

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

GABRIEL MODERNELL ZANOTTO

**ESTUDO FOTOFÍSICO E FOTOQUÍMICO DA DEGRADAÇÃO DO
DICLOFENACO POR MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves
Orientador

Porto Alegre, maio de 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

GABRIEL MODERNELL ZANOTTO

**ESTUDO FOTOFÍSICO E FOTOQUÍMICO DA DEGRADAÇÃO DO
DICLOFENACO POR MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA**

Prof. Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves
Orientador

Porto Alegre, maio de 2021

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves pelo tempo e paciência disponibilizados, aos colegas do grupo de química teórica pelas discussões nas mais diversas etapas deste projeto, em especial ao colega Roiney Beal, pois sem a companhia e apoio não seria possível a conclusão desta etapa.

À minha família e aos amigos de longa data que, mesmo por vezes sem a total compreensão da dificuldade da etapa, sempre demonstraram apoio. Também aos amigos que fiz na graduação e mestrado que acompanharam as emoções (em grande parte, frustrações) do mestrado.

À minha amiga e companheira Nathália que direta ou indiretamente participou de todas as minhas pequenas e grandes conquistas.

E a todos que de alguma forma foram presentes e contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal neste período.

Resumo

O estudo da fotodissociação do ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acético, comercialmente conhecido como Diclofenaco, foi efetuado através de cálculos multiconfiguracionais de forma que foi possível a descrição da coordenada de reação de fotólise da ligação carbono-cloro em fase gasosa. A utilização do protocolo SA-CASSCF/MS-CASPT2 unidos com a metodologia MEP, permitiu a identificação dos orbitais responsáveis pelas configurações que descrevem os estados do sistema conforme a evolução do rompimento da ligação. A fotodegradação foi concluída conforme a relaxação encontra uma intersecção cônica entre o primeiro estado singlete excitado e o estado fundamental da molécula e a alta taxa de degradação dos estudos experimentais indicam que a eliminação do átomo de cloro é favorecida em contrapartida à recuperação do reagente.

Palavras-chave: CASSCF, CASPT2, Diclofenaco, fotodissociação, contaminantes emergentes.

Abstract

The study of the photodissociation of 2- [(2,6-dichlorophenyl) amino] phenyl] acetic acid, commercially known as Diclofenac, was carried out through multiconfigurational calculations to describe the carbon-chlorine so that it was possible to describe the photolysis reaction coordinate. The use of SA-CASSCF / MS-CASPT2 protocol allied to the MEP methodology allowed the identification of the orbitals which describe the configuration states along the reaction coordinate. Photodegradation was completed as the relaxation finds a conical intersection between the first singlet excited state and the ground state of the molecule. The high degradation rate of the experimental studies indicate that the elimination of the chlorine atom is favored in contrast to the reagent recovery.

Keywords: CASSCF, CASPT2, Diclofenac, photodissociation, emerging contaminants.

Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de Jablonski simplificado.....	6
Figura 2: Coordenada de reação genérica onde encontra-se uma intersecção cônica entre singletos.....	7
Figura 3: Estrutura do Diclofenaco.	8
Figura 4: Fármacos mais produzidos, em massa, na Alemanha em 2012.....	8
Figura 5: Diminuição da concentração do Diclofenaco por fotólise UV	9
Figura 6: a) Estrutura do Diclofenaco no estado fundamental, b) Principal fotoproducto indicado em estudos experimentais	10
Figura 7: Espectro de absorção UV do Diclofenaco em solução aquosa	10
Figura 8: a) Molécula do Diclofenaco otimizada com método MP2/cc-pVDZ no estado fundamental em fase gasosa, b) destaque das distâncias monitoradas e c) produto majoritário da fotodissociação.....	29
Figura 9: Espaço ativo ideal obtido no cálculo SA-RASSCF/MS(6)-RASPT2 (18,17)	33
Figura 10: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2 (14,14).....	35
Figura 11: Espaço ativo obtido a partir do cálculo SA-CASSCF(10,10).....	37
Figura 12: Energia do estado eletrônico excitado conforme evolução geométrica.....	39
Figura 13: Comprimentos de ligação conforme evolução do MEP CASSCF(10,10)....	41
Figura 14: Curvas de energia potencial do Diclofenaco MS(6)-CASPT2 (14,14).....	43
Figura 15: Orbitais da configuração que descreve o primeiro estado singlete excitado.	45
Figura 16: Curvas de energia potencial do S_0 e S_1 na redondeza da intersecção cônica.	46

Lista de tabelas

Tabela 1: Número de funções de configuração de estado	22
Tabela 2: Energias de absorção verticais calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa obtidos com o método RI-ADC(2)/aug-cc-pVDZ.....	30
Tabela 3: Energias de absorção calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto com o método SA-RASSCF/MS(6)-RASPT2(18,17)/cc-pVDZ.....	34
Tabela 4: Energias de absorção calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto computadas com SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2(14,14)/cc-pVDZ.....	36
Tabela 5: Dados fotofísicos do Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto em cálculo SA-CASSCF(10,10)/cc-pVDZ.....	38
Tabela 6: Configurações de maior contribuição nos cinco primeiros estados excitados, a partir da evolução inicial descrita pelo MEP SA-CASSCF(10,10)/cc-pVDZ	40
Tabela 7: Ordens de ligação de Mayer	42
Tabela 8: Cargas parciais dos átomos de cloro conforme evolução MEP.....	47

Abreviaturas

Å	Ångström
ADC	<i>Algebraic Diagrammatic Construction</i>
ANO	Conjunto de base <i>Atomic Natural Orbital</i>
aug-cc-pVDZ	Conjunto de base de Dunning (<i>Augmented Correlation Consistent Valence Double Zeta</i>)
CASPT2	<i>Complete Active Space Perturbation Theory</i>
CASSCF	<i>Complete Active Space Self Consistent Field</i>
cc-pVDZ	Conjunto de base de Dunning (<i>Correlation Consistent Valence Double Zeta</i>)
CI	<i>Configuration Interaction</i>
CSF	<i>Configurational State Functions</i>
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
ΔE	Diferença de energia
eV	Elétron-Volt
EA	Espaço Ativo
<i>Full-CI</i>	Método de CI onde todos os orbitais e elétrons são considerados
HCl	Ácido Clorídrico
HF	Método <i>Hartree-Fock-Roothaan</i>
IPEA	<i>Ionization Potential – Electron Affinity</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
MCSCF	<i>Multiconfigurational Self Consistent Field</i>
MEP	<i>Minimum Energy Path</i>
MP	Teoria de Perturbação de <i>Moller-Plesset</i>
MS	<i>Multi State</i>
nm	Nanômetro
RAS1	Conjunto de orbitais ocupados na metodologia CASSCF e variantes
RAS2	Conjunto de orbitais ocupados e virtuais que serão tratados por Full-Ci na metodologia CASSCF e variantes
RAS3	Conjunto de orbitais virtuais na metodologia CASSCF e variantes
RASSCF	<i>Restrict Active Space Self Consistent Field</i>
S_0	Estado singleto fundamental
SA	<i>State Averaged</i>
SCF	<i>Self Consistent Field</i>
SX	Estado singleto excitado de ordem X (1º, 2º etc)

Sumário

1	Introdução	1
2	Revisão bibliográfica	2
2.1	Contaminantes emergentes e fotodegradação de fármacos.....	2
2.2	Fotoquímica em moléculas orgânicas.....	5
2.2.1	Diclofenaco.....	7
2.3	Fundamentos de química quântica computacional.....	11
2.3.1	Equação de Schrödinger e função de onda.....	11
2.3.2	Hamiltoniano molecular e a aproximação de Born-Oppenheimer.....	12
2.3.3	Métodos Pós-Hartree-Fock.....	17
2.4	Minimum Energy Path - <i>MEP</i>	24
3	Objetivos.....	26
3.1	Objetivo geral.....	26
3.2	Objetivos específicos.....	26
4	Metodologia	27
5	Resultados e discussões	29
5.1	Fotofísica do Diclofenaco no estado fundamental.....	29
5.2	Espaço ativo ideal e reduções para (14,14) e (10,10).....	31
5.3	Caracterização da fotodissociação do Diclofenaco.....	38
6	Conclusões	49
7	Perspectivas futuras	51
8	Referências.....	52
9	Anexos	57

1 Introdução

Contaminantes emergentes ou contaminantes de preocupação emergente são, de maneira geral, classes de produtos utilizados pela população, recentemente desenvolvidos ou já conhecidos no passado, mas com uma nova forma ou recente maior volume de utilização, gerados em grande escala e que geralmente não se tem o conhecimento das suas implicações à longo prazo, tanto para o meio ambiente quanto para a saúde humana. Cerca de 80 mil são os compostos produzidos para suprir a necessidade humana de cosméticos, perfumes, herbicidas, produtos de limpeza e higiene ou cuidados pessoais e fármacos.

O crescente interesse no estudo de fármacos, está no fato de que geralmente são compostos sintetizados e utilizados justamente pela sua inerente habilidade de induzir efeitos fisiológicos em baixas concentrações. Os principais problemas relacionados aos fármacos são a persistência no meio ambiente, a bioacumulação e a toxicidade.

Nesse sentido, o estudo da fotodissociação de fármacos auxilia de diversas formas para o entendimento dos seus impactos no meio ambiente e na importância dos tratamentos efetivos de água e esgoto, mas pode indiretamente introduzir um fotoproduto nocivo na matriz.

A descrição do caminho de reação de um composto que é diariamente encontrado em fontes de água potável é crucial para o correto tratamento. Por ser mundialmente consumido e por sofrer alterações quando em contato com a luz, o Diclofenaco é alvo de diversos estudos pois uma das principais características apontada é a alta taxa de fotodegradação da molécula tanto em estudos laboratoriais quanto em ambientes aquáticos externos.

Através da química computacional, situações de alta complexidade experimental - como a descrição das possíveis rotas fotoquímicas - podem ser superadas. Cálculos multiconfiguracionais estão na fronteira desta área de conhecimento e permitem o acesso a diversas informações e propriedades moleculares, mas com a desvantagem de serem computacionalmente custosos e ainda limitados ao tamanho da molécula, em relação a outras metodologias computacionais.

O presente trabalho tem como objetivo a descrição da fotodegradação do Diclofenaco através de métodos computacionais em fase gasosa, de forma a descrever a coordenada de reação mais provável para a dissipação de energia pela molécula após a absorção de luz.

2 Revisão bibliográfica

2.1 Contaminantes emergentes e fotodegradação de fármacos

Contaminante emergente é um termo cunhado nas últimas décadas para descrever compostos produzidos ou extraídos da natureza pela ação humana; que, através do uso intermitente, poderão de alguma maneira afetar o ecossistema, mas que ainda não se tem determinado seus efeitos a longo prazo.¹⁻⁷ A origem do conceito é proveniente do livro Primavera Silenciosa (traduzido do título em inglês - *Silent Spring*) publicado em 1962, da ambientalista Rachel Carson, que levantava a questão do amplo uso do pesticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Este afetaria a diminuição da espessura das cascas de ovos de aves da região onde era aplicado, resultando em problemas reprodutivos.⁵

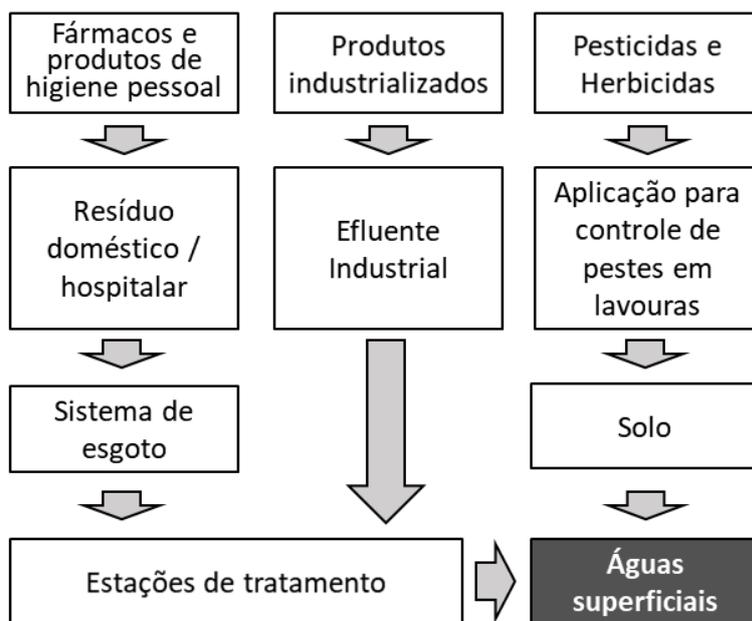
Desde então, a comunidade científica discute os contaminantes emergentes de forma a identificar um específico contaminante em potencial e conseguir prevenir possíveis impactos ambientais talvez irreparáveis.^{5, 7, 8} Este assunto ainda é muitas vezes considerado controverso, uma vez que a utilização de produtos químicos indiscutivelmente impulsiona o desenvolvimento da sociedade.^{2, 9} Como resultado, esses compostos ou seus produtos estão sendo detectados no meio ambiente em escala global,² e a velocidade com que surgem novos contaminantes é uma constante preocupação entre as agências regulatórias.^{6, 8} Grande parte do problema vem do fato de que os novos contaminantes muitas vezes passam despercebidos, gerando atraso no entendimento desta como uma situação a ser monitorada, uma vez que os efeitos no meio ambiente podem ainda não ter sido identificados.^{2, 5}

A identificação e controle de contaminantes emergentes é fortemente relacionado com o amparo à pesquisa e à legislação vigente da região de estudo.⁶ Uma vez que agências regulatórias são criadas, a comunidade tem de se adaptar para uma nova realidade.⁵ Em 2015, com sua rede de monitoramento NORMAN, a União Europeia avaliou a situação de mais de 1000 contaminantes emergentes.^{3, 9} A missão da investigação destes poluentes é aperfeiçoar as evidências para que se possam fazer normas para identificação desses compostos e priorizar a tomada de providências.^{2-4, 9-11}

Apesar de qualquer produto industrializado poder ser considerado ou se tornar um contaminante emergente, a comunidade científica tem direcionado sua atenção para certas classes de compostos por serem os mais comuns encontrados atualmente, como pesticidas

e herbicidas, produtos de higiene pessoal, retardantes de incêndio, plastificantes, hormônios e fármacos.^{1, 5-8, 11} O interesse acentuado nas pesquisas desses produtos se dá principalmente por serem identificados em águas superficiais, principal fonte de abastecimento de água potável.^{1, 2, 4, 8-16}

O sistema de águas superficiais recebe, muitas vezes sem tratamento adequado ou suficiente, os resíduos urbano, industrial e rural, conforme demonstrado no **Esquema 1**.



Esquema 1: Vias dos principais poluentes, da sua origem até as águas superficiais (adaptado de Gavrilescu, 2014).⁷

Dentre os principais riscos da presença de fármacos em matrizes de água doce (rios e lagos), estão a persistência, a bioacumulação e a toxicidade dos compostos.^{2-4, 6, 8, 16} A persistência de fármacos no meio ambiente significa que os tratamentos convencionais não são o suficiente para remover o composto da matriz ambiental, podendo ser encontrado na água tratada para consumo. A bioacumulação diz respeito à acumulação em organismos, considerando a exposição constante que organismos aquáticos sofrem. Por fim a toxicidade, que leva em conta diferentes fatores, sendo os principais de que fármacos são planejados especificamente para maximizar a atividade biológica em baixas concentrações,¹³ e a preocupação com a potencial criação de bactérias resistentes a antibióticos.⁸

Nesse sentido, o estudo de fármacos identificados como contaminantes tem se mostrado de evidente importância.^{4-6, 8, 10, 14} Aprimorar o conhecimento do destino destes fármacos é necessário para caracterizar melhor o risco que estes compostos trazem quando livres no meio ambiente.⁶ Especificamente, é importante o estudo da fotodegradação, pois este é um dos maiores mecanismos de remoção de muitos fármacos em ambientes aquáticos, o que gera o risco de introduzir fotoprodutos de compostos sensíveis à luz diretamente na matriz aquática.^{1, 12-14, 16, 17}

Na literatura encontra-se que diversos fármacos são sensíveis aos efeitos da absorção de luz.^{6, 17, 18} Desde sua produção nas indústrias, onde os ambientes devem ser controlados, até no envasamento e transporte, feito em frascos apropriados, sejam estes opacos ou de coloração âmbar, os fármacos estão sujeitos a alterações em suas estruturas. Isso é de grande importância, pois o mau acondicionamento pode resultar em perdas significativas em potência, eficiência e inclusive induzir efeitos biológicos adversos quando administrados e quando em contato com ambientes aquáticos.^{8, 13, 18}

Quando falamos sobre fotodegradação em ambientes não controlados, como de poluentes sofrendo grandes tempos de exposição à radiação solar em águas superficiais, ao alcançar um estado excitado a molécula pode seguir qualquer caminho disponível, sendo difícil de prever qual real efeito que esta vai ter ao longo do tempo.^{6, 19} Fármacos podem gerar efeitos adversos, isso sem contar seus fotoprodutos que muitas vezes são desconhecidos gerando crescente preocupação de órgãos governamentais e polos de pesquisa.^{12, 13, 17}

A sensibilidade de um fármaco a uma região espectral específica depende de sua estrutura e, de forma geral, a eficácia de uma reação fotoquímica é influenciada principalmente pela intensidade e faixa de radiação da fonte.¹⁷ Reações fotoquímicas muitas vezes são complexas e envolvem a geração de radicais livres, levando a produtos não desejados. Os produtos de uma reação fotoquímica podem trazer diversos efeitos, como aumento da toxicidade, alergias e reações radicalares.^{13, 17} Estudos de fotofísica e reações fotoquímicas nos fornecem informações de que maneiras uma molécula pode dissipar esta energia absorvida, gerando ou não produtos.¹⁷

Constantemente identificados como contaminantes emergentes em estudos nos últimos anos e por sofrerem alguma forma de fotodegradação, estão, por exemplo, a Vitamina B₂ (Riboflavina),¹⁷ Vitamina B₁₂ (Cianocobalamina),²⁰ Cloroquina,²¹ Norfloxacin,^{21, 22} Nifedipina,^{23, 24} Aztreonam,²⁵ Diclofenaco,^{1, 2, 8, 10, 12-14, 16-18, 26} dentre

outros. Pela sua grande importância em diferentes tratamentos, por ser utilizado em diversas formulações de medicamentos amplamente distribuídos e apresentar diversas etapas em seu comportamento fotoquímico, o Diclofenaco (ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acético, segundo nomenclatura da IUPAC) foi escolhido como molécula alvo do estudo.

2.2 Fotoquímica em moléculas orgânicas

A presença de aromaticidade e/ou sistema π conjugado, assim como a presença de grupos funcionais e heteroátomos, facilita o mecanismo de fotólise direta, através da absorção da radiação solar pela molécula, em detrimento do mecanismo de fotólise indireta, através de energia transferida por outro composto reativo como oxigênio singleto, radicais hidroxila.¹⁵ Apesar de grande parte da radiação solar ser absorvida pela atmosfera, a ampla faixa espectral incidente, (entre 100nm e 750nm) corrobora com a possibilidade de muitos fármacos sofrerem fotólise direta.^{14, 15, 17}

A absorção de radiação pode levar a diversos mecanismos. Esses geralmente são ilustrados pelo diagrama de Jablonski, conforme ilustrado na **Figura 1**. Uma molécula no estado fundamental, geralmente singleto (S_0) para moléculas orgânicas, ao absorver energia suficiente para excitação eletrônica, pode acessar diversos estados excitados (S_1 , S_2 , etc). É determinado pelo princípio de Franck-Condon, que, ao absorver energia, uma transição eletrônica irá ocorrer quando as funções de onda vibracionais do estado fundamental e excitado se sobreponham significativamente. Em outras palavras, a natureza instantânea da transição eletrônica faz com que o processo ocorra antes que haja resposta do movimento nuclear, mantendo a geometria do estado anterior.

Após a absorção de energia, a molécula pode dissipá-la através de processos não-radiativos ou radiativos. Entre os processos radiativos estão a relaxação vibracional (mudança para um nível vibracional de menor energia) e conversão interna (mudança para um estado de menor energia).

Ao encontrar uma conformação de equilíbrio, a energia acumulada pode ser emitida na forma de luz (fluorescência) ou, se permitido pelas regras de El-Sayed, levando ao fenômeno de cruzamento intersistemas, acessando estados excitados tripleto e então emitindo energia na forma de fosforescência. Após a emissão de fóton, a molécula passa

novamente por relaxação vibracional, relaxando sua estrutura para uma conformação mais estável, voltando ao estado fundamental.

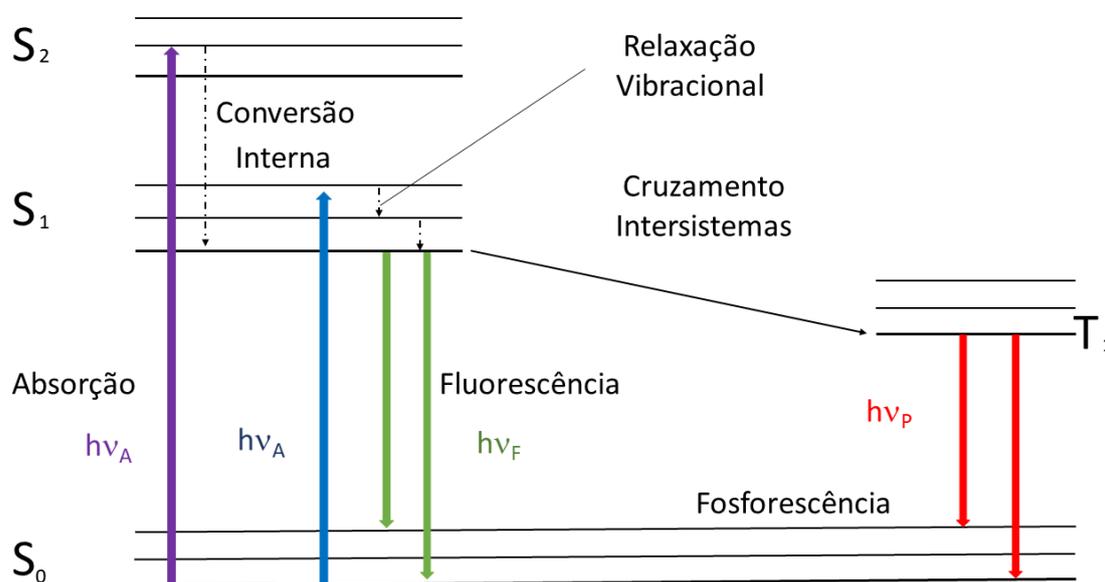


Figura 1: Diagrama de Jablonski simplificado. S_0 , S_1 , S_2 são estados singlete, T_1 é um estado tripleto, $h\nu_A$ é a energia de absorção do fóton, $h\nu_F$ e $h\nu_P$ são as energias de emissão do fóton na forma de fluorescência e fosforescência, respectivamente.

Os processos fotofísicos muitas vezes não acarretam grandes alterações na estrutura das moléculas, mas, dependendo da energia dos fótons, solventes e os átomos que as compõem, a estabilidade ou até mesmo o caráter destes estados excitados acessados podem ser diferentes, levando a estados dissociativos. Acessar um estado não estável significa que o processo de relaxação da geometria não encontra uma conformação de mínimo de energia, o que geralmente leva a significativas mudanças estruturais. Este processo pode levar a quebras de ligações (fotólise) ou ao encontro de uma intersecção cônica, que pode ser visualizado na **Figura 2**.

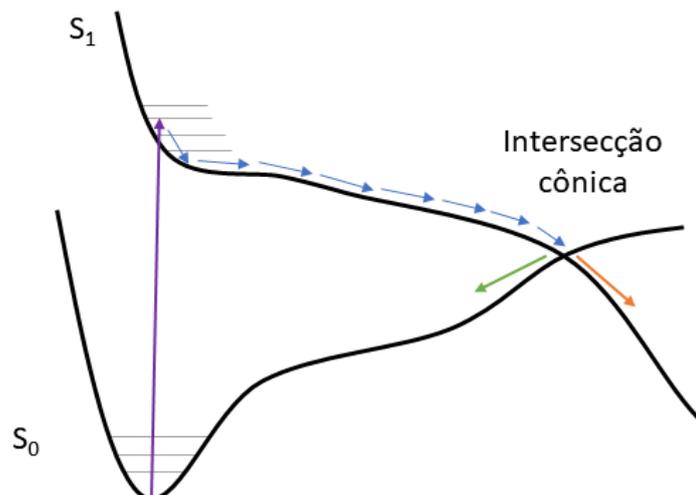


Figura 2: Coordenada de reação genérica onde encontra-se uma intersecção cônica entre singletos. As setas verde e laranja representam, respectivamente, a recuperação da molécula inicial e a formação de outra estrutura.

Intersecções cônicas são importantes caminhos de desativação de moléculas nos estados excitados. Elas são regiões em que estados de mesma multiplicidade se encontram, fornecendo um acesso eficiente de retorno ao estado fundamental, mas também podendo servir como um caminho para a formação de fotoprodutos. Ao expandirmos a representação das coordenadas nucleares da reação para 2 ou 3 novos eixos, é possível entender que intersecções cônicas podem não ser apenas regiões com formato similar a um cone, mas na verdade cruzamentos extensos que envolvem diversas conformações. O conhecimento desses cruzamentos fornece informações importantes em aplicações específicas e controladas para ou recuperar os reagentes, como em estudos para estabilidade frente a radiação, ou na formação de fotoprodutos.²⁷

2.2.1 Diclofenaco

Distribuído principalmente na forma de sal sódico e sal potássico, o Diclofenaco (a estrutura pode ser conferida na **Figura 3**) é um anti-inflamatório não esteroide de amplo uso, como para distensões e lesões musculares moderadas, artrite, tratamentos de gota e condições inflamatórias de diferentes intensidades.^{16, 18, 28, 29} Produzido pela primeira vez na década de 60 e aprovado para utilização em 1988 pelo órgão regulador americano (FDA – *Food and Drug Administration*) pelo nome de Voltaren®,^{30, 31} hoje também é

distribuído na composição de diversos fármacos como Cambia®, Cataflam®, Diclac®, Diclo P®, Torsilax®, Zorvolex®, Zipsor®, entre outros.^{28, 29}

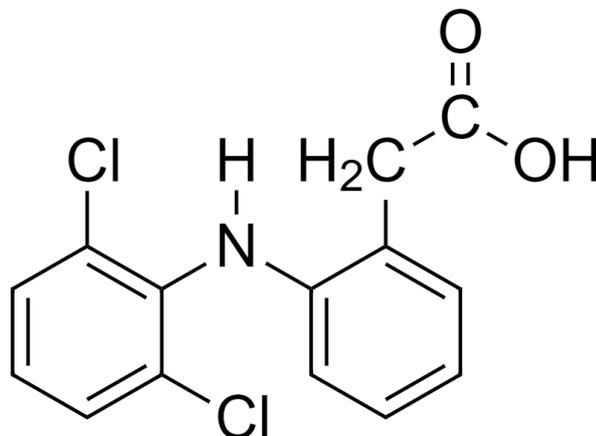


Figura 3: Estrutura do Diclofenaco³²

Por ser indicado para diversas enfermidades, o Diclofenaco se tornou um composto comumente comercializado e consumido em diversos lugares do mundo.^{16, 18, 33} A **Figura 4** mostra que o Diclofenaco esteve entre as substâncias farmacêuticas mais produzidas na Alemanha, país de origem de indústrias como a Bayer, indicando também que, no ano de 2012, a produção superou a marca de 80 toneladas.⁶

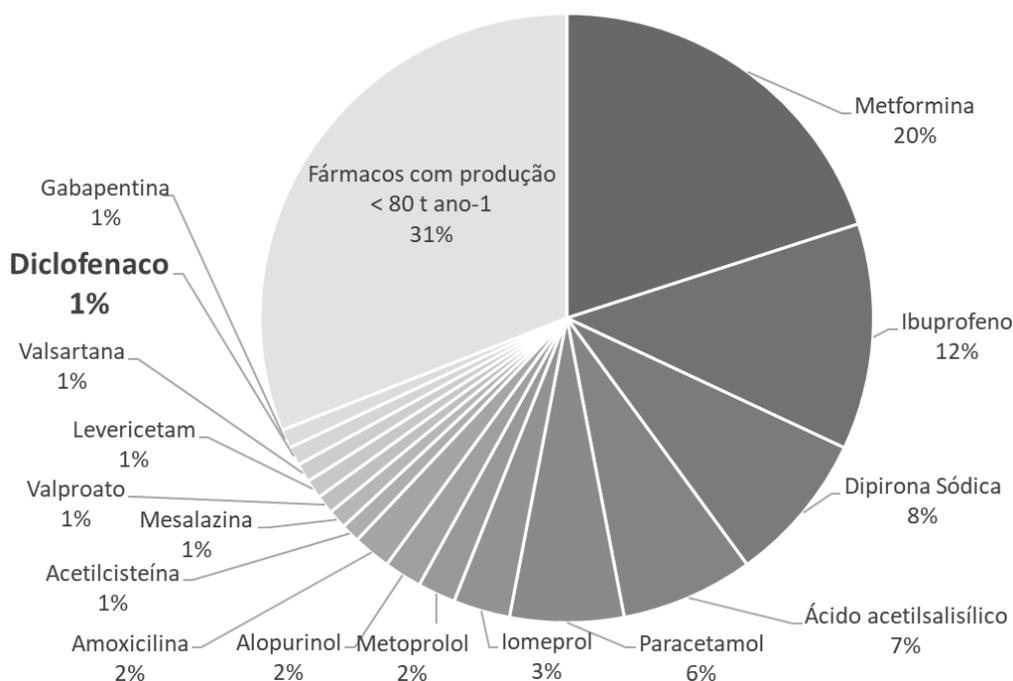


Figura 4: Fármacos mais produzidos, em massa, na Alemanha em 2012 (adaptado de Küster, 2014).⁶

A soma destas características fez com que em muitos estudos o Diclofenaco seja alvo de pesquisas ambientais,^{1,13} sendo identificado como contaminante em águas superficiais na Europa,^{6,8,14} nas Américas do Norte^{6,8} e do Sul,³ inclusive em estudos no Brasil.^{2-4,10} Uma das principais características apontada nos estudos experimentais, é a alta taxa de fotodegradação da molécula tanto em estudos laboratoriais quanto em ambientes aquáticos externos,^{8,16,26} mesmo em regiões ou estações do ano onde a taxa de irradiação solar é menor.¹ Entretanto, a maioria desses estudos consideram apenas a diminuição na detecção do composto original, desconsiderando a formação de fotoprodutos. A **Figura 5** mostra a diminuição da absorbância UV com poucos minutos de exposição em diferentes condições.³⁴

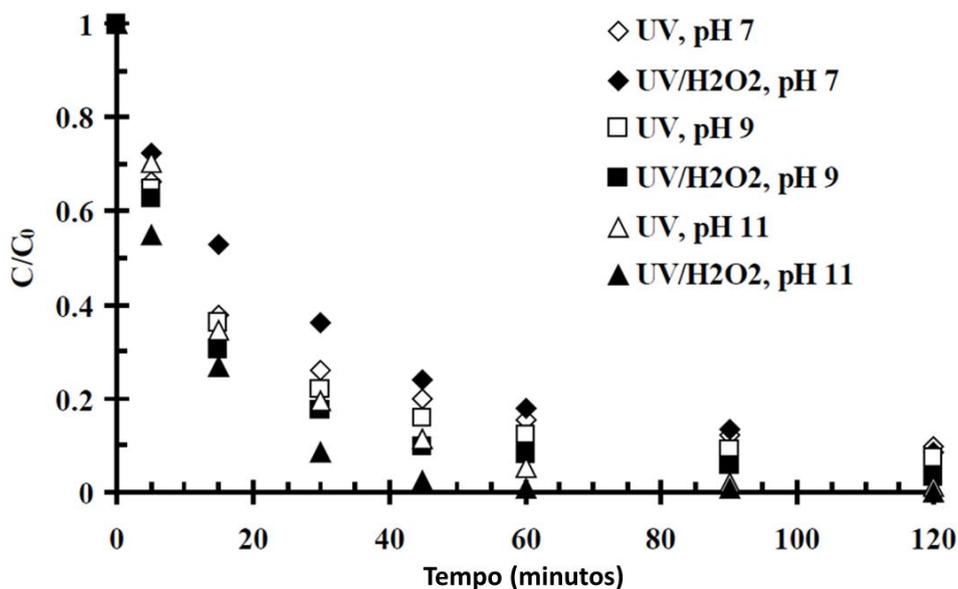


Figura 5: Diminuição da concentração do Diclofenaco por fotólise UV e com e sem efeito de oxidação por H₂O₂ 1,9mM em diferentes faixas de pH (adaptado de Epold, 2012).³⁴

Os estudos computacionais da molécula do Diclofenaco e dos possíveis fotoprodutos tem o foco direcionado ao entendimento de mudanças de polaridade, da reatividade dos grupos funcionais e da estabilidade de interações intramoleculares, mas limitam-se a estudos estáticos, impedindo maior aprofundado das reações no estado excitado.^{18,35,36}

Analisando a estrutura da molécula do Diclofenaco, mostrada na **Figura 6a** Figura 6, pode-se perceber a presença de anéis aromáticos e heteroátomos, o que sugere a absorção de luz de forma direta. A rota mais provável identificada em solução aquosa até o

momento, considera a dissociação de um dos átomos de cloro na forma de um radical, que, ao abstrair o átomo de hidrogênio do anel vizinho, proporciona a situação ideal para o fechamento de um anel de 5 átomos, formando um grupo carbazol,^{12-14, 18} conforme a **Figura 6b**. Resultados experimentais, demonstrando a região de absorção do Diclofenaco, disposto na parte inferior da **Figura 7**, corroboram a hipótese de fotólise direta.^{13, 16, 18}

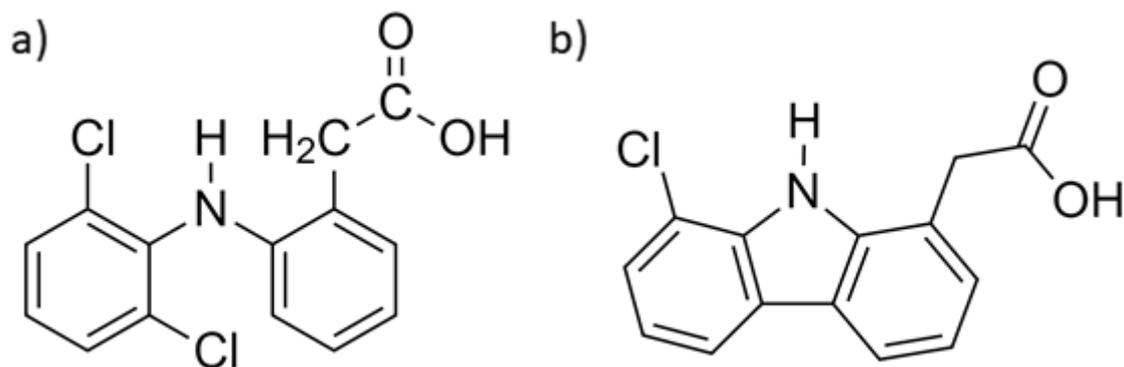


Figura 6: a) Estrutura do Diclofenaco no estado fundamental, b) Principal fotoproducto indicado em estudos experimentais

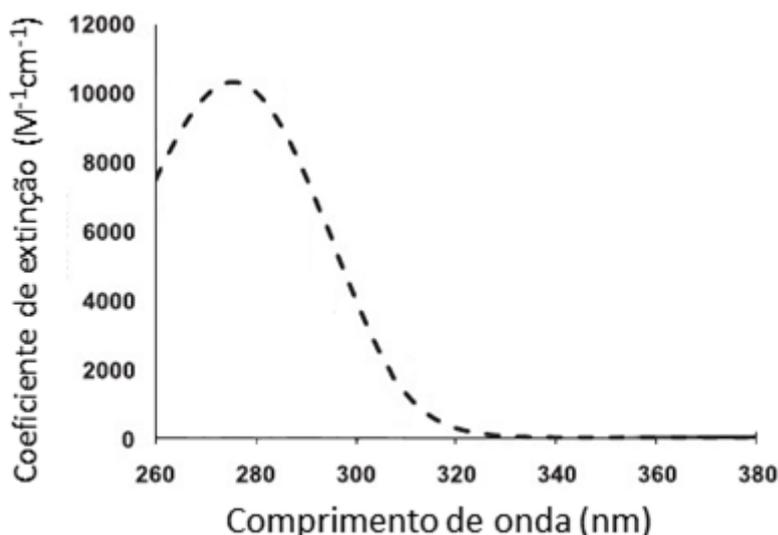


Figura 7: Espectro de absorção UV do Diclofenaco em solução aquosa (adaptado de Eriksson, 2010).¹³

Diante da complexidade de um processo fotoquímico e de forma a aprimorar o conhecimento sobre a fotodegradação, métodos computacionais têm se tornando cada vez mais importantes, uma vez que podem ser utilizados para analisar o perfil energético de

superfícies potenciais de estados excitados e descrever o comportamento de uma molécula e seus fotoprodutos. Nesse sentido, a área de química computacional tem evoluído para acompanhar as pesquisas em sistemas cada vez mais complexos, sendo ideal para acompanhamento e descrição de reações fotoquímicas, fornecendo informações muitas vezes inacessíveis ao experimento com a vantagem de não causar danos ao meio ambiente.

2.3 Fundamentos de química quântica computacional

A química computacional utiliza teorias matemáticas aliadas aos avanços computacionais para descrever propriedades de interesse para conseguir trazer informações não acessíveis experimentalmente sobre os fenômenos observados. Não apenas isso, mas a correta aplicação da química computacional consegue prever ou elucidar situações onde as técnicas instrumentais ainda não conseguem determinar com precisão ou as condições de estudo são muito complexas e algumas vezes até distantes de onde a intuição química nos direciona. Nesse sentido, a pesquisa em fotoquímica tem se beneficiado enormemente com os avanços em metodologias de química computacional.

2.3.1 Equação de Schrödinger e função de onda

Uma vez que fotoquímica depende da descrição dos processos que ocorrem após a absorção de energia de um ou mais fótons, metodologias que consideram aspectos quânticos são essenciais. O tratamento de um sistema a partir de mecânica quântica considera o tratamento dualístico demonstrado pela equação de De Broglie:^{37, 38}

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{mv} \quad (1)$$

onde λ é o comprimento de onda, p , m e v , são, respectivamente, o momentum, a massa e a velocidade de uma partícula e h , a constante de Planck. A importância desta relação é trazida pelo baixo valor da constante de Planck, que limita que apenas partículas de baixa massa como elétrons, apresentem comprimento de onda significativo, e mantém o comportamento corpuscular para partículas de massa igual ou maior que prótons e nêutrons.³⁸

A descrição de uma onda no espaço, pode ser feita através de tratamentos como o de uma onda simples se movendo em uma dimensão, conforme a equação 2:

$$\psi(x) = \text{sen}\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right) \quad (2)$$

onde ψ é chamado de função de onda. A partir da derivada segunda da equação 2 em relação à x , é possível definir a energia cinética desta partícula-onda, onde, se considerarmos esta como um elétron isolado (energia potencial nula), é possível chegar de forma indireta na equação que dá a base da química quântica, a equação de Schrödinger, aqui representada pela equação de Schrödinger independente do tempo:³⁸

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (3)$$

que é uma equação de autovalores e descreve a energia de um sistema, onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano, para um sistema de coordenadas nucleares (\mathbf{R}) e eletrônicas (\mathbf{r}), Ψ é a função de onda e E a energia do sistema.³⁸

2.3.2 Hamiltoniano molecular e a aproximação de Born-Oppenheimer

Sendo o Hamiltoniano e a função de onda dependentes apenas das coordenadas espaciais, os autovalores obtidos a partir do operador Hamiltoniano informam os níveis energéticos possíveis do sistema. O Hamiltoniano molecular, que consiste em um operador de energia cinética e um de potencial de interação de Coulomb entre partículas, pode ser escrito da forma demonstrada na equação 4, em unidades atômicas:³⁸

$$\hat{H} = \left(-\sum_I^N \frac{1}{2M_I} \nabla_{\mathbf{R}_I}^2 - \sum_i^n \frac{1}{2} \nabla_{\mathbf{r}_i}^2 + \sum_{i,j>i}^n \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{I,J>I}^N \frac{1}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} - \sum_{i,I}^{n,N} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|} \right) \quad (4)$$

onde M_I é a massa dos I átomos, \mathbf{R}_I as coordenadas do I -ésimo núcleo dentre N núcleos, \mathbf{r}_i as coordenadas dos i -ésimo elétron dentre n elétrons e os três últimos termos as interações eletrônicas elétrons-elétrons, núcleos-núcleos e elétrons-núcleos, respectivamente.³⁸

O tratamento dos movimentos nuclear e eletrônico são complexos para serem resolvidos de forma conjunta. A abordagem matemática mais usual para tratar de problemas como este é a aproximação de Born-Oppenheimer.³⁹ Esta aproximação leva em conta a grande diferença de massa entre núcleos e elétrons e as consequentes diferentes escalas de tempo dos movimentos eletrônicos (10^{-15} s), e nucleares (10^{-12} s).⁴⁰

A aproximação de Born-Oppenheimer permite considerar a separação das energias cinéticas dos núcleos e elétrons, separando a resolução do sistema quântico em dois problemas distintos, o Eletrônico e o Nuclear. Para o problema eletrônico considera-se que os núcleos são estacionários, ou seja, a energia cinética dos núcleos é nula, dando origem à equação 5. Para o problema nuclear considera-se um campo eletrônico constante, dando origem à equação 6. A relação das energias dá origem à equação 7.³⁸

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_{r_i}^2 + \frac{1}{|r_i-r_j|}\right)\psi(r) = E_{\text{ele}}\psi(r) \quad (5)$$

$$\left(-\frac{1}{2M_I}\nabla_{R_I}^2 + \frac{1}{|R_I-R_J|}\right)\psi(R) = E_{\text{nuc}}\psi(R) \quad (6)$$

$$E_{\text{total}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{nuc}} \quad (7)$$

A equação de Schrödinger pode ser resolvida de forma exata para sistemas de uma partícula. Entretanto, para sistemas com mais de um elétron, a resolução deve ser feita de forma aproximada, sendo dependente da escolha de uma função de onda que descreva de forma satisfatória este sistema. A qualidade do resultado obtido por uma determinada função de onda pode ser avaliado utilizando-se o princípio variacional. Este define que a energia obtida para a função de onda será sempre maior ou igual à energia exata de um sistema (equação 8), que utilizando a notação de Dirac (notação em brackets) pode ser escrita como:

$$E = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle \geq E_{\text{exata}} \quad (8)$$

Assim, o Princípio Variacional permite avaliar a qualidade da função de onda obtida para o sistema de interesse, pela avaliação da energia total.³⁸

A resolução da equação de Schrödinger utilizando a nova função de onda pode ser obtida se considerarmos que cada função de onda multieletrônica pode ser aproximada por diversas funções de onda mono eletrônicas isoladas, sob efeito de um campo repulsivo

médio gerado pelos outros elétrons. Para isto, aproxima-se a função de onda de interesse, por exemplo, dependente de dois elétrons, como duas funções de onda, cada uma dependente de apenas um dos elétrons, conforme a equação 9:

$$\psi(r_1, r_2) = \varphi_1(r_1)\varphi_2(r_2) \quad (9)$$

Estas novas funções ortonormais são chamadas de funções orbitais, e a expressão é chamada de aproximação de Hartree.^{38, 41} Esta definição, no entanto, desconsidera a natureza de partículas de comportamento antissimétrico. Para não violar o princípio de exclusão de Pauli, é necessário adicionar uma nova coordenada para cada função orbital, que deve ser referente ao spin:⁴¹

$$\psi(r_1\omega, r_2\omega) = \chi_1(x_1)\chi_2(x_2) \quad (10)$$

onde ω é a coordenada de spin (podendo tomar os valores de α ou β) e, x_1 e x_2 englobam as coordenadas espaciais e de spin. Estas novas funções (χ_1, χ_2) podem ser chamadas de funções de spin-orbital e a adoção traz uma nova qualidade para a função de onda, que é a antissimetria em relação à inversão de coordenadas.

Constitui-se a base do método Hartree-Fock, a consideração da combinação linear dos produtos Hartree, onde a função de onda pode ser descrita na forma de um determinante de Slater das funções spin-orbital, conforme a equação 11.^{38, 41, 42}

$$\psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_1(x_2) \\ \chi_2(x_1) & \chi_2(x_2) \end{vmatrix} \quad (11)$$

A energia de um sistema multieletrônico pode então ser obtida adaptando o Hamiltoniano monoelétrônico para n elétrons, conforme a equação 12, e definindo um segundo termo para o Hamiltoniano (V_{ee}). Este termo, considera as interações entre elétrons, como o potencial médio criado pelos outros elétrons, conforme a equação 13.

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n h(i) \quad (12)$$

$$V_{ee} = \sum_i^n \frac{Z_i}{|r_i - r_n|} \quad (13)$$

O potencial V_{ee} pode ser separado em dois operadores, o operador de Coulomb (J , para potenciais repulsivos entre elétrons e dependente das coordenadas espaciais dos elétrons) e o operador de Troca (K , que diz respeito à interação entre elétrons de mesmo spin), conforme a equação 14. Essas aproximações originam a equação 15, conhecida como operador de Fock:⁴²

$$V_{ee} = J - K \quad (14)$$

$$f = h_{core} + \sum_{i=1}^{osoc} J_i - K_i \quad (15)$$

onde h_{core} é o conjunto de operadores monoelétrônicos (definido na equação 5) e “osoc” significa que apenas os spin-orbitais ocupados serão considerados no operador de Fock. O método de Hartree-Fock traz a possibilidade do cálculo de sistemas multieletrônicos por considerar funções monoelétrônicas afetadas por um campo potencial médio V_{ee} . Somando-se as energias de cada spin-orbital, obtém-se o chamado produto Hartree (equação 16). Se a energia do sistema for minimizada variando apenas as funções spins-orbitais e respeitando o princípio variacional, obtém-se, então, a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico.

$$E = \sum_{i=1}^n (E_i - E_n) \quad (16)$$

Com a aproximação de Hartree-Fock, o potencial V_{ee} gera uma dependência das funções spin-orbitais obtidas através da equação, ou seja, de suas autofunções. Assim, é necessária a resolução iterativa, onde resolve-se a equação com um conjunto de spin-orbitais inicial para obter-se o potencial, e aplica-se este potencial para obter um novo conjunto de funções spin-orbitais até que a diferença entre dois ciclos atinja um valor tomado como limite, geralmente 10^{-6} - 10^{-7} . A este procedimento dá-se o nome de Campo Auto Consistente (traduzido do nome em inglês - Self-Consistent Field ou SCF).^{38, 41}

Apesar da possibilidade de se calcular a energia através da aproximação de Hartree-Fock com o método SCF, o cálculo de propriedades de moléculas se torna muito custoso em termos computacionais. Por isso, na prática utiliza-se o método Hartree-Fock-Roothaan. Este método define a função de onda dos orbitais atômicos como funções matemáticas conhecidas (geralmente funções de Slater ou funções Gaussianas) e os orbitais moleculares como a combinação linear destes. A equação 17 demonstra esta

transformação na forma da introdução de funções de base conhecidas e expandindo o orbital molecular na expansão linear de forma:

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^K c_{\mu i} \varphi_{\mu} \quad i = 1, 2, 3, \dots, K \quad (17)$$

onde c_i é o coeficiente que pondera a contribuição de cada função orbital para o novo orbital molecular i e o coeficiente K indica o limite das funções de base. O método de Hartree-Fock-Roothaan utiliza essa expansão linear para a descrição da energia do sistema.

O limite deste método surge pois, por razões práticas, o número de funções de base deve ser um número finito e a escolha deste conjunto deve ser feita de maneira a trazer um equilíbrio entre a qualidade da expansão que descreverá a aproximação dos orbitais exatos e o custo computacional envolvido para o cálculo. Um exemplo é que para o estado fundamental, uma boa aproximação deve, no mínimo, conter todos os orbitais atômicos necessários para a descrição dos orbitais moleculares ocupados.

O método Hartree-Fock-Roothaan (normalmente referido apenas como Método de Hartree-Fock ou HF), por conter esse limite do tamanho da função de base, gera uma característica intrínseca que é uma diferença entre a energia exata não relativística (quando $K = \infty$) e a energia calculada com o truncamento do conjunto de base como demonstrado na equação 18.

$$E_{exata} = E_{HF} + \Delta E \quad (18)$$

A essa diferença de energia (ΔE) é dada o nome de energia de correlação (E_{corr}), que apesar da sua magnitude pequena em relação à energia total (cerca de 1%), é suficientemente grande para estar na escala de energia de diversos fenômenos de interesse químico. A energia de correlação pode ser definida como a energia de interação entre elétrons, que é parcialmente considerada pelo método de Hartree-Fock por este utilizar um campo médio de interação entre elétrons, e pela falta de interação entre diferentes configurações eletrônicas de um sistema, pois o método de Hartree-Fock apenas considera uma configuração eletrônica em seu cálculo (um único determinante de Slater).^{38, 41}

A energia de correlação não considerada pelo método de Hartree-Fock é dividida em duas parcelas de energia: estática e dinâmica. A energia de correlação estática se origina na descrição por apenas um determinante de Slater de estados degenerados. A parcela dinâmica da energia de correlação diz respeito à interação devido ao movimento dos elétrons, ou seja, à resposta dos demais elétrons quando um se move.^{41, 42}

Essa limitação do método Hartree-Fock fez com que diversos outros métodos fossem desenvolvidos, pela necessidade de descrever diferentes fenômenos que dependem desta energia de correlação, originando uma nova gama de métodos como, por exemplo, métodos pós-Hartree-Fock.

2.3.3 Métodos Pós-Hartree-Fock

Com o intuito de obter resultados mais precisos e obter a energia de correlação não contemplada no método Hartree-Fock, teorias de expansão e de perturbação foram desenvolvidas com base nos conceitos anteriormente descritos. Chamados de métodos Pós-Hartree-Fock, essas metodologias conseguem atingir níveis maiores de precisão, mas geralmente associados a um maior custo computacional envolvido.³⁸ Dentre os mais conhecidos e utilizados, estão a Teoria de Perturbação de Møller–Plesset (Møller–Plesset Perturbation Theory - MPn),⁴³ Método de Interação de Configurações (Configuration Interaction - CI),⁴⁴ Método do Campo Auto Consistente de Espaço Ativo Completo (Complete Active Space Self Consistent Field - CASSCF),⁴⁵⁻⁴⁷ Construção Diagramática Algébrica (Algebraic Diagrammatic Construction - ADC) e variações destes.

2.3.3.1 Teoria de Perturbação de Møller–Plesset – MPn

Uma forma de corrigir e adicionar energia de correlação, é através da utilização de métodos baseados na Teoria da Perturbação. Estes métodos formam um importante conjunto de ferramentas para a descrição de sistemas quânticos, uma vez que encontrar soluções exatas para a equação de Schrödinger só é possível em sistemas hidrogenóides. A Teoria de Perturbação permite utilizar Hamiltonianos conhecidos como ponto de partida e incluir a correlação por meio de correções, dadas por expansões em séries de Taylor.

A teoria de perturbação de Møller–Plesset, muito utilizada em química computacional, é um caso especial de outra teoria, a de Rayleigh-Schrödinger, que considera a soma entre um operador hamiltoniano não perturbado e um potencial de perturbação ponderado por um parâmetro introduzido para manter uma baixa magnitude deste potencial, conforme demonstrado na equação 19, modificando a equação de Schrödinger (equação 20).

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda V \quad (19)$$

$$(\hat{H}_0 + \lambda V) |\psi^{(0)}\rangle = E^{(0)} |\psi^{(0)}\rangle \quad (20)$$

onde \hat{H} e \hat{H}_0 são o Hamiltoniano e o Hamiltoniano não perturbado, respectivamente, V é o potencial externo, λ o parâmetro ponderador do potencial externo. O subscrito (0) indica que é utilizado um Hamiltoniano conhecido (\hat{H}_0) é utilizado, o qual tem-se conhecimento de suas autofunções e autovalores.

Com o intuito de aproximar de forma sistemática os autovalores e autofunções do Hamiltoniano não perturbado para o Hamiltoniano total, podemos expandi-los em séries de Taylor baseadas em λ , gerando, ao fim das expansões, as seguintes equações para as duas primeiras ordens de perturbação:

$$\hat{H}_0 |\psi^{(0)}\rangle = E^{(0)} |\psi^{(0)}\rangle \quad (21a)$$

$$\hat{H}_0 |\psi^{(1)}\rangle + V |\psi^{(0)}\rangle = E^{(0)} |\psi^{(1)}\rangle + E^{(1)} |\psi^{(0)}\rangle \quad (21b)$$

$$\hat{H}_0 |\psi^{(2)}\rangle + V |\psi^{(1)}\rangle = E^{(0)} |\psi^{(2)}\rangle + E^{(1)} |\psi^{(1)}\rangle + E^{(2)} |\psi^{(0)}\rangle \quad (21c)$$

A variação desta teoria, trazida no método de Møller–Plesset, é a consideração de que o Hamiltoniano não perturbado (\hat{H}_0), é o operador de Fock (f) expresso anteriormente pela equação 16.⁴³ Desta forma, o ponto de partida é um Hamiltoniano conhecido, que necessitará de uma perturbação de baixa magnitude, levando a uma rápida convergência. Dessa forma, o somatório de energias obtidas a partir do potencial de perturbação é a energia de correlação.^{41, 48}

O método proporciona correções significativas na energia a partir da perturbação de segunda ordem, muito utilizada em trabalhos científicos, conhecida como MP2. A formulação do método de Møller–Plesset, adicionando energia de correlação através da teoria de perturbação em uma função de onda calculada por um método variacional serviu

também como base para outras metodologias que utilizam funções de onda iniciais mais precisas e que adiciona mais informações que o método de Hartree-Fock.^{41, 42}

2.3.3.2 Método de Interação de Configurações – CI

Uma outra forma de considerar a energia de correlação é através do método de Interação de configurações, CI.⁴⁴ Nesse método, considera-se que diferentes configurações eletrônicas podem interagir, devido à função de onda ser descrita por mais de um determinante de Slater, em contraste com o método Hartree-Fock, que utiliza apenas um.^{38, 41} O método CI trata a função de onda como uma combinação linear de funções de onda com diferentes configurações de estado (CSF – do inglês *Configurational State Functions*), construídas a partir da função de onda do estado fundamental e adiciona termos excitando um ou mais elétrons dos orbitais ocupados para os orbitais virtuais, conforme a equação 22:

$$\psi = c_0|\psi_0\rangle + \sum_{ar} c_a^r|\psi_a^r\rangle + \sum_{\substack{a<b \\ r<s}} c_{ab}^{rs}|\psi_{ab}^{rs}\rangle + \sum_{\substack{a<b<c \\ r<s<t}} c_{abc}^{rst}|\psi_{abc}^{rst}\rangle + \dots \quad (22)$$

onde a , b e c representam elétrons sendo excitados de orbitais ocupados, e r , s e t representam as lacunas nos orbitais virtuais que receberão os elétrons. O primeiro termo do lado direito é a função de onda Hartree-Fock do estado fundamental e cada termo do somatório representa funções de configurações possíveis (excitações simples, duplas, triplas, quádruplas, etc). A nova função de onda considerará todas as opções de excitações possíveis, resultando, então, na energia exata até o limite da função de base utilizada. Assim, quanto maior o número de termos e maior a função de base, maior a correlação eletrônica adicionada.^{38, 41, 42}

Outra vantagem do método CI é que por considerar todas as configurações possíveis, ele garante duas propriedades chamadas de consistência e extensividade de tamanho (traduzidos do inglês - *size consistency* e *size extensivity*, respectivamente), conceitos que tratam da particularidade que é a variação de tamanho para um sistema quântico. Consistência de tamanho é a garantia de que existirá consistência no comportamento das energias de interação quando um sistema é dividido e distanciado, como uma molécula diatômica sendo separada infinitamente. A extensividade de

tamanho, por sua vez, é um conceito matemático que se refere ao escalonamento linear quando se aumenta o número de elétrons.⁴⁹

Para um cálculo de energia do estado fundamental o procedimento leva a uma matriz de autovalores onde a consideração das funções de configurações de excitações duplas irão ter influência direta no termo do estado fundamental, adicionando correlação eletrônica a este. Os termos maiores irão influenciar de forma indireta, pois terão contribuições no termo de excitações duplas e assim por diante. Para estados excitados, onde configurações de excitações simples predominam, termos de maior ordem são necessários para que haja interação entre estas configurações a fim de obter uma mais correta correlação eletrônica. Os termos influenciam entre si limitando-se a 2 ordens de diferença: o estado fundamental é influenciado por excitações duplas, enquanto configurações dominadas por excitações simples sofrerão influência de configurações com excitações de até 3 elétrons e assim por diante (havendo a necessidade do cálculo de termos de maior ordem).^{38, 41, 42}

Infelizmente, o custo computacional envolvido para se considerar todas as configurações, descritas pelo método *Full-CI*, se torna proibitivo para moléculas maiores. No entanto, este método serve como base conceitual para os métodos multiconfiguracionais, essenciais para o tratamento de sistemas onde existe a interação entre estados degenerados, como reações fotoquímicas e o tratamento de intersecções cônicas.

A introdução do conceito de função de onda multiconfiguracional é de extrema importância para a área de fotoquímica computacional. A função de onda multiconfiguracional aliada ao procedimento de SCF (apresentado no subcapítulo 2.3.3), denomina-se método MCSCF (*Multiconfigurational Self Consistent Field*). O desenvolvimento dessa teoria abre um leque de novas possibilidades para tratamento de sistemas degenerados e que apresentam interação entre estados.^{38, 41, 42}

2.3.3.3 Método do Campo Auto Consistente de Espaço Ativo Completo – CASSCF

Entre os métodos MCSCF, um método de grande importância é o CASSCF.⁴⁵⁻⁴⁷ A principal característica deste é uma significativa redução no número de configurações necessárias para a descrição dos estados e energias do sistema, pela consideração de que

apenas alguns orbitais e elétrons necessitam ser tratados como *Full-CI*, introduzindo o conceito de espaço ativo.^{40, 50}

Em um cálculo CASSCF, os elétrons nos orbitais determinados a fazer parte do espaço ativo serão distribuídos de todas as formas possíveis no conjunto de orbitais selecionados, originando todas as configurações possíveis dentro deste conjunto e estas configurações darão origem à função de onda CASSCF. Portanto, a escolha de um espaço ativo representativo é de crucial importância. Os orbitais ocupados e virtuais que estão fora do espaço ativo serão tratados através da metodologia HF. Desta forma, orbitais mais internos, que tem pouca contribuição na determinação de energia de estados eletrônicos excitados, por exemplo, são tratados como duplamente ocupados e farão parte da função de onda HF.^{40, 50}

Na metodologia CASSCF, a função de onda, mais precisamente, seus coeficientes e /ou expoentes serão otimizados de forma a garantir o melhor conjunto de orbitais para o estado de interesse. Para o estudo de estados excitados, isto pode levar a tratamentos imprecisos dos outros estados. Assim, uma consideração chamada *State Averaged CASSCF* (SA-CASSCF) é utilizada de forma a minimizar este tipo de erro. Isto faz com que a função de onda CASSCF seja otimizada de forma a gerar o melhor conjunto de orbitais para todos os estados de interesse, considerando uma média entre os estados. Esse procedimento também garante que estes estados sejam ortogonais, evitando problemas de contaminação de spin, inversão de raízes e garantindo um melhor tratamento para situações como cruzamentos evitados e intersecções cônicas.^{40, 42}

Apesar da drástica redução do custo computacional de um cálculo CASSCF, quando comparado a um cálculo *Full-CI*, a metodologia ainda apresenta uma restrição quanto ao limite do tamanho do espaço ativo. No software OpenMolcas,^{51, 52} por exemplo, o cálculo CASSCF é limitado a um número de funções de configurações de estado na ordem de 10^7 , o que limita espaços ativos à no máximo 16 orbitais e 16 elétrons.^{51, 52} A **Tabela 1** demonstra o crescimento no número de configurações conforme o aumento do espaço ativo.

Uma vez que o número de configurações aumenta rapidamente com o número de orbitais no espaço ativo, uma alternativa possível é restringir o número de orbitais e elétrons em um segundo subespaço, representado por outros dois espaços ativos, um com orbitais preenchidos e um com orbitais não preenchidos, onde as excitações possam ser limitadas a simples, duplas, triplas e até quádruplas. Esta metodologia é chamada de

Método do Campo Auto Consistente de Espaço Ativo Restrito – RASSCF (*Restricted Active Space Self Consistent Field*).⁵³ Assim, pode-se definir um espaço ativo completo de menor tamanho, onde serão consideradas todas as configurações (chamado de RAS2) e outros dois subespaços ativos (chamados de RAS1 e RAS3 para os subespaços de orbitais preenchidos e vazios, respectivamente) onde sejam permitidas algumas excitações limitadas dentro destes dois subespaços. Isto torna possível trabalhar com sistemas maiores, sem que haja um aumento muito grande no custo computacional.^{40, 42}

Tabela 1: Número de funções de configuração de estado para espaços ativo com n elétrons e n orbitais (n,n).⁵⁴

n	Funções de configuração de estado (CSF)
2	3
4	20
6	175
8	1.764
10	19.404
12	226.512
14	2.760.615
16	34.763.300
18	449.141.836
20	5.924.217.936
22	79.483.257.308
24	1.081.724.803.600

2.3.3.4 Teoria de Perturbação do Espaço Ativo Completo – CASPT2

O tratamento de um sistema com SA-CASSCF (ou SA-RASSCF) apenas consegue adicionar uma parcela da energia de correlação eletrônica esperada, relacionada à energia de correlação estática. Para recuperar a parcela referente à energia de correlação dinâmica, um dos protocolos mais utilizados é o tratamento posterior pela metodologia da Teoria de Perturbação de Espaço Ativo Completo de segunda ordem - CASPT2 (*Complete Active Space Perturbation Theory*).^{55, 56} Este método utiliza como base a função de onda referência obtida no cálculo CASSCF e aplica a teoria de perturbação de segunda ordem de forma que seja adicionada a parcela de energia de correlação dinâmica.^{40, 42}

Entretanto, é importante destacar alguns pontos na utilização do método CASPT2. A escolha do Hamiltoniano de referência pode sofrer com a interferência de estados intrusos (ou com baixo acoplamento), originados de estados quase degenerados de energia similar ao estado de referência. A escolha de um espaço ativo maior tende a corrigir esta situação. Porém, como o aumento do espaço ativo pode ser inviável devido ao custo computacional, um parâmetro chamado de *Level-Shift* pode ser acrescentado para contornar esse problema. Este artifício permite substituir o Hamiltoniano referência por um Hamiltoniano acrescido do parâmetro designado, fazendo com que estados intrusos não causem singularidades na superfície de energia potencial, deixando assim de afetar o cálculo de energia.^{40, 42, 57}

Outro parâmetro que pode ser modificado é chamado de *IPEA Shift*. Este parâmetro é incluído para corrigir alguns erros sistemáticos gerados quando é necessária a descrição de sistemas eletrônicos de camada aberta e onde a correta utilização deve ser feita com base em resultados experimentais.^{40, 42, 57} O *IPEA Shift* corrige resultados subestimados obtidos para algumas propriedades, corrigindo o tratamento de elétrons em orbitais duplamente preenchidos fora do espaço ativo (chamados de inativos) e orbitais virtuais desocupados fora do espaço ativo (chamados de secundários). Baseados na energia de ionização e afinidade eletrônica (originando o nome IPEA, do inglês *Ionization Potential – Electron Affinity*), principalmente para moléculas pequenas como di- ou triatômicas com estados dominados por configurações de camada aberta, mas diminui sua relevância em moléculas de maior complexidade, uma vez que os resultados começam a ser superestimados conforme o aumento de energia de correlação dinâmica (e assim com o tamanho do sistema).^{40, 58}

A descrição de sistemas que envolvem intersecções cônicas deve ter uma função de onda referência multiconfiguracional, para que ambas as parcelas de energia de correlação sejam consideradas. Assim, a implementação do método MS-CASPT2 (*Multi State - Complete Active Space Perturbation Theory*), foi desenvolvida para que possam ser corrigidos possíveis problemas advindos da função de onda que traz consigo somente a parcela de energia de correlação estática.^{40, 42, 57}

A soma destes fatores faz com que o protocolo SA-CASSCF/MS-CASPT2 seja um dos mais utilizados, pois ao partir de uma função de onda referência multiconfiguracional, consegue-se tratar os mais variados problemas encontrados na descrição de reações fotoquímicas, considerando uma maior energia de correlação

eletrônica com um custo computacional menor do que se fosse feito com *Full-CI* e mantendo o compromisso de uma descrição de alta qualidade.

2.3.3.5 *Algebraic Diagrammatic Construction – ADC(2)*

O método ADC(2) (*Second Order – Algebraic-Diagrammatic Construction*)⁵⁹⁻⁶¹ é um método utilizado para o cálculo de estados excitados originado a partir da Teoria de Propagadores de polarização. Este método foi derivado do emprego de funções de perturbação utilizando a teoria de Møller–Plesset. Utilizando a metodologia MP2, determina-se a energia do estado fundamental, e a partir desta consegue-se determinar com médio custo computacional as energias e características dos estados excitados, quando estes são dominados principalmente por excitações simples e duplas.⁵⁹⁻⁶¹

Por ser um método baseado em um único determinante, a utilização do método ADC(2) é limitada ao estudo de estados excitados não degenerados (sem a presença de cruzamentos entre sistemas ou intersecções cônicas). O método é bastante utilizado em estudos fotofísicos dominados por excitações simples ou como ponto de partida para estudos fotoquímicos, sendo utilizado para mapeamento das transições mais importantes na região de Franck-Condon, trazendo segurança na descrição dos estados excitados que serão analisados, sem a necessidade de escolha de espaço ativo.⁵⁹

2.4 **Minimum Energy Path - MEP**

O estudo de uma reação fotoquímica considera diversos fatores, como a descrição de estados eletrônicos de um sistema (fundamental e excitados), a descrição de estados eletrônicos em regiões que obedecem a aproximação de Born-Oppenheimer e em regiões onde esta não é válida, como intersecções cônicas, e transições eletrônicas simples, duplas, triplas, etc. Com isto, o estudo de uma reação deve considerar a união de métodos poderosos em relação ao cálculo de energias e propriedades, com métodos de otimização de geometria no estado fundamental e excitado, para que possa ser analisado o comportamento do sistema ao longo de uma coordenada de reação fotoquímica, que geralmente é relacionada a uma mudança de geometria como o estiramento de uma ligação, a variação de um ângulo ou a torção de um diedro.

No entanto, a coordenada de reação pode depender da soma destes fatores. Estudos que utilizam otimizações geométricas aliadas a restrições de ligações, por exemplo, trazem muitas informações acerca do que acontece em um sistema ao quebrar uma ligação, mas muitas vezes acabam por encontrar barreiras energéticas mais altas do que seriam necessárias se um outro caminho fosse seguido. Outra característica deste tipo de coordenada é que ela deve ser designada antes do início da otimização, limitando o estudo simplesmente àquela coordenada intrínseca pontual.

O algoritmo da metodologia MEP (do inglês – *Minimum Energy Path*)⁶² faz com que, ao otimizar um estado excitado de interesse, este procure não apenas o mínimo de energia mais próximo, mas verifica se as barreiras energéticas próximas não são pontos de sela para mínimos mais estáveis. Ao utilizar o método MEP, deixa-se o sistema “livre” para determinar qual a coordenada intrínseca é a de menor energia final, fornecendo uma melhor condição para que o sistema não fique preso em pequenos mínimos locais e evitando a utilização de métodos híbridos de dinâmica, mantendo o nível de tratamento do sistema quântico.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Descrever a primeira etapa da dissociação fotoquímica do Diclofenaco em fase gasosa utilizando química quântica computacional, através da utilização de métodos multiconfiguracionais de forma a considerar todas as possíveis características geralmente encontrados neste tipo de reação (transições eletrônicas, sistemas de camada fechada e camada aberta, estados eletronicamente excitados de caráter mono e multiconfiguracional).

3.2 Objetivos específicos

- 1- Obter informações necessárias para construção do espaço ativo de forma a descrever os primeiros estados excitados a partir da geometria do estado fundamental;
- 2- Descrição do caminho de reação a partir da absorção de energia;
- 3- Utilização de métodos multiconfiguracionais para a descrição de regiões onde a aproximação de Born-Oppenheimer não se aplica, como intersecções cônicas.

4 Metodologia

Por ser um sistema grande e complexo, em vista do potencial aumento do custo computacional, nenhum cálculo levou em consideração efeitos de solvente. A geometria do estado fundamental da molécula de Diclofenaco (Figura 8) foi otimizada e caracterizada como mínimo de energia através da análise vibracional com o método MP2⁴³ e conjunto de base cc-pVDZ⁶³, utilizando o critério de convergência ultrafino (grid 4) no software Turbomole (v 7.0).⁶⁴ No mesmo programa, as energias de excitação e respectivas forças do oscilador foram obtidas para os cinco primeiros estados excitados singleto com o método RI-ADC(2)/aug-cc-pVDZ.

Com os resultados obtidos das energias de excitação, força do oscilador e do caráter de cada transição, foi possível um estudo de comparação utilizando a metodologia SA-RASSCF/MS-RASPT2 para encontrar um espaço ativo que contemplasse todo o sistema π (orbitais ligantes e anti ligantes), os orbitais não ligantes e os orbitais σ (orbitais ligantes e anti ligantes) envolvidos no primeiro passo da dissociação fotoquímica do Diclofenaco (rompimento da ligação carbono-cloro). Um espaço ativo com 18 elétrons distribuídos em 17 orbitais (18,17), demonstrado na **Figura 9**, foi considerado como apropriado para esta primeira análise. O espaço ativo (18,17) será chamado a partir de agora de “espaço ativo ideal”. Permitiu-se até excitações quádruplas nos espaços ativos RAS1 e RAS3.

O estudo da dissociação foi feito em duas partes, sendo necessária a adoção de dois espaços ativos reduzidos obtidos a partir do espaço ativo ideal. Ambas as reduções foram feitas com o intuito de obter espaços ativos que considerassem a melhor descrição possível do estado dissociativo, incluindo os orbitais σ e σ^* da ligação carbono-cloro e os orbitais envolvidos na transição do estado fundamental para o estado opticamente ativo na região de Franck-Condon.

Assim, a primeira e maior redução a partir do espaço ativo ideal levou a um espaço ativo com 10 elétrons distribuídos em 10 orbitais (10,10), demonstrado na **Figura 11**, onde esse foi considerado estável, de forma a permitir a execução do algoritmo MEP-CASSCF do estado dissociativo.

Com a evolução das coordenadas nucleares, foram selecionados alguns pontos da curva para reavaliação da energia dos 5 primeiros estados excitados com o protocolo SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2, utilizando um espaço ativo intermediário, de forma a obter uma descrição abrangendo um maior número de configurações. Assim, uma redução do

espaço ativo ideal contendo 14 elétrons distribuídos em 14 orbitais (**Figura 10**) foi considerado adequado para a descrição da reação e dos estados. Todos os cálculos utilizando metodologia RASSCF, CASSCF, RASPT2 e CASPT2 foram realizados no programa OpenMolcas (v 18.0),^{51, 52} com a base cc-pVDZ.

A base de Dunning foram escolhidas pois foram construídas a partir de resultados multiconfiguracionais, otimizadas utilizando funções CISD, e a vantagem de terem sido desenvolvidas para métodos pós Hartree-Fock, faz com que este conjunto de base auxilie na convergência de estados degenerados, de forma a serem altamente indicadas para consideração de correlação eletrônica.⁶³ A escolha desse conjunto de base considera também um menor número de funções primitivas quando comparadas às bases ANO⁶⁵ correspondentes, muito utilizadas em estudos no software OpenMolcas, em protocolos CASSCF/CASPT2,⁶⁶⁻⁶⁸ pois contêm funções de polarização que consideram apenas elétrons de valência.

O software Multiwfn (v 3.3.7)⁶⁹ foi utilizado para analisar ordem de ligação de acordo com a metodologia de Mayer⁷⁰ e as cargas parciais dos cloros obtidas a partir do método CHELPG.⁷¹ Todas as imagens de orbitais apresentadas foram renderizadas no software Iboview.⁷²

5 Resultados e discussões

A escolha de um espaço ativo deve ser feita de forma a abranger todos os orbitais relevantes para a correta descrição das transições eletrônicas do sistema de interesse e do alvo do estudo.⁷³ Devido à complexidade da molécula alvo e das reduções necessárias para que o estudo fosse possível, o presente capítulo foi dividido em três subseções: Fotofísica do Diclofenaco no estado fundamental, Espaço ativo ideal e reduções para (14,14) e (10,10) e Caracterização da fotodissociação do Diclofenaco.

5.1 Fotofísica do Diclofenaco no estado fundamental

A conformação de menor energia para o estado fundamental em fase gasosa obtida para o Diclofenaco utilizando MP2/cc-pVDZ pode ser visualizada na **Figura 8a**.

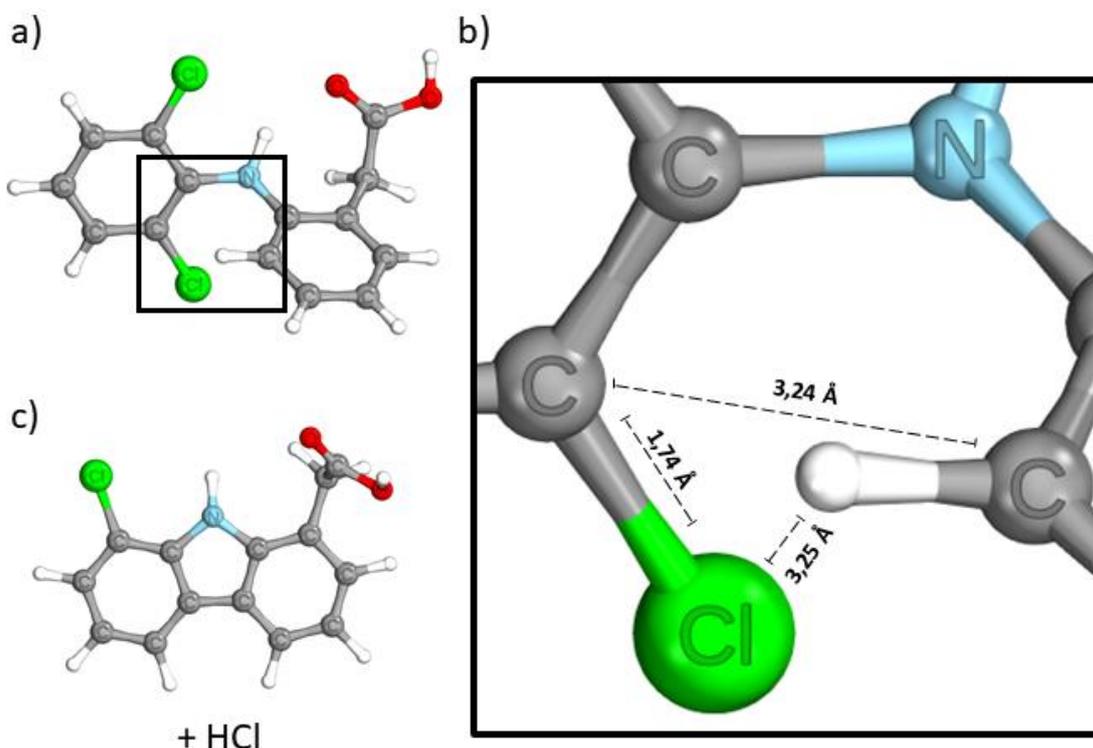


Figura 8: a) Molécula do Diclofenaco otimizada com método MP2/cc-pVDZ no estado fundamental em fase gasosa, b) destaque das distâncias monitoradas e c) produto majoritário da fotodissociação.

Em destaque, na **Figura 8b**, foi colocada a região central da molécula, pois apresenta as ligações de interesse. Em perspectiva, o anel com os átomos de cloro é torcido em

relação ao plano do outro anel, formando um diedro de 65,63°, fazendo com que um dos cloros fique para acima do plano (para frente, no plano da imagem), enquanto o outro (em evidência na imagem) fique para baixo do plano do segundo anel (para trás, no plano da imagem). As distâncias entre os átomos destacados na **Figura 8b** (em Ångströms), demonstram este distanciamento provocado pela torção entre os anéis.

Resultados experimentais encontrados na literatura indicam que o produto associado à primeira etapa da dissociação fotoquímica envolve o fechamento de um anel de 5 membros com a saída dos átomos de cloro e hidrogênio em destaque na **Figura 8b**, dando origem ao produto 7c.¹²⁻¹⁴ O comprimento da ligação carbono-cloro e as distâncias entre os átomos de cloro e hidrogênio e carbonos dos diferentes anéis foram destacados pois serão monitorados na evolução da coordenada intrínseca obtida pelo cálculo MEP e serão discutidos posteriormente.

As energias de absorção verticais calculadas para a molécula, obtidas com o método ADC(2), podem ser conferidas na **Tabela 2**. Através dos dados disponíveis é possível verificar que as três transições de mais baixa energia apresentam predominante caráter $\pi-\pi^*$, enquanto as transições para os quartos e quintos estados excitados apresentam orbitais virtuais muito difusos para uma melhor caracterização. A maior força de oscilador, uma quantidade não-dimensional para expressar a força da transição, está relacionada à segunda transição, sendo este o estado opticamente ativo e de interesse fotoquímico. Este apresenta um comprimento de onda máximo similar ao valor experimentalmente encontrado para absorção em água,¹³ $\lambda_{\text{máx}} = 275\text{nm}$ (4,51 eV conforme discutido anteriormente na **Figura 6**.

Tabela 2: Energias de absorção verticais calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa obtidos com o método RI-ADC(2)/aug-cc-pVDZ

Estado	Energia (eV)	λ (nm)	Força do oscilador	Caráter
S₁	4,36	284,4	0,026	1 $\pi\pi^*$
S₂	4,58	270,7	0,303	1 $\pi\pi^*$
S₃	4,64	267,2	0,052	1 $\pi\pi^*$
S₄	5,05	245,5	0,010	-
S₅	5,24	236,6	0,001	-

λ é o comprimento de onda em nm correspondente à energia em elétron Volt.

Utilizando como referência os resultados pelo método ADC(2), foi possível prosseguir com o estudo para a escolha do espaço ativo para tratamento com a metodologia CASSCF.

5.2 Espaço ativo ideal e reduções para (14,14) e (10,10)

A Tabela 2 indica que todas as transições de menor energia envolvem o sistema π e seus pares antiligantes π^* , portanto ao analisarmos a molécula do Diclofenaco, na construção do espaço ativo espera-se incluir todos os orbitais π e π^* (nesse caso 6 orbitais π e 6 π^* dos anéis aromáticos e 1 orbital π e 1 π^* da carbonila). Espera-se também que os pares isolados dos átomos de nitrogênio (1 orbital) e oxigênio (1 para cada oxigênio) estejam presentes de forma a permitir a análise de transições $n-\pi^*$, que podem desempenhar papel importante na descrição e entendimento da fotoquímica da molécula. Por último, a consideração do problema da dissociação do Diclofenaco exige que os orbitais da ligação carbono-cloro (1 orbital σ e 1 σ^*) e da ligação carbono-hidrogênio (1 orbital σ e 1 σ^*) devem estar presentes.

Portanto, idealmente, o espaço ativo do Diclofenaco deveria incluir 20 orbitais, dos quais 12 são orbitais ocupados, originando um espaço ativo com 24 elétrons e 20 orbitais (24,20), conforme notação do método. A quantidade de iterações possíveis no método CASSCF para um cálculo deste porte é proibitiva, não apenas por restrições do método, mas também pelo custo e capacidade computacional, onde a alocação de memória para este cálculo estaria fora das capacidades atuais do grupo.

A solução encontrada para a manutenção desses orbitais no EA foi a utilização do método RASSCF. No entanto, ao invés de limitar apenas alguns orbitais para fazer parte dos grupos RAS1 e RAS3, todos os orbitais preenchidos foram colocados no RAS1 e todos os vazios foram colocados no RAS3, permitindo configurações onde houvesse transições de até 4 elétrons do subespaço RAS1 para o RAS3 e incluindo as seis primeiras raízes (estado fundamental e 5 primeiros estados excitados singlete).

O resultado do teste do espaço ativo (24,20) nos mostrou que alguns destes orbitais não se mantiveram após a convergência, sendo trocados por orbitais que não haviam sido incluídos. Isso demonstra que o espaço ativo (24,20) é instável na descrição dos primeiros estados excitados, sendo necessária a inclusão de mais raízes. No entanto, a energia necessária para alcançar estados excitados mais elevados é muito alta, e através da

investigação da seção anterior foi possível determinar o estado opticamente ativo entre as primeiras raízes. Com isto, alguns orbitais foram excluídos do espaço ativo inicial até que fosse possível identificar um espaço ativo estável e que descrevesse as primeiras transições. Isso originou um espaço ativo com 18 elétrons em 17 orbitais (18,17), aqui denominado de espaço ativo ideal, mostrado na **Figura 9**.

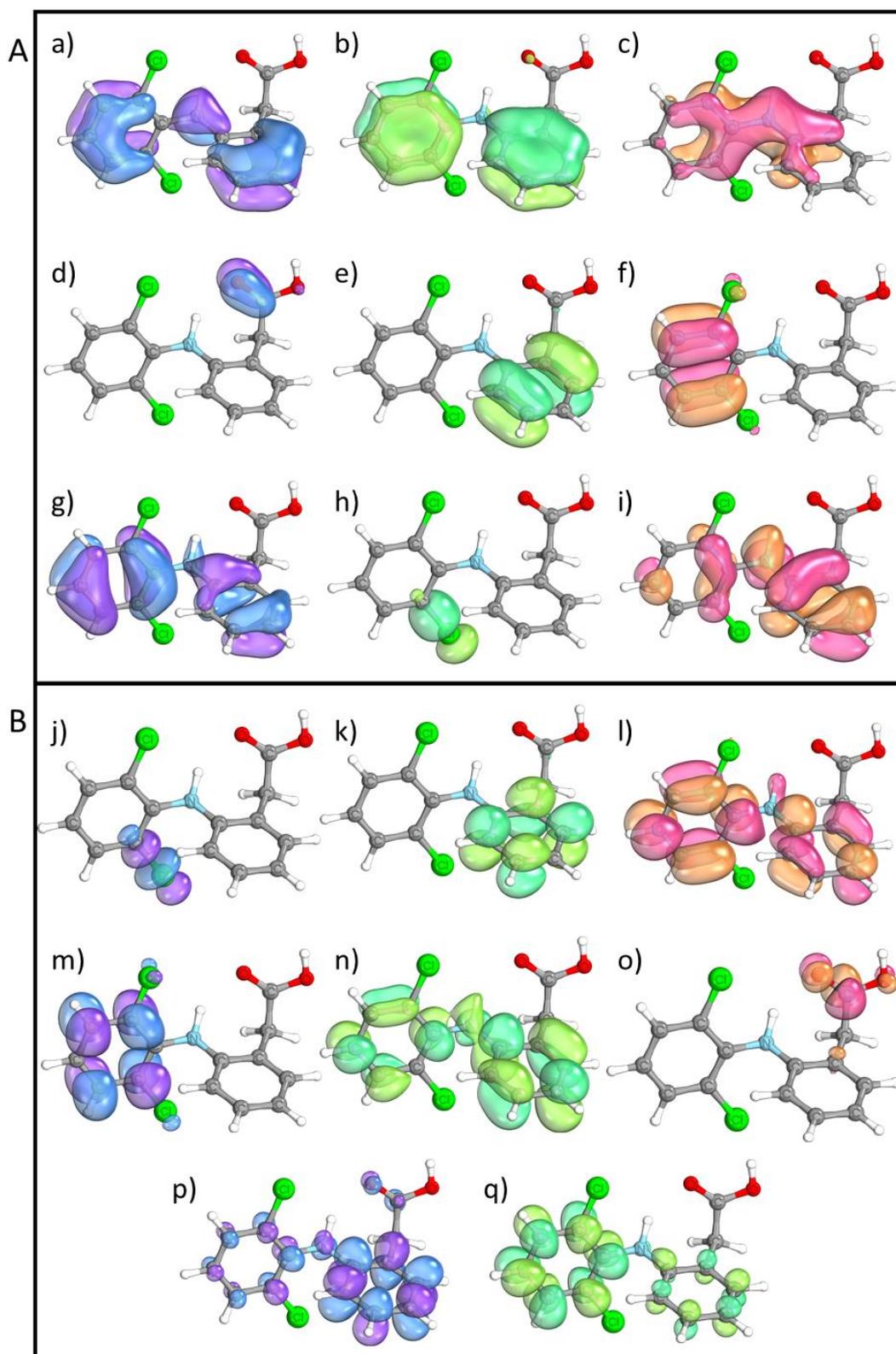


Figura 9: Espaço ativo ideal obtido no cálculo SA-RASSCF/MS(6)-RASPT2 (18,17), com 9 orbitais preenchidos (A) e 8 orbitais virtuais (B)

O espaço ativo ideal inclui todo o sistema π conjugado (7 orbitais π e 6 orbitais π^* - a, b, c, e, f, g, i para os orbitais ocupados e k, l, m, n, p, q, para os virtuais), os orbitais π da ligação dupla entre carbono e oxigênio do grupo carbonila (1 orbital π e 1 orbital π^* - orbitais d e o) e os orbitais σ da ligação entre carbono e cloro (1 orbital σ e 1 orbital σ^* - orbitais h e j). O orbital referente ao par de elétrons isolado do átomo de nitrogênio se encontra conjugado, fazendo parte do primeiro grupo. Os orbitais referentes aos pares isolados dos oxigênios foram excluídos para que este espaço ativo fosse possível. As energias de absorção obtidas estão dispostas na **Tabela 3**.

Tabela 3: Energias de absorção calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto com o método SA-RASSCF/MS(6)-RASPT2(18,17)/cc-pVDZ

Estado	Energia (eV)	ΔE^*	Força do oscilador	Caráter da transição	Configurações de maior contribuição
S ₁	4,41	0,04	0,009	1 $\pi\pi^*$	f \rightarrow n, i \rightarrow m
S ₂	4,73	0,15	0,004	1 $\pi\pi^*$	i \rightarrow l
S ₃	4,75	0,12	0,472	1 $\pi\pi^*$	i \rightarrow k, i \rightarrow l
S ₄	5,83	0,78	0,080	1 $\pi\pi^*$	i \rightarrow m, g \rightarrow m, f \rightarrow l
S ₅	6,74	1,50	0,083	1 $\pi\pi^*$	i \rightarrow n

*** ΔE é a diferença da energia da transição especificada em relação ao cálculo referência (Tabela 2).**

A comparação entre os resultados do cálculo RASPT2(18,17) e o cálculo referência demonstram uma leve tendência a superestimar as transições eletrônicas entre o estado fundamental e os três primeiros estados excitados, enquanto o caráter das transições foi mantido, demonstrando que os orbitais incluídos no espaço ativo ideal formaram uma boa base para a descrição fotofísica do sistema. Com a inclusão de excitações triplas e quádruplas (que influenciam na descrição das transições simples e duplas, conforme descrito no método *Full-CI*) esperou-se compensar a redução do espaço de trabalho aos orbitais do espaço ativo. Apesar do cálculo ADC(2) e do protocolo RASSCF/RASPT2 serem métodos diferentes, esta etapa de comparação foi crucial para a demarcação de um robusto ponto de partida que fora posteriormente utilizado para as análises de redução do espaço ativo ideal, factível utilizando o protocolo CASSCF/CASPT2.

Observando os orbitais envolvidos nos primeiros cinco estados excitados do sistema (**Tabela 3**), foi possível verificar que não houve contribuição do orbital c (orbital p

originado do nitrogênio na conjugação), sendo possível a exclusão do orbital referente aos elétrons do nitrogênio. Outra informação importante, é que as transições ocorrem envolvendo apenas o sistema de anéis, excitando elétrons dos orbitais f, g e i (orbitais π) para os orbitais k, l, m e n (orbitais π^*), dispostos na **Figura 9**, sem a participação dos orbitais do grupo carbonila, sendo possível também a exclusão desde par, dando origem ao primeiro espaço ativo estável com tamanho razoável para cálculos no protocolo CASSCF/CASPT2.

Os orbitais resultantes do cálculo SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2(14,14) são mostrados na **Figura 10** e as energias de absorção estão dispostas na **Tabela 4**.

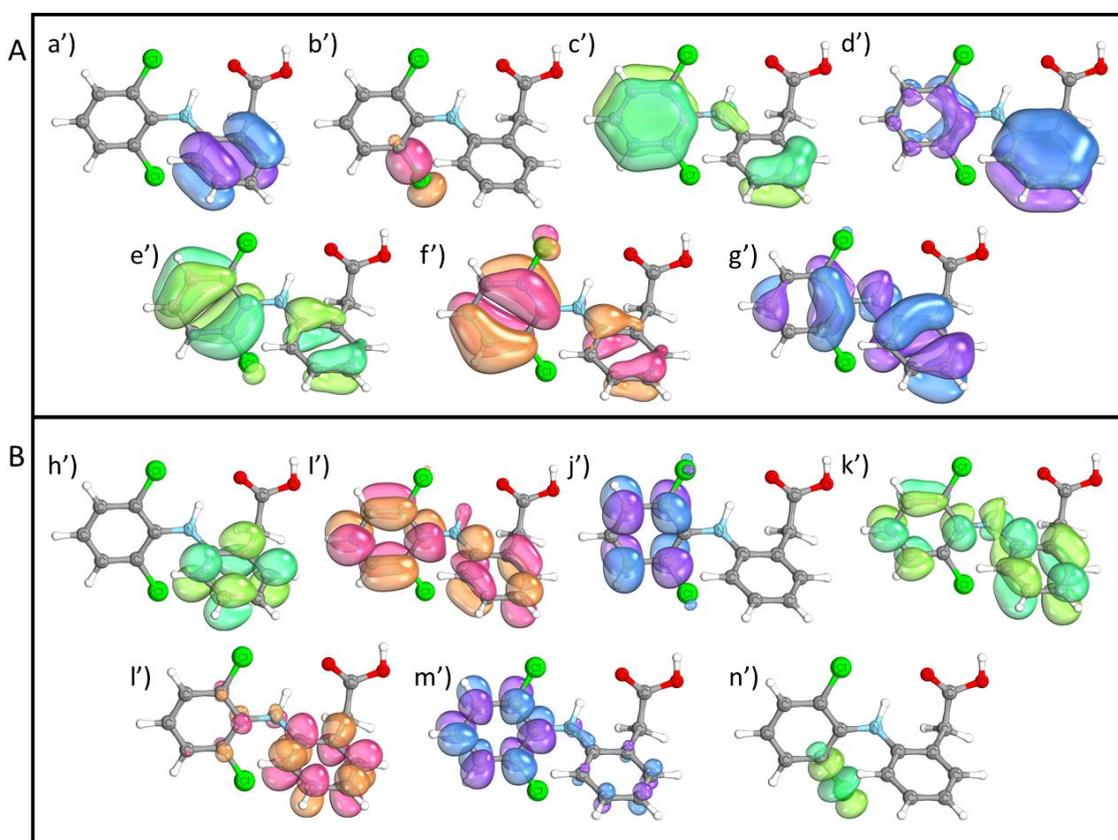


Figura 10: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2 (14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B)

Tabela 4: Energias de absorção calculadas para o Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto computadas com SA-CASSCF/MS(6)-CASPT2(14,14)/cc-pVDZ

Estado	Energia (eV)	ΔE^*	Força do oscilador	Caráter da transição	Configurações de maior contribuição
S ₁	4,19	-0,17	0,259	1 $\pi\pi^*$	$g' \rightarrow i'$
S ₂	4,24	-0,34	0,012	1 $\pi\pi^*$	$g' \rightarrow j'$
S ₃	4,49	-0,15	0,002	1 $\pi\pi^*$	$g' \rightarrow h', a' \rightarrow i' a' \rightarrow k'$
S ₄	6,13	1,09	0,046	1 $\pi\pi^*$	$g' \rightarrow j'$
S ₅	6,97	1,73	0,001	1 $\pi\pi^*$	$g' \rightarrow i'$

* ΔE é a diferença de energia da transição especificada em relação ao cálculo referência (Tabela 2).

A **Figura 10** nos traz uma informação interessante, que é a mudança na ordem de energia dos orbitais, mostrando os orbitais pertencentes ao sistema π como orbitais ocupados de maior energia e desocupados como menor energia, enquanto os orbitais σ da ligação carbono-cloro aparecem apenas depois destes, demonstrando a importância da consideração de todas as configurações na descrição dos estados do sistema. A **Tabela 4** mostra que, apesar de uma maior diferença nos intervalos de energia para os estados excitados S₄ e S₅ em relação ao cálculo ADC(2), o caráter das transições de menor energia até o estado opticamente ativo permanece o mesmo e a transição de maior probabilidade continua sendo para o S₃, demonstrada pela maior força do oscilador.

É importante notar que a configuração correspondente ao estado opticamente ativo é representada pelos mesmos orbitais nos dois espaços ativos, sendo os orbitais i e k, no cálculo com espaço ativo ideal, e orbitais g' e i' no espaço ativo (14,14), demonstrando que este novo espaço ativo inclui os orbitais importantes para a correta descrição fotofísica e manteve-se dentro dos limites considerados para o método CASPT2. Contudo, este novo espaço ativo é ainda muito custoso em termos computacionais para otimizações geométricas, mesmo que seja feita com o método CASSCF e apenas a energia seja corrigida pelo método CASPT2. A consideração de um espaço ativo com 14 elétrons e 14 orbitais ainda necessita de um número demasiadamente alto de funções de configuração de estado, sendo muito custoso para este tipo de estudo.

A solução encontrada para tornar viável o cálculo de uma coordenada reação (dissociação) foi a utilização de um outro espaço ativo, ainda menor, de forma que este

abrangesse os orbitais e elétrons estritamente necessários para a descrição do estado opticamente ativo e dos estados eletrônicos necessários ao longo da relaxação da geometria após a excitação. Reduziu-se ainda mais o espaço ativo pela retirada de alguns pares de orbitais π e π^* , incluindo-se apenas os que se mostraram presentes nas configurações de maior peso na descrição das primeiras raízes.

A **Figura 11** e a **Tabela 5** mostram os orbitais resultantes da nova redução do espaço ativo e o caráter das primeiras cinco transições. Os intervalos de energia foram omitidos por não ser possível a comparação entre a energia obtida através do método CASSCF e os resultados anteriores de ADC(2) e CASPT2, uma vez que o primeiro apenas considera energia de correlação estática.

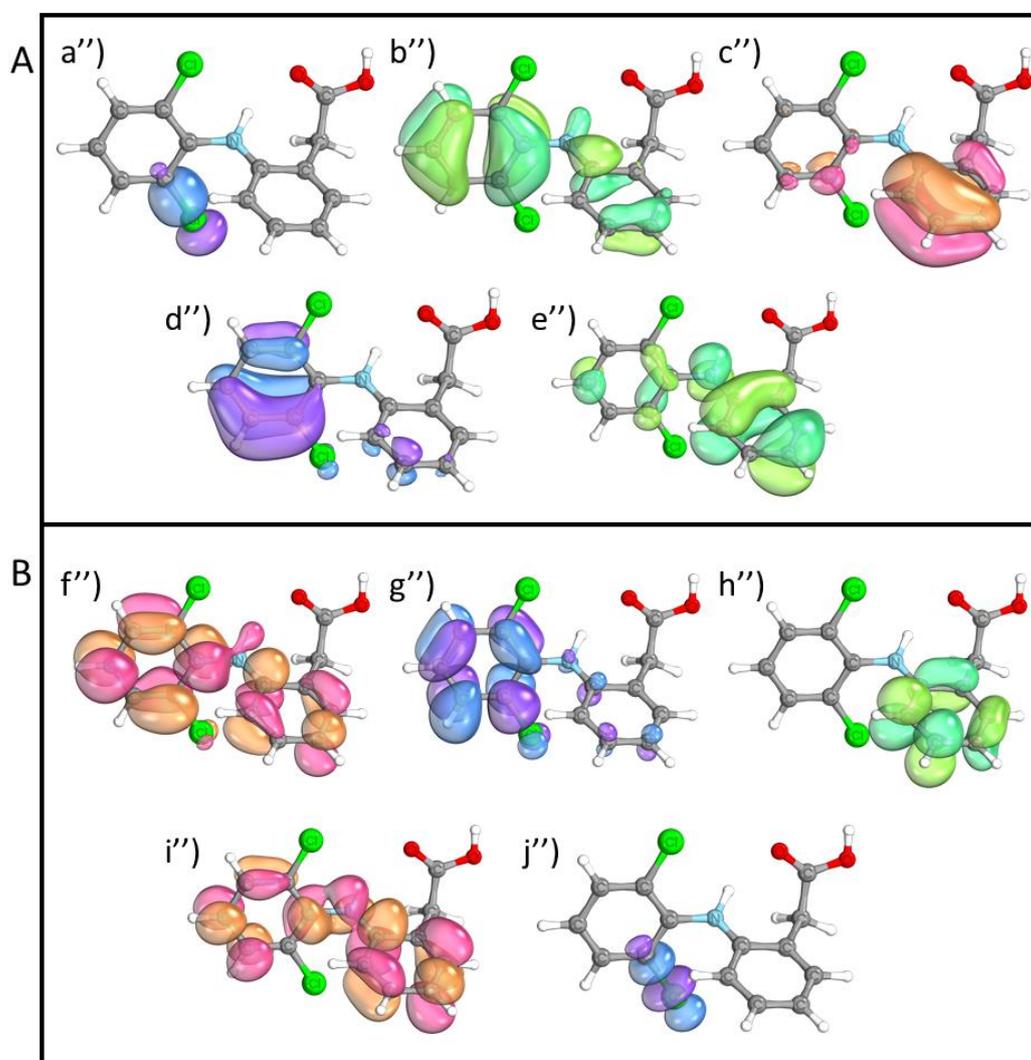


Figura 11: Espaço ativo obtido a partir do cálculo SA-CASSCF(10,10), com 5 orbitais preenchidos (A) e 5 orbitais virtuais (B)

Tabela 5: Dados fotofísicos do Diclofenaco em fase gasosa para as cinco primeiras transições singleto em cálculo SA-CASSCF(10,10)/cc-pVDZ

Estado	Caráter da transição	Configurações de maior contribuição
S ₁	1 $\pi\pi^*$	e'' \rightarrow g'', d'' \rightarrow f'', b'' \rightarrow h''
S ₂	1 $\pi\pi^*$	e'' \rightarrow h'', d'' \rightarrow i'', c'' \rightarrow f'', b'' \rightarrow g''
S ₃	1 $\pi\pi^*$	e'' \rightarrow f''
S ₄	1 $\pi\pi^*$	e'' \rightarrow i'', e'' \rightarrow f''
S ₅	1 $\pi\pi^*$	e'' \rightarrow i'', b'' \rightarrow f''

Em todos os espaços ativos, a configuração que descreve o estado opticamente ativo, condiz com uma excitação $\pi\text{-}\pi^*$ de um par de orbitais do sistema aromático distribuído em ambos os anéis. A configuração e'' \rightarrow f'' no cálculo com espaço ativo (10,10) corresponde aos orbitais do estado opticamente ativo nos espaços ativos anteriores, sendo descrita com maior contribuição no terceiro estado singleto eletronicamente excitado. Assim, o espaço ativo (10,10) foi considerado bom o suficiente para a evolução geométrica da coordenada de reação, enquanto o espaço ativo (14,14) foi utilizado para caracterização da reação fotoquímica através do cálculo da coordenada intrínseca.

5.3 Caracterização da fotodissociação do Diclofenaco

Com a fotofísica do estado fundamental do Diclofenaco analisada, foi possível o início da análise MEP, com o espaço ativo (10,10). Partindo da geometria do estado fundamental e buscando a configuração de descrição do estado opticamente ativo, foi indicado ao cálculo MEP que relaxasse a geometria a partir do terceiro estado excitado. A evolução do cálculo, em termos da estabilização energética após a transição eletrônica, pode ser conferida na **Figura 12**.

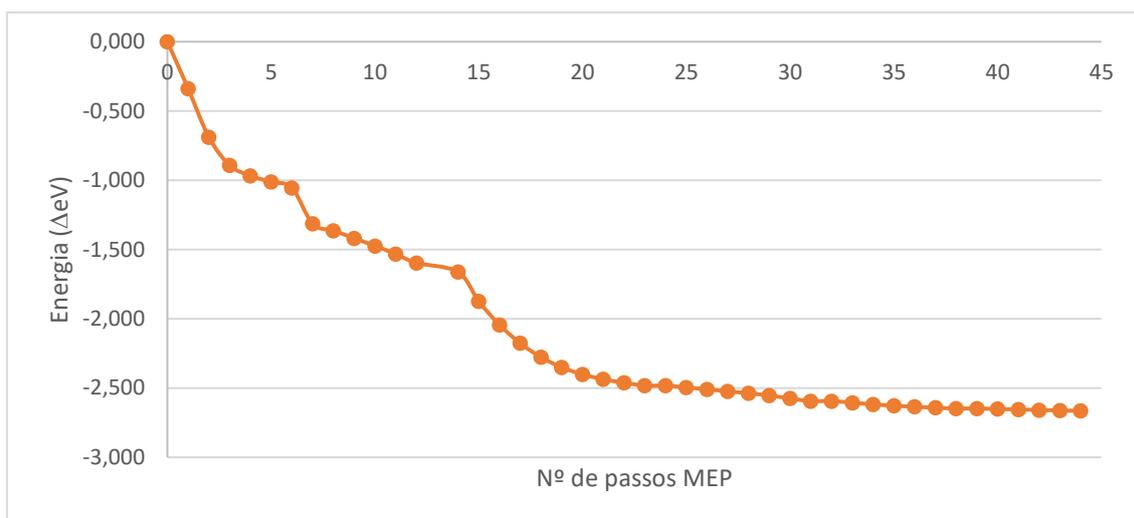


Figura 12: Energia do estado eletrônico excitado conforme evolução geométrica CASSCF(10,10) com algoritmo MEP

Através da análise do gráfico, é notável o grande decréscimo de energia logo nos primeiros passos. Após a excitação eletrônica, dois fenômenos são esperados para uma molécula como o Diclofenaco: a relaxação vibracional e a conversão interna.

A relaxação vibracional ocorre, pois existem vários graus de liberdade na molécula. O rearranjo da conformação do estado fundamental para uma conformação de menor energia no estado inicialmente excitado é esperado logo após a absorção do fóton, de modo a dissipar o excesso de energia, levando a um estado de menor energia vibracional. Entretanto, conforme a regra de Kasha, a emissão de fóton deve ocorrer do menor nível eletrônico excitado, ou seja, mesmo que a absorção de energia promova a molécula ao terceiro estado excitado ($S_0 \rightarrow S_3$), é esperado que uma emissão (caso ocorra) a partir do primeiro estado excitado ($S_1 \rightarrow S_0$).

Assim, as mudanças geométricas que ocorrem ao longo da superfície de energia potencial são responsáveis pelo fenômeno de conversão interna, fazendo com que a regra de Kasha seja obedecida. Esta ocorre em uma faixa pequena de tempo, e pôde ser verificada ao acompanhar a configuração $e'' \rightarrow f''$ (${}^1\pi\pi^*$), que na conformação referente ao estado fundamental, descreve o terceiro estado excitado, mas, após a excitação, a relaxação da geometria e conversão interna fazem com que estados vibracionais e eletrônicos se sobreponham (acoplamento vibrônico), levando a configuração ao primeiro estado excitado.

As configurações que descrevem os estados eletronicamente excitados de menor energia do Diclofenaco nos primeiros passos do cálculo MEP são mostradas na Tabela 6,

onde é possível verificar a conversão interna, acompanhando a mudança da configuração referente ao estado opticamente ativo conforme a energia é dissipada com na relaxação vibracional.

Tabela 6: Configurações de maior contribuição nos cinco primeiros estados excitados, a partir da evolução inicial descrita pelo MEP SA-CASSCF(10,10)/cc-pVDZ

Estado	Passos MEP	
	0, 1, 2	3
S ₁	$e'' \rightarrow g'', d'' \rightarrow f'', b'' \rightarrow h''$	$e'' \rightarrow f''$
S ₂	$e'' \rightarrow h'', d'' \rightarrow i'', c'' \rightarrow f'', b'' \rightarrow g''$	$e'' \rightarrow g'', e'' \rightarrow h'', d'' \rightarrow f''$
S ₃	$e'' \rightarrow f''$	$e'' \rightarrow g'', e'' \rightarrow h'', d'' \rightarrow f'', c'' \rightarrow f'', b'' \rightarrow g''$
S ₄	$e'' \rightarrow i'', e'' \rightarrow f''$	$e'' \rightarrow f'', e'' \rightarrow g'', e'' \rightarrow i''$
S ₅	$e'' \rightarrow i'', b'' \rightarrow f''$	$e'' \rightarrow g''$

É possível acompanhar como alguns estados perdem o caráter multiconfiguracional e vice-versa, já com apenas algumas mudanças na conformação da molécula. A mais notável mudança é a configuração referente ao estado opticamente ativo ($e'' \rightarrow f''$), que após absorção de energia, é rapidamente estabilizado até se tornar o primeiro estado excitado singlete. Após a estabilização energética inicial da configuração, a molécula se manteve no primeiro estado excitado e a energia continuou a decrescer lenta e continuamente, acompanhadas de mudanças de geometria.

Ao final da análise MEP, apresentada na **Figura 12**, temos uma menor taxa de diminuição de energia, demonstrando maior dificuldade em encontrar uma conformação mais estável. Visando a possibilidade de encontrar uma intersecção cônica, a última conformação foi retirada e extraída como ponto de partida para a procura de uma intersecção cônica, a fim de encontrar uma conformação que tivesse a menor diferença de energia entre as duas primeiras raízes, encerrando a evolução geométrica no estado excitado.

O principal produto encontrado experimentalmente nos estudos fotoquímicos do diclofenaco envolve a eliminação dos átomos de cloro e hidrogênio e a formação de um grupo carbazol através da formação de uma nova ligação entre dois carbonos. Assim, à medida que a otimização geométrica evoluía, algumas distâncias interatômicas foram monitoradas. O gráfico da **Figura 13** demonstra a evolução das distâncias destacadas na **Figura 8** conforme a evolução do MEP.

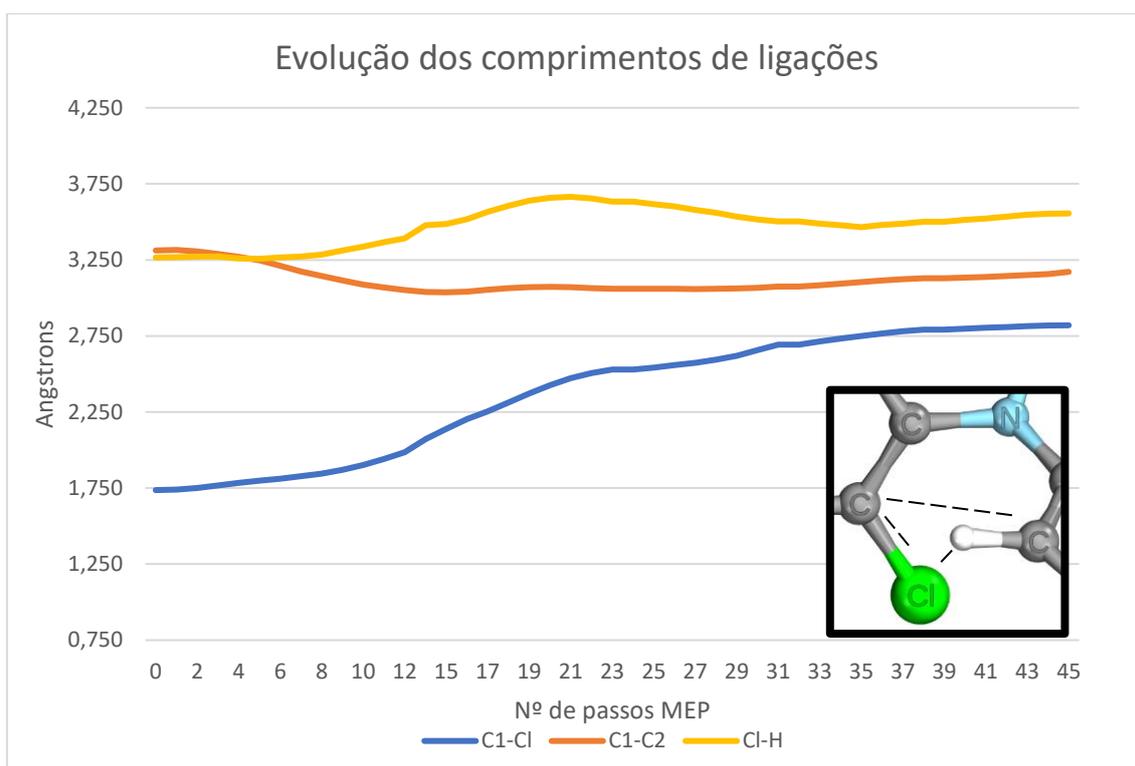


Figura 13: Comprimentos de ligação conforme evolução do MEP CASSCF(10,10).

É possível verificar que, conforme o número de passos MEP aumenta, as três distâncias sofrem variações distintas, levando à uma pequena aproximação dos carbonos, um distanciamento entre o cloro e o hidrogênio e principalmente a um constante acréscimo do comprimento da ligação carbono-cloro. Os dois primeiros dados indicam que o diedro entre os anéis sofre uma leve torção e que o ângulo de abertura da amina que os conecta se torna um pouco menor, aproximando os átomos de carbono. A pequena variação da distância cloro-hidrogênio também indica que, em fase gasosa e no estado excitado, não há uma clara interação entre estes átomos.

A terceira curva, de comprimento da ligação carbono-cloro, é a de maior interesse aqui, pois, em conjunto com o perfil de energia obtido anteriormente (onde não há indício de um mínimo de energia), demonstra que ao relaxar a geometria no estado excitado, a molécula do Diclofenaco se encontra em um estado dissociativo, sem a presença de um mínimo local estável com uma barreira energética alta o suficiente para impedir a conversão interna para o estado fundamental.

O estado dissociativo pode ser confirmado pelos resultados da análise de ordem de ligação, dispostos na **Tabela 7**, que mostra que quando o comprimento da ligação

atinge 2,2 Å, a ordem de ligação fica menor que 0,5 e continua a diminuir conforme a evolução do MEP aumenta a distância interatômica. Este constante aumento demonstra que a coordenada intrínseca proposta no cálculo é demasiadamente favorável energeticamente para que outro caminho fosse tomado em fase gasosa.

Tabela 7: Ordens de ligação de Mayer

Distância C-Cl (Å)	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3
Ordem de ligação	1,021	0,989	0,879	0,801	0,665	0,499	0,428
Distância C-Cl (Å)	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	-
Ordem de ligação	0,372	0,337	0,301	0,188	0,172	0,165	-

A análise de ordem de ligação de Mayer considera as matrizes densidade dos átomos e a matriz de sobreposição entre eles. Assim, por serem originadas da função e onda CASSCF, a análise complementar através deste método nos traz informações de alta precisão quanto à interação interatômica em questão, uma vez que apresenta fácil interpretação através dos valores esperados de 1, 2 ou 3 para ligações simples, duplas e triplas, respectivamente.

A análise MEP conseguiu traçar o perfil de diminuição de energia até onde a ligação carbono-cloro atinge o comprimento de 2,8 Å. A partir deste ponto, uma otimização geométrica foi calculada minimizando a diferença de energia entre o primeiro estado excitado singlete e o estado fundamental, de forma a verificar a existência de uma intersecção cônica nas redondezas, pois o perfil de aumento de energia do estado fundamental direcionava para esta possibilidade. A confirmação de uma possível intersecção cônica foi feita através da otimização de geometria com CASSCF(10,10) direcionado para encontrar uma diferença nula entre os dois primeiros estados singlete. O ponto 2,9 Å, observado na **Tabela 7** condiz com a conformação obtida neste novo cálculo.

Ao passo que a análise MEP evoluía, diversos pontos ao longo da coordenada de reação foram sendo extraídos para cálculos *Single Point* (cálculos de energia) utilizando MS(6)-CASPT2(14,14), para avaliar o comportamento fotofísico ao longo da evolução geométrica, de acordo com a coordenada de comprimento da ligação carbono-cloro. Começou-se pela geometria do estado fundamental, onde a conformação exibe uma

ligação carbono-cloro com comprimento de 1,74 Å, conforme **Figura 14** e avançando cerca de 0,1 Å.

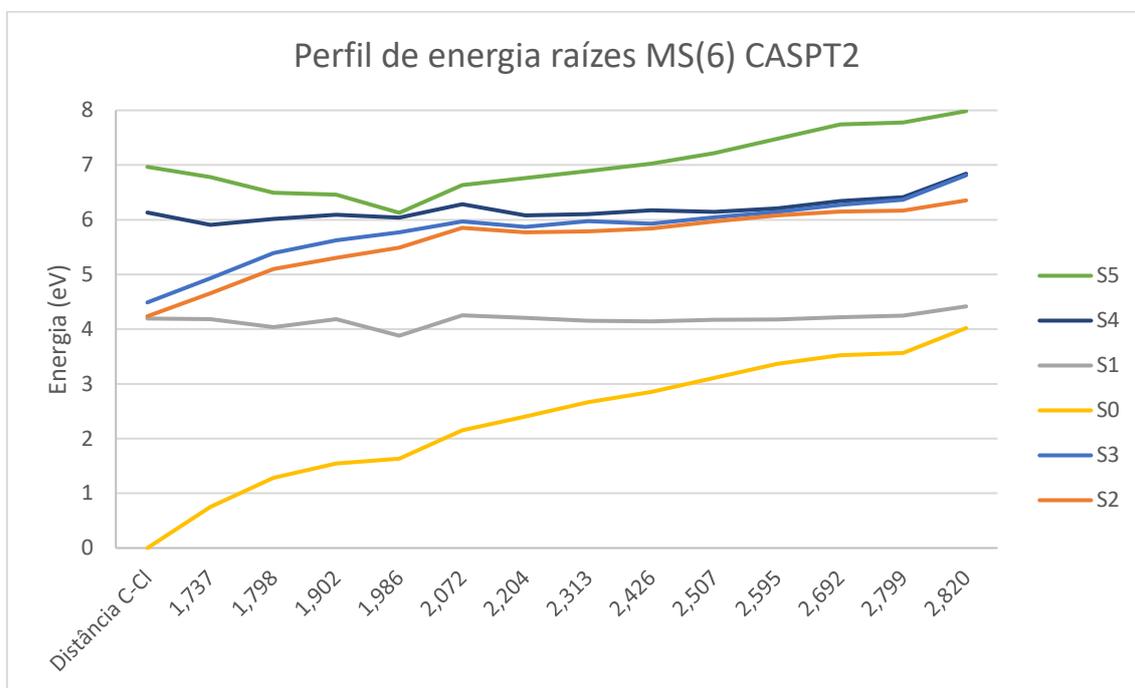


Figura 14: Curvas de energia potencial do Diclofenaco obtidas com MS(6)-CASPT2 (14,14)

Analisando o perfil das curvas de energia potencial é possível verificar que a diferença de energia entre o estado fundamental e o primeiro estado excitado diminui constantemente. É importante notar que o último ponto da curva, apesar de ter uma energia levemente maior que o primeiro estado excitado, é o ponto encontrado para a intersecção cônica, após a otimização da geometria com CASSCF(10,10). Por não considerar a energia de correlação dinâmica, é possível observar uma diferença de energia, na ordem de 0,5 eV na curva obtida pelo cálculo MS(6)CASPT2(14,14). O custo computacional torna inviável uma otimização geométrica através do método CASPT2 com um espaço ativo deste porte, portanto este ponto foi considerado como a intersecção cônica da curva de energia entre os estados fundamental e primeiro estado excitado singleto do Diclofenaco.

A absorção de energia ocorre a partir de uma transição eletrônica de caráter ${}^1\pi\pi^*$ para o S_3 e, após a relaxação da geometria, o sistema atinge o primeiro estado excitado, também de caráter ${}^1\pi\pi^*$. Para que a dissociação ocorra, no entanto, espera-se que em dado momento exista uma transferência eletrônica de um orbital π^* (populado após a transição)

para um orbital σ^* , de forma a romper a ligação carbono-cloro. Para isto, os orbitais que participam da configuração que descreve o primeiro estado excitado foram renderizados e podem ser observados na **Figura 15**. Os demais orbitais pertencentes ao espaço ativo podem ser conferidos nas **Figuras S1-13**, do anexo.

Acompanhando a primeira parte da **Figura 15** é possível verificar que há uma diferença entre o orbital virtual participante da configuração dominante logo ao aumentar a ligação de 1,7 para 1,8 Å. Isto ocorre, pois nos primeiros passos MEP houve um reordenamento dos níveis energéticos e, conseqüentemente, dos orbitais que descrevem cada estado excitado. Assim que a coordenada evolui, aumentando ainda mais o comprimento da ligação, os orbitais g' e j' voltam a fazer parte da configuração que descreve o primeiro estado excitado e se mantém até o final do cálculo.

Analisando os orbitais conforme a distância entre os átomos de carbono e cloro aumenta, à medida que a dissociação ocorre, a configuração de caráter $^1\pi\pi^*$ do estado excitado, responsável pela descrição do primeiro estado excitado e evolução geométrica, lentamente passa a ser descrita não apenas por um orbital virtual π^* , mas também por uma contribuição do orbital p do átomo de cloro, que a seguir toma forma do orbital σ^* da ligação C-Cl. Isso indica que o estado inicialmente excitado é rapidamente despovoado quando encontra um estado $\pi\text{-}\sigma^*$. Podemos ver que existe uma transição eletrônica do orbital π ao orbital π^* e posteriormente ao orbital σ^* , levando à diminuição da ordem de ligação e dissociação completa da ligação entre os átomos de carbono e cloro.

No momento caracterizado pelo menor intervalo de energia entre S_0 e S_1 (2,9 Å, na **Figura 15**), é possível identificar que o orbital j' demonstra ter perdido seu caráter σ^* (mais claramente nos pontos 2,2 e 2,3 Å), e que neste instante se assemelha muito com os dois orbitais p que originaram a ligação, encerrando a trajetória no estado excitado.

Após atingir a intersecção cônica, a relaxação da geometria partindo do estado excitado para o estado fundamental pode levar a dois caminhos distintos, sendo a primeira opção, a recuperação do sistema original, formando a molécula do Diclofenaco. Para a avaliação da segunda opção, onde o átomo de cloro tende a continuar o afastamento, uma nova evolução geométrica MEP foi feita, aumentando manualmente a distância do átomo de cloro e relaxando a geometria no estado fundamental.

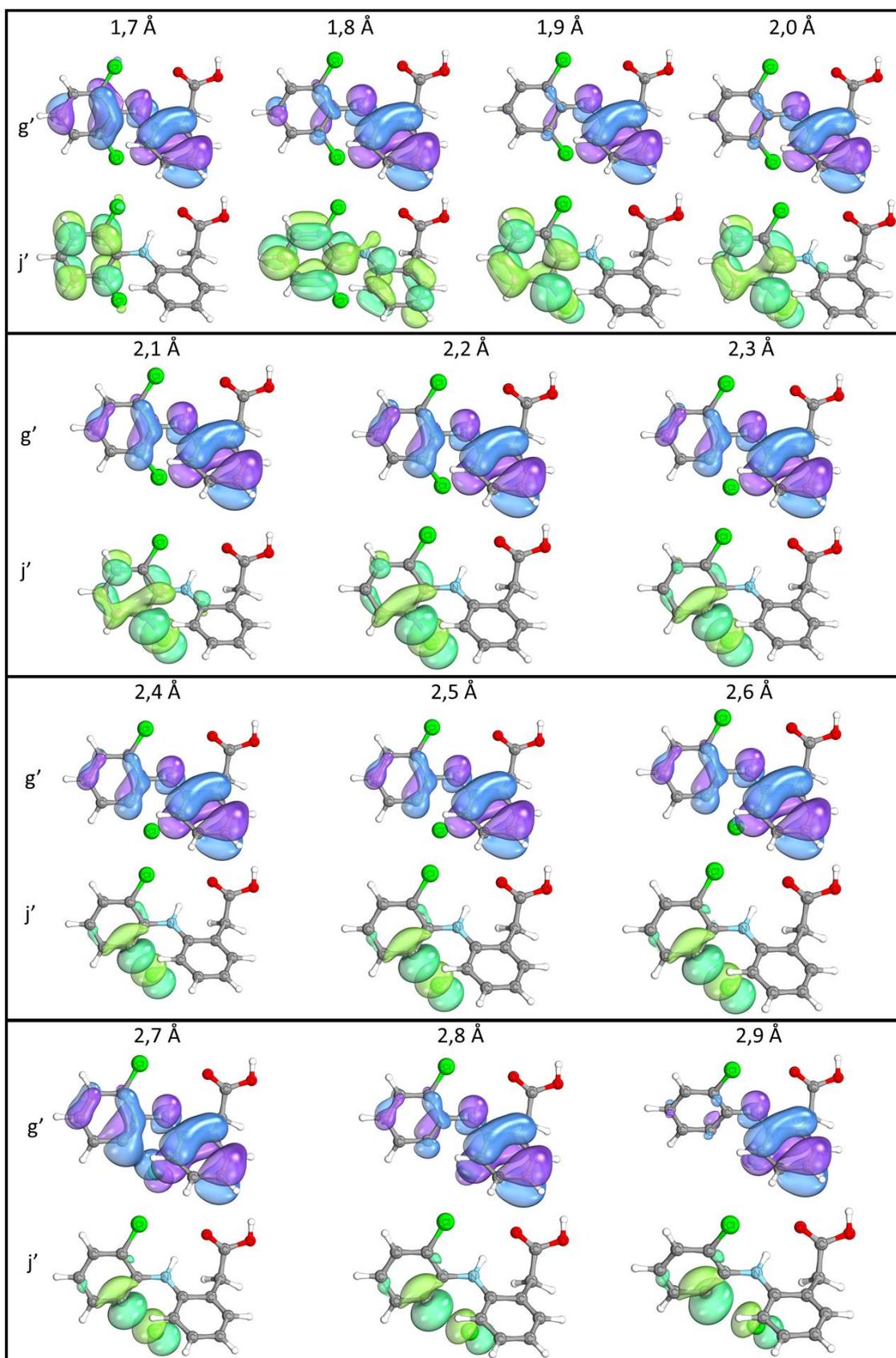


Figura 15: Orbitais da configuração que descreve o primeiro estado singlete excitado. Os orbitais foram nomeados g' e j' para manter a nomenclatura do espaço ativo da Figura 10.

O produto principal observado experimentalmente prevê a saída de um átomo de cloro e de um átomo de hidrogênio. Os resultados obtidos em solução aquosa podem mascarar a influência de um solvente que pode ser crucial ou não, levando muitas vezes à dúvida quanto ao mecanismo, se este ocorresse em fase gasosa, como no presente trabalho. O mecanismo proposto (em fase gasosa e considerando que a influência do solvente não é crucial), é que o sistema, após a dissociação do átomo de cloro e desativação através da passagem pela intersecção cônica, rompa a interação com o cloro e este consiga interagir de forma forte o suficiente para que a ligação entre hidrogênio e carbono do anel vizinho seja rompida, com consequente formação do anel de cinco membros do grupo carbazol, liberando uma molécula de HCl.

A partir do cálculo MEP além da intersecção cônica, cálculos *Single Point* MS(6)-CASPT2(14,14) foram feitos de forma a verificar o perfil de energia. A **Figura 16** mostra em destaque a região da intersecção cônica entre os estados fundamental e primeiro excitado.

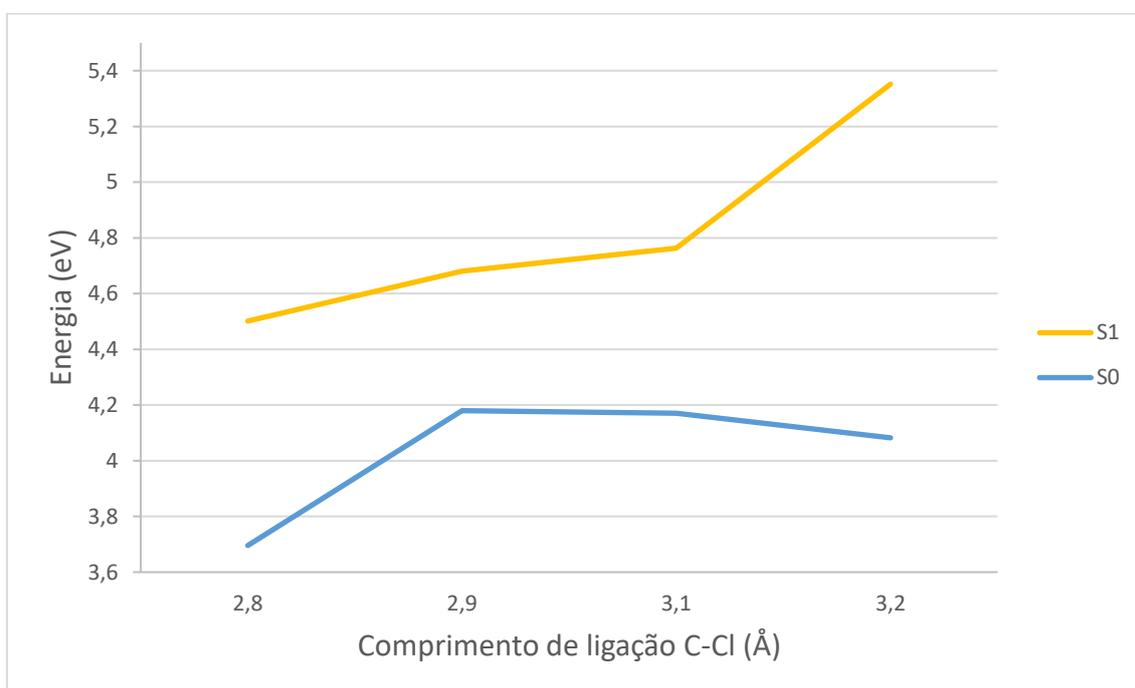


Figura 16: Curvas de energia potencial do S₀ e S₁ na redondeza da intersecção cônica.

O grande aumento no intervalo entre os estados ajuda na caracterização da intersecção cônica. A diminuição de energia no estado fundamental indica que é um

caminho favorável, mas com ganho energético na ordem de apenas 0,1 eV com o aumento de 0,3 Å no comprimento de ligação, em contraste com a diminuição de cerca de 0,5 eV quando a ligação é reconstituída em 0,1 Å. O aumento da ligação, sendo ainda a principal coordenada intrínseca de ganho energético, indica também que o átomo de cloro continua se afastando da molécula, levando ao entender que a saída do hidrogênio não é, ao menos diretamente, relacionada com a dissociação da ligação carbono-cloro.

Em conjunto com os dados da **Tabela 7**, as cargas parciais para os átomos de cloro foram analisadas de forma a esclarecer a espécie dissociada. A **Tabela 8** dispõe os dados obtidos desta última análise.

Tabela 8: Cargas parciais dos átomos de cloro conforme evolução MEP.

d C-Cl (Å)	cloro 1	cloro 2	Estado de referência
1,7	-0,131	-0,120	S ₁
1,8	-0,152	-0,131	S ₁
1,9	-0,220	-0,135	S ₁
2,0	-0,263	-0,129	S ₁
2,1	-0,314	-0,111	S ₁
2,2	-0,406	-0,100	S ₁
2,3	-0,438	-0,100	S ₁
2,4	-0,452	-0,097	S ₁
2,5	-0,459	-0,096	S ₁
2,6	-0,465	-0,092	S ₁
2,7	-0,466	-0,095	S ₁
2,8	-0,579	-0,097	S ₁
2,9	-0,583	-0,097	IC
3,0	-0,584	-0,099	S ₀
3,1	-0,574	-0,105	S ₀
3,2	-0,477	-0,123	S ₀

d_{C-Cl} é a distância que marca a evolução do MEP em Ångströms. cloro 1 é o átomo que tem a ligação dissociada e cloro 2 é o segundo átomo de cloro, para referência. IC é a intersecção cônica.

É possível ver que ainda com a conformação do estado fundamental, os átomos de cloro são praticamente neutros, com um pequeno acúmulo de carga (esperado pela característica do átomo em uma molécula neutra como o Diclofenaco). Conforme a evolução do MEP ocorre, o átomo que tem a ligação dissociada (cloro 1) acumula uma maior carga parcial até o encontro da intersecção cônica (2,9 Å), em contraste com o cloro

que não sofre significativa variação. Isto pode ser interpretado de forma que a presença de um solvente polar com uma atuação ativa para a solvatação do íon que está sendo formado é de grande importância, indicando que não é formado um radical nesta etapa, conforme proposto anteriormente. É de se esperar que a remoção do hidrogênio na etapa de fechamento do anel Carbazol siga um processo similar.

6 Conclusões

Neste trabalho foi apresentada análise fotofísica e fotoquímica da molécula ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acético (Diclofenaco) em fase gasosa, baseada em resultados obtidos através de cálculos multiconfiguracionais, abrindo espaço também para discussão sobre os eventos após a excitação, envolvendo os eventos que dão origem à dissociação em estado excitado da molécula, e aproveitando para trazer diferentes formas de abordagem de trabalhos de fotodissociação de sistemas mais complexos.

A metodologia MEP se mostrou uma grande aliada para trabalhos que visam definir a melhor rota de desativação de uma molécula, em alternativa à utilização de coordenadas intrínsecas definidas, pois considera como prioridade a estabilização energética, sem a obrigatoriedade de um foco de análise prévio, permitindo uma análise livre de sistemas tanto no estado fundamental, quanto no estado excitado. A utilização de um espaço ativo reduzido para avaliar a evolução geométrica (uma das etapas mais custosas deste trabalho) foi considerada adequada e essencial para o andamento do trabalho.

Apresentou-se uma abordagem para a seleção de espaços ativos que almejou garantir que a escolha fosse baseada em cálculos prévios, uma vez que o próprio método não dispõe de uma forma correta e definitiva, ou específica de escolha de orbitais. A redução partindo de um espaço ativo ideal, apesar de trabalhosa, garante que esta pode ser seguida para qualquer tipo de sistema, mas principalmente para sistemas mais complexos como o alvo do trabalho.

A utilização do espaço ativo intermediário utiliza o entendimento que diversos espaços ativos podem ser estáveis e adequados, contanto que sejam construídos com cuidado. A metodologia CASPT2, no software utilizado, ainda sofre com alguns fatores limitantes como o tamanho do espaço ativo e a necessidade de muita memória alocada para o cálculo. Alternativas para cálculos de caráter multiconfiguracional, como métodos estocásticos,⁷⁴ que consideram apenas parte das configurações possíveis são promessas com grande potencial futuro, mas ainda se encontram em desenvolvimento.

A molécula do Diclofenaco, em fase gasosa, ao absorver energia necessária para a excitação eletrônica, atinge o terceiro estado excitado, em uma transição de caráter $^1\pi\pi^*$, com rápida relaxação ao primeiro estado excitado, que assume caráter $^1\pi\sigma^*$. Neste último acontece o rompimento da ligação carbono-cloro de um dos anéis conjugados e é

considerado um estado dissociativo pela ausência de um mínimo de energia em sua curva de energia potencial, com a exceção de uma intersecção cônica com o estado fundamental, onde ocorre o decaimento não-radiativo (conversão interna). Os resultados experimentais que observam alta taxa de degradação da molécula do Diclofenaco em meio aquoso, indicam que a influência do solvente é de crucial importância para a dissociação do átomo de cloro e átomo de hidrogênio, abrindo a possibilidade da formação do grupo carbazol e obtenção do fotoproduto esperado.

7 Perspectivas futuras

Pelo alto custo computacional, a análise dos tripletos através de cruzamento intersistemas foi desconsiderada com base na confirmação com os resultados experimentais e literatura prévia sobre acoplamento spin-órbita. O tratamento de tripletos é desejável para eliminar quaisquer outras possibilidades não cobertas no presente trabalho, portanto uma simulação utilizando métodos híbridos QM/MD contendo estados singletos e tripletos seria o ideal para a conclusão do estudo.

Como alternativa aos métodos utilizados, é de interesse do grupo utilizar novas metodologias emergentes. Alguns resultados prévios dos níveis de energia com o método semi-estocástico de configuração de interação (*Semistochastic Heat-Bath Configuration Interaction Method - SHCI*)⁷⁴ e baseados em DFT foram feitos no início do estudo, mas tiveram de ser interrompidos por estarem em desenvolvimento. Estudar a fotoquímica de sistemas complexos como o Diclofenaco está no foco do grupo e o desenvolvimento de metodologias que consigam trazer resultados de alta precisão com menor custo computacional deve ser estimulado.

8 Referências

1. Koumaki, E.; Mamais, D.; Noutsopoulos, C.; Nika, M. C.; Bletsou, A. A.; Thomaidis, N. S.; Eftaxias, A.; Stratogianni, G., Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: The effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photodegradation by-products. *Chemosphere* **2015**, *138*, 675-81.
2. Montagner, C.; Sodré, F.; Acayaba, R.; Vidal, C.; Campestrini, I.; Locatelli, M.; Pescara, I.; Albuquerque, A.; Umbuzeiro, G.; Jardim, W., Ten Years-Snapshot of the Occurrence of Emerging Contaminants in Drinking, Surface and Ground Waters and Wastewaters from São Paulo State, Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2018**.
3. Pena-Guzman, C.; Ulloa-Sanchez, S.; Mora, K.; Helena-Bustos, R.; Lopez-Barrera, E.; Alvarez, J.; Rodriguez-Pinzon, M., Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management* **2019**, *237*, 408-423.
4. Ghesti Pivetta, G.; do Carmo Cauduro Gastaldini, M., Presence of emerging contaminants in urban water bodies in southern Brazil. *Journal of Water and Health* **2019**, *17*, 329-337.
5. Sauvé, S.; Desrosiers, M., A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal* **2014**, *8*, 1-7.
6. Küster, A.; Adler, N., Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2014**, *369*, 20130587.
7. Gavrilescu, M.; Demnerová, K.; Aamand, J.; Agathos, S.; Fava, F., Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology* **2015**, *32*, 147-156.
8. Ebele, A. J.; Abou-Elwafa Abdallah, M.; Harrad, S., Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants* **2017**, *3*, 1-16.
9. Vargas-Berrones, K.; Bernal-Jacome, L.; Diaz de Leon-Martinez, L.; Flores-Ramirez, R., Emerging pollutants (EPs) in Latin America: A critical review of understudied EPs, case of study -Nonylphenol. *The Science of the Total Environment* **2020**, *726*, 138493.
10. Stumpf, M.; Ternes, T. A.; Wilken, R.-D.; Rodrigues, S. V.; Baumann, W., Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment* **1999**, *225*, 135-141.
11. Gomes, M. P.; Rocha, D. C.; Moreira de Brito, J. C.; Tavares, D. S.; Marques, R. Z.; Soffiatti, P.; Sant'Anna-Santos, B. F., Emerging contaminants in water used for maize irrigation: Economic and food safety losses associated with ciprofloxacin and glyphosate. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2020**, *196*, 110549.
12. Keen, O. S.; Thurman, E. M.; Ferrer, I.; Dotson, A. D.; Linden, K. G., Dimer formation during UV photolysis of diclofenac. *Chemosphere* **2013**, *93*, 1948-56.
13. Eriksson, J.; Svanfelt, J.; Kronberg, L., A photochemical study of diclofenac and its major transformation products. *Photochemistry and Photobiology* **2010**, *86*, 528-32.
14. Kovacic, M.; Juretic Perisic, D.; Biosic, M.; Kusic, H.; Babic, S.; Loncaric Bozic, A., UV photolysis of diclofenac in water; kinetics, degradation pathway and environmental aspects. *Environmental Science and Pollution Research International* **2016**, *23*, 14908-17.

15. Wang, Y.; Roddick, F. A.; Fan, L., Direct and indirect photolysis of seven micropollutants in secondary effluent from a wastewater lagoon. *Chemosphere* **2017**, *185*, 297-308.
16. Epold, I.; Dulova, N.; Trapido, M., Degradation of diclofenac in aqueous solution by homogeneous and heterogeneous photolysis. *Journal of Environmental Engineering and Ecological Science* **2012**, *1*, 3.
17. Ahmad, I.; Ahmed, S.; Anwar, Z.; Sheraz, M. A.; Sikorski, M., Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *International Journal of Photoenergy* **2016**, *2016*, 1-19.
18. Bani-Yaseen, A. D., Computational insights into the photocyclization of diclofenac in solution: effects of halogen and hydrogen bonding. *Physical Chemistry Chemical Physics : PCCP* **2016**, *18*, 21322-30.
19. Kuster, A.; Adler, N., Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **2014**, *369*.
20. Ahmad, I.; Hussain, W.; Fareedi, A. A., Photolysis of cyanocobalamin in aqueous solution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1992**, *10*, 9-15.
21. Fasani, E.; Barberis Negra, F.; Mella, M.; Monti, S.; Albin, A., Photoinduced C-F bond cleavage in some fluorinated 7-amino-4-quinolone-3-carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 5388-5395.
22. Albin, A.; Monti, S., Photophysics and photochemistry of fluoroquinolones. *Chemical Society Reviews* **2003**, *32*, 238-250.
23. Sadana, G. S.; Ghogare, A. B., Mechanistic studies on photolytic degradation of nifedipine by use of ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics* **1991**, *70*, 195-199.
24. Majeed, I. A.; Murray, W. J.; Newton, D. W.; Othman, S.; Al-turk, W. A., Spectrophotometric study of the photodecomposition kinetics of nifedipine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1987**, *39*, 1044-1046.
25. Fabre, H.; Ibork, H.; Lerner, D. A., Photodegradation kinetics under UV light of aztreonam solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1992**, *10*, 645-650.
26. Rizzo, L.; Meric, S.; Kassinos, D.; Guida, M.; Russo, F.; Belgiorno, V., Degradation of diclofenac by TiO₂ photocatalysis: UV absorbance kinetics and process evaluation through a set of toxicity bioassays. *Water Research* **2009**, *43*, 979-988.
27. Blancafort, Luís, Photochemistry and Photophysics at Extended Seams of Conical Intersection. *Chem Phys Chem* **2014**, *15*, 3166-3181.
28. <https://www.drugs.com/diclofenac.html>. 2020.
29. <https://www.drugs.com/pro/dyloject-injection.html>. (02/06/2020),
30. Castro, W.; Oliveira, M.; Nunan, E.; Campos, L., Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Farm* **2005**, *86*, 45-50.
31. <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2591.pdf>. (25/06/2021)
32. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac#section=Structures>. (21/06/2021)
33. <https://www.interfarma.org.br/noticias/1617>. (29/05/2020)
34. Epold, I.; Dulova, N.; Trapido, M., Degradation of diclofenac in aqueous solution by homogeneous and heterogeneous photolysis. *Journal of Environmental Engineering and Ecological Science*, <http://dx.doi.org/10.7243/2050-1323-1-3> **2012**.
35. Cinar, S. A.; Ziylan-Yavaş, A.; Catak, S.; Ince, N. H.; Aviyente, V., Hydroxyl radical-mediated degradation of diclofenac revisited: a computational approach to

assessment of reaction mechanisms and by-products. *Environmental Science and Pollution Research* **2017**, *24*, 18458-18469.

36. Liang, J.; Zhang, W.; Zhao, Z.; Liu, W.; Ye, J.; Tong, M.; Li, Y., Different degradation mechanisms of carbamazepine and diclofenac by single-atom Barium embedded g-C₃N₄: the role of photosensitization-like mechanism. *Journal of Hazardous Materials* **2021**, *416*, 125936.

37. Broglie, L. d., Recherches sur la théorie des quanta. *Ann. Phys.* **1924**, *3*.

38. Jensen, J. H., *Molecular Modeling Basics*. CRC Press 2010.

39. Oppenheimer, M. B. J. R., Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik* **1927**, *389*, 457-484.

40. Roos, B. O., Multiconfigurational quantum chemistry. In *Theory and Applications of Computational Chemistry*, Elsevier 2005; pp 725-764.

41. Szabo, A.; Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Courier Corporation 1996.

42. Alcácer, L., Introdução à Química Quântica Computacional. *energia* **2007**, *265*, 273.

43. Møller, C.; Plesset, M. S., Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Physical Review* **1934**, *46*, 618-622.

44. Roos, B., A new method for large-scale CI calculations. *Chemical Physics Letters* **1972**, *15*, 153-159.

45. Roos, B. O.; Taylor, P. R.; Sigbahn, P. E. M., A complete active space SCF method (CASSCF) using a density matrix formulated super-CI approach. *Chemical Physics* **1980**, *48*, 157-173.

46. Siegbahn, P. E. M., The complete active space SCF (CASSCF) method in a Newton-Raphson formulation with application to the HNO molecule. *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 2384.

47. Siegbahn, P.; Heiberg, A.; Roos, B.; Levy, B., A comparison of the super-CI and the Newton-Raphson scheme in the complete active space SCF method. *Physica Scripta* **1980**, *21*, 323.

48. Attila Szabo, N. S. O., *Modern Quantum Chemistry*. **1947**.

49. Bartlett, R. J., Many-Body Perturbation Theory and Coupled Cluster Theory for Electron Correlation in Molecules. *Annual Review of Physical Chemistry* **1981**, *32*, 359-401.

50. Cramer, C. J., *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. John Wiley & Sons 2013.

51. Aquilante, F.; Autschbach, J.; Baiardi, A.; Battaglia, S.; Borin, V. A.; Chibotaru, L. F.; Conti, I.; De Vico, L.; Delcey, M.; Fdez. Galván, I.; Ferré, N.; Freitag, L.; Garavelli, M.; Gong, X.; Knecht, S.; Larsson, E. D.; Lindh, R.; Lundberg, M.; Malmqvist, P. Å.; Nenov, A.; Norell, J.; Odellius, M.; Olivucci, M.; Pedersen, T. B.; Pedraza-González, L.; Phung, Q. M.; Pierloot, K.; Reiher, M.; Schapiro, I.; Segarra-Martí, J.; Segatta, F.; Seijo, L.; Sen, S.; Sergentu, D.-C.; Stein, C. J.; Ungur, L.; Vacher, M.; Valentini, A.; Veryazov, V., Modern quantum chemistry with [Open]Molcas. *The Journal of Chemical Physics* **2020**, *152*, 214117.

52. Fdez. Galván, I.; Vacher, M.; Alavi, A.; Angeli, C.; Aquilante, F.; Autschbach, J.; Bao, J. J.; Bokarev, S. I.; Bogdanov, N. A.; Carlson, R. K.; Chibotaru, L. F.; Creutzberg, J.; Dattani, N.; Delcey, M. G.; Dong, S. S.; Dreuw, A.; Freitag, L.; Frutos, L. M.; Gagliardi, L.; Gendron, F.; Giussani, A.; González, L.; Grell, G.; Guo, M.; Hoyer, C. E.; Johansson, M.; Keller, S.; Knecht, S.; Kovačević, G.; Källman, E.; Li Manni, G.; Lundberg, M.; Ma, Y.; Mai, S.; Malhado, J. P.; Malmqvist, P. Å.; Marquetand, P.; Mewes, S. A.; Norell, J.; Olivucci, M.; Oppel, M.; Phung, Q. M.; Pierloot, K.; Plasser, F.; Reiher,

- M.; Sand, A. M.; Schapiro, I.; Sharma, P.; Stein, C. J.; Sørensen, L. K.; Truhlar, D. G.; Ugandi, M.; Ungur, L.; Valentini, A.; Vancoillie, S.; Veryazov, V.; Weser, O.; Wesolowski, T. A.; Widmark, P.-O.; Wouters, S.; Zech, A.; Zobel, J. P.; Lindh, R., OpenMolcas: From Source Code to Insight. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2019**, *15*, 5925-5964.
53. Malmqvist, P. A.; Rendell, A.; Roos, B. O., The restricted active space self-consistent-field method, implemented with a split graph unitary group approach. *The Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94*, 5477-5482.
54. Veryazov, V. Multiconfigurational methods in MOLCAS. http://www.molcas.org/VV/mc_Beijing15.pdf (25/09/2020),
55. Andersson, K.; Malmqvist, P. A.; Roos, B. O.; Sadlej, A. J.; Wolinski, K., Second-order perturbation theory with a CASSCF reference function. *The Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94*, 5483-5488.
56. Andersson, K.; Malmqvist, P. Å.; Roos, B. O., Second-order perturbation theory with a complete active space self-consistent field reference function. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, *96*, 1218-1226.
57. Zobel, J. P.; Nogueira, J. J.; González, L., The IPEA dilemma in CASPT2. *Chemical Science* **2017**, *8*, 1482-1499.
58. Björn O Roos, R. L., Per Ake Malmqvist, Valera Veryazov, Per-Olof Widmark, *Multiconfigurational Quantum Chemistry*. 2016.
59. Dreuw, A.; Wormit, M., The algebraic diagrammatic construction scheme for the polarization propagator for the calculation of excited states. *WIREs Computational Molecular Science* **2015**, *5*, 82-95.
60. Schirmer, J., Beyond the random-phase approximation: A new approximation scheme for the polarization propagator. *Physical Review A* **1982**, *26*, 2395-2416.
61. Schirmer, J.; Trofimov, A. B., Intermediate state representation approach to physical properties of electronically excited molecules. *The Journal of Chemical Physics* **2004**, *120*, 11449-11464.
62. Sheppard, D.; Terrell, R.; Henkelman, G., Optimization methods for finding minimum energy paths. *J Chem Phys* **2008**, *128*, 134106.
63. Dunning, T. H., Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of Chemical Physics* **1989**, *90*, 1007-1023.
64. TURBOMOLE V7.0 2015, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH/TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>. 1989-2007.
65. Widmark, P.-O.; Malmqvist, P.-Å.; Roos, B. O., Density matrix averaged atomic natural orbital (ANO) basis sets for correlated molecular wave functions. *Theoretica Chimica Acta* **1990**, *77*, 291-306.
66. Toldo, J. M.; Barbatti, M.; Gonçalves, P. F. B., A three-state model for the photo-Fries rearrangement. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2017**, *19*, 19103-19108.
67. Gil, E. S.; de Araújo, B. B.; Gonçalves, P. F. B., CASPT2, CASSCF and non-adiabatic molecular dynamics (NAMD) studies on the low-lying electronic states of 1H-1,2,3-triazole photolysis. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2019**, *21*, 25809-25819.
68. Gil, E. S.; da Silva, C. B.; Nogara, P. A.; da Silveira, C. H.; da Rocha, J. B. T.; Iglesias, B. A.; Lüdtke, D. S.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S., Synthesis, photophysical characterization, CASSCF/CASPT2 calculations and CT-DNA interaction study of amino and azido benzazole analogues. *Journal of Molecular Liquids* **2020**, *297*, 111938.

69. Lu, T.; Chen, F., Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry* **2012**, *33*, 580-592.
70. Mayer, I., Bond order and valence indices: A personal account. *Journal of Computational Chemistry* **2007**, *28*, 204-221.
71. 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* **1990**, *11*, 361-373.
72. Knizia, G. IboView -- A program for chemical analysis. <http://www.iboview.org/index.html> (Acessado em 30/11/2020),
73. Borin, A. C.; Araújo, A. V. S. d., Tips on active space construction in multiconfigurational calculations: A case study. *Química Nova* **2015**, *38*, 738-748.
74. Sharma, S.; Holmes, A. A.; Jeanmairet, G.; Alavi, A.; Umrigar, C. J., Semistochastic Heat-Bath Configuration Interaction Method: Selected Configuration Interaction with Semistochastic Perturbation Theory. *J Chem Theory Comput* **2017**, *13*, 1595-1604.

9 Anexos

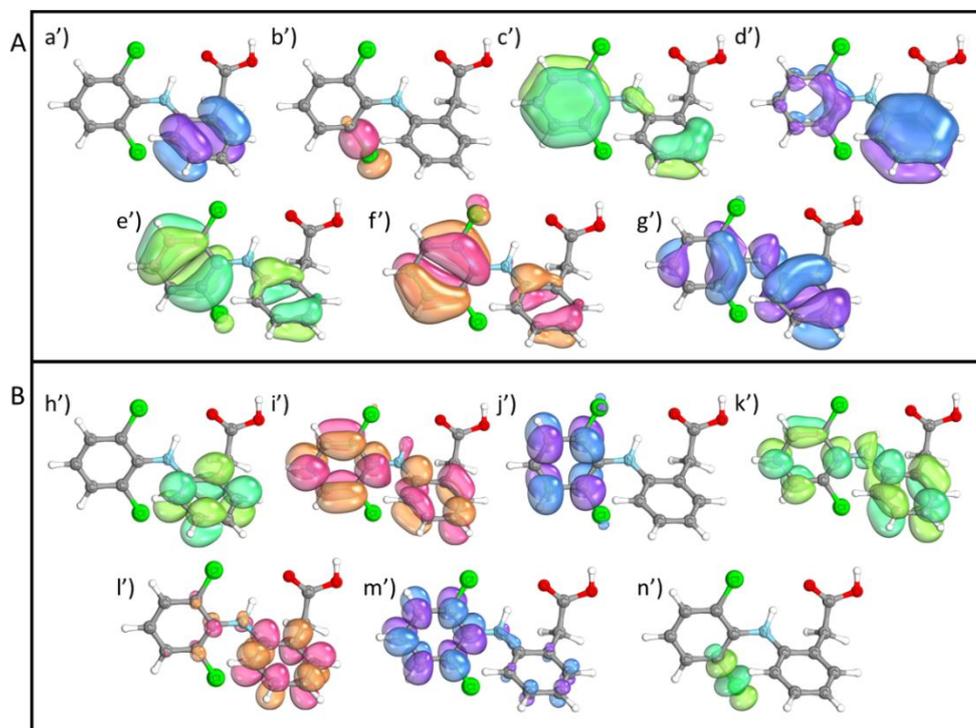


Figura S1: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 1,737 Å

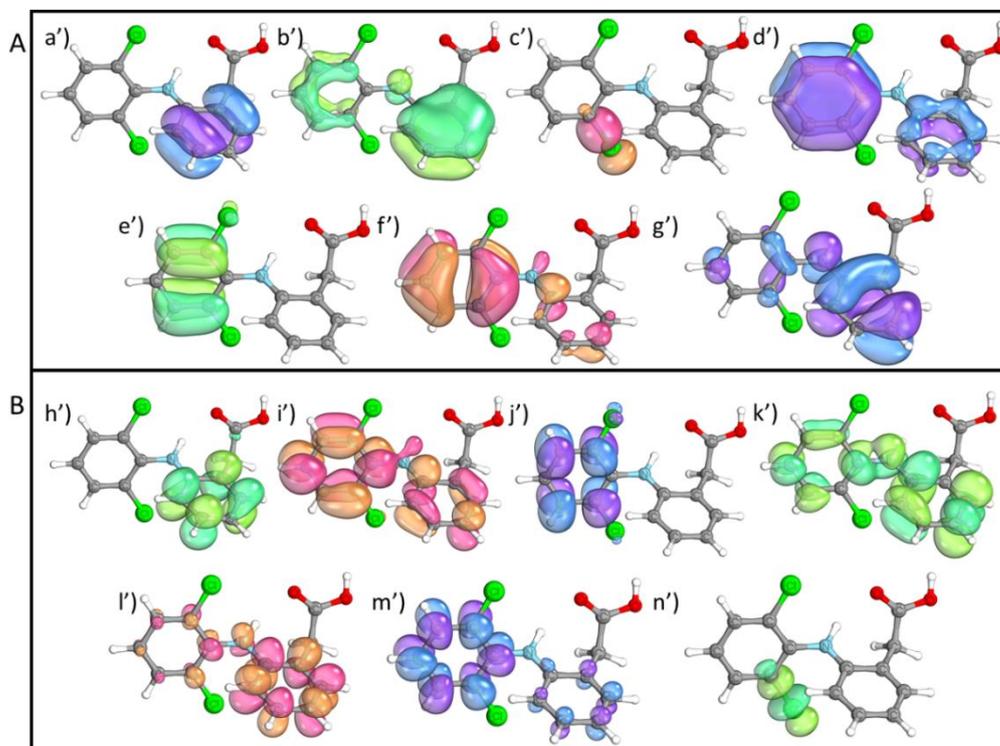


Figura S2: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 1,798 Å

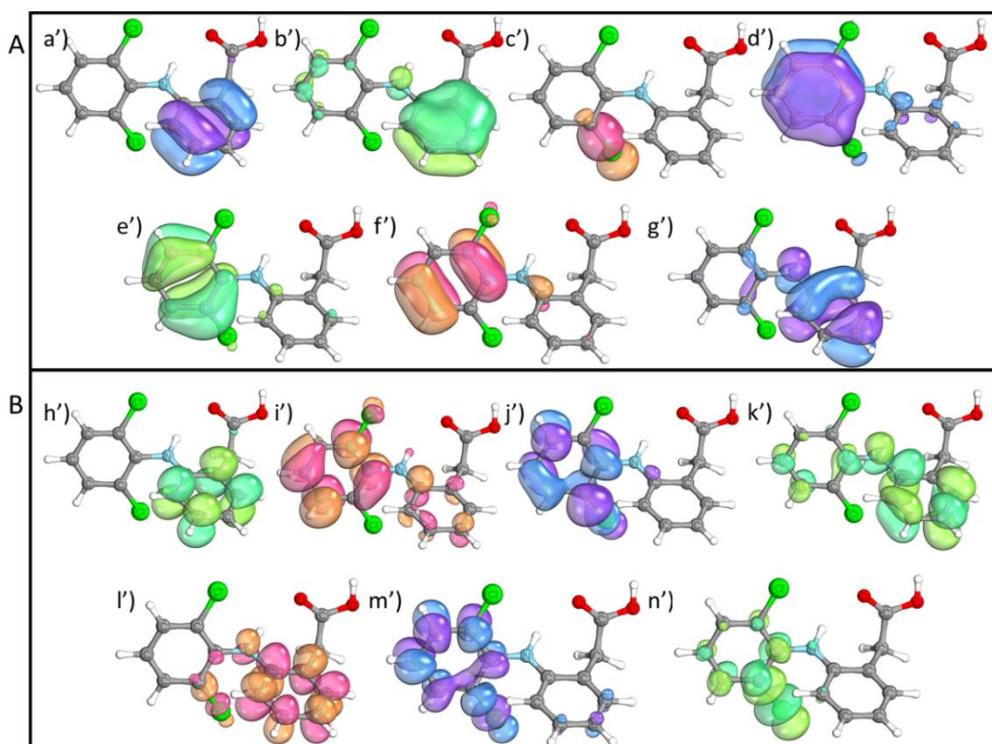


Figura S3: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 1,902 Å

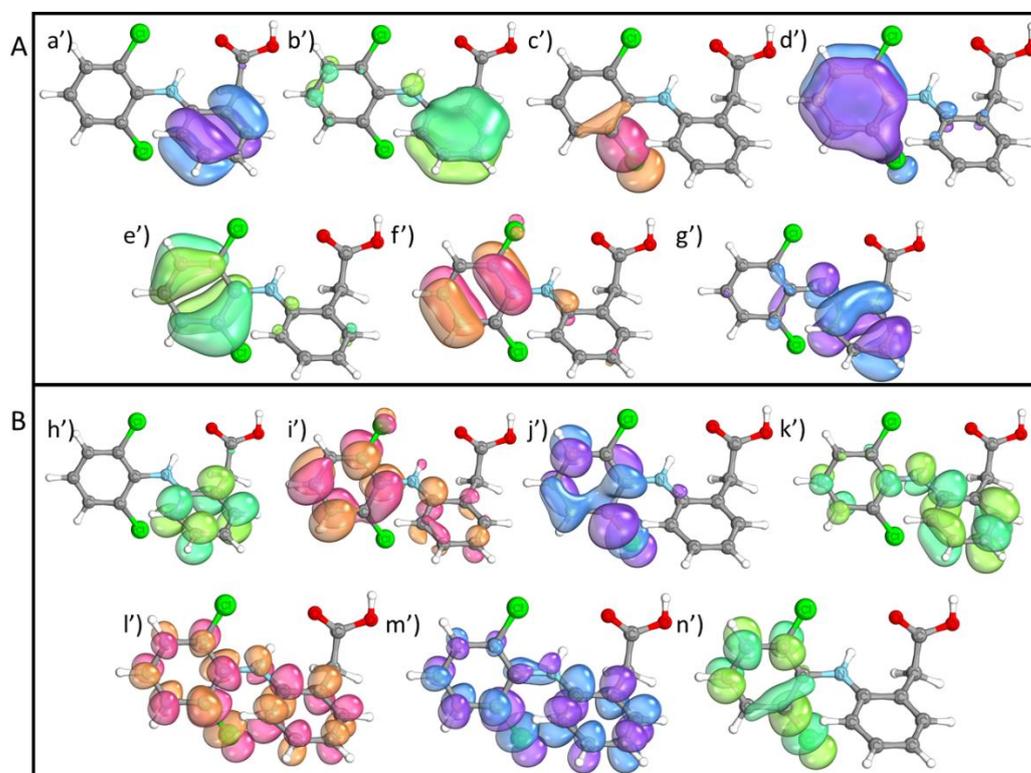


Figura S4: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 1,986 Å

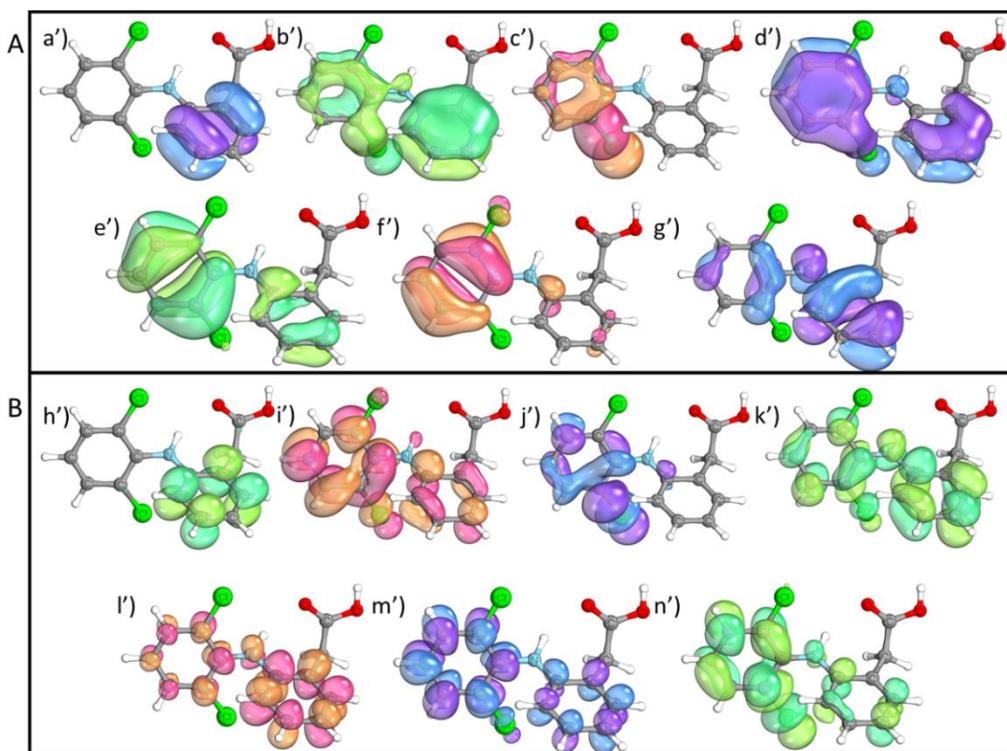


Figura S5: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,072 Å

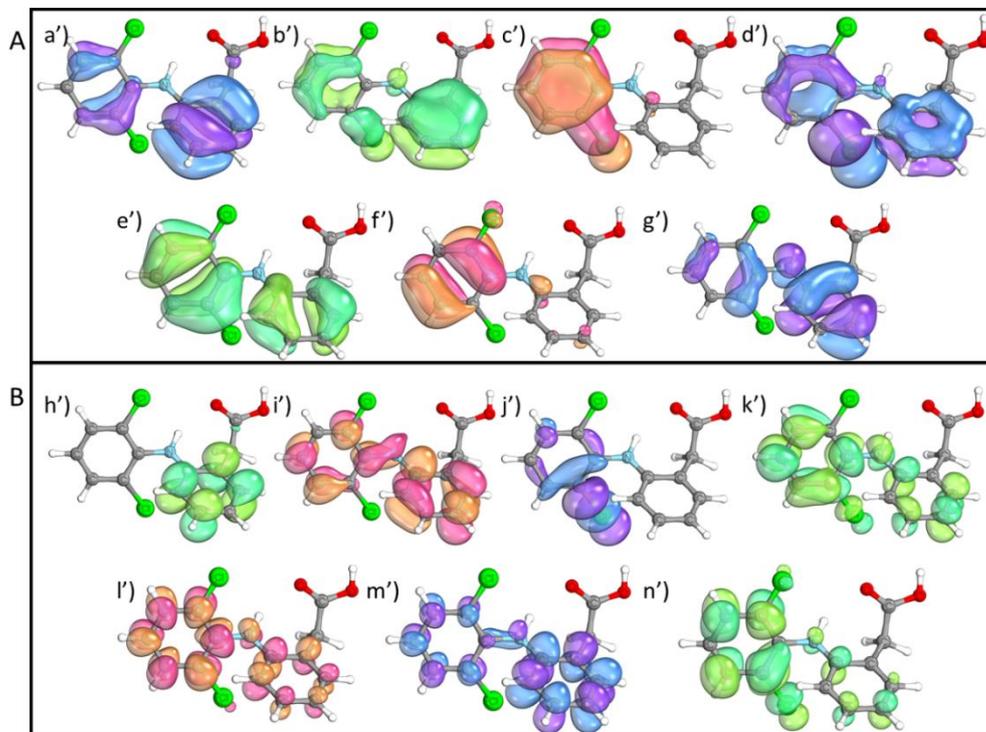


Figura S6: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,204 Å

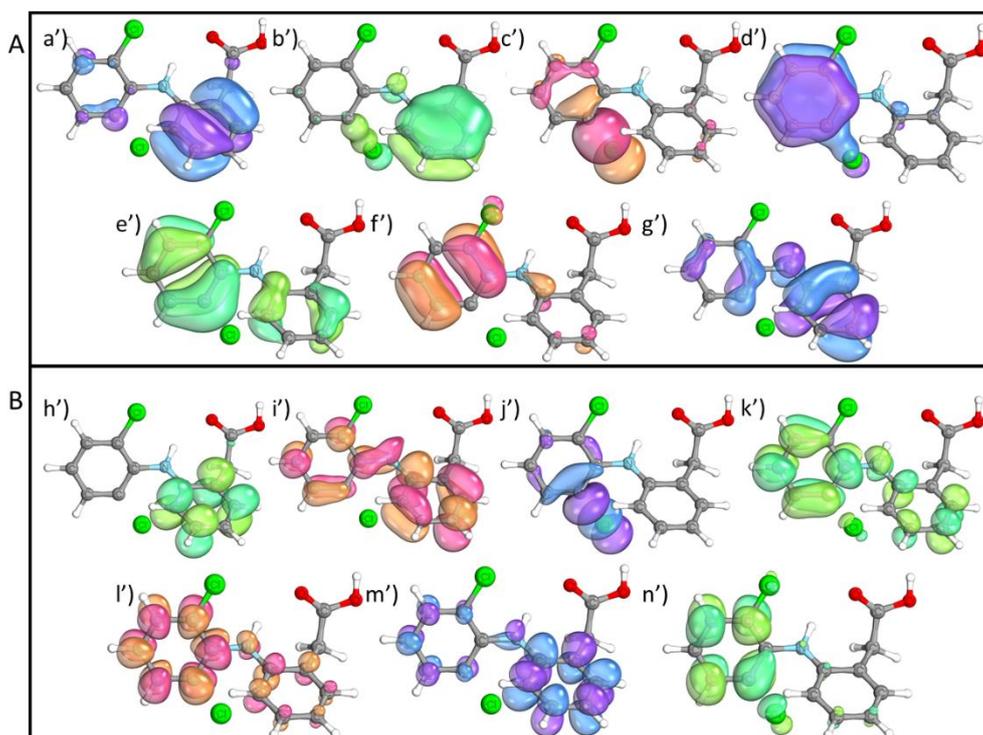


Figura S7: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,313 Å

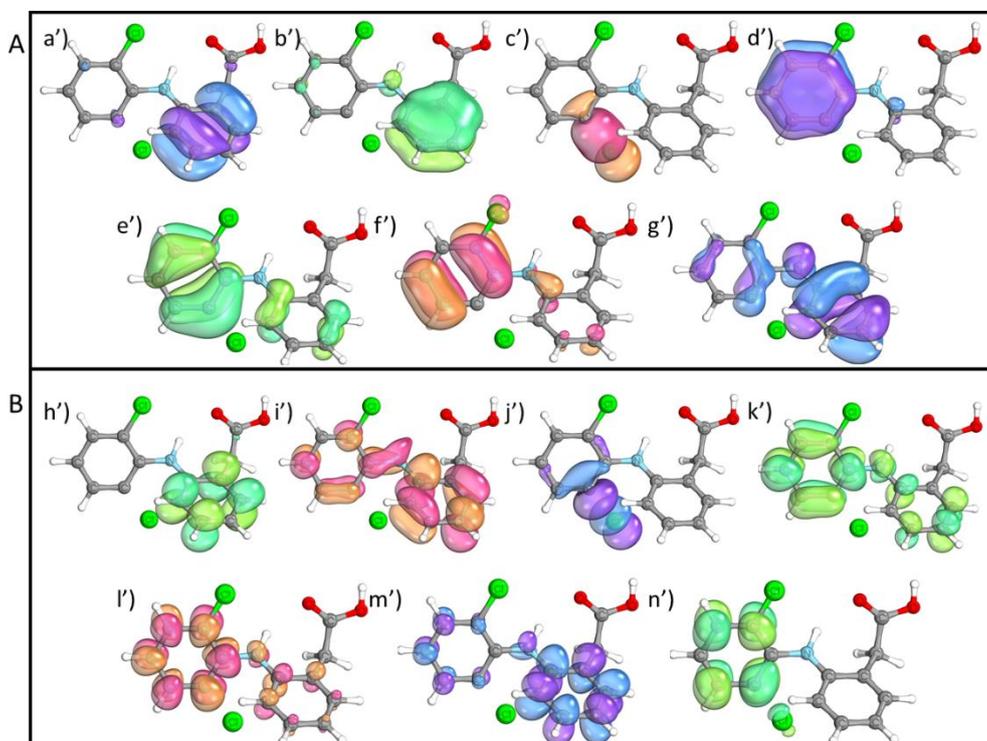


Figura S8: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,426 Å

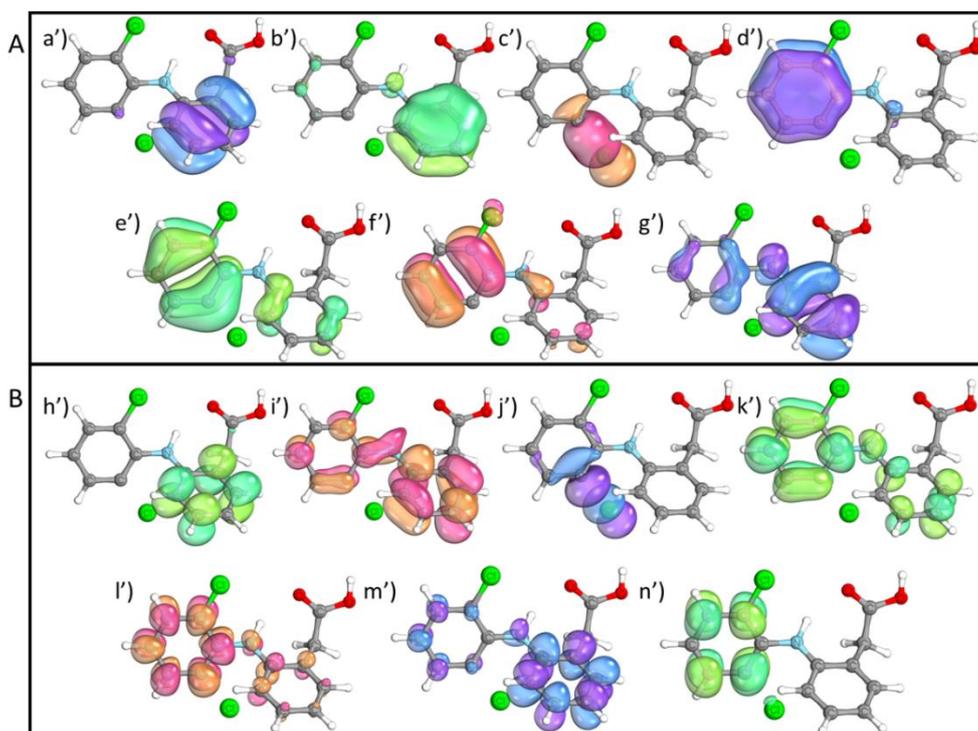


Figura S9: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,507 Å

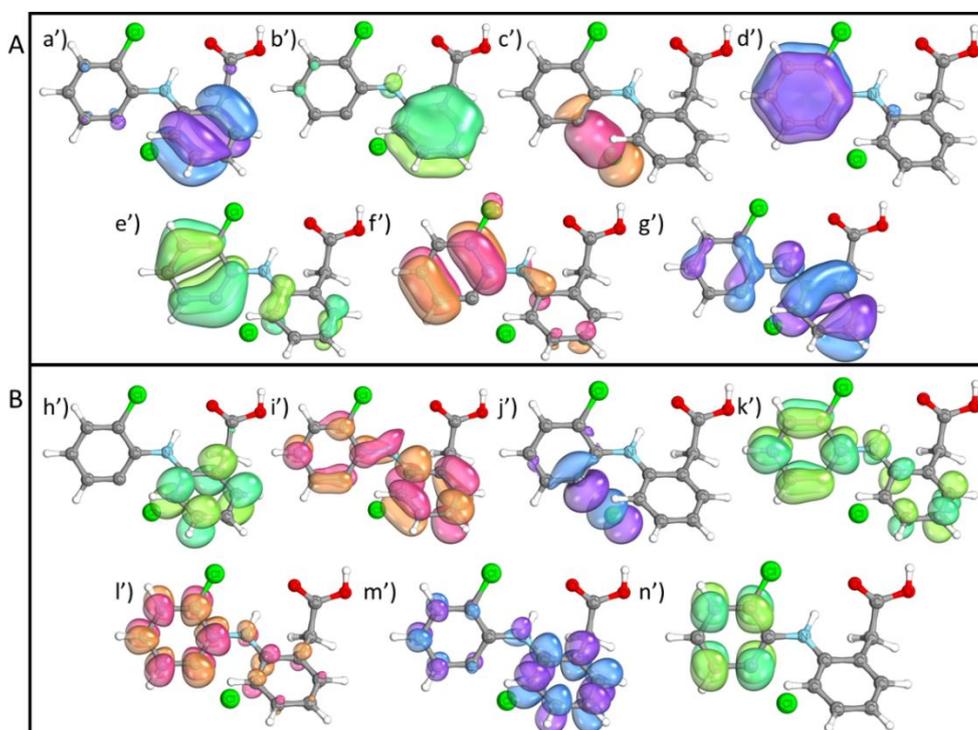


Figura S10: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,595 Å

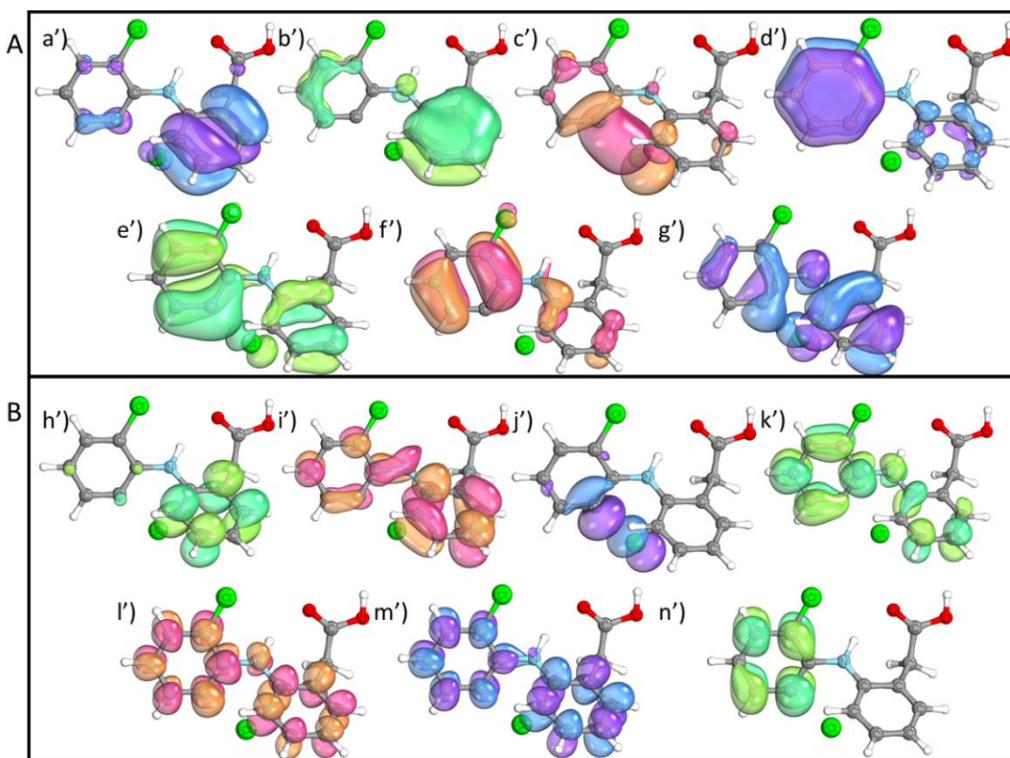


Figura S11: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,692 Å

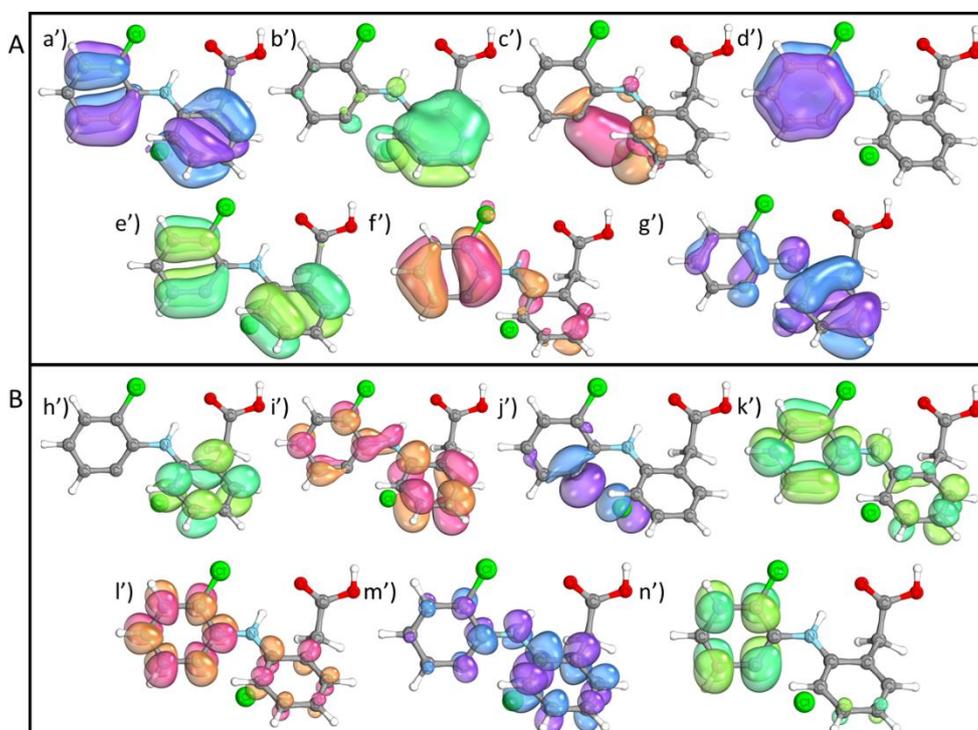


Figura S12: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 2,799 Å

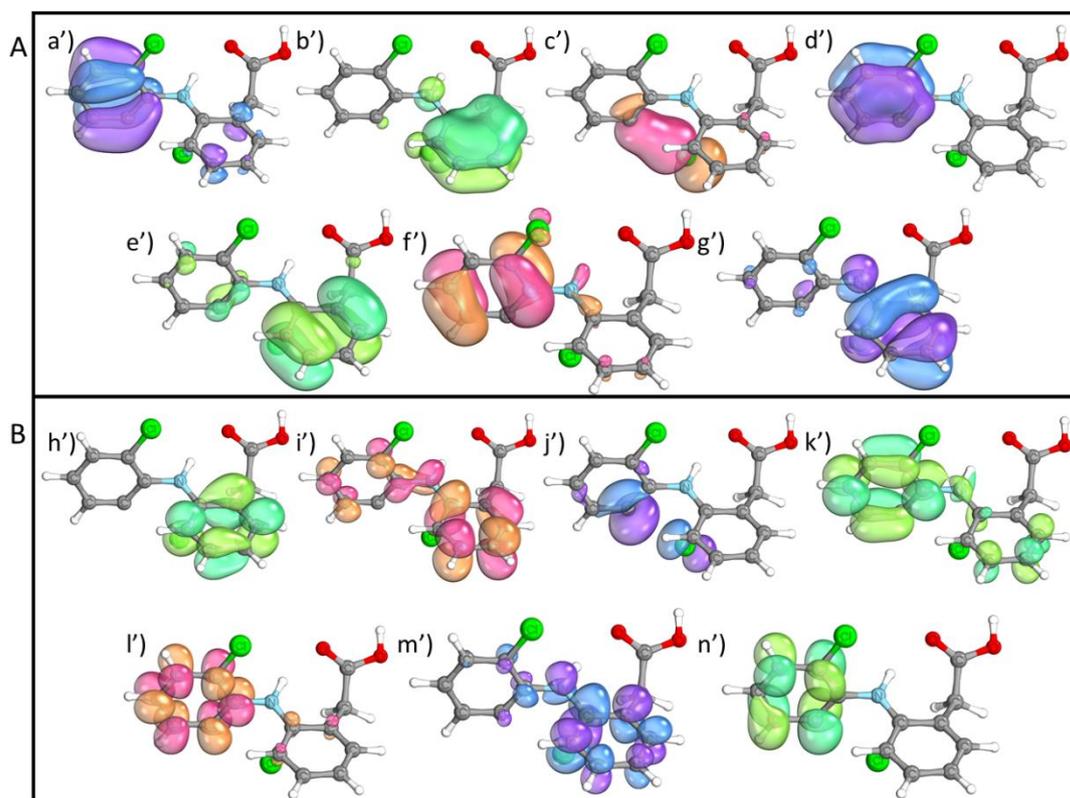


Figura S13: Espaço ativo obtido no cálculo SA-CASSCF(14,14), com 7 orbitais preenchidos (A) e 7 orbitais virtuais (B) no passo MEP correspondente a ligação carbono-cloro de comprimento 1,737 Å