



**LETICIA VITORIA MIRANDA**

**ESTUDO TEÓRICO SOBRE O MECANISMO DE  
INTERAÇÃO DA D-PENICILAMINA COM OS ÍONS Cu(II),  
Ni(II) e Fe(II)**

**LAVRAS-MG**

**2023**

**LETICIA VITORIA MIRANDA**

**ESTUDO TEÓRICO SOBRE O MECANISMO DE INTERAÇÃO DA D-PENICILAMINA COM OS ÍONS Cu(II), Ni(II) E Fe(II)**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química Bacharelado, para obtenção do título de bacharel.

Prof(a) Dr(a) Katia Júlia de Almeida  
Orientadora

**LAVRAS-MG**

**2023**

**LETICIA VITORIA MIRANDA**

**ESTUDO TEÓRICO SOBRE O MECANISMO DE INTERAÇÃO DA D-PENICILAMINA COM ÍONS Cu(II), Ni(II) E Fe(II)**

**THEORETICAL STUDY ON THE INTERACTION MECHANISM OF D-PENICILAMINE WITH Cu(II), Ni(II) E Fe(II) IONS**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química Bacharelado, para obtenção do título de bacharel.

APROVADA em 23 de junho de 2023.

Prof. Dr. Jonas Leal Neto UFLA

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi UFLA

Prof(a). Dr(a). Katia Júlia de Almeida UFLA

Prof(a) Dr(a) Katia Júlia de Almeida  
Orientadora

**LAVRAS-MG**

**2023**

*À minha mãe, Wânia, ao meu pai, Paulo, e a minha irmã Cassiana,  
por todo apoio, suporte, incentivo e amor.  
Dedico*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Wânia e Paulo, agradeço por todo o amor, exemplo, compreensão e apoio, por não medirem esforços para me ver alcançando meus objetivos, por sempre acreditarem em mim e, principalmente, pela educação e pelos princípios que me deram.

À minha irmã Cassiana, pela cumplicidade, apoio, amor, amizade, exemplo e incontáveis ajudas.

A toda a minha família, pelo carinho e amor sempre depositados em mim.

A todos os meus amigos e amigas, novos e antigos, por sempre estarem ao meu lado, pelos incontáveis bons momentos e histórias, conversas e trocas.

À Universidade Federal de Lavras, em especial ao Departamento de Química, por proporcionar tantos aprendizados e oportunidades.

À minha orientadora, Katia Julia de Almeida, por toda a dedicação, paciência, compreensão, por ser sempre tão solícita e por exercer genuinamente a prática da docência.

À PQ Júnior por ter me proporcionado tantos aprendizados, experiências e amizades tão importantes.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro à minha iniciação científica.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu pudesse completar minha graduação com êxito, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

No presente trabalho, cálculos baseados na teoria do funcional de densidade DFT foram realizados para otimizar as estruturas moleculares da D-Penicilamina e dos seus compostos metálicos, especificamente, de Cu(II), Fe(II) e Ni(II). Os modos de coordenação mono, bi e tridentados foram explorados nas interações diretas entre a D-Penicilamina e cada um dos íons de metálicos. Os principais resultados deste estudo indicam que o isômero zwitteriônico da D-Pen é a estrutura mais estável em solução aquosa, resultado este em acordo com os dados experimentais da D-Pen em solventes polares. Considerando os compostos metálicos, a estabilidade de suas ligações químicas M-L aumentam na seguinte ordem de íons metálicos Fe(II) < Ni(II) < Cu(II). As interações dos íons metálicos com os átomos de nitrogênio e enxofre foram mais favoráveis com todos os íons metálicos, sendo a estrutura tridentada a mais estável para o íon de Cu(II) e as estruturas bidentadas N-M-S para os íons de Fe(II) e Ni(II). Os resultados NBO indicam que as interações mais significativas e mais intensas de transferência de carga ocorrem partindo dos orbitais p ligantes do N e S para os orbitais d dos íons Cu(II) > Ni(II) > Fe(II), seguindo esta ordem. Além disso, esses resultados confirmam um aumento da reatividade química da D-Pen com Fe(II) < Ni(II) < Cu(II), mas sendo todas essas interações M-L termodinamicamente favoráveis. De modo geral, os resultados obtidos neste estudo confirmam a presença de importantes efeitos químicos na formação dos compostos metálicos investigados, como efeito quelato e os efeitos da teoria de ácidos e bases macios e duros. Os resultados de estabilidade química dos três íons investigados apresentam importância significativa, pois vão de encontro com o uso D-Pen no tratamento da doença de Wilson e sua aplicação na desintoxicação fisiológica por diferentes metais de transição.

**Palavras chave:** D-Penicilamina. DFT. Cu(II). Ni(II). Fe(II). Interação M-L. Reatividade. Doença de Wilson.

## LISTA DE SIGLAS

ATPase	Proteína Adenosina Trisfostatase
DFT	Density Functional Theory (Teoria do Funcional de densidade)
D-Pen	D-Penicilamina
DW	Doença de Wilson
EPR	Electron Spin Paramagnetic Ressonance (espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica)
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
LP	Lone Pair (par solitário)
NBO	Natural Bond Orbital (orbital de ligação natural)
PCM	Polarizable Continuum Model (modelo do contínuo polarizável)
PEN	Penicilamina
RY*	Rydberg
TCC	Teoria do Campo Cristalino
TLV	Teoria de Ligação de Valência
TOM	Teoria do Orbital Molecular
ZPE	Zero Point Energy (energia do ponto zero)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Penicilamina.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Doença de Wilson .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Formação de complexos .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Ligações químicas em complexos metálicos.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4.1</b>	<b>Teoria de ligação de valência.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Teoria do campo cristalino .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Teoria do orbital molecular .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>Teoria do funcional de densidade .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSÕES .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Estruturas otimizadas da D-Pen .....</b>	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>Compostos formados entre D-Pen, Cu(II) e Cu(II)-hexa-aqua.....</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Compostos formados entre D-Pen, Fe(II) e Ni(II).....</b>	<b>33</b>
<b>5.4</b>	<b>Análise NBO.....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>



# 1 INTRODUÇÃO

Os íons de metais de transição são elementos essenciais para o corpo humano e estão presentes em uma ampla variedade de microrganismos, sendo responsáveis por inúmeras reações biológicas. No entanto, esses compostos também podem induzir o aparecimento de diferentes problemas de saúde quando excedem sua concentração ideal. Na maior parte dos casos, a toxicidade desses elementos é atenuada por meio do processo quelação com ligantes específicos, como aminoácidos e ligantes multidentados. Esses ligantes podem interromper a mobilidade desses íons no organismo e facilitar a sua excreção, visto que os compostos de coordenação resultantes desse processo são mais solúveis em meio aquoso (ASH et al., 2016).

O íon cobre, em especial, é um importante cofator catalítico na química redox de muitas proteínas, mas quando presente em excesso, pode oferecer danos ao DNA de diferentes células e acarretar diferentes enfermidades. Dentre elas, destaca-se a Doença de Wilson (DW), uma doença genética que provoca o acúmulo excessivo de cobre no organismo. A D-Penicilamina (D-Pen) é um aminoácido artificial comumente empregado no tratamento dessa doença e devido aos seus diferentes sítios (S, N e O) de coordenação ela é um excelente agente quelante para diferentes metais de transição (BIRKER, et al., 1981).

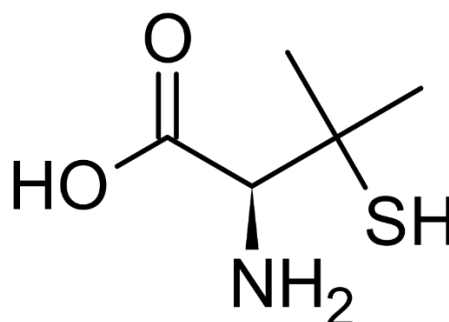
Neste sentido, a compreensão da natureza dos fenômenos de ligação, entre íons de metais de transição e moléculas com aplicações biológicas, é de extrema importância para o desenvolvimento de terapias farmacológicas cada vez mais eficientes e com menos efeitos colaterais. Neste trabalho, o principal interesse é a investigação da interação da D-Pen com os íons Cu(II), Fe(II) e Ni(II) a fim de compreender melhor o fenômeno de ligação química M-L, bem como a reatividade química da D-Pen frente a diferentes íon metálicos. Considerando a presença desses íons em um ambiente fisiológico, meio aquoso, é fundamental aprofundar a compreensão das características de ligação e estabilidade desses compostos nessa fase. Para simular adequadamente esse ambiente, será utilizado o íon complexo hexaaquacobre(II), que replica as condições aquosas e permite uma análise mais precisa dessas interações, com foco especial na interação do Cu(II) com a D-Pen. Para isso, metodologias de cálculos quânticos, baseados na teoria do funcional de densidade (DFT), foram utilizadas para obter informações sobre as diferentes estruturas moleculares termodinamicamente estáveis da D-Pen e seus compostos metálicos de Cu(II), Fe(II) e Ni(II). Além disso, os fatores energéticos e de ligação química serão explorados e determinados, pois esse tipo de informação é de grande interesse e de difícil acesso aos experimentalistas.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Penicilamina

A penicilamina (PEN), Figura 2.1, com nomenclatura da IUPAC sendo ácido (2S)-2-amino-3-metil-3-sulfanil-butanóico, é uma molécula orgânica alifática, pertencente a classe dos aminoácidos e seus derivados (FEUNANG et al., 2016). Com massa e fórmula molecular de 149,21 g mol<sup>-1</sup> e C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, respectivamente. A PEN normalmente é encontrada no estado sólido na forma de pó branco cristalino, apresentando odor leve e característico, com ponto de fusão de 198,5 °C e ponto de ebulição de 251.772 °C. Sua estrutura molecular apresenta as isomerias de tautomerismo (protonada e zwitteriônica) e ótica, com o isômero D- (D-Pen) apresentando várias atividades biológicas e a forma L- (L-Pen), sendo altamente tóxica, podendo causar supressão da medula óssea por sua interação com a vitamina B6 (NERI et al., 2015). Além disso, sua estrutura protonada possui os grupos carboxila, amino e tiol, que a tornam uma molécula altamente polar, apresentando alta solubilidade em água (1,11x10<sup>3</sup> mg/L) e vários solventes orgânicos polares (ROWLEY, 2006; MYRDAL, 1992; OSOL, 1975). A espécie estrutural predominante na faixa de pH de 6,0 a 7,4, ou seja, do pH fisiológico, é a forma zwitteriônica (MARTÍNEZ; VARGAS; GALANO, 2018).

Figura 2.1- Estrutura molecular da D-Penicilamina



Fonte: Do autor (2023).

A PEN é caracterizada como um metabolito obtido por meio da hidrólise da penicilina, mas não apresenta características antibióticas (ZHANG et al., 2018). A D-Pen, também denominada 3-mercaptop-D-prolina, tem sido extensivamente utilizada como droga terapêutica no tratamento da DW e de vários distúrbios, tais como artrite reumatoide, cirrose biliar primária, cistinúria, intoxicação por elementos pesados e esclerodermia (ZEEB et al., 2009; LIU et al.,

2021). Vários estudos tem investigado a ação farmacológica da PEN nessas doenças. A cistinúria é uma condição patológica caracterizada pelo comprometimento do transporte epitelial de aminoácidos de baixa solubilidade, principalmente a cistina. Devido à insolubilidade desses aminoácidos, eles têm a tendência de se acumular nas vias urinárias, ocasionando a formação de cálculos renais e provocando dores de extrema intensidade. A cistina, por sua vez, é um aminoácido formado pela ligação dissulfeto de duas moléculas de cisteína. O tratamento farmacológico desta doença utiliza compostos com grupos sulfidril que desempenham um papel crucial na redução da ligação dissulfeto, o que resulta na produção de duas moléculas de cisteína combinadas com o componente tiol da droga. Essas moléculas apresentam maior solubilidade em relação a cistina. Nesse contexto, a D-Pen foi o primeiro fármaco com funcionalidade tiol a ser empregado no tratamento da cistinúria. O dissulfeto de D-Pen-cisteína, formado pela combinação da D-Pen com duas moléculas de cisteína, demonstra uma solubilidade aproximadamente cinquenta vezes maior do que a da cistina, tornando a D-Pen um medicamento eficaz no tratamento dessa condição (UCMAK; SONMEZ; GUVEN, 2022; SARAVAKOS; KOKKINO; GIANNATOS, 2014).

Em um quadro de intoxicação por chumbo, Iljima e colaboradores relataram uma grande melhora no quadro clínico de um paciente tratado com a D-Pen. Segundo os autores, após dois meses de terapia de quelação com D-Pen oral, a concentração de chumbo no organismo do paciente foi normalizada e todos os sintomas e complicações foram extintos (ILJIMA et al., 2014). Uma outra enfermidade tratada com a D-Pen é a esclerodermia ou esclerose sistêmica, uma doença que provoca o aparecimento de fibroses no tecido conjuntivo de diversas partes do corpo devido à deposição excessiva de colágeno. Normalmente, a doença se manifesta através do espessamento da pele, envolvimento de órgãos viscerais por fibroses e pela manifestação do chamado fenômeno de Raynaud, associado a mudanças de coloração da pele (KHANNA, 2011). A D-Pen é considerada uma opção terapêutica para o tratamento da esclerose sistêmica devido à sua capacidade de interferir na reticulação molecular do colágeno, o que pode ajudar a reduzir a aglomeração do colágeno e, conseqüentemente, diminuir a formação de fibroses. No entanto, são necessários estudos adicionais para uma compreensão detalhada desse mecanismo de ação (ZHAO et al., 2021). Derk, Huaman e Jimenes, realizaram uma análise retrospectiva de pacientes tratados na Thomas Jefferson University Scleroderma diagnosticados com esclerose sistêmica cutânea difusa, que receberam doses orais progressivas de D-Pen por pelo menos três meses. Os resultados das análises apontaram que aproximadamente 30% dos pacientes interromperam o tratamento devido a melhoras, apresentando redução significativa

no envolvimento da pele e dos tecidos renais, pulmonares e cardíacos que estavam comprometidos (DERK; HUAMAN; JIMENEZ, 2008).

## 2.2 Doença de Wilson

A doença de Wilson (DW) é uma doença hereditária, causada por uma mutação genética metabólica autossômica recessiva no gene *ATP7B*, com início dos sintomas comumente entre 5 e 35 anos de idade. Em razão desta condição genética, ocorre uma distorção na codificação da proteína adenosina trifostatase (ATPase), responsável pelo transporte do Cu(II) no organismo e pela excreção biliar de cobre. A disfunção da ATPase, encontrada em maior abundância no fígado, gera um desequilíbrio no metabolismo de cobre nos hepatócitos, fazendo com o metal ao invés de ser excretado, se acumule principalmente no fígado, gânglios de base do cérebro e córneas (WALSHE, 2006). Em geral, os primeiros sintomas da doença são de origem hepática, como alterações morfológicas no fígado, hepatite simples e grave, icterícia, cirrose, esteatose hepática leve a moderada e em casos mais avançados insuficiência hepática aguda. Em segundo lugar no quadro geral de sintomas, estão as manifestações neurológicas como tremores, disartria e distonia, além de tremores de repouso, lentidão de movimentos, rigidez muscular e disfunção cerebelar, mostrando certa similaridade com sintomas da doença de Parkinson (CZŁONKOWSKA et al., 2018). O diagnóstico pode ser feito por meio de exames clínicos da quantificação de ceruloplasmina sérica e dos níveis de cobre na urina. A doença pode ser visivelmente detectada pelo surgimento dos chamados anéis de Kayser-Fleischer, caracterizados como um anel na cor dourada, marrom ou verde que surge nas extremidades da córnea dos olhos, presente em quase 100% dos pacientes. Estes sintomas são respostas à elevada sobrecarga tóxica que o acúmulo de cobre provoca no organismo (MACHADO, 2006; ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO et al., 2012).

As formas de tratamento da DW se dão pela administração de fármacos com ação quelante de íons de cobre. Alguns desses fármacos mais conhecidos são a D-Pen, trientina, tetratiomolibdato de amônio e sais de zinco, sendo a D-Pen a opção mais eficaz (WALSHE, 2009). O tratamento ocorre ao longo de toda a vida, a fim de controlar o cobre não ligado à ceruloplasmina (forma mais tóxica) e aqueles encontrados livres no organismo, sendo ambos responsáveis pelos efeitos citotóxicos agudos da doença (HEDERA, 2019). A utilização da D-Pen no tratamento da DW foi proposta pela primeira vez pelo cientista britânico John M. Walshe, com o primeiro artigo publicado em 1956 no *American Journal of Medicine*. A administração oral é a forma mais comum de utilização da D-Pen como fármaco. Após ser

ingerida, a D-Pen é absorvida pelo sistema gastrointestinal onde se liga em maior parte às proteínas plasmáticas, as quais são responsáveis pelo seu transporte no organismo. A quantidade de cobre excretada pela urina dos pacientes tratados com D-Pen confirma que o medicamento é capaz de sequestrar o cobre acumulado no organismo e o eliminar de maneira fisiológica (WALSHE, 1956; TEIVE; BARBOSA; LEES, 2017; SCHILSKY et al., 2022).

Em um outro estudo experimental realizado por Walshe, dados clínicos de pacientes com DW, com diferentes idades e nacionalidades, foram usados para obter uma análise geral acerca dos sintomas da doença e qual a influência da dose ministrada de D-Pen em um período de três meses a quatro anos de tratamento. No total foram analisados 22 casos, dos quais 5 receberam exclusivamente doses de D-Pen, enquanto 16 receberam dimercaprol sozinho ou em combinação sincronizada com a D-Pen. Dos 22 pacientes, 3 não apresentaram resposta, 11 apresentaram melhora limitada e 6 ficaram livres de sintomas. Uma hipótese levantada para o sucesso de alguns casos foi de que a D-Pen pode agir como um doador de grupos sulfidrila, tornando o metabolismo e a excreção do cobre mais efetivos. Em contrapartida, o mecanismo e as consequências desta ação não foram determinados neste estudo. Além disso, a dose mínima ou ideal de D-Pen para o tratamento efetivo não foi estipulada (WALSHE, 1960).

Peisach e Blumberg (1969), utilizando a espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (do inglês Electron Spin Paramagnetic Resonance (EPR)), analisaram o mecanismo de ação da D-Pen na DW avaliando suas propriedades quelantes entre o Cu(II) e os átomos de enxofre e nitrogênio da D-Pen, de modo a determinar quais dos compostos formados seriam os mais estáveis. Os autores observaram que quando a D-Pen reage com íons cobre ligados a uma proteína não específica, ocorre uma adição do átomo de nitrogênio da D-Pen ao íon metálico. No mesmo momento, ocorre a adição de um segundo átomo, desta vez de enxofre, onde uma rápida reação de transferência de elétrons reduz o Cu(II) a Cu(I) e oxida o enxofre a radical livre. A redução do cobre enfraquece a sua ligação com a proteína, mas favorece a interação de outra molécula de D-Pen com o íon metálico, facilitando a mobilização do cobre para excreção (PEISACH; BLUMBERG, 1969).

Em uma revisão realizada por Crisponi e colaboradores (2010), informações sobre os mecanismos de complexação da D-Pen com íons de cobre foram discutidas. Os autores mencionaram o esclarecimento fornecido por Sugiura e Tanaka sobre o fenômeno de quelação redutiva descrito por Peisach e Blumberg. Esse estudo mostrou que, na presença de um excesso de Cu(II), é produzido um complexo vermelho-violeta que apresenta uma absorção mais intensa do que os complexos cúpricos ou cuprosos comumente encontrados (SUGIURA; TANAKA, 1972). Por outro lado, Birker e Freeman isolaram o complexo púrpura de valência mista

$[\text{Cu(II)}_6\text{Cu(I)}_8\text{Pen}_{12}\text{Cl}]^{5-}$ , onde o Cu(II) está em equilíbrio com o meio aquoso, sendo fortemente coordenado por átomos de nitrogênio e enxofre, enquanto o Cu(I) é removido desse equilíbrio. Além disso, foi observado que os grupos metil da D-Pen podem ter um papel importante para prevenir a oxidação do Cu(I) (BIRKER; FREEMAN, 1977; CRISPONI et al., 2010).

Em um estudo mais recente realizado por Hedera (2019) foi indicado que, em determinados quadros clínicos e dependendo da resposta do organismo de pacientes tratados com a D-Pen, diferentes efeitos adversos podem ocorrer. Dentre eles estão a febre, linfadenopatia, erupções cutâneas, proteinúria e sinais de supressão da medula óssea, como neutropenia ou agravamento da trombocitopenia. Efeitos de progressão lenta e duração prolongada também pode acontecer, tais como nefrotoxicidade com proteinúria, reação com hematúria semelhante ao lúpus, alterações na pele, lesões penfigóides e estomatite aftosa. Em ambos os cenários, recomenda-se a redução da dosagem ou mesmo a interrupção do medicamento. Neste último, outras medicações são indicadas, tais como trientina, tetratiomolibdato de amônio ou sais de zincoo (HEDERA, 2019; TANG et al., 2022).

### 2.3 Formação de complexos

Em virtude dos grupos cromóforos COOH, NH<sub>2</sub> e SH presentes na PEN, que são grupos funcionais orgânicos que absorvem na região do ultravioleta ou visível, essa molécula é bastante reativa, sendo capaz de interagir de diferentes modos com vários íons de metais de transição. É importante destacar que o mecanismo de formação dos complexos de coordenação corresponde uma reação do tipo ácido e base de Lewis, onde o centro metálico deficiente de elétrons atua como um ácido e a PEN com diferentes heteroátomos (qualquer átomo diferente de carbono ou hidrogênio) em sua estrutura molecular atua como base de Lewis. Neste caso, os heteroátomos presentes nos grupos cromóforos apresentam pares de elétrons não ligantes, que serão doados para o centro metálico, formando dessa maneira, as ligações coordenadas.

A formação dos compostos de coordenação entre a PEN e os íons de metais de transição são favorecidos por diferentes efeitos, dentre eles se destacam os efeitos quelatos, de retrodoação  $\pi$  e efeito trans. Além disso, a reatividade química entre os metais de transição e PEN é direcionada pela teoria de ácidos e bases macios e duros. Isso acontece porque os heteroátomos O, N e S da PEN apresentam diferentes características químicas, como eletronegatividade, tamanho e carga. Neste caso, o oxigênio é caracterizado como uma base dura, o enxofre uma base mole e o nitrogênio sendo uma base intermediária. A coordenação dos íons metálicos nesses centros atômicos dá origem a uma ampla variedade de compostos de

coordenação (HOUSECROFT; SHARPE, 2013; HOUSECROFT; SHARPE, 2013; HUHEEY, 1993). A estabilidade desses complexos está diretamente relacionada com a natureza de suas ligações químicas, que será discutida na próxima seção.

Leung e colaboradores (2013) realizaram um estudo sobre a formação de complexos de Ag(I) com cisteína, penicilamina e glutadiona utilizando a técnica de estrutura fina de absorção de raios X estendida (EXAFS) e técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN). O objetivo era exemplificar a flexibilidade do ambiente de coordenação do Ag(I) com ligantes tiolatos. Os resultados encontrados neste estudo mostraram que a forte tendência do átomo de enxofre tiolato em formar pontes entre os íons de Ag(I), equilibrada pelo impedimento estérico do ligante, desempenha um papel decisivo no ambiente de coordenação do tiolato de Ag(I) (LEUNG et al., 2013). Mais tarde, Sisombath e colaboradores investigaram os complexos formados entre o íon Pb(II) e a D-Pen utilizando metodologias espectroscópicas. Este estudo mostrou que a D-Pen e o íon Pb(II) formam um complexo dominante na proporção de 2:1 em solução aquosa ao desprotonar o grupo tiol por meio do aumento do pH (SISOMBATH et al., 2014).

Do ponto de vista de trabalhos teóricos Ash e colaboradores realizaram uma investigação, utilizando o método DFT (do inglês Density Functional Theory (DFT)) com o funcional M06-L. O principal objetivo desse estudo foi compreender os diferentes modos de coordenação da D-Pen e seus análogos O- e Se- com íons Cu(II) isolados e hidratados em fase gasosa e em solução aquosa (ASH et al., 2016). Os modos de coordenação bidentado e tridentado foram considerados para determinação da estabilidade dos complexos formados. Com base nos cálculos de energia relativa de todos complexos obtidos no estudo, a espécie tridentada envolvendo os grupos -C=O, NH<sub>2</sub> e SH foi caracterizada como a estrutura mais estável em fase gasosa. A explicação proposta para a maior estabilidade dos complexos tridentados, está na influência dos orbitais p dos átomos envolvidos na formação dos anéis de cinco ou seis membros dos complexos formados. Um trabalho DFT mais recente foi realizado por Ash e colaboradores teve como objetivo principal estudar de maneira realista a ligação de mais de uma molécula de D-Pen com complexo [Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> (ASH et al., 2020).

## 2.4 Ligações químicas em complexos metálicos

Diferentes teorias foram desenvolvidas para descrever as ligações químicas em sistemas moleculares orgânicos, inorgânicos e de complexos metálicos. As teorias de ligação de valência

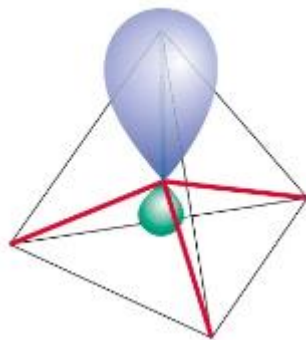
e a do orbital molecular são usadas para as moléculas de modo geral, mas a teoria do campo cristalino é específica para descrever as ligações nos complexos metálicos.

#### 2.4.1 Teoria de ligação de valência

Desenvolvida em 1927 por Walter Heitler e Fritz London, a teoria de ligação de valência (TLV) descreve a natureza das ligações químicas entre átomos em moléculas simples (HEITLER; LONDRES, 1927). A TLV é baseada no princípio de Lewis de que a formação das ligações químicas ocorre por meio do compartilhamento de elétrons entre dois átomos (Ligação covalente) (LEWIS, 1916).

Posteriormente, em 1931, Linus Pauling aplicou essa teoria para explicar a geometria dos complexos metálicos. Pauling propôs que os orbitais atômicos do íon metálico (átomo central) sofrem o processo de hibridização, de maneira que os novos orbitais atômicos híbridos tenham a mesma simetria da geometria do complexo. Durante esse processo, os orbitais atômicos de valência do átomo central se combinam formando os orbitais híbridos, que apresentam uma orientação de acordo com a geometria molecular do sistema, como mostrado na Figura 2.2, para o arranjo tridimensional. As ligações químicas se formarão através dos elétrons presentes nos orbitais híbridos com um elétron de cada ligante (PAULING, 1931; BARROS, 2013).

Figura 2.2 – Orbital híbrido  $sp^3$  tetraédrico.



Fonte: Weller et al. (2017).

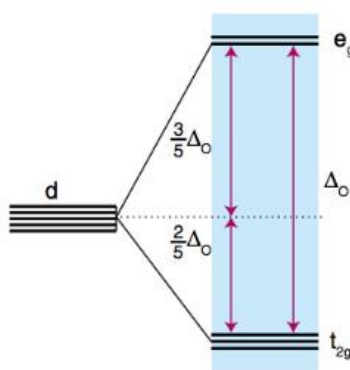


## 2.4.2 Teoria do campo cristalino

A teoria do campo cristalino (TCC) é usada para descrever a formação das ligações químicas envolvendo os orbitais  $d$  de valência do complexo metálico e essa teoria apresenta um caráter iônico para essas ligações químicas. Nesta teoria a interação existente entre o íon metálico central e os ligantes é exclusivamente de natureza eletroestática, uma vez que o par de elétrons do ligante (base de Lewis) é considerado um ponto de carga negativa. Esta teoria baseia-se no princípio de que a interação eletroestática entre o metal e os ligantes promoverá uma quebra de degenerescência das energias dos cinco orbitais  $d$  do íon metálico, como mostrado na Figura 2.3 (BARROS, 2013).

Em um campo ligante octaédrico, os cinco orbitais  $d$  são separados em dois conjuntos, um duplamente degenerado ( $e_g$ ), de maior energia, e outro triplamente degenerado ( $t_{2g}$ ), de menor energia.

Figura 2.3 – Energias dos orbitais  $d$  em um campo cristalino octaédrico.



Fonte: Weller et al. (2017).

A razão da diferença de energia entre os orbitais  $d$  é que os orbitais  $e_g$  ( $d_x^2 - y^2$  e  $d_z^2$ ) interagem diretamente com os orbitais dos ligantes, enquanto os orbitais  $t_{2g}$  ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$  e  $d_{yz}$ ) se orientam na bissetriz do eixo  $xyz$ , não tendo uma interação direta com os orbitais dos ligantes.

Portanto, essa interação orbital diferenciada implica na remoção parcial da degeneração dos orbitais  $d$  (BARROS, 2013). A diferença de energia entre  $e_g$  e  $t_{2g}$ , expressa em termos de  $\text{kJ mol}^{-1}$  é definida como  $10Dq$  ou  $\Delta_o$ , sendo denominada como desdobramento do campo cristalino. O valor numérico do  $10Dq$  é uma medida da força do campo eletroestático e está

associado com os dados espectrais na região do visível do espectro eletromagnético (BARROS, 2013).

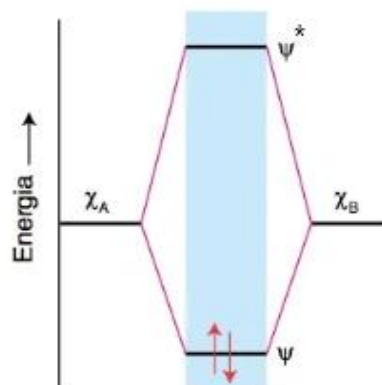
### 2.4.3 Teoria do orbital molecular

A teoria do orbital molecular (TOM) é um modelo mais abrangente para a descrição de ligações químicas de moléculas simples e complexas, que se baseia no princípio de que os orbitais moleculares são formados por meio de combinações lineares de todos orbitais atômicos do átomo central e dos ligantes. Os orbitais moleculares são considerados como novos níveis energéticos que comportam todas as propriedades químicas e físicas das moléculas (WELLER et al., 2017; BARROS, 2013).

O cálculo das propriedades dos orbitais moleculares é feito com base na aproximação de que às funções de onda dos elétrons dos orbitais atômicos se combinam matematicamente para dar origem as funções de onda dos orbitais moleculares. A superposição dos orbitais atômicos leva a formação de um mesmo número de orbitais moleculares (WELLER et al., 2017; BARROS, 2013).

Um orbital molecular ligante ( $\sigma$  ou  $\pi$ ) se origina da interferência construtiva entre os orbitais atômicos, ao passo que um orbital molecular antiligante ( $\sigma^*$  ou  $\pi^*$ ) se origina da interferência destrutiva. O orbital molecular ligante, apresenta menor energia e recebe este nome se este estiver ocupado por elétrons, enquanto no caso de ausência de elétrons o orbital molecular será classificado como antiligante e terá maior energia, conforme indicado na Figura 2.4.

Figura 2.4 – Diagrama dos níveis de energia dos orbitais moleculares para o  $H_2$ .



Fonte: Adaptado de Weller et al. (2017).

O princípio da exclusão de Pauli determina que o número de elétrons máximo que podem ocupar um orbital molecular ligante é igual a dois e requer que esses dois elétrons estejam emparelhados (WELLER et al., 2017; BARROS, 2013). Considerando a diferença de energia entre os dois orbitais moleculares ligante e antiligante de fronteira, assim como a TCC, a TOM denomina essa diferença de energia como desdobramento  $10Dq$  (BARROS, 2013).

A TOM é uma teoria da química quântica que descreve a formação dos orbitais moleculares a partir da combinação linear dos orbitais atômicos do metal e dos ligantes. Essa combinação linear dos orbitais atômicos ocorrem quando esses orbitais apresentam energias e simetrias adequadas. Finalmente, essa teoria determina como os elétrons são distribuídos nos orbitais moleculares ligantes e não ligantes, de modo a formar as ligações químicas. Os orbitais moleculares são a base da espectroscopia de absorção eletrônica. Os métodos *ab initio* e semiempíricos são usados para calcular os orbitais moleculares, levando a uma melhor compreensão da estrutura molecular e previsão de propriedades de ligação química, suas energias, momento de dipolo, espectro de absorção e reatividade química (LEVINE, 2013).

## 2.5 Teoria do funcional de densidade

Em 1926, o desenvolvimento da equação de Schrödinger (Equação 2.1) proporcionou um enorme avanço no entendimento do comportamento da matéria. A função de onda,  $\psi$ , apesar de não apresentar um significado físico claro, carrega toda a informação física e química do sistema investigado, seja ele um átomo, uma molécula ou um sólido. Por outro lado, o operador hamiltoniano  $H$  descreve todas as interações entre prótons e elétrons do sistema em questão (PESSÔA; CORREIA; CARAUTA; SILVA, 2018).

$$H\psi = E\psi \quad (2.1)$$

A resolução da equação de Schrödinger tem solução analítica apenas para os sistemas monoelétrônicos, como o átomo de hidrogênio. Para sistemas multieletrônicos, sua solução somente ocorrerá de aproximações como acontece nos métodos *ab initio* Hartree-Fock (HF) e pós-HF. Contudo, na aproximação HF, a correlação eletrônica não é adequadamente descrita e nos métodos pós-HF, um alto custo computacional é necessário (CRAMER, 2004; PESSÔA; CORREIA; CARAUTA; SILVA, 2018). A fim de contornar esses problemas, a teoria do funcional de densidade (*do inglês Density Functional Theory – DFT*) foi desenvolvida durante o fim da década de 1960 pelos cientistas Walter Kohn e Pierre Hohenberg.

Na metodologia de cálculo DFT, adota-se a aproximação conhecida como método de Thomas-Fermi, que coloca a densidade eletrônica como a variável da equação de Schrödinger. Esse método utiliza modelos estatísticos para realizar uma aproximação da distribuição eletrônica do sistema à sua densidade eletrônica, que corresponde ao quadrado da função de onda, conforme a equação 2.2.

$$\rho(r) = \langle \psi | \psi \rangle \quad (2.2)$$

A função de onda  $\psi$  de  $N$  elétrons depende de  $4N$ , uma vez que está relacionada as coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$  e a coordenada de spin do elétron. Já a densidade eletrônica ( $\rho$ ) depende apenas das coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$ , independentemente do número de elétrons. Os conceitos que fundamentam a DFT são baseados nos dois teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) descritos abaixo (JENSEN, 2017).

O primeiro teorema diz que um potencial externo para os elétrons do sistema, ou seja, aquele que descreve a interação nuclear com os elétrons, é obtido exclusivamente pela densidade eletrônica do estado fundamental. Para descrever a dependência da energia do estado fundamental com relação a densidade, basta mostrar que essa densidade determina o operador Hamiltoniano ( $H$ ) do sistema e que sua integração resulta no número de elétrons do sistema ( $N$ ), conforme a equação 2.3 (DUARTE, 2001; NICOLETI, 2011).

$$\int \rho(r) dr = N \quad (2.3)$$

Com isso, esse teorema estabelece que a energia pode ser descrita em função de um funcional de densidade eletrônica de um sistema no estado fundamental. Para corroborar, o Teorema 2 estabelece que a densidade eletrônica do estado fundamental pode, a princípio, ser calculada utilizando o método variacional, onde de acordo com a equação 2.4, a energia total calculada desta densidade ( $E[(\rho(r))]$ ) não pode ser menor do que a energia real do estado fundamental ( $E_0$ ) (DUARTE, 2001; NICOLETI, 2011).

$$E[(\rho(r))] \geq E_0 \quad (2.4)$$

O termo "Funcional" significa que a energia depende de uma função, que, na DFT, é a densidade, que depende das variáveis espaciais, *i.e.*,  $E[(\rho(r))]$ . Nos métodos baseados em

funções de onda, a energia é um funcional da função de onda  $E[(\psi(\mathbf{r}))]$  (DUARTE, 2001; NICOLETI, 2011).

O hamiltoniano ( $H$ ) é independente do tempo, tanto no método HF quanto na DFT, esse operador reúne os termos de energia cinética dos núcleos e dos elétrons e os termos de suas interações eletrostáticas, conforme a equação 2. 5.

$$H = T_N + T_e + V_{Ne} + V_{NN} + V_{ee} \quad (2.5)$$

O índice  $N$  representa o núcleo e  $e$  corresponde aos elétrons. Todos os termos da equação representam uma parte das interações físicas presentes no sistema, descritas nas equações de 2.6 a 2.10 (JENSEN, 2017).

Energia cinética nuclear:

$$T_N = - \sum_A \frac{1}{2M_A} \bar{V}_A^2 \quad (2.6)$$

Energia potencial entre os núcleos:

$$V_{NN} = \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (2.7)$$

Energia cinética eletrônica:

$$T_e = - \sum_i \frac{1}{2} \bar{V}_i^2 \quad (2.8)$$

Energia potencial entre os elétrons:

$$V_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (2.9)$$

Energia potencial elétron-núcleo:

$$V_{Ne} = \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} \quad (2.10)$$

Em ambos os métodos é aplicada a aproximação de Born-Oppenheimer, que separa o movimento nuclear do movimento eletrônico. Essa aproximação é válida devido à grande

diferença de massa entre elétrons e núcleo. Desta forma, o termo energia cinética nuclear do operador é nulo e o termo energia potencial elétron-núcleo é uma constante (JENSEN, 2017). Contudo, aplicando os teoremas HK, a energia do estado eletrônico fundamental pode ser expressa de acordo com a equação 2.11.

$$E_0 \leq E[\rho(r)] = T_e[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{Ne}[\rho_0] \quad (2.11)$$

Somente o funcional  $E_{Ne}[\rho_0]$  é totalmente conhecido nessa expressão. Isso porque os teoremas de HK não são capazes de fornecer todas as informações necessárias para a construção dos funcionais de densidade citados acima. No entanto, com a aplicação do método Kohn-Sham (KS), a aplicação direta desses teoremas em sistemas atômicos e moleculares passa a ser viável e eficiente. Neste modelo, considerando um sistema fictício com elétrons que não interagem, a densidade pode ser considerada como uma representação da densidade do estado fundamental de um sistema real. A parte cinética desse sistema fictício é similar a do método HF. Assim, um termo de correção é adicionado ao funcional da energia cinética, conforme a equação 2.12 (DUARTE, 2001; KOHN, 1965).

$$T[\rho] = T_s[\rho] + T_c[\rho] \quad (2.12)$$

Onde  $T_s[\rho]$  é a energia cinética do sistema fictício e  $T_c[\rho]$  é a correção cinética que representa a interação elétron-elétron, que apresenta uma pequena contribuição quando comparada a  $T_s[\rho]$ .

O funcional de densidade exato que representa a parte clássica da Lei de Coulomb que envolve a interação de dois elétrons é descrita pela equação 2.13. Entretanto, é necessário conhecer também as interações elétron-elétron que fogem do modelo clássico, comumente conhecidas como interações de troca e correlação. Por meio do método KS, essas interações são inseridas em um funcional aproximado, chamado de funcional de troca e correlação (Equação 2.14).

$$J[\rho] = \iint \frac{\rho_{x_1} + \rho_{x_2}}{r_{12}} \delta x_1 \delta x_2 \quad (2.13)$$

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] + T_c[\rho] \quad (2.14)$$

Desta forma, a energia eletrônica total pode ser expressa de acordo com a equação 2.15.

$$E_{elect}[\rho] = T_s[\rho] + \int V_{ext}\rho(x) + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.15)$$

Não se tem conhecimento sobre uma expressão exata para o funcional de troca e correlação, com isso, para a utilização do método KS, é necessária uma determinação adequada do termo de troca e correlação. Este termo é considerado como a interpretação física mais complexa da DFT. Para tal, a aproximação da densidade local (*do inglês Local Density Approximation – LDA*) e a aproximação do gradiente generalizado (*do inglês Generalized gradient approximation – GGA*) são usualmente empregadas (DUARTE, 2001; SILVA, 2018). O desenvolvimento desse funcional de troca e correlação é objeto de estudos para o avanço da DFT, sendo o primeiro passo para tal a total compreensão das características químicas do sistema a ser investigado (JENSEN, 2017). Embora exista uma grande quantidade de funcionais disponíveis, estes métodos ainda contam com problemas e ter conhecimento sobre eles é fundamental para melhorar a estratégia de investigação. A utilização de funcionais híbridos, que consideram o método HF como uma forma de correção aos problemas da DFT, tem sido a solução mais utilizada na literatura.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo é utilizar métodos de cálculos quânticos, baseados na teoria do funcional de densidade, para investigar todas as possíveis interações da D-Penicilamina (D-Pen), na sua forma protonada e zwitteriônica, com íons de metais de transição do primeiro período do bloco d, especificamente Fe(II), Ni(II) e Cu(II).

#### 3.1 Objetivos específicos

1- Realizar cálculos de otimização de geometria e frequência vibracional da D-Pen e seus compostos metálicos, usando o seguinte funcional de densidade e conjunto de bases atômicas para todos os átomos B3LYP/CBSB7.

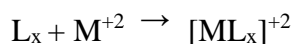
2- Avaliar a reatividade química da D-Pen frente aos íons Cu(II), Fe(II) e Ni(II), usando para isso os dados dos cálculos NBO e as energias de ligação metal-ligante.

3- Avaliar a influência da hidratação do íon Cu(II), usando explicitamente moléculas de água, na reatividade química dos compostos formados, por meio da análise das interações de ligação e propriedades de ligação químicas dos compostos investigados.



## 4 METODOLOGIA

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados utilizando o programa de química quântica Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009). As geometrias do ligante (D-Pen) e seus compostos metálicos foram otimizadas empregando o método baseado na Teoria do Funcional de densidade (DFT), com o funcional híbrido B3LYP, em combinação com o conjunto de bases atômicas CBSB7 para o íon Cu(II), Fe(II) e Ni(II) e os demais átomos das estruturas investigadas (MONTGOMERY et al., 2000). Nesses cálculos, o algoritmo GDIIIS foi empregado em combinação com a aproximação SFC restrita, ou seja, utilizando o modo de integração ultrafina. Para investigação da estrutura molecular da D-Pen, uma análise conformacional foi realizada em fase gasosa e em solução aquosa. Já os modelos teóricos dos compostos metálicos foram avaliados em solução aquosa, com base em todas interações diretas entre os íons metálicos e os grupos cromóforos S-H, NH<sub>2</sub> e COOH da D-Pen protonada, bem como com os grupos S-H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup> e COO<sup>-</sup> do isômero zwitteriônica da D-Pen. Diferentes modelos de compostos foram obtidos variando o modo de coordenação do ligante, ou seja, monodentado, bidentado e tridentado. Os modelos moleculares investigados são representados pela seguinte expressão:



Onde L é o ligante D-Pen, x representa o número de coordenação do ligante (x = 1, 2 ou 3) e M<sup>+2</sup> representa o íon metálico Cu(II), Fe(II) e Ni(II). A energia de ligação dos compostos otimizados, em fase aquosa (E), foram calculadas considerando a correção de energia do ponto zero (*do inglês* Zero Point energy (ZPE)), através da seguinte expressão:

$$E_{Bond} = -\{E([ML_x]^{+2}) - E(L) - E(M^{+2})\}$$

Os modelos moleculares dos compostos formados entre a D-Pen e o complexo Cu(II)-hexa-aqua ([Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup>) seguem a seguinte expressão:



A energia de ligação dos compostos otimizados foram calculadas segundo a expressão abaixo.

$$E_{Bond} = -\{E([ML_x(H_2O)_{6-x}]^{+2}) + xE(H_2O) - E(L) - E([M(H_2O)_6]^{+2})\}$$

As correções ZPE foram calculadas utilizando a aproximação harmônica no nível B3LYP/CBSB7 da teoria. Os efeitos do solvente da solução aquosa foram descritos pelo modelo do contínuo polarizável (do inglês Polarizable Continuum Model, PCM (CRAMER; TRUHLAR, 1995; MENNUCCI, et. al., 2002). Cálculos de análises populacionais de ligações químicas (do inglês Natural Bonding Orbital (NBO)) foram realizados para os compostos otimizados com o objetivo de determinar a natureza das ligações químicas metal-ligante (M-L), bem como as distribuições de cargas atômicas nos compostos investigados. A energia de estabilização  $E(2)$ , corrigida pela teoria de perturbação de segunda ordem, foi calculada de acordo com a expressão abaixo e pode ser associada com a reatividade química da D-Pen na presença dos ions Cu(II), Ni(II) e Fe(II).

$$E(2) = q_i \frac{F(i;j)^2}{(E_j - E_i)}$$

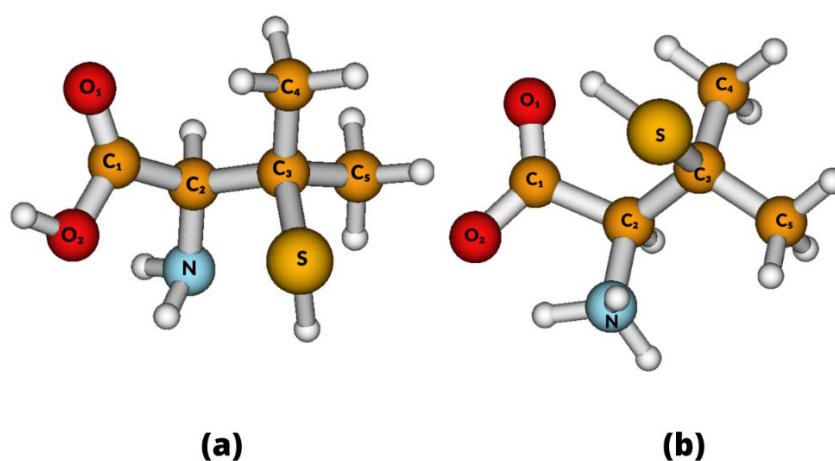
Sendo  $q_i$  a ocupação do orbital doador,  $E_i$  e  $E_j$  os elementos diagonais e  $F(i;j)$  o elemento da matriz NBO Fock fora da diagonal (WEINHOLD; GLENDENING, 2013).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Estruturas otimizadas da D-Pen

As estruturas otimizadas mais estáveis da D-Pen protonada (a) e zwitteriônica (b) em solução aquosa são mostrados na Figura 5.1. Os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos de ligação experimental e calculados dessa molécula estão mostrados na Tabela 5.1. A D-Pen protonada é a molécula com o grupo carboxílico protonado, enquanto a D-Pen zwitteriônica é a molécula com o grupo carboxílico desprotonado e o grupo amino protonado. Isso resulta em um polo negativo no grupo carboxílico e um polo positivo no grupo amino na última estrutura. É importante destacar que o isômero D-Pen zwitteriônico foi estabilizado apenas em solução aquosa nos cálculos PCM. Isto é um resultado interessante, pois vai ao encontro com os dados experimentais que indicam que essa estrutura é estabilizada apenas em solventes polares (JESCHKE; GODT, 2003). Essa estabilização em solução aquosa obtida nos cálculos PCM indica que a metodologia de cálculo B3LYP/CBSB7 foi capaz de descrever bem a interação íon-dipolo presente entre as distribuições de cargas da estrutura zwitteriônica e solvente polar.

Figura 5.1 – Estruturas B3LYP/CBSB7 otimizadas da D-Pen. (a) D-Pen protonada e (b) D-Pen zwitteriônica em solvente aquoso PCM.



Fonte: Do autor (2023)

No entanto, diferenças mais expressivas são observadas comparando esses parâmetros geométricos das estruturas D-Pen protonada e zwitteriônica em solução aquosa. Em relação as ligações carbono carbono, os comprimentos de ligação variaram de 1.535 a 1.587 Å, sendo as

maiores variações nas ligações C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> com uma diferença de 0,044 Å e 0,025 Å, respectivamente.

Ainda comparando as estruturas protonada e zwitteriônica em solução aquosa, pode-se verificar que enquanto o comprimento de ligação C<sub>1</sub>-O<sub>2</sub> diminui em 0,092 Å, o comprimento C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> aumentou em 0,033 Å. Isso se deve à conjugação eletrônica que passa a ser mais efetiva no carboxílico desprotonado, resultando em comprimentos de ligação C-O mais próximos entre si. Finalmente, a ligação C<sub>2</sub>-N aumenta em 0,045 Å na estrutura zwitteriônica, tornando-se conseqüentemente mais fraca com a formação do zwitteriôn.

Tabela 5.1 – Otimização B3LYP/CBSB7 dos comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (em graus) das conformações mais estáveis dos tautômeros D-pen no modelo de fase gasosa e solução aquosa.

Parâmetros	Fase gasosa		Solução aquosa	
	<i>Conformação protonada</i>	<i>Conformação protonada</i>	<i>Conformação Zwitteriônica</i>	Exp.*
	B3LYP	B3LYP	B3LYP	
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.534	1.543	1.587	1.536(7)
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.569	1.569	1.544	1.546(7)
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.535	1.535	1.535	-
C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub>	1.535	1.535	1.539(9)	-
C <sub>1</sub> -O <sub>2</sub>	1.353	1.353	1.261	1.248(7)
O <sub>2</sub> -H	0.969	0.969	-	-
C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	1.205	1.205	1.238	1.248(7)
C <sub>2</sub> -N	1.459(8)	1.459(8)	1.505	1.488(7)
C <sub>3</sub> -S	1.867	1.867	1.871	1.823(6)
S-H	1.344	1.344	1.345	-
H-O <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	106.4	106.1	-	-
O <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	122.2	122.2	128.9	125.5(5)
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	112.7	112.7	118.8	114.0(4)
O <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	112.9	112.9	112.8	117.6(5)
N-C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	114.8	114.8	103.5	108.2(4)
N-C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	110.9	110.9	112.4	112.4(4)
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub>	109.6	109.6	109.1	109.5(5)
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -S	110.4	110.4	109.4	108.3(4)
C <sub>3</sub> -S-H	96.6	96.6	95.9	-

\*Experimental: Estrutura radiográfica da mistura racêmica das penicilaminas zwitteriônicas D- e L-. Ref[YAO; NISHIDA; KIMURA, 2010]

Fonte: Do autor, 2023.

Considerando os ângulos de ligações mostrados na tabela 5.1, pequenas alterações são observadas em praticamente todos os ângulos. Contudo, variações angulares mais expressivas

podem ser observadas nos ângulos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> e O<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>, cujos valores aumentaram de 6,1 e 6,7 graus na estrutura zwitteriônica, respectivamente.

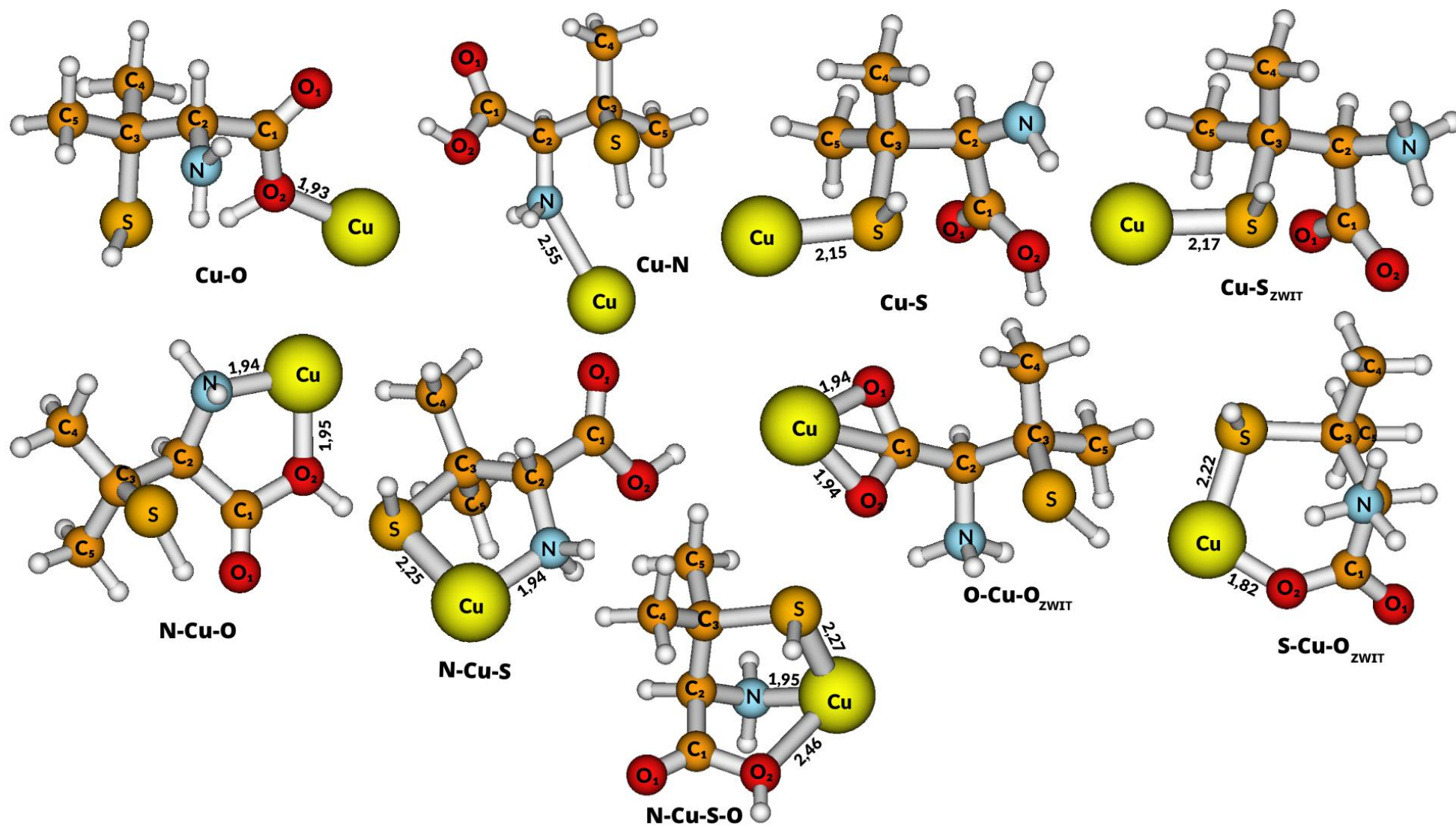
## 5.2 Compostos formados entre D-Pen, Cu(II) e Cu(II)-hexa-aqua

Nas Figuras 5.2 e 5.3 estão mostrados os compostos monodentados, bidentados e tridentado otimizados com Cu(II) isolado e hidratado (Cu(II)-hexa-aqua), respectivamente. Esses compostos foram formados a partir da interação direta entre o Cu(II) e os grupos cromóforos (N, O e S) da D-Pen protonada e zwitteriônica. Nos compostos hidratados, moléculas de água foram adicionadas aos sítios de interação do Cu(II), que não tinham interação direta com a D-Pen, de maneira a completar a primeira camada de solvatação do Cu(II). Todos os cálculos dos compostos isolados e hidratados foram realizados considerando os efeitos do solvente através do modelo PCM. Nessas figuras estão indicados os comprimentos de ligação M-L de cada estrutura otimizada. Na Tabela 5.2, estão mostradas as respectivas energias de ligação M-L de cada um dos compostos de Cu(II) e Cu(II)-hexa-aqua ([Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup>) otimizados.

Como pode ser visto da Figura 5.2 e 5.3, a estabilização dos compostos monodentados com os três grupos cromóforos da D-Pen (NH<sub>2</sub>, OH e SH) ocorre apenas para a estrutura protonada da D-Pen, sendo que para a estrutura zwitteriônica apenas o composto com interação direta Cu-S foi estabilizado, independente do Cu(II) estar em ambiente isolado ou hidratado. Interessante ressaltar que, para a estrutura zwitteriônica, o composto de Cu(II) isolado com o oxigênio convergiu para um composto bidentando com o grupo carboxílico, enquanto a estrutura inicial entre o íon cobre e o grupo NH<sub>3</sub> retornou ao composto Cu-N com a D-Pen protonada. Por outro lado, o mesmo composto de Cu(II) com o oxigênio não convergiu para uma estrutura termodinamicamente estável em ambiente hidratado.

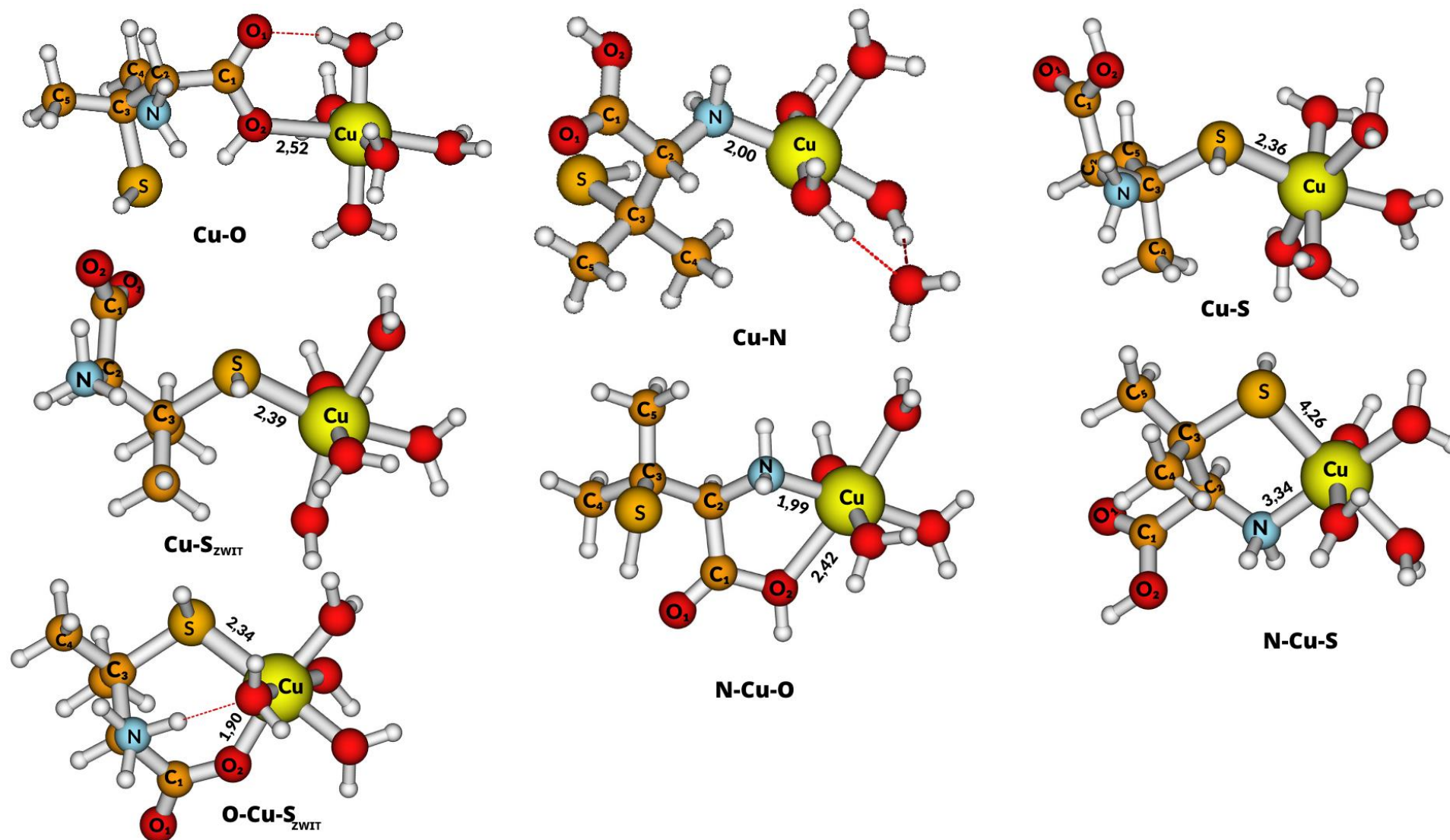
Os comprimentos de ligação Cu-OH, Cu-N e Cu-S das estruturas protonadas com o Cu(II) isolado foram calculados como sendo 1,93, 2,55 e 2,15 Å, respectivamente. Um aumento significativo em torno 0,5 Å foi determinado para as respectivas estruturas no ambiente hidratado. Os resultados de energia de ligação dos compostos com Cu(II) isolado e hidratado estão mostrados na Tabela 5.2 e indicam que de modo geral menores valores de energias de ligação foram calculados para os compostos monodentados quando as moléculas de água são explicitamente consideradas nos cálculos realizados. Os resultados de energia de ligação desses compostos indicam o valor de 62,39 kcal mol<sup>-1</sup> para a ligação Cu-O, o valor de 52,48 kcal mol<sup>-1</sup> para a ligação Cu-N e o valor de 73,80 kcal mol<sup>-1</sup> para a ligação Cu-S.

Figura 5.2 – Estruturas otimizadas dos compostos monodentados, bidentados e tridentado formados pela interação da D-Pen com o íon Cu(II).



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 5.3 – Estruturas otimizadas dos compostos monodentados e bidentados formados pela interação da D-Pen com o complexo Cu(II)-hexa-aqua.



Fonte: Do autor, 2023.

No ambiente hidratado, ocorre uma mudança na ordem de estabilização das ligações químicas, sendo o composto Cu-N aquele com a maior energia de ligação de 44,30 kcal mol<sup>-1</sup>.

Tabela 5.2 – Energias de ligação (em kcal/mol) corrigidas pela energia do ponto zero (ZPE) em solução aquosa (PCM) dos compostos formados entre a D-Pen e o íon Cu(II) e Cu(II)-hexa-aqua.

Composto	Energia do composto (Hartree)		Energias de ligação (Kcal mol <sup>-1</sup> )	
	<i>Cu(II)</i>	<i>[Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup></i>	<i>Cu(II)</i>	<i>[Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup></i>
<i>Compostos monodentados</i>				
M-S	-2440,6112	-2822,9411	73,80	29,12
M-O	-2440,5930	-2822,9517	62,39	35,77
M-N	-2440,5772	-2822,9653	52,48	44,30
M-S <sub>zwit</sub>	-2440,5998	-2822,9322	67,09	23,97
M-O <sub>zwit</sub>	-	-	-	-
M-N <sub>zwit</sub>	-	-	-	-
<i>Compostos bidentados</i>				
N-M-S	-2440,6686	-2746,5228	109,79	101,47
S-M-O	-	-	-	-
O-M-N	-2440,6422	-2746,5171	93,24	105,04
O-M-S <sub>zwit</sub>	-2440,6546	-2746,5143	101,45	106,36
O-M-O <sub>zwit</sub>	-2440,6451	-	95,57	-
<i>Composto tridentado</i>				
N-M-S-O	-2440,6666	-	118,23	-

Fonte: Do autor, 2023.

Comparativamente, ocorre um decréscimo das energias de ligação quando comparamos os resultados dos composto monodentados com Cu(II) isolado e hidratado, mas esse efeito não foi observado para os compostos bidentadaos que, neste caso, as energias de ligação calculadas permanecem praticamente sem grandes alterações, possivelmente devido ao efeito quelato, que age de maneira semelhante em ambos os casos.



Os resultados dos compostos com Cu(II) isolado permitem uma racionalização dos efeitos envolvidos na formação das ligações químicas M-L. Neste caso, dois fatores estão influenciando na formação das ligações químicas, sendo o primeiro deles relacionado ao tamanho do raio atômico dos heteroátomos e do íon metálico de Cu(II). Como os valores de raio atômico decrescem no sentido do S, N e O, menores comprimentos de ligação deveriam ser obtidos nesta ordem. Contudo, essa tendência não foi verificada para o nitrogênio, que mostrou o maior comprimento de ligação dentre os compostos monodentados. Isso é devido à presença do segundo fator que influencia na formação das ligações químicas M-L, que são os princípios de ácidos e bases macios e duros, onde o S corresponde a uma base mole de doação de elétrons, enquanto o N e O são considerados centros doadores duros de densidade eletrônica. Especificamente, o íon Cu(II), dentro dessa aproximação, é considerado um centro intermediário, que a princípio poderia se ligar a uma maior variedade de bases. No entanto, os resultados desta investigação indicam uma tendência mais favorável de interação entre o Cu(II) e o átomo de enxofre, formando assim ligações mais fortes com esse centro doador mole (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). Vale ressaltar, entretanto, que essa tendência não foi observada nos compostos hidratados. Esse resultado indica um desfavorecimento das interações M-L, quando as moléculas de água estão presentes.

Como pode ser visto nas Figuras 5.2 e 5.3, duas estruturas otimizadas dos compostos bidentados apresentam anéis de cinco membros com os seguintes ângulos de ligação N-Cu-O<sub>2</sub> e S-Cu-N na estrutura protonada e uma estrutura otimizada com anel de seis membros e ângulo de ligação O<sub>2</sub>-Cu-S na estrutura zwitteriônica. Além desses compostos, a estrutura bidentada com Cu(II) isolado com ângulo de ligação O<sub>1</sub>-Cu-O<sub>2</sub> forma um anel de quatro membros, que é termodinamicamente menos estável que os demais compostos de cinco membros, mais foi determinado como sendo mais estável que o composto O-Cu-N de cinco membros. Esse resultado deve ser explicado devido à maior estabilização do composto via ligação  $\pi$  deslocalizada, envolvendo o grupo carboxílico desprotonado. Finalmente, o composto tridentado com Cu(II) isolado foi estabilizado para uma estrutura com a formação de dois anéis de cinco membros, que do ponto de vista termodinâmico é bastante favorecido.

De acordo com a Tabela 5.2, pode ser observado que os compostos bidentados com a presença do sítio de coordenação do enxofre são os compostos termodinamicamente mais estáveis, com os maiores valores de energias de ligação de 101,45 (106,36) e 109,79 kcal mol<sup>-1</sup> para as estruturas zwitteriônica e protonada da D-Pen, respectivamente. Esta tendência está de acordo com o resultado reportado na literatura por Ash e colaboradores, que fizeram um estudo teórico DFT sobre a reatividade química da D-Pen com o íon Cu(II). Ademais, esse

resultado está de acordo com a conclusão de Walshe (1969), de que o grupo sulfidril da D-pen é responsável pela maior estabilidade dos compostos formados com essa ligação. O aumento de estabilidade ao comparar o composto tridentado com aqueles bidentados é relativamente pequeno nos compostos com Cu(II) isolado, variando em torno de 10 a 20 kcal mol<sup>-1</sup>.

Finalmente, os resultados dos compostos bidentados com Cu(II) hidratado indicam que o processo de otimização foi capaz de estabilizar dois compostos N-Cu-S e N-Cu-O para a estrutura protonada da D-Pen e o composto O-Cu-S para a estrutura zwitteriônica, enquanto nenhuma tentativa realizada foi capaz de estabilizar o composto tridentado, sendo que em todos os casos a estrutura convergiu para o composto bidentado N-Cu-S. Dentre os compostos bidentados otimizados, a estrutura N-Cu-S (-2746,5228 Kcal mol<sup>-1</sup>) foi determinada como sendo termodinamicamente mais favorável. Esse resultado está de acordo com aquele obtido para os compostos com Cu(II) isolado.

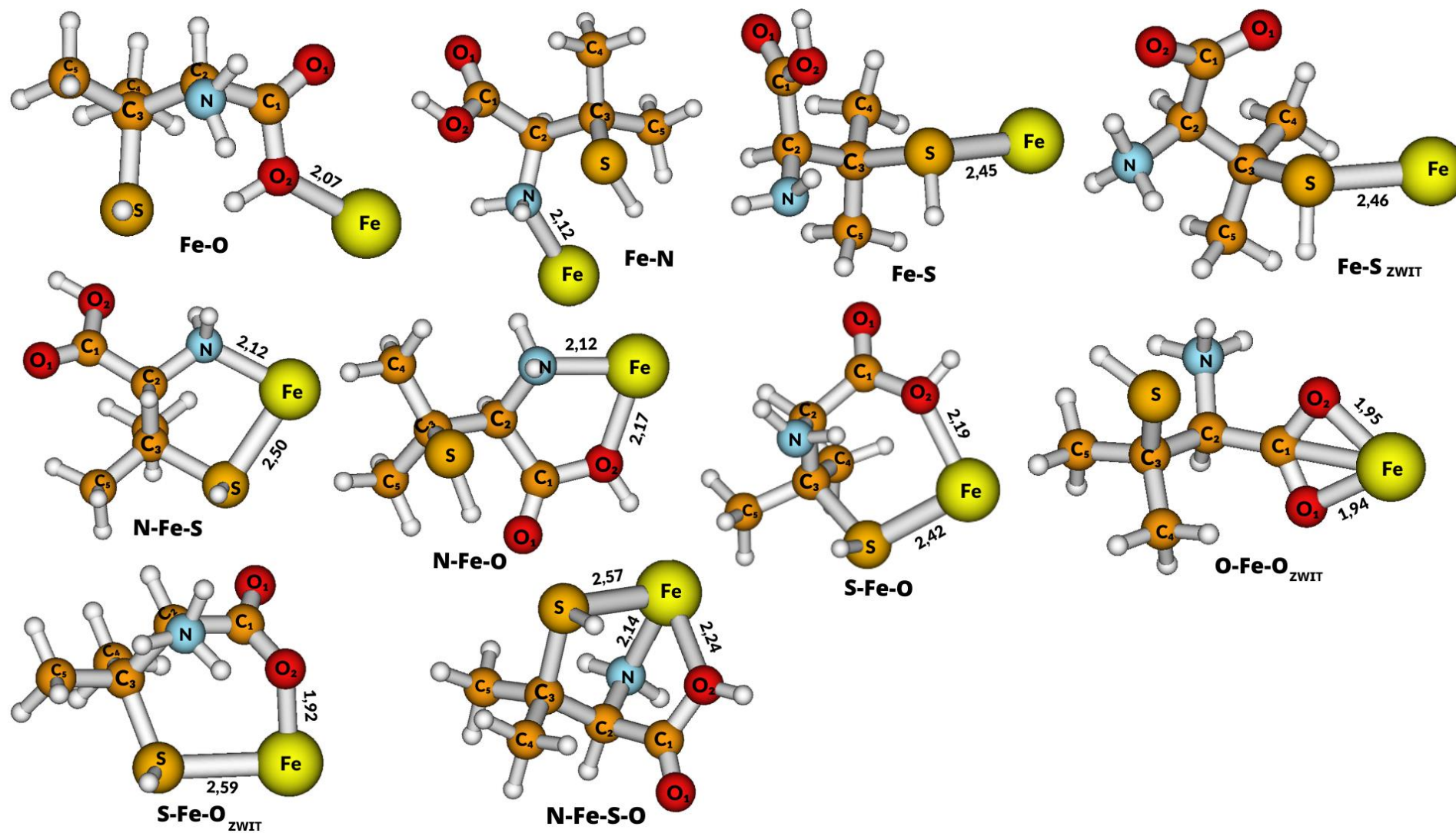
### 5.3 Compostos formados entre D-Pen, Fe(II) e Ni(II)

Na figura 5.4 e 5.5 estão mostradas as estruturas otimizadas dos compostos da D-Pen com os íons de Fe(II) e Ni(II), respectivamente. Na tabela 5.3, estão descritas as respectivas energias de ligação M-L de cada estrutura otimizada. De modo geral, os comprimentos de ligação M-L foram calculados com maiores valores para o Fe(II) em comparação com o Ni(II), dessa maneira, indicando compostos mais estáveis para o Ni(II). Comparando os comprimentos de ligação dos compostos monodentados de Cu(II) com aqueles estabilizados com o Fe(II) e Ni(II), pode-se observar uma maior estabilização das ligações M-L com o nitrogênio, que chega a diminuir em média de 0,5 Å, enquanto as ligações M-O e M-S sofrem um aumento médio de 0,1 e 0,2 Å. Esses resultados estão de acordo com as energias de ligação mostrados na Tabela 5.3, que indicam maiores valores de 18,64 e 26,73 kcal mol<sup>-1</sup> para os compostos monodentados Fe-N e Ni-N, enquanto valores médios de 10 kcal mol<sup>-1</sup> foram calculados para os compostos com ligação direta Fe e Ni com O e de 14 kcal mol<sup>-1</sup> com S.

De acordo com as regras de ácidos e bases duros e macios, os três íons metálicos investigados são classificados como centros receptores de densidade eletrônica (ácidos) intermediários. No entanto, os raios iônicos (baixo Spin) para o Fe(II) e Ni(II) e Cu(II) são 61, 69 e 73 pm, respectivamente (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). Dessa maneira, os resultados indicam que os íons com menor raio iônico tendem a ter uma interação mais favorável com o nitrogênio, que apresenta menor tamanho (raio atômico) em relação ao enxofre.

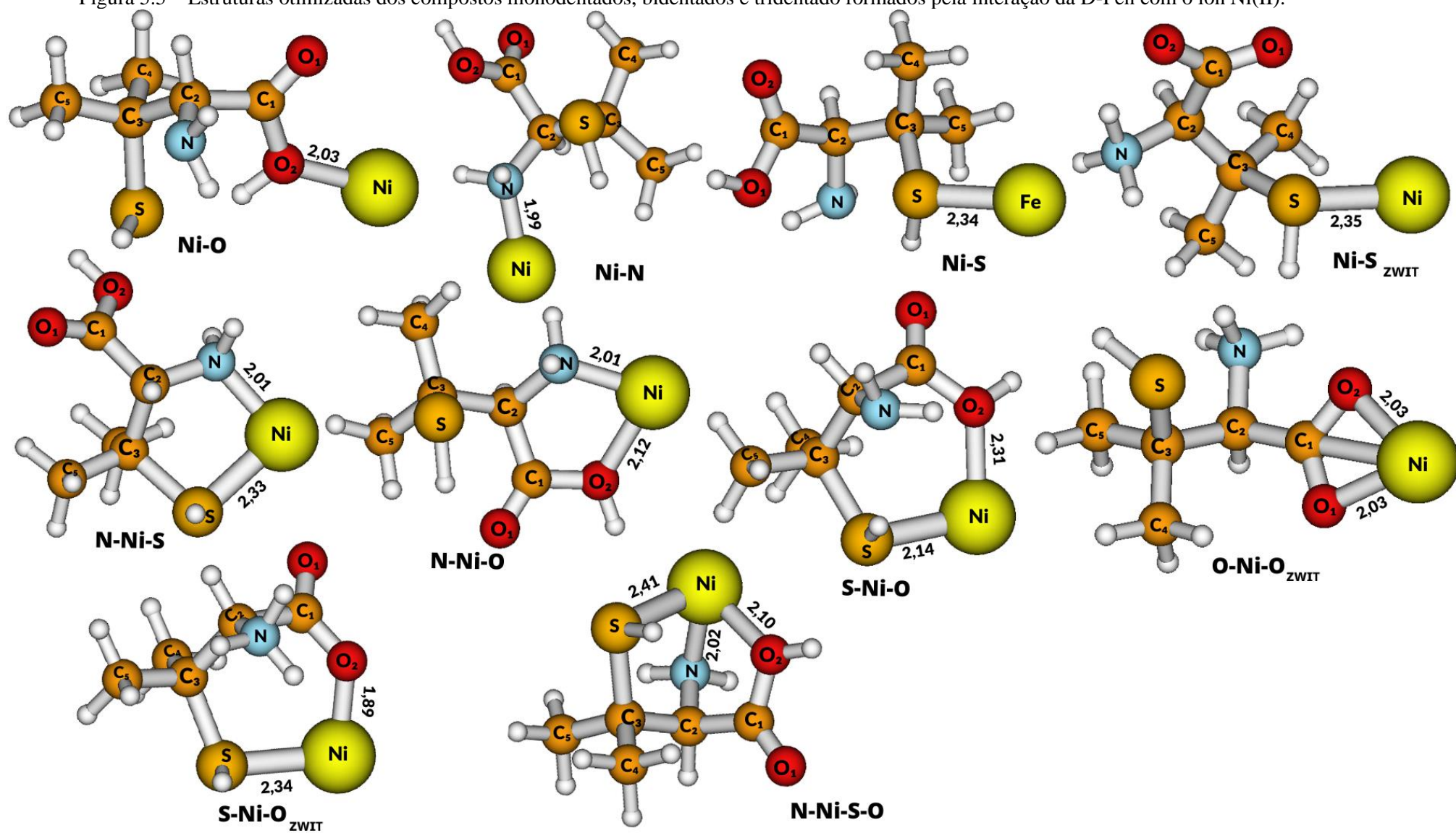
As estruturas otimizadas dos compostos bi e tridentados com os íons Fe(II) e Ni(II) seguem características similares como aqueles obtidos entre o íon Cu(II) e a D-Pen, com exceção do composto bidentado O-M-S, que convergiu apenas no caso do Fe(II) e Ni(II). Uma diferença importante está nos comprimentos de ligação M-L dos compostos bi e tridentados dos três metais, que aumentam passando dos compostos de Cu(II) para os compostos estabilizados de Ni(II) e Fe(II), levando nesta mesma ordem a menores energias de ligação com esses dois últimos íons metálicos. Os compostos bidentados mais estáveis dos três íons metálicos, formam ligação com o enxofre, *i. e.*, N-Cu-S com  $110 \text{ kcal mol}^{-1}$ , N-Ni-S com  $44,00 \text{ kcal mol}^{-1}$  e N-Fe-S  $27,00 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Enquanto para o composto tridentado, o valor de  $118 \text{ kcal mol}^{-1}$  foi obtido para o Cu(II), o valor de  $43 \text{ kcal mol}^{-1}$  para o Ni(II) e finalmente o valor de  $25 \text{ kcal mol}^{-1}$  para o Fe(II). Os maiores valores de energia de ligação obtidos para os compostos bidentados, são devido à presença do efeito quelato, que contribui para uma maior estabilidade dessas estruturas. Esses resultados indicam que o aumento de reatividade química com a D-Pen ocorre através do Fe(II), Ni(II) e Cu(II). Esse é um resultado interessante considerando o uso desse fármaco no tratamento da doença de Wilson e de quadros de intoxicação por íons metálicos.

Figura 5.4 – Estruturas otimizadas dos compostos monodentados, bidentados e tridentado formados pela interação da D-Pen com o íon Fe(II).



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 5.5 – Estruturas otimizadas dos compostos monodentados, bidentados e tridentado formados pela interação da D-Pen com o íon Ni(II).



Fonte: Do autor, 2023.

Tabela 5.3 – Energias de ligação (em Kcal/mol) corrigidas pela energia do ponto zero (ZPE) em solução aquosa (PCM) dos compostos formados entre a D-Pen e os íons Fe(II) e Ni(II).

Composto	Energia do Composto (Hartree)		Energia de ligação (Kcal mol <sup>-1</sup> )	
	Fe(II)	Ni(II)	Fe(II)	Ni(II)
<i>Compostos monodentados</i>				
M-S	-2063,9645	-2308,5142	9,35	18,82
M-O	-2063,9649	-2308,4994	9,60	9,5381
M-N	-2063,9793	-2308,5268	18,64	26,73
M-S <sub>zwit</sub>	-2063,9593	-2308,4896	6,53	3,83
M-O <sub>zwit</sub>	-	-	-	-
M-N <sub>zwit</sub>	-	-	-	-
<i>Compostos bidentados</i>				
N-M-S	-2063,9932	-2308,5541	27,36	43,86
S-M-O	-2063,9683	-2308,5155	11,73	19,64
N-M-N	-2063,9862	-2308,5350	22,97	31,88
O-M-S <sub>zwit</sub>	-2063,9859	-2308,5305	23,22	29,49
O-M-O <sub>zwitt</sub>	-2063,9906	-2308,5256	26,17	26,42
<i>Composto tridentado</i>				
N-M-S-O	-2063,9900	-2308,5528	25,35	43,03

Fonte: Do autor, 2023.

#### 5.4 Análise NBO

Na Tabela 5.4 estão mostrados os resultados das principais energias de estabilização das ligações químicas nos compostos bidentados mais estáveis N-M-S. Essas energias são calculadas com correções usando a teoria de perturbação de segunda ordem, E(2), que correspondem às interações mais significativas de transferência de carga (doador(i) - receptor(j)) metal e ligantes. A deslocalização de densidade eletrônica ocorre do centro doador(i), que nesses casos, são N e S, para o centro metálico aceptor(j) Cu(II) Fe(II) ou Ni(II).

Tabela 5.4 – Energias de perturbação de segunda ordem  $E(2)$  ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) correspondentes às interações de transferência de carga mais importantes nos compostos bidentados N-M-S de cobre(II), Ni(II) e Fe(II).

Doador(i)	Aceptor(j)	$E(2)$ ( $\text{Kcal mol}^{-1}$ )	$E(j) - E(i)$	$F(i,j)$
<i>N-Cu-S</i>				
CR(S)	LP*(Cu)	0,07	87,77	0,106
LP(S)	RY*(Cu)	0,03	823,07	0,190
LP(S)	RY*(Cu)	0,51	822,83	0,853
LP(N)	RY*(Cu)	0,21	822,91	0,535
LP(N)	RY*(Cu)	0,59	64,15	0,253
<i>N-Ni-S</i>				
LP(S)	RY*(Ni)	0,03	160,33	0,089
LP(S)	RY*(Ni)	0,27	818,42	0,615
LP(N)	RY*(Ni)	0,10	818,50	0,367
LP(N)	RY*(Ni)	0,20	160,16	0,233
<i>N-Fe-S</i>				
LP(S)	RY*(Fe)	0,03	196,20	0,104
LP(S)	RY*(Fe)	0,13	709,35	0,396
LP(S)	RY*(Fe)	0,36	195,92	0,345
LP(N)	RY*(Fe)	0,05	709,45	0,243
LP(N)	RY*(Fe)	0,15	196,02	0,224

Fonte: Do autor, 2023.

Como pode ser visto, os resultados dos três metais indicam um comportamento similar dos orbitais envolvidos nos centros doadores ligantes (LP) e os receptores antiligantes (RY\*), com a principal diferença localizada nas diferenças de energia  $E(j) - E(i)$ , que tem seus valores significativamente aumentados nos compostos N-Fe-S, N-Ni-S e N-Cu-S. Esses resultados estão diretamente relacionados com as forças das ligações coordenadas do tipo  $\sigma$ , N-Fe-S < N-Ni-S < N-Cu-N, do ligante (N ou S, que atua como Bases de Lewis) para os íons metálicos (Fe(II), Ni(II) e Cu(II), que atuam como ácidos de Lewis). Esse processo de transferência de carga novamente ressalta a tendência verificada nos resultados acima de favorecimento de reatividade química na seguinte ordem Fe(II) < Ni(II) < Cu(II) desses íons metálicos.

## 6 CONCLUSÕES

No presente trabalho, cálculos baseados na teoria do funcional de densidade DFT foram realizados para otimizar as estruturas moleculares da D-Pen e dos seus compostos metálicos, especificamente, Cu(II), Fe(II) e Ni(II). Os diferentes modos de coordenação mono, bi e tridentado foram investigados. Inicialmente, os diferentes isômeros protonado e zwitteriônico da D-Pen foram analisados por meio de uma análise conformacional em fase gasosa e em solução aquosa (PCM). A partir das estruturas otimizadas da D-Pen e dos seus compostos metálicos, uma breve análise dos parâmetros geométricos e energéticos foram obtidos, a fim de fornecer informações sobre a reatividade química dos sistemas investigados. Primeiramente, nos resultados da D-Pen isolada verificou-se que apenas a estrutura zwitteriônica da D-Pen foi estabilizado apenas em solução aquosa, concordando com os dados experimentais que indicam que essa é a estrutura predominante em solventes polares.

Em relação aos compostos de Cu(II) isolado e em ambiente hidratado com a D-Pen, os cálculos indicaram uma alteração na ordem de estabilização das ligações químicas dos compostos monodentados, correspondendo  $\text{Cu-S} > \text{Cu-O} > \text{Cu-N}$  nos compostos com Cu(II) isolado, e  $\text{Cu-N} > \text{Cu-O} > \text{Cu-S}$  nos compostos com Cu(II) hidratados. Além disso, os compostos monodentados apresentaram, de forma geral, menores valores de energias de ligação no ambiente hidratado. Contudo, nos compostos bidentados, valores similares de energias ligações foram obtidos nos dois ambientes. Em ambos os casos, os compostos bidentados envolvendo o átomo de S apresentaram os maiores valores de energia de ligação, sendo, portanto, as estruturas mais estáveis.

Os resultados obtidos com os íons de Fe(II) e Ni(II) indicam que entre os três íons metálicos interações mais favoráveis são obtidas na seguinte ordem  $\text{Fe(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$ . Em todos os casos, os compostos bidentados N-M-S foram determinados como sendo as estruturas mais estáveis. Considerando o composto tridentado, uma estrutura ainda mais estável foi obtida para o Cu(II), mas no caso dos demais metais, a estrutura tridentada foi obtida como sendo menos estáveis que os compostos N-Ni-S e N-Fe-S. Resultados este devido a maior tensão da D-Pen no ambiente tridentado. As análises dos cálculos NBO demonstraram que as interações mais significativas e mais intensas de transferência de carga ocorrem partindo dos orbitais ligantes do N e S para os orbitais d dos íons  $\text{Cu(II)} > \text{Ni(II)} > \text{Fe(II)}$ , nesta ordem. Esses resultados confirmam um aumento da reatividade química da D-Pen com  $\text{Fe(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Cu(II)}$ , mas sendo todas essas interações termodinamicamente favoráveis. De modo geral, os resultados obtidos neste estudo confirmam a presença de importantes efeitos químicos na



formação dos compostos metálicos investigados, tais estes como efeito quelato e os efeitos da teoria de ácidos e bases macios e duros. A determinação da ordem de reatividade química da D-Pen frente aos três íons metálicos investigados apresenta importância significativa, pois vai ao encontro da sua aplicação no tratamento da doença de Wilson e na desintoxicação fisiológica por diferentes metais de transição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASH, Tamalika et al. Compreensão abrangente da ligação múltipla de D-penicilamina com complexo Cu 2+-hexa aqua: uma abordagem DFT. **Química Estrutural**, v. 31, p. 155-169, 2020.

ASH, Tamalika *et al.* Exploração das interações de ligação do Cu<sup>2+</sup> com a D-penicilamina e seus análogos O e se nas fases gasosa e aquosa: uma abordagem teórica. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 120, n. 14, pág. 3467-3478, 2016.

BARROS, Haroldo. *Química Inorgânica: Uma Introdução*. 1. ed. São Paulo: Editora Blucher, 2013.

BIRKER, P. J. M. W. L.; FREEMAN, H. C. Estrutura, propriedades e função de um complexo de cobre(I)-cobre(II) de D-penicilamina: Pentatálio(I) μ<sub>8</sub>-cloro-dodeca(D-penicilaminato)-octacuprato(I)hexacuprato(II) n-hidrato. *Journal of the American Chemical Society*, v. 99, n. 21, p. 6890-6899, 1977.

BIRKER, Paul JMWL et al. Síntese, estrutura e propriedades de compostos de cluster com D-penicilamina contendo cobre (I), cobre (II), prata (I), níquel (II) e paládio (II). Estrutura de raios-X de pentakis (hexaaminocobalto (III)) tris [ . mu. 8-cloro-octaedro-hexaquis [ . mu. 4-[cis-bis (D-penicilaminato (2-)-N, S) níquel (II)]-S, S']-cubo-octaargentato (I)]-n-água,[Co (NH<sub>3</sub>) 6] 5 [AgI8NiII6 (SC (CH<sub>3</sub>) 2CH (NH<sub>2</sub>) COO) 12Cl] 3. aprox. 197 H<sub>2</sub>O. **Química Inorgânica**, v. 20, n. 9, pág. 2877-2882, 1981.

BIRKER, Paul JMWL; FREEMAN, Hans C. Estrutura, propriedades e função de um complexo de cobre (I)-cobre (II) de D-penicilamina: pentálio (I). mu. 8-cloro-dodeca (D-penicilaminato) octacuprato (I) hexacuprato (II) n-hidrato. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 21, pág. 6890-6899, 1977.

CRAMER, C. J. *Molecular Mechanics. Essentials of Computational Chemistry. Theories and Models*, 2nd ed., John Wiley and Sons Ltd., England, p. 36-37, 2004.

CRAMER, Christopher J.; TRUHLAR, Donald G. Modelos de solvatação contínua: implementações clássicas e mecânicas quânticas. **Comentários em química computacional**, v. 6, p. 1-72, 1995.

CRISPONI, Guido e cols. Doenças relacionadas ao cobre: da química à patologia molecular. *Revisões de química de coordenação*, v. 254, no. 7-8, pág. 876-889, 2010.

DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. *Quim. Nova*, 24, n. 4, p. 501-508, 2001.

FEUNANG, D. *et al.* ClassyFire: classificação química automatizada com uma taxonomia abrangente e computável. **Journal of Cheminformatics**, v. 8, 2016.

Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G.,

Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R.; Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

GLENDENING, Eric D.; LANDIS, Clark R.; WEINHOLD, Frank. NBO 6.0: Programa de análise orbital de ligação natural. *Jornal de química computacional*, v. 34, n. 16, pág. 1429-1437, 201.

HEDERA, P. Manejo clínico da doença de Wilson. **Anais de medicina translacional**, v. 7, n. Suplemento 2, pág. S66, 2019.

HEITLER, Walter; LONDRES, Fritz. Interação de átomos neutros e ligações homeopulares segundo a mecânica quântica. **Revista de Física**, v. 44, nº 6-7, p. 455-472, 1927.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica - Vol. 1, 4ª edição**. Grupo GEN, 2013.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica - Vol. 2, 4ª edição**. Grupo GEN, 2013.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica - Vol. 1, 4ª edição**. Grupo GEN, 2013.

HUHEEY, J. E. **Química Inorgânica: Princípios de Estrutura e Reatividade, 4ª ed.**, Harper & Row, N. York, 1993

JENSEN, F. Introduction to computational chemistry. John wiley & sons, 2017.

JESCHKE, Gunnar; GODT, Adelheid. Distribuição co-conformacional de catenanos nanométricos [2] determinados por medições de pulso EPR. **ChemPhysChem**, v. 4, n. 12, pág. 1328-1334, 2003.

KHANNA, Dhanita. Diagnóstico e tratamento da esclerodermia sistêmica e localizada. **Expert Review of Dermatology**, v. 6, n. 3, pág. 287-302, 2011.

KOHN, W. Time-dependent Kohn–Sham density-functional theory. *Physical Review A*, 1133, p. 140-148, 1965.

LEUNG, Bonnie O. et al. Formação do complexo de prata (I) com cisteína, penicilamina e glutationa. **Química inorgânica**, v. 52, n. 8, pág. 4593-4602, 2013.

LEVINE, I. N. Quantum Chemistry. 6th ed. Pearson, 2013.

LEWIS, Gilbert N. O átomo e a molécula. **Journal of the American Chemical Society** , v. 38, n. 4, pág. 762-785, 1916.

IJJIMA, Yuka et al. Intoxicação por chumbo tratada com D-penicilamina. **Journal of Medical Cases** , v. 5, n. 4, pág. 187-193, 2014.

LIU, Jinying *et al.* Pontos quânticos de silício baseados em detecção fluorométrica e colorimétrica de modo duplo de D-penicilamina. **Talanta** , v. 224, pág. 121886, 2021.

MACHADO, Alexandre e cols. Manifestações neurológicas na doença de Wilson: relato de 119 casos. **Distúrbios do movimento: jornal oficial da Movement Disorder Society**, v. 21, n. 12, pág. 2192-2196, 2006.

MARTÍNEZ, Ana; VARGAS, Rubicelia; GALANO, Ânia. Como identificar catadores de metal promissores? d-penicilamina com cobre como estudo de caso. **International Journal of Quantum Chemistry** , v. 118, n. 2, pág. e25457, 2018.

MYRDAL, Paul e cols. AQUAFAC 1: Coeficientes de atividade do grupo funcional aquoso; aplicação a hidrocarbonetos. **Chemosphere** , v. 24, n. 8, pág. 1047-1061, 1992.

NERI, I. *et al.* Detecção de D-penicilamina em lesões de pele em um caso de elastose dérmica após um tratamento prévio de longo prazo para a doença de Wilson. **Jornal da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia**, v. 29, n. 2, pág. 383-386, 2015.

NICOLETI, Nélio Henrique. Modelagem computacional de óxidos da família das perovskitas. 2011. 164 p. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2011.

OSOL, A. e JE, Hoover, *et al.* (ed.). Ciências Farmacêuticas de Remington. 15<sup>a</sup> ed. Easton, Pensilvânia: Mack Publishing Co., 1975., p. 1163.

PAULING, L. A natureza da ligação química. IV. A energia das ligações simples e a eletronegatividade relativa dos átomos. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 4, p. 1367-1400, 1931.

PEISACH, J.; BLUMBERG, WE. Um mecanismo para a ação da penicilamina no tratamento da doença de Wilson. **Farmacologia molecular**, v. 5, n. 2, pág. 200-209, 1969.

PESSÔA, K. F.; CORREIA, J. C. G.; CARAUTA, A. N. M.; SILVA, F. B. D. Revisão de alguns principais métodos utilizados em modelagem molecular. Parte II-Métodos quânticos. Rio de Janeiro: CETEM/MCTI 2018.

ROWLEY, RL e cols. DIPPR Compilação de Dados do Instituto de Design de Propriedades Químicas Puras para Propriedades Físicas. **Provo, UT: Universidade Brigham Young**, 2006.

SARAVAKOS, Panagiotis; KOKKINO, Vasiliki; GIANNATOS, Evangelos. Cistinúria: diagnóstico e conduta atuais. **Urologia** , v. 83, n. 4, pág. 693-699, 2014.

SCHILSKY, Michael L. *et al.* Uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento da doença de Wilson: orientação prática de 2022 sobre a doença de Wilson da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado. **Hepatologia**, pág. n/a, 2022.

SILVA, F. S. D. Estudo teórico da interação entre hidrazina e complexos tetraazamacrociclos de Ferro e Manganês. 2018. 70 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

SISOMBATH, Natalie S. et al. Ligação do chumbo (II) ao agente quelante D-penicilamina em solução aquosa. **Química inorgânica**, v. 53, n. 23, pág. 12459-12468, 2014.

SUGIURA, Y.; TANAKA, H. Evidências de um complexo ternário contendo albumina, cobre e penicilamina. *Molecular Pharmacology*, v. 8, n. 2, p. 249-255, 1972.

TANG, S. *et al.* Comparação da eficácia e segurança do tratamento com d-penicilamina e sal de zinco para a doença de Wilson sintomática: uma revisão sistemática e meta-análise. *Fronteiras em farmacologia*, v. 13, p. 847436, 2022.

TEIVE, H. A. G.; BARBOSA, E. R.; LEES, A. J. Wilson's disease: the 60th anniversary of Walshe's article on treatment with penicillamine. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 75, n. 1, p. 69-71, 2017.

UCMAK, Harun; SONMEZ, Mehmet Giray; GUVEN, Selcuk. Revisão baseada em casos de manejo dietético da cistinúria. **Jornal Mundial de Urologia**, p. 1-6, 2022.

WALSHE, J. M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. **The American journal of medicine**, v. 21, n. 4, p. 487-495, 1956.

WALSHE, JM A conquista da doença de Wilson. **Cérebro**, v. 132, n. 8, pág. 2289-2295, 2009.

WALSHE, JM Tratamento da doença de Wilson com penicilamina. **The Lancet**, v. 275, n. 7117, pág. 188-192, 1960.

WALSHE, John M. História da doença de Wilson: 1912 a 2000. **Distúrbios do movimento**, v. 21, n. 2, pág. 142-147, 2006.

WELLER, Mark; OVERTON, Tina; ROURKE, Jonathan; et al. **Química inorgânica**. Grupo A, 2017.

YAO, Hiroshi; NISHIDA, Naoki; KIMURA, Keisaku. Estudo conformacional do ligante penicilamina quirál em nanoaglomerados de prata opticamente ativos com espectroscopia de IV e VCD. **Física Química**, v. 368, n. 1-2, pág. 28-37, 2010.

ZEEB, Mohsen *et al.* Determinação seletiva de penicilamina por geração de fase de vapor on-line combinada com espectrometria de infravermelho por transformada de Fourier. *Talanta*, v. 78, n. 2, pág. 584-589, 2009.

ZHANG, Qingfu *et al.* Um MOF luminescente homoquirál estável em água construído a partir de um ligante dicarboxilato contendo acilamida aquiral para detecção enantiosseletiva de penicilamina. **Chemical Communications**, v. 54, n. 77, pág. 10901-10904, 2018.

ZHAO, Ming e cols. Opções de tratamento clínico na esclerodermia: recomendações e revisão abrangente. **Avaliações Clínicas em Alergia e Imunologia** , p. 1 a 19 de 2021.