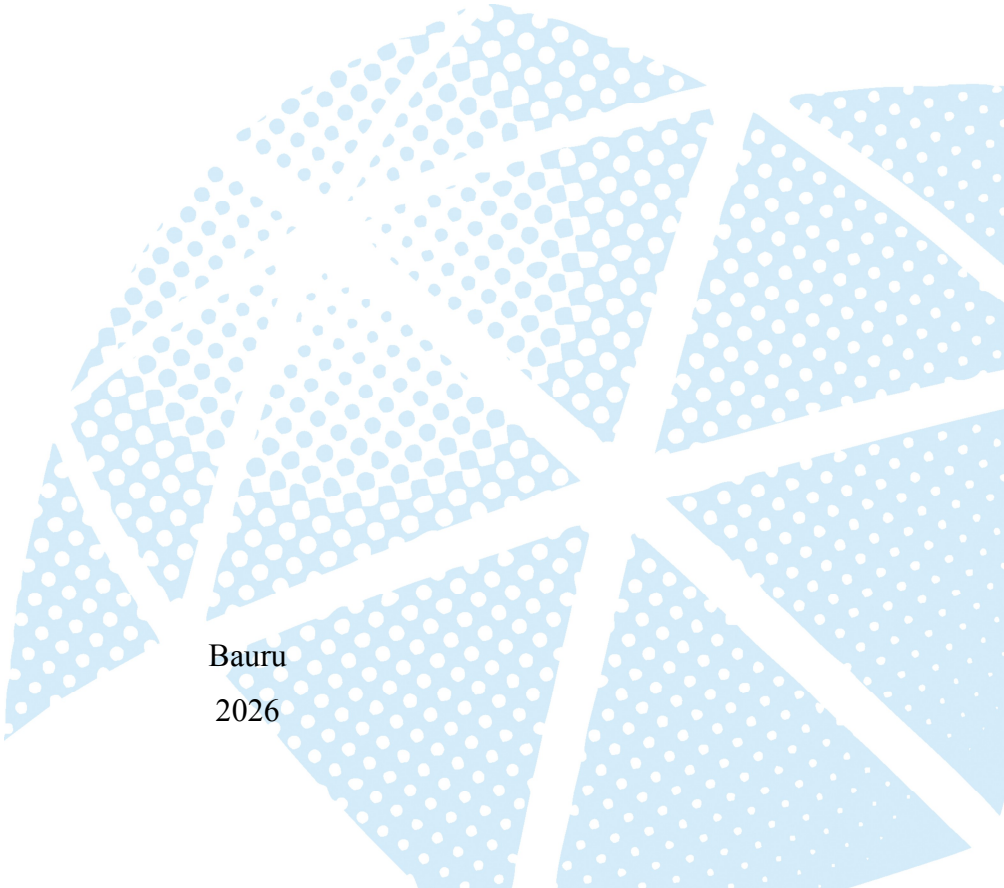


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Ciências - Campus de Bauru

Henrique Rodrigues Souza Silva

**Estudo da reatividade dos carbon quantum dots como nanocarreadores para liberação
de espécies reativas de nitrogênio em sistemas de drug delivery**

Bauru
2026



HENRIQUE RODRIGUES SOUZA SILVA

Estudo da reatividade dos carbon quantum dots como nanocarreadores para liberação de espécies reativas de nitrogênio em sistemas de drug delivery

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP) Faculdade de Ciências Bauru, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT), para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais.

Área de Concentração: Modelagem e Simulação de Materiais

Orientador: Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho

Corientador: Dr. Orisson Ponce Gomes

Bauru
Junho de 2026

Silva, Henrique Rodrigues Souza.

Estudo da reatividade dos carbon quantum dots como nanocarreadores para liberação de espécies reativas de nitrogênio em sistemas de drug delivery / Henrique Rodrigues Souza Silva. – Bauru, 2026
99 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado)– Universidade Estadual Paulista(UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Paulo Noronha Lisboa Filho
Coorientador: Orisson Ponce Gomes

1. Teoria do funcional da densidade. 2. Sistemas de drug delivery. 3. Pontos quânticos. 4. eficiência de liberação. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE HENRIQUE RODRIGUES SOUZA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 29 de junho de 2026, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de HENRIQUE RODRIGUES SOUZA SILVA, intitulada "Estudo da Reatividade dos Carbon Quantum Dots como Nanocarreadores para Liberação de Espécies Reativas de Nitrogênio em Sistemas de Drug Delivery". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO NORONHA LISBOA FILHO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Diretoria / UNESP / Câmpus de Bauru - FC, Prof. Dr. PEDRO ALVES DA SILVA AUTRETO (Participação Virtual) do(a) Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCNH) / Universidade Federal do ABC (UFABC), Prof. Dr. ELIEZER FERNANDO DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física e Meteorologia / UNESP / Câmpus de Bauru - FC, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO NORONHA LISBOA FILHO

Agradecimentos

A realização deste trabalho foi possível graças à contribuição de diversas pessoas e instituições que, de diferentes maneiras, estiveram presentes ao longo desta etapa. A todas elas, expresso minha sincera gratidão.

À minha família, agradeço profundamente pelo apoio, incentivo e compreensão durante todo este período. Agradeço por estarem presentes nos momentos de dificuldade, pelas palavras de incentivo nos momentos de incerteza e por compreenderem as ausências e os períodos em que precisei me dedicar intensamente ao desenvolvimento deste trabalho. O apoio e a confiança de vocês foram fundamentais para que eu pudesse seguir em frente mesmo diante dos desafios encontrados ao longo desta trajetória. Mais do que o suporte durante o desenvolvimento desta dissertação, agradeço por todo o carinho, paciência e por sempre acreditarem em mim e nas minhas escolhas. Esta conquista também é de vocês.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho, pela orientação, confiança e pelos ensinamentos ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também ao meu coorientador, Dr. Orisson Ponce Gomes, pelos inúmeros ensinamentos, pela orientação e pelo acompanhamento ao longo de todo o processo de desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Augusto Batagin Neto agradeço enormemente pelos ensinamentos e contribuições ao longo deste trabalho, cuja experiência e conhecimento foram de fundamental importância para o delineamento e a conclusão desta pesquisa.

Aos colegas e amigos que fizeram parte desta caminhada, agradeço pela convivência, pelas discussões, pela colaboração e pelos momentos compartilhados ao longo desses anos.

Aos meus gatos Jorge, Magrela, Raji, João e Lili, que, mesmo sem compreenderem a complexidade deste trabalho, estiveram sempre presentes durante as longas horas de estudo e escrita, cuja companhia tornou mais leves os momentos de pausa ao longo desta jornada. Em especial, à minha finada gata Maria, que infelizmente não pôde presenciar a conclusão deste trabalho, mas que será eternamente lembrada e fará parte desta conquista.

Por fim, agradeço às agências de fomento e às instituições que contribuíram para a realização desta pesquisa, pelo suporte financeiro e estrutural necessário ao desenvolvimento deste trabalho. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), agradeço pelo apoio financeiro concedido por meio dos processos nº 88887.105351/2025-00, vigente de 01/01/2025 a 28/02/2025, e nº 88887.143437/2025-00, vigente de 01/03/2025 a 28/02/2026.

*“Work as hard and as much as you want to on the things you like to do the best,
Don’t think about what you want to be, but what you want to do.”*

Richard P. Feynman

Resumo

O desenvolvimento de pontos quânticos de carbono (CQDs) como plataformas fotoresponsivas para liberação de óxido nítrico (NO) tem despertado crescente interesse, com estudos experimentais demonstrando liberação eficiente sob irradiação na região do visível. Apesar desses avanços, a compreensão mecanística detalhada do processo fotolítico, do papel da funcionalização dos CQDs e da influência de parâmetros fisiológicos, como o pH, ainda é limitada, dificultando o desenvolvimento racional de sistemas otimizados.

Neste trabalho, cálculos baseados em teoria do funcional da densidade (DFT) e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) foram empregados para investigar os mecanismos em nível atômico envolvidos na liberação de NO em um sistema modelo funcionalizado ($CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$). Foram analisadas, de forma sistemática, a reatividade no estado fundamental, os efeitos de protonação e as propriedades do estado excitado.

Os resultados indicam que a desprotonação da cisteína desempenha papel fundamental na formação da ligação S–NO. Os cálculos de TD-DFT revelam a presença de um estado excitado de baixa energia localizado no grupo SNO, caracterizado por uma transição predominante do tipo $n \rightarrow \pi^*$. Essa excitação promove uma transferência eletrônica fotoinduzida do enxofre para o nitrogênio, enfraquecendo a ligação S–NO e fornecendo uma explicação em nível molecular para a liberação de NO observada experimentalmente.

Além disso, embora condições fortemente ácidas possam comprometer a estabilidade estrutural do sistema, este se mantém predominantemente estável em pH fisiológico. De modo geral, os resultados estabelecem um quadro mecanístico consistente que evidencia o papel sinérgico do núcleo de CQD, da cisteína, do TPP e do NO. Esses achados fornecem diretrizes fundamentais para o desenvolvimento de nanoplateformas baseadas em CQDs com maior estabilidade, liberação controlada de NO e menor ocorrência de efeitos fora do alvo, contribuindo para o avanço de aplicações fotodinâmicas e biomédicas.

Palavras-chave: teoria do funcional da densidade, sistemas de drug delivery, pontos quânticos, eficiência de liberação.

Abstract

The development of carbon quantum dots (CQDs) as photoresponsive platforms for nitric oxide (NO) delivery has attracted increasing attention, with experimental studies demonstrating efficient NO release under visible light irradiation. Despite these advances, a detailed mechanistic understanding of the photolytic process, the role of CQD functionalization, and the influence of physiological parameters such as pH remains limited, hindering the rational design of optimized systems.

In this work, density functional theory (DFT) and time-dependent DFT (TD-DFT) calculations were employed to investigate the atomistic mechanisms governing NO release in a representative functionalized CQD system ($CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$). Ground-state reactivity, protonation effects, and excited-state properties were systematically analyzed.

The results indicate that cysteine deprotonation plays a crucial role in enabling S–NO bond formation. TD-DFT calculations reveal the presence of a low-energy excited state localized on the SNO moiety, characterized by a predominant $n \rightarrow \pi^*$ transition. This excitation promotes a photoinduced electron transfer from sulfur to nitrogen, weakening the S–NO bond and providing a molecular-level explanation for the experimentally observed photodynamic NO release.

Furthermore, while strongly acidic conditions may compromise the structural stability of the system, it remains predominantly stable under physiological pH. Overall, the findings establish a consistent mechanistic framework that highlights the synergistic roles of the CQD core, cysteine, TPP, and NO units. These insights provide fundamental guidelines for the design of CQD-based nanoplatforms with improved stability, controlled NO release, and minimized off-target effects, contributing to the advancement of photodynamic and biomedical applications.

Keywords: density functional theory, drug delivery systems, quantum dots, release efficiency.

Lista de Figuras

Figura 1	– Esquema ilustrativo da liberação e ataque do radical $\text{NO}^{\bullet}$	17
Figura 2	– Representação dos componentes do sistema investigado ao longo deste capítulo: (a) ponto quântico de carbono (CQD), (b) molécula de trifenilfosfina (TPP) e (c) cisteína (CYS). Esses constituintes formam a base estrutural dos modelos estudados, sendo posteriormente empregados na construção dos sistemas funcionalizados utilizados na análise de propriedades eletrônicas e de reatividade.	19
Figura 3	– Comparação entre o orbital do tipo Slater (STO) e suas aproximações por combinações de funções gaussianas contraídas (STO-nG, $n=1,2,3$) ao longo da coordenada radial. Observa-se que o aumento do número de gaussianas na contração melhora progressivamente a descrição da função original, sobretudo na região intermediária, embora nenhuma das aproximações reproduza exatamente o comportamento cusp no núcleo. Os parâmetros das expansões gaussianas (expoentes e coeficientes de contração) foram obtidos conforme descrito em Modern Quantum Chemistry.	42
Figura 4	– Formula estrutural das moléculas investigadas	63
Figura 5	– Distribuição dos índices de Fukui f^{-} para os pontos quânticos de carbono com diferentes terminações de borda e graus de funcionalização carboxílica. São apresentados os sistemas $\text{CQD}-(R)_{\text{CA1}}$ e $\text{CQD}-(R)_{\text{CA2}}$, correspondentes a estruturas contendo uma e duas funcionalizações com grupos COOH, respectivamente, onde R denota o tipo de borda do CQD ($R = A$, <i>armchair</i> ; $R = B$, <i>zigzag</i>).	67
Figura 6	– Distribuição da reatividade local para o CQD não funcionalizado e para os sistemas CQD_{CA_n} ($n = 1-4$), correspondentes às estruturas contendo de uma a quatro funcionalizações com grupos carboxílicos. Regiões representadas em vermelho e azul indicam, respectivamente, sítios mais reativos e regiões menos reativas em relação a processos envolvendo espécies eletrofílicas (f^{-}) e nucleofílicas (f^{+}).	69
Figura 7	– Distribuição da reatividade local para os sistemas $\text{CQD}_{\text{CA}}^{\text{CYS+TPP}}$ nas formas protonada (#) e desprotonada (*), bem como para o complexo $\text{CQD}_{\text{CA}}^{\text{CYS+TPP}} \cdots \text{NO}$. Os mapas correspondem aos descritores CAFI e ao potencial eletrostático molecular (MEP). Regiões representadas em vermelho e azul indicam, respectivamente, áreas mais reativas (potencial positivo) e regiões menos reativas (potencial negativo) em relação a processos de caráter radicalar. Para o sistema protonado (#), foi utilizada uma escala distinta de cores com o objetivo de evidenciar de forma mais clara as variações do potencial eletrostático.	70

Figura 8 – Orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) para as diferentes estruturas do sistema ao longo do processo de funcionalização do CQD, incluindo o CQD não funcionalizado, os sistemas intermediários e o complexo final $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Também são apresentados os respectivos intervalos de energia eletrônica (E_{gap}) associados a cada estrutura.	71
Figura 9 – Densidade de estados projetada (PDOS) para os principais fragmentos do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. As contribuições eletrônicas associadas ao CQD_{CA} (RGO), CYS (CIS), TPP e à molécula de NO são apresentadas separadamente. As linhas tracejadas indicam as energias dos orbitais moleculares de fronteira, correspondentes ao HOMO e ao LUMO, localizados aproximadamente em -6.8 eV e -1.0 eV, respectivamente.	73
Figura 10 – Espectro de absorção UV-Vis teórico do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Também são apresentadas as representações dos orbitais moleculares mais envolvidos nas transições eletrônicas associadas à banda principal em aproximadamente 331 nm e à região espectral próxima de 580 nm, correspondente à excitação relacionada à fotoativação para liberação de NO reportada experimentalmente.	74
Figura 11 – Distribuição de densidade de elétron/lacuna (e^-/h^+) para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ no primeiro estado excitado (S_1). Os resultados foram obtidos utilizando TD-DFT com os funcionais B3LYP e ω B97X-D, ambos com o conjunto de bases 6-31G(d,p). Em ambos os casos, observa-se que as densidades de elétron e lacuna encontram-se predominantemente localizadas no grupo SNO, em concordância com seu papel no processo de liberação de NO.	78
Figura 12 – Distribuições de densidade de elétron/lacuna (e^-/h^+) para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ no primeiro estado excitado (S_1), evidenciando as regiões de variação da densidade eletrônica associadas às transições entre os orbitais moleculares envolvidos na excitação.	79
Figura 13 – Mapas de calor da matriz de densidade de transição (TDM) do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ para a excitação $S_0 \rightarrow S_1$: (A) distribuição global das transições eletrônicas ao longo da molécula e (B) decomposição da TDM nos fragmentos moleculares definidos como 1 = NO, 2 = CYS, 3 = TPP e 4 = CQD_{CA} . As regiões representadas em vermelho indicam maiores contribuições para as transições eletrônicas, enquanto as regiões em azul correspondem a contribuições menos intensas ou desprezíveis.	80

Figura 14 –	Reatividade local para as formas protonadas do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. As regiões em vermelho e azul representam sítios reativos e inertes em relação a espécies radicais, respectivamente. Observa-se que a reatividade permanece predominantemente localizada no grupo SNO após a protonação. As designações +1, +2 e +3 correspondem aos diferentes estados de protonação do sistema, indicando a adição sucessiva de um, dois e três prótons, respectivamente.	82
Figura A1 –	Distribuição dos índices de Fukui f^- e f^+ para o sistema CQD -A, evidenciando as regiões mais suscetíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente.	94
Figura A2 –	Distribuição da reatividade local para diferentes disposições estruturais dos fragmentos TPP e CYS no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$. A configuração C0 corresponde à estrutura final adotada neste trabalho, enquanto C1 e C2 representam diferentes disposições estruturais investigadas para os fragmentos funcionais.	94
Figura A3 –	Distribuição da reatividade local para diferentes disposições estruturais dos fragmentos TPP e CYS no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP*}$. A configuração C0 corresponde à estrutura final adotada neste trabalho, enquanto C1 e C2 representam diferentes disposições estruturais investigadas para os fragmentos funcionais.	95
Figura A4 –	Distribuição dos índices de Fukui f^- e f^+ para as formas protonadas do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. As regiões associadas aos maiores valores de f^- e f^+ indicam os sítios mais suscetíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente. As designações +1, +2 e +3 correspondem aos diferentes estados de protonação do sistema, indicando a adição sucessiva de um, dois e três prótons, respectivamente.	95
Figura A5 –	Reatividade local dos sistemas protonados (#) e desprotonados (*) $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$, bem como do sistema adsorvido $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, considerando diferentes métodos de particionamento de carga (Hirshfeld, Mulliken e potencial eletrostático derivado) e solvente (DMSO em substituição à água). As regiões em vermelho e azul representam, respectivamente, sítios reativos e inertes em relação a espécies radicais.	96
Figura A6 –	Mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ em vácuo, água e DMSO. A distribuição das regiões de potencial positivo (azul) e negativo (vermelho) evidencia o efeito do ambiente solvente na localização de carga e na reatividade superficial do sistema.	96

- Figura A7 – Influência da densidade de grade no potencial eletrostático molecular (MEP): mapas de potencial eletrostático do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ obtidos utilizando diferentes densidades de grade. Não foram observadas variações significativas entre os resultados, indicando que as características qualitativas de localização de carga e reatividade permanecem preservadas independentemente da resolução da grade utilizada. 97
- Figura A8 – Espectro de absorção UV–Vis teórico do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ calculado utilizando o funcional B3LYP. Também são apresentadas as representações dos orbitais moleculares mais envolvidos nas transições eletrônicas associadas à banda principal em aproximadamente 331 nm e à região espectral próxima de 580 nm, correspondente à excitação relacionada à fotoativação para liberação de NO reportada experimentalmente. 97

Lista de Tabelas

Tabela 1	– Primeiros 10 estados excitados e transições eletrônicas calculadas para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ utilizando TD-DFT com o funcional $\omega B97X-D$. São apresentadas as energias de excitação vertical, os comprimentos de onda correspondentes (λ_{max}), as forças de oscilador (f) e as principais contribuições orbitais envolvidas em cada transição.	75
Tabela 2	– Transferência de carga interfragmento (doador $\rightarrow$ aceitador) associada à excitação eletrônica em aproximadamente 580 nm no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, calculada no nível DFT/ $\omega B97X-D/6-31G(d,p)$	81
Tabela 3	– Transferência de carga interatômica (doador $\rightarrow$ aceitador) associada à excitação eletrônica em aproximadamente 580 nm no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, calculada no nível DFT/ $\omega B97X-D/6-31G(d,p)$	81
Tabela 4	– Propriedades geométricas e energéticas dos sistemas baseados em NO e $S \dots NO$	83
Tabela A1	– Primeiros 10 estados excitados e transições eletrônicas para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ calculados por TD-DFT utilizando o funcional B3LYP. São apresentadas as energias de excitação vertical, os comprimentos de onda correspondentes (λ_{max}), as forças de oscilador (f) e as principais contribuições orbitais envolvidas em cada transição, acompanhadas de seus coeficientes ao quadrado (c^2).	98

Lista de Abreviaturas

BO	Born-Oppenheimer
CQD	Carbon Quantum Dot
DFT	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Density Functional Theory</i> (em português: Teoria do Funcional da Densidade)
GGA	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Generalized Gradient Approximation</i> (em português: Aproximação do Gradiente Generalizado)
HOMO	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (em português: Orbital Molecular Ocupado Mais Alto)
IFCA	Índice de Fukui Condensado ao Átomo
LDA	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Local Density Approximation</i> (em português: Aproximação da Densidade Local)
LSDA	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Local Spin Density Approximation</i> (em português: Aproximação da Densidade Local de Spin)
LUMO	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (em português: orbital molecular não ocupado mais baixo)
MEP	Acrônimo para a expressão em inglês <i>Molecular Electrostatic Potential</i> (em português: Potencial Eletrostático Molecular)
R-SNO	S-Nitrosotíol
TPP	Trifenilfosfina

Sumário

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVO	18
3	COMPONENTES DO SISTEMA	19
3.0.1	Carbon Quantum Dots	19
3.0.1.1	Mecanismos de Fluorescência em Carbon Quantum Dots	21
3.0.2	Trifenilfosfônio (TPP ⁺) como agente de direcionamento mitocondrial	22
3.0.3	Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS) e S-nitrosotióis (RSNOs)	23
4	MÉTODOS COMPUTACIONAIS	25
4.1	Teoria do Funcional da Densidade	25
4.1.1	Aproximações de Born-Oppenheimer	26
4.1.2	Teoremas de Hohenberg-Kohn	27
4.1.3	Equações de Kohn-Sham	29
4.2	Funcionais de Troca e Correlação	31
4.2.1	<i>Jacob's Ladder</i>	32
4.2.1.1	Aproximação da Densidade Local de Spin	32
4.2.1.2	Aproximação do Gradiente Generalizado	33
4.2.1.3	Aproximação meta-GGA	34
4.2.1.4	Energia de Troca Exata e Funcionais Híbridos	35
4.2.1.5	Funcionais duplamente híbridos	38
4.2.1.6	Funcionais com separação de alcance	38
4.2.1.7	Correções de dispersão	39
4.3	Conjunto de Bases	40
4.3.1	Bases Gaussianas e Slater	41
4.3.2	Bases do tipo <i>split-valence</i>	42
4.3.3	Contração de Conjunto de Bases	43
4.3.4	Basis Set Superposition and Incompleteness Errors (BSSE)	44
4.4	Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)	46
4.5	Índices de Fukui	49
4.6	Método de Particionamento de Hirshfeld	51
4.7	Análise e visualização das propriedades Eletrônicas	52
4.7.1	Representação no espaço real do elétron e do buraco	52
4.7.2	Contribuição de orbitais moleculares, funções de base, átomos e fragmentos nas distribuições de buraco e elétron	54

4.7.3	Caracterização quantitativa da distribuição de buraco e eletrón em todo o espaço	55
4.7.4	Matriz de densidade de transição e densidade de transição	56
4.7.5	Densidade de momento de dipolo elétrico e magnético de transição	58
4.7.6	Atração coulombiana entre buraco e elétron (<i>Exciton Binding Energy</i>) . . .	58
4.7.7	Transferência de carga interfragmento pelo método IFCT	59
4.7.7.1	Avaliação da percentagem de transferência de carga (%CT)	60
4.7.8	Matriz de densidade de transição	61
5	MATERIAIS E MÉTODOS	63
5.1	Materiais	63
5.2	Métodos	64
6	RESULTADOS	67
7	CONCLUSÃO	84
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
A	RESULTADOS COMPLEMENTARES	94

1 Introdução

No âmbito da pesquisa e desenvolvimento de dispositivos voltados para o tratamento de doenças, a biomedicina desempenha uma função essencial como um campo interdisciplinar. Dentro desse amplo domínio, destaca-se o *drug delivery* como uma técnica, onde a eficácia e a precisão na liberação de substâncias assumem papel central. A habilidade de direcionar medicamentos de forma direta aos locais específicos de ação no organismo representa um avanço significativo, contribuindo para a minimização de efeitos colaterais indesejados e aprimorando a eficácia dos tratamentos.

A incorporação da nanotecnologia no processo de entrega de medicamentos permite uma abordagem inovadora e altamente eficiente. Os nanomateriais, devido às suas propriedades únicas em escala nanométrica, oferecem vantagens notáveis na precisão e controle da liberação de fármacos. Ao manipular as características físicas e químicas desses materiais em níveis nanoscópicos, é possível otimizar a interação com células e tecidos específicos, viabilizando uma entrega direcionada.

Neste contexto os *Carbon Quantum Dots* (CQD), são nanomateriais, que têm atraído muita atenção desde sua descoberta devido às suas características ópticas e eletrônicas, como a fotoestabilidade e alto rendimento quântico (DUA et al., 2023). Além dessas, os CQDs apresentam solubilidade em água, que, juntamente com os aspectos já mencionados, facilita sua aplicação nas áreas de sensores químicos, biossensores, bio-imagem, optoeletrônica e *drug delivery* (PIRSAHEB; MOHAMMADI; SALIMI, 2019; LI et al., 2021).

Em sistemas de *drug delivery*, em especial, os CQDs tem demonstrado eficácia satisfatória na entrega de medicamentos. Isso se deve ao seu tamanho (menor que 10 nm), solubilidade e capacidade de manter o fármaco estável. Além disso, os CQDs também podem ser utilizados como vetores de entrega para transportar medicamentos diretamente para as células-alvo, reduzindo a toxicidade para as células saudáveis circundantes (HENNA; PRAMOD, 2020).

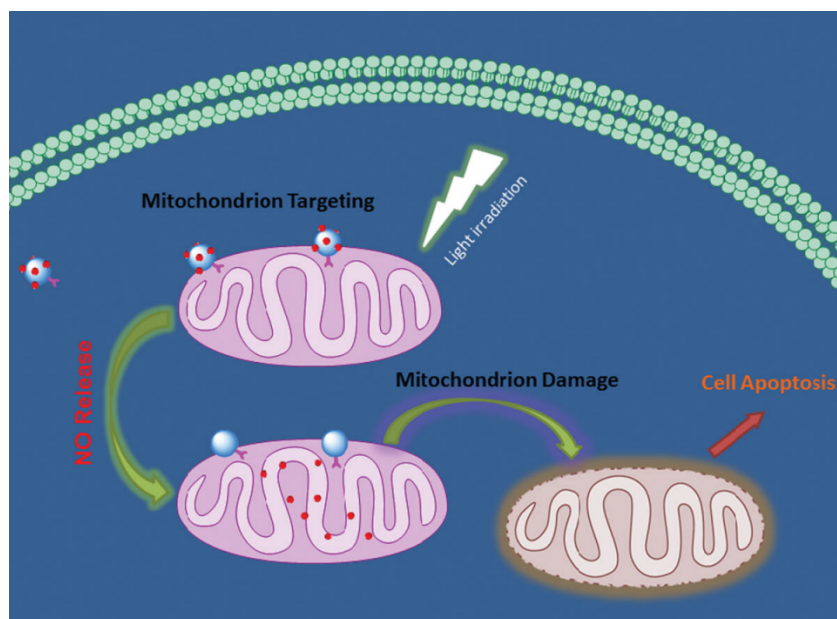
Estudos demonstram que os CQDs, quando modificados, podem ser eficazes na inibição do crescimento de células cancerígenas, reduzindo a proliferação celular e estimulando a apoptose (XU et al., 2014). No trabalho de Xu e colaboradores (2014), isto foi demonstrado a partir da funcionalização do CQD utilizando o grupo funcional S-nitrosotiol (R-SNOs) e a molécula trifenilfosfina (TPP). O grupo funcional R-SNO é responsável por estimular a apoptose na mitocôndria, enquanto o TPP atua como um facilitador para moléculas e nanopartículas se acumularem na mitocôndria (MARRACHE; DHAR, 2012).

Pesquisas nos mostram que quantidades razoáveis de $\text{NO}^{\bullet}$ provocam biogêneses mitocondrial e quantidades mais elevadas deste composto apresentam toxicidade para as mitocôndrias promovendo a apoptose (NISOLI; CARRUBA, 2006; RICHTER et al., 1995). Desta forma, é

necessário garantir que a liberação de $\text{NO}^{\bullet}$ seja rápida e em grande quantidade. No trabalho em questão, essas condições foram atingidas irradiando o CQD que possuía o grupo R-SNO imobilizado com luz (XU et al., 2014).

Um esquema ilustrativo de como o ocorre o processo de apoptose celular do trabalho de Xu e colaboradores pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 – Esquema ilustrativo da liberação e ataque do radical $\text{NO}^{\bullet}$



Fonte: Xu et al., 2014

Na Figura 1, observa-se o acúmulo do nanossistema CQD-TPP-SNO em uma mitocôndria-alvo. Esse direcionamento específico para a mitocôndria é possível devido às propriedades do TPP, sendo sua carga elétrica a principal contribuinte. Após o acúmulo do fármaco, este é ativado por meio da irradiação de luz. Devido à natureza fraca da ligação S-NO, uma excitação na molécula pode resultar na liberação de óxido nítrico (NO). Em contato com a mitocôndria, o NO estimula o processo de apoptose celular.

Embora a pesquisa anterior tenha demonstrado eficácia experimental ao estimular a apoptose mitocondrial, não foi realizada uma análise molecular aprofundada do fenômeno, como estudos de reatividade e otimização dos CQDs funcionalizado com esses compostos em diferentes geometrias.

Dessa forma, para aprofundar o entendimento molecular desse fenômeno, este estudo teve um enfoque na investigação da reatividade das geometrias hexagonais com terminações *armchair* e *zigzag* (ALVES; BATAGIN-NETO, 2023), quando funcionalizados com o grupo de interação R-SNOs e a molécula TPP, para verificar se a reatividade do grupo carreador $\text{NO}^{\bullet}$ permaneceu inalterada, independentemente da geometria adotada, ou se houve uma geometria que apresenta uma melhor reatividade do grupo carreador. Assim, foi possível adotar sistemas mais otimizados para a liberação deste analito.

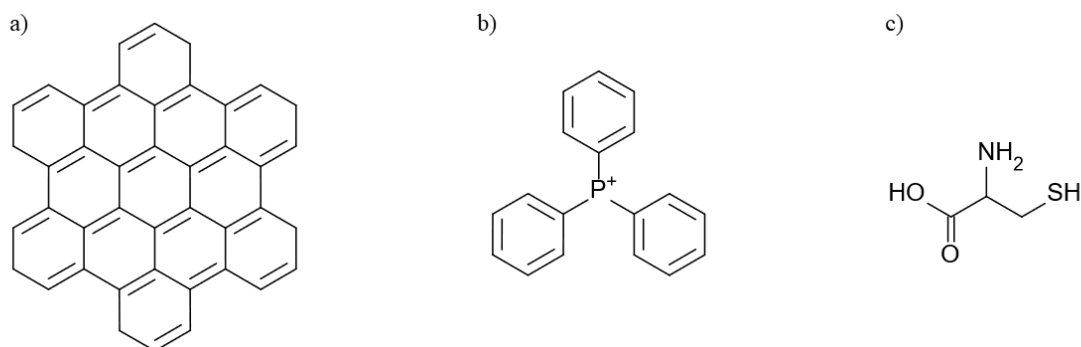
2 Objetivo

Investigar, à luz da teoria do funcional da densidade (DFT), os mecanismos envolvidos na modificação de modelos simplificados de pontos quânticos de carbono (CQDs) funcionalizados com o grupo S-nitrosotiol (R-SNOs) e a molécula trifenilfosfina (TPP), considerando diferentes geometrias com terminações *armchair* e *zigzag*. Busca-se compreender a estabilidade estrutural e eletrônica desses sistemas modificados, bem como elucidar os mecanismos associados à liberação do grupo NO[•], por meio da análise de propriedades eletrônicas e de reatividade.

3 Componentes do Sistema

O sistema desenvolvido neste trabalho é composto por diferentes elementos funcionais, cada um desempenhando um papel específico no desempenho global do nanossistema. Os carbon quantum dots (CQDs) atuam como a base estrutural e fluorescente, fornecendo estabilidade, propriedades ópticas e versatilidade química para funcionalização. O cátion trifenilfosfônio (TPP) é incorporado como agente de direcionamento mitocondrial, explorando seu caráter catiônico e lipofílico para acumulação seletiva nessa organela. Os S-nitrosotióis (RSNOs) atuam como doadores de óxido nítrico (NO), uma molécula sinalizadora de elevado interesse terapêutico. A cisteína, por sua vez, desempenha papel duplo, sendo utilizada tanto como unidade de ancoragem para modificação superficial dos CQDs quanto como precursor na formação de espécies nitrosadas. Nas subseções a seguir, cada um desses componentes será discutido quanto às suas propriedades estruturais, químicas e funcionais, bem como sua relevância para a construção do nanossistema proposto.

Figura 2 – Representação dos componentes do sistema investigado ao longo deste capítulo: (a) ponto quântico de carbono (CQD), (b) molécula de trifenilfosfina (TPP) e (c) cisteína (CYS). Esses constituintes formam a base estrutural dos modelos estudados, sendo posteriormente empregados na construção dos sistemas funcionalizados utilizados na análise de propriedades eletrônicas e de reatividade.



3.0.1 Carbon Quantum Dots

A primeira observação experimental de efeitos de confinamento quântico em cristais semicondutores tridimensionais foi reportada por A. I. Ekimov em 1981, no trabalho intitulado *Quantum Size Effect in Three-Dimensional Microscopic Semiconductor Crystals* (Ekimov; Onushchenko, 1981). Nesse estudo, cristais semicondutores embebidos em matrizes vítreas de silicato multicomponentes, dopadas com compostos de cobre e cloro ($\approx 1\%$), apresentaram alterações significativas em seus espectros ópticos à medida que o tamanho das partículas era reduzido.

Ekimov observou que a diminuição do raio dos cristais resultava em um deslocamento do espectro de absorção para menores comprimentos de onda (*short-wavelength shift*, também conhecido como *blue shift*), acompanhado de um alargamento das linhas excitônicas, efeito que persistia mesmo para cristais com dimensões da ordem de 20 Å. Tal comportamento foi atribuído ao confinamento quântico dos portadores de carga, que passam a ocupar níveis discretos de energia definidos pelas dimensões do cristal, aumentando a separação entre os níveis eletrônicos à medida que o tamanho diminui.

De modo a aprofundar a compreensão teórica desses efeitos em nanocristais semicondutores, Louis Brus, entre 1983 e 1984, desenvolveu um modelo detalhado para descrever a dependência das propriedades eletrônicas com o tamanho do cristal (BRUS, 1984). Brus demonstrou que, em cristais suficientemente pequenos, os estados excitados e os potenciais de ionização tornam-se fortemente dependentes do tamanho, de modo que mesmo nanocristais contendo milhares de unidades estruturais ainda não apresentam propriedades típicas do bulk. O efeito dominante nesse regime é a quantização do movimento do elétron e do buraco devido às dimensões finitas do cristal, enquanto a estrutura de bandas do material macroscópico continua a influenciar o sistema por meio das massas efetivas dos portadores.

Além disso, Brus destacou que, em semicondutores com ligações químicas fortes, os elétrons tendem a se delocalizar ao longo das bandas de valência e condução, permitindo a formação de excitons do tipo Wannier. Esses excitons tornam-se progressivamente mais proeminentes à medida que o tamanho do cristal diminui. Em contraste, materiais fracamente ligados, como cristais de gases nobres, apresentam excitons do tipo Frenkel, altamente localizados e associados a fortes distorções da rede cristalina, evidenciando a importância da natureza química do material no comportamento excitônico.

Ao longo das últimas décadas, os quantum dots (QDs) têm sido extensivamente investigados devido às suas propriedades ópticas e eletrônicas singulares, em especial sua fluorescência ajustável (ALIVISATOS, 1996; BRUCHEZ et al., 1998), que os torna promissores para aplicações em bioimagem e sistemas de drug delivery (MEDINTZ et al., 2005). No entanto, muitos QDs convencionais são baseados em semicondutores contendo metais pesados, como CdSe, CdTe e ZnS, cuja toxicidade e citotoxicidade limitam seu uso em sistemas biológicos (HARDMAN, 2006).

Nesse contexto, os carbon quantum dots (CQDs) emergem como uma alternativa atrativa, combinando propriedades fluorescentes com elevada biocompatibilidade, baixa toxicidade e estabilidade química. Os CQDs foram inicialmente observados de forma acidental durante a purificação de nanotubos de carbono de parede simples sintetizados por descarga de arco. No trabalho seminal de Xu et al. (2004), intitulado *Electrophoretic Analysis and Purification of Fluorescent Single-Walled Carbon Nanotube Fragments*, fragmentos fluorescentes à base de carbono foram isolados por eletroforese em gel, marcando o surgimento dessa nova classe de nanomateriais (XU et al., 2004).

Posteriormente, Sun et al. (2006) desenvolveram métodos de síntese capazes de produzir CQDs com tamanho controlado (<10 nm), propriedades ópticas reprodutíveis e emissão fluorescente dependente da excitação (SUN et al., 2006). A partir desse trabalho, o termo carbon quantum dots passou a ser amplamente adotado na literatura, consolidando a identidade desses nanomateriais.

3.0.1.1 Mecanismos de Fluorescência em Carbon Quantum Dots

A fluorescência é uma das características mais notáveis dos CQDs, sendo fundamental para suas aplicações em bioimagem, sensores químicos e dispositivos optoeletrônicos [8–10]. Apesar do intenso esforço experimental e teórico dedicado ao tema, a origem exata dessa emissão ainda não é completamente estabelecida, e diferentes modelos coexistem na literatura (BAKER; BAKER, 2010; ZHU et al., 2015). Nesta subseção, são discutidos os dois mecanismos mais aceitos: (i) transições eletrônicas associadas ao confinamento quântico e aos efeitos de bandgap no núcleo de carbono e (ii) emissões derivadas de estados de superfície associados a defeitos estruturais e grupos funcionais.

O primeiro mecanismo está relacionado às transições de bandgap em domínios pi-conjugados isolados, frequentemente descritos como ilhas sp^2 , presentes na estrutura dos CQDs (LI et al., 2015; WEN et al., 2014). Esses domínios podem se formar, por exemplo, a partir da redução de óxido de grafeno ou do fracionamento de folhas de grafeno em pequenas unidades, resultando em regiões sp^2 ricas em elétrons π isoladas em uma matriz sp^3 ou funcionalizada com oxigênio (LI et al., 2015). O isolamento desses domínios é essencial para evitar o quenching inter-ilha, permitindo a localização dos pares elétron–buraco e a ocorrência de emissão fluorescente, em acordo com estudos de dinâmica ultrarrápida que atribuem a emissão intrínseca dos CQDs a domínios sp^2 (WEN et al., 2014). O bandgap associado a cada domínio depende fortemente de seu tamanho, de modo que a fluorescência observada pode ser interpretada de forma análoga às transições eletrônicas em grandes moléculas aromáticas com energias bem definidas (LI et al., 2015).

Em contraste com o mecanismo intrínseco associado aos domínios sp^2 , o segundo mecanismo de emissão está relacionado à fluorescência originada em defeitos de superfície, associados à presença de domínios sp^2 imperfeitos, heteroátomos (como B, N, P e S) e grupos funcionais oxigenados (WANG; HU, 2014). Esses defeitos atuam como *energy traps*, nos quais pares elétron–buraco podem se recombinar radiativamente, dando origem à emissão no visível. Como diferentes defeitos apresentam níveis eletrônicos distintos, a emissão resultante pode ser multicolorida e, frequentemente, dependente da excitação. A passivação ou funcionalização da superfície dos CQDs tende a estabilizar esses estados, favorecendo recombinações radiativas mais eficientes e intensificando a fluorescência (LI et al., 2015).

É importante destacar que esses dois mecanismos não são mutuamente exclusivos e podem coexistir em um mesmo sistema, sendo sua contribuição relativa fortemente dependente

da rota sintética, do grau de oxidação e da funcionalização superficial dos CQDs. Em particular, emissões associadas a estados de superfície são frequentemente correlacionadas com a dependência da fluorescência em relação ao comprimento de onda de excitação, às condições do meio — como o pH — e à presença de grupos funcionais específicos, bem como à natureza dos precursores empregados. Essas características são amplamente observadas experimentalmente e reforçam que a fluorescência dos CQDs deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial, resultante da interação entre o núcleo carbonáceo e os estados eletrônicos introduzidos na superfície (WANG; HU, 2014; LI et al., 2012; JIANG et al., 2015).

3.0.2 Trifenilfosfônio (TPP^+) como agente de direcionamento mitocondrial

O trifenilfosfônio (TPP^+) é uma pequena molécula catiônica e lipofílica amplamente empregada como agente de direcionamento para mitocôndrias, organelas centrais para a produção de energia e regulação de processos celulares. Sua carga positiva combinada à elevada lipofilicidade permite a travessia eficiente de membranas biológicas e o acúmulo seletivo na matriz mitocondrial, tornando-o uma ferramenta valiosa para a entrega de fármacos, sondas fluorescentes e outros agentes bioativos (MURPHY, 2008).

O trifenilfosfônio (TPP^+) pertence à classe dos cátions lipofílicos, cujas propriedades físico-químicas explicam sua elevada eficiência como agentes de direcionamento mitocondrial. Essas moléculas são capazes de atravessar diretamente bicamadas fosfolipídicas sem a necessidade de mecanismos específicos de transporte, acumulando-se preferencialmente na mitocôndria em resposta ao elevado potencial de membrana mitocondrial negativo. A elevada permeabilidade dos cátions lipofílicos através de membranas biológicas decorre do baixo custo energético associado à sua transferência do meio aquoso para o núcleo hidrofóbico da membrana, resultado do balanço entre a energia de Born, que desfavorece a inserção do cátion, e a energia hidrofóbica, que a estabiliza (MURPHY, 2008). Nesse contexto, a carga positiva do TPP^+ , distribuída sobre um sistema π aromático, permanece estável mesmo após sua conjugação a diferentes unidades bioativas, preservando sua capacidade de direcionamento mitocondrial (KULKARNI et al., 2021).

O uso do trifenilfosfônio (TPP^+) como agente de direcionamento mitocondrial foi introduzido por Liberman et al. em 1995, quando cátions TPP alquilados foram empregados como sondas para investigar processos associados ao estresse oxidativo mitocondrial (LIBERMAN et al., 1969). A partir desse trabalho, o TPP^+ consolidou-se como um dos vetores mitocondriais mais explorados, sendo progressivamente incorporado ao desenvolvimento de sondas fluorescentes, antioxidantes e sistemas de liberação direcionada. Essa ampla adoção refletiu não apenas a robustez do conceito original, mas também a versatilidade do TPP^+ como unidade modular em abordagens voltadas ao estudo da bioenergética mitocondrial e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas (MURPHY, 2008).

O acúmulo mitocondrial mediado por TPP^+ é impulsionado principalmente pelo po-

tencial de membrana mitocondrial, que é negativo e tipicamente varia entre -150 e -180 mV (MURPHY, 1997). Em células tumorais, esse potencial é frequentemente ainda mais negativo em comparação às células normais, apresentando diferenças da ordem de 60 mV ou mais, refletindo a maior demanda energética e as alterações metabólicas características do câncer (INDIG et al., 2000). Estudos comparativos envolvendo um grande conjunto de linhagens celulares indicam que a maioria das células tumorais apresenta potencial de membrana mitocondrial mais elevado em módulo do que células epiteliais normais, favorecendo a acumulação seletiva de cátions lipofílicos como o TPP^+ (CHENG et al., 2023; INDIG et al., 2000). Essa diferença confere um grau intrínseco de seletividade, contribuindo para a redução de efeitos adversos em tecidos saudáveis.

Além dessas características, o TPP^+ apresenta vantagens práticas em relação a outros DLCs, como elevada estabilidade química em sistemas biológicos, síntese relativamente simples e facilidade de conjugação com diferentes plataformas moleculares e nanosistemas. Esses fatores justificam sua ampla adoção como agente de direcionamento mitocondrial em estratégias terapêuticas e diagnósticas (CHENG et al., 2023).

3.0.3 Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS) e S-nitrosotióis (RSNOs)

As espécies reativas de nitrogênio (reactive nitrogen species, RNS) compreendem um conjunto de moléculas nitrogenadas altamente reativas formadas a partir do óxido nítrico (NO) e de suas interações com outras espécies redox em sistemas biológicos (RADI, 2013; MARTÍNEZ; ANDRIANTSITOHAINA, 2009). Essas espécies incluem o próprio NO, o peroxinitrito (ONOO^-), o dióxido de nitrogênio (NO_2) e os S-nitrosotióis (RSNOs), que participam de processos de sinalização celular e também de mecanismos associados ao estresse nitrosativo.

O óxido nítrico é uma molécula gasosa, relativamente lipofílica e de curta meia-vida, capaz de difundir rapidamente através de membranas celulares (ANDRABI et al., 2023). Em condições fisiológicas, o NO atua como importante mediador de sinalização, regulando processos como vasodilatação, neurotransmissão, resposta imune e modulação da função mitocondrial (SOUNDARARAJAN; DHARMARAJAN; SAMJI, 2023). Entretanto, sua elevada reatividade permite a formação de espécies secundárias, como o peroxinitrito, especialmente na presença de ânion superóxido, o que pode levar a modificações oxidativas e nitrosativas em proteínas, lipídios e DNA (RADI, 2013).

Nesse contexto, os S-nitrosotióis (RSNOs) representam uma estratégia biológica relevante para o armazenamento e a liberação controlada de NO. Os RSNOs são caracterizados pela formação da ligação S–NO a partir da nitrosação de grupos tiol ($-\text{SH}$), sendo a cisteína e seus derivados alguns dos principais substratos endógenos desse processo (STAMLER et al., 1992; FOSTER; HESS; STAMLER, 2009). Em sistemas biológicos, esses compostos atuam como reservatórios relativamente estáveis de NO, capazes de liberar a molécula sob estímulos específicos, como variações de pH, luz, presença de metais de transição ou agentes redutores,

contribuindo para a modulação de vias de sinalização celular e processos apoptóticos.

A decomposição dos RSNOs pode ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo exposição à luz (fotólise homolítica), aumento de temperatura, variações de pH, presença de íons metálicos de transição (como Cu^+ / Cu^{2+}) e interações redox com outras espécies celulares (WILLIAMS, 1999; BRONIOWSKA; HOGG, 2012). Essa multiplicidade de rotas de clivagem confere aos RSNOs grande versatilidade como doadores de NO, permitindo controle espacial e temporal da sinalização nitrérgica.

Do ponto de vista biológico, a liberação localizada de NO a partir de RSNOs pode levar à formação de outras RNS, como o peroxinitrito, especialmente em ambientes ricos em espécies reativas de oxigênio (ROS) (WILLIAMS, 1999). Em concentrações moderadas, essas espécies participam de processos regulatórios, enquanto em níveis elevados podem induzir estresse nitrosativo, danos oxidativos a proteínas, lipídios e DNA, e ativação de vias apoptóticas.

Particularmente no contexto oncológico, as RNS desempenham um papel dual. Em baixas concentrações, o NO pode favorecer a sobrevivência celular, angiogênese e progressão tumoral. Em contrapartida, concentrações elevadas ou liberação direcionada de NO em compartimentos subcelulares específicos, como a mitocôndria, podem desencadear disfunção mitocondrial, inibição da cadeia respiratória, aumento da produção de ROS e indução de apoptose celular (BROWN; BORUTAITE, 2001). Essa dependência da concentração, do local de liberação e do tempo de exposição torna os sistemas baseados em RSNOs particularmente atraentes para aplicações terapêuticas.

Dessa forma, a incorporação de RSNOs em nanosistemas permite combinar a estabilidade relativa desses compostos com a possibilidade de liberação controlada de NO em microambientes específicos. Quando associados a plataformas fluorescentes e agentes de direcionamento mitocondrial, como os CQDs e o TPP+, respectivamente, os RSNOs tornam-se ferramentas promissoras para estratégias de terapia direcionada e sistemas teranósticos, unindo liberação controlada de NO e monitoramento óptico em tempo real.

4 Métodos Computacionais

4.1 Teoria do Funcional da Densidade

O nascimento da mecânica quântica é frequentemente associado ao trabalho de Max Planck especificamente com seu artigo publicado em dezembro de 1900 que descreve a teoria dos quanta de energia, intitulado *On the Law of Distribution of Energy in the Normal Spectrum* (PLANCK, 1901). Esse trabalho pioneiro de Planck estabeleceu as bases para a compreensão quantizada da energia, um conceito fundamental na mecânica quântica. Décadas depois, a mecânica quântica teve uma importante contribuição do cientista Erwin Schrödinger com a equação de Schrödinger (SCHRÖDINGER, 1926), foi um passo crucial na formalização da teoria quântica, fornecendo uma descrição matemática precisa do comportamento dos sistemas quânticos, como átomos e moléculas.

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(r,t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(r,t)}{\partial x^2} + V(r)\Psi(r,t) \quad (4.1)$$

Embora a equação de Schrödinger tenha sido um avanço notável na descrição quantitativa de sistemas quânticos, sua resolução analítica torna-se rapidamente impraticável à medida que a complexidade dos sistemas aumenta. A dificuldade em resolver a equação de Schrödinger para sistemas além do átomo de hidrogênio reside na interação complexa entre múltiplos elétrons em átomos e moléculas. Para sistemas com mais de um elétron, a equação de Schrödinger torna-se uma equação de muitos corpos, e encontrar soluções analíticas exatas torna-se uma tarefa desafiadora devido à natureza intrincada e não linear das interações.

Essa complexidade aumenta exponencialmente com o número de elétrons, exigindo considerações detalhadas da interação eletromagnética entre todos os pares de elétrons, o que é altamente desafiador devido à falta de métodos analíticos gerais. A introdução de fatores como a repulsão eletrostática e a correlação eletrônica complicam ainda mais a resolução analítica.

Diante dessa dificuldade, surge a necessidade de abordagens computacionais. Métodos numéricos e algoritmos computacionais, muitas vezes baseados em técnicas de aproximação, se tornam essenciais para lidar com a complexidade dos cálculos envolvidos. A teoria do funcional da densidade (DFT) é um exemplo notável dessa transição para métodos computacionais. Ao invés de resolver a equação de Schrödinger diretamente para cada elétron, a DFT se concentra na densidade eletrônica, reduzindo a complexidade do problema.

Uma das teorias preliminares no desenvolvimento da DFT, foram as aproximações de Thomas-Fermi (1927). Embora as aproximações de Thomas-Fermi tenham introduzido o conceito de usar a densidade eletrônica como uma variável central para descrever sistemas

quânticos, essa abordagem tinha limitações significativas e não era capaz de fornecer resultados precisos. Em particular, as aproximações de Thomas-Fermi não levavam em conta a troca e a correlação eletrônica de maneira adequada e não eram capazes de descrever corretamente muitos aspectos da estrutura eletrônica de sistemas complexos.

A DFT moderna, como a conhecemos hoje, teve seu início na década de 1960, quando as contribuições fundamentais de Pierre Hohenberg e Walter Kohn estabeleceram a base teórica para a DFT. Os teoremas Hohenberg-Kohn, publicado em 1964, estabeleceu que a densidade eletrônica contém toda a informação necessária para calcular todas as propriedades observáveis de um sistema quântico, fornecendo uma base teórica sólida para a DFT. A partir daí, Kohn e seus colaboradores desenvolveram a equação de Kohn-Sham, que permite tratar sistemas quânticos complexos de maneira muito mais precisa do que as aproximações de Thomas-Fermi.

4.1.1 Aproximações de Born-Oppenheimer

Quando consideramos a descrição completa de um sistema molecular devemos levar em conta todos os movimentos dos núcleos e elétrons, e as suas interações, desta forma a Hamiltoniana deste sistema em unidades atômicas pode ser dada como:

$$\begin{aligned} \hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = & - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_{\vec{R}_A}^2 - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 \\ & - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} \end{aligned} \quad (4.2)$$

A aproximação de Born-Oppenheimer (BO) permite o desacoplamento do núcleo e do movimento eletrônico devido a massa do núcleo ser muito maior que a massa de um elétron (aproximadamente duas mil vezes maior). Assim como o movimento do núcleo é muito menor que o movimento dos elétrons, a energia cinética dos núcleos se torna um termo constante em relação ao movimento dos elétrons, nas aproximações de BO.

$$\vec{R}_A = \text{const}; A = 1, \dots, M \quad (4.3)$$

Deste modo considerando aproximação de BO reduzimos (3.2)

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \\ & + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} \end{aligned} \quad (4.4)$$

Outra consequência da aproximação de BO é que a interação núcleo-núcleo é constante.

$$E_{nuc} \equiv \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} = const \quad (4.5)$$

Deste modo (3.5) se torna

$$\widehat{H}_e = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (4.6)$$

Aplicando a Função de Onda

$$\begin{aligned} \left[- \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + E_{nuc} \right] \Psi &= E \Psi \\ \left[- \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right] \Psi &= E' \Psi \end{aligned} \quad (4.7)$$

A equação (3.7) representa a equação de Schrödinger para N elétrons em um potencial externo aplicado pelo núcleo

$$\left[- \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\vec{r}_i}^2 + V_{ext}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right] \Psi_e = E_e \Psi_e \quad (4.8)$$

Onde o potencial externo é dado por

$$V_{ext} = - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}_i|} \quad (4.9)$$

Onde denominamos o hamiltoniano eletrônico. A equação de Schrödinger para todos os elétrons do sistema (3.7) pode ser escrita então como

$$\widehat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (4.10)$$

4.1.2 Teoremas de Hohenberg-Kohn

O teorema de Hohenberg-Kohn é um resultado importante na DFT e foi apresentado em um artigo intitulado *Inhomogeneous Electron Gas* (HOHENBERG; KOHN, 1964) por Pierre Hohenberg e Walter Kohn.

O primeiro teorema de Hohenberg e Kohn afirma que a densidade eletrônica de um sistema é uma função única do potencial externo que age sobre as partículas eletrônicas desse sistema. Isso implica que, se você conhece a densidade eletrônica de um sistema, você pode determinar o potencial externo que age sobre esse sistema de maneira única.

A prova deste teorema é feita por *reductio ad absurdum*. Considerando dois potenciais externos, V_{ext} e V'_{ext} , que diferem por mais do que uma constante, contudo resultam na mesma densidade eletrônica $n(\vec{r})$ associada aos estados fundamentais não degenerados correspondentes de N partículas. Estes dois potenciais nos levam a dois hamiltonianos diferentes $\hat{H}$ e $\hat{H}'$, associando estas hamiltonianas a estados obtemos

$$\langle \phi | H | \phi \rangle = E_0 < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle \quad (4.11)$$

Como os dois hamiltonianos diferem-se pelo potencial externo

$$E_0 < E'_0 + \left\langle \Psi' | \hat{T} + \hat{V}_{elec} + \hat{V}_{ext} - \hat{T} - \hat{V}_{elec} - \hat{V}'_{ext} | \Psi' \right\rangle \quad (4.12)$$

De onde obtemos

$$E_0 < E'_0 - \int n(\vec{r}) \{ V_{ext} - V'_{ext} \} d\vec{r}. \quad (4.13)$$

De forma semelhante

$$E'_0 < E_0 - \int n(\vec{r}) \{ V_{ext} - V'_{ext} \} d\vec{r}. \quad (4.14)$$

Onde $n(\vec{r})$ é a função da densidade eletrônica.

Desta forma somando (3.13) e (3.14) obtemos a seguinte condição:

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0 \text{ or } 0 < 0. \quad (4.15)$$

Como essa suposição conduz a uma contradição, conclui-se que ela é inválida. Desse modo, dois potenciais externos V_{ext} e V'_{ext} que diferem por mais do que uma constante não podem produzir a mesma densidade eletrônica $n(\vec{r})$. Consequentemente, um potencial externo está univocamente associado a uma única densidade eletrônica.

O segundo teorema nos diz que para qualquer sistema quântico de partículas, existe uma única densidade eletrônica que minimiza a energia funcional total, sujeita à condição de que essa densidade eletrônica deve ser normalizável ao número total de elétrons.

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = T[\tilde{n}] + V_{elec}[\tilde{n}] + \int \tilde{n}(\vec{r}) V_{ext} d\vec{r} = E[\tilde{n}] \geq E_0[n_0] = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle \quad (4.16)$$

Este teorema é fundamental para a DFT, pois estabelece que, para determinar a densidade eletrônica de um sistema, basta encontrar a densidade que minimiza a energia total do sistema, sujeita à condição de normalização.

$$\int n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (4.17)$$

4.1.3 Equações de Kohn-Sham

A equação de Kohn-Sham foi introduzida no artigo intitulado *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects* (Kohn; Sham, 1965). Este artigo é amplamente reconhecido como o trabalho seminal que apresentou a equação de Kohn-Sham e a teoria da densidade funcional (DFT) tal como a conhecemos hoje.

A ideia por trás da equação de Kohn-Sham é dividir o sistema de muitos elétrons em um conjunto fictício de elétrons independentes que interagem com um potencial efetivo, conhecido como o potencial Kohn-Sham. Esses elétrons independentes são chamados de elétrons de Kohn-Sham e não correspondem diretamente aos elétrons reais do sistema, mas sua densidade eletrônica é projetada para ser a mesma que a dos elétrons reais.

$$E = \int v(\mathbf{r})n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + G[n] \quad (4.18)$$

Onde $v(\mathbf{r})$ é o potencial externo efetivo, $n(\mathbf{r})$ é a densidade e $G[n]$ é o funcional universal dado como:

$$G[n] \equiv T_s[n] + E_{xc}[n] \quad (4.19)$$

De onde temos que $T_s[n]$ é a energia cinética do sistema não interagente e E_{xc} é a contribuição de troca e correlação além da energia clássica de Coulomb e da energia cinética não interagente. O valor exato de E_{xc} é desconhecido. Contudo, considerando um sistema cuja densidade eletrônica varia lentamente no espaço, Kohn e Sham mostraram que o funcional pode ser aproximado pela energia de troca e correlação de um gás eletrônico homogêneo avaliada localmente, resultando na seguinte expressão conhecida atualmente como Aproximação da Densidade Local (LDA)¹

$$E_{xc}^{LDA}[n] = \int n(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(n(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (4.20)$$

Onde ε_{xc} representa a energia de troca e correlação por elétron de um gás eletrônico homogêneo, em função da densidade eletrônica n .

A densidade eletrônica que minimiza o funcional de energia total deve satisfazer a condição de estacionariedade sob a restrição de número fixo de partículas,

$$\int n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (4.21)$$

Aplicando o método variacional com multiplicador de Lagrange, obtém-se:

$$\int \delta n(\mathbf{r}) \left[v(\mathbf{r}) + \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\delta T_s[n]}{\delta n(\mathbf{r})} + v_{xc}(n(\mathbf{r})) - \mu \right] d\mathbf{r} = 0 \quad (4.22)$$

¹ A forma abaixo foi introduzida por Kohn e Sham no limite de densidade lentamente variável; a denominação “Local Density Approximation (LDA)” consolidou-se posteriormente na literatura.

Onde o potencial de troca e correlação é definido como:

$$v_{\text{xc}}(n) = \frac{d}{dn} (n\epsilon_{\text{xc}}(n)) \quad (4.23)$$

A energia cinética do sistema não interagente é dada por:

$$T_s[n] = -\frac{1}{2} \sum_i \int \psi_i^* \nabla^2 \psi_i d^3r \quad (4.24)$$

De modo a resolver o problema de muitos corpos, Kohn e Sham propuseram substituir o sistema interagente por um sistema auxiliar não interagente.

Assim o ansatz² de Kohn-Sham parte do princípio de que a densidade do estado fundamental do sistema original interativo é equiparável à de um sistema não interativo específico. Este ansatz resulta então em equações para partículas independentes no sistema não interativo, estas equações podem ser resolvidas incorporando os funcionais de troca e correlação na DFT.

O mapeamento entre o sistema interagente e o sistema não interagente é garantido pelos teoremas de Hohenberg–Kohn, assumindo que a densidade do estado fundamental pode ser reproduzida por um sistema auxiliar de partículas não interagentes.

Deste modo utilizando a solução proposta por Kohn-Sham para representar a densidade

$$n(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (4.25)$$

A função de onda ψ_i é uma solução para a equação de Schrödinger fictícia associada ao potencial efetivo. Ela descreve a distribuição espacial da probabilidade de encontrar o elétron no estado i .

Portanto a solução da equação de Schrödinger para um sistema de uma partícula, visto que os elétrons no sistema fictício não possuem interação é dada por

$$\hat{H}^{KS} \psi_i(\mathbf{r}) = \left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + [\varphi(\mathbf{r}) + v_{\text{xc}}(n(\mathbf{r}))] \right\} \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (4.26)$$

Onde

$$[\varphi(\mathbf{r}) + v_{\text{xc}}(n(\mathbf{r}))] = V_{KS} \quad (4.27)$$

Onde

$$\varphi(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}', \quad (4.28)$$

² Um ansatz é uma solução proposta de uma ou mais equações iniciais, dos teoremas ou valores que descrevem uma solução física ou matemática.

Desta forma a equação 3.27 pode ser escrita como:

$$\hat{H}^{KS}\psi_i(\mathbf{r}) = \left\{-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{KS}\right\}\psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\psi_i(\mathbf{r}) \quad (4.29)$$

Apesar de a equação de Kohn–Sham transformar o problema de muitos corpos em um conjunto de equações de partículas independentes, a exatidão do método depende inteiramente da qualidade da aproximação adotada para o funcional de troca e correlação. A determinação de formas adequadas para esse funcional constitui, portanto, o principal desafio da DFT moderna.

4.2 Funcionais de Troca e Correlação

A precisão da DFT depende criticamente da forma adotada para o funcional de troca e correlação. Ao longo das últimas décadas, diversas aproximações foram desenvolvidas, podendo ser classificadas segundo dois critérios principais: (i) o nível de sofisticação formal, frequentemente organizado pela chamada Escada de Jacob, e (ii) o método de construção, distinguindo-se funcionais empíricos (ou semiempíricos) e não empíricos (PERDEW, 2001a; PERDEW et al., 2004).

Funcionais empíricos possuem parâmetros ajustados com base em dados experimentais ou resultados de cálculos de alta precisão, visando otimizar o desempenho para determinados conjuntos de sistemas. Embora frequentemente apresentem excelente desempenho dentro do domínio para o qual foram calibrados, sua capacidade de generalização pode ser limitada.

Alguns funcionais semiempíricos introduzem parâmetros ajustáveis que não são estritamente determinados por restrições formais da teoria. Um exemplo amplamente utilizado é o funcional híbrido B3LYP (BECKE, 1988; LEE; YANG; PARR, 1988a), cujos coeficientes foram ajustados empiricamente. Embora apresente excelente desempenho para diversas propriedades moleculares, essa estratégia pode comprometer a transferência do funcional para classes de sistemas distintas e reduzir o grau de fundamentação em princípios exatos da teoria (PERDEW et al., 2004).

De maneira análoga, os funcionais não empíricos são construídos de modo a satisfazer diversas restrições formais exatas conhecidas da teoria, consideradas necessárias para uma descrição fisicamente consistente dos sistemas eletrônicos. Por essa razão, tendem a apresentar maior transferibilidade e desempenho mais uniforme para diferentes classes de sistemas. Um funcional é considerado uniforme quando apresenta resultados sistematicamente bons — isto é, próximos dos melhores valores obtidos — para diferentes propriedades e sistemas, sem depender de parametrizações específicas para cada caso (PERDEW et al., 2004).

4.2.1 Jacob's Ladder

Embora os funcionais não empíricos sejam construídos com base em restrições formais conhecidas, diferentes estratégias podem ser adotadas para incorporar tais condições na forma funcional de E_{xc} . Nesse contexto, Perdew propôs a chamada “escada de Jacob”, uma metáfora que organiza as aproximações ao funcional de troca–correlação segundo o nível crescente de informação incorporada na densidade eletrônica. Cada degrau representa uma tentativa sistemática de aproximar o funcional exato, satisfazendo progressivamente um conjunto maior de propriedades formais (PERDEW, 2001b).

4.2.1.1 Aproximação da Densidade Local de Spin

O primeiro degrau da escada de Jacob corresponde à Aproximação da Densidade Local de Spin (*LSDA – Local Spin-Density Approximation*), que constitui o ponto de partida das aproximações modernas ao funcional de troca–correlação. Nessa abordagem, assume-se que a energia de troca–correlação em cada ponto do espaço pode ser aproximada pela energia de um gás eletrônico uniforme com densidade local igual à densidade do sistema real.

$$E_{xc}^{LSDA}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int n(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}^{unif}(n_{\uparrow}(r), n_{\downarrow}(r)) d\mathbf{r}. \quad (4.30)$$

$$E_{xc}^{LDA}[n] = \int n(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}^{unif}(n(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (4.31)$$

Onde $E_{XC(n_{\uparrow}, n_{\downarrow})}$ é a energia de troca e correlação por partícula de um elétron em um gás com densidade de spin uniforme.

Historicamente, a ideia de uma descrição local da troca remonta à aproximação $X\alpha$ proposta por Slater (SLATER, 1951), na qual a energia de troca é expressa como uma função explícita da densidade eletrônica, desconsiderando efeitos de correlação. A formulação moderna da LSDA, contudo, fundamenta-se nos resultados exatos conhecidos para o gás eletrônico uniforme.

Nessa abordagem, a energia de troca e correlação em cada ponto do espaço depende exclusivamente do valor local da densidade eletrônica, sendo construída a partir do modelo do gás eletrônico uniforme. Apesar de sua simplicidade conceitual, a LDA representa um marco importante no desenvolvimento da DFT moderna, pois estabelece a primeira aproximação prática para o funcional de troca–correlação.

Em sistemas de camada fechada, a LSDA reduz-se à LDA, uma vez que as densidades de spin são iguais. Contudo a LSDA tem um problema que somente um elétron ou buraco de curto alcance pode ser descrito pela densidade local em r , outro problema é que a correlação eletrônica é sempre sobreestimada e consequentemente o mesmo acontece com a energia de ligação, levando a uma estabilização artificial do sistema com altos estados de spin (JENSEN, 2006).

Dessa forma, embora a LDA satisfaça algumas restrições formais importantes, ela falha em outras igualmente fundamentais. Essas limitações justificam a necessidade de aproximações mais sofisticadas, que incorporam informações adicionais sobre a densidade eletrônica, conduzindo aos degraus subsequentes da escada de Jacob.

4.2.1.2 Aproximação do Gradiente Generalizado

A evolução natural da LSDA consiste em sua generalização para sistemas eletrônicos não uniformes. Para isso, introduz-se dependência explícita não apenas da densidade eletrônica local, mas também de sua variação espacial, por meio do gradiente da densidade (JENSEN, 2006). Essa generalização conduz às aproximações do gradiente generalizado (GGA), nas quais o funcional de troca–correlação passa a depender de $n(\mathbf{r})$ e $\nabla n(\mathbf{r})$.

Entretanto, a inclusão de termos dependentes do gradiente deve ser realizada com cuidado. Expansões de gradiente ingênuas podem, em determinadas regiões do espaço, produzir contribuições positivas para a energia de correlação (JENSEN, 2006). Tal comportamento é inconsistente com a definição formal da energia de correlação, dada por

$$E_c = E_{\text{exato}} - E_{\text{HF}}. \quad (4.32)$$

Pelo princípio variacional, a energia de Hartree–Fock constitui um limite superior para a energia eletrônica exata, implicando que $E_c \leq 0$. Assim, a energia de correlação deve ser sempre negativa ou nula.

Do ponto de vista microscópico, essa propriedade está relacionada à estrutura do buraco de correlação (ou buraco de Coulomb), cuja integral satisfaz

$$\int n_c(\mathbf{r}, \mathbf{r}') d\mathbf{r}' = 0, \quad (4.33)$$

garantindo conservação de carga. Embora essa condição de soma não imponha diretamente a negatividade de E_c , a forma do buraco de correlação — caracterizada por uma redução da probabilidade de encontrar elétrons a curtas distâncias — assegura que a contribuição líquida da interação Coulombiana seja estabilizadora. Portanto, funcionais bem construídos devem respeitar tanto as restrições variacionais quanto as propriedades estruturais do buraco de correlação.

Dessa maneira, a *Generalized Gradient Approximation* (GGA) surge como o segundo degrau da escada de Jacob, generalizando a LSDA ao incluir dependência explícita não apenas da densidade eletrônica local $n(\mathbf{r})$, mas também de sua variação espacial, por meio do gradiente $\nabla n(\mathbf{r})$. Essa generalização permite descrever de forma mais adequada sistemas eletrônicos não uniformes, nos quais a densidade apresenta variações significativas no espaço.

$$E_{\text{xc}}^{\text{GGA}}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int n(\mathbf{r}) \varepsilon_{\text{xc}}^{\text{GGA}}(n_{\uparrow}(\mathbf{r}), n_{\downarrow}(\mathbf{r}), \nabla n_{\uparrow}, \nabla n_{\downarrow}) d\mathbf{r}. \quad (4.34)$$

Entretanto, a introdução do gradiente deve preservar restrições formais fundamentais associadas à estrutura do buraco de troca e correlação. Em particular, o buraco de troca (buraco de Fermi) deve integrar-se a -1 , refletindo o princípio de exclusão de Pauli, enquanto o buraco de correlação (buraco de Coulomb) deve integrar-se a 0 , garantindo conservação de carga. Funcionais GGA bem construídos impõem explicitamente essas condições, assegurando consistência física mesmo com a inclusão de informações adicionais sobre a inhomogeneidade da densidade.

Entre as diversas aproximações do tipo GGA propostas na literatura, destaca-se o funcional de troca–correlação de Perdew, Burke e Ernzerhof (PBE) (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996), amplamente utilizado em química e física do estado sólido. Sua construção parte da expansão de gradiente válida para densidades lentamente variantes; entretanto, a expansão do buraco de troca não preserva a condição exata de negatividade em todo o espaço, gerando contribuições espúrias para grandes valores do gradiente reduzido. Para restaurar as propriedades fundamentais do buraco, como negatividade, normalização correta e recuperação do limite lentamente variante introduz-se um procedimento de *cutoff* das contribuições de grande gradiente (PERDEW, 2001b). A parametrização analítica resultante satisfaz restrições formais adicionais, como a desigualdade de Lieb–Oxford e o comportamento correto sob escalamento uniforme de alta densidade. Os parâmetros introduzidos no funcional são determinados exclusivamente por essas condições exatas e por constantes fundamentais, não havendo ajuste a dados experimentais. Dessa forma, o PBE constitui um exemplo paradigmático de GGA não empírica baseada em restrições.

4.2.1.3 Aproximação meta-GGA

Prosseguindo na escada de Jacob, o passo seguinte à GGA consiste na introdução de informações adicionais que permitam distinguir, de maneira mais refinada, diferentes regimes eletrônicos locais. Enquanto as GGAs dependem apenas da densidade eletrônica $n(\mathbf{r})$ e de seu gradiente $\nabla n(\mathbf{r})$, as aproximações do tipo *meta-Generalized Gradient Approximation* (meta-GGA) incorporam também grandezas de ordem superior, como o laplaciano da densidade $\nabla^2 n(\mathbf{r})$ e, mais frequentemente, a densidade de energia cinética orbital

$$E_{xc}^{MGGA}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int n(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}^{MGGA}(n_{\uparrow}(r), n_{\downarrow}(r), \nabla n_{\uparrow}, \nabla n_{\downarrow}, \tau_{\uparrow}, \tau_{\downarrow}) d\mathbf{r}. \quad (4.35)$$

$$\tau(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla \phi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (4.36)$$

onde ϕ_i são os orbitais de Kohn–Sham ocupados.

A inclusão de $\tau(\mathbf{r})$ torna o funcional implicitamente dependente dos orbitais de Kohn–Sham, permitindo diferenciar regiões de ligação covalente, regiões dominadas por elétrons quase livres e regiões de caráter de camada fechada. Dessa forma, a meta-GGA representa o terceiro

degrau da escada de Jacob, oferecendo maior flexibilidade sem ainda introduzir troca exata explícita.

Embora a meta-GGA seja formalmente não local quando considerada como funcional puro da densidade devido à dependência implícita da densidade de energia cinética orbital $\tau(\mathbf{r})$ nos orbitais de Kohn–Sham ela permanece semilocal como funcional dos orbitais, uma vez que todas as quantidades são avaliadas no mesmo ponto do espaço. Por essa razão, seu custo computacional não é significativamente maior que o das GGAs convencionais, mantendo-se muito inferior ao dos funcionais híbridos (PERDEW, 2001b).

De modo geral, meta-GGAs preservam as propriedades formais importantes já satisfeitas por boas GGAs, incluindo o comportamento adequado da resposta linear do gás eletrônico uniforme. A introdução da densidade de energia cinética orbital permite uma discriminação mais refinada entre diferentes regimes eletrônicos, refletindo-se em melhorias sistemáticas para propriedades energéticas e estruturais de átomos e sólidos, como energias de atomização e parâmetros de rede (PERDEW et al., 1999; KURTH; PERDEW; BLAHA, 1999).

Entretanto, a maior flexibilidade funcional pode afetar a descrição de certos comprimentos de ligação moleculares, particularmente em interações fracas ou ligações de hidrogênio. Em regimes de baixa densidade ou forte interação eletrônica, nos quais LSDA e GGA apresentam erros significativos associados à auto-interação e instabilidades espúrias, meta-GGAs tendem a fornecer uma descrição mais estável e fisicamente consistente (SEIDL; PERDEW; KURTH, 2000). Embora não eliminem completamente o erro de auto-interação, representam um avanço substancial na aproximação semilocal do funcional de troca–correlação.

4.2.1.4 Energia de Troca Exata e Funcionais Híbridos

A energia de troca exata no formalismo de Kohn–Sham é formalmente idêntica à energia de troca do método de Hartree–Fock, sendo expressa explicitamente em termos dos orbitais ocupados. Diferentemente das aproximações semilocais discutidas anteriormente, a troca exata constitui um funcional totalmente não local dos orbitais de Kohn–Sham, pois envolve integrais bilocais no espaço real.

A forma da energia de Hartree–Fock é dada por

$$E = \sum_i^{occ} \langle i|h|i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij}^{occ} \langle ij||ij \rangle \quad (4.37)$$

Separando a energia de Coulomb e a energia de troca

$$E = \sum_i^{occ} \langle i|h|i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij}^{occ} \langle J_{ij} - K_{ij} \rangle \quad (4.38)$$

onde

$$\langle J_{ij} \rangle = \langle ij|ij \rangle, \langle K_{ij} \rangle = \langle ij|ji \rangle$$

Escrevendo o termo da troca explicitamente na representação em coordenadas

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{ij}^{occ} \langle ij|ji \rangle = -\frac{1}{2} \sum_{ij}^{occ} \int \int \frac{\psi_i^*(r) \psi_j^*(r') \psi_i(r') \psi_j(r)}{|r - r'|} dr dr' \quad (4.39)$$

A energia de troca exata no formalismo de Kohn–Sham pode ser escrita como

$$E_x = \int n(r) \varepsilon_x(r) dr \quad (4.40)$$

$$n(r) \varepsilon_x(r) = -\frac{1}{2} \sum_{\sigma} \int \frac{|\rho_{\sigma}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')|^2}{|r - r'|} dr' \quad (4.41)$$

onde

$$\rho_{\sigma}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \sum_{\alpha} \Theta(\mu - \varepsilon_{\alpha\sigma}) \psi_{\alpha\sigma}^*(\mathbf{r}) \psi_{\alpha\sigma}(\mathbf{r}') \quad (4.42)$$

Em temperatura zero, a função de ocupação reduz-se à unidade para orbitais abaixo do nível de Fermi, de modo que a matriz densidade (4.42) coincide com a soma sobre orbitais ocupados. A substituição dessa expressão na energia de troca conduz exatamente à forma da troca de Hartree–Fock, evidenciando que a troca exata de Kohn–Sham é formalmente idêntica àquela da teoria de Hartree–Fock, diferindo apenas pelos orbitais utilizados.

A disponibilidade de uma expressão explícita para a troca exata no formalismo de Kohn–Sham permite sua incorporação parcial em funcionais aproximados de troca–correlação. Essa observação levou ao desenvolvimento dos chamados funcionais híbridos, nos quais uma fração da troca exata é combinada com termos semilocais de troca e correlação.

A fundamentação teórica para a incorporação da troca exata em funcionais aproximados pode ser estabelecida por meio da chamada *Adiabatic Connection Formula* (ACF) (HARRIS, 1984). Nesse formalismo, introduz-se um parâmetro de acoplamento $\lambda \in [0, 1]$, que escala a interação elétron–elétron, conectando continuamente o sistema não interagente de Kohn–Sham ($\lambda = 0$) ao sistema físico real totalmente interagente ($\lambda = 1$), mantendo a densidade eletrônica fixa ao longo do processo.

A energia de troca–correlação pode então ser escrita como

$$E_{xc} = \int_0^1 \langle \Psi_{\lambda} | \hat{V}_{xc}^{\text{hole}}(\lambda) | \Psi_{\lambda} \rangle d\lambda, \quad (4.43)$$

onde Ψ_{λ} é a função de onda do sistema com interação escalada por λ . No limite $\lambda = 0$, o sistema é não interagente e a função de onda reduz-se a um único determinante de Slater

composto pelos orbitais de Kohn–Sham. Nesse caso, não há contribuição de correlação e a energia de troca coincide exatamente com a energia de troca de Hartree–Fock.

Uma aproximação simples para a integral na Conexão Adiabática consiste em assumir uma dependência aproximadamente linear em λ , levando à estimativa

$$E_{xc} \approx \frac{1}{2} \left(E_x^{\text{exact}} + E_{xc}^{\lambda=1} \right). \quad (4.44)$$

Se o termo correspondente a $\lambda = 1$ for aproximado por um funcional semilocal, como a LSDA ou GGA, obtém-se uma forma híbrida, na qual uma fração da troca exata é combinada com termos aproximados de troca e correlação.

Uma das primeiras tentativas de implementação prática dessa ideia foi proposta por Becke (BECKE, 1993), que, com base na estrutura da conexão adiabática, sugeriu a interpolação linear entre o limite não interagente ($\lambda = 0$) e o limite físico ($\lambda = 1$). O funcional resultante, denominado *Half-and-Half* (H+H), combina igualmente a troca exata com a contribuição aproximada de troca e correlação da LSDA:

$$E_{xc} \approx \frac{1}{2} E_x + \frac{1}{2} U_{xc}^{\text{LSDA}} \quad (4.45)$$

Como discutido nas subseções anteriores, funcionais do tipo GGA e meta-GGA apresentam acurácia superior à LSDA ao incorporarem dependência explícita do gradiente da densidade eletrônica. Nesse contexto, a ideia original do funcional Half-and-Half foi generalizada por meio da substituição da contribuição LSDA por termos de troca e correlação mais sofisticados.

Um dos funcionais híbridos mais bem-sucedidos resultantes dessa abordagem é o B3LYP, que combina uma fração da troca exata com termos de troca do tipo GGA e contribuições de correlação semilocais. Em sua forma mais conhecida, o funcional inclui a troca LSDA, a correção de troca de Axel D. Becke (B88) (BECKE, 1988), a troca exata de Hartree–Fock, bem como os termos de correlação LSDA e de Chengteh Lee, Weitao Yang e Robert G. Parr (LYP) (LEE; YANG; PARR, 1988a).

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = (1 - a) E_x^{\text{LSDA}} + a E_x^{\text{HF}} + b \Delta E_x^{\text{B88}} + (1 - c) E_c^{\text{LSDA}} + c E_c^{\text{LYP}} \quad (4.46)$$

A inclusão de coeficientes ajustáveis permitiu a calibração empírica do funcional com base em dados termoquímicos experimentais, resultando em um modelo híbrido de grande sucesso para a descrição de propriedades moleculares.

Embora os funcionais híbridos representem um avanço significativo ao incorporar troca exata orbital-dependente, a descrição da correlação eletrônica permanece predominantemente semilocal. Essa limitação motivou o desenvolvimento dos chamados funcionais double híbri-

dos, que incluem explicitamente termos de correlação perturbativa do tipo segunda ordem de Møller–Plesset (MP2).

4.2.1.5 Funcionais duplamente híbridos

O último degrau da Escada de Jacob corresponde aos funcionais que dependem explicitamente dos orbitais de Kohn–Sham, incluindo os orbitais virtuais, permitindo a incorporação de efeitos de correlação eletrônica não locais. Nessa categoria encontram-se métodos que adicionam termos de correlação obtidos por teorias perturbativas de segunda ordem, como a correlação do tipo MP2, ou ainda aproximações baseadas na Random Phase Approximation (RPA).

Os funcionais que combinam uma fração de troca exata de Hartree–Fock com uma contribuição explícita de correlação perturbativa são denominados funcionais duplamente híbridos, pois integram simultaneamente a mistura de troca característica dos híbridos tradicionais e um termo adicional de correlação orbital-dependente. Em geral, tais funcionais preservam parte da correlação semilocal da DFT, complementando-a com uma contribuição perturbativa calculada a partir dos orbitais de Kohn–Sham.

A forma geral de um funcional duplamente híbrido pode ser escrita como (GOERIGK; GRIMME, 2014)

$$E_{xc}^{DHDFT} = (1 - a)E_x^{DFT} + aE_x^{HF} + (1 - b)E_c^{DFT} + bE_c^{MP2} \quad (4.47)$$

onde a e b são coeficientes que determinam, respectivamente, a fração de troca exata e de correlação perturbativa incluídas no funcional.

Dessa forma, os funcionais duplamente híbridos representam o nível mais elevado de sofisticação dentro da estrutura aproximada da DFT, estabelecendo uma ponte conceitual entre a teoria do funcional da densidade e métodos pós–Hartree–Fock. Contudo, um dos principais desafios associados à sua aplicação é o aumento do custo computacional, uma vez que o termo de correlação do tipo MP2 apresenta escalonamento assintótico da ordem de $\mathcal{O}(N^5)$, tornando esses métodos significativamente mais onerosos que híbridos convencionais (JENSEN, 2006).

4.2.1.6 Funcionais com separação de alcance

Uma limitação importante dos funcionais híbridos convencionais está associada ao comportamento assintótico incorreto do potencial de troca–correlação. Em funcionais semilocais e híbridos globais, o potencial decai exponencialmente com a distância, enquanto o comportamento fisicamente correto deveria seguir uma dependência proporcional a $-\frac{1}{r}$. Essa discrepância está relacionada ao erro de auto-interação residual e à superdelocalização artificial da densidade eletrônica.

Em cálculos de TDDFT, tais deficiências manifestam-se na subestimação das energias de excitação, particularmente em estados do tipo Rydberg e em processos de transferência de carga de longo alcance. Nesses casos, a descrição inadequada do potencial leva a uma estabilização artificial de estados eletrônicos delocalizados, comprometendo a acurácia das propriedades espectroscópicas e eletrônicas obtidas.

Uma estratégia para contornar esse problema consiste na separação do operador Coulombiano de interação elétron–elétron em contribuições de curto e longo alcance. Tal decomposição é realizada por meio da função erro, permitindo escrever

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{\text{erf}(\omega r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erfc}(\omega r_{12})}{r_{12}} \quad (4.48)$$

onde ω é um parâmetro que controla o alcance da separação. Nesse esquema, a troca exata de Hartree–Fock é tipicamente empregada na parte de longo alcance, enquanto a contribuição de curto alcance é descrita por um funcional semilocal.

Os funcionais que adotam essa abordagem são denominados funcionais híbridos com separação de alcance (*range-separated hybrids*). Entre os exemplos amplamente utilizados encontram-se o CAM–B3LYP (YANAI; TEW; HANDY, 2004) e o LC– ω HPBE (HENDERSON et al., 2009), que apresentam melhor desempenho na descrição de excitações eletrônicas envolvendo transferência de carga e propriedades dependentes do comportamento assintótico do potencial.

Dessa forma, os métodos com separação de alcance representam um refinamento dos híbridos globais, proporcionando uma descrição mais consistente das interações de longo alcance sem abandonar a estrutura formal da teoria do funcional da densidade.

4.2.1.7 Correções de dispersão

Outra limitação bem estabelecida dos funcionais semilocais e híbridos convencionais está relacionada à descrição inadequada das interações de dispersão de London (forças de van der Waals). Tais interações possuem natureza puramente correlacional e caráter não local, originando-se de flutuações instantâneas e correlacionadas da densidade eletrônica entre regiões espacialmente separadas. Como funcionais do tipo LSDA, GGA e meta-GGA dependem apenas de quantidades locais ou semilocais da densidade, eles não reproduzem corretamente o comportamento assintótico da energia de dispersão, que decai como R^{-6} com a distância intermolecular.

Para contornar essa limitação, diferentes estratégias foram desenvolvidas. Uma abordagem amplamente utilizada consiste na adição de termos corretivos empíricos à energia total, conhecidos como métodos DFT-D. Nessa formulação, um termo adicional do tipo (JENSEN, 2006)

$$\Delta E_{disp} = - \sum_{n=6(8,10)} S_n \sum_{AB}^{atoms} \frac{C_{AB}^n}{R_{AB}^n} f_{damp}(R_{AB}) \quad (4.49)$$

é incluído, onde C^{AB} são coeficientes de dispersão dependentes dos átomos envolvidos, R_{AB} representa a distância interatômica e f_{damp} é uma função de amortecimento introduzida para evitar divergências em curtas distâncias. Entre os esquemas mais difundidos encontram-se as correções propostas por Stefan Grimme, como os métodos DFT-D3 (GRIMME et al., 2010)

Alternativamente, funcionais de van der Waals incorporam explicitamente termos de correlação não local, frequentemente expressos como integrais duplas sobre a densidade eletrônica, permitindo a descrição da dispersão de forma autoconsistente no funcional.

$$\Delta E_{disp} = \frac{1}{2} \int \rho(r) \Phi(r, r') \rho(r') dr dr' \quad (4.50)$$

onde $\Phi(r, r')$ é um núcleo não local que correlaciona flutuações da densidade eletrônica em pontos distintos do espaço. Essa formulação, empregada em funcionais do tipo vdW-DF (DION et al., 2004), permite descrever interações de van der Waals de maneira autoconsistente, reproduzindo o comportamento assintótico R^{-6}

Dessa forma, as estratégias modernas para tratamento da dispersão podem ser classificadas em correções empíricas adicionadas a posteriori e em funcionais que incorporam explicitamente termos de correlação não local. Em muitos métodos contemporâneos, essas abordagens são combinadas com esquemas de separação de alcance, como no caso do ω B97X-D (CHAI; HEAD-GORDON, 2008a), que integra troca com separação de alcance e correção empírica de dispersão.

4.3 Conjunto de Bases

Os métodos ab initio baseiam-se na resolução da equação de Schrödinger eletrônica com o objetivo de determinar a energia e a função de onda do sistema. Entretanto, como os orbitais moleculares constituem funções desconhecidas a priori, torna-se necessário expandi-los em termos de um conjunto de funções conhecidas e matematicamente bem definidas. Essa abordagem é conhecida como combinação linear de orbitais atômicos (LCAO) (SZABO; OSTLUND, 2012).

$$\phi_i = \sum_{r=1}^m c_{ri} \chi_r \quad (4.51)$$

Onde m é o número de funções de base, c_{ri} são os coeficientes da combinação linear associados ao orbital molecular i , e χ_r representam as funções de base centradas nos núcleos atômicos.

Em princípio, a descrição exata do sistema exigiria um conjunto completo de funções de base, o que corresponderia a um número infinito de funções. Na prática, utiliza-se um conjunto finito, de modo que apenas os coeficientes associados às funções de base são determinados variacionalmente.

A escolha do conjunto de base é, portanto, crucial para a precisão dos cálculos ab initio. Conjuntos de base reduzidos podem levar a uma representação inadequada da função de onda, enquanto conjuntos excessivamente extensos aumentam significativamente o custo computacional, uma vez que métodos eletrônicos convencionais apresentam escalonamento aproximado da ordem de $\mathcal{O}(M^4)$, onde M corresponde ao número de funções de base empregadas (JENSEN, 2006).

4.3.1 Bases Gaussianas e Slater

Existem dois tipos principais de funções de base empregados em métodos ab initio para a descrição de orbitais atômicos: as *Slater-Type Orbitals* (STOs) e as *Gaussian-Type Orbitals* (GTOs). As STOs apresentam forma funcional do tipo exponencial decrescente, reproduzindo corretamente o comportamento assintótico do orbital atômico e a condição de cúspide na vizinhança do núcleo. Devido a essas características físicas mais realistas, são particularmente adequadas para a descrição de sistemas atômicos e diatômicos, além de serem amplamente empregadas em métodos semiempíricos. A forma de um funcional STO é dada pela equação 4.52

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (4.52)$$

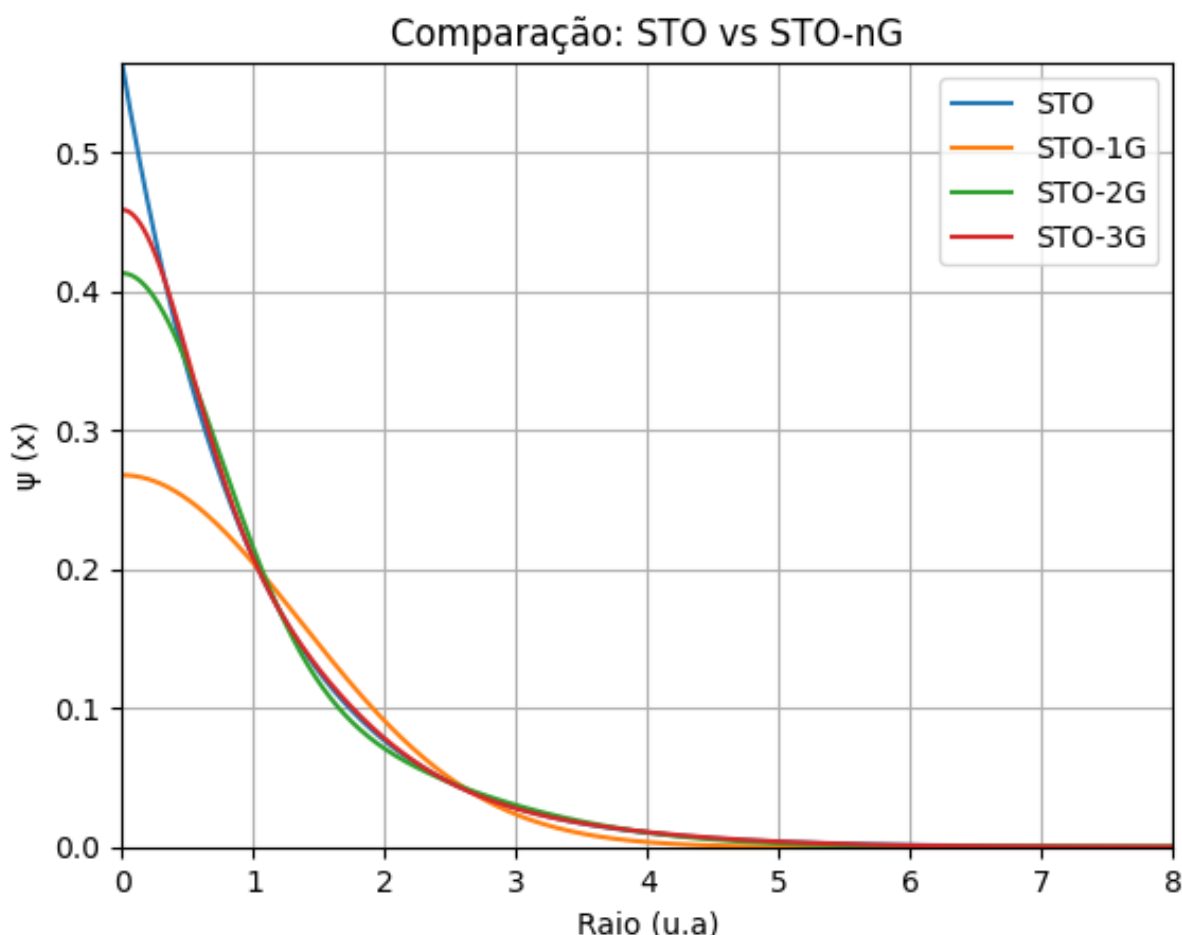
onde N é a constante de normalização, $Y_{l,m}^m(\theta, \varphi)$ são os harmônicos esféricos, n é o número quântico principal, l e m são os números quânticos angular e magnético, respectivamente, e ζ é um parâmetro que controla a contração radial da função.

Entretanto, a utilização direta de STOs em cálculos ab initio é computacionalmente onerosa, uma vez que as integrais eletrônicas envolvendo essas funções não admitem solução analítica simples. Por essa razão, a maioria dos cálculos de estrutura eletrônica modernos utiliza *Gaussian-Type Orbitals* (GTOs), cuja forma funcional gaussiana permite a avaliação analítica eficiente das integrais bielectrônicas por meio do teorema do produto de gaussianas. A forma de um funcional do tipo GTO é dada pela equação 4.53

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{2n-2-l} e^{-\zeta r^2} \quad (4.53)$$

Embora as GTOs não satisfaçam a condição de cúspide nuclear nem reproduzam corretamente o decaimento assintótico exponencial dos orbitais atômicos devido à dependência em r^2 , essas limitações são compensadas pela combinação linear de múltiplas gaussianas primitivas, formando funções contraídas capazes de aproximar adequadamente o comportamento físico dos orbitais reais. Em geral, são necessárias aproximadamente três gaussianas para reproduzir adequadamente o comportamento de uma única STO, como ilustrado na Figura 3.

Figura 3 – Comparação entre o orbital do tipo Slater (STO) e suas aproximações por combinações de funções gaussianas contraídas (STO-nG, $n=1,2,3$) ao longo da coordenada radial. Observa-se que o aumento do número de gaussianas na contração melhora progressivamente a descrição da função original, sobretudo na região intermediária, embora nenhuma das aproximações reproduza exatamente o comportamento cusp no núcleo. Os parâmetros das expansões gaussianas (expoentes e coeficientes de contração) foram obtidos conforme descrito em Modern Quantum Chemistry.



4.3.2 Bases do tipo *split-valence*

A forma mais simples de conjunto de funções de base é o conjunto do tipo *Single Zeta* (SZ) (JENSEN, 2006). Nesse tipo de base utiliza-se o número mínimo de funções necessárias para representar os orbitais atômicos ocupados de um átomo isolado. Como exemplo, para o átomo de hidrogênio é empregada apenas uma função de base para descrever o orbital 1s.

Entretanto, quando os átomos formam moléculas, a distribuição eletrônica pode sofrer distorções em diferentes direções do espaço devido às interações químicas. A utilização de apenas uma função de base para cada orbital atômico mostra-se, em geral, insuficiente para descrever adequadamente essas variações na forma radial dos orbitais. Dessa forma, torna-se necessário empregar mais de uma função de base para representar um mesmo orbital atômico,

aumentando a flexibilidade da descrição da densidade eletrônica.

Uma maneira de introduzir essa flexibilidade consiste em duplicar o número de funções radiais associadas aos orbitais de valência, originando os chamados conjuntos de base do tipo *Double Zeta* (DZ). Nesses conjuntos, cada orbital de valência é representado por duas funções de base com diferentes expoentes, permitindo uma melhor adaptação da função de onda às mudanças no ambiente químico. Em muitos conjuntos de base práticos, apenas os orbitais de valência são divididos dessa forma, enquanto os orbitais internos (de núcleo) permanecem descritos por uma única função. Essa estratégia é conhecida como *split-valence basis set*.

Contudo, mesmo com a utilização de conjuntos de base mais flexíveis, como DZ ou TZ, ainda é frequentemente necessário incluir funções adicionais capazes de descrever distorções angulares da densidade eletrônica. Esse efeito torna-se particularmente importante em moléculas, onde a formação de ligações químicas induz redistribuições da densidade eletrônica que não podem ser descritas adequadamente apenas por funções com o mesmo momento angular dos orbitais atômicos originais.

Para lidar com esse problema, introduzem-se as chamadas funções de polarização. Essas funções correspondem a orbitais com momento angular maior do que aqueles ocupados no átomo isolado. Por exemplo, a adição de funções do tipo *p* permite polarizar orbitais *s*, enquanto funções do tipo *d* permitem polarizar orbitais *p*. De forma análoga, funções do tipo *f* podem polarizar orbitais *d*. Na prática, para a maioria das aplicações em química computacional, a inclusão de funções *d* para átomos pesados e funções *p* para o hidrogênio já é suficiente para descrever adequadamente os efeitos de polarização da densidade eletrônica.

A introdução dessas funções adicionais aumenta o custo computacional dos cálculos, pois eleva o número total de funções de base utilizadas na expansão dos orbitais moleculares. Por essa razão, alguns conjuntos de base mais simples incluem funções de polarização apenas para os átomos mais pesados, embora conjuntos mais modernos frequentemente também adicionem funções de polarização ao hidrogênio como é o caso da base 6-31G(d,p) (DITCHFIELD; HEHRE; POPLE, 1971; HEHRE; DITCHFIELD; POPLE, 1972; HARIHARAN; POPLE, 1973; HARIHARAN; POPLE, 1974; GORDON, 1980; FRANCL et al., 1982; BINNING; CURTISS, 1990; BLAUDEAU et al., 1997; RASSOLOV et al., 1998).

4.3.3 Contração de Conjunto de Bases

Devido aos orbitais eletrônicos próximos ao núcleo contribuírem significativamente para a energia total do sistema, uma descrição precisa dessas regiões exige o uso de várias funções primitivas bastante compactas. Como consequência, um grande número de funções de base acaba sendo dedicado à descrição dos orbitais de núcleo. Entretanto, em muitos problemas de química molecular, o principal interesse está na descrição das camadas mais externas do átomo, particularmente nos orbitais de valência, onde ocorrem as interações químicas responsáveis pela

formação e ruptura de ligações.

Apesar disso, os orbitais de valência frequentemente são descritos por um número relativamente pequeno de funções de base, pois apresentam menor contribuição energética em comparação com os orbitais de núcleo. Esse desequilíbrio pode tornar o método computacionalmente ineficiente, uma vez que grande parte do custo computacional é empregada na descrição detalhada de orbitais de núcleo que, em geral, sofrem pouca variação ao longo de processos químicos.

Uma estratégia amplamente utilizada para contornar esse problema é a contração de funções de base. Nesse procedimento, várias funções gaussianas primitivas são combinadas linearmente para formar uma única função contraída, capaz de reproduzir adequadamente o comportamento radial dos orbitais de núcleo. Dessa forma, reduz-se significativamente o número total de funções utilizadas no cálculo, mantendo-se uma boa precisão na descrição eletrônica do sistema (JENSEN, 2006).

$$\chi(CGTO) = \sum_i^k a_i \chi_i(PGTO) \quad (4.54)$$

onde $\chi(CGTO)$ representa a função gaussiana contraída (*Contracted Gaussian-Type Orbital*), $\chi_i(PGTO)$ corresponde às gaussianas primitivas (*Primitive Gaussian-Type Orbitals*), a_i são os coeficientes de contração e k indica o número de funções primitivas empregadas na contração.

Como o processo de contração impõe uma restrição no número de parâmetros variacionais disponíveis, a flexibilidade do conjunto de base é reduzida, o que pode impactar a acurácia dos cálculos. Em contrapartida, o ganho em eficiência computacional é substancial, tornando os conjuntos de bases contraídos amplamente utilizados em cálculos de estrutura eletrônica.

4.3.4 Basis Set Superposition and Incompleteness Errors (BSSE)

Como mencionado anteriormente, a utilização de um conjunto de base completo para a representação dos orbitais atômicos é impraticável, uma vez que tal descrição exigiria um número infinito de funções de base. Na prática, utiliza-se um conjunto finito de funções, o que inevitavelmente introduz erros na energia total calculada. Esse erro é conhecido como basis set incompleteness error (BSIE), e tende a diminuir à medida que conjuntos de base maiores e mais flexíveis são empregados.

Em cálculos de estrutura eletrônica, as funções de base são normalmente centradas nos núcleos atômicos. Essa escolha reduz significativamente o número de funções necessárias para descrever a densidade eletrônica do sistema, uma vez que não é necessário distribuir funções de base arbitrariamente por todo o espaço. Entretanto, essa aproximação também introduz um efeito adicional conhecido como basis set superposition error (BSSE).

O BSSE surge quando, em sistemas moleculares ou complexos intermoleculares, as funções de base associadas a um átomo ou fragmento passam a auxiliar na descrição da densidade eletrônica de outro átomo ou fragmento próximo. Como consequência, cada fragmento passa a ser descrito efetivamente por um conjunto de base maior no sistema combinado do que quando considerado isoladamente. Esse efeito leva a uma superestimativa da estabilização do sistema, sendo particularmente relevante em interações fracas, como interações de van der Waals e ligações de hidrogênio (JENSEN, 2006).

Uma aproximação amplamente utilizada para a correção do BSSE é o método de *Counterpoise* (CP) (BOYS; BERNARDI, 1970). Nesse procedimento, o erro de superposição de base é estimado comparando-se a energia de cada fragmento calculada em seu conjunto de base original com a energia do mesmo fragmento calculada no conjunto de base completo do sistema complexado, incluindo as funções de base do outro fragmento (funções fantasmas).

A energia de interação entre dois fragmentos A e B pode ser descrita pela formulação proposta por Boys e Bernardi:

$$\Delta E = E_{AB}^{AB}(AB) - E_A^A(A) - E_B^B(B) - [E_A^{AB}(AB) - E_A^{AB}(A) + E_B^{AB}(AB) - E_B^{AB}(B)] \quad (4.55)$$

onde $E_{AB}^{AB}(AB)$ corresponde à energia total do complexo AB calculada com o conjunto de base completo do sistema. Os termos $E_A^A(A)$ e $E_B^B(B)$ representam as energias dos fragmentos isolados A e B, respectivamente, calculadas com seus próprios conjuntos de base. Já $E_A^{AB}(A)$ e $E_B^{AB}(B)$ correspondem às energias dos fragmentos A e B calculadas na geometria do complexo, utilizando o conjunto de base do dímero completo, no qual as funções de base do outro fragmento são incluídas como funções fantasmas.

É importante ressaltar que a magnitude da correção de *Counterpoise* depende fortemente do tamanho e da qualidade do conjunto de bases utilizado. Observa-se que as energias de interação calculadas com e sem a correção de CP tendem a convergir para o mesmo limite no caso de conjuntos de base completos, porém a partir de lados opostos. Enquanto o cálculo sem correção geralmente superestima a estabilidade da interação devido ao BSSE, a aplicação completa da correção pode, em alguns casos, levar a uma subestimação da energia de interação. Por essa razão, alguns autores sugerem que a utilização de apenas metade da correção de CP pode produzir resultados mais próximos do limite de base completa (BURNS; MARSHALL; SHERRILL, 2013).

Além disso, estudos indicam que a aplicação da correção de CP pode introduzir erros adicionais em certos casos, particularmente em sistemas governados por interações fracas, como interações de van der Waals ou ligações de hidrogênio muito fracas, onde a correção pode levar a uma supercorreção da energia de interação (MENTEL; BAERENDS, 2014).

Dessa forma, mesmo quando a correção de CP é empregada, a energia de interação do

sistema complexado ainda pode apresentar desvios em relação ao valor físico esperado, e em determinadas situações a aplicação da correção pode inclusive amplificar tais discrepâncias.

4.4 Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)

De maneira análoga à equação de Schrödinger dependente do tempo, a Teoria do Funcional da Densidade também possui uma formulação que inclui explicitamente a dependência temporal da densidade eletrônica. A introdução dessa dependência no formalismo permite descrever a resposta eletrônica do sistema a perturbações externas dependentes do tempo, possibilitando o estudo de propriedades associadas a estados excitados, como espectros de absorção eletrônica e processos de excitação molecular.

Na formulação original da DFT, baseada nos teoremas de Hohenberg–Kohn, a teoria é estritamente válida para o estado fundamental de sistemas eletrônicos sob a ação de um potencial externo independente do tempo. Dessa forma, os teoremas de Hohenberg–Kohn não fornecem uma base formal adequada para a descrição de sistemas sujeitos a potenciais dependentes do tempo ou para o tratamento direto de estados excitados.

Para contornar essa limitação, a fundamentação teórica da TD-DFT baseia-se no teorema de Runge–Gross (RUNGE; GROSS, 1984), que estabelece que, para um sistema de muitos elétrons sujeito a um potencial externo dependente do tempo, existe uma correspondência unívoca entre esse potencial e a densidade eletrônica dependente do tempo, desde que determinadas condições iniciais sejam satisfeitas.

A descrição quântica de sistemas eletrônicos dependentes do tempo é dada pela equação de Schrödinger dependente do tempo:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H} \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (4.56)$$

onde $\Psi(\mathbf{r}, t)$ representa a função de onda dependente do tempo e $\hat{H}$ é o operador Hamiltoniano do sistema.

No caso em que o Hamiltoniano não depende explicitamente do tempo, é possível separar as dependências espacial e temporal da função de onda, escrevendo

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = \psi(\mathbf{r})T(t) \quad (4.57)$$

Substituindo essa expressão na equação de Schrödinger dependente do tempo e separando as variáveis, obtém-se que a dependência temporal da função de onda é dada por um fator de fase complexo:

$$T(t) = e^{-iEt/\hbar} \quad (4.58)$$

Assim, a solução geral pode ser escrita como

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = \psi(\mathbf{r})e^{-iEt/\hbar} \quad (4.59)$$

onde $\psi(\mathbf{r})$ corresponde à solução da equação de Schrödinger independente do tempo e E representa a energia associada ao estado estacionário.

Entretanto, quando o sistema está sujeito a uma perturbação externa dependente do tempo, o Hamiltoniano passa a apresentar dependência temporal explícita, podendo ser escrito como

$$\hat{H}(\mathbf{r}, t) = \hat{H}_0(\mathbf{r}) + V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t) \quad (4.60)$$

onde $\hat{H}_0$ corresponde ao Hamiltoniano não perturbado e $V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t)$ representa o potencial externo dependente do tempo.

Assumindo que o sistema encontra-se inicialmente no estado estacionário correspondente a $\hat{H}_0$ e que a perturbação é aplicada a partir de um tempo inicial t_0 , pode-se escrever

$$V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t) = \theta(t - t_0)V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t) \quad (4.61)$$

onde θ é a função degrau de Heaviside.

Nesse caso, a evolução temporal do sistema deixa de ser descrita apenas por um fator de fase simples como na equação (4.59). A solução geral da equação de Schrödinger dependente do tempo pode então ser expressa por meio do operador de evolução temporal:

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = U(t, t_0)\Psi(\mathbf{r}, t_0) \quad (4.62)$$

onde

$$U(t, t_0) = \exp \left[-\frac{i}{\hbar} \int_{t_0}^t \hat{H}(\tau) d\tau \right] \quad (4.63)$$

O operador U é denominado operador de evolução temporal. Entretanto, a utilização direta da equação (4.62) torna-se computacionalmente custosa, uma vez que a avaliação do operador de evolução para intervalos de tempo arbitrários pode exigir o tratamento explícito da dependência temporal do Hamiltoniano.

Uma estratégia amplamente utilizada consiste em aproximar a evolução temporal do sistema por meio da propagação em pequenos intervalos de tempo. Nesse caso, o operador de

evolução pode ser aproximado como uma sequência de passos infinitesimais no tempo (JENSEN, 2006).

$$U(t_0 + \Delta t) \approx \exp(-iH\Delta t) \quad (4.64)$$

Devido ao fato de que, em sistemas dependentes do tempo, a energia total não é necessariamente conservada, o princípio variacional utilizado na mecânica quântica estacionária não pode ser aplicado diretamente. Nesse caso, utiliza-se um princípio variacional dependente do tempo, no qual a dinâmica do sistema é obtida a partir da minimização de uma ação associada à função de onda.

Define-se então o funcional de ação

$$S[\Psi] = \int_{t_0}^t \langle \Psi(t') | i\hbar \frac{\partial}{\partial t'} - \hat{H} | \Psi(t') \rangle dt' \quad (4.65)$$

A condição variacional $\delta S = 0$ conduz diretamente à equação de Schrödinger dependente do tempo. Dessa forma, a evolução do sistema passa a ser determinada pela função de onda no estado inicial $\Psi(t_0)$ e pela forma do Hamiltoniano dependente do tempo.

Se o estado inicial do sistema corresponde ao estado fundamental, o teorema de Hohenberg–Kohn garante que esse estado é completamente determinado pela densidade eletrônica inicial. Dessa forma, a evolução temporal do sistema pode ser descrita a partir da densidade eletrônica dependente do tempo.

De maneira análoga ao formalismo da teoria de Kohn–Sham, o sistema eletrônico interagente pode ser mapeado em um sistema fictício não interagente que reproduz a mesma densidade eletrônica dependente do tempo. Nesse caso, a função de onda do sistema não interagente pode ser representada por um determinante de Slater construído a partir dos orbitais de Kohn–Sham dependentes do tempo.

Assim, a densidade eletrônica dependente do tempo pode ser escrita como

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (4.66)$$

onde $\phi_i(\mathbf{r}, t)$ correspondem aos orbitais de Kohn–Sham dependentes do tempo. Esses orbitais são obtidos pela solução autoconsistente de um conjunto de equações de Kohn–Sham dependentes do tempo.

$$V_{\text{eff}}(\mathbf{r}, t) = V_{\text{ne}}(\mathbf{r}) + J(\mathbf{r}, t) + V_{\text{xc}}(\mathbf{r}, t) + V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t) \quad (4.67)$$

O potencial Coulombiano pode ser escrito em termos da densidade eletrônica dependente do tempo como

$$J(\mathbf{r}, t) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}', t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (4.68)$$

O termo de troca–correlação apresenta uma forma mais complexa. No caso estacionário, esse potencial é obtido como a derivada funcional da energia de troca–correlação em relação à densidade eletrônica. No formalismo dependente do tempo, por outro lado, ele é definido a partir da derivada funcional da ação de troca–correlação,

$$V_{xc}(\mathbf{r}, t, \rho_0) = \frac{\delta S_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r}, t)} \quad (4.69)$$

Uma diferença importante em relação ao caso independente do tempo é que o potencial de troca–correlação passa a depender não apenas da densidade eletrônica instantânea, mas também da densidade inicial do sistema e de toda a evolução temporal entre t_0 e t . Consequentemente, as equações de Kohn–Sham dependentes do tempo apresentam um efeito de memória, devendo ser resolvidas de maneira autoconsistente também no domínio temporal.

Na prática, a grande maioria das implementações de TD-DFT emprega a chamada aproximação adiabática, na qual o efeito de memória é negligenciado. Nessa aproximação, assume-se que o potencial de troca–correlação depende apenas da densidade eletrônica no instante considerado, de forma análoga à hipótese utilizada em aproximações locais no caso estacionário. Dessa maneira, o potencial de troca–correlação dependente do tempo pode ser aproximado pela mesma forma funcional utilizada no formalismo independente do tempo.

4.5 Índices de Fukui

O estudo dos orbitais de fronteira, que incluem os orbitais HOMO (Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) e LUMO (Orbital Molecular não Ocupado de Menor Energia), é fundamental na química teórica e na compreensão da reatividade química. O HOMO representa o último orbital ocupado em uma molécula, enquanto o LUMO é o primeiro orbital desocupado.

Esses orbitais de fronteira desempenham um papel crítico na reatividade química, pois as reações frequentemente envolvem a interação entre elétrons do HOMO de uma molécula com os elétrons do LUMO de outra molécula. Quando esses orbitais de fronteira se sobrepõem, ocorrem interações eletrônicas que podem levar à formação de ligações químicas (FUKUI, 1982).

Neste contexto o estudo sobre a dos orbitais de fronteiras, as contribuições de Kenichi Fukui são amplamente utilizadas e se mostram valiosas no cenário da teoria do funcional da densidade (FUKUI, 1970). A função de Fukui mensura a variação na densidade eletrônica em uma posição determinada quando o número de elétrons é modificado.

$$f(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{V_{ext}} \quad (4.70)$$

Devido a descontinuidade da derivada da equação 4.70 para sistemas finitos, há uma dependência de $f(\vec{r})$ com o sinal de ΔN , de modo que três funções foram propostas por Yang e Parr (PERDEW et al., 1982).

$$f^+(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{V_{ext}}^+ \quad (4.71)$$

$$f^-(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{V_{ext}}^- \quad (4.72)$$

$$f^0(\vec{r}) = \frac{1}{2} [f^+(\vec{r}) + f^-(\vec{r})] \quad (4.73)$$

Tais funções são chamadas de Funções de Fukui.

O trabalho de Parr e Yang mostra que é possível utilizar as Funções de Fukui Condensada, para medir a reatividade em relação a um ataque nucleofílico, eletrofílico ou radicais livres (LEE; YANG; PARR, 1988b).

Deste modo usando uma aproximação diferencial infinita as equações 4.71,4.72,4.73 podem ser escritas como:

$$f^+(\vec{r}) = \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r}) \quad \text{ataque nucleofílico} \quad (4.74)$$

$$f^+(\vec{r}) = \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r}), \quad \text{ataque eletrofílico} \quad (4.75)$$

$$f^0(\vec{r}) = \frac{1}{2} [\rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})], \quad \text{radical livre} \quad (4.76)$$

Onde ρ_{N+1} , ρ_N e ρ_{N-1} são a densidade eletrônica moléculas negativas, neutras e positivas. Assim por (LEE; YANG; PARR, 1988b), as funções de Fukui condensadas são obtidas de maneira análoga, fazendo uso de aproximações de diferença finita derivadas da análise populacional Mulliken de átomos dentro de moléculas.

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad \text{ataque nucleofílico} \quad (4.77)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad \text{ataque eletrofílico} \quad (4.78)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \quad \text{radical livre} \quad (4.79)$$

Onde q_k é a população eletrônica sobre o átomo k em uma molécula M .

Desta forma os Índices de Fukui são um dos indicadores de reatividade fundamentais na teoria do funcional da densidade, sendo amplamente empregada na química teórica e na modelagem molecular. Essa função desempenha um papel crucial ao permitir a análise das mudanças na densidade eletrônica em moléculas, revelando quais átomos ou regiões são mais propensos a participar de reações químicas. Sua aplicação se estende à previsão de reatividade, identificação de sítios reativos, compreensão de mecanismos de reações, otimização de processos químicos e desenvolvimento de novos compostos.

4.6 Método de Particionamento de Hirshfeld

O Método de Particionamento de Hirshfeld é uma abordagem fundamental na análise da densidade eletrônica em moléculas, estabelecida com base nas definições de Hirshfeld. Essa metodologia considera as cargas parciais nos átomos como densidades de deformação $\Delta\rho(\vec{r})$ da densidade eletrônica, permitindo o cálculo preciso dessas densidades de deformação. Isso, por sua vez, proporciona uma compreensão profunda da distribuição da carga eletrônica em átomos individuais dentro de uma molécula (HIRSHFELD, 1977). Entre os diversos métodos de partição de carga usados para calcular os Índices de Fukui para Centros de Átomos (IFCA), o método de partição de Hirshfeld é amplamente preferido. No contexto de IFCA, o método de Hirshfeld desempenha um papel fundamental na determinação precisa da distribuição de densidade eletrônica ao redor de cada átomo em um sistema condensado. Essas informações são então usadas para calcular os índices de Fukui, que fornecem informações valiosas sobre os padrões de reatividade dos átomos dentro da molécula

$\Delta\rho(\vec{r})$ é definido como a diferença de densidade de carga entre a molécula e a pro molécula, o qual é expresso por:

$$\Delta\rho(r) = \rho^{\text{mol}}(\vec{r}) - \rho^{\text{pro}}(\vec{r}) \quad (4.80)$$

Onde $\rho^{\text{mol}}(\vec{r})$ é a densidade de carga molecular, e $\rho^{\text{pro}}(\vec{r})$ é a densidade de carga da pro molécula no mesmo sítio definida como:

$$\rho^{\text{pro}}(\vec{r}) = \sum_i \rho_i^{\text{at}}(\vec{r}) \quad (4.81)$$

Onde as funções ρ^{at} é a densidade de carga no estado fundamental do átomo esférico e posicionado na coordenada R .

Desta maneira é possível definir uma função de compartilhamento, que especifica o compartilhamento relativo da densidade da pro molécula na coordenada R .

$$w_i(r) = \frac{\rho_i^{\text{at}}(r)}{\rho^{\text{pro}}(r)} \quad (4.82)$$

Assim é possível definir a densidade de carga do átomo ligante ‘ i ’

$$\rho_i^{\text{b.a.}}(r) = w_i(\vec{r})\rho^{\text{mol}}(\vec{r}) \quad (4.83)$$

A carga atômica efetiva q_{ef} a qual representa a carga utilizada nos índices de Fukui na seção anterior como q_k pode ser definida da seguinte forma:

$$q_{ef} = - \int \delta\rho_i(\vec{r})d\mathbf{v}. \quad (4.84)$$

Onde $\delta\rho_i(\vec{r})$ é expresso por:

$$\delta\rho_i(r) = w_i(\vec{r})\Delta\rho(\vec{r}) \quad (4.85)$$

Em resumo, o método consiste em construir uma pro molécula com base em densidades eletrônicas de átomos bem definidas na molécula de origem. Em seguida, a densidade de carga real, ponto a ponto, é dividida de maneira proporcional às respectivas contribuições dos átomos na densidade de carga da pro molécula.

4.7 Análise e visualização das propriedades Eletrônicas

A visualização e análise de propriedades eletrônicas, tais como distribuição elétron-buraco, densidade de transição e momentos de dipolo elétrico/magnético de transição, podem ser decompostas em contribuições provenientes de pares de orbitais, bem como de átomos e fragmentos moleculares. Para a correta interpretação dessas análises, torna-se fundamental apresentar a fundamentação teórica associada. Assim, as subseções seguintes abordam as teorias empregadas neste trabalho.

As teorias apresentadas nas subseções seguintes foram adaptadas da documentação oficial do programa Multiwfn, utilizado neste trabalho para a análise das propriedades eletrônicas (LU; CHEN, 2011; LU, 2024).

4.7.1 Representação no espaço real do elétron e do buraco

O processo de excitação de um único elétron (*single-electron excitation*) pode ser interpretado, de maneira simplificada, como a promoção de um elétron para um novo estado eletrônico,

resultando na formação simultânea de um buraco. Quando a excitação pode ser adequadamente descrita por uma transição do tipo HOMO $\rightarrow$ LUMO, o buraco e o elétron correspondem, respectivamente, aos orbitais HOMO e LUMO. Contudo, em sistemas reais, essa aproximação baseada em um único par orbital raramente é suficiente, tornando necessária a descrição das excitações em termos de múltiplas transições entre orbitais moleculares acompanhadas de seus respectivos coeficientes.

A representação da distribuição eletrônica em excitações nas quais não há predominância de um único par de orbitais moleculares pode ser descrita utilizando Orbitais Naturais de Transição (Natural Transition Orbitals, NTOs). Entretanto, mesmo com a aplicação da abordagem NTO, podem ocorrer casos em que nenhuma contribuição orbital individual apresenta caráter dominante. Assim, uma alternativa para lidar com essa limitação consiste no método proposto por (LIU; LU; CHEN, 2020).

Nesse método, a densidade de distribuição pode ser definida como:

$$\rho^{hole}(r) = \rho_{(loc)}^{hole} + \rho_{(cross)}^{hole} = \sum_{i \rightarrow a} (W_i^a)^2 \varphi_i(r) \varphi_i(r) + \sum_{i \rightarrow a} \sum_{j \neq i \rightarrow a} W_i^a W_j^a \varphi_i(r) \varphi_j(r) \quad (4.86)$$

$$\rho^{ele}(r) = \rho_{(loc)}^{ele} + \rho_{(cross)}^{ele} = \sum_{i \rightarrow a} (W_i^a)^2 \varphi_i(r) \varphi_i(r) + \sum_{i \rightarrow a} \sum_{i \rightarrow b \neq a} W_i^a W_i^b \varphi_i(r) \varphi_b(r) \quad (4.87)$$

Onde φ representa as funções de onda dos orbitais moleculares. Os termos “loc” e “cross” denotam, respectivamente, as contribuições locais e cruzadas para as distribuições de buraco e elétron. Deve-se destacar ainda que tais definições são formuladas em termos de densidade eletrônica; dessa forma, elétron e buraco não apresentam informação de fase.

Devido à ortonormalidade dos orbitais moleculares, é possível demonstrar que

$$\int \rho^{hole}(r) dr = 1 \quad \int \rho^{ele}(r) dr = 1 \quad (4.88)$$

A função de sobreposição pode ser definida como

$$S_r(r) = \sqrt{\rho^{hole}(r) \rho^{ele}(r)} \quad (4.89)$$

Já a diferença de densidade de carga (*Charge Density Difference (CDD)*) entre o estado excitado e o estado fundamental é obtida por meio da seguinte expressão:

$$\Delta\rho(r) = \rho^{ele}(r) - \rho^{hole}(r) \quad (4.90)$$

As definições apresentadas para buraco e elétron também podem ser generalizadas para aplicações em TD-DFT, nas quais contribuições de desexcitação (*de-excitation*) devem ser consideradas. Os termos generalizados locais podem ser escritos como:

$$\rho_{loc}^{hole} = \sum_{i \rightarrow a} (W_i^a)^2 \rho_i - \sum_{i \leftarrow a} (W_i'^a)^2 \rho_i \quad (4.91)$$

$$\rho_{loc}^{ele} = \sum_{i \rightarrow a} (W_i^a)^2 \rho_a - \sum_{i \leftarrow a} (W_i'^a)^2 \rho_a \quad (4.92)$$

Onde a densidade de eletrônica do orbital i é dada por: $\rho_i = |\varphi_i|^2$, e o termo w' representa o coeficiente de desexcitação. Os termos cruzados generalizados são:

$$\rho_{cross}^{hole} = \sum_{i \rightarrow a} \sum_{j \neq i \rightarrow a} W_i^a W_j^a \varphi_i \varphi_j - \sum_{i \leftarrow a} \sum_{j \neq i \leftarrow a} W_i'^a W_j'^a \varphi_i \varphi_j \quad (4.93)$$

$$\rho_{cross}^{hole} = \sum_{i \rightarrow a} \sum_{i \rightarrow b \neq a} W_i^a W_i^b \varphi_a \varphi_b - \sum_{i \leftarrow a} \sum_{i \leftarrow b \neq a} W_i'^a W_i'^b \varphi_a \varphi_b \quad (4.94)$$

4.7.2 Contribuição de orbitais moleculares, funções de base, átomos e fragmentos nas distribuições de buraco e elétron

Com o objetivo de investigar a contribuição dos orbitais moleculares nas distribuições de buraco e elétron, podem ser definidas as contribuições dos orbitais ocupados associadas ao buraco e dos orbitais virtuais associadas ao elétron, conforme apresentado a seguir:

$$\Theta_i^{hole} = \sum_a [(W_i^a)^2 - (W_i'^a)^2] \quad \Theta_a^{ele} = \sum_i [(W_i^a)^2 - (W_i'^a)^2] \quad (4.95)$$

As contribuições eletrônicas associadas aos átomos podem ser obtidas utilizando métodos de particionamento em espaço real, como o esquema de Hirshfeld ().

Como exemplo, a contribuição do buraco pode ser definida por:

$$\Theta_A^{hole} = \int W_A^{Hirsh}(r) \rho^{hole}(r) dr \quad (4.96)$$

Também é possível empregar esquemas de particionamento semelhantes ao método de Mulliken. Nesse caso, a função de trabalho pode ser derivada como:

$$\begin{aligned} \int \left(\sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \varphi_i \varphi_j \right) dr &= 1 \\ \int \left(\sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \sum_{\mu} \sum_{\nu} C_{\mu,j} C_{\nu,j} \chi_{\mu} \chi_{\nu} \right) dr &= 1 \\ \sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \sum_{\mu} \sum_{\nu} C_{\mu,j} C_{\nu,j} \int \chi_{\mu} \chi_{\nu} dr &= 1 \\ \sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \sum_{\mu} \sum_{\nu} C_{\mu,j} C_{\nu,j} S_{\mu,\nu} &= 1 \end{aligned}$$

Onde χ representa as funções de base, enquanto S e C representam, respectivamente, a matriz de sobreposição e a matriz de coeficientes. É possível então definir as contribuições do átomo A para o buraco como:

$$\Theta_A^{hole} = \sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \frac{1}{2} \left(\sum_{\mu \in A} \sum_{\nu} C_{\mu,j} C_{\nu,j} S_{\mu,\nu} + \sum_{\mu} \sum_{\nu \in A} C_{\mu,j} C_{\nu,j} S_{\mu,\nu} \right) \quad (4.97)$$

De modo semelhante, é possível generalizar o formalismo para o caso de desexcitação, tanto para a parte de buraco quanto para a de elétron. Assim, a equação de trabalho utilizada para a contribuição atômica de elétron e buraco é:

$$\begin{aligned}\Theta_A^{hole} &= \sum_{i,j \rightarrow a} W_i^a W_j^a \frac{1}{2} \left(\sum_{\mu \in A} \sum_v T_{\mu,v}^{i,j} + \sum_{\mu} \sum_{v \in A} T_{\mu,v}^{i,j} \right) - \sum_{i,j \leftarrow a} W_i'^a W_j'^a \frac{1}{2} \left(\sum_{\mu \in A} \sum_v T_{\mu,v}^{i,j} + \sum_{\mu} \sum_{v \in A} T_{\mu,v}^{i,j} \right) \\ \Theta_A^{hole} &= \sum_{i \rightarrow a,b} W_i^a W_i^b \frac{1}{2} \left(\sum_{\mu \in A} \sum_v T_{\mu,v}^{ab} + \sum_{\mu} \sum_{v \in A} T_{\mu,v}^{ab} \right) - \sum_{i \leftarrow a,b} W_i'^a W_j'^b \frac{1}{2} \left(\sum_{\mu \in A} \sum_v T_{\mu,v}^{ab} + \sum_{\mu} \sum_{v \in A} T_{\mu,v}^{ab} \right)\end{aligned}$$

Onde T é a matriz intermediária definida como $T_{\mu,v}^{ij} = C_{\mu,i} C_{v,j} S_{\mu,v}$.

A contribuição dos fragmentos para elétron e buraco é equivalente para ambos os tipos de particionamento, sendo simplesmente a soma das contribuições atômicas de cada fragmento.

$$\Theta_{frag}^{hole} = \sum_{A \in frag} \Theta_A^{hole} \quad \Theta_{frag}^{ele} = \sum_{A \in frag} \Theta_A^{ele} \quad (4.98)$$

De maneira semelhante, a diferença de densidade de carga (CDD) é dada por:

$$\Theta_A^{CDD} = \Theta_A^{ele} - \Theta_A^{hole} \quad \Theta_{frag}^{CDD} = \Theta_{frag}^{ele} - \Theta_{frag}^{hole} \quad (4.99)$$

A sobreposição é definida como a média geométrica das contribuições:

$$\Theta_A^{ovlp} = \sqrt{\Theta_A^{ele} \Theta_A^{hole}} \quad \Theta_{frag}^{ovlp} = \sqrt{\Theta_{frag}^{ele} \Theta_{frag}^{hole}} \quad (4.100)$$

4.7.3 Caracterização quantitativa da distribuição de buraco e eletron em todo o espaço

A distribuição espacial de buraco e elétron pode ser descrita quantitativamente por meio de diferentes descritores, os quais desempenham papel importante na caracterização da natureza das excitações eletrônicas.

Para avaliar o grau de sobreposição entre as distribuições de buraco e elétron, são introduzidos os índices S_m e S_r para os quais $S_r > S_m$

$$S_m \text{ índice} = \int S_m(r) dr = \int \min[\rho^{hole}(r), \rho^{ele}(r)] dr \quad (4.101)$$

$$S_r \text{ índice} = \int S_r(r) dr = \sqrt{\rho^{hole}(r) \rho^{ele}(r)} \quad (4.102)$$

Os centróides das distribuições de buraco e elétron podem ser empregados para identificar as regiões espaciais mais representativas dessas distribuições. Nesse contexto, a coordenada X do centróide eletrônico pode ser definida como:

$$X_{ele} = \int x \rho^{ele}(r) dr \quad (4.103)$$

em que x representa a componente X do vetor posição r .

A distância de transferência de carga (*Charge Transfer*, CT) ao longo das direções cartesianas X , Y e Z pode ser determinada pela diferença entre os centróides das distribuições de buraco e elétron em cada direção correspondente.

$$D_x = |X_{ele} - X_{hole}| \quad D_y = |Y_{ele} - Y_{hole}| \quad D_z = |Z_{ele} - Z_{hole}| \quad (4.104)$$

A separação espacial entre os centróides de buraco e elétron também está diretamente relacionada à variação do momento de dipolo entre o estado fundamental e o estado excitado, considerando a densidade não relaxada do sistema. Essa variação pode ser avaliada ao longo das direções cartesianas X , Y e Z .

A extensão espacial das distribuições de buraco e elétron pode ser caracterizada por meio do desvio quadrático médio (*Root Mean Square Deviation*, RMSD), permitindo avaliar o grau de localização ou delocalização dessas distribuições no sistema.

A partir dessas quantidades, diferentes índices podem ser definidos para descrever propriedades associadas à transferência de carga, tais como:

- separação espacial entre buraco e elétron;
- extensão média das distribuições eletrônicas;
- grau de delocalização eletrônica;
- intensidade da transferência de carga.

Entre esses descritores destacam-se os índices t , HDI (*Hole Delocalization Index*) e EDI (*Electron Delocalization Index*), amplamente utilizados na caracterização da natureza das excitações eletrônicas.

Além disso, funções suavizadas associadas às distribuições de buraco e elétron podem ser empregadas para facilitar a análise visual das regiões de localização eletrônica e de transferência de carga.

Os índices descritos acima podem ser utilizados para distinguir diferentes tipos de excitação eletrônica, conforme os critérios propostos na literatura e implementados no programa *Multiwfn*.

4.7.4 Matriz de densidade de transição e densidade de transição

A matriz de densidade de transição monoeletrônica sem spin entre o estado excitado e o estado fundamental de um sistema contendo N elétrons pode ser descrita em sua representação

no espaço real conforme apresentado a seguir. Neste caso, assume-se que as funções de onda são reais, razão pela qual o operador de conjugação complexa não é explicitamente considerado:

$$T(r; r') = T(r_1; r'_1) = \int \Phi^0(x_1, x_2, \dots, x_n) \Psi^{exc}(x'_1, x'_2, \dots, x'_n) d\sigma_1 dx_2 dx_3 \dots dx_n \quad (4.105)$$

onde Φ_0 denota o determinante de Slater correspondente à função de onda do estado fundamental. A variável x representa a coordenada de spin-espço, enquanto σ indica a coordenada de spin. A função T recebe a denominação de matriz de densidade de transição em virtude de depender de dois índices contínuos.

No caso de funções de onda de estados excitados obtidas por métodos de referência única (*single-reference methods*), a expansão de Ψ_{exc} combinada com a aplicação das regras de Slater–Condon permite escrever explicitamente a matriz de densidade de transição como:

$$T(r : r') = \sum_i \sum_a w_i^a \phi_i(r) \phi_a(r') \quad (4.106)$$

A densidade de transição pode ser obtida a partir da consideração exclusiva dos termos diagonais da matriz de densidade de transição:

$$T(r) = \sum_i \sum_a w_i^a \phi_i(r) \phi_a(r) \quad (4.107)$$

A densidade de transição $T(r)$ pode ser analisada como uma função comum no espaço real, sendo frequentemente representada por meio de mapas de isossuperfície. Considerando um caso em que exista apenas uma transição orbital dominante, como por exemplo HOMO $\rightarrow$ LUMO, a densidade de transição pode ser aproximada pelo produto $\phi_{HOMO}(r) \phi_{LUMO}(r)$.

Dessa forma, regiões que apresentam elevados valores de densidade de transição indicam forte acoplamento entre as distribuições de buraco e elétron, enquanto regiões com baixa intensidade de $T(r)$ correspondem a áreas onde a sobreposição entre essas distribuições é reduzida. Assim, a densidade de transição constitui uma ferramenta importante para a caracterização da natureza das excitações eletrônicas, apresentando relação direta com o comportamento espacial da função $S_r(r)$.

Devido à ortonormalidade dos orbitais moleculares, a integral de $T(r)$ em todo o espaço é rigorosamente igual a zero. Além disso, quando o estado fundamental e o estado excitado pertencem a diferentes estados de spin, a ortonormalidade das coordenadas de spin implica que a matriz $T(r, r')$ seja nula, resultando consequentemente em $T(r) = 0$.

Entretanto, no programa *Multiwfn* (LU; CHEN, 2011; LU, 2024), apenas a componente espacial da densidade de transição é considerada durante sua avaliação. Dessa maneira, ainda é possível analisar $T(r)$ em excitações envolvendo mudança de multiplicidade de spin, como no caso de transições $S_0 \rightarrow T_1$.

4.7.5 Densidade de momento de dipolo elétrico e magnético de transição

Existem diferentes tipos de momentos de dipolo de transição, incluindo o momento de dipolo elétrico de transição, o momento de dipolo magnético de transição e o momento de dipolo de transição na representação de velocidade, entre outros. Em geral, o termo “momento de dipolo de transição” refere-se ao momento de dipolo elétrico de transição.

As componentes X , Y e Z da densidade de momento de dipolo elétrico de transição podem ser expressas como o produto negativo das coordenadas cartesianas correspondentes pela densidade de transição:

$$T_x(r) = -xT(r) \quad T_y(r) = -yT(r) \quad T_z(r) = -zT(r) \quad (4.108)$$

A integração da densidade de momento de dipolo elétrico de transição em todo o espaço fornece o momento de dipolo de transição total do sistema. Dessa forma, a análise espacial da densidade de dipolo de transição permite investigar a contribuição de diferentes regiões moleculares para o processo de excitação eletrônica.

Além do momento de dipolo elétrico de transição, também pode ser definido o momento de dipolo magnético de transição, associado ao operador de momento angular eletrônico L .

$$\begin{aligned} L &= -i(r \times \nabla) = \hat{i}L_x + \hat{j}L_y + \hat{k}L_z \\ &= -i \left[\hat{i} \left(y \frac{\partial}{\partial z} - z \frac{\partial}{\partial y} \right) + \hat{j} \left(z \frac{\partial}{\partial x} - x \frac{\partial}{\partial z} \right) + \hat{k} \left(x \frac{\partial}{\partial y} - y \frac{\partial}{\partial x} \right) \right] \end{aligned}$$

onde i , j e k representam os vetores unitários nas direções X , Y e Z , respectivamente. Dessa forma, a componente X do momento de dipolo magnético de transição pode ser escrita explicitamente conforme apresentado a seguir.

Deve-se destacar que, com o objetivo de obter valores reais, os termos imaginários e os sinais negativos foram omitidos simultaneamente. Além disso, o símbolo “ $\leftarrow$ ” representa pares de orbitais moleculares associados às contribuições de desexcitação no formalismo TDHF/TDDFT.

$$M_x = \langle \Phi^0 | y \frac{\partial}{\partial y} - z \frac{\partial}{\partial y} | \Psi^{exc} \rangle = \sum_{i \rightarrow a} W_i^a \langle \varphi_i | y \frac{\partial}{\partial y} - z \frac{\partial}{\partial y} | \varphi_a \rangle - \sum_{j \leftarrow b} W_j^{tb} \langle \varphi_j | y \frac{\partial}{\partial y} - z \frac{\partial}{\partial y} | \varphi_b \rangle$$

As componentes M_y e M_z podem ser definidas de maneira análoga.

A densidade de momento de dipolo magnético de transição, representada por $m_i(r)$, pode ser definida a partir da relação entre o momento de dipolo magnético total e sua distribuição espacial. Dessa forma, a distribuição do momento de dipolo magnético de transição pode ser visualizada por meio de representações no espaço real, como mapas de isossuperfície.

4.7.6 Atração coulombiana entre buraco e elétron (*Exciton Binding Energy*)

O elétron possui carga negativa, enquanto o buraco pode ser interpretado como uma entidade de carga positiva. Dessa forma, existe uma interação atrativa de natureza coulombiana

entre essas duas distribuições de carga. O valor negativo dessa interação corresponde à denominada energia de ligação do éxciton (*exciton binding energy*), usualmente reportada como uma quantidade positiva.

Essa contribuição pode ser estimada diretamente por meio da expressão coulombiana na forma de unidades atômicas:

$$E_c = \iint \frac{\rho^{hole}(r_1)\rho^{ele}(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (4.109)$$

No programa *Multiwfn* (LU; CHEN, 2011; LU, 2024), a integral apresentada acima é calculada numericamente a partir de pontos de grade uniformemente distribuídos para as distribuições de buraco e elétron. Deve-se destacar que, embora o algoritmo empregado seja otimizado e paralelizado, o custo computacional associado a esse cálculo permanece elevado.

O custo computacional cresce aproximadamente com o quadrado do número de pontos da grade utilizada. Consequentemente, cálculos realizados com grades de qualidade intermediária podem apresentar custo computacional significativamente superior quando comparados a grades mais simples.

4.7.7 Transferência de carga interfragmento pelo método IFCT

A transferência de carga entre diferentes fragmentos moleculares desempenha papel fundamental na caracterização de processos de excitação eletrônica, especialmente em sistemas onde ocorre separação espacial entre as distribuições de buraco e elétron. Para a quantificação desse fenômeno, pode-se empregar o método IFCT (*InterFragment Charge Transfer*), implementado no programa *Multiwfn* (LU; CHEN, 2011; LU, 2024).

O formalismo do método baseia-se inicialmente na determinação das contribuições atômicas associadas às distribuições de buraco e elétron. Em seguida, as contribuições referentes a cada fragmento molecular são obtidas pela soma das contribuições atômicas pertencentes ao fragmento correspondente.

A partir dessas quantidades, constrói-se a matriz de transferência de carga interfragmento Q , cujos elementos $Q_{(R,S)}$ descrevem a intensidade da transferência eletrônica entre os fragmentos R e S durante o processo de excitação. Dessa forma, a matriz IFCT permite identificar quantitativamente os principais caminhos de transferência de carga presentes no sistema estudado.

$$Q_{R,S} = \Theta_{R,hole} \Theta_{S,ele} \quad (4.110)$$

onde $\Theta_{R,hole}$ corresponde à contribuição do fragmento R para a distribuição de buraco, enquanto $\Theta_{S,ele}$ representa a contribuição do fragmento S para a distribuição de elétron. Dessa forma, o formalismo assume que a intensidade da transferência eletrônica entre dois fragmentos

depende simultaneamente da participação do fragmento doador na distribuição de buraco e da participação do fragmento receptor na distribuição eletrônica final.

Com base na matriz de transferência de carga interfragmento, podem ainda ser definidos descritores auxiliares capazes de fornecer informações adicionais sobre o processo de excitação eletrônica:

- Transferência líquida de carga entre os fragmentos do sistema, definida por:

$$P_{S \leftarrow R} = Q_{S,R} - Q_{R,S}$$

- Variação da população eletrônica associada a cada fragmento molecular:

$$\Delta P_R = \sum_{S \neq R} P_{S \leftarrow S} = \sum_{S \neq R} (Q_{S,R} - Q_{R,S})$$

- Redistribuição eletrônica interna em um mesmo fragmento, representada pelos elementos diagonais da matriz IFCT.

Esses parâmetros possibilitam uma análise quantitativa tanto dos processos de transferência de carga entre fragmentos distintos quanto dos fenômenos de reorganização eletrônica local induzidos pela excitação eletrônica.

4.7.7.1 Avaliação da porcentagem de transferência de carga (%CT)

Os conceitos de porcentagem de transferência de carga (%CT) e de excitação local (%LE) são frequentemente empregados na caracterização de processos de excitação eletrônica. No contexto do método IFCT, essas quantidades podem ser definidas de diferentes maneiras, dependendo da forma como a transferência eletrônica entre os fragmentos é interpretada.

Uma primeira definição corresponde à transferência de carga intrínseca, na qual a porcentagem de transferência de carga é obtida pela soma de todas as contribuições de transferência eletrônica entre fragmentos distintos. Nesse caso, a porcentagem de excitação local é associada às contribuições localizadas em um mesmo fragmento, sendo ambas complementares entre si, de forma que:

$$\%LE + \%CT = 100 \quad (4.111)$$

Essa definição pode ser aplicada a sistemas contendo qualquer número de fragmentos moleculares.

Para sistemas constituídos por apenas dois fragmentos, também pode ser definida a chamada transferência de carga aparente. Nesse formalismo, a %CT é obtida a partir da variação líquida de população eletrônica entre os fragmentos, enquanto a contribuição de excitação local é definida como o complemento da transferência de carga.

Diferentemente da definição intrínseca, a transferência de carga aparente leva em consideração o cancelamento entre processos de transferência eletrônica em sentidos opostos. Assim, enquanto a %CT intrínseca descreve a quantidade total de elétrons envolvidos nos processos de transferência de carga, a %CT aparente representa a transferência líquida efetiva observada entre os fragmentos.

Consequentemente, a %CT intrínseca é sempre maior ou igual à %CT aparente, tornando-se iguais apenas em casos onde a transferência eletrônica ocorre predominantemente em uma única direção, com clara separação espacial entre as distribuições de buraco e elétron.

Deve-se ainda ressaltar que os valores de %CT dependem diretamente da definição dos fragmentos moleculares adotados na análise. Em situações limite, nas quais todo o sistema é tratado como um único fragmento, a contribuição de transferência de carga entre fragmentos torna-se necessariamente nula.

4.7.8 Matriz de densidade de transição

A matriz de densidade de transição (*Transition Density Matrix*, TDM) pode ser construída a partir dos coeficientes de expansão dos orbitais moleculares e dos coeficientes configuracionais associados às excitações eletrônicas. No contexto do programa *Multiwfn*, essa matriz é representada na base de funções de base atômicas, permitindo a investigação das características eletrônicas envolvidas no processo de excitação.

Diferentes formas de matrizes de densidade de transição podem ser obtidas, destacando-se a matriz de transição entre o estado fundamental e um estado excitado específico K :

$$P_{\mu\nu}^{tran} = \sum_i^{occ} \sum_a^{vir} w_{i,a}^K C_{\mu i} C_{\nu a} \quad (4.112)$$

onde w representa o coeficiente associado às configurações eletrônicas envolvidas no processo de excitação, enquanto $C_{\mu i}$ corresponde ao coeficiente de expansão da função de base μ no orbital molecular i .

Nesse formalismo, as contribuições de excitação e desexcitação não são tratadas separadamente. A matriz de densidade de transição construída dessa maneira é particularmente adequada para a análise de propriedades relacionadas ao momento de dipolo elétrico de transição.

Após a construção da matriz de densidade de transição, pode-se aplicar um procedimento de simetrização da TDM com o objetivo de tornar a matriz simétrica em relação aos seus elementos fora da diagonal. No programa *Multiwfn*, esse procedimento pode ser realizado por meio de duas abordagens distintas:

- Método 1:

$$P_{\mu\nu}^{tran} = \frac{(P_{\mu\nu}^{tran} - P_{\nu\mu}^{tran})}{2}$$

- Método 2:

$$P_{\mu\nu}^{tran} = \frac{(P_{\mu\nu}^{tran} - P_{\nu\mu}^{tran})}{\sqrt{2}}$$

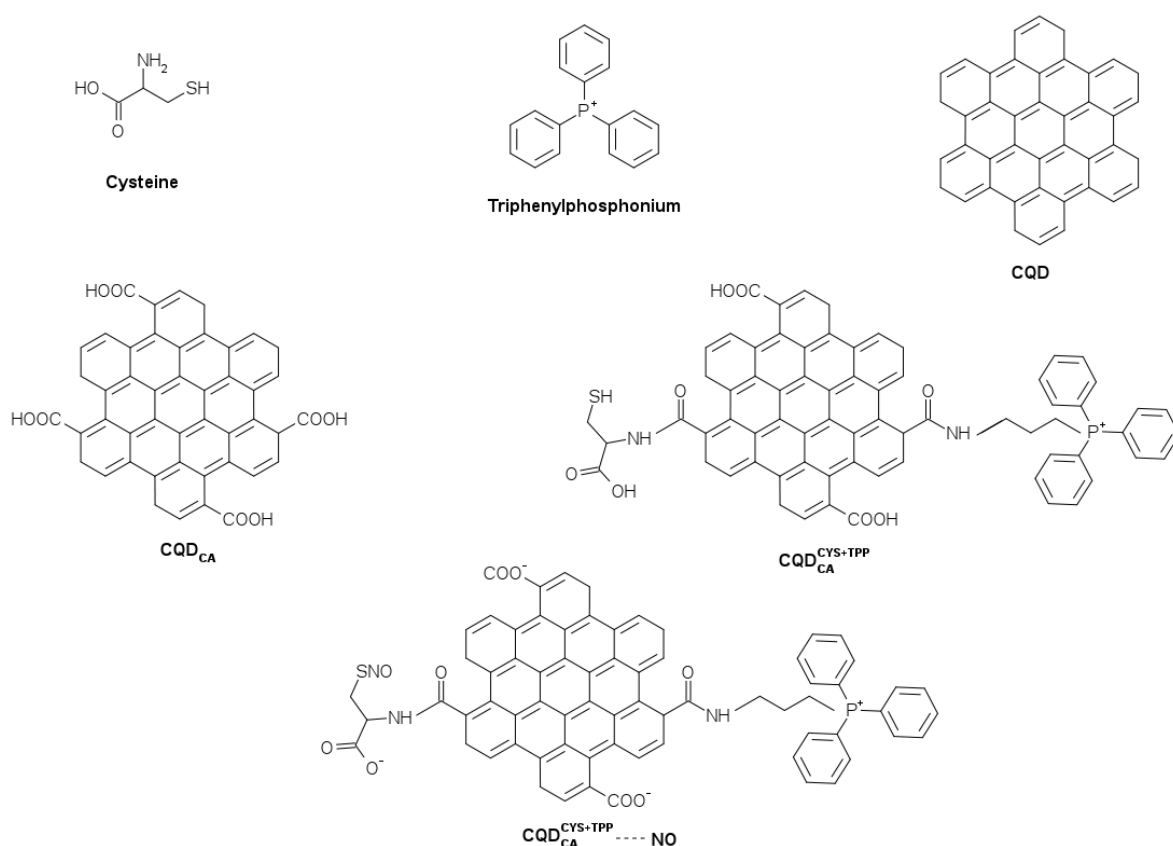
O primeiro método corresponde ao procedimento de simetrização mais utilizado e, em geral, é adequado para a maioria das aplicações envolvendo análise de excitações eletrônicas. Entretanto, deve-se destacar que as matrizes de densidade de transição geradas pelo Gaussian seguem a convenção associada ao segundo método de simetrização. Dessa forma, a utilização do Método 2 torna-se mais apropriada quando se deseja manter compatibilidade direta com os resultados obtidos no Gaussian.

5 Materiais e Métodos

5.1 Materiais

A Figura 4 apresenta as principais estruturas investigadas neste trabalho. As estruturas consideradas incluem: (i) a cisteína (CYS), um aminoácido que atua como sítio de ligação para o NO e como grupo funcional na superfície do CQD; (ii) o cátion tetrafenilfosfônio (TPP), empregado devido à sua conhecida capacidade de acumulação em mitocôndrias; (iii) um ponto quântico de carbono (CQD) com bordas do tipo *armchair* não funcionalizadas; (iv) um CQD funcionalizado com quatro grupos carboxílicos (CQD'_{CA}); (v) um CQD funcionalizado simultaneamente com CYS e TPP ($CQD^{CYS+TPP}_{CA}$); e (vi) o sistema CQD–CYS contendo a molécula de NO adsorvida, considerada em seu estado desprotonado ($CQD^{CYS+TPP}_{CA} \dots NO$).

Figura 4 – Formula estrutural das moléculas investigadas



A molécula $CQD^{CYS+TPP}_{CA} \dots NO$ corresponde ao principal sistema investigado neste trabalho. Com o objetivo de elucidar a contribuição individual de cada constituinte, modelos suplementares também foram analisados, incluindo: (i) a cisteína isolada, (ii) o TPP e (iii) pontos quânticos de carbono com e sem funcionalização. No sistema complexo, cada componente

desempenha um papel específico. A CYS atua como via de formação do grupo R–SNO, fornecendo simultaneamente um sítio de ancoragem para a molécula de NO. O TPP, por sua vez, contribui para o aprimoramento da eficiência do sistema por meio de interações eletrostáticas com a mitocôndria, favorecendo a acumulação do complexo nesse organelo. Por fim, os pontos quânticos de carbono atuam como substrato estrutural para a funcionalização e estabilização do sistema molecular.

5.2 Métodos

Todas as estruturas utilizadas no presente trabalho foram modeladas com o auxílio do programa GaussView (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2019). As geometrias foram otimizadas no âmbito da teoria do funcional da densidade (DFT), empregando-se o funcional híbrido de troca e correlação B3LYP em conjunto com o conjunto de bases polarizado 6-31G(d,p). Todos os cálculos foram realizados com o pacote computacional Gaussian 16 (FRISCH et al., 2016).

Em todas as estruturas foi considerada a presença de água como solvente implícito por meio do modelo de contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model*, PCM), de modo a aproximar as propriedades calculadas de um ambiente fisiológico. O PCM foi empregado utilizando as configurações padrão do Gaussian 16 para água ($\epsilon = 78.3553$), com a cavidade de solvatação definida pelo modelo topológico de átomos unidos padrão (*United Atom Topological Model*), baseado nos raios do campo de força UFF.

Para a modelagem dos sistemas de pontos quânticos de carbono, foram consideradas estruturas hexagonais contendo 54 átomos de carbono. Essa escolha é fundamentada em trabalhos prévios (ALVES; BATAGIN-NETO, 2023), nos quais foi demonstrado que essas estruturas apresentam elevada reatividade nas bordas frente a ataques eletrofílicos, característica compatível com processos de funcionalização por grupos carboxílicos (COOH).

A funcionalização foi realizada pela inserção sucessiva de quatro grupos carboxílicos nas bordas do CQD, originando os sistemas CQD_{CA} . Análises comparativas indicam que CQDs com terminações de borda do tipo *armchair* apresentam comportamento mais favorável em relação às estruturas com bordas do tipo *zigzag*. Esse resultado fornece a justificativa para a escolha das estruturas *armchair* como modelo no presente estudo (ver Figuras 4 e S1).

Após a carboxilação, dois grupos ácido carboxílico localizados em posições aproximadamente opostas na estrutura foram selecionados para funcionalização adicional, sendo modificados com CYS e TPP modificado, respectivamente. A estrutura final $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$ foi obtida pela complexação de uma molécula de NO ao átomo de enxofre desprotonado da cisteína, formando uma interação do tipo $S \cdots N$.

Com o objetivo de simular condições de pH distintas, foi considerada a desprotonação

progressiva dos grupos carboxílicos e do grupo tiol da cisteína, em concordância com seus valores conhecidos de pK_a (ORTH et al., 2016), que indicam que tais grupos encontram-se majoritariamente desprotonados em pH fisiológico ou superior. Dessa forma, o sistema final utilizado nas simulações corresponde à forma completamente desprotonada, em consistência com as condições experimentais de síntese reportadas na literatura (pH = 7.4) (XU et al., 2014). Após o processo de desprotonação, a molécula de NO foi posicionada no átomo de enxofre do resíduo de cisteína, resultando na formação da ligação S–NO.

A reatividade local dos diferentes componentes do sistema foi investigada por meio dos índices de Fukui condensados em átomos (*condensed-to-atoms Fukui indices*, CAFI). Esses descritores foram calculados a partir das estruturas previamente otimizadas, empregando os mesmos parâmetros de DFT utilizados nas otimizações geométricas (B3LYP/PCM/6-31G(d,p)). Essa abordagem permite avaliar como a população eletrônica associada a cada átomo varia em resposta a mudanças no número total de elétrons do sistema, possibilitando a identificação de sítios mais suscetíveis a ataques nucleofílicos ou eletrofílicos.

Os fundamentos teóricos do método e os detalhes do procedimento computacional empregado são apresentados na Seção 4.5 (Métodos Computacionais - Índices de Fukui).

Análises complementares dos CAFI também foram realizadas para a estrutura complexada $CQD_{CA}^{TPP}NO$, considerando diferentes esquemas de particionamento de carga, incluindo Mulliken e cargas derivadas do potencial eletrostático (ESP), com o objetivo de avaliar a robustez e a consistência dos resultados obtidos.

Cálculos do potencial eletrostático molecular (*Molecular Electrostatic Potential*, MEP) também foram realizados para as formas protonada e desprotonada do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$, bem como para os complexos $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Para a obtenção das cargas derivadas do potencial eletrostático foi empregado o método CHELP (*Charges from Electrostatic Potentials*), baseado em um procedimento de ajuste em malha do potencial eletrostático (BRENEMAN; WIBERG, 1990), com o auxílio do pacote computacional Gaussian 16.

Adicionalmente, cálculos considerando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente ($\epsilon = 46.826$) foram conduzidos para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, com o objetivo de avaliar possíveis efeitos do meio nas propriedades de reatividade local, em particular nos descritores CAFI e MEP. Todos os descritores de reatividade local foram estimados no estado fundamental.

Os espectros teóricos de absorção óptica e a caracterização dos estados excitados do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ foram investigados por meio da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT). Para esse fim, foram empregados dois funcionais distintos: o funcional híbrido tradicional B3LYP e o funcional com correção de longo alcance ω B97X-D (CHAI; HEAD-GORDON, 2008a; CHAI; HEAD-GORDON, 2008b). O funcional ω B97X-D combina correção de longo alcance (LC) com um termo empírico de dispersão (D), o que contribui para mitigar a subestimação das interações de troca de longo alcance observada em

funcionais híbridos convencionais como o B3LYP, além de melhorar a descrição de interações de van der Waals e outras forças não covalentes.

A inclusão dessas características é particularmente relevante para sistemas envolvendo interações adsorptivas e estados excitados com possível caráter de transferência de carga, uma vez que tais processos requerem uma descrição adequada de orbitais de fronteira espacialmente separados e de interações intermoleculares fracas (TORTORELLA et al., 2016). Dessa forma, o emprego simultâneo dos funcionais B3LYP e ω B97X-D permite comparar um funcional híbrido amplamente utilizado com outro explicitamente projetado para tratar efeitos de troca de longo alcance e dispersão, proporcionando um arcabouço teórico mais abrangente para a análise dos resultados (MODELING. . . , 2011a; CASANOVA, 2015).

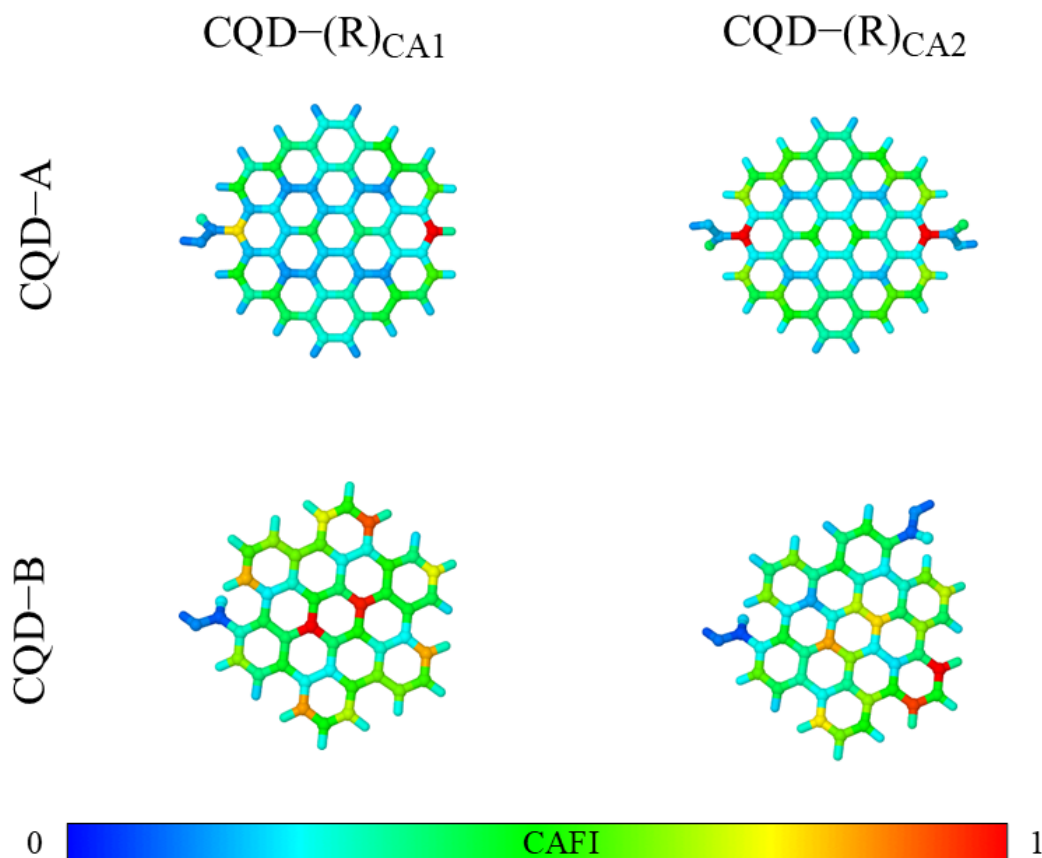
Nos cálculos de TD-DFT foram considerados os dez primeiros estados excitados singletos. Análises adicionais e etapas de pós-processamento dos resultados de DFT e TD-DFT foram realizadas com o auxílio do pacote Multiwfn (LU; CHEN, 2011; LU, 2024; LIU; LU; CHEN, 2020).

6 Resultados

Com o objetivo de determinar a terminação de borda mais adequada para a modelagem dos pontos quânticos de carbono (CQDs) utilizados neste trabalho, foram investigadas duas configurações estruturais distintas previamente reportadas como altamente reativas na literatura (ALVES; BATAGIN-NETO, 2023): CQDs com bordas do tipo *armchair* e do tipo *zigzag*. A escolha dessas duas geometrias baseia-se em estudos anteriores que indicam que a natureza da terminação da borda exerce influência significativa sobre as propriedades eletrônicas e a reatividade química desses sistemas.

Para essa análise comparativa, foram considerados dois modelos: o CQD-A, correspondente ao ponto quântico de carbono com terminação *armchair*, e o CQD-B, contendo terminação do tipo *zigzag*. A avaliação da reatividade local dessas estruturas foi realizada por meio do cálculo dos índices de Fukui condensados em átomos.

Figura 5 – Distribuição dos índices de Fukui f^- para os pontos quânticos de carbono com diferentes terminações de borda e graus de funcionalização carboxílica. São apresentados os sistemas $CQD-(R)_{CA1}$ e $CQD-(R)_{CA2}$, correspondentes a estruturas contendo uma e duas funcionalizações com grupos COOH, respectivamente, onde R denota o tipo de borda do CQD ($R = A$, *armchair*; $R = B$, *zigzag*).



Para a comparação entre as duas estruturas foi considerado o índice de Fukui (f^-), o qual descreve a variação da densidade eletrônica associada à adição de elétrons ao sistema. Esse descritor é particularmente útil para a identificação de regiões mais suscetíveis a ataques eletrofílicos, permitindo avaliar de forma direta a distribuição da reatividade ao longo das bordas dos CQDs. Nos mapas de reatividade apresentados, os valores do índice são representados por meio de uma escala de cores no esquema RGB, na qual regiões em azul indicam sítios de baixa ou praticamente nula reatividade, enquanto regiões em vermelho correspondem a sítios de maior reatividade local.

Uma análise da Figura 5 revela diferenças claras na distribuição da reatividade entre os dois sistemas. Observa-se que o CQD-A, após a segunda funcionalização com grupos carboxílicos, torna-se predominantemente menos reativo ao longo de suas bordas, apresentando os maiores valores de reatividade localizados nas regiões correspondentes às ligações carboxílicas. Em contraste, o CQD-B ainda mantém duas regiões reativas nas bordas, indicando potenciais sítios adicionais para a ancoragem de novos grupos carboxílicos. Esse comportamento evidencia um maior potencial de funcionalização nas bordas do CQD-B em comparação ao CQD-A.

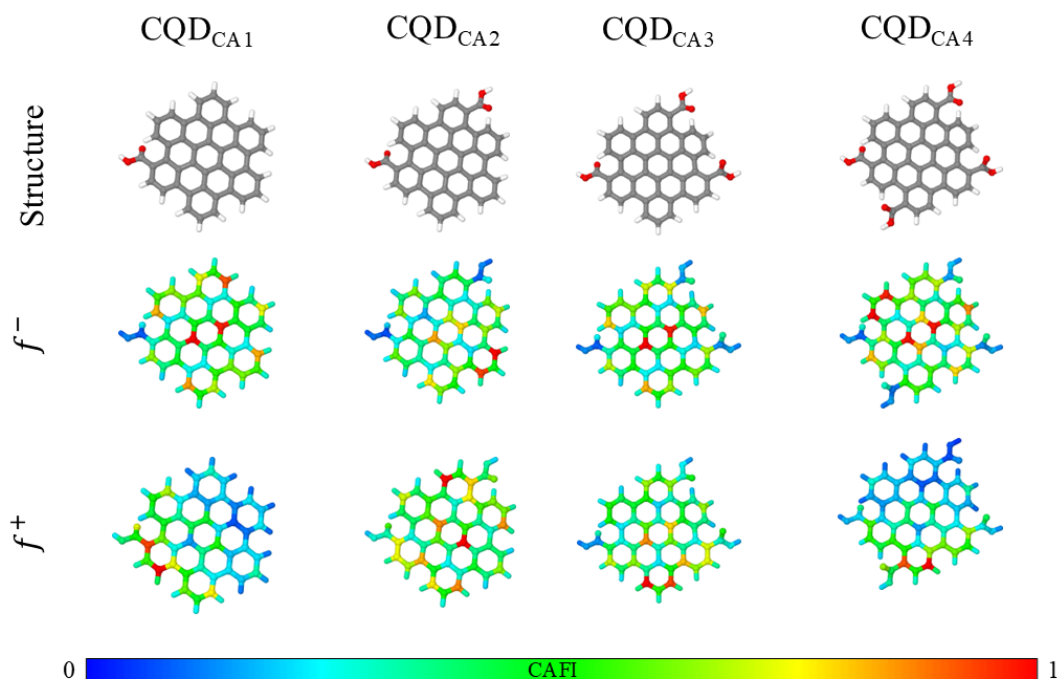
A partir dessa comparação, foi possível selecionar o CQD-B como o sistema que apresenta o comportamento de reatividade mais favorável para as etapas subsequentes de funcionalização, sendo, portanto, adotado como modelo de CQD nas análises posteriores deste trabalho. A partir desse ponto, as etapas adicionais de funcionalização do sistema selecionado são investigadas com o objetivo de compreender como as modificações químicas sucessivas influenciam a reatividade local do material.

A funcionalização do CQD com grupos carboxílicos foi realizada de maneira sequencial, sendo que cada modificação química foi seguida por uma etapa de otimização geométrica. A incorporação dos grupos COOH nas bordas do material foi guiada pela análise dos descritores de reatividade previamente obtidos, permitindo identificar os sítios mais favoráveis para a adição eletrofílica.

Uma vez que o sistema com terminação *zigzag* (CQD-B) apresentou maior potencial de funcionalização, conforme discutido anteriormente, ele foi selecionado como estrutura base para as etapas subsequentes do estudo. Dessa forma, ao longo das próximas análises esse sistema será referido simplesmente como CQD.

A Figura 6 apresenta as estruturas resultantes após as etapas sucessivas de funcionalização, evidenciando como as modificações químicas influenciam a distribuição da reatividade local do material.

Figura 6 – Distribuição da reatividade local para o CQD não funcionalizado e para os sistemas CQD_{CA_n} ($n = 1-4$), correspondentes às estruturas contendo de uma a quatro funcionalizações com grupos carboxílicos. Regiões representadas em vermelho e azul indicam, respectivamente, sítios mais reativos e regiões menos reativas em relação a processos envolvendo espécies eletrofílicas (f^-) e nucleofílicas (f^+).



A análise dos índices CFI indica uma distribuição preferencial de quatro grupos carboxílicos aproximadamente em posições diametralmente opostas ao longo da estrutura do CQD (para diferentes disposições dos fragmentos, ver Figuras A2 e A3). Com base nesse padrão de reatividade, optou-se por funcionalizar os grupos carboxílicos mais distantes entre si com os resíduos CYS e TPP, explorando as propriedades específicas de cada um desses componentes, conforme discutido na Secção 3.

A disposição dos grupos TPP e CYS em lados opostos da molécula constitui uma estratégia para minimizar possíveis interferências eletrostáticas que poderiam ocorrer caso esses grupos estivessem em proximidade direta. O TPP, por apresentar carga positiva, possui afinidade natural por regiões com potencial elétrico negativo (ZIELONKA et al., 2017). Dessa forma, ao posicioná-lo afastado de outros grupos carregados ou altamente polares, busca-se favorecer sua interação com o ambiente mitocondrial, potencialmente otimizando o direcionamento do sistema ao alvo desejado.

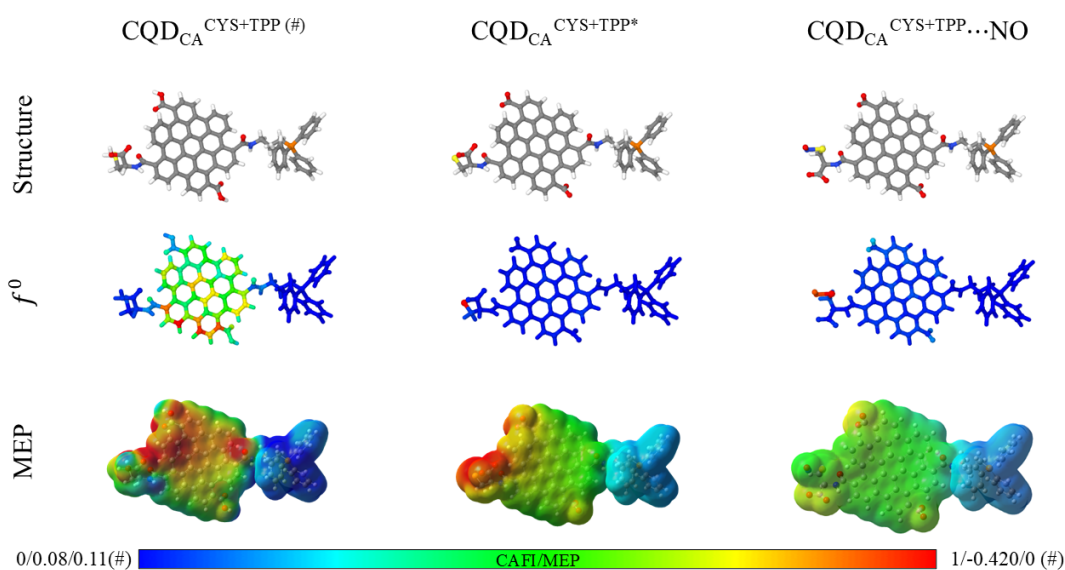
Adicionalmente, o fragmento CYS deve ser posicionado de maneira a preservar sua capacidade de liberação de NO, evitando possíveis impedimentos estéricos ou eletrônicos decorrentes da proximidade com outros grupos funcionais (SINGH et al., 1996).

A substituição dos grupos carboxílicos mais distantes pelos resíduos CYS e TPP conduz

à estrutura base do sistema funcionalizado. Entretanto, a formação do grupo S–NO ocorre por meio de um processo de nitrosação, o qual requer a desprotonação do átomo de enxofre da cisteína para que a espécie tiolato apresente reatividade adequada.

Para avaliar a distribuição de reatividade do sistema antes desse processo, foram calculados os descritores de reatividade para a forma protonada do complexo. A Figura 7 apresenta os mapas correspondentes aos índices de Fukui (f^0), juntamente com o potencial eletrostático molecular (MEP). O MEP é representado utilizando a mesma escala de cores RGB adotada para os mapas de Fukui, na qual regiões em azul indicam áreas eletronicamente pobres, enquanto regiões em vermelho correspondem a áreas ricas em densidade eletrônica.

Figura 7 – Distribuição da reatividade local para os sistemas $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$ nas formas protonada (#) e desprotonada (*), bem como para o complexo $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Os mapas correspondem aos descritores CAFI e ao potencial eletrostático molecular (MEP). Regiões representadas em vermelho e azul indicam, respectivamente, áreas mais reativas (potencial positivo) e regiões menos reativas (potencial negativo) em relação a processos de caráter radicalar. Para o sistema protonado (#), foi utilizada uma escala distinta de cores com o objetivo de evidenciar de forma mais clara as variações do potencial eletrostático.



A análise da reatividade local indica que o átomo de enxofre não apresenta reatividade significativa no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$ em sua forma protonada, sugerindo uma baixa probabilidade de formação da ligação CYS–NO nessas condições. Além disso, observa-se que parte da reatividade encontra-se distribuída sobre a região do CQD, o que poderia favorecer a formação de interações indesejadas com outras espécies radicalares.

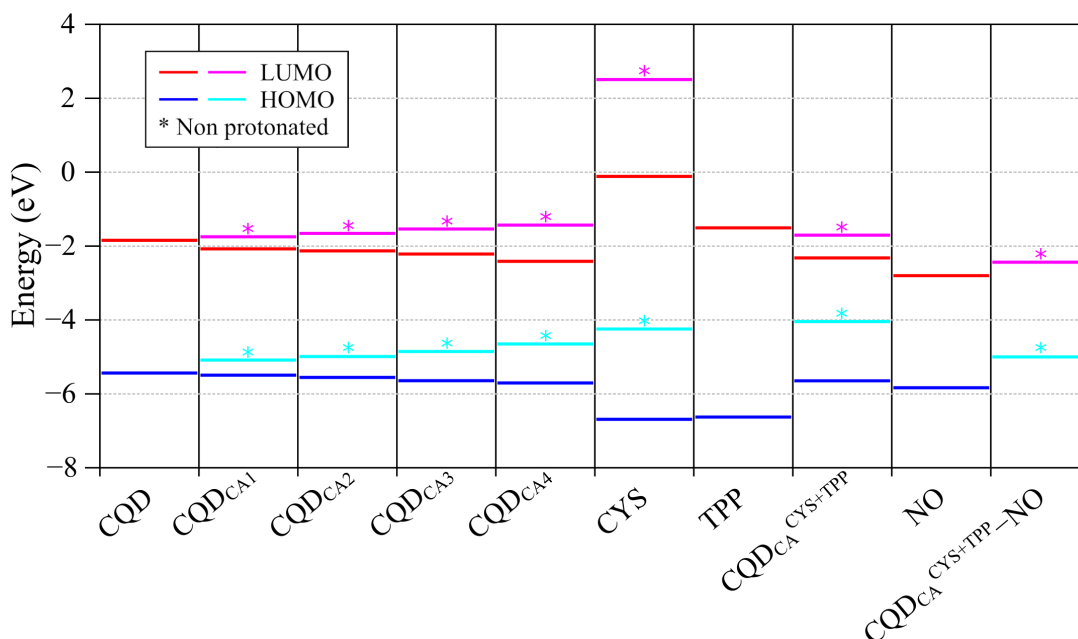
Por outro lado, no sistema desprotonado $CQD_{CA}^{CYS+TPP*}$ observa-se um aumento significativo da reatividade localizada no átomo de enxofre da cisteína, indicando maior propensão à captura da molécula de NO. Ao mesmo tempo, o restante da estrutura permanece majorita-

riamente pouco reativo, o que reduz a probabilidade de formação de ligações secundárias que poderiam comprometer o funcionamento molecular do sistema.

A análise do potencial eletrostático molecular (MEP) indica ainda que o grupo TPP mantém uma polarização positiva consistente em todos os cenários considerados. Esse comportamento torna-se particularmente evidente no complexo $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, reforçando o papel do TPP como unidade responsável pelo direcionamento do sistema ao ambiente mitocondrial.

Com base nesses resultados, foi modelado o sistema final $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, no qual a molécula de NO encontra-se estabilizada pela cisteína em sua forma desprotonada. Observa-se que, excetuando-se a formação dessa ligação específica, o restante da estrutura permanece relativamente inerte. A natureza eletrônica dessas interações pode ser melhor compreendida por meio da análise dos orbitais moleculares de fronteira, discutida na Figura 8.

Figura 8 – Orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) para as diferentes estruturas do sistema ao longo do processo de funcionalização do CQD, incluindo o CQD não funcionalizado, os sistemas intermediários e o complexo final $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Também são apresentados os respectivos intervalos de energia eletrônica (E_{gap}) associados a cada estrutura.



A Figura 8 apresenta a evolução dos orbitais moleculares de fronteira (FMOs), HOMO e LUMO, bem como das diferenças de energia eletrônica (E_{gap}), ao longo das diferentes etapas de modificação do sistema. Para essa análise, são comparados o CQD não funcionalizado, os sistemas intermediários gerados durante o processo de funcionalização e o complexo final $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Essa comparação permite avaliar como as modificações estruturais introduzidas ao longo do processo de funcionalização influenciam a distribuição eletrônica e as propriedades eletrônicas do sistema.

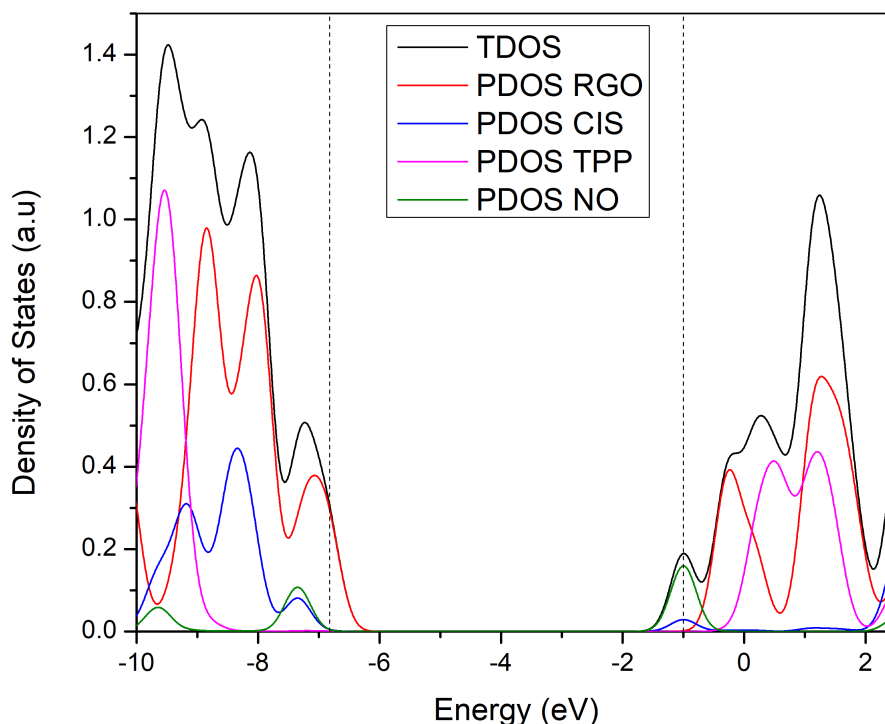
Observa-se que a introdução de grupos carboxílicos no CQD provoca uma leve dimi-

nuição nas energias dos orbitais de fronteira, tanto E_{HOMO} quanto E_{LUMO} . Após o processo de desprotonação (CA_n^*), entretanto, esse comportamento é parcialmente revertido, indicando uma modificação na distribuição eletrônica do sistema. Outro aspecto relevante é que os níveis de energia dos orbitais de fronteira das moléculas CYS e TPP encontram-se relativamente afastados daqueles observados para os sistemas $CQDCA_n$. Dessa forma, no sistema combinado $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$, os orbitais de fronteira permanecem majoritariamente dominados pela contribuição eletrônica do CQD funcionalizado, que apresenta valores de E_{HOMO} mais elevados e E_{LUMO} mais baixos em comparação com CYS e TPP isolados.

Esse cenário sofre alteração após a desprotonação da cisteína (CYS^*). Nessa condição, o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP^*}$ passa a apresentar um aumento significativo na energia do orbital HOMO, agora fortemente localizado na região associada ao resíduo de cisteína. Esse comportamento indica um aumento da reatividade local nesse sítio específico, conforme discutido em maior detalhe na Figura 8. Por fim, para o complexo adsorvido $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$, observa-se que os orbitais de fronteira podem ser interpretados como resultantes da combinação entre os níveis eletrônicos do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP^*}$ e da molécula de NO, refletindo a interação eletrônica estabelecida após a formação do complexo.

De modo a complementar a análise dos orbitais moleculares de fronteira, foi realizada uma investigação da densidade de estados projetada (PDOS) para os principais fragmentos do sistema. Enquanto os orbitais HOMO e LUMO fornecem uma interpretação qualitativa da distribuição eletrônica, a PDOS permite identificar de forma mais detalhada a contribuição de cada fragmento para os diferentes níveis de energia. Assim, a Figura 9 apresenta a PDOS dos fragmentos considerados, permitindo avaliar suas contribuições para os estados eletrônicos e para os orbitais de fronteira do sistema.

Figura 9 – Densidade de estados projetada (PDOS) para os principais fragmentos do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. As contribuições eletrônicas associadas ao CQD_{CA} (RGO), CYS (CIS), TPP e à molécula de NO são apresentadas separadamente. As linhas tracejadas indicam as energias dos orbitais moleculares de fronteira, correspondentes ao HOMO e ao LUMO, localizados aproximadamente em -6.8 eV e -1.0 eV, respectivamente.



A análise da PDOS evidencia uma separação bem definida entre os orbitais de fronteira em termos de suas contribuições eletrônicas. O orbital HOMO é dominado principalmente por estados eletrônicos associados ao fragmento CQD_{CA} , apresentando apenas pequenas contribuições provenientes dos grupos CYS e NO. Em contraste, o LUMO apresenta caráter majoritariamente localizado na molécula de NO, com uma contribuição secundária do fragmento CYS. Observa-se ainda que a unidade TPP praticamente não contribui para os orbitais de fronteira, sugerindo que sua participação nas propriedades optoeletrônicas do sistema é limitada, apesar de sua presença estrutural.

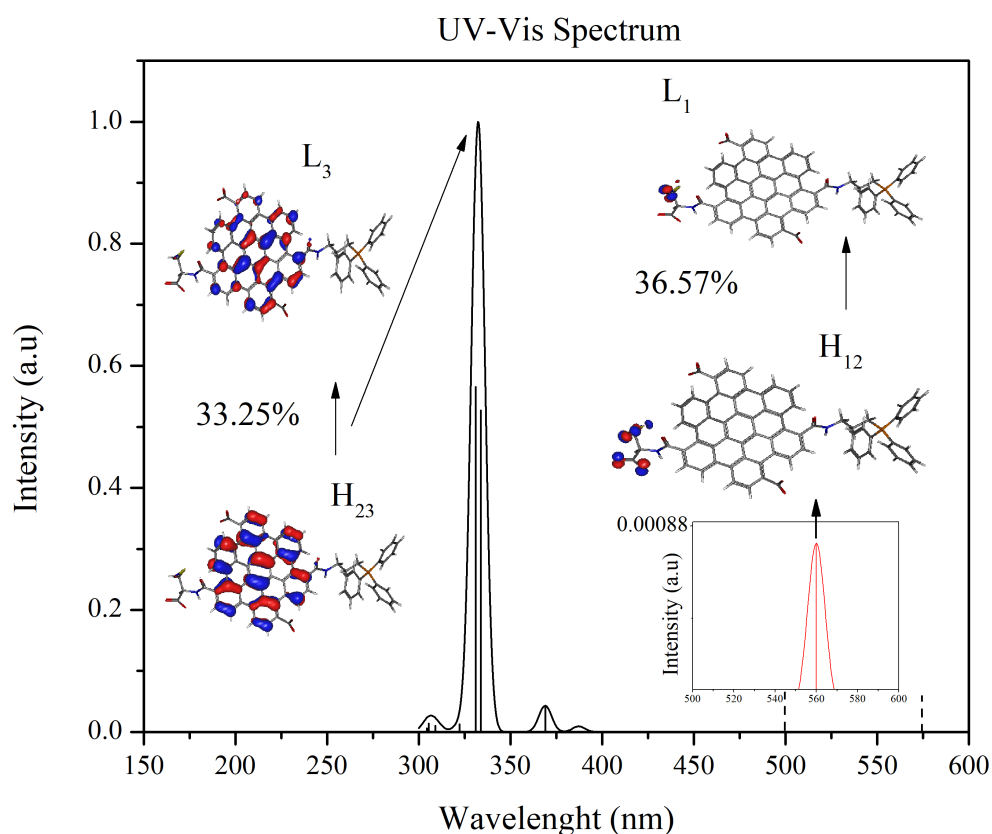
Esses resultados indicam que, no estado fundamental, o fragmento CQD_{CA} atua como principal doador eletrônico do sistema, enquanto o conjunto CYS+NO desempenha o papel de aceitador de elétrons.

Com o objetivo de interpretar as transições eletrônicas potencialmente envolvidas no processo de liberação fotoativada de NO — reportado experimentalmente para excitações próximas de 550 nm (XU et al., 2014) — foram realizados cálculos de TD-DFT para o sistema modelo $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$.

A Figura 10 apresenta o espectro teórico de absorção obtido no nível TD-DFT/ ω B97X-D/6-31G(d,p), juntamente com as transições eletrônicas mais relevantes associadas ao pico

principal e à região espectral próxima de 580 nm, correspondente ao primeiro estado excitado (S_1).

Figura 10 – Espectro de absorção UV–Vis teórico do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$. Também são apresentadas as representações dos orbitais moleculares mais envolvidos nas transições eletrônicas associadas à banda principal em aproximadamente 331 nm e à região espectral próxima de 580 nm, correspondente à excitação relacionada à fotoativação para liberação de NO reportada experimentalmente.



Informações detalhadas sobre as dez primeiras transições eletrônicas são apresentadas na Tabela 1, incluindo as energias de excitação vertical, os respectivos comprimentos de onda de absorção (λ_{max}), as forças de oscilador (f), bem como a identificação das principais contribuições orbitais envolvidas em cada transição, acompanhadas de seus coeficientes ao quadrado (c^2). Os resultados correspondentes obtidos com o funcional B3LYP são apresentados no Anexo (ver Tabela A1).

Tabela 1 – Primeiros 10 estados excitados e transições eletrônicas calculadas para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ utilizando TD-DFT com o funcional $\omega B97X-D$. São apresentadas as energias de excitação vertical, os comprimentos de onda correspondentes (λ_{max}), as forças de oscilador (f) e as principais contribuições orbitais envolvidas em cada transição.

Estado Excitado	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	f	Transições	c2
1	2.1120	587.03	0.0002	H5 $\rightarrow$ L1	0.0121
				H11 $\rightarrow$ L1	0.0691
				H12 $\rightarrow$ L1	0.3657
				H13 $\rightarrow$ L1	0.0332
2	3.2027	387.12	0.0458	H22 $\rightarrow$ L17	0.0107
				H23 $\rightarrow$ L2	0.1098
				H23 $\rightarrow$ L3	0.0583
				H24 $\rightarrow$ L2	0.1207
				H24 $\rightarrow$ L3	0.1504
3	3.3607	368.93	0.2141	H22 $\rightarrow$ L4	0.0265
				H23 $\rightarrow$ L2	0.0588
				H23 $\rightarrow$ L3	0.0592
				H24 $\rightarrow$ L2	0.1959
				H24 $\rightarrow$ L3	0.1152
4	3.7136	333.86	2.6268	H23 $\rightarrow$ L2	0.2890
				H24 $\rightarrow$ L3	0.1786
5	3.7455	331.03	2.8170	H23 $\rightarrow$ L3	0.3325
				H24 $\rightarrow$ L2	0.1292
6	3.8468	322.30	0.0610	H22 $\rightarrow$ L3	0.0995
				H22 $\rightarrow$ L9	0.0154
				H24 $\rightarrow$ L4	0.3145
7	3.9937	310.45	0.0171	H1 $\rightarrow$ L1	0.1312
				H2 $\rightarrow$ L1	0.0125
				H4 $\rightarrow$ L1	0.0212
				H5 $\rightarrow$ L1	0.0999
				H6 $\rightarrow$ L1	0.0655
				H12 $\rightarrow$ L15	0.0503
				H15 $\rightarrow$ L1	0.0336
				H17 $\rightarrow$ L1	0.0257

Tabela 1 (continuação da página anterior)

8	4.0113	309.08	0.0493	H19 $\rightarrow$ L2	0.0178
				H22 $\rightarrow$ L2	0.2764
				H22 $\rightarrow$ L3	0.0402
				H23 $\rightarrow$ L4	0.0681
				H23 $\rightarrow$ L16	0.0103
				H24 $\rightarrow$ L17	0.0105
9	4.0593	305.44	0.0676	H19 $\rightarrow$ L2	0.0199
				H21 $\rightarrow$ L2	0.0142
				H22 $\rightarrow$ L3	0.0713
				H22 $\rightarrow$ L4	0.1207
				H23 $\rightarrow$ L16	0.0955
				H24 $\rightarrow$ L17	0.0309
10	4.0721	304.47	0.0294	H24 $\rightarrow$ L16	0.0115
				H7 $\rightarrow$ L2	0.0207
				H10 $\rightarrow$ L3	0.0147
				H22 $\rightarrow$ L3	0.0796
				H23 $\rightarrow$ L4	0.2113
				H24 $\rightarrow$ L4	0.0260
				H24 $\rightarrow$ L17	0.0200

Uma comparação entre os resultados obtidos com os funcionais B3LYP e ω B97X-D (Tabelas 1 e Tabela A1) evidencia diferenças importantes na descrição das transições eletrônicas de baixa energia. Em particular, diversos estados excitados previstos pelo B3LYP apresentam forças de oscilador praticamente nulas e não aparecem nos cálculos realizados com o funcional de correção de longo alcance. Esses estados correspondem a excitações de caráter espúrio, frequentemente descritas na literatura como “dark states” artificiais introduzidos por certos funcionais híbridos (CASANOVA, 2015; MODELING..., 2011b).

Apesar disso, observa-se que o B3LYP reproduz de maneira mais próxima a posição energética da banda de absorção associada à transição $S_0 \rightarrow S_1$. Por outro lado, o funcional ω B97X-D apresenta uma ordenação mais consistente dos estados excitados ao eliminar essas excitações artificiais. Nesse contexto, os resultados obtidos com ω B97X-D confirmam que a transição $S_0 \rightarrow S_1$ corresponde ao primeiro estado excitado acessível do sistema, em concordância com observações experimentais, sendo este estado diretamente relacionado ao processo de liberação fotoinduzida de NO.

A análise das contribuições orbitais indica que esse estado excitado resulta da combinação de diversas transições eletrônicas, com predominância da excitação H12 $\rightarrow$ L1. Os valores relativamente elevados de λ_{max} associados a essa transição podem ser atribuídos ao caráter

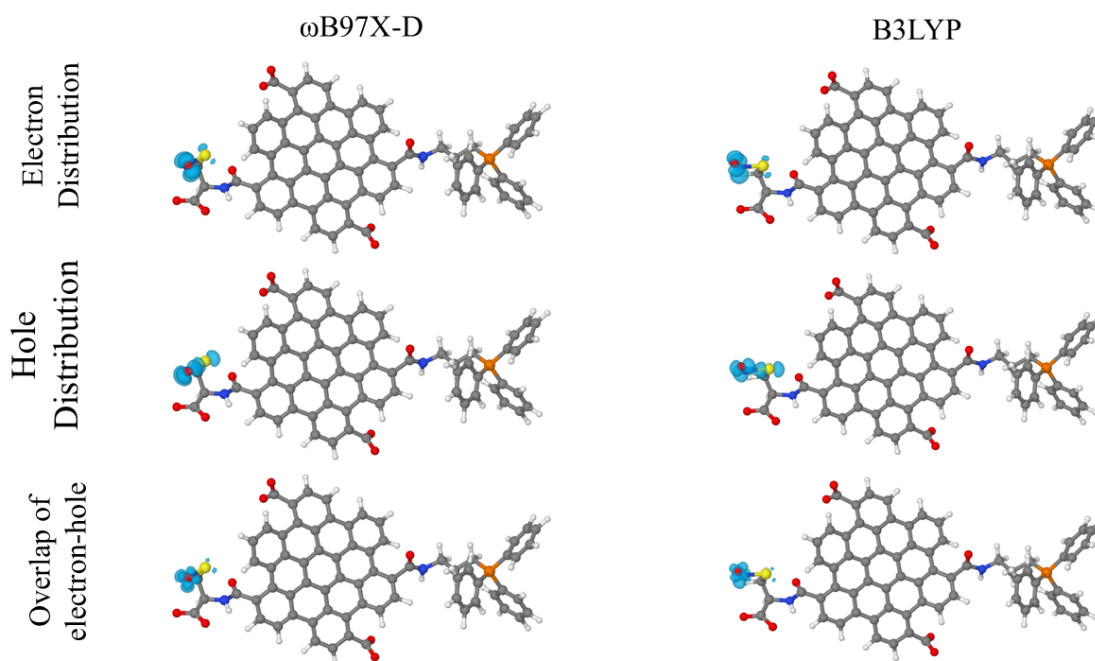
extensivamente conjugado do esqueleto π do CQD e às interações eletrônicas estabelecidas com os grupos funcionalizados. Por outro lado, as baixas forças de oscilador observadas para essa excitação sugerem uma acessibilidade óptica limitada, característica compatível com transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ (JACQUEMIN; PERPÈTE, 2006). Esse comportamento está de acordo com resultados experimentais previamente reportados (XU et al., 2014) e apresenta similaridades com o observado para determinados fotoiniciadores do tipo II (JEONG et al., 2024).

A análise espacial do primeiro estado excitado do sistema adsorvido revela que a densidade eletrônica excitada encontra-se predominantemente localizada na região correspondente ao fragmento CYS...NO (ver inserção da Figura 6). Esse resultado sugere que o processo de liberação de NO observado experimentalmente após fotoexcitação em comprimentos de onda próximos de 550 nm envolve rearranjos eletrônicos localizados nessa região da molécula. Em contraste, a banda de absorção mais intensa do espectro, situada em torno de 330 nm, está associada a transições eletrônicas predominantemente localizadas no fragmento CQDCA. Entretanto, essa região espectral não é explorada experimentalmente nos ensaios de fotoativação para liberação de NO (XU et al., 2014).

Outro aspecto relevante é a ausência de transições dominadas diretamente pelo par HOMO–LUMO, resultado consistente com a baixa sobreposição entre esses orbitais previamente identificada na Figura 4. De fato, tanto o estado excitado S_1 (aproximadamente 580 nm) quanto o estado S_5 (aproximadamente 331 nm), apresentados na Figura 6, são caracterizados por excitações envolvendo orbitais ocupados mais profundos (H12 e H23, respectivamente) para níveis desocupados próximos ao LUMO (L1 e L3). Esse comportamento também está em concordância com a distribuição de estados eletrônicos observada na análise de PDOS.

Para investigar de forma mais detalhada a natureza das transições associadas ao processo de liberação de NO, foi realizada uma análise adicional da distribuição de elétrons e lacunas (e^-/h^+) para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ no primeiro estado excitado. Esse tipo de análise permite identificar as regiões moleculares que apresentam maior variação na densidade eletrônica após a excitação. Para fins comparativos, os funcionais B3LYP e ω B97X-D foram considerados nessa etapa. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 7, que mostra as distribuições espaciais do elétron excitado, da lacuna correspondente e da sobreposição entre ambas para o estado excitado S_1 do sistema.

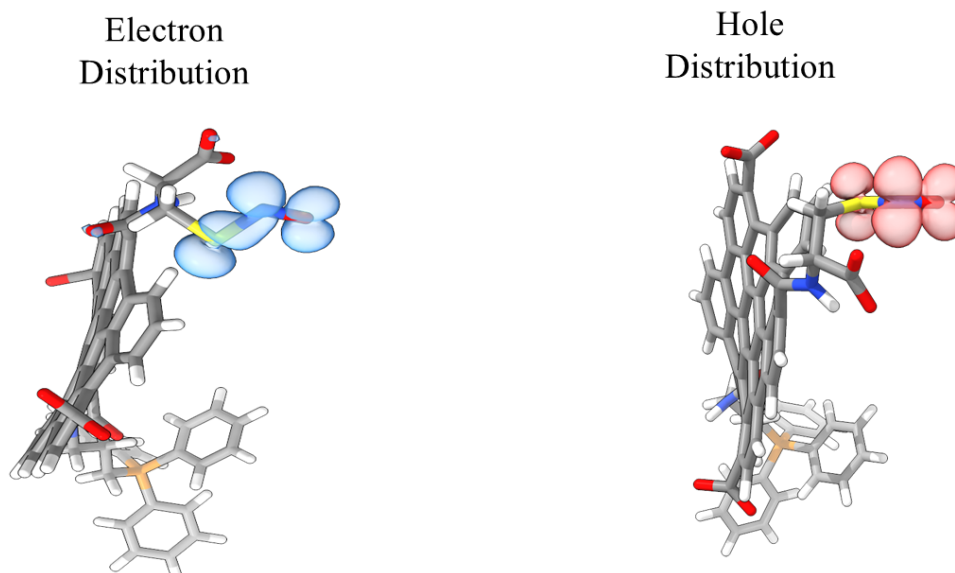
Figura 11 – Distribuição de densidade de elétron/lacuna (e^-/h^+) para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$ no primeiro estado excitado (S_1). Os resultados foram obtidos utilizando TD-DFT com os funcionais B3LYP e ω B97X-D, ambos com o conjunto de bases 6-31G(d,p). Em ambos os casos, observa-se que as densidades de elétron e lacuna encontram-se predominantemente localizadas no grupo SNO, em concordância com seu papel no processo de liberação de NO.



Observa-se que a excitação eletrônica na região de aproximadamente 580 nm encontra-se predominantemente localizada na região do fragmento $S \cdots NO$, com maior concentração de densidade eletrônica sobre a molécula de NO. Esse resultado indica que a irradiação na região do visível é capaz de induzir uma redistribuição significativa da densidade eletrônica local nesse sítio específico.

Uma análise mais detalhada das distribuições de elétron e lacuna revela que essa transição apresenta caráter majoritariamente do tipo $n \rightarrow \pi^*$, conforme ilustrado na Figura 11 e na Figura 12, que mostram as distribuições eletrônicas associadas aos orbitais envolvidos na excitação. Em particular, observa-se a ocupação de orbitais de caráter antiligante na região S–NO, evidenciando um enfraquecimento da densidade eletrônica ao longo dessa ligação.

Figura 12 – Distribuições de densidade de elétron/lacuna (e^-/h^+) para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ no primeiro estado excitado (S_1), evidenciando as regiões de variação da densidade eletrônica associadas às transições entre os orbitais moleculares envolvidos na excitação.

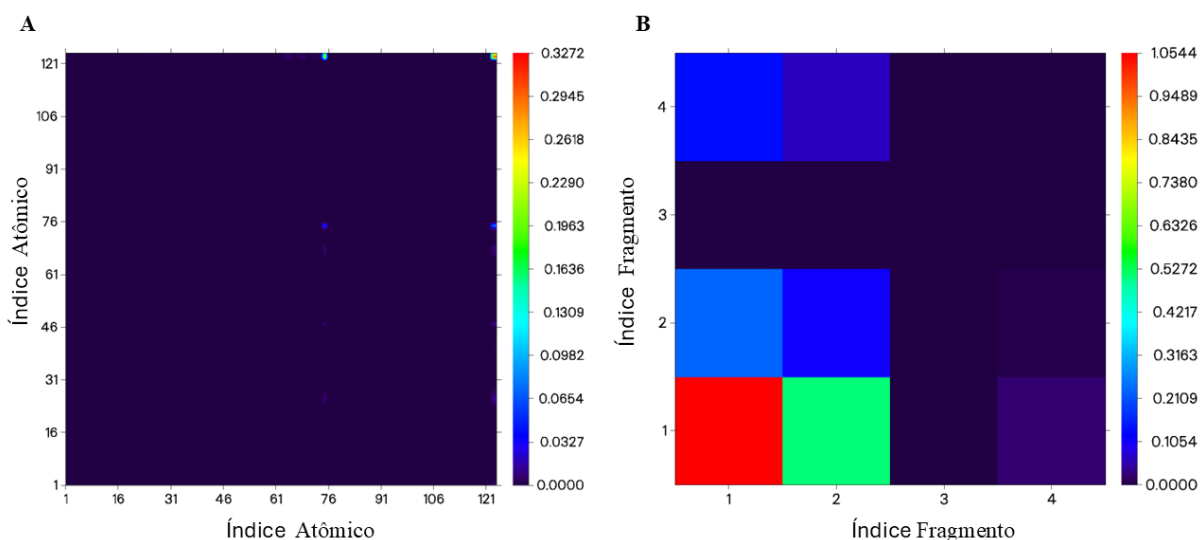


Esse comportamento sugere que o processo de fotoexcitação promove uma redução da densidade eletrônica ligante entre os átomos de enxofre e nitrogênio, resultando na diminuição da barreira energética para a clivagem da ligação S–N e, conseqüentemente, facilitando a liberação da molécula de NO. Tal mecanismo é consistente com a resposta fotodinâmica eficiente observada experimentalmente para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ sob excitação em torno de 550 nm.

Resultados qualitativamente semelhantes são obtidos com o funcional B3LYP (Figura 11), o que reforça a robustez da descrição teórica adotada e a confiabilidade na interpretação dos principais aspectos eletrônicos envolvidos no processo.

A análise da matriz de densidade de transição (TDM) foi realizada para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ Figura 13 com o objetivo de investigar a natureza eletrônica da excitação centrada em 580 nm, considerando os resultados obtidos com o funcional ω B97X-D. A Figura 8a apresenta o mapa global da TDM, evidenciando as transições eletrônicas distribuídas ao longo de todo o sistema. Por outro lado, a Figura 8b mostra a decomposição da TDM nos fragmentos moleculares selecionados, definidos como 1 = NO, 2 = CYS, 3 = TPP e 4 = CQDCA, permitindo a identificação de interações específicas do tipo doador–aceptor, bem como a avaliação dos principais caminhos de transferência de carga entre essas regiões.

Figura 13 – Mapas de calor da matriz de densidade de transição (TDM) do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$ para a excitação $S_0 \rightarrow S_1$: (A) distribuição global das transições eletrônicas ao longo da molécula e (B) decomposição da TDM nos fragmentos moleculares definidos como 1 = NO, 2 = CYS, 3 = TPP e 4 = CQD_{CA} . As regiões representadas em vermelho indicam maiores contribuições para as transições eletrônicas, enquanto as regiões em azul correspondem a contribuições menos intensas ou desprezíveis.



A Figura 13a evidencia a ocorrência de processos de transferência de carga predominantemente envolvendo os átomos 75 (S da CYS), 123 (N do NO) e 124 (O do NO), enquanto as demais regiões do sistema apresentam contribuições pouco significativas para o processo de excitação eletrônica. A decomposição da TDM apresentada na Figura 13b permite uma análise mais detalhada desses canais fotoinduzidos de transferência de carga.

A principal contribuição para a excitação está associada à reorganização eletrônica intra-fragmento no NO, em concordância com a maior localização das distribuições de buraco/elétron na região $S \cdots NO$ observada anteriormente na Figura 12. Além disso, observa-se uma contribuição secundária de transferência de carga do fragmento CYS para o NO, evidenciando o papel do átomo de enxofre nos processos eletrônicos envolvidos na excitação.

Por outro lado, o fragmento TPP apresenta participação praticamente desprezível nos processos de transferência de carga, preservando seu caráter predominantemente polarizado, característica importante para as interações eletrostáticas no sistema. Os resultados quantitativos apresentados nas Tabelas 2 e 3 corroboram os comportamentos descritos anteriormente, evidenciando as contribuições atômicas e fragmentares para o processo global de transferência de carga fotoinduzida.

Tabela 2 – Transferência de carga interfragmento (doador $\rightarrow$ aceitador) associada à excitação eletrônica em aproximadamente 580 nm no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, calculada no nível DFT/ ω B97X-D/6-31G(d,p).

Fragmento doador	Fragmento aceitador				Carga Efetiva
	NO	CYS	TPP	CQD_{CA}	
NO	0.593	0.096	0.000	0.004	-0.164
CYS	0.254	0.040	0.000	0.002	+0.159
TPP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
CQD_{CA}	0.009	0.001	0.000	< 0.001	+0.005

Os dados indicam que, durante a transição $S_0 \rightarrow S_1$, o fragmento CYS transfere aproximadamente 0.254 elétrons para o NO e 0.002 elétrons para o CQD_{CA} , enquanto recebe 0.096 elétrons do NO e 0.001 elétrons do CQD_{CA} , resultando em uma variação líquida de carga próxima de +0.159, indicando perda efetiva de densidade eletrônica durante a excitação. Em contraste, os fragmentos TPP e CQD_{CA} exibem contribuições praticamente nulas para os processos de transferência de carga.

Os elementos diagonais da matriz correspondem aos processos de redistribuição eletrônica intrafragmento. A Tabela 3 apresenta as contribuições atômicas considerando especificamente o sistema S–NO, revelando um processo efetivo de transferência eletrônica fotoinduzida do tipo $S \rightarrow N$. Esse comportamento reforça o mecanismo proposto para a liberação de NO, bem como a resposta fotodinâmica observada a partir da análise fragmentada da TDM.

Tabela 3 – Transferência de carga interatômica (doador $\rightarrow$ aceitador) associada à excitação eletrônica em aproximadamente 580 nm no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, calculada no nível DFT/ ω B97X-D/6-31G(d,p).

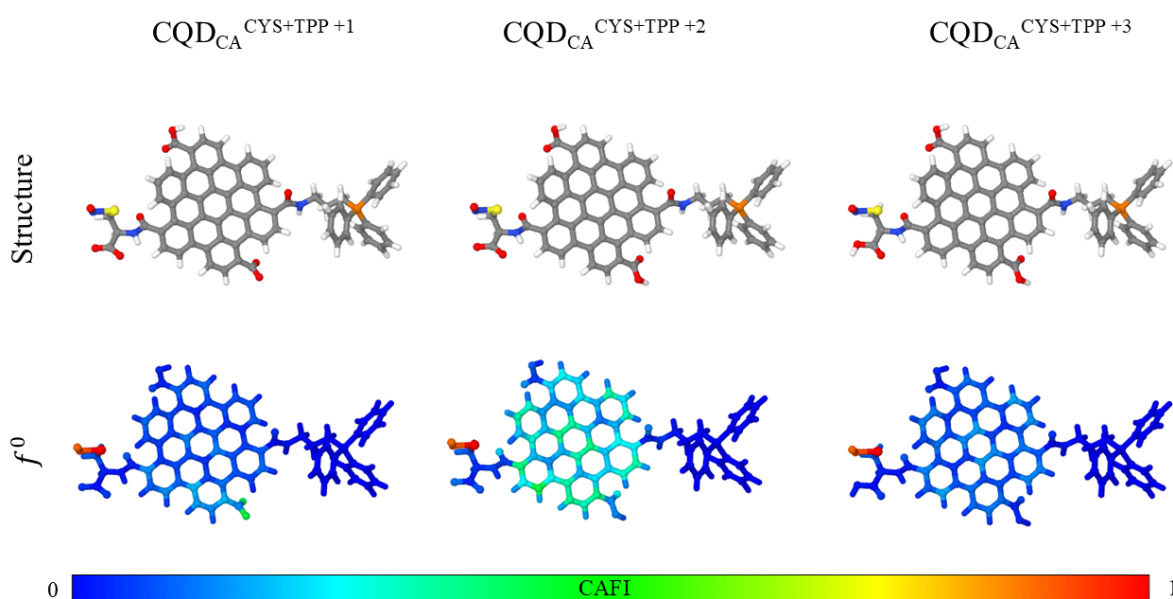
Átomo doador	Átomo aceitador			Carga Efetiva
	S	N	O	
S	0.084	0.130	0.029	+0.132
N	0.105	0.163	0.037	-0.185
O	0.127	0.197	0.044	+0.053

Considerando que o microambiente tumoral e diferentes condições fisiológicas podem induzir variações locais de pH (ZHANG; LIN; GILLIES, 2010), foram realizados estudos adicionais para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ em distintos estados de protonação, com o objetivo de avaliar sua influência no processo de liberação de NO.

A Figura 14 apresenta os índices de Fukui condensados em átomos (CAFI) para três configurações do sistema, obtidas a partir de sucessivas etapas de protonação. Resultados anteriores evidenciaram a importância da desprotonação para a formação do complexo $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$.

Nesta etapa, busca-se investigar de que maneira variações locais de pH podem afetar o processo de liberação de NO após a formação do aduto.

Figura 14 – Reatividade local para as formas protonadas do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$. As regiões em vermelho e azul representam sítios reativos e inertes em relação a espécies radicais, respectivamente. Observa-se que a reatividade permanece predominantemente localizada no grupo SNO após a protonação. As designações +1, +2 e +3 correspondem aos diferentes estados de protonação do sistema, indicando a adição sucessiva de um, dois e três prótons, respectivamente.



Observa-se que o grupo SNO mantém sua reatividade em todos os estados de protonação avaliados, indicando que a liberação de NO permanece viável mesmo sob condições moderadamente ácidas ($\text{pH} < 6.59$ (ORTH et al., 2016)). Esse resultado é particularmente relevante considerando que o pH local em microambientes tumorais geralmente varia entre 6 e 7 (ZHANG; LIN; GILLIES, 2010).

Em comparação com o sistema totalmente desprotonado (Figura 7), as formas protonadas apresentam um aumento moderado na reatividade do fragmento CQD_{CA} . A análise baseada no índice de Fukui eletrofílico (f^-) indica que os sistemas $CQD_{CA}^{CYS+TPP+2} \cdots NO$ e $CQD_{CA}^{CYS+TPP+3} \cdots NO$ possuem maior suscetibilidade a ataques eletrofílicos em relação ao complexo totalmente desprotonado (ver Anexo Figura A4 para detalhes). Esses resultados sugerem que, embora a liberação de NO continue sendo favorecida, o processo de protonação tende a tornar o sistema mais quimicamente lábil.

As tendências observadas são ainda corroboradas pelas análises das propriedades geométricas e energéticas associadas à ligação $S \cdots NO$, apresentadas na Tabela 4. Para fins compara-

tivos, também foram considerados os sistemas correspondentes ao NO isolado e ao complexo simplificado $HS \cdots NO$.

Tabela 4 – Propriedades geométricas e energéticas dos sistemas baseados em NO e $S \cdots NO$.

Estrutura	Tipo de Ligação	Ordem de Ligação de Wiberg	Comprimento de Ligação (Å)	Ângulo da Ligação $S \cdots NO$	Energia de Complexação do Sistema $\cdots NO$ ($kcal.mol^{-1}$)
NO	N–O	2.603	1.158	—	—
$H - S \cdots NO$	S–N	1.165	1.899	114.95	—
	N–O	2.386	1.178		
$CQD_{CA}^{CYS+TPP} \cdots NO$	S–N	1.229	1.835	115.52	-25.970
	N–O	2.293	1.193		
$CQD_{CA}^{CYS+TPP+1} \cdots NO$	S–N	1.228	1.836	115.53	-25.918
	N–O	2.295	1.193		
$CQD_{CA}^{CYS+TPP+2} \cdots NO$	S–N	1.226	1.837	115.52	-25.875
	N–O	2.296	1.192		
$CQD_{CA}^{CYS+TPP+3} \cdots NO$	S–N	1.184	1.866	115.65	-24.383
	N–O	2.341	1.184		

As energias de complexação obtidas confirmam a formação de complexos estáveis em todos os casos analisados. Além disso, verifica-se que a protonação promove um aumento no comprimento da ligação S–NO, variando de 1.835 para 1.866 Å, indicando um enfraquecimento progressivo dessa ligação, especialmente no caso da protonação do resíduo CYS ($CQD_{CA}^{CYS+TPP+3} \cdots NO$). Esse comportamento apresenta concordância com as tendências observadas para as energias de complexação do sistema $\cdots NO$.

Em contrapartida, as ligações N–O exibem comportamento oposto ao observado para as ligações S–N, sugerindo a ocorrência de uma reorganização eletrônica induzida pelo processo de protonação e pela estabilização do complexo formado.

Sob condições mais ácidas, essa maior labilidade pode favorecer processos de liberação prematura de NO, potencialmente conduzindo a efeitos indesejados na ausência de um controle adequado. Nesse contexto, os resultados obtidos reforçam a importância de uma investigação experimental detalhada do comportamento do sistema em diferentes condições de pH, particularmente em ambientes patológicos.

Por outro lado, deve-se ressaltar que, em condições fisiológicas padrão (pH 7.4), espera-se que o sistema permaneça predominantemente em sua forma desprotonada, a qual constituiu o foco principal das simulações realizadas neste trabalho. Assim, os efeitos associados à protonação tendem a se manifestar de maneira mais significativa apenas em cenários de acidose acentuada ou em microambientes ácidos, como aqueles característicos de tumores sólidos.

7 Conclusão

Cálculos baseados em DFT foram realizados em pontos quânticos de carbono funcionalizados com o objetivo de elucidar os mecanismos associados ao processo de liberação de NO induzido por irradiação na região do visível, reportado e de grande interesse para sistemas de liberação controlada.

Os resultados indicam que a elevada reatividade nos sítios de ancoragem da cisteína é alcançada apenas em condições adequadas de pH, evidenciando o papel fundamental do estado de protonação na formação de adutos ativos baseados em CQDs.

Os cálculos de TD-DFT revelam a presença de um estado excitado localizado no grupo SNO, diretamente relacionado ao processo de liberação de NO observado experimentalmente para excitações em torno de 550 nm. Essa transição apresenta caráter predominantemente $n \rightarrow \pi^*$, promovendo uma transferência eletrônica do tipo $S \rightarrow N$ que enfraquece a ligação S–NO. Em conjunto, esses resultados estabelecem um quadro mecanístico consistente, conectando as excitações eletrônicas em nível molecular ao comportamento fotodinâmico observado.

A análise dos efeitos de protonação sugere que, embora o grupo SNO mantenha sua reatividade local, a estabilidade global do sistema pode ser reduzida em condições fortemente ácidas, tornando-o mais suscetível a reações indesejadas. Por outro lado, em condições fisiológicas, espera-se que o sistema permaneça majoritariamente estável.

De forma geral, os resultados evidenciam o papel complementar dos fragmentos CQDCA, CYS, TPP e NO na determinação da estabilidade, da resposta fotoinduzida e da eficiência de liberação no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. Os grupos COOH do CQDCA conferem estabilidade dependente do pH, a cisteína atua como um centro fotoativo sensível à protonação, o TPP contribui para o direcionamento e interação com o meio, enquanto o NO desempenha o papel de aceitador eletrônico ativo no processo fotoinduzido.

Esse entendimento mecanístico fornece diretrizes para o desenvolvimento de plataformas baseadas em CQDs com maior estabilidade, liberação controlada de NO e menor ocorrência de efeitos fora do alvo, contribuindo para o avanço de aplicações em sistemas fotodinâmicos e biomédicos.

Referências Bibliográficas

ALIVISATOS, A. P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science*, v. 271, n. 5251, p. 933–937, 1996. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.271.5251.933>>. 20

ALVES, G. G. B.; BATAGIN-NETO, A. Local reactivity on carbon quantum dots: The influence of the geometries and chemical doping for chemical sensor applications. *The Journal of Physical Chemistry C*, v. 127, n. 7, p. 3819–3829, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c08612>>. 17, 64, 67

ANDRABI, S. M. et al. Nitric oxide: Physiological functions, delivery, and biomedical applications. *Advanced Science*, Wiley, v. 10, n. 30, ago. 2023. ISSN 2198-3844. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/advs.202303259>>. 23

BAKER, S.; BAKER, G. Luminescent carbon nanodots: Emergent nanolights. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 49, n. 38, p. 6726–6744, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200906623>>. 21

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, American Physical Society, v. 38, p. 3098–3100, Sep 1988. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.38.3098>>. 31, 37

BECKE, A. D. A new mixing of hartree–fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, v. 98, n. 2, p. 1372–1377, 01 1993. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.464304>>. 37

BINNING, R. C.; CURTISS, L. A. Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga–kr. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley, v. 11, n. 10, p. 1206–1216, nov. 1990. ISSN 1096-987X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.540111013>>. 43

BLAUDEAU, J.-P. et al. Extension of gaussian-2 (g2) theory to molecules containing third-row atoms k and ca. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 107, n. 13, p. 5016–5021, out. 1997. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.474865>>. 43

BOYS, S.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. some procedures with reduced errors. *Molecular Physics*, Informa UK Limited, v. 19, n. 4, p. 553–566, out. 1970. ISSN 1362-3028. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00268977000101561>>. 45

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. the need for high sampling density in formamide conformational analysis. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley, v. 11, n. 3, p. 361–373, abr. 1990. ISSN 1096-987X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.540110311>>. 65

BRONIOWSKA, K. A.; HOGG, N. The chemical biology of s-nitrosothiols. *Antioxidants and Redox Signaling*, SAGE Publications, v. 17, n. 7, p. 969–980, out. 2012. ISSN 1557-7716. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2012.4590>>. 24

- BROWN, G. C.; BORUTAITE, V. Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB Life*, Wiley, v. 52, n. 3–5, p. 189–195, set. 2001. ISSN 1521-6551. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/15216540152845993>>. 24
- BRUCHEZ, M. et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*, v. 281, n. 5385, p. 2013–2016, 1998. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.281.5385.2013>>. 20
- BRUS, L. E. Electron–electron and electron-hole interactions in small semiconductor crystallites: The size dependence of the lowest excited electronic state. *The Journal of Chemical Physics*, v. 80, n. 9, p. 4403–4409, 05 1984. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.447218>>. 20
- BURNS, L. A.; MARSHALL, M. S.; SHERRILL, C. D. Comparing counterpoise-corrected, uncorrected, and averaged binding energies for benchmarking noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society (ACS), v. 10, n. 1, p. 49–57, dez. 2013. ISSN 1549-9626. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ct400149j>>. 45
- CASANOVA, D. Theoretical investigations of the perylene electronic structure: Monomer, dimers, and excimers. *International Journal of Quantum Chemistry*, Wiley, v. 115, n. 7, p. 442–452, jan. 2015. ISSN 0020-7608. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.24869>>. 66, 76
- CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, The Royal Society of Chemistry, v. 10, p. 6615–6620, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/B810189B>>. 40, 65
- CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 128, n. 8, fev. 2008. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2834918>>. 65
- CHENG, X. et al. Application prospects of triphenylphosphine-based mitochondria-targeted cancer therapy. *Cancers*, MDPI AG, v. 15, n. 3, p. 666, jan. 2023. ISSN 2072-6694. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/cancers15030666>>. 23
- DENNINGTON, R.; KEITH, T. A.; MILLAM, J. M. *GaussView Version 6*. 2019. Semichem Inc. Shawnee Mission KS. 64
- DION, M. et al. Van der waals density functional for general geometries. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 92, p. 246401, Jun 2004. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.92.246401>>. 40
- DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPL, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. ix. an extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 54, n. 2, p. 724–728, jan. 1971. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1674902>>. 43
- DUA, S. et al. Stability of carbon quantum dots: a critical review. *RSC Advances*, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 13, n. 20, p. 13845–13861, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/d2ra07180k>>. 16

- Ekimov, A. I.; Onushchenko, A. A. Quantum size effect in three-dimensional microscopic semiconductor crystals. *ZhETF Pisma Redaktsiiu*, v. 34, p. 363, set. 1981. 19
- FOSTER, M. W.; HESS, D. T.; STAMLER, J. S. Protein s-nitrosylation in health and disease: a current perspective. *Trends in Molecular Medicine*, Elsevier BV, v. 15, n. 9, p. 391–404, set. 2009. ISSN 1471-4914. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2009.06.007>>. 23
- FRANCL, M. M. et al. Self-consistent molecular orbital methods. xxiii. a polarization-type basis set for second-row elements. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, out. 1982. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.444267>>. 43
- FRISCH, M. J. et al. *Gaussian~16 Revision C.16*. 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT. 64
- FUKUI, K. Theory of orientation and stereoselection. In: *Orientation and Stereoselection*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1970. p. 1–85. ISBN 978-3-540-36200-5. 49
- FUKUI, K. Role of frontier orbitals in chemical reactions. *science*, American Association for the Advancement of Science, v. 218, n. 4574, p. 747–754, 1982. 49
- GOERIGK, L.; GRIMME, S. Double-hybrid density functionals. *WIREs Computational Molecular Science*, v. 4, n. 6, p. 576–600, 2014. Disponível em: <<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcms.1193>>. 38
- GORDON, M. S. The isomers of silacyclop propane. *Chemical Physics Letters*, Elsevier BV, v. 76, n. 1, p. 163–168, nov. 1980. ISSN 0009-2614. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)80628-2](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(80)80628-2)>. 43
- GRIMME, S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h-pu. *The Journal of Chemical Physics*, v. 132, n. 15, p. 154104, 04 2010. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.3382344>>. 40
- HARDMAN, R. A toxicologic review of quantum dots: Toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environmental Health Perspectives*, Environmental Health Perspectives, v. 114, n. 2, p. 165–172, fev. 2006. ISSN 1552-9924. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8284>>. 20
- HARIHARAN, P.; POPL, J. Accuracy of nonequilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory. *Molecular Physics*, Informa UK Limited, v. 27, n. 1, p. 209–214, jan. 1974. ISSN 1362-3028. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00268977400100171>>. 43
- HARIHARAN, P. C.; POPL, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica Chimica Acta*, Springer Science and Business Media LLC, v. 28, n. 3, p. 213–222, 1973. ISSN 1432-2234. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF00533485>>. 43
- HARRIS, J. Adiabatic-connection approach to kohn-sham theory. *Phys. Rev. A*, American Physical Society, v. 29, p. 1648–1659, Apr 1984. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.29.1648>>. 36

- HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPL, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. xii. further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, mar. 1972. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1677527>>. 43
- HENDERSON, T. M. et al. Can short-range hybrids describe long-range-dependent properties? *The Journal of Chemical Physics*, v. 131, n. 4, p. 044108, 07 2009. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.3185673>>. 39
- HENNA, T.; PRAMOD, K. Graphene quantum dots redefine nanobiomedicine. *Materials Science and Engineering: C*, v. 110, p. 110651, 2020. ISSN 0928-4931. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119312640>>. 16
- HIRSHFELD, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica Chimica Acta*, Springer Science and Business Media LLC, v. 44, n. 2, p. 129–138, 1977. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf00549096>>. 51
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 136, p. B864–B871, Nov 1964. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.136.B864>>. 27
- INDIG, G. L. et al. Effect of molecular structure on the performance of triarylmethane dyes as therapeutic agents for photochemical purging of autologous bone marrow grafts from residual tumor cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Elsevier BV, v. 89, n. 1, p. 88–99, jan. 2000. ISSN 0022-3549. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6017\(200001\)89:1<88::AID-JPS9>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6017(200001)89:1<88::AID-JPS9>3.0.CO;2-K)>. 23
- JACQUEMIN, D.; PERPÈTE, E. A. The $n \rightarrow \pi^*$ transition in nitroso compounds: A td-dft study. *Chemical Physics Letters*, Elsevier BV, v. 420, n. 4–6, p. 529–533, mar. 2006. ISSN 0009-2614. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2006.01.031>>. 77
- JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. 2. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2006. 32, 33, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 48
- JEONG, S. Y. et al. The use of carbodicarbene for bio-based polyester synthesis via ring-opening copolymerization of cyclic anhydrides and epoxides. *European Polymer Journal*, Elsevier BV, v. 218, p. 113359, set. 2024. ISSN 0014-3057. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113359>>. 77
- JIANG, K. et al. Red, green, and blue luminescence by carbon dots: Full-color emission tuning and multicolor cellular imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 54, n. 18, p. 5360–5363, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201501193>>. 22
- KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. The hohenberg–kohn theorems. In: _____. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2001. cap. 4, p. 33–40. ISBN 9783527600045.
- KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. The kohn–sham approach. In: _____. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2001. cap. 5, p. 41–64. ISBN 9783527600045.

- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 140, p. A1133–A1138, Nov 1965. Disponível em: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.140.A1133>. 29
- KULKARNI, C. A. et al. A novel triphenylphosphonium carrier to target mitochondria without uncoupling oxidative phosphorylation. *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society (ACS), v. 64, n. 1, p. 662–676, jan. 2021. ISSN 1520-4804. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01671>. 22
- KURTH, S.; PERDEW, J. P.; BLAHA, P. Molecular and solid-state tests of density functional approximations: Lsd, ggas, and meta-ggas. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 75, n. 4-5, p. 889–909, 1999. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291097-461X%281999%2975%3A4%5%3C889%3A%3AAID-QUA54%3E3.0.CO%3B2-8>. 35
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, American Physical Society, v. 37, p. 785–789, Jan 1988. Disponível em: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.37.785>. 31, 37
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Local softness and chemical reactivity in the molecules co, scn[−] and h₂co. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 163, p. 305–313, 1988. ISSN 0166-1280. A Collection of Invited Papers Dedicated to Michael J. S. Dewar on the Occasion of his 70th Birthday. 50
- LI, D. et al. Optical properties of carbon dots in the deep-red to near-infrared region are attractive for biomedical applications. *Small*, Wiley Online Library, v. 17, n. 43, p. 2102325, 2021. 16
- LI, H. et al. Carbon nanodots: synthesis, properties and applications. *J. Mater. Chem.*, The Royal Society of Chemistry, v. 22, p. 24230–24253, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C2JM34690G>. 22
- LI, X. et al. Carbon and graphene quantum dots for optoelectronic and energy devices: A review. *Advanced Functional Materials*, v. 25, n. 31, p. 4929–4947, 2015. Disponível em: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201501250>. 21
- LIBERMAN, E. A. et al. Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria. *Nature*, Springer Science and Business Media LLC, v. 222, n. 5198, p. 1076–1078, jun. 1969. ISSN 1476-4687. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/2221076a0>. 22
- LIU, Z.; LU, T.; CHEN, Q. An sp-hybridized all-carboatomic ring, cyclo[18]carbon: Electronic structure, electronic spectrum, and optical nonlinearity. *Carbon*, Elsevier BV, v. 165, p. 461–467, set. 2020. ISSN 0008-6223. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbon.2020.05.023>. 53, 66
- LU, T. A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, multiwfn. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 161, n. 8, ago. 2024. ISSN 1089-7690. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/5.0216272>. 52, 57, 59, 66
- LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley, v. 33, n. 5, p. 580–592, dez. 2011. ISSN 1096-987X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.22885>. 52, 57, 59, 66

- MARRACHE, S.; DHAR, S. Engineering of blended nanoparticle platform for delivery of mitochondria-acting therapeutics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 40, p. 16288–16293, 2012. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1210096109>>. 16
- MARTÍNEZ, M. C.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Reactive nitrogen species: Molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, SAGE Publications, v. 11, n. 3, p. 669–702, mar. 2009. ISSN 1557-7716. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2007.1993>>. 23
- MEDINTZ, I. L. et al. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat. Mater.*, Springer Science and Business Media LLC, v. 4, n. 6, p. 435–446, jun. 2005. 20
- MENTEL, L. M.; BAERENDS, E. J. Can the counterpoise correction for basis set superposition effect be justified? *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 10, n. 1, p. 252–267, 2014. PMID: 26579908. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ct400990u>>. 45
- MODELING of Molecular Properties. Wiley, 2011. ISBN 9783527636402. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/9783527636402>>. 66
- MODELING of Molecular Properties. Wiley, 2011. ISBN 9783527636402. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/9783527636402>>. 76
- MURPHY, M. P. Selective targeting of bioactive compounds to mitochondria. *Trends in Biotechnology*, Elsevier BV, v. 15, n. 8, p. 326–330, ago. 1997. ISSN 0167-7799. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01068-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01068-8)>. 23
- MURPHY, M. P. Targeting lipophilic cations to mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, Elsevier BV, v. 1777, n. 7–8, p. 1028–1031, jul. 2008. ISSN 0005-2728. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.03.029>>. 22
- NISOLI, E.; CARRUBA, M. O. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis. *Journal of cell science*, Company of Biologists, v. 119, n. 14, p. 2855–2862, 2006. 16
- ORTH, E. S. et al. pKa determination of graphene-like materials: Validating chemical functionalization. *Journal of Colloid and Interface Science*, Elsevier BV, v. 467, p. 239–244, abr. 2016. ISSN 0021-9797. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2016.01.013>>. 65, 82
- PERDEW, J. P. Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. In: *AIP Conference Proceedings*. AIP, 2001. v. 577, p. 1–20. ISSN 0094-243X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1390175>>. 31
- PERDEW, J. P. Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. In: *AIP Conference Proceedings*. AIP, 2001. v. 577, p. 1–20. ISSN 0094-243X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1390175>>. 32, 34, 35
- PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 77, p. 3865–3868, Oct 1996. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.77.3865>>. 34
- PERDEW, J. P. et al. Accurate density functional with correct formal properties: A step beyond the generalized gradient approximation. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 82, p. 2544–2547, Mar 1999. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.82.2544>>. 35

PERDEW, J. P. et al. Density-functional theory for fractional particle number: Derivative discontinuities of the energy. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 49, p. 1691–1694, Dec 1982. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.49.1691>>. 50

PERDEW, J. P. et al. Meta-generalized gradient approximation: Explanation of a realistic nonempirical density functional. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 120, n. 15, p. 6898–6911, abr. 2004. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1665298>>. 31

PIRSAHEB, M.; MOHAMMADI, S.; SALIMI, A. Current advances of carbon dots based biosensors for tumor marker detection, cancer cells analysis and bioimaging. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Elsevier, v. 115, p. 83–99, 2019. 16

PLANCK, M. Ueber das gesetz der energieverteilung im normalspectrum. *Annalen der Physik*, Wiley, v. 309, n. 3, p. 553–563, 1901. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/andp.19013090310>>. 25

RADI, R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *Journal of Biological Chemistry*, Elsevier BV, v. 288, n. 37, p. 26464–26472, set. 2013. ISSN 0021-9258. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R113.472936>>. 23

RASSOLOV, V. A. et al. 6-31g* basis set for atoms k through zn. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 109, n. 4, p. 1223–1229, jul. 1998. ISSN 1089-7690. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.476673>>. 43

RICHTER, C. et al. Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, Elsevier, v. 1271, n. 1, p. 67–74, 1995. 16

RUNGE, E.; GROSS, E. K. U. Density-functional theory for time-dependent systems. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 52, p. 997–1000, Mar 1984. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.52.997>>. 46

SCHRÖDINGER, E. Quantisierung als eigenwertproblem. *Annalen der Physik*, Wiley, v. 386, n. 18, p. 109–139, 1926. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/andp.19263861802>>. 25

SEIDL, M.; PERDEW, J. P.; KURTH, S. Density functionals for the strong-interaction limit. *Phys. Rev. A*, American Physical Society, v. 62, p. 012502, Jun 2000. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.62.012502>>. 35

SINGH, R. J. et al. Mechanism of nitric oxide release from s-nitrosothiols. *Journal of Biological Chemistry*, Elsevier BV, v. 271, n. 31, p. 18596–18603, ago. 1996. ISSN 0021-9258. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.31.18596>>. 69

SLATER, J. C. A simplification of the hartree-fock method. *Physical Review*, American Physical Society (APS), v. 81, n. 3, p. 385–390, fev. 1951. ISSN 0031-899X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.81.385>>. 32

SOUNDARARAJAN, L.; DHARMARAJAN, A.; SAMJI, P. Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling. *Cellular Signalling*, Elsevier BV, v. 101, p. 110496, jan. 2023. ISSN 0898-6568. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110496>>. 23

STAMLER, J. S. et al. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 89, n. 1, p. 444–448, jan. 1992. ISSN 1091-6490. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.1.444>>. 23

SUN, Y.-P. et al. Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence. *Journal of the American Chemical Society*, v. 128, n. 24, p. 7756–7757, 2006. PMID: 16771487. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja062677d>>. 21

SZABO, A.; OSTLUND, N. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications, 2012. (Dover Books on Chemistry). ISBN 9780486134598. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=KQ3DAgAAQBAJ>>. 40

THOMPSON, D. C.; RODRÍGUEZ, J. I. Chapter 2 - an introduction to quantum chemistry. In: RODRÍGUEZ, J. I.; CORTÉS-GUZMÁN, F.; ANDERSON, J. S. (Ed.). *Advances in Quantum Chemical Topology Beyond QTAIM*. Elsevier, 2023. p. 21–36. ISBN 978-0-323-90891-7. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323908917000128>>. 40

TORTORELLA, S. et al. Benchmarking dft and semi-empirical methods for a reliable and cost-efficient computational screening of benzofulvene derivatives as donor materials for small-molecule organic solar cells. *Journal of Physics: Condensed Matter*, IOP Publishing, v. 28, n. 7, p. 074005, jan. 2016. ISSN 1361-648X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/28/7/074005>>. 66

WANG, Y.; HU, A. Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications. *J. Mater. Chem. C*, The Royal Society of Chemistry, v. 2, p. 6921–6939, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C4TC00988F>>. 21, 22

WEN, X. et al. On the upconversion fluorescence in carbon nanodots and graphene quantum dots. *Chem. Commun.*, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 50, n. 36, p. 4703–4706, 2014. ISSN 1364-548X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c4cc01213e>>. 21

WILLIAMS, D. L. H. The chemistry of s-nitrosothiols. *Accounts of Chemical Research*, American Chemical Society (ACS), v. 32, n. 10, p. 869–876, ago. 1999. ISSN 1520-4898. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ar9800439>>. 24

XU, J. et al. Preparation of a mitochondria-targeted and no-releasing nanoplatfrom and its enhanced pro-apoptotic effect on cancer cells. *Small*, v. 10, n. 18, p. 3750–3760, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sml.201400437>>. 16, 17, 65, 73, 77

XU, X. et al. Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments. *Journal of the American Chemical Society*, v. 126, n. 40, p. 12736–12737, 2004. PMID: 15469243. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja040082h>>. 20

YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the coulomb-attenuating method (cam-b3lyp). *Chemical Physics Letters*, v. 393, n. 1, p. 51–57, 2004. ISSN 0009-2614. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261404008620>>. 39

ZHANG, X.; LIN, Y.; GILLIES, R. J. Tumor pH and its measurement. *Journal of Nuclear Medicine*, Society of Nuclear Medicine, v. 51, n. 8, p. 1167–1170, jul. 2010. ISSN 2159-662X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.068981>>. 81, 82

ZHU, S. et al. The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective. *Nano Research*, Tsinghua University Press, v. 8, n. 2, p. 355–381, fev. 2015. ISSN 1998-0000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12274-014-0644-3>>. 21

ZIELONKA, J. et al. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: Syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chemical Reviews*, American Chemical Society (ACS), v. 117, n. 15, p. 10043–10120, jun. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00042>>. 69

A Resultados Complementares

Figura A1 – Distribuição dos índices de Fukui f^- e f^+ para o sistema $CQD-A$, evidenciando as regiões mais suscetíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente.

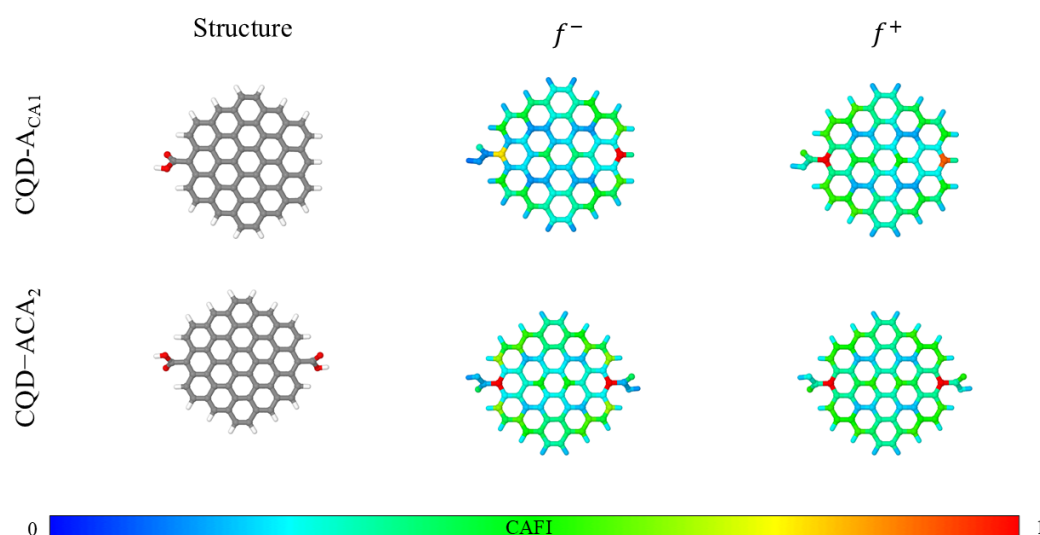


Figura A2 – Distribuição da reatividade local para diferentes disposições estruturais dos fragmentos TPP e CYS no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$. A configuração C0 corresponde à estrutura final adotada neste trabalho, enquanto C1 e C2 representam diferentes disposições estruturais investigadas para os fragmentos funcionais.

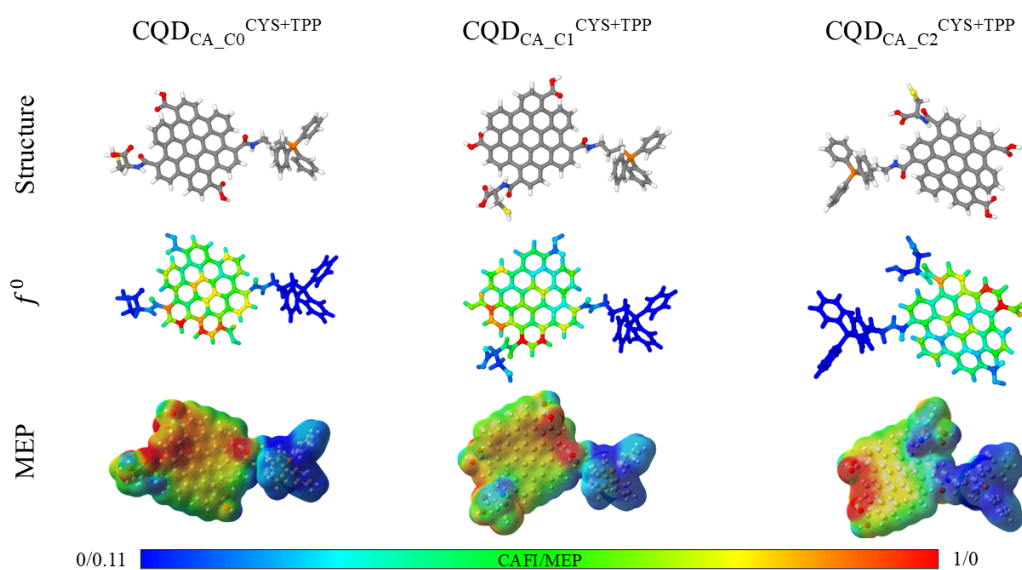


Figura A3 – Distribuição da reatividade local para diferentes disposições estruturais dos fragmentos TPP e CYS no sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP*}$. A configuração C0 corresponde à estrutura final adotada neste trabalho, enquanto C1 e C2 representam diferentes disposições estruturais investigadas para os fragmentos funcionais.

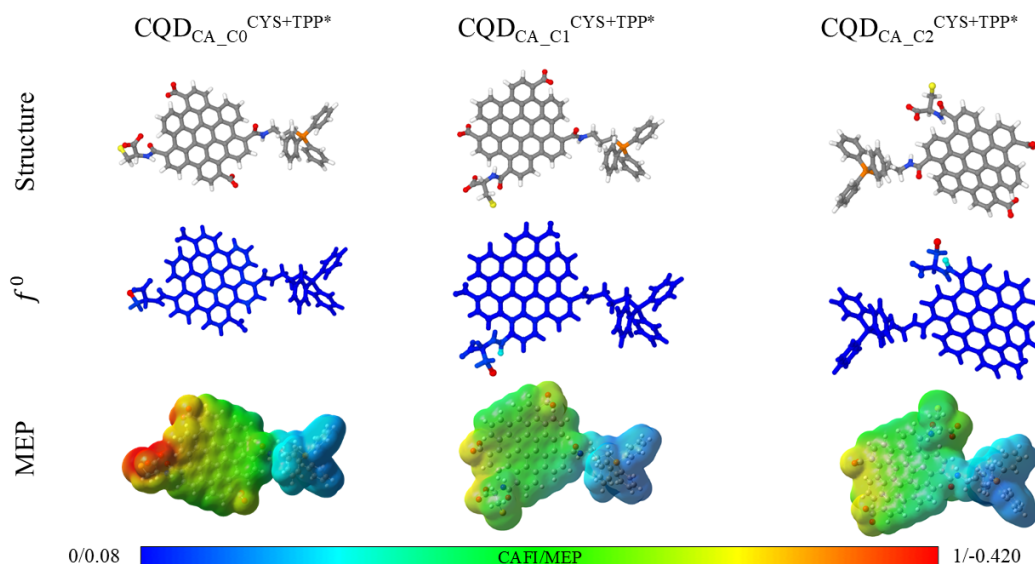


Figura A4 – Distribuição dos índices de Fukui f^- e f^+ para as formas protonadas do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$. As regiões associadas aos maiores valores de f^- e f^+ indicam os sítios mais suscetíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente. As designações +1, +2 e +3 correspondem aos diferentes estados de protonação do sistema, indicando a adição sucessiva de um, dois e três prótons, respectivamente.

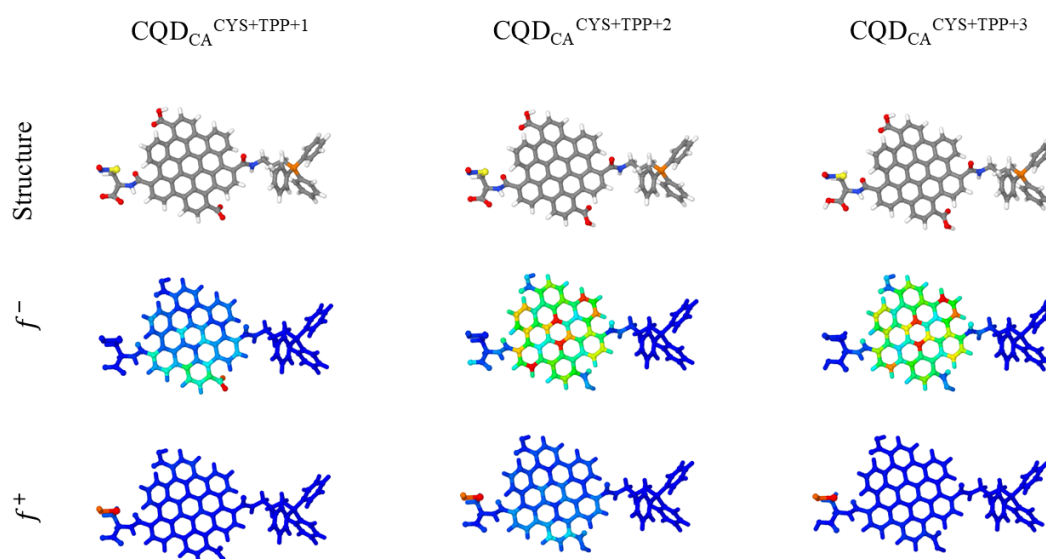


Figura A5 – Reatividade local dos sistemas protonados (#) e desprotonados (*) $CQD_{CA}^{CYS+TPP}$, bem como do sistema adsorvido $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$, considerando diferentes métodos de particionamento de carga (Hirshfeld, Mulliken e potencial eletrostático derivado) e solvente (DMSO em substituição à água). As regiões em vermelho e azul representam, respectivamente, sítios reativos e inertes em relação a espécies radicais.

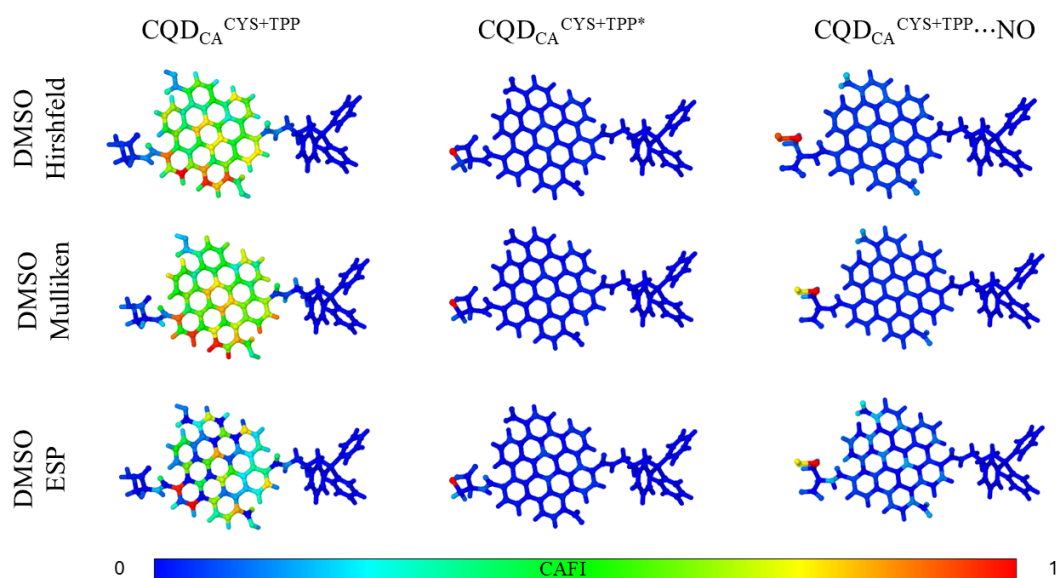


Figura A6 – Mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ em vácuo, água e DMSO. A distribuição das regiões de potencial positivo (azul) e negativo (vermelho) evidencia o efeito do ambiente solvente na localização de carga e na reatividade superficial do sistema.

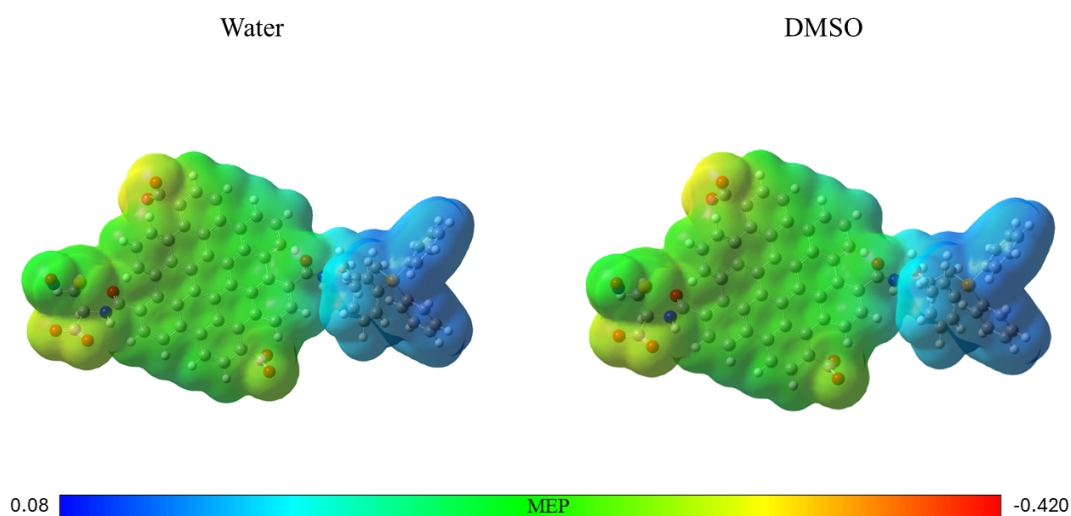


Figura A7 – Influência da densidade de grade no potencial eletrostático molecular (MEP): mapas de potencial eletrostático do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ obtidos utilizando diferentes densidades de grade. Não foram observadas variações significativas entre os resultados, indicando que as características qualitativas de localização de carga e reatividade permanecem preservadas independentemente da resolução da grade utilizada.

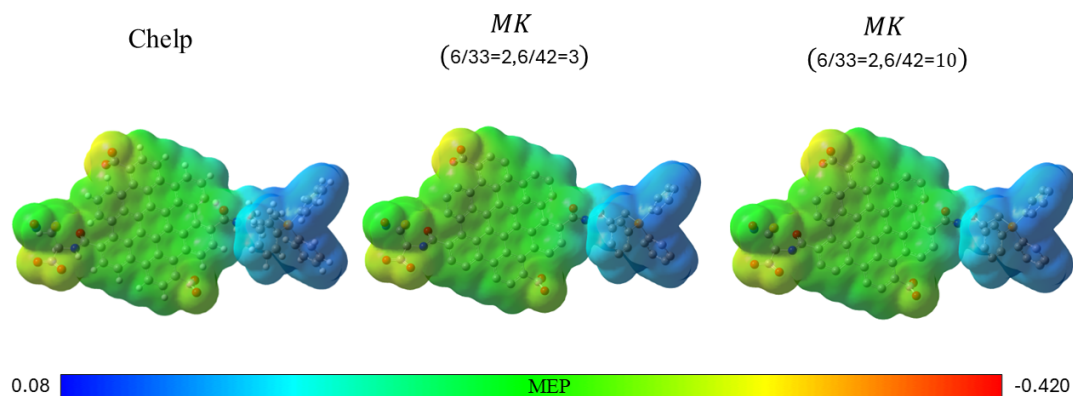


Figura A8 – Espectro de absorção UV-Vis teórico do sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ calculado utilizando o funcional B3LYP. Também são apresentadas as representações dos orbitais moleculares mais envolvidos nas transições eletrônicas associadas à banda principal em aproximadamente 331 nm e à região espectral próxima de 580 nm, correspondente à excitação relacionada à fotoativação para liberação de NO reportada experimentalmente.

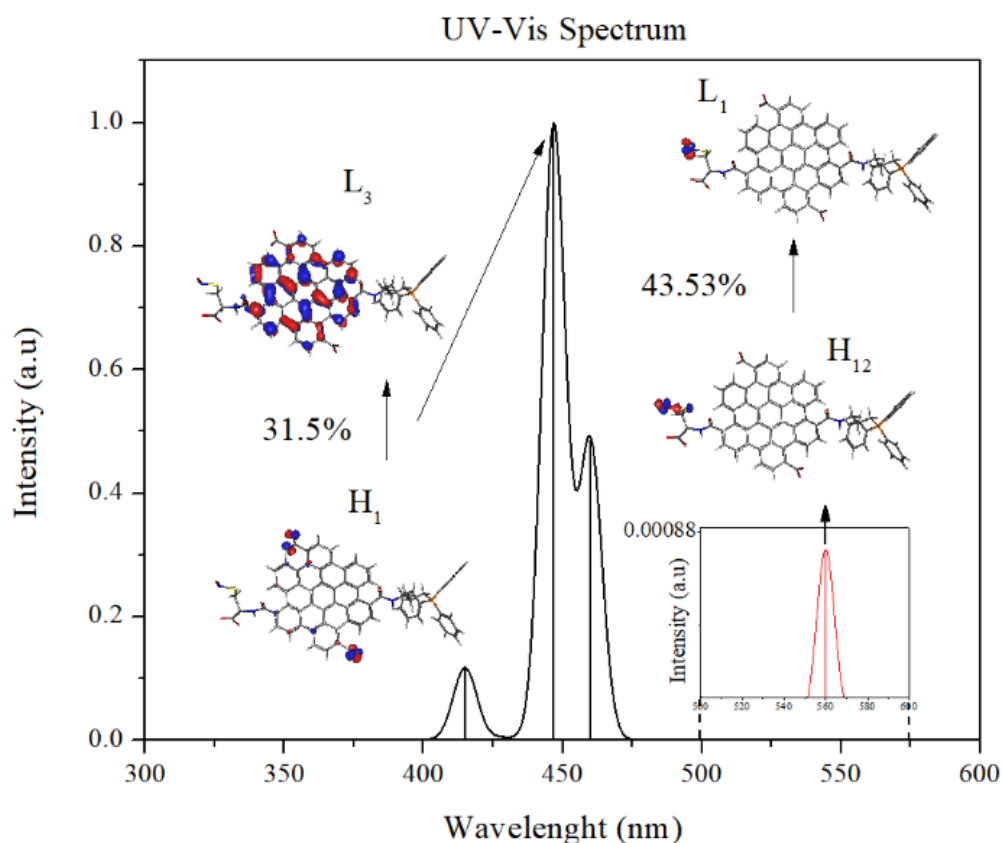


Tabela A1 – Primeiros 10 estados excitados e transições eletrônicas para o sistema $CQD_{CA}^{CYS+TPP} \dots NO$ calculados por TD-DFT utilizando o funcional B3LYP. São apresentadas as energias de excitação vertical, os comprimentos de onda correspondentes (λ_{max}), as forças de oscilador (f) e as principais contribuições orbitais envolvidas em cada transição, acompanhadas de seus coeficientes ao quadrado (c^2).

Estado Excitado	Energia (eV)	λ_{max} (nm)	f	Transições	c^2
1	2.2141	559.97	0.0003	H18 $\rightarrow$ L1	0.0108
				H12 $\rightarrow$ L1	0.4353
				H11 $\rightarrow$ L1	0.0307
2	2.2908	541.24	0.0000	H1 $\rightarrow$ L1	0.4933
3	2.5081	494.33	0.0001	H5 $\rightarrow$ L1	0.0251
				H4 $\rightarrow$ L1	0.0378
				H3 $\rightarrow$ L1	0.0615
				H2 $\rightarrow$ L1	0.3619
4	2.5663	483.12	0.0006	H6 $\rightarrow$ L1	0.0817
				H5 $\rightarrow$ L1	0.1649
				H4 $\rightarrow$ L1	0.1648
				H2 $\rightarrow$ L1	0.0173
				H1 $\rightarrow$ L1	0.0532
5	2.6166	473.84	0.0000	H2 $\rightarrow$ L1	0.4177
				H1 $\rightarrow$ L1	0.0777
6	2.6960	459.88	0.1818	H2 $\rightarrow$ L2	0.0306
				H2 $\rightarrow$ L3	0.0344
				H1 $\rightarrow$ L2	0.3074
				H1 $\rightarrow$ L3	0.1033
7	2.7750	446.79	0.3743	H2 $\rightarrow$ L2	0.0312
				H1 $\rightarrow$ L2	0.1339
				H1 $\rightarrow$ L3	0.3155
8	2.8923	428.67	0.0017	H8 $\rightarrow$ L1	0.4738
				H7 $\rightarrow$ L1	0.0116
9	2.9371	422.14	0.0000	H3 $\rightarrow$ L1	0.4978
10	2.9880	414.94	0.0440	H1 $\rightarrow$ L2	0.3421
				H1 $\rightarrow$ L3	0.0195
				H1 $\rightarrow$ L5	0.1094