Roothaan (HFR), tem a vantagem da interpretabilidade de seus resultados, já que a natureza de muitos problemas químicos relacionados a moléculas envolvem diretamente determinados átomos constituintes destas.

Nesta aproximação cada orbital molecular pode ser escrito na forma:

$$\varphi_i = \sum_p C_{pi}\phi_p, \tag{3.74}$$

em que ϕ_p representa o p-ésimo orbital atômico e φ_i o i-ésimo orbital molecular. Os orbitais atômicos escolhidos satisfazem a ortogonalidade, segundo:

$$\int \phi_p^* \phi_p d\vartheta = 1. \tag{3.75}$$

[11] A sigla SCF, comumente usada, segue do inglês self-consistent field.

[12] Hall [72] deduziu também independentemente o mesmo conjunto de equações.

[13] A sigla LCAO-MO provém do termo usado em inglês Linear Combination of Atomic Orbital - Molecular Orbital.

Utilizaremos, por simplificação, a notação matricial:

$$\bar{\phi} = (\phi_1, \phi_2, \ldots, \phi_p, \ldots, \phi_s)\,, \tag{3.76}$$

$$\bar{C}_i = \begin{bmatrix} C_{1i} \\ C_{2i} \\ \vdots \\ C_{si} \end{bmatrix}, \tag{3.77}$$

e

$$\bar{C} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & \ldots & C_{1n} \\ C_{21} & C_{22} & \ldots & C_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{s1} & C_{s2} & \ldots & C_{sn} \end{bmatrix}. \tag{3.78}$$

em que s é o número de orbitais atômicos linearmente independentes usados na expansão.

É importante destacar que, caso o conjunto dos orbitais atômicos formassem uma base completa, a expansão apresentada seria exata. Contudo, isto não é possível, visto necessitarmos de um número infinito de funções. A escolha de um conjunto apropriado é muito importante e tema de pesquisas até hoje, pois é fundamental para a obtenção de resultados confiáveis.

Pople [70] destaca 3 tipos de base:

- Conjunto base mínima: Abrangeria os orbitais atômicos imediatamente anteriores à camada de valência e esta;
- Conjunto base estendida: Abrangeria grande parte dos orbitais atômicos de cada átomo;
- Conjunto de base de valência: Abrangeria somente os orbitais atômicos associados aos elétrons de valência.

Por exemplo, o conjunto base de valência para a molécula LiH seria as funções atômicas $2s, 2p_x, 2p_y$ *e* $2p_z$ do lítio mais a função $1s$ do hidrogênio. Adicionando o orbital $1s$ do lítio teríamos

o conjunto base mínima. Adicionando as funções $3s, 3p, 3d, \ldots$ do lítio e as funções $3s, 2p, 3s, \ldots$ do hidrogênio, teríamos o conjunto base estendida.

Utilizando a expansão proposta para os orbitais moleculares, o funcional da energia pode ser reescrito em função dos coeficientes C's. Para isto reescrevamos os operadores associados.

O hamiltoniano de caroço é dado por:

$$h_i = \int \varphi_i^* \hat{h} \varphi_i d\vartheta = \int \left(\sum_p \phi_p C_{pi} \right) \hat{h} \left(\sum_q \phi_q C_{qi} \right) d\vartheta \tag{3.79}$$

$$h_i = \sum_p \sum_q C_{pi}^* C_{qi} h_{pq}, \tag{3.80}$$

em que

$$h_{pq} = \int \phi_p^* \hat{h} \phi_q d\vartheta, \tag{3.81}$$

que corresponde ao a matriz do hamiltoniano de caroço na representação dos ϕ_p.

Seguiremos utilizando a notação matricial para simplificarmos. Definamos:

$$M_{pq} = \int \phi_p^* \hat{M} \phi_q d\vartheta \tag{3.82}$$

com a matriz quadrada:

$$\bar{M} = \begin{bmatrix} M_{11} & M_{12} & \ldots & M_{1s} \\ M_{11} & M_{12} & \ldots & M_{2s} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ M_{s1} & M_{s2} & \ldots & M_{ss} \end{bmatrix}. \tag{3.83}$$

Com isto:

$$h_i = \bar{C}_i^\dagger \bar{h} \bar{C}_i. \tag{3.84}$$

Por outro lado, no caso dos operadores J_{ij} e K_{ij}, temos:

$$J_{ij} = \int \varphi_i^* \hat{J}_j \varphi_i d\vartheta = \sum_p \sum_q C_{pi}^* \left[\int \phi_p^* \hat{J}_j \phi_q d\vartheta \right] C_{qi} = \bar{C}_i^\dagger \bar{J}_j \bar{C}_i = \bar{C}_j^\dagger \bar{J}_i \bar{C}_j. \tag{3.85}$$

De maneira análoga para o operador de troca, K.

$$K_{ij} = \int \varphi_i^* \hat{K}_j \varphi_i d\vartheta = \sum_p \sum_q C_{pi}^* \left[\int \phi_p^* \hat{K}_j \phi_q d\vartheta \right] C_{qi} = \bar{C}_i^\dagger \bar{K}_j \bar{C}_i = \bar{K}_j^\dagger \bar{K}_i \bar{C}_j. \tag{3.86}$$

Utilizando os termos desenvolvidos, o funcional de energia eletrônica, dado em função dos coeficientes C's, é escrito como:

$$E[\bar{C}_1, \bar{C}_2, \ldots, \bar{C}_s] = 2\sum_i \bar{C}_i^\dagger \bar{h} \bar{C}_i + \sum_{ij} \left(2\bar{C}_i^\dagger \bar{J}_j \bar{C}_i - \bar{C}_i^\dagger \bar{K}_j \bar{C}_i \right) \tag{3.87}$$

Como visto o método de HFR reduz o problema de se obter os orbitais moleculares para o de encontrar os coeficientes C_{pi}. Assim, é necessário buscar, como para os orbitais moleculares, os coeficientes que minimizem o funcional energia eletrônica.

O procedimento para tal é análogo ao efetuado na seção anterior para os orbitais. Devido a isto apenas apresentamos o resultado,

$$\bar{F}\bar{C} = \bar{S}\bar{C}\varepsilon \tag{3.88}$$

com $\bar{S}$ sendo a matriz de sobreposição e seus elementos dados por:

$$S_{pq} = \int \phi_p^* \phi_q d\vartheta. \tag{3.89}$$

A equação 3.88 é conhecida como Equação de Hartree-Fock-Roothaan e pode ser escrita na forma:

$$(\bar{F} - \bar{\varepsilon}\bar{S})\bar{C} = 0. \tag{3.90}$$

Desta, temos um conjunto de equações formado por:

$$\sum_{p=1}^{s} \left(F_{qp} - \varepsilon_i S_{qp} \right) C_{pi} = 0, \qquad \text{i=1,2, } \ldots \text{, s} \tag{3.91}$$

Para a obtenção desta equação considerou-se, como na seção anterior, ε diagonal

$$\bar{\varepsilon} = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 & 0 & \ldots & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & \ldots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \ldots & \varepsilon_s \end{pmatrix}. \tag{3.92}$$

Assim, por ser um problema de autovalores e autovetores padrão, podemos obter os elementos ε_i de E simplesmente tomando as raízes do determinante:

$$|F_{\mu\nu} - \varepsilon S_{qp}| = 0 \tag{3.93}$$

Para a construção do determinante necessitamos dos elementos da representação matricial do operador de Hartree-Fock $\hat{F}$ na base ϕ_i que podem ser obtidos substituindo a expansão de φ na definição dos operadores h_i, J_{ij} e K_{ij} dado nas equações 3.43 e 3.42:

$$J_{ij} = \sum_p \sum_q \sum_r \sum_s C^*_{pi} C^*_{rj} C_{qi} C_{sj} \int \phi^{*\mu}_p \phi^{*\nu}_r \frac{1}{r^{\nu\mu}} \phi^{*\mu}_q \phi^{*\nu}_s \equiv \sum_p \sum_q \sum_r \sum_s C^*_{pi} C^*_{rj} C_{qi} C_{sj} (pq|rs) \tag{3.94}$$

$$K_{ij} = \sum_p \sum_q \sum_r \sum_s C^*_{pi} C^*_{rj} C_{qi} C_{sj} \int \phi^{*\mu}_p \phi^{*\nu}_s \frac{1}{r^{\nu\mu}} \phi^{*\mu}_r \phi^{*\nu}_q \equiv \sum_p \sum_q \sum_r \sum_s C^*_{pi} C^*_{rj} C_{qi} C_{sj} (ps|rq) \tag{3.95}$$

Com isto os elementos de $\hat{F}$:

$$F_{pq} = h_{pq} + \sum_{rs} P_{rs} \left[(pq|rs) - \frac{1}{2}(ps|rq) \right], \tag{3.96}$$

em que

$$P_{rs} = 2 \sum_i C^*_{ri} C_{si}, \tag{3.97}$$

tido como matriz de população. Os n autovetores pertencentes aos n autovalores descrevem o estado fundamental.

Como ilustra a equação 3.96 é importante enfatizar que os elementos de matriz de Fock dependem dos orbitais que serão determinados via coeficientes da matriz C. Por isto o procedimento para a resolução de Hartree-Fock-Roothaan também é iterativo e chamado de campo autoconsistente[14]. Assim, inicialmente escolhe-se um conjunto F_{pq}, após isto resolve-se a equação 3.93 e constrói-se um novo operador $\hat{F}$, repetindo o passo novamente (esquematicamente apresentado na Figura 3.1).

Uma das questões mais importantes do ponto de vista *ab-initio*[15] é como obter inicialmente o operador de Fock, visto que necessita-se definir, neste estágio, a base que será utilizada para se calcular todas as integrais. As bases mais comuns são a do tipo Slater e a do tipo Gaussiana.

[14] O termo utilizado em diversos pacotes computacionais, SCF, provém do inglês *Self-Consistent Field*.

[15] Que significa obter a solução do problema por primeiros princípios, como realizado anteriormente por HF

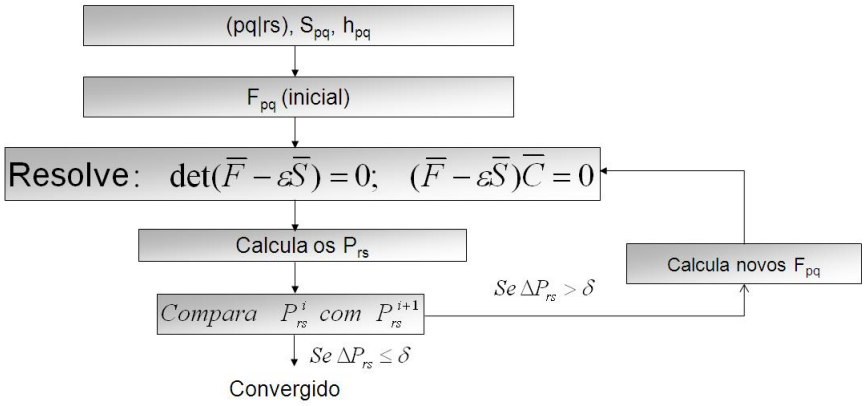

Figura 3.1: Fluxograma para resolver as equações de Hartree-Fock-Roothan (Baseado em [6])

Contudo, se optarmos por este ponto de vista, mesmo utilizando HFR, o número de casos abordados é muito limitado, já que o custo computacional para a determinação de todas estas integrais é extremamente elevado à medida que os sistemas aumentam. Estima-se que o tempo computacional necessário aumenta com a quarta potência do número de funções atômicas utilizadas [75]. As aproximações mais comuns e com comprovada acurácia se utilizam de todo o formalismo autoconsistente da teoria de orbitais moleculares e da expansão em orbitais atômicos deduzidas até aqui, entretanto, anulam algumas integrais e parametrizam outras por meio de ajustes de dados experimentais. Estas aproximações são tidas como *Semiempíricas* em contrapartida à visão *ab-initio*, já que não tem sua origem diretamente ligada a princípios da Mecânica Quântica, mas sim com correlações interpretadas de dados experimentais.

3.1.5 Aproximações Semiempíricas

Sabe-se que muitas das integrais eletrônicas tem valores próximos de zero, especialmente as envolvendo sobreposição, $\phi_p^*\phi_q$ para $p \neq q$. Utilizando-se isto desenvolveu-se uma das primeiras aproximações para HFR, a *Zero-differential Overlap* (ZDO). Em ZDO

$$\int \phi_p * (r_\mu)\phi_q(r_\mu)d\vartheta \equiv 0 \qquad \text{para todo } p \neq q \tag{3.98}$$

Esta simplificação reescreve a equação de HF, visto a integral de sobreposição S_{pq} só ter valores diferentes de zero para mesmos orbitais atômicos p e q:

$$\sum_q F_{pq} C_{qi} = \varepsilon_i C_{pi}. \tag{3.99}$$

Outra aproximação plausível, se interpretarmos a sobreposição de funções de onda de orbitais atômicos como sendo as ligações químicas, está em considerar apenas as integrais de um e de dois centros:

$$\langle pq|rs\rangle = \langle pq|pq\rangle \, \delta_{pr}\delta_{qs}. \tag{3.100}$$

Isto nos conduz a um operador de Fock simplificado:

$$F_{pp} = h_{pp} - \frac{1}{2} P_{pp} \langle pp|pp\rangle + \sum_P pq \langle pq|qp\rangle \,, \tag{3.101}$$

$$F_{pq} = h_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq} \langle pq|qp\rangle \,. \tag{3.102}$$

Baseados nestas aproximações estão diversos outros métodos como CNDO (Complete Neglect Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect Differential Overlap), NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) e os muito utilizados atualmente para cálculos de otimização estrutural, AM1 (*Austin Model 1*) e PM3 (Parametric Model 3)[16].

PM3 é um sucessor direto do MNDO e usa uma base mínima constituída de um orbital atômico para cada número quântico angular, mais especificamente, na maioria dos casos[17], a base é constituída de um orbital s e três orbitais p (p_x, p_y, p_z) .Neste método, as integrais remanescentes das simplificações ZDO para a matriz de Fock são calculadas de modo aproximado, normalmente sendo substituída por parâmetros obtidos freqüentemente por via experimental. Um exemplo são as integrais de dois elétrons e um centro que são derivadas quase em sua totalidade de dados experimentais em átomos isolados, uma pequena parcela é obtida do trabalho de Oleari [76] e outra por ajuste de dados experimentais.

[16]Será o PM3 o método utilizado nesta tese para tal fim, visto estudos anteriores com as melaninas demonstrarem que este método é o que apresenta resultados mais compatíveis com métodos *ab-initio*.

[17]Com exceção para o átomo de hidrogênio, para o qual só é utilizado um orbital s.

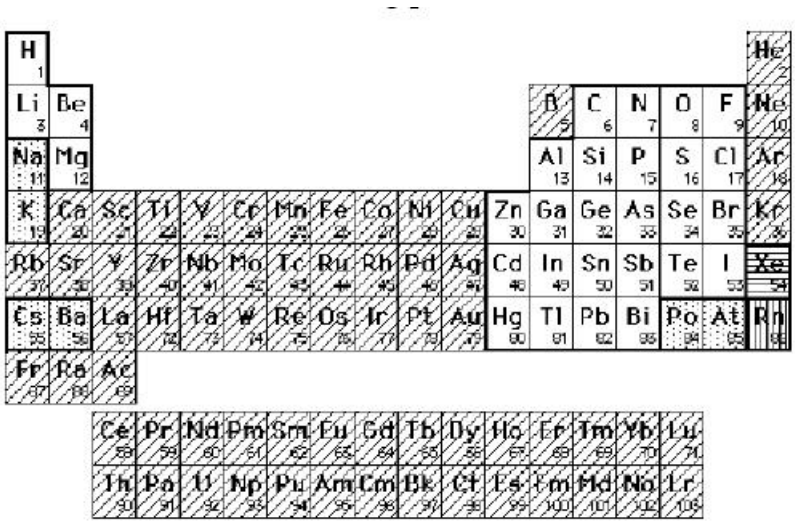

Figura 3.2: Elementos parametrizados pelo MOPAC (não rachurados)(retirado de [7]).

Contudo diversos outros artifícios são utilizados para o cálculo destas integrais. Como por exemplo, para as integrais de dois elétrons e dois núcleos há a aproximação para série de distribuições pontuais de carga. Já para as de um elétron e um centro, que representam a energia de um elétron no orbital ϕ, há a adição da energia de um elétron do orbital atômico, no átomo completamente ionizado, no potencial de interação dos núcleos do sistema. Para as integrais de um elétron e dois núcleos utiliza-se $H_{\mu\nu} = \frac{S_{\mu\nu}(U_\mu+U_\nu)}{2}$ em que os termos envolvidos são parâmetros dependentes dos orbitais atômicos. Além de diversas outras como repulsão núcleo-núcleo e outros. Note que os parâmetros utilizados são dependentes de átomos e não de combinações de átomos. Isto favorece sua implementação computacional.

Maiores detalhes sobre cada uma destas simplificações podem ser obtidos a partir do manual de um dos pacotes computacionais que se utilizam de métodos semiempíricos mais estudados na atualidade, MOPAC em sua versão 2000 [7], que tem os átomos parametrizados para aplicação do HFR apresentados na Figura 3.2.

3.1.6 Interação de Configuração e Parametrização Espectroscópica

O método de Hartree-Fock-Roothaan utilizando um único determinante de Slater, como efetuado até o momento, não caracteriza as energias dos orbitais desocupados ou virtuais corretamente. Isto

se deve ao fato do operador de Hartree-Fock é construído por meio da distribuição eletrônica e deste modo a partir dos orbitais ocupados. Cabe lembrar também que este hamiltoniano é a interação de cada um dos elétrons em um determinado orbital com o campo médio de todos os outros orbitais ocupados. Se comparado com dados experimentais, a aproximação Hartree-Fock superestima a separação de energia entre os estados ocupados e desocupados e desta maneira as energias das excitações óticas.

Com isto se faz necessário, para a obtenção de transições eletrônicas, o desenvolvimento de um método para determinação dos orbitais virtuais.

Um meio de se realizar isto é experimentando a interação de um elétron neste orbital virtual com todos os ocupados, este constitui o método *Interação de configuração* (CI).

O CI é um método variacional que considera a função de onda como uma combinação linear de determinantes de Slater:

$$\Psi = \sum_{I=0} C_I \phi_i SO = C_O \phi_O^{SO} + C_I \phi_I^{SO} \tag{3.103}$$

em que Ψ é usualmente o estado fundamental eletrônico do sistema. O primeiro termo desta expressão é normalmente o determinante de Slater, como definimos para todos os estados ocupados. Os outros determinantes são construídos pela permutação de um número de spins-orbitais com os orbitais virtuais. O número de permutações caracteriza-os como determinantes de simples excitação, em caso de apenas um spin-orbital se diferir, dupla excitação, em caso de dois, e assim por diante.

Contudo, devido ao alto custo computacional em termos de tempo e capacidade para estes cálculos, o método é limitado para sistemas pequenos, se não utilizar-se aproximações, como as da seção anterior.

Para a obtenção de propriedades óticas, transições eletrônicas e probabilidade de ocorrência para sistemas maiores freqüentemente se utiliza o método ZINDO/S-CI (*Zerner's intermediate Neglect of Differential Overlap*) desenvolvido a partir do CI, porém com orbitais d em sua base mínima, e com parametrização espectroscópica INDO/S que utiliza o fato das ligações σ serem geralmente mais fortes que as ligações π. Assim as integrais de um elétron e dois núcleos tem valores distintos de acordo com o tipo de ligação.

As aproximações específicas não serão tratadas aqui, visto seguirem a mesma linha das simpli-

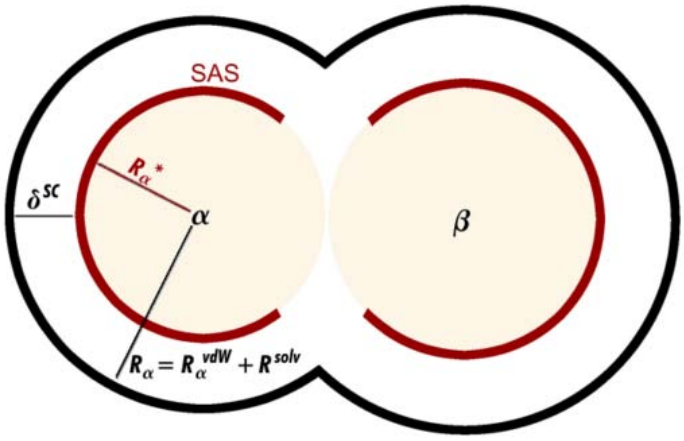

Figura 3.3: Representação esquemática da superfície acessível ao solvente (SAS)(retirado de [8]).

ficações realizadas para os métodos semiempíricos.

3.2 Modelos para o Solvente

3.2.1 Modelo Contínuo - COSMO

COSMO (Conductor-Like Screening Model) constitui uma classe de modelos para descrição de solventes tidos como contínuos [66]. Neste, o solvente é representado, de forma implícita, como um meio dielétrico com permissividade ϵ no qual está inserida a molécula soluto de interesse (ver Figura 3.3).

A superfície molecular, em COSMO, é definida como sendo a soma da sobreposição dos raios de van der Waals, R_α^{VdW} sobre cada átomo α e o solvente é aproximado por uma esfera de raio R_{solv}. Assim, a superfície disponível para o centro do solvente é a soma dos raios de sobreposição R_α, em que $R_\alpha = R_\alpha^{VdW} + R_{solv}$. A superfície da cavidade, isto é, a interface entre a cavidade e o dielétrico, usualmente chamada de *Superfície Acessível ao Solvente* (SAS) é então: $R_\alpha^* = R_\alpha - \delta^{SC}$ (ver Figura 3.3).

A resposta do contínuo homogêneo para qualquer distribuição de cargas do soluto nesta cavidade é descrita por uma distribuição de cargas a uma distância δ^{SC} do centro molecular, produzidas pela polarização do meio dielétrico.

A obtenção das cargas de blindagem para um meio dielétrico é um problema não trivial, de

difícil resolução. Este método, contudo, obtém esta distribuição utilizando a condição de contorno do decaimento do potencial eletrostático na superfície de um condutor. Assim, após a discretização da superfície no interior da cavidade em pequenos segmentos suficientemente pequenos, o vetor de cargas de blindagem nestes segmentos é:

$$q^* = -A^{-1}\phi, \tag{3.104}$$

em que ϕ é o vetor potencial devido a distribuição de cargas do soluto no segmento, A é a matriz interação das cargas de blindagem no segmento.

Para solventes reais de permissividade finita, as cargas de blindagem devem ser corrigidas. Klamt et al. [66] sugerem:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 0,5}, \tag{3.105}$$

E assim:

$$q = f(\epsilon)q^*. \tag{3.106}$$

COSMO está atualmente integrado a diversos pacotes computacionais que utilizam Hartree-Fock. Nestes, em cada passo SCF, as cargas de blindagem q são geradas pelo potencial ϕ (que se altera a cada passo) e adicionadas ao Hamiltoniano como cargas pontuais externas. A energia total do sistema com isto:

$$E_{total} = E_0 + E_{diel}, \tag{3.107}$$

em que:

$$E_{diel} = \frac{1}{2}\phi q \tag{3.108}$$

O erro desta aproximação é muito pequeno. Para dielétricos com permissividade alta como a água, o erro é menor que 1% enquanto que, para solventes não polares, este pode alcançar até 10 % do efeito total de blindagem.

3.2.2 Modelo Discreto - Monte Carlo

Para estudar interações específicas entre o solvente e o soluto, como pontes de hidrogênio, é necessário considerar explicitamente cada uma das moléculas que compõem este, ao invés de utilizar

um modelo contínuo representado por uma grandeza macroscópica como a constante dielétrica, que possui ainda o limitante de distribuir o solvente esfericamente ao redor do soluto.

Seja então o líquido representado por N átomos ou moléculas, que interagem por meio de um potencial U, confinados numa caixa de volume V. As posições atômicas de cada átomo ou molécula definem uma configuração Γ_i. Deseja-se no equilíbrio térmico que as configurações estejam de acordo com a distribuição de probabilidades de Gibbs, proporcional a $e^{-\frac{U}{kT}}$ em que U é a energia da configuração, k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

Para tal fim há dois métodos de simulação computacional: um determinístico, a Dinâmica Molecular (DM), e um estocástico, Monte Carlo (MC). Teoricamente, se o tempo de simulação computacional tender ao infinito, estas duas técnicas se equivalem.

A DM é um método muito simples conceitualmente, pois se baseia nas equações clássicas de Newton. Por este método, a partir da integração do potencial de interação $U(\mathbf{r})$, obtém-se as forças que atuam sobre cada átomo ou molécula e com isto, conhecidas as posições e velocidades iniciais das N partículas do sistema, é possível determinar quais as posições e as velocidades das mesmas em um instante posterior δt. DM é uma técnica extremamente útil quando as propriedades de interesse têm alguma dependência temporal, como no caso de coeficientes de difusão em um líquido. Contudo, DM é uma técnica extremamente cara do ponto de vista computacional.

Assim, deste ponto de vista, caso haja interesse apenas nas propriedades médias de um sistema em equilíbrio, como por exemplo calor específico, nas quais não é relevante saber qual a ordem em que as configurações são geradas, é mais indicado a utilização de MC.

Monte Carlo é um nome genérico para métodos que são usados para obter propriedades médias por meio de técnicas de amostragem. A técnica de amostragem utilizada aqui é a de Metrópolis, na qual os estados são gerados com uma probabilidade dada pelo fator de Boltzmann.

Por Monte Carlo Metrópolis o valor médio das propriedades pode ser obtido por uma média simples:

$$\langle f \rangle_{ens} = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^{l} f(\tau_i), \tag{3.109}$$

desde que a seqüência aleatória utilizada para tal fim tenha ocorrido numa proporção devida.

A maneira mais prática de obter esta distribuição com pesos de probabilidades adequados é gerar uma cadeia markoviana de configurações. Simplificadamente esta cadeia pode ser obtida por meio

do conhecido algoritmo de Metropólis: define-se uma configuração inicial aleatória (para o líquido isto é realizado distribuindo as moléculas que o compõem na caixa de simulação) e então gera-se, também aleatoriamente, uma nova configuração (como por exemplo rotacionando ou transladando uma molécula do líquido). Se a nova configuração possuir energia menor que a anterior, esta configuração é aceita. Caso contrário gera-se um número aleatório entre 0 e 1 e o compara com o fator $e^{\frac{\Delta U}{kT}}$, em que ΔU é a a variação de energias entre as duas configurações, k é a constante de Boltzmann e T é a temperatura. Se este fator for menor que o número gerado, a configuração é aceita, em caso contrário não. É comum e bastante ilustrativo, representar esta situação pela Figura 3.4

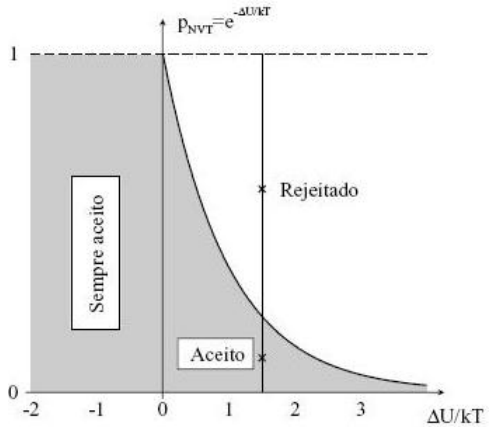

Figura 3.4: Ilustração da região de aceitação e rejeição na técnica de amostragem de Metrópolis (retirado de [1]).

O cálculo da energia de cada configuração é realizado por meio da definição de um ensemble e um potencial de interação.

Comumente os sistemas são estudados em simulações de fases condensadas sob condições do ensemble canônico com temperatura, volume e número de partículas fixos (NVT), ou ensemble isobárico-isotérmico (NpT) em que a pressão é mantida constante em detrimento ao volume.

O potencial mais comum utilizado para líquidos é um resultante da soma dos potenciais de Lennard-Jones (LJ) e Coulomb, cujos parâmetros de cargas de LJ são definidos por um campo de forças,

$$U(r_{ij}) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{6} \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}, \tag{3.110}$$

em que $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$, $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$ ou $\sigma_{ij} = \frac{(\sigma_i + \sigma_j)}{2}$; ϵ_i e σ_i são os parâmetros de Lennard Jones do

sítio i.

Os efeitos de superfície provocados pela interação das moléculas com as paredes da caixa de simulação são evitados por meio da utilização de imagens, acoplado com o uso de condições de contorno periódicas. Este método consiste em replicar a caixa nas três direções associadas aos eixos cartesianos. Para que a molécula não interaja com ela própria há a implementação de um raio de corte. Note, contudo, que apenas as coordenadas da caixa original são consideradas como configuração.

Sabe-se que em cada passo MC as mudanças configuracionais são pequenas e deste modo são correlacionadas. As configurações correlacionadas não acrescentam nova informação às médias e por isto são estatisticamente indesejáveis.

O intervalo de correlação de uma propriedade f é definida por:

$$C(t) = \frac{\langle \delta f_0, \delta f_t \rangle}{\langle \delta f^2 \rangle} \tag{3.111}$$

contudo uma configuração inicial pode ser qualquer acessível, então devemos reescrever a equação:

$$C(t) = \frac{\langle \delta f_i, \delta f_{i+t} \rangle}{\langle \delta f^2 \rangle}. \tag{3.112}$$

Na prática utilizamos o diagrama e são desprezadas as t últimas configurações para o cálculo de $\langle f_i \rangle$ e as t primeiras para o cálculo de $\langle f_{i+t} \rangle$. Devido à natureza markoviana dos pontos que geram $C(t)$, ela apresenta um polidecaimento exponencial:

$$C(t) = \sum_i^n c_i e^{-\frac{t}{\tau_i}}. \tag{3.113}$$

Em nossas simulações utilizamos apenas dois tempos característicos:

$$C(t) = c_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + c_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}} \tag{3.114}$$

e com isto o intervalo de correlação

$$\tau = c_1 \tau_1 + c_2 \tau_2. \tag{3.115}$$

Mostramos na Figura 3.5 abaixo um exemplo de autocorrelação calculada numa simulação e seu melhor ajuste.

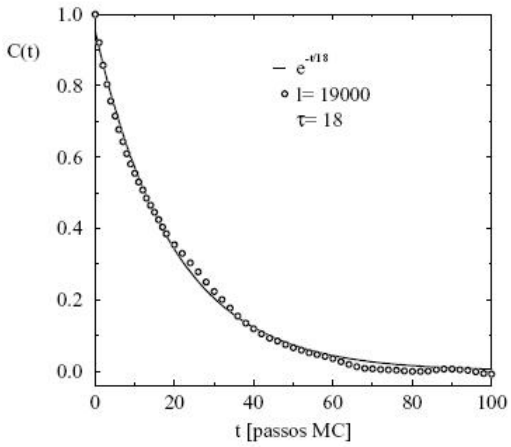

Figura 3.5: Gráfico da função de autocorrelação para o volume, calculada para uma cadeia com 19 mil congurações obtidas durante uma simulação de argônio líquido no ensemble NPT(ρ = 1,237 g/cm3, P = 1,32 atm e T=110K) (retirado de [1]).

4

Procedimentos Computacionais

4.1 Obtenção das Estruturas

Nesta dissertação realizamos o estudo de diferentes oligômeros formados pelos monômeros 5,6-indolquinona (IQ) e suas formas redox, semiquinona (SQ) e hidroquinona (HQ), no vácuo, na água e nos solventes orgânicos DMSO (dimetilsulfóxido) e DMF (dimetil formamida).

As estruturas dos dímeros estão representadas nas Figuras 4.1, 4.2 e 4.3. Para a hidroquinona é possível construir 10 dímeros. Para a semiquinona D10 não é permitido visto a presença da ligação dupla do oxigênio, que impede a ligação com outro monômero. Pelo mesmo motivo são excluídos os dímeros D1 e D10 para a indolquinona.

Devido à não disponibilidade das geometrias experimentais, cada uma destas moléculas foi obtida teoricamente. Isto foi realizado construindo-as a partir de sua estrutura química, otimizando previamente sua geometria para ajustes de comprimentos e ângulos de ligação discrepantes e então realizada uma busca conformacional variando o ângulo ϕ.

Esta busca permitiu identificar as regiões de máximo e mínimo do espaço conformacional de energias e também a altura da barreira de rotação. A partir do mínimo local (relativo ao ângulo ϕ) realizou-se uma otimização geométrica total para a obtenção do mínimo global de energia de cada estrutura.

Além do estado neutro analisamos os estados iônicos ± 1 e ± 2, o que totaliza 135 estruturas para cada tipo de solvente. Os cálculos para as estruturas neutras são rápidos, da ordem de minutos,

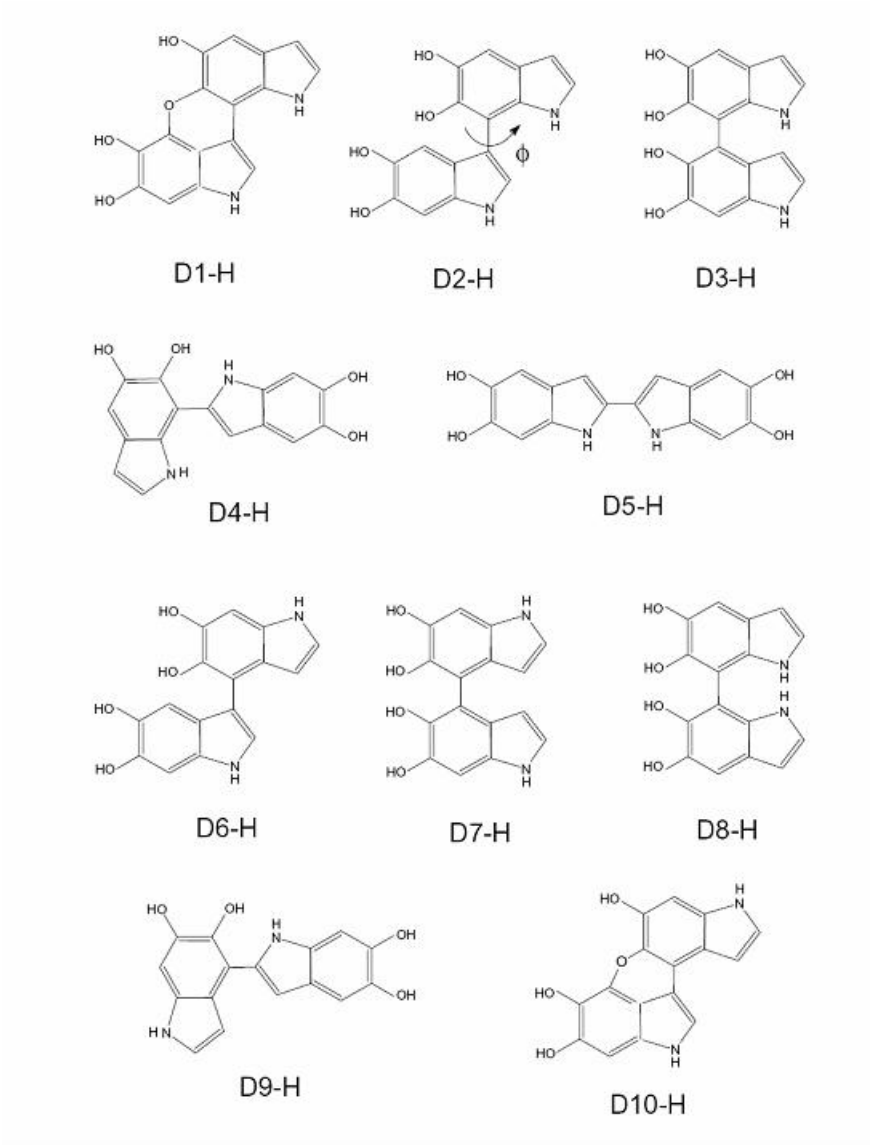

Figura 4.1: Representação dos dímeros analisados para o caso da hidroquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional.

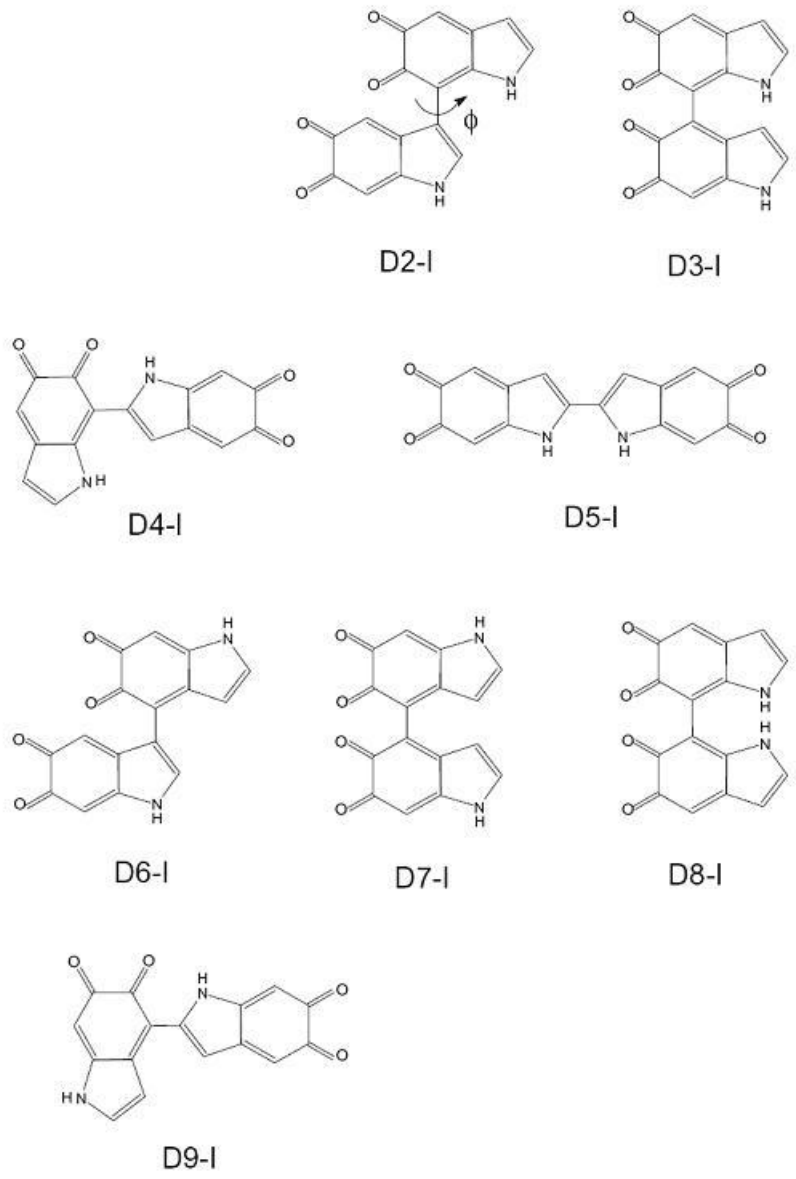

Figura 4.2: Representação dos dímeros analisados para o caso da indolquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional.

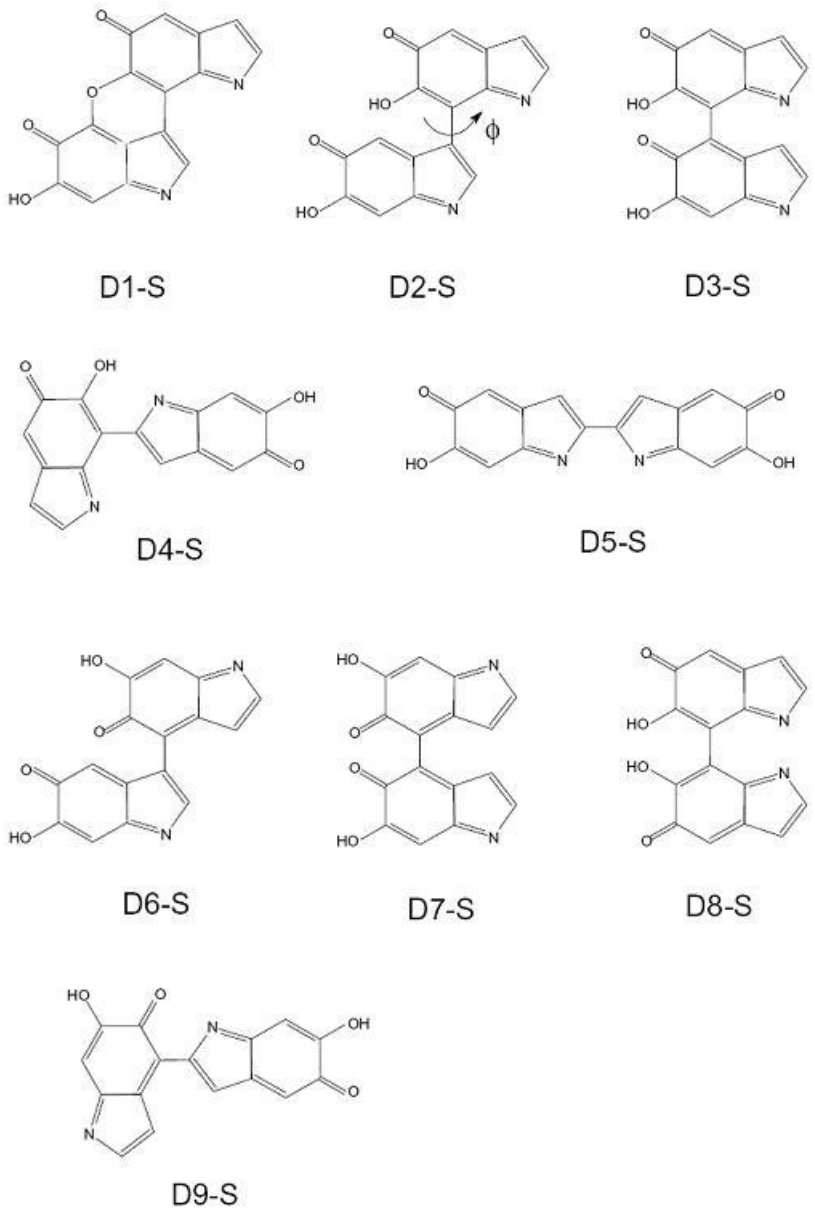

Figura 4.3: Representação dos dímeros analisados para o caso da semiquinona. O ângulo diedral ϕ é o ângulo de definição para realizar a busca conformacional.

já para as formas iônicas este tempo é bem mais demorado podendo alcançar até duas horas para cada valor do ângulo diedral. Estes tempos são baseados em cálculos realizados em um micro com processador AMD, 1Gb de RAM.

As estruturas em solvente foram obtidas com o modelo contínuo COSMO (Conductor-like Screening Model) implementando no pacote computacional MOPAC [7]. Os solventes estudados foram a água e os orgânicos DMSO e DMF cujos parâmetros de constante dielétrica utilizados são[1] 78,54, 47 e 37, respectivamente.

Todos estes cálculos foram realizados utilizando o método semiempírico PM3 implementado no MOPAC, versão 2002, contido no CACHE [7]. PM3 têm sido largamente empregado para os cálculos de geometria e estudo de estrutura eletrônica de diversos compostos orgânicos, apresentando resultados confiáveis para muitas propriedades destes, como conformação geométrica, calor de formação e momento de dipolo [77], e teve excelente acurácia em estudo anterior com estruturas de eumelaninas [58], quando comparado a métodos *ab initio*.

A busca conformacional foi realizada utilizando-se o método *Optimized Map* em que, para cada determinado e fixo ângulo ϕ, a geometria é reotimizada e então calculada as propriedades de interesse como o calor de formação. Apesar do custo computacional maior, este método assegura a qualidade da geometria dos confôrmeros.

Todas as otimizações foram realizadas com alta precisão: para as buscas conformacionais a condição de gradiente foi a de variação menor que 0,01 Kcal/mol, e no caso das otimizações finais 10^{-5} Kcal/mol.

Os diferentes aspectos estruturais e eletrônicos destes monômeros e diversos dímeros foram analisados por meio da comparação do calor de formação (δH), custo de dimerização (C.D.), energia de estabilização (E.E.) e barreira de rotação.

E.E. pode ser obtida a partir do calor de formação das estruturas de menor energia:

$$E.E. = \delta H(\text{íons}) - \delta H(\text{neutra}). \tag{4.1}$$

Este parâmetro nos fornece uma estimativa da tendência dos dímeros de aceitarem ou doarem elétrons.

Já C.D. é um parâmetro que nos permite quantificar o quão favorável é a formação de um

[1] Valores referentes a temperatura de 300 K

determinado dímero. Isto possibilita escolher com maior critério os possíveis blocos estruturais para os modelos das estruturas amorfas tridimensionais das eumelaninas.

C.D. pode ser calculado por meio do balanço energético dos monômeros, dímeros e hidrogênios que participam da reação que envolve a produção do dímero e de moléculas de H_2 de dois monômeros isolados:

$$C.D. = [\delta H(\text{Dímero}) + n\delta H(H_2)] - 2\delta H(\text{Monômero}), \tag{4.2}$$

em que n é o número de moléculas de hidrogênio formadas neste processo.

4.2 Espectros de Absorção

É conhecido que os comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedrais, calor de formação e dipolos são muito bem descritos pelo método semi-empírico PM3, entretanto as energias das transições eletrônicas para estados excitados são superestimadas. Deste modo, foi necessário utilizar ZINDO/S-CI (Zerner's Intermediate Neglect of Differential Overlap) para obtenção dos gráficos de absorção. Este método foi especialmente desenhado para obter uma descrição mais realista das transições óticas ultravioleta - visível de compostos orgânicos.

Para a obtenção de todos os espectros utilizamos as geometrias moleculares otimizadas por PM3 e PM3/COSMO para estruturas em vácuo e solvente respectivamente e 200 configurações de excitações simples e duplas. Os espectros de ZINDO para as estruturas imersas em solvente foram obtidos a partir da consideração implícita do meio, como realizado no COSMO, e por um modelo discreto.

Este modelo discreto foi realizado com o programa DICE [9]. O programa DICE, ao contrário do modelo COSMO que simula uma camada de dielétrico ao redor do monômero no lugar do solvente, considera explicitamente cada molécula deste. Este código realiza simulações para líquidos puros e líquidos compostos de diferentes tipos de moléculas usando o Método de Monte Carlo (algoritmo Metrópolis). Neste método uma configuração inicial é gerada na qual N moléculas são distribuídas em um volume, determinado pela densidade do líquido, a uma determinada temperatura e pressão e interagem com as demais por meio de um potencial resultante da soma dos potenciais de Lennard-Jones e Coulomb, cujos parâmetros de carga e van der Walls são as contidas em um campo de forças (aqui o utilizado foi o OPLS [78], especificamente desenhado para líquidos). A partir disto o sistema evolui seguindo o algoritmo Metrópolis, gerando inúmeras configurações que são correlacionadas

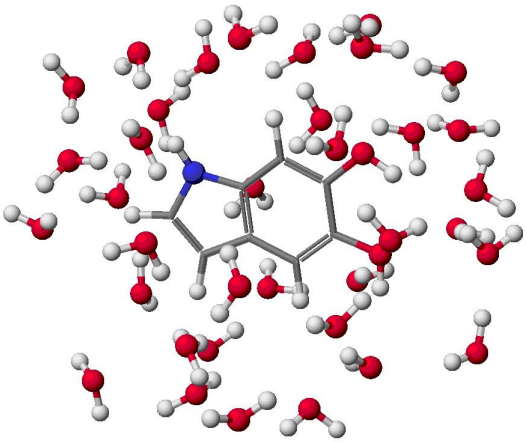

Figura 4.4: Configuração gerada pelo DICE [9]. Monômero da hidroquina e 34 moléculas de água referentes à primeira camada de solvatação.

umas com as outras.

Em nosso caso, cada estrutura de eumelanina foi colocada numa caixa de simulação com 99 moléculas de solvente. Anteriormente à aplicação do Algoritmo de Metrópolis, 150 passos foram realizados nos quais as moléculas eram movidas aleatoriamente na caixa e somente as configurações com energia menor que a anterior eram aceitas. Após isto, iniciamos o algoritmo Metrópolis e então foram realizados em média 2×10^6 passos na termalização, estágio para obtenção do equilíbrio do sistema e deste modo validação para obtenção das médias das propriedades de interesse e 4×10^6 passos no estágio denominado "equilíbrio".

Para obtermos os espectros de absorção utilizando ZINDO/S-CI, com o solvente explícito, é desejável, devido ao custo computacional, que reduzamos tanto o número de configurações quanto o número de moléculas.

Para diminuir o número de configurações, construímos a função de correlação e selecionamos somente as estatisticamente relevantes (em média 100 configurações). Já para a diminuição do número de moléculas de solvente construímos a função distribuição radial (que nos apresenta a distribuição das moléculas do solvente em torno do monômero) e utilizamos a primeira camada de solvatação (que possuía em torno de 30 moléculas de água para os monômeros) para obter os espectros de absorção para cada uma das 100 configurações geradas. Efetuamos a média dos principais picos para comparar com o método contínuo. Uma destas configurações está representada

na Figura 4.4

Devido à incompatibilidade dos arquivos de entradas dos diferentes pacotes houve a necessidade de criação de diversos programas que lessem os arquivos de saída de uns e criassem arquivos de entrada para os outros. A quantidade destes gerada, devido ao grande número de configurações, é extremamente grande e para uma confiabilidade dos resultados, estes foram analisados por outros programas construídos para tal fim.

5

Resultados e Discussões

Este capítulo está dividido, em referência ao primeiro, *"Sistema Alvo: Melaninas"*, em três seções: Estudos Eletrônicos, Estudos Estruturais e Estudos Espectroscópicos. Isto foi feito de modo a ser possível verificar qual a importância do solvente em cada um destes estudos e confrontá-los com os estudos teóricos e experimentais anteriores descritos no primeiro capítulo. Realizar-se-á isso almejando verificar qual a forma estrutural mais provável para o material das eumelaninas por meio do calor de formação e custo de dimerização; analisar se estas são aceitadoras de elétrons por meio da energia de estabilização e qual o ganho com a captura eletrônica; e discutir a implicação biológica associada a cada um destes fatos.

5.1 Estudos Eletrônicos

5.1.1 Monômeros

Nas tabelas 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5 apresentamos os valores calculados para o potencial de ionização, momento de dipolo e calor de formação para as estruturas de menor energia obtidas para as formas neutras e iônicas ± 1 e ± 2 dos monômeros de eumelanina em cada um dos solventes.

Observamos que, em relação ao estado neutro, há uma tendência geral de aumento do calor de formação para os estados iônicos $+1$ e $+2$. Este aumento refletir-se-á em valores elevados para o custo de doação eletrônica como será analisado adiante. Por outro lado ocorre uma diminuição do calor de formação para estruturas nos estados -1 e -2.

Verifica-se também que o solvente altera estes valores de C.F. sempre os reduzindo à medida

que aumentamos a constante dielétrica no qual as estruturas estão imersas. Este efeito se refletirá na alteração do custo de aceitação de dois elétrons, uma importante característica eletrônica das eumelaninas.

Já o potencial de ionização se mantém praticamente constante com o tipo de solvente para as formas neutras dos monômeros. O mesmo não é observado para estruturas carregadas. Para íons positivamente carregados o potencial de ionização (maior quando comparado ao estado neutro) decresce com o solvente[1]. Já para estruturas carregadas negativamente ocorre o oposto, a energia necessária para se ionizar a estrutura tem seu valor aumentado dependendo da constante dielétrica do meio. Isto já poderia ser esperado visto a polarização efetuada pelo solvente e as equações descritas no capítulo de Métodos. O que é corroborado ao analisarmos o efeito de polarização das estruturas por meio do aumento do momento de dipolo no solvente.

Podemos calcular por meio das diferenças dos calores de formação, o custo energético da adição ou remoção de elétrons da molécula neutra. O grande interesse nisto é devido a se especular que as melaninas podem desempenhar um função biológica associada com a captura ou perda eletrônica.

O custo energético para remover um elétron é relativamente alto, em torno de 180-200 kcal/mol para todos os monômeros, sendo reduzido em média em 60 kcal/mol devido ao efeito do solvente. Mesmo assim este elevado valor torna pouco provável que estas moléculas atuem como doadoras de elétrons. O custo para a remoção de um par é ainda mais proibitivo (460-500 kcal/mol), mesmo considerando os meios solventes que contribuem para diminuí-lo.

Já no sentido oposto, pelos resultados, notamos a clara tendência de aceitador de um elétron dos monômeros hidroquinona, indolquinona e semiquinona. Característica esta que é extremamente favorecida, em torno de 200kcal/mol, quando estas estruturas estão contidas em meio solvente. É importante notar que até então, considerando o vácuo, apenas os monômeros de hidroquinona e semiquinona eram aceitadores de dois elétrons. A indolquinona, principal candidato a formação das eumelaninas, não apresentava tal característica. Contudo, considerando o efeito do solvente notamos de forma clara a tendência deste monômero de ser também aceitador de dois elétrons. Este é o primeiro suporte para o modelo de captura eletrônica baseado em modelos quânticos considerando-se o solvente e segue uma evolução histórica de esclarecimento desta propriedade.

[1]Este termo será constantemente utilizado, sempre com o sentido de aumento ou decréscimo segundo a constante dielétrica, que define cada tipo de solvente.

Tabela 5.1: Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros neutros de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	ΔH_f(kcal/mol)			P.I.(eV)			$\vec{\mu}$(Debye)		
	Hidro	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**
Vácuo	$-46,183$	$-9,038$	$3,053$	$8,384$	$8,979$	$9,328$	$1,502$	$5,803$	$2,066$
DMF	$-57,752$	$-23,752$	$-10,258$	$8,530$	$8,864$	$9,400$	$2,516$	$9,104$	$3,075$
DMSO	$-57,805$	$-23,938$	$-10,405$	$9,400$	$8,860$	$9,401$	$2,672$	$9,158$	$3,094$
Água	$-58,030$	$-24,169$	$-10,615$	$8,526$	$8,821$	$9,403$	$2,528$	$9,349$	$3,126$

Tabela 5.2: Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga +1 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	ΔH_f(kcal/mol)			P.I.(eV)			$\vec{\mu}$(Debye)		
	Hidro	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**
Vácuo	$129,866$	$174,722$	$195,361$	$13,087$	$14,384$	$14,271$	$5,483$	$10,234$	$0,833$
DMF	$72,442$	$101,874$	$131,067$	$9,326$	$10,121$	$10,094$	$8,286$	$15,684$	$2,698$
DMSO	$71,868$	$101,129$	$130,397$	$9,326$	$10,078$	$10,052$	$8,398$	$15,693$	$2,798$
Água	$70,993$	$99,710$	$129,547$	$9,248$	$10,019$	$10,003$	$8,393$	$15,925$	$2,888$

Em estudos iniciais, Galvão e colaboradores [30], [31] e [32], por meio de cálculos quânticos baseados no modelo de Hückel que consideram apenas as ligações π, haviam especulado que só semiquinona era aceitadora de elétrons. Isto foi mais tarde comprovado e ampliado a partir de métodos quânticos sofisticados, como PM3, por Bolivar e outros[2]**??** que demonstraram que todos os monômeros eram aceitadores de um elétron e apenas a semiquinona era aceitadora de dois elétrons. Agora, mostramos que com o mesmo método utilizado por Bolivar e adicionando-se o efeito do ambiente biológico, por meio do solvente, que todos os monômeros são aceitadores também de dois elétrons.

Este é o primeiro efeito, no qual se percebe claramente a importância do solvente na descrição

[2]A referência a estes trabalhos será realizado por meio da sigla BGC em referência aos três autores: Bolivar, Galvão e Caldas.

Tabela 5.3: Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga +2 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	ΔH_f(kcal/mol)			P.I.(eV)			$\vec{\mu}$(Debye)		
	Hidro	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**
Vácuo	421,574	490,883	195,361	17,929	19,082	14,271	5,582	12,291	2,329
DMF	225,654	266,394	293,619	10,215	11,666	11,673	8,305	19,236	4,239
DMSO	224,022	263,796	291,721	10,152	11,602	11,600	8,253	19,390	4,240
Água	221,194	260,669	288,821	10,044	11,486	11,485	8,459	19,576	4,279

Tabela 5.4: Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga −1 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	ΔH_f(kcal/mol)			P.I.(e.V.)			$\vec{\mu}$(Debye)		
	Hidro	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**
Vácuo	−61,997	−57,713	−61,974	1,394	2,511	3,442	2,313	7,035	1,932
DMF	−129,152	−129,083	−128,484	6,014	7,252	7,978	3,980	14,542	4,141
DMSO	−129,727	−130,158	−129,102	6,026	7,298	8,020	3,818	13,826	4,178
Água	−128,994	−131,297	−130,068	5,916	7,366	8,083	2,327	14,021	4,258

de propriedades eletrônicas das eumelaninas. Propriedade esta de grande relevância visto que o processo de captura eletrônica permitiria um mecanismo eficiente de proteção celular contra radicais livres (potencialmente citotóxicos) produzidos por radiação ionizante ou resíduos metabólicos como foi especulado [27].

5.1.2 Dímeros

Está apresentado nas tabelas 5.6, 5.7 e 5.8 os calores de formação para os dímeros das Figuras 4.1, 4.2 e 4.3 respectivamente nas suas formas neutras e iônicas ±1 em cada tipo de solvente.

Com estas tabelas podemos comparar a estabilidade dos dímeros dentro de cada forma química. Esta comparação só pode ser feita entre os dímeros com mesmo número e tipo de átomos. Assim

compararemos os dímeros D2 a D9 e D1 e D10. A comparação entre todos os tipos será feito a seguir por meio do custo de dimerização.

Para a hidroquinona observamos que os quatro primeiros dímeros em estabilidade no vácuo são D5, D9, D4 e D2. O solvente modifica esta ordem, por exemplo, para a água seria D5, D9, D2 e D4 e aumenta a diferença em energia de D5 e D9 em torno de 1,3 kcal/mol. Comparando os dímeros D1 e D10 notamos que o último é o que apresenta menor calor de formação. Para a indolquinona essa sequência seria D5, D4, D9 e D2, não se alterando na água. Contudo o solvente aumenta a diferença entre D5 e D4 em 1,5 kcal/mol. Para a semiquinona a ordem é D5, D9, D6 e D4, alterando-se em água para D5, D9, D4 e D6. Nos casos da HQ e IQ, a estrutura D6 precede a seqüência, contudo devemos compreender que D6 é derivada da D2 e com isto tem características semelhantes, o mesmo ocorre com D4 e D9. Assim é natural mudanças na ordem quando imersas em solventes.

Observamos portanto que, dentro de cada forma química o dímero D5 é o que apresenta o menor calor de formação, como calculado também por BGC [21], e que o solvente isola ainda mais D5 dos demais dímeros. BGC ao estudar alguns destes dímeros em vácuo chegaram à conclusão que, devido à pequena diferença nos calores de formação, qualquer um daqueles dímeros (todos inclusos em nosso estudo) poderiam participar do processo de polimerização, favorecendo a formação de um heteropolímero. Contudo à medida que consideramos o solvente observamos uma acentuação na sugestão de que o dímero D5 pode funcionar como a unidade inicial ou "semente" no processo de

Tabela 5.5: Propriedades obtidas pelo método PM3 para monômeros com carga -2 de eumelanina no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	ΔH_f**(kcal/mol)**			**P.I.(e.V.)**			$\vec{\mu}$**(Debye)**		
	Hidro	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**	**Hidro**	**Indol**	**Semi**
Vácuo	$46,545$	$5,234$	$-10,832$	$-3,832$	$-2,320$	$-1,540$	$11,830$	$8,232$	$0,802$
DMF	$-180,411$	$-226,950$	$-228,707$	$5,512$	$6,884$	$7,232$	$14,247$	$19,474$	$1,134$
DMSO	$-182,091$	$-229,224$	$-230,648$	$5,618$	$6,969$	$7,305$	$14,314$	$19,632$	$8,881$
Água	$-179,008$	$-232,751$	$-233,596$	$4,998$	$7,099$	$7,425$	$8,760$	$19,888$	$16,091$

polimerização da eumelanina, em caso de considerarmos o modelo de heteropolímero extenso, ou unidade fundamental dos nanoagregados, em caso de considerarmos este outro modelo.

Quanto à estrutura D3, de acordo com os resultados obtidos, esta possui custos de formação dos mais inviáveis nas três formas químicas. Este resultado não se altera considerando-se o solvente. Isto surpreende visto que esta estrutura (ligação 3-6) foi considerada entre os modelos propostos na década de 60 como sendo um dos mais prováveis, mesmo por modelos que consideram as melaninas como polímeros altamente aleatórios. Com isto ainda há de se considerar o que foi sugerido por Galvão e colaboradores ([30], [31] e [32]) de que por alguma razão "funcional", estruturas com um custo energético mais elevado possam ser favorecidas à medida que o comprimento da cadeia polimérica aumenta[3].

Analisando os estados iônicos verificamos que existe uma tendência geral no aumento do calor de formação para os estados +1 e +2, sendo atenuado pelo efeito do solvente. Isto, assim como para os monômeros, se refletirá na característica não doadora de elétrons. Por outro lado ocorre uma diminuição do calor de formação para as estruturas nos estados −1 e −2, ainda mais enfatizada pelo efeito do solvente. Cabe ressaltar que não há grande separação dos dímeros, com relação ao calor de formação, nestas formas iônicas. Além disso, observamos que é linear a taxa de variação em relação ao tipo de solvente.

[3]Há a possibilidade de que esta situação mude já nos trímeros

Tabela 5.6: Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de hidroquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	Calor de Formação (kcal/mol)											
	Carga -1				**Neutro**				**Carga** $+1$			
	Vácuo	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
D1	-99,557	-164,092	-158,512	-159,591	-66,505	-86,136	-86,375	-86,767	95,636	37,411	36,731	35,812
D2	-121,400	-183,161	-154,670	-184,785	-91,016	-110,483	-110,681	-111,142	76,242	18,849	17,210	16,000
D3	-117,390	-181,166	-148,097	-182,595	-88,371	-108,567	-108,811	-108,924	76,481	24,273	22,616	21,968
D4	-128,186	-190,003	-190,657	-191,532	-91,348	-108,618	-108,799	-109,212	73,111	24,226	21,839	20,923
D5	-132,831	-192,122	-198,575	-199,323	-94,686	-115,287	-115,534	-115,881	71,269	12,138	11,570	10,701
D6	-116,238	-183,284	-183,982	-185,202	-90,777	-110,144	-110,269	-110,722	75,237	19,896	19,319	18,317
D7	-118,920	-179,770	-180,678	-181,806	-86,347	-109,198	-109,385	-109,692	81,628	20,112	18,816	19,711
D8	-118,106	-179,941	-180,210	-181,422	-86,893	-106,038	-106,225	-106,567	81,477	24,090	23,823	23,122
D9	-127,535	-192,606	-193,247	-194,305	-92,372	-111,742	-111,826	-112,288	68,083	16,834	16,208	15,057
D10	-90,315	-164,328	-158,453	-166,097	-66,982	-86,879	-87,100	-87,462	93,014	36,582	35,914	35,023

Tabela 5.7: Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de indolquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	Calor de Formação (kcal/mol)											
	Carga −1				**Neutro**				**Carga +1**			
	Vácuo	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
D2	-80,847	-156,478	-156,649	-158,898	-15,122	-41,677	-42,184	-42,640	155,919	77,622	76,748	75,307
D3	-84,031	-153,318	-154,281	-155,846	-13,738	-38,687	-38,826	-39,428	151,706	83,929	82,671	81,570
D4	-94,199	-159,087	-159,879	-161,183	-17,019	-42,499	-42,799	-43,292	152,470	78,754	78,178	76,510
D5	-92,447	-163,820	-164,662	-166,009	-18,284	-45,230	-45,550	-46,066	157,929	79,379	78,495	77,158
D6	-81,601	-158,926	-157,111	-160,733	-14,786	-41,727	-41,967	-42,530	153,968	75,393	74,441	73,118
D7	-80,132	-153,282	-154,156	-155,820	-12,557	-38,663	-39,003	-39,416	158,475	82,288	81,336	80,000
D8	-84,735	-152,892	-153,943	-154,357	-14,727	-38,782	-39,310	-39,547	147,807	86,525	85,776	85,046
D9	-94,493	-160,525	-161,302	-162,569	-16,263	-42,119	-42,583	-42,870	151,280	75,214	74,612	73,406

Tabela 5.8: Propriedades obtidas pelo método PM3 para os dímeros de semiquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	Calor de Formação (kcal/mol)											
	Carga −1				**Neutro**				**Carga +1**			
	Vácuo	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
D1	-56,080	-115,982	-116,590	-120,576	29,925	7,830	7,572	7,233	205,060	141,729	141,137	140,136
D2	-70,021	-136,088	-136,758	-137,885	10,675	-13,489	-13,725	-14,213	184,559	125,238	124,328	123,195
D3	-63,625	-133,568	-134,158	-135,480	12,251	-10,574	-10,869	-11,252	193,780	130,538	129,968	128,829
D4	-64,218	-133,738	-134,497	-135,588	10,212	-14,024	-14,299	-14,712	191,347	124,868	124,116	123,046
D5	-74,080	-141,230	-141,943	-142,977	4,351	-18,514	-18,806	-19,246	187,587	117,173	116,465	115,263
D6	-78,776	-143,054	-143,757	-144,735	10,205	-14,049	-14,247	-14,617	188,449	119,040	118,336	117,597
D7	-60,727	-135,030	-135,253	-136,971	13,997	-9,853	-10,199	-10,412	199,310	126,801	126,102	124,994
D8	-56,656	-132,180	-130,175	-131,236	12,934	-9,951	-10,240	-10,595	195,121	129,328	128,944	127,862
D9	-73,696	-136,250	-136,818	-137,783	9,448	-14,396	-14,697	-15,079	188,284	119,055	118,549	117,288

As Figuras 5.1 (a),(b) e (c) mostram os custos para a formação dos dímeros de HQ, IQ e SQ em seus estados neutros. Devido à forma do cálculo dos custos de dimerização (ver Equação 4.2) é possível comparar todos os dímeros entre si. Utilizamos para estes cálculos valores de calor de formação para a molécula de hidrogênio (ΔH_f) de $-13,393$ kcal/mol e, para os monômeros, os contidos na Tabela 5.1. Para os dímeros D1 e D10 o número de moléculas de hidrogênio na reação denotado por n na Equação 4.2) é igual a 2 e para os demais dímeros 1.

Esta comparação permite determinar quais os dímeros com maior probabilidade de formação (menor custo de dimerização). Os dez dímeros mais prováveis, no vácuo, são: D5-H, D5-S, D5-I, D9-H, D4-H, D4-I, D2-H, D6-H, D9-I e D2-I, ordem que se altera conforme o solvente, como por exemplo para a água: D5-H, D5-S, D5-I, D9-H, D2-H, D4-I, D6-H, D9-I, D2-I e D6-I.

Note que novamente temos o dímero D5 como o mais provável. O solvente age no sentido de aumentar a diferença nos custos de dimerização destes dímeros em relação aos demais, com exceção do dímero D5 de semiquinona. Quando comparamos os custos de dimerização do vácuo e da água entre D5 e D9, este aumenta 1,281 kcal/mol para a hidroquinona e 1,509 kcal/mol para os dímeros da indolquinona. Como já discutido devido a estrutura D5 não permitir uma seqüência de polimerização, ela poderia agir como uma "semente" de nucleação do polímero. Fato ainda mais enfatizado pelo efeito do solvente.

Note que embora D5-S possua um calor de formação menor que o de D5-I, este possui um custo de dimerização maior. Já os dímeros D1 e D10 são os que possuem os maiores custos de dimerização dentre os estudados.

Estão apresentadas nas Tabelas 5.9 e 5.10 os valores das energias de estabilização para a doação e aceitação de um elétron para os dímeros da hidroquinona, indolquinona e semiquinona. Nestas tabelas os valores negativos indicam que o íon formado possui maior estabilidade que a molécula neutra da qual o íon foi originado.

Percebemos nesta observação uma dificuldade dos íons, tanto da hidroquinona, indolquinona e semiquinona em doar elétrons mesmo quando consideramos o efeito do solvente. Efeito este que auxilia na estabilização das estruturas[4]. Os dímeros para perderem um elétron, ou seja, tornarem-se íons de carga +1, devem receber uma quantidade de energia de aproximadamente 160 kcal/mol, no

[4]Com o sentido de diminuição de energia.

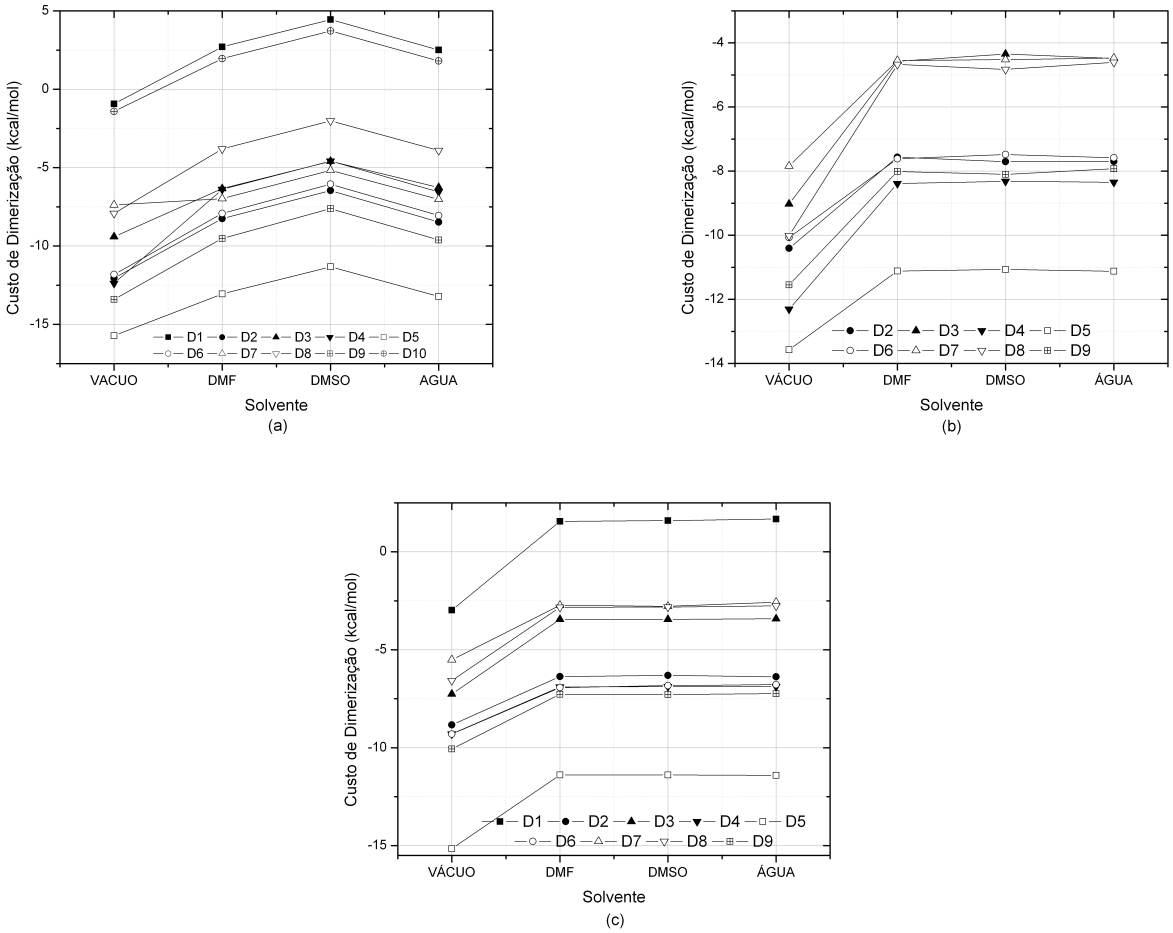

Figura 5.1: Custo energético de dimerização em kcal/mol para os dímeros neutros de (a) hidroquinona, (b) indolquinona e (c) semiquinona nos diferentes solventes. Os valores foram obtidos pela Equação 4.2.

vácuo e 120 kcal/mol na água.

Resultado oposto é verificado na aceitação de um e dois elétrons. Os valores das E.E. para estes íons apresentam-se em torno de -50 kcal/mol no vácuo, sendo reduzidos expressivamente para -100 kcal/mol em solvente. Isto demonstra que o solvente poderia ter um papel ainda maior na estabilização destes íons. De um modo geral, as três classes de dímeros se mostram mais aceitadoras de um do que de dois elétrons. Esta diferença não é tão grande para IQ e SQ, o que não ocorre com a HQ, que em referência aos monômeros não é aceitadora de dois elétrons se a considerarmos apenas no vácuo.

Contudo tal fato também é modificado pela atuação do solvente. Como pode ser verificado na

Tabela 5.11 na qual comparamos a energia de estabilização dos monômeros com carga ± 2 no vácuo e na água, notamos que a hidroquinona não é aceitadora de dois elétrons no vácuo, característica completamente revertida quando consideramos o solvente, já que a aceitação de dois elétrons diminui em torno de 200 kcal/mol a energia de estabilização.

Assim como para os monômeros, notamos para os dímeros um importante efeito do solvente quanto à aceitação de dois elétrons. Visto que auxiliam na estabilização das estruturas iônicas favorecendo ainda mais a aceitação de um e dois elétrons para as estruturas de IQ e SQ e alterando a característica de não aceitadora de dois elétrons para a HQ. Cabe ressaltar que esta propriedade de aceitação de elétrons, que é reforçada e alterada pelo solvente, faz boa adequação a um dos principais papéis biológicos da melanina que é o de captura de radicais livres produzidos pela radiação solar e produto de resíduos metabólicos.

Tabela 5.9: Energia de estabilização para a doação de um elétron, no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água.

	Energia de Estabilização (kcal/mol) Carga=+1											
	Hidro				**Indol**				**Semi**			
	Vácuo	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
D1	162,141	123,547	123,106	122,579	-	-	-	-	175,135	133,899	133,565	132,903
D2	167,258	129,332	127,891	127,142	171,041	119,299	118,932	117,947	173,884	138,727	138,053	137,408
D3	164,852	132,840	131,427	130,892	165,444	122,616	121,497	120,998	181,529	141,112	140,837	140,081
D4	164,459	132,844	130,638	130,135	169,489	121,253	120,977	119,802	181,135	138,892	138,415	137,758
D5	165,955	127,425	127,104	126,582	176,213	124,609	124,045	123,224	183,236	135,687	135,271	134,509
D6	166,014	130,040	129,588	129,039	168,754	117,120	116,408	115,648	178,244	133,089	132,583	132,214
D7	167,975	129,310	128,201	129,403	171,032	120,951	120,339	119,416	185,313	136,654	136,301	135,406
D8	168,370	130,128	130,048	129,689	162,534	125,307	125,086	124,593	182,187	139,279	139,184	138,457
D9	160,455	128,576	128,034	127,345	167,543	117,333	117,195	116,276	178,836	133,451	133,246	132,367
D10	159,996	123,461	123,014	122,485	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 5.10: Energia de estabilização para a aceitação de um elétron no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água

	Energia de Estabilização (kcal/mol) Carga=-1 (kcal/mol)											
	Hidro				**Indol**				**Semi**			
	Vácuo	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
D1	-33,052	-77,956	-72,137	-72,824	-	-	-	-	-86,005	-123,812	-124,162	-127,809
D2	-30,384	-72,678	-43,989	-73,643	-65,725	-114,801	-114,465	-116,258	-80,696	-122,599	-123,033	-123,672
D3	-29,019	-72,599	-39,286	-73,671	-70,293	-114,631	-115,455	-116,418	-75,876	-122,994	-123,289	-124,228
D4	-36,838	-81,385	-81,858	-82,320	-77,180	-116,588	-117,080	-117,891	-74,430	-119,714	-120,198	-120,876
D5	-38,145	-76,835	-83,041	-83,442	-74,163	-118,590	-119,112	-119,943	-78,431	-122,716	-123,137	-123,731
D6	-25,461	-73,140	-73,713	-74,480	-66,815	-117,199	-115,144	-118,203	-88,981	-129,005	-129,510	-130,118
D7	-32,573	-70,572	-71,293	-72,114	-67,575	-114,619	-115,153	-116,404	-74,724	-125,177	-125,054	-126,559
D8	-31,213	-73,903	-73,985	-74,855	-70,008	-114,110	-114,633	-114,810	-69,590	-122,229	-119,935	-120,641
D9	-35,163	-80,864	-81,421	-82,017	-78,230	-118,406	-118,719	-119,699	-83,144	-121,854	-122,121	-122,704
D10	-23,333	-77,449	-71,353	-78,635	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 5.11: Energia de Estabilização para Dímeros de hidroquinona, indolquinona e semiquinona com carga +2 no vácuo e água

Energia de Estabilização (kcal/mol)												
	Carga +2						**Carga -2**					
	Hidro		**Indol**		**Semi**		**Hidro**		**Indol**		**Semi**	
	Vácuo	**Água**	**Vácuo**	**Água**	**Vácuo**	**Água**	**Vácuo**	**Água**	**Vácuo**	**Água**	**Vácuo**	**Água**
D1	419,803	-	-	-	457,503	-	64,034	-131,963	-	-	-57,824	-226,390
D2	423,655	272,762	432,92	257,11	444,435	286,263	89,426	-128,452	-28,786	-208,77	-53,814	-219,807
D3	431,406	282,774	340,472	260,828	459,338	296,392	86,306	-99,736	-40,171	-218,222	-45,703	-220,468
D4	421,082	282,612	459,991	286,192	465,581	301,262	89,845	-146,398	-56,017	-216,168	-51,091	-218,998
D5	416,359	288,571	479,894	293,286	471,498	302,586	93,641	-150,579	-61,217	-213,494	-67,653	-223,614
D6	417,515	267,132	424,638	249,34	437,414	279,007	89,443	-109,548	-32,081	-210,28	-81,028	-239,643
D7	425,068	282,372	416,296	252,666	417,677	289,142	84,402	-121,6348	-47,936	-218,754	-71,482	-232,118
D8	434,58	285,527	427,899	267,517	468,746	302,345	84,669	-127,883	-46,553	-216,473	-35,423	-221,415
D9	415,947	277,568	452,185	279,21	457,501	294,379	90,992	-146,062	-59,906	-218,28	-73,715	-228,821
D10	416,091	263,279	-	-	-	-	64,6	-131,107	-	-	-	-

5.2 Estudos Estruturais

5.2.1 Monômeros

Nas Tabelas 5.12, 5.13 e 5.14 apresentamos os dados referentes aos principais comprimentos e ângulos de ligação para as formas neutras dos monômeros hidroquinona, indolquinona e semiquinona no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. Nestas tabelas é possível também comparar estas geometrias com a *ab initio* obtida por BGC [58] em vácuo.

Notamos boa concordância entre os resultados *ab initio* e PM3, como esperado. Como podemos verificar as estruturas são basicamente planares em vácuo e em todos os solventes estudados. Isto está de bom acordo com resultados de raio x obtidos por Thathachari [41] que mostram que, apesar de não poder se verificar quais monômeros constituem as melaninas, é possível observar a existência de seções planares.

Mesmo para as estruturas com carga não há a perda da planaridade nos solventes, com somente átomos de nitrogênio e oxigênio (e conseqüentemente os átomos de hidrogênios ligados a eles) saindo desta condição.

5.3 Dímeros

Para a obtenção das estruturas de mínima energia dos dímeros estudados realizou-se uma busca conformacional no ângulo ϕ (ângulo diedral entre os monômeros). Resultados típicos estão apresentados na Figura 5.2, na qual apresentamos o calor de formação versus o ângulo ϕ para cada um dos solventes estudados.

Devido à grande diferença nos valores de C.F. das estruturas em cada um dos solventes, as curvas foram transladas da seguinte maneira:

$$CF_{novo} = CF - CF_{min} + n \tag{5.1}$$

em que CF_{min} é o calor de formação mínimo para cada solvente e $n = 0, 1, 2, 3$ para vácuo, DMF, DMSO e água, respectivamente.

Nota-se que para algumas estruturas os gráficos de barreira de rotação apresentam curvas bastantes suaves, como D6 e D7, por exemplo, outras apresentam alguns picos localizados, como por exemplo D2, que são indicativos de impedimentos estereoquímicos da rotação dos monômeros.

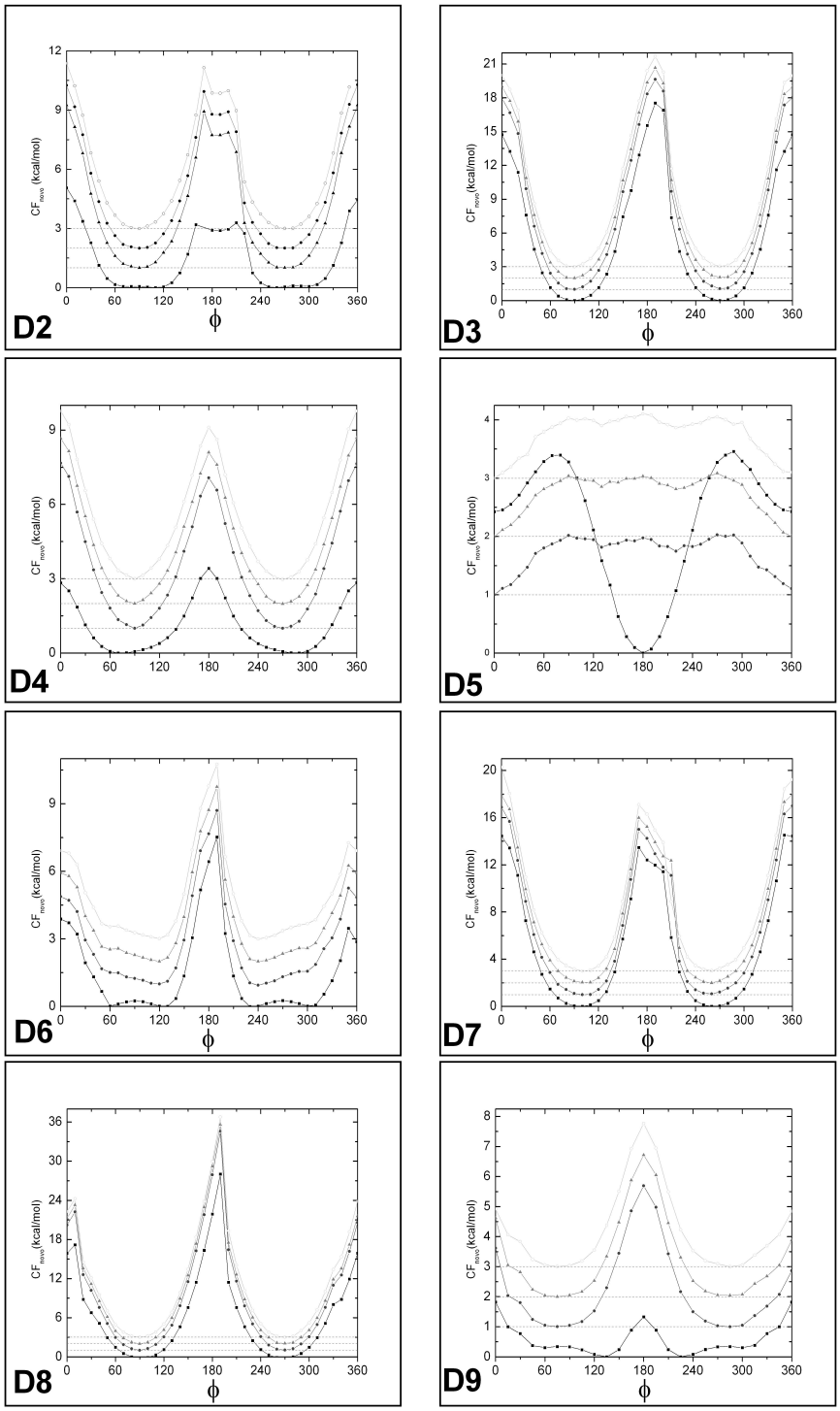

Figura 5.2: Representação das barreiras de rotação para os dímeros analisados para o caso da semiquinona.

Além disso, pelas conformações otimizadas e pelos gráficos das buscas conformacionais[5] verificamos que as estruturas com carga ± 2 são essencialmente planas. Deste modo os dímeros, quando adquirem cargas saem de uma configuração geométrica, em geral, não planar quando neutras para uma planar. Em geral esta planaridade é mantida pois as barreiras de rotação são mais elevadas do que no estado neutro.

O solvente não altera significativamente nenhuma estrutura em seu estado neutro, exceto uma a ser discutida adiante, alterando poucas kcal/mol na barreira de rotação. Fato diferente ocorre para as estruturas carregadas com cargas ± 1, na qual as curvas suaves são substituídas por curvas com picos muito mais localizados, o que atesta a necessidade da busca conformacional detalhada.

O caso mais notável de alteração em sua estrutura é exatamente com relação aos dímeros de menores calores de formação e menor custo de dimerização, o D5.

Como pode ser visto na Figura 5.3 para os dímeros da indolquinona e semiquinona há uma clara mudança estrutural em 180 ^{o} para o ângulo ϕ. Esta verificação é possível entre o vácuo e os solventes mas não entre os solventes. Isto se deve, muito provavelmente, ao fato de necessitarmos de um método mais preciso de distinção dos solventes que não só a constante dielétrica.

Entretanto esta mudança significativa na estrutura do principal modelo fortalece a possibilidade deste dímero ser, de fato, a semente de nucleação no processo de polimerização da melanina.

Estudos experimentais realizados pelo grupo do Prof. Graeff confirmam uma alteração dos filmes melanina ([13]e [14]) conforme o solvente no qual esta é preparada. Como visto, o monômero D5 além de ser o de menor energia e custo de dimerização, é o único que apresenta esta mudança conformacional.

Deste modo, conforme o solvente[6] sementes de nucleação diferentes ocorrem, acarretando com isto diferentes filmes de melaninas. Este é mais um efeito, agora de ordem estrutural, ocasionado pela consideração do solvente.

[5]Estes gráficos não estão apresentados aqui devido a ter-se optado por uma discussão um pouco mais concisa e por privilegiarmos o efeito do solvente, principalmente em uma das estruturas de menor energia.

[6]Conforme explicado não verificamos diferenças estruturais entre os solventes, mas apenas entre vácuo e dímero, entretanto acreditamos que isto seja uma dificuldade do método que apenas considera a constante dielétrica.

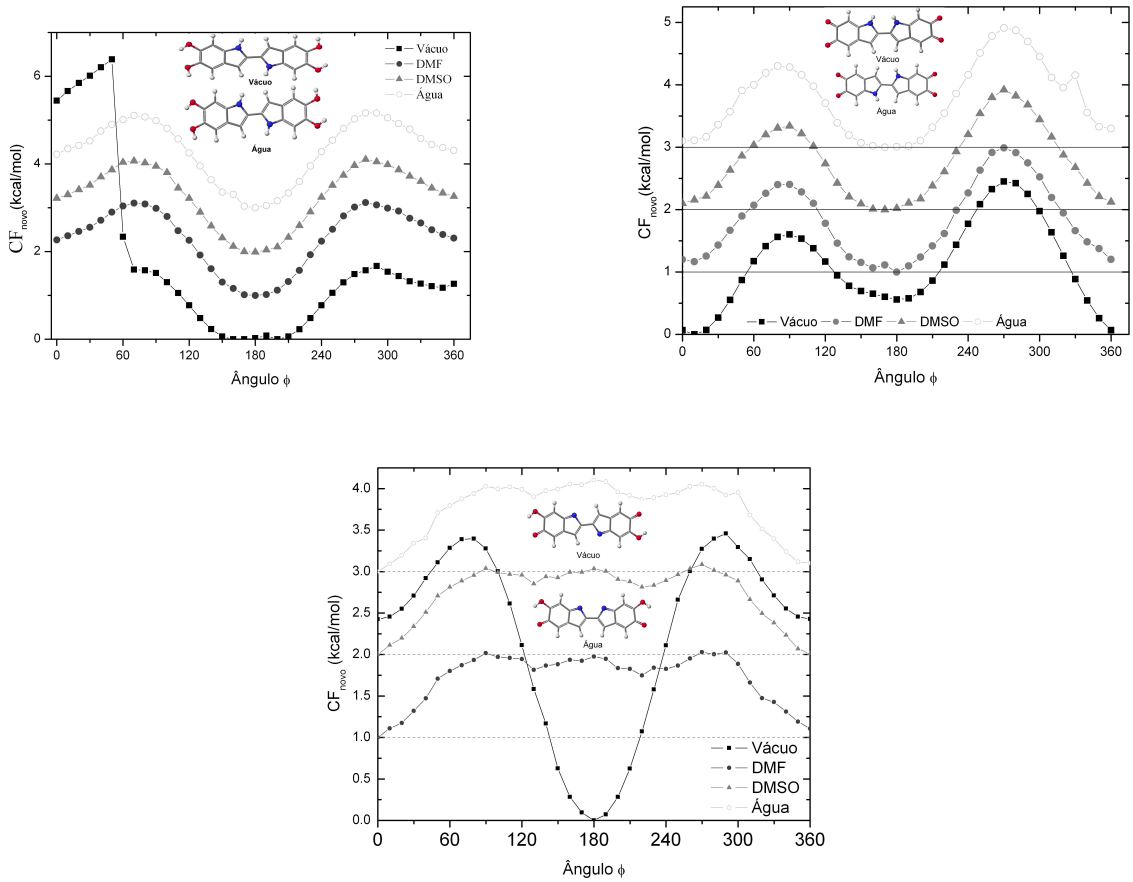

Figura 5.3: Barreira de rotação para o dímero D5 formado a partir da hidroquinona (superior esquerdo), indolquinona (superior direito) e semiquinona (inferior). Os átomos em vermelho denotam o oxigênio, os em azul denotam os nitrogênios, os brancos denotam os hidrogênios e os cinzas denotam os carbonos.

5.4 Estudos Espectroscópicos

Como discutido na seção de metodologia, embora o PM3 forneça boas geometrias e calores de formação, os espectros de absorção ótica e de ionização não são bem descritos, como esperado de um método Hartree-Fock. Devido a isto utilizamos o método ZINDO-S/CI com 200 configurações de excitações simples e duplas cujos resultados passaremos a discutir.

Na tabela 5.15 apresentamos o comprimento de onda (C.O.), a força do oscilador (F.O.) e as principais contribuições CI para o pico de máxima absorção e o limiar de absorção (primeira transição eletrônica oticamente ativa) para os monômeros de eumelanina em estado neutro no

vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. Denotamos estas transições indicando:

- H, de HOMO[7], para o último orbital molecular ocupado e então H1 o penúltimo, H2, o antepenúltimo, em diante;
- L, de LUMO[8], para o primeiro orbital molecular desocupado e então L1 será o segundo, L2, o terceiro, em diante.

Assim H → L significa transição eletrônica do último orbital eletrônico ocupado (HOMO) para o primeiro orbital molecular desocupado (LUMO). Os coeficientes que as acompanham indicam a sua correspondente contribuição.

Os resultados da Tabela 5.15 permitem perceber uma tendência, tanto para o limiar quanto para o pico de absorção máxima, de um deslocamento para o vermelho à medida que aumentamos a constante dielétrica. Para a hidroquinona este deslocamento é de aproximadamente 2 nm. Para a indolquinona, média de 66 nm. O maior destaque é para o deslocamento na água que é de 123,291 nm. Já para a semiquinona, um deslocamento de em média 3 nm. Efeito já esperado se considerarmos a diminuição do *gap* de energia discutido na seção 1.5 quando consideramos o efeito do solvente.

Nota-se também que há uma diferença de comportamento dos três monômeros com relação à força do oscilador e o solvente. Tanto o limiar de absorção quanto o pico de máximo diminuem à medida que aumentamos a constante dielétrica para a hidroquinona. Já para a indolquinona e semiquinona o oposto ocorre para o pico de máxima absorção e o limiar de absorção, respectivamente.

Com relação ao estado excitado (ver Tabela 5.15) percebe-se que os orbitais de fronteira têm sua participação elevada nos solventes, fato devido à blindagem efetuada por este. Isto é bem verificado para a indolquinona já que no vácuo a transição de maior relevância para o limiar de absorção é H → L1 e para a água é H → L.

[7]Do inglês, Highest Occupied Molecular Orbital.
[8]Do inglês, Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

Tabela 5.12: Comprimentos (em Å) e ângulos de ligação (em graus) para monômero de hidroquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2).

Ligação	**Ab Initio**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
C_1-C_2	1,415	1,431	1,436	1,435	1,434
C_2-C_3	1,366	1,388	1,384	1,384	1,391
C_3-C_4	1,404	1,399	1,404	1,402	1,403
C_4-C_5	1,390	1,419	1,423	1,424	1,427
C_5-C_6	1,398	1,400	1,406	1,405	1,405
C_7-C_4	1,441	1,440	1,426	1,427	1,430
C_8-C_7	1,349	1,375	1,387	1,386	1,390
N_9-C_5	1,371	1,417	1,403	1,405	1,404
O_{10}-C_1	1,350	1,369	1,373	1,374	1,372
O_{11}-C_2	1,355	1,377	1,375	1,376	1,375
C_3-C_2-C_1	120,36	121,56	121,50	121,53	121,62
C_4-C_3-C_2	119,92	117,85	117,83	117,80	117,76
C_5-C_4-C_3	118,83	120,27	120,34	120,43	120,28
C_6-C_5-C_4	121,80	122,36	122,032	121,91	122,28
C_7-C_4-C_3	134,31	132,14	132,21	132,00	132,23
C_8-C_7-C_4	106,71	107,83	107,76	107,77	107,50
N_9-C_5-C_4	107,83	107,343	107,17	106,93	107,18
O_{10}-C_1-C_2	116,39	123,43	122,76	122,72	123,17
O_{11}-C_2-C_1	116,23	115,84	116,22	116,09	116,27
C_4-C_3-C_2-C_1	0,00	0,15	0,17	0,62	0,16
C_5-C_4-C_3-C_2	0,00	-0,27	0,03	0,22	0,17
C_6-C_5-C_4-C_3	0,00	0,19	-0,268	-0,64	-0,35
C_7-C_4-C_3-C_2	180,00	179,57	-179,74	179,53	-179,76
C_8-C_7-C_4-C_3	180,00	179,62	179,89	179,96	179,72
N_9-C_5-C_4-C_3	180,00	176,83	179,272	177,87	179,77
O_{10}-C_1-C_2-C_3	180,00	179,91	178,72	178,84	179,95
O_{11}-C_2-C_1-C_6	180,00	179,86	179,79	178,60	179,02

Tabela 5.13: Comprimentos (em Å) e ângulos (em graus) de ligação para monômero de indolquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2).

Ligação	**Ab Initio**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
C_1-C_2	1.559	1,539	1,542	1,542	1,542
C_2-C_3	1,477	1,484	1,476	1,476	1,477
C_3-C_4	1,329	1,340	1,342	1,342	1,342
C_4-C_5	1,490	1,473	1,477	1,477	1,478
C_5-C_6	1,333	1,344	1,347	1,347	1,348
C_7-C_4	1,461	1,462	1,460	1,460	1,459
C_8-C_7	1,332	1,356	1,359	1,359	1,359
N_9-C_5	1,373	1,439	1,433	1,433	1,431
O_{10}-C_1	1,185	1,215	1,223	1,223	1,223
O_{11}-C_2	1,184	1,214	1,221	1,221	1,222
C_3-C_2-C_1	118,19	118,00	118,37	118,36	118,56
C_4-C_3-C_2	119,41	119,37	118,93	118,91	118,85
C_5-C_4-C_3	121,66	122,18	122,33	122,32	122,18
C_6-C_5-C_4	124,40	123,61	123,64	123,65	123,82
C_7-C_4-C_3	132,80	131,61	131,52	131,54	131,70
C_8-C_7-C_4	107,12	108,62	108,59	108,60	108,52
N_9-C_5-C_4	105,64	107,08	107,10	107,09	107,032
$O_1$0-C_1-C_2	118,79	120,96	120,10	120,08	120,19
$O_1$1-C_2-C_1	-	121,08	120,30	120,28	119,89
C_4-C_3-C_2-C_1	0,00	3,20	-0,76	-2,00	-0,97
C_5-C_4-C_3-C_2	0,00	0,48	-0,65	-0,53	-0,79
C_6-C_5-C_4-C_3	0,00	-2,44	1,59	2,02	1,48
C_7-C_4-C_3-C_2	180,00	179,82	178,95	179,27	178,85
C_8-C_7-C_4-C_3	180,00	179,12	179,99	179,66	179,77
N_9-C_5-C_4-C_3	180,00	174,74	175,52	175,19	-175,26
O_{10}-C_1-C_2-C_3	180,00	174,66	178,78	176,84	-177,62
O_{11}-C_2-C_1-C_6	180,00	174,79	178,67	176,64	-178,30

Tabela 5.14: Comprimentos (em Å) e ângulos (em graus) de ligação para monômero de semiquinona em vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água (numeração das ligações de acordo com a Figura 2.2).

Ligação	**Ab Initio**	**Vácuo**	**DMF**	**DMSO**	**Água**
C_1-C_2	1,516	1,506	1,510	1,510	1,510
C_2-C_3	1,490	1,490	1,491	1,491	1,491
C_3-C_4	1,323	1,335	1,336	1,336	1,336
C_4-C_5	1,485	1,490	1,487	1,487	1,487
C_6-C_1	1,329	1,356	1,357	1,357	1,357
C_7-C_4	1,454	1,471	1,470	1,470	1,470
C_8-C_7	1,331	1,357	1,357	1,357	1,357
N_9-C_5	1,267	1,318	1,323	1,323	1,323
O_{10}-C_1	1,331	1,364	1,360	1,360	1,360
O_{11}-C_2	1,183	1,218	1,221	1,221	1,221
C_3-C_2-C_1	117,88	117,60	117,87	117,87	117,88
C_4-C_3-C_2	119,60	118,66	118,322	118,32	118,31
C_5-C_4-C_3	121,19	122,57	122,62	122,61	122,62
C_6-C_5-C_4	121,66	120,28	120,70	120,71	120,70
C_7-C_4-C_3	135,65	133,08	132,89	132,90	132,88
C_8-C_7-C_4	104,96	107,01	107,13	107,14	107,15
N_9-C_5-C_4	112,12	110,02	109,96	109,96	109,96
O_{10}-C_1-C_2	112,34	120,07	120,23	120,23	120,21
O_{11}-C_2-C_1	120,61	121,04	120,93	120,93	120,90
C_4-C_3-C_2-C_1	0,00	-0,43	118,32	0,14	0,26
C_5-C_4-C_3-C_2	0,00	0,14	0,12	0,072	0,10
C_6-C_5-C_4-C_3	0,00	0,24	-0,18	-0,20	-0,43
C_7-C_4-C_3-C_2	180,00	-179,88	179,93	179,94	179,63
C_8-C_7-C_4-C_3	180,00	179,83	-179,83	-179,80	-179,42
N_9-C_5-C_4-C_3	180,00	-179,90	179,83	179,79	179,48
O_{10}-C_1-C_2-C_3	180,00	-179,65	179,67	179,58	179,39
O_{11}-C_2-C_1-C_6	180,00	-179,49	179,81	179,74	179,66

Tabela 5.15: Coeficientes de expansão C.I. para o limiar e máxima absorção referentes às moléculas otimizadas em PM3 no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e Água

		Máxima Absorção			**Limiar de Absorção**		
	Solvente	**C.O.** (nm)	**Estado Excitado**	**F.O.**	**C.O.** (nm)	**Estado Excitado**	**F.O.**
Hidro	Vácuo	227,950	-0,873(H1 → L1)0,271(H → L)	0,7970	271.384	0,742(H → L) 0,450(H → L1)	0,2372
	DMF	229,386	0,845(H1 → L1) -0,258(H → L)	0,7064	273,817	0,759(H → L) -0,400(H1→ L)	0,2126
	DMSO	229,600	-0,850(H1 → L1) 0,255(H → L)	0,7184	274,780	0,754(H → L) 0,405(H→ L1)	0,2196
	Água	229,500	0,850(H1 → L1) -0,255(H → L)	0,7180	274,464	-0,757(H → L)0,402(H1→ L)	0,2190
Indol	Vácuo	216,339	-0,668(H4 → L) 0,347(H → L1)	0,5728	440,174	0,977(H → L1) -0,072(H2 → L)	0,1201
	DMF	231,682	-0,822(H → L2) 0,439(H2 → L)	0,6996	477,419	0,980(H → L) -0,087(H2 → L)	0,1016
	DMSO	231,827	0,823(H → L2) 0,440(H2 → L)	0,7036	478,641	0,980(H → L) -0,086(H2 → L)	0,1012
	Água	224,481	0,785(H3 → L) 0,329(H → L1)	0,8713	563,465	-0,980(H → L) 0,078(H2 → L)	0,1218
Semi	Vácuo	223,074	-0,732(H → L2) 0,406(H1 → L)	1,1729	292,741	-0,663(H3 → L) 0,528(H → L1)	0,0726
	DMF	224,508	0,730(H → L2) -0,412(H1 → L)	1,1672	295,003	0,628(H3 → L) 0,535(H1 → L)	0,0817
	DMSO	224,477	-0,734(H → L2) 0,412(H1 → L)	1,1651	295,008	0,631(H3 → L) 0,533(H1 → L)	0,0805
	Água	224,560	-0,731(H→ L2) -0,413(H1 → L)	1,1666	295,117	0,628(H3 → L) -0,535(H1→ L)	0,0815

Podemos observar possíveis mudanças nas bandas de absorção a partir das simulações dos espectros de absorção ótica dos monômeros de eumelanina em seus estados neutros apresentadas nas Figuras 5.4 (a), (b) e (c). Por estas figuras podemos observar também, como comentado anteriormente, que há um deslocamento para o vermelho do limiar e do pico de máxima absorção de todos os monômeros.

Nas Figuras 5.5, 5.6 e 5.7 estão apresentadas as simulações dos espectros de absorção ótica para os monômeros hidroquinona, indolquinona e semiquinona, em suas formas iônicas -1 e $+1$.

No vácuo, ao ionizarmos os monômeros, tanto ± 1 quanto ± 2, verificamos que tanto limiar quanto o pico de absorção sofrem um deslocamento para o vermelho[9].

Já nos solventes, os picos dos espectros (limiar e máxima absorção) destas formas iônicas além de sofrerem um deslocamento para o vermelho (como ocorre em suas formas neutras), apresentam um alargamento de sua banda de absorção, notadamente para o monômero hidroquinona.

Deste modo podemos perceber que o solvente poderia ser útil na explicação da grande banda de absorção das eumelaninas, visto que além de deslocá-lo para o vermelho, este alarga os picos, sobretudo para as formas iônicas.

Na Tabela 5.16 apresentamos o comprimento de onda (C.O.), a força do oscilador (F.O.) e as principais contribuições CI para o pico de máxima absorção e o limiar de absorção (primeira transição eletrônica oticamente ativa) para os dímeros de menor calor de formação, D5, em seus estados neutros no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. A mesma notação dos monômeros quanto à indicação das transições é utilizada aqui.

[9]Por considerar que os resultados apenas se repetem e para ser mais sucinto não apresentamos estes espectros aqui.

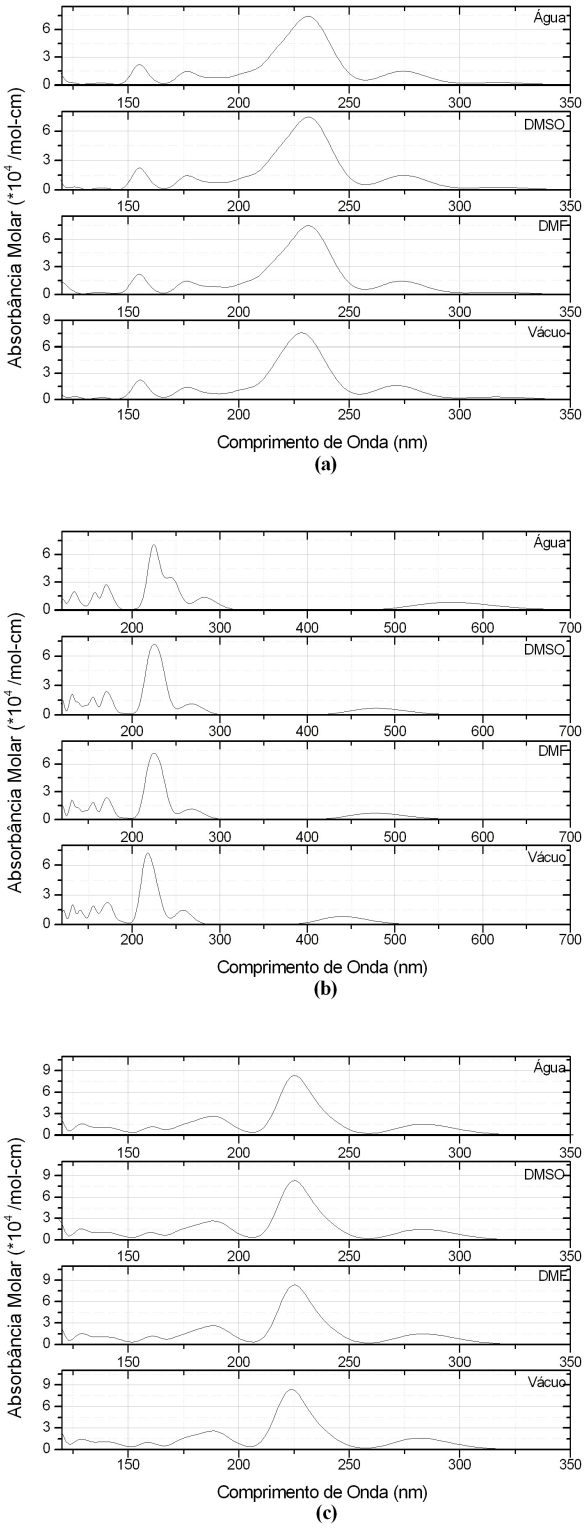

Figura 5.4: Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero da (a) hidroquinona (b) indolquinona (c) semiquinona.

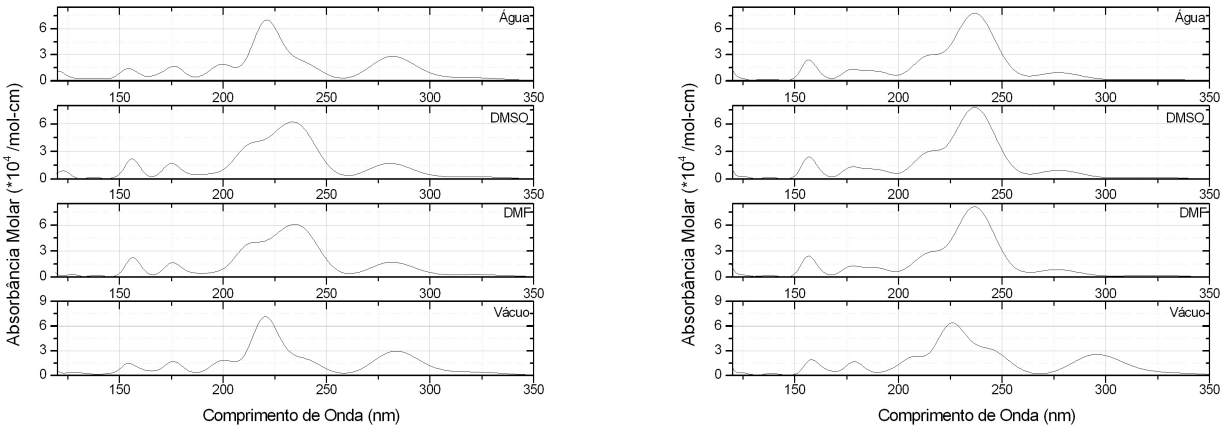

Figura 5.5: Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de hidroquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita.

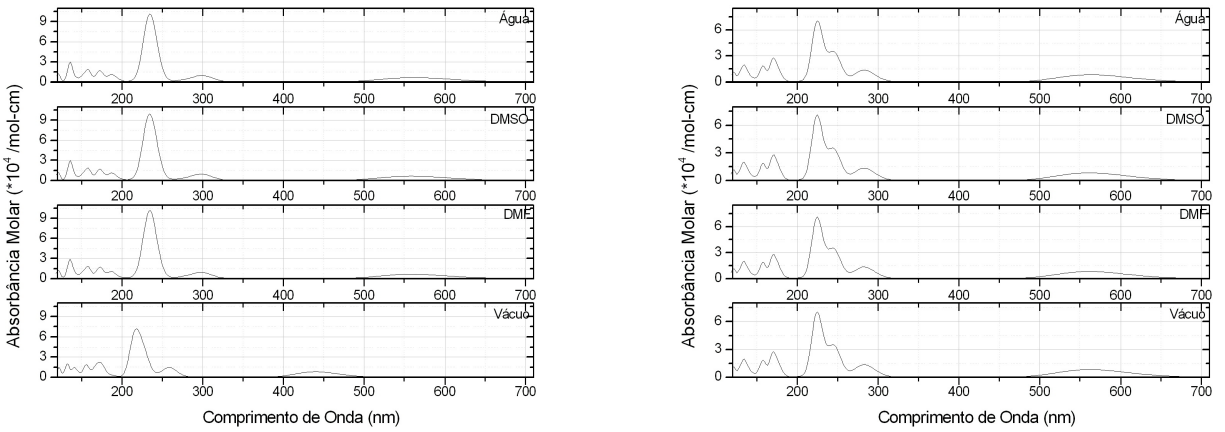

Figura 5.6: Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de indolquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita.

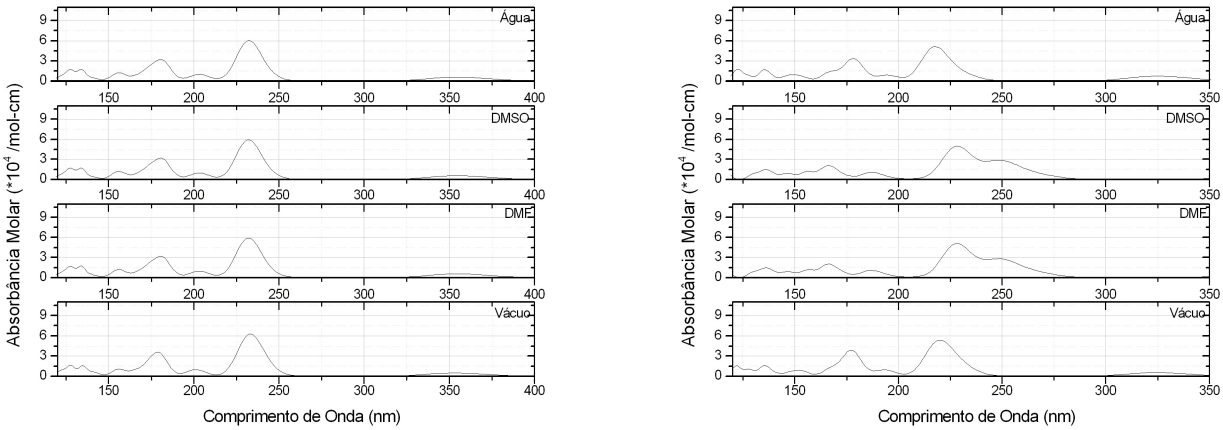

Figura 5.7: Simulação do espectro de absorção ótica em diferentes solventes e no vácuo do monômero de semiquinona com cargas -1 e $+1$, respectivamente da esquerda para a direita.

Tabela 5.16: Coeficientes de expansão C.I. para o limiar e máxima absorção referentes ao dímero D5 no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água

		Máxima Absorção			**Limiar de Absorção**		
	Solvente	**C.O.** (nm)	**Estado Excitado**	**F.O.**	**C.O.** (nm)	**Estado Excitado**	**F.O.**
Hidro	Vácuo	362,735	-0,928(H → L) -0,215(H1→ L1)	1,173	235,313	-0,469(H2 → L) -0,446(H → L2)	0,875
	DMF	367,366	0,933(H → L) +0,184(H2 → L)	1,194	236,052	-0,475(H2 → L) -0,475(H → L2)	0,858
	DMSO	366,769	-0,932(H → L) -0,185(H2 → L)	1,188	236,070	-0,479(H2 → L) +0,477(H → L2)	0,855
	Água	367,649	-0,933(H → L) -0,183(H2 → L)	1,192	236,132	0,480(H2 → L) -0,477(H → L2)	0,861
Indol	Vácuo	316,959	-0,478(H1 → L1) +0,446(H1 → L)	0,655	440,479	-0,879(H → L) -0,450(H1 → L1)	0,281
	DMF	314,305	-0,634(H1 → L1) +0,473(H4 → L)	1,212	438,727	-0,861(H → L) -0,469(H1 → L1)	0,543
	DMSO	315,685	0,634(H1 → L1) +0,478(H4 → L)	1,245	440,725	-0,866(H → L) -0,469(H1 → L1)	0,563
	Água	314,700	-0,637(H1 → L1) -0,470(H4 → L)	1,218	439,839	-0,865(H → L) +0,472(H1 → L1)	0,545
Semi	Vácuo	251,592	0,610(H5 → L) -0,515(H → L2)	1,868	329,900	0,783(H1 → L1) +0,402(H2 → L)	1,064
	DMF	260,259	-0,711(H → L2) +0,461(H2 → L)	2,062	334,377	0,785(H1 → L1) +0,396(H2 → L)	1,120
	DMSO	260,293	-0,711(H → L2) +0,462(H2 → L)	2,064	334,436	-0,785(H1 → L1) +0,396(H2 → L)	1,119
	Água	260,306	0,710(H → L2) -0,461(H2 → L)	2,059	334,481	-0,785(H1 → L1) -0,396(H2 → L)	1,119

Os resultados da Tabela 5.16 e cálculos não apresentados aqui para todos os dímeros, demonstram que em geral, tanto o limiar de absorção quanto o pico de absorção, deslocam-se para o vermelho à medida que dimerizamos os monômeros de eumelanina. Resultado este que comprova a hipótese proposta por BGC [58] de que ocorreria a diminuição da energia do limiar de absorção em relação aos monômeros. Devido à liberdade rotacional dos monômeros, um deslocamento para o vermelho não pode ser assumido a priori.

Seguindo isto observamos que há um deslocamento para o vermelho devido também à presença do solvente para os dímeros D5 formados a partir de monômeros da hidroquinona e da semiquinona. Verificamos na Tabela 5.16 que este deslocamento é máximo para o dímero D5-S cujo pico de máxima absorção se desloca, em relação ao vácuo, 8,714 nm quando o solvente presente é a água. Cabe ressaltar que IQ e SQ possuem uma importante mudança conformacional que não resulta em deslocamentos, muito acentuados em seus espectros de absorção.

O solvente aparentemente favorece as transições eletrônicas para os dímeros, visto a relação direta entre a força do oscilador e a constante dielétrica.

As simulações dos espectros de absorção ótica dos dímeros D5 de eumelanina em seus estados neutros estão apresentadas nas Figuras 5.8 (a), (b) e (c). Por estas figuras podemos observar, como comentado anteriormente, que há um deslocamento para o vermelho do limiar e do pico de máxima absorção de todos os dímeros. Entretanto, não é possível verificar de maneira clara a diferença nos espectros de absorção entre os solventes estudados. Para isto teríamos que utilizar modelos de solventes explícitos.

Nas Figuras 5.9, 5.10 e 5.11 estão apresentadas as simulações do espectro de absorção ótica em diferentes solventes para o dímero D5 construído a partir dos monômeros de hidroquinona, indolquinona e semiquinona em suas formas iônicas -1 e $+1$.

No vácuo, ao ionizarmos os dímeros, tanto ± 1 quanto ± 2, verificamos que tanto o limiar quanto o pico de absorção sofrem um deslocamento para o vermelho[10].

Já nos solventes, os picos dos espectros (limiar e máxima absorção) destas formas iônicas além de sofrerem um deslocamento para o vermelho (como ocorre em suas formas neutras), apresentam um alargamento, notadamente para o dímero formado pelo monômero hidroquinona.

[10]Por considerar que os resultados apenas se repetem e para ser mais sucinto não apresentamos estes espectros aqui.

Deste modo podemos perceber mais uma vez que o solvente poderia ser útil na explicação da grande banda de absorção das eumelaninas, visto que além de deslocar, alarga os picos, sobretudo para as formas iônicas.

Após a utilização de um método implícito para a obtenção das geometrias, estrutura eletrônica e espectro de absorção dos monômeros e dímeros no estado neutro e formas iônicas, utilizamos a seguir um método explícito para considerar o solvente. Com DICE [9] não é possível otimizar a geometria destas estruturas. Assim, utilizamos as geometrias de cada um dos monômeros e dímeros em sua forma neutra e iônicas obtidas por PM3 e PM3/COSMO para a utilização no DICE.

O modelo explícito de solvente será utilizado para validação de nossos resultados espectroscópicos. Este modelo é baseado em método de Monte Carlo, algoritmo Metrópolis, como foi discutido na Seção *Espectro de Absorção*. Cada um dos monômeros, hidroquinona, indolquinona e semiquinona, foi colocado em uma caixa de simulação com 99 moléculas de água, distribuídas aleatoriamente. O tamanho desta caixa de simulação foi determinada pela densidade do líquido. Após isto o sistema evolui seguindo o algoritmo de Metrópolis. Resultado típico está contido na Figura 5.12. Para todos os monômeros a temperatura utilizada foi a ambiente, 20.000 passos no estágio de termalização e 80.000 no estágio de equilíbrio.

vspace1pt

Na Figura 5.13 apresentamos o histograma dos resultados de Monte Carlos para a Figura 5.12. Como esperado é uma distribuição gaussiana, fato que é utilizado como verificação da boa implementação da simulação.

Estas configurações, como descrito no capítulo de metodologia, são correlacionadas e assim não acrescentam nova informação às medidas e por isto as correlações estatísticas são indesejáveis. Por se tornar inviável e improdutivo obter o espectro de absorção utilizando ZINDO para cada uma destas 80.000 configurações, utilizamos o fato destas serem correlacionadas. Um exemplo de função correlação está apresentada na Figura 5.14 e diz respeito à simulação da hidroquinona. Extrapolando esta curva observamos que a correlação $C(i)$ entre as configurações cai a 10% a cada 800 passos. Selecionamos portanto, para a hidroquinona e todos os outros monômeros, 100 configurações das 80.000 e para cada uma destas obtivemos o espectro de absorção por meio de ZINDO.

Antes, contudo, havia a necessidade de diminuirmos o número de moléculas, visto este ser elevado para um cálculo quântico do tipo ZINDO. Assim utilizamos a função distribuição radial para selecionar somente as moléculas pertencentes à primeira camada de solvatação para cada monômero de eumelanina. Para a hidroquinona este número foi de 34 moléculas.

Notamos que os espectros gerados para as 100 configurações de todos os monômeros estudados deslocam-se tanto para o azul quanto para o vermelho, abrindo uma grande banda. Apresentamos na Tabela 5.17

Tabela 5.17: Picos de limiar e máxima absorção para monômeros de hidroquinona, indolquinona e semiquinona, imersos em solvente explícito(água) e no vácuo.

Monômeros	**Transições Eletrônicas**	**Comprimentos de Onda (nm)**		
		Vácuo	**COSMO**	**DICE**
Hidroquinona	Máxima absorção	271,384	274,464	$271,745 \pm 0.909$
	Limiar de absorção	227,950	229,500	$226,283 \pm 0.747$
Indolquinona	Máxima absorção	440,174	563,465	$575,58 \pm 7.700$
	Limiar de absorção	216,339	224,481	$226,53 \pm 1.700$
Semiquinona	Máxima absorção	561,218	569,966	$584,922 \pm 10.800$
	Limiar de absorção	223,074	224,56	$223,479 \pm 1.000$

Percebe-se por esta tabela que os valores de DICE estão em muito bom acordo com os obtidos por COSMO. Pelo que se destaca COSMO realmente trata a média do efeito do solvente. Cabe ressaltar contudo que este roteiro de contas por produzir um número muito grande de configurações que geram diversos espectros com picos deslocados tanto para o azul quanto para o vermelho, produzem uma banda de picos de máxima absorção e limiar de energia e assim não contribuem para a diferenciação dos solventes. Resultados preliminares para os dímeros mantêm esta tendência de alargamento dos picos de modo a não ser possível verificar esta diferenciação.

Há portanto a necessidade de um método de melhor diferenciação destes solventes para que de fato possamos verificar como cada propriedade se altera. Mas os resultados obtidos até o momento

nos levam a verificar com muito boa precisão as alterações nas propriedades quando as comparamos com as obtidas em vácuo.

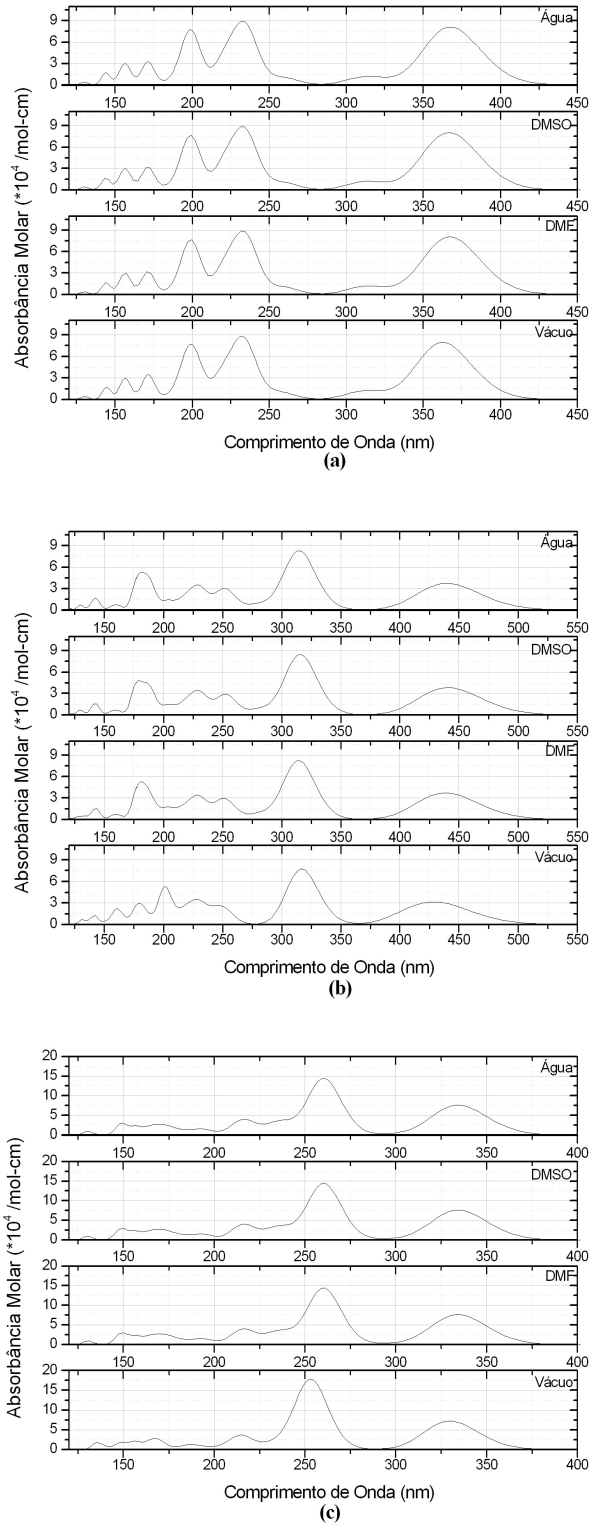

Figura 5.8: Simulação do espectro de absorção ótica do dímero D5 construído a partir de monômeros da (a) hidroquinona (b) indolquinona (c) semiquinona

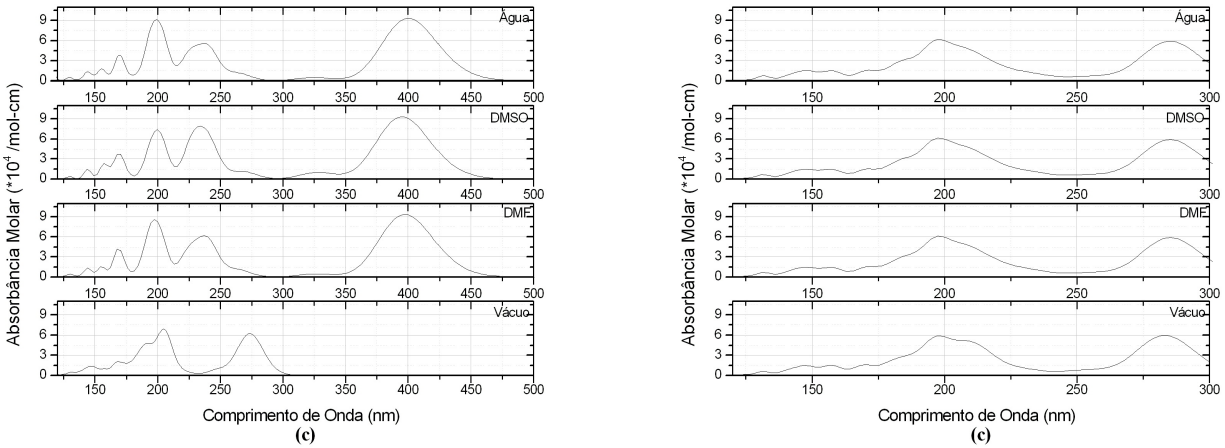

Figura 5.9: Simulação do espectro de absorção ótica de D5-H com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita

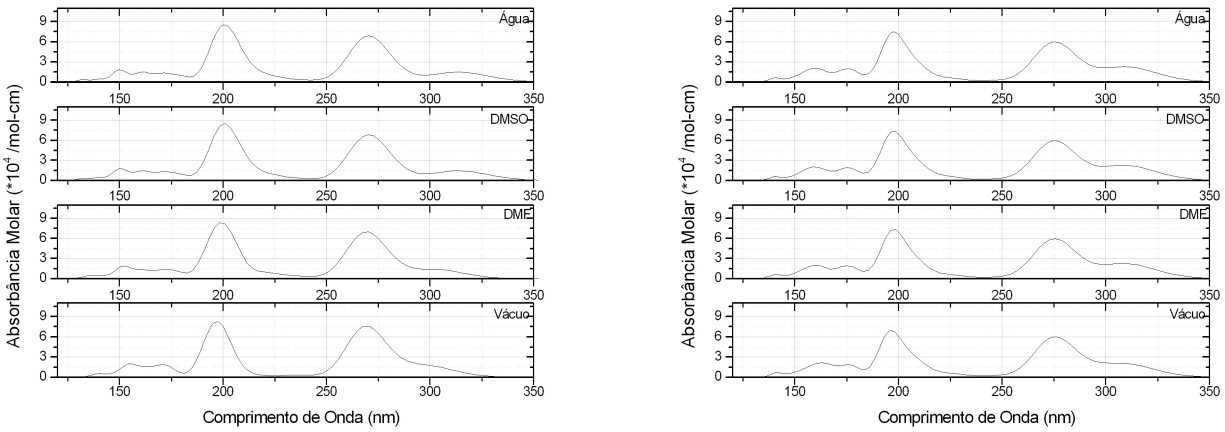

Figura 5.10: Simulação do espectro de absorção ótica de D5-I com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita

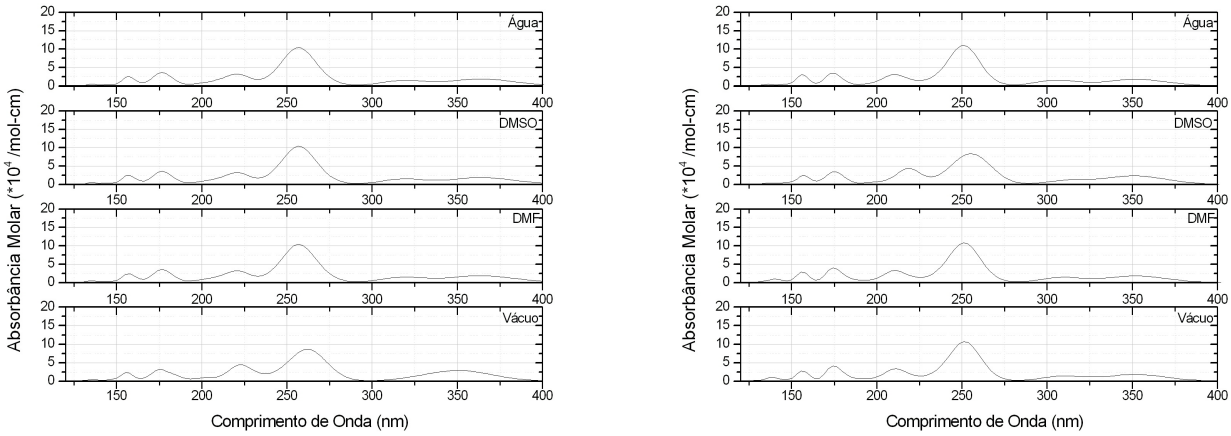

Figura 5.11: Simulação do espectro de absorção ótica do monômero de semiquinona com cargas -1 e +1, respectivamente da esquerda para a direita

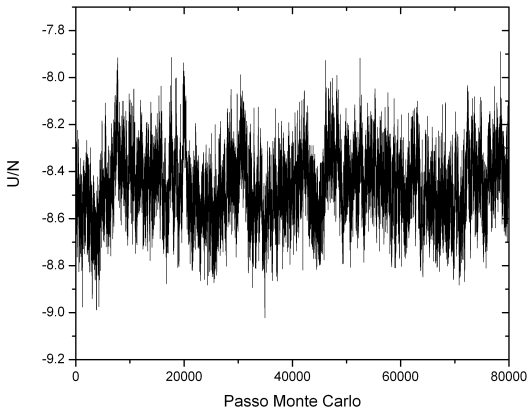

Figura 5.12: Energia por molécula (U/N) versus passo de Monte Carlo.

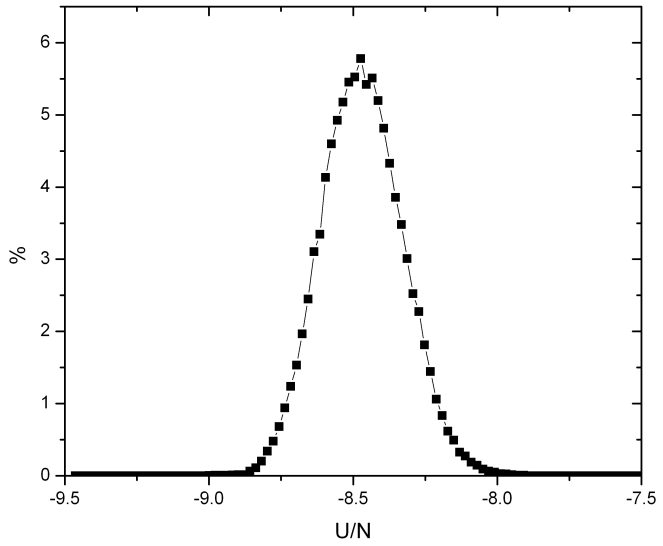

Figura 5.13: Histograma de energia.

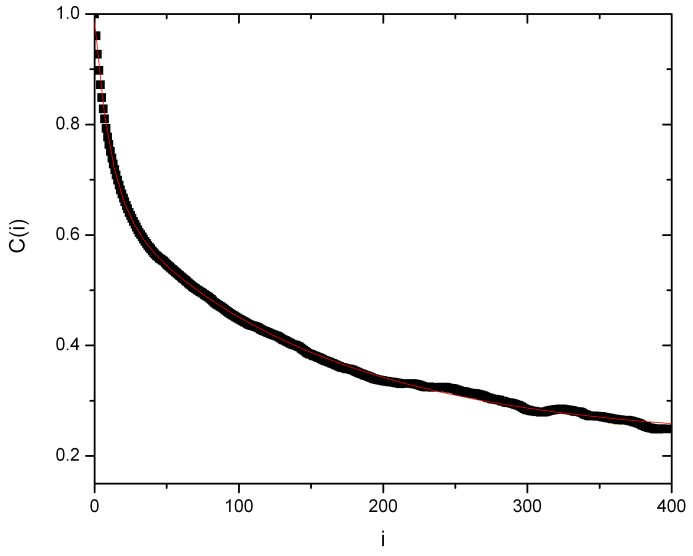

Figura 5.14: Função correlação entre os passos de Monte Carlo.

6

Conclusões

Estudamos a geometria e estrutura eletrônica das moléculas 5,6 indolquinona, suas formas reduzidas (semiquinona e hidroquinona) e 27 dímeros obtidos destas, em seus estados neutros e iônicos ($\pm 1e \pm 2$) no vácuo e nos solventes DMF, DMSO e água. Foi possível verificar notáveis efeitos do solvente nas propriedades eletrônicas, estruturais e espectroscópicas destas moléculas. Nos estudos eletrônicos observamos que, tanto para os monômeros quanto para os dímeros, há uma diminuição dos calores de formação devido ao efeito do solvente. Efeito este que reflete na acentuação da propriedade dos monômeros serem aceitadores de um elétron. Fato não observado para a doação de um e dois elétrons. Já a propriedade de aceitador de dois elétrons, antes verificada no vácuo por BGC, somente para os monômeros de HQ e SQ, é confirmada para o monômero de IQ se considerarmos o solvente. Este fato está em excelente concordância com a hipótese de que as melaninas tenham a propriedade biológica de, sendo aceitadores de elétrons, poderem ser a base de um mecanismo de defesa celular contra radicais livres, por meio da captura e estabilização dos mesmos. Cabe lembrar que em doenças, como o mal de Parkinson, existe uma destruição preferencial das células contendo melaninas na região "negra" do cerébro.

A confirmação de que o monômero de indolquinona é também aceitador de dois elétrons segue uma evolução histórica visto que nos primeiros estudos realizados por Galvão e colaboradores [30], [31] e [32] apenas a semiquinona seria aceitadora de um elétron. Mais tarde isto foi comprovado por BGC [21] que ampliaram estes resultados demonstrando que todos os monômeros seriam aceitadores de um elétron e apenas a semiquinona era aceitadora de dois elétrons. Neste estudo envolvendo

os solventes mostramos que, utilizando o mesmo método de Bolivar e adicionando o efeito do meio solvente, todos os monômeros são aceitadores também de dois elétrons. Estes resultados confirmam a previsão de Galvão e Caldas [30], [31] e [32], de que as cadeias isoladas (fase em solução) podem capturar dois elétrons. Um destes elétrons seria emitido termicamente, explicando a diferença do comportamento magnético de amostras em fase sólida [21].

Quanto aos dímeros, como ocorreu no estudo apenas no vácuo, observou-se, pelo calor de formação e custo de dimerização, que o sítio de ligação 1-1, que define os dímeros D5-H, D5-I e D5-S, é o mais favorável. O solvente acentua a diferença nos custos de dimerização destas estruturas com relação às demais estudadas. Observação que nos leva, de fato, a ter D5 como sendo uma possível "semente" de nucleação do polímero, caso consideremos o modelo de heteropolímero, e unidade fundamental em caso de considerarmos o modelo de nanoagregado. Cabe ressaltar que apesar desta acentuação na diferença nos custos de dimerização das estruturas estudadas com o solvente, esta ainda é pequena, o que pode favorecer ainda a formação de heteropolímero.

Com relação à propriedade de aceitação e doação de um e dois elétrons, notamos que os dímeros, em geral, não são doadores de elétrons. Fato contrário ocorre na aceitação de elétrons, seguindo o que foi discutido para os mônomeros. Assim o solvente acentua esta propriedade de aceitação de dois elétrons, alterando a definição de que os dímeros de hidroquinona não fossem aceitadores de dois elétrons. Isto confirma ainda mais a propriedade biológica anteriormente descrita de captura eletrônica e demonstra o importante papel do solvente na estabilização das estruturas com cargas.

Já do ponto de vista estrutural percebe-se que o solvente não altera em muito a geometria dos monômeros. Estes continuam a serem estruturas planares, estando em bom acordo ao que foi observado por Thathachari [41] que em medidas de raio-x verificou que apesar de não ser possível saber quais estruturas compunham a amostra de melanina, poderia se afirmar que elas eram estruturas planares dispostas em camadas.

Para todos os dímeros, exceto um, não observou-se, em seu estado neutro, grandes mudanças conformacionais devido ao solvente. Há, em geral, uma diminuição na barreira de rotação na presença deste. Para as formas iônicas o que se observa é o aparecimento de mais mínimos locais no espaço conformacional, o que justifica uma busca detalhada para a obtenção da estrutura de mais baixa energia.

A mudança mais significativa em estrutura foi observada para os dímeros de menor calor de

formação e custo de dimerização, as D5. D5-I e D5-S têm ângulo ϕ rotacionado em 180° em solvente, quando comparado ao vácuo. Observamos que esta característica indica que, de fato, esta estrutura poderia ser a semente de nucleação para a formação do polímero de melanina. Isto é mais acentuado por medidas recentes feitas por Graef que mostram diferenças nas estruturas de melaninas formadas em um ou outro solvente. Assim pode-se propor um modelo no qual a semente de nucleação por ter uma estrutura diferente em um solvente desencadearia uma formação de melanina diferente daquela em outro solvente.

Em nossos estudos espectroscópicos observa-se que o solvente desloca os picos de máxima absorção e limiar para o vermelho. Este efeito já era esperado se considerarmos que o solvente, conforme discutido na seção 1.5, pode atuar diminuindo o "gap" das estruturas. O alargamento destes picos é observado sobretudo para as formas iônicas e poderia auxiliar a explicação da peculiar grande banda de absorção deste pigmento.

Há, como sugerido por BGC, um deslocamento para o vermelho quando dimerizamos as estruturas. Deslocamento efetuado também pelo solvente. Nota-se também um pequeno alargamento dos picos dos espectros para os dímeros. Fato muito observado, sobretudo para a água, nas formas iônicas.

Observamos por meio do modelo discreto de tratar o solvente, que o COSMO representa bem as propriedades médias do meio que solvata os monômeros e os dímeros. Contudo não foi possível verificar com este modelo, discreto, uma diferenciação dos solventes estudados. Isto ocorre porque os espectros das configurações têm seus picos deslocados tanto para o vermelho quanto para o azul e assim se os sobrepusermos obteremos uma banda ao redor de uma média, a mesma dada por COSMO. Isto impede a diferenciação dos solventes.

Por fim, é preciso enfatizar que, de resultados experimentais que mostram que até 20% das amostras de eumelaninas são formadas por água, é importante a consideração do solvente na estrutura eletrônica das eumelaninas. Esta consideração, como visto, produz importantes alterações nas propriedades estruturais, eletrônicas e espectroscópicas que estão em excelente acordo com as observações experimentais.

Referências Bibliográficas

[1] COUTINHO, K. *Método Monte Carlo Aplicado à Simulação de Líquidos*. [S.l.]. Disponível em: <http://fge.if.usp.br/ kaline/MonteCarlo.pdf>.

[2] CLANCY, C.; SIMON, J. Ultrastructural organization of eumelanin from *Sepia officinalis* measured by atomic force microscopy. *Biochemistry*, n. 40, p. 13353–13360, 2001.

[3] JASTRZEBSKA, M. et al. Electrical conductivity of synthetic dopa-melanin polymer for different hydration states and temperatures. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, n. 7, p. 577–586, 1995.

[4] GONçALVES, P.; FILHO, O. B.; GRAEFF, C. Effects of hydrogen on the electronic properties of synthetic melanin. *J. App. Phys.*, n. 99, p. on line, 2006.

[5] GONçALVES, P. *Efeitos de Tratamentos Térmicos nas Propriedades da Dopa-melanina*. 52 p. Tese (Mestrado em Ciências, área: Física Aplicada à Medicina e Biologia) — Departamento de Física e Matemática, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, 2000.

[6] VIANNA, J. *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*. 1. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2004.

[7] STEWART, J. Mopac: A general molecular orbital package. *Quant. Chem. Prog. Exch.*, n. 10, p. 86.

[8] DEWAR, M. et al. *Ampac 8 User Manual*. [S.l.]. Disponível em: <http://www.semichem.com/ampacmanual/>.

[9] COUTINHO, K.; CANUTO, S. Dice: A monte carlo program for molecular liquid simulation. *University of Sao Paulo, version 2.9*, 2003.

[10] LENNARD-JONES, J. *Proc. Phys. Soc.*, n. 52, p. 729.

[11] BLOIS, M. The melanins: Their synthesis and structure. *Photochem. Photobiol. Rev.*, n. 3, p. 115–134, 1978.

[12] CANUTO, S. Palestra: Química quântica e modelagem molecular em perspectiva. In: *XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica*. São Pedro: [s.n.].

[13] SILVA, M. da et al. Synthetic melanin thin films: Structural and electrical properties. *Journal Applied Physics*, n. 96, p. 5803.

[14] DEZIDéRIO, S. et al. Thin films of synthetic melanin. *J. Non-Cryst. Solids*, n. 338-40, p. 634.

[15] PROTA, G. *Melanins and Melanogenesis*. 1. ed. California: Academic Press, 1992.

[16] BECKER, S. Historical background of research on pigmentary diseases of the skin. *J. Invest. Derm.*, n. 32, p. 185–196, 1987.

[17] ROBIN, C. Anatomic et physiologie cellulaire. *Bailliers et Fils*, p. Paris, 1873.

[18] NICOLAUS, R. *Melanins*. Paris: Hermann, 1962.

[19] BERZELIUS, J. Lehrbuch der chemie. n. 9, p. 522.

[20] SKINNER, H. *The origin of Medical Terms*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1873.

[21] BOLIVAR-MARINEZ, L. *Um Estudo Teórico das Propriedades Estruturais e Óticas de Derivados de Eumelaninas*. 130 p. Tese (Mestrado em Física) — IFGW, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1997.

[22] RILEY, P. Pathological disturbances of pigmentation. In: JARRET, A. (ed). *The Physiology and Pathophysiology of the Skin*. New York: McGraw-Hill, 1974. v. 3, p. 1167–1197.

[23] MOSHER, D. et al. Abnormalities of pigmentation. In: FITZPATRICK, T. et al. (eds.). *Dermatology in General Medicine*. 1. ed. New York: McGraw-Hill, 1987. p. 794–876.

[24] RILEY, P. *Pigment Cell Res.*, n. 5, p. 101–106, 1997.

[25] QUEVEDO, W. et al. Light and skin color. In: FITZPATRICK, T. et al. (ed). *Sunlight and Man*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1974. p. 165–194.

[26] CHEDEKEL, M. Photochemistry and photobiology of epidermal melanins. *Photochem. Photobiol.*, n. 35, p. 881–885, 1982.

[27] MCGINNESS, J.; PROCTOR, P. The importance of the fact that melanin is black. *J. Theor. Biol.*, n. 39, p. 677–678, 1973.

[28] PROCTOR, P.; MCGINNESS, J.; CORRY, P. A hypothesis on the preferential destruction of melanized tissues. *J. Theor. Biol.*, n. 48, p. 19–22, 1974.

[29] STRZLECKA, T. A hypothetical structure of melanin and its relation to biology. *Physiol. Chem. Phys.*, n. 14, p. 233–237, 1982.

[30] GALVAO, D.; CALDAS, M. Polymerization of 5,6-indolequinone: A view into the band structure of melanins. *J. Biol. Chem.*, n. 262, p. 4024–4033, 1988.

[31] GALVAO, D.; CALDAS, M. Theoretical investigation of model polymers for eumelanins. i. finite and infinite polymers. *J. Chem. Phys.*, n. 92, p. 2630–2636, 1990.

[32] GALVAO, D.; CALDAS, M. Theoretical investigation of model polymers for eumelanins. ii. isolated defects. *J. Chem. Phys.*, n. 93, p. 2848–2853, 1990.

[33] RAPER, H. The aerobic oxidases. *Physiol. Rev.*, n. 8, p. 245–282, 1928.

[34] BEER, R. et al. The chemistry of melanin part i. the synthesis of 5,6-dihydroxyindole and related compounds. *J. Chem. Soc.*, p. 2223–2226, 1948.

[35] BEER, R. et al. The chemistry of melanin part ii. the synthesis of 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid and related compounds. *J. Chem. Soc.*, p. 2061–2066, 1949.

[36] MASON, H. The chemistry of melanin. iii. mechanism of the oxidation of dihydroxyphenylalanine by tirosinase. *J. Biol. Chem.*, n. 172, p. 83–92, 1948.

[37] SEALY, R. et al. Structure and reactivity of melanins: Influence of free radicals and metal ions. In: PRYOR, W. (ed.). *Free Radicals in Biology*. Nova Iorque: Academic Press, 1980. v. 4, p. 209–259.

[38] SWAN, G.; WAGGOT, A. Studies related to the chemistry of melanins. *J. Chem. Soc.*, n. 285, 1970.

[39] SWAN, G. Structure, chemistry, and biosynthesis of the melanins. *Fort. Chem. Org. Naturst*, n. 31, p. 522, 1974.

[40] MCGINNESS, J.; CORRY, P.; PROCTOR, P. Amorphous semiconductor switching in melanins. *Science*, n. 183, p. 853–855, 1974.

[41] THATHACHARI, Y. Spatial structure of melanins. In: RILEY, V. (ed). *Pigment Cell: Unique Properties of Melanocyties*. Basel: Karger, 1974. v. 3, p. 64–68.

[42] LAMBERT, C. et al. A pulse radiolysis investigation of the oxidation of indolic melanin precursors: evidence for indolequinones and subsequent intermediates. *Biochem. Biophys. Acta*, n. 993, p. 12–20, 1989.

[43] LAMBERT, C. et al. A pulse radiolysis investigation of the oxidation of methoxylated metabolites of indolic melanin precursors. *Biochem. Biophys. Acta*, n. 1035, p. 319–234, 1990.

[44] AL-KAZWINI, A. T. et al. One-electron oxidation of methoxylated and hydroxylated indoles by azide. 1. characterization of the primary indolic radicals. *J. Phys. Chem.*, n. 94, p. 6666–6670, 1990.

[45] AL-KAZWINI, A. T. et al. Reactions of the indolic radicals produced upon one-electron oxidation of 5,6,dihydroxyindole and its n(1) methylated analogue. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, n. 12, p. 1941–1945, 1991.

[46] AL-KAZWINI, A. T. et al. Direct observation of the reaction of the quinone-methide from 5,6-dihydroxyindole with the nucleophilic azide ion. *Tetrahedron Lett.*, n. 33, p. 3045–3048, 1992.

[47] AL-KAZWINI, A. T. et al. J. characterisation of the intermediates produced upon one-electron oxidation of 4-, 5-, 6- and 7-hydroxyindoles by the azide radical. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, n. 13, p. 657–661, 1992.

[48] MASON, H. The structure of melanin. In: MONTAGNA, W.; HU, F. (eds). *The Pigmentary System: Advances in Biology of Skin*. Oxford: Pergamon Press, 1967. v. 8, p. 293–312.

[49] PULLMAN, A.; PULLMAN, B. The band structure of melanins. *Biochim. Biophys. Acta*, n. 54, p. 384–385, 1961.

[50] ZAJAC, G. et al. The fundamental unit of synthetic melanin: a verification by tunneling microscopy of x-ray scattering results. *Biochim. Biophys. Acta*, n. 5, p. 271–278, 1994.

[51] LONGUEST-HIGGINS, H. On the origin of the free radical properties of melanins. *Arch. Biochem. Biophys*, n. 86, p. 225, 1960.

[52] WALD, G. *A base molecular da vida: uma introdução à biologia molecular*. 1. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1959.

[53] SETLOW, R.; POLLAND, E. *Molecular Biophysics*. 1. ed. Londres: A.W. Publisch, 1962.

[54] HORAK, V.; GILLETTE, J. A study of the oxidation-reduction state of synthetic 3,4-dihydroxy-dl-phenylalanine melanin. *Mol.Phamacol*, n. 7, p. 429–433, 1971.

[55] CRIPPA, P.; CRISTOFOLETTI, V.; ROMEO, N. A band model for melanin deducted from optical absorption and photoconductivity experiments. *Biochim. Biophys. Acta*, n. 538, p. 164.

[56] BLOIS, M.; ZAHLAN, A.; MALING, J. Electron spin resonance studies on melanin. *Biophys. J.*, n. 4, p. 471–490, 1964.

[57] POWELL, B. et al. A first principles density-functional calculation of the electronic and vibrational structure of the key melanin monomers. *Los Alamos: arXiv.q-bio.BM/0401030v1*, 2004.

[58] BOLíVAR-MARINEZ, L.; GALVAO, D.; CALDAS, M. Geometric and spectroscopic study of some molecules related to eumelanins. 1. monomers. *J, Phys. Chem. B*, n. 103, p. 2993–3000, 1999.

[59] STEWART, J. Optimization of parameters for semiempirical methods i. method. *J.Comp. Chem.*, n. 10, p. 209–220, 1989.

[60] STARK, K. et al. Spectroscopic study and simulation from recent structural models for eumelanin: I. monomer, dimers. *J. Phys. Chem. B*, n. 107, p. 3061–3067, 2003.

[61] CHIO, S.; HYDE, J.; SEALY, R. Temperature-dependent paramagnetism in melanin polymers. *Arch. Biochem. Biophys.*, n. 199, p. 133–139, 1980.

[62] JASTRZEBSKA, M. et al. Dielectric studies on charge hopping in melanin polymer. *J. Mol. Struct.*, n. 606, p. 205–210, 2002.

[63] SIMONOVIC, B. et al. Thermogravimetry and differential scanning calorimetry of natural and synthetic melanins. *J. Therm. Anal.*, n. 36, p. 2475–2482, 1990.

[64] CHIO, S. Tese (PhD Thesis) — Universidade de Houston, Houston, 1977.

[65] SANTOS, D. F. D. et al. Estrutura e espectroscopia eletrônica de moléculas. In: SANTOS, H. et al. (org.). *Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica*. Juiz de Fora: Livraria da Física, 2002. v. 1, p. 170–190.

[66] KLAMT, A.; SCHUURMANN, G. Cosmo: A new approach to dieletric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, n. 2, p. 799–805, 1993.

[67] BORN, M.; OPPENHEIMER, J. Zur quantentheorie der moleküle. *Ann. Phys. Leipzig*, n. 84, p. 457–484, 1927.

[68] FOCK, V. *Physik*, n. 98, p. 145–154, 1935.

[69] SLATER, J. *Quantum Theory of Atomic Structure*. 1. ed. New York: McGraw, 1972.

[70] POPLE, J.; BEVERIDGE, D. *Approximate Molecular Orbital Theory*. 1. ed. New York: McGraw-Hill, 1970.

[71] BUTKOV, E. *MAthematical Physics*. 1. ed. [S.l.]: Addison Wesley Publishing Corp., 1968.

[72] HALL, G. The molecular orbital theory of chemical valency. viii. a method of calculating ionization potentials. *Proceedings of the Royal Society, London*, n. 541.

[73] ROOTHAAN, C. *Rev. Mod. Phys.*, n. 23, p. 69, 1951.

[74] VALE, R. *Inclusão de correções vibracionais nas polarizabilidades e hiperpolarizabilidades dinâmicas das moléculas NaF e LiF*. 87 p. Tese (Mestrado) — Universidade Federal de Goiás, Goiania, 2006.

[75] CANUTO, S. Introdução à teoria de perturbação de muitos corpos. In: *I Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica*. Brasilia: Editora da Universidade de Brasilia, 1989. v. 1.

[76] OLEARI, L.; DISIPIO, L.; DEMICHELLS, G. The evaluation of the one-centre integrals in the semi-empirical molecular orbital theory. *Mol. Physics*, n. 10, p. 97–109.

[77] SOOS, Z.; GALVAO, D. One- and two-photon excitations of polythiophene: Role of nonconjugated heteroatoms. *J. Phys. Chem.*, n. 98, p. 1029–1033, 1994.

[78] JORGENSEN, W. Optimized intermolecular potential functions for liquid alcohols. *J. Phys. Chem.*, n. 90, p. 1276–84.